

VIH - IP vs INNTI

Reconstitution immunitaire sous antiprotéases ou inhibiteurs non nucléosiques

Cécile Goujard

service de médecine interne, Hôpital de Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

Different degree of immune recovery using antiretroviral regimens with protease inhibitors or non-nucleosides
Barreiro P., Soriano V., Casas E., Gonzalez-Lahoz J.
AIDS, 2002, 16, 245-249

Selon les résultats d'une étude parue dans AIDS, les patients ayant un déficit immunitaire profond auraient une meilleure réponse immunologique avec un traitement comportant un IP par rapport à un traitement comprenant un INNTI, à niveau de réponse virologique équivalente.

Les inhibiteurs de protéase (IP) ont considérablement amélioré le pronostic de l'infection à VIH. Cependant, la fréquence des effets indésirables et la quantité de comprimés qu'ils imposent de prendre ont amené les médecins à favoriser des associations sans IP lorsque cela paraissait possible.

Les schémas thérapeutiques comportant des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) semblent présenter une efficacité similaire en termes d'obtention et de

maintien de la suppression virale mais peu d'études ont comparé le bénéfice immunologique entre les associations avec IP et celles avec INNTI. Un effet anti-apoptotique des IP sur les lymphocytes CD4 ayant récemment été rapporté, les auteurs de cette étude se sont posé la question d'un effet additionnel des IP sur la réponse immunologique comparé aux INNTI.

Les patients ont été sélectionnés sur un critère de réponse virologique défini par un ARN-VIH plasmatique <50 copies/ml trois mois après l'initiation d'une trithérapie comportant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), associés à un IP ou à un INNTI, ayant une réponse virologique persistante à douze mois. Ces patients "répondeurs" ont été appariés entre eux sur la charge virale et les CD4 à l'initiation du traitement. Deux groupes de 50 patients ont ainsi été analysés, dont 56% avaient été prétraités dans le groupe IP versus 24% dans le groupe INNTI. L'indinavir et la névirapine étaient les molécules les plus fréquemment prescrites (82% et 80% respectivement).

Les CD4 augmentaient dans les deux groupes, à $516/\text{mm}^3$ soit un gain de 260 dans le groupe IP *versus* $463/\text{mm}^3$ soit un gain de 221 dans le groupe INNTI (différence non significative). Les CD4 augmentaient rapidement durant les trois premiers mois de traitement (+41,8/mois) chez tous les patients, puis on observait une tendance pour une augmentation des CD4 plus importante sous IP (+15,2/mois) que sous INNTI (+10,4/mois) jusqu'à douze mois.

Dans un sous-groupe de 48 patients ayant moins de 300 CD4 à l'initiation du traitement, le niveau de CD4 augmentait plus chez les patients traités avec IP (de 153 à $433/\text{mm}^3$, soit +280 CD4) que chez ceux traités avec INNTI (de 145 à $300/\text{mm}^3$, soit +155 CD4). L'augmentation initiale des CD4 était identique pendant les trois premiers mois, avec ultérieurement une ascension de +17,1 CD4/mois sous IP et de +6,4 CD4/mois sous INNTI.

L'ascension initiale du taux de lymphocytes CD4 sous trithérapie antirétrovirale reflète la redistribution de lymphocytes mémoires des tissus périphériques au secteur sanguin. Il semble s'agir d'un phénomène passif directement lié à la puissance antivirale du traitement, qui apparaît identique dans les deux groupes de traitement dans cette étude.

Dans une seconde phase, l'ascension des lymphocytes est due à l'apparition de cellules naïves, provenant de sites thymiques et extra-thymiques. Elle est plus limitée que dans la première phase, chiffrée à +3 à +15 CD4/mois. Elle dépend de l'âge, avec une ascension supérieure chez les patients plus jeunes. La différence observée dans l'étude n'est pas liée à une différence

d'âge des patients entre les deux groupes. L'effet d'un traitement préalable n'est pas discuté par les auteurs, alors qu'un plus grand nombre de patients sont prétraités dans le groupe avec IP par rapport au groupe avec INNTI. L'absence de randomisation du traitement entre les deux groupes rend peut-être difficile ce type de comparaison, même si les caractéristiques des patients sont identiques dans les deux groupes.

L'hypothèse proposée par les auteurs est que l'effet anti-apoptotique des IP serait plus important chez les patients ayant des CD4 bas, présentant une activation cellulaire supérieure aux patients ayant des CD4 élevés, à niveau identique de réplication virale. Deux essais - l'étude COMBINE comparant nelfinavir et névirapine chez des patients naïfs de traitement et l'essai ACTG 364 comparant nelfinavir et éfavirenz - ont retrouvé des résultats proches, avec une ascension plus importante des CD4 chez les patients traités par nelfinavir que par INNTI malgré une réponse virologique moins bonne.

Ainsi, les patients ayant un déficit immunitaire plus profond auraient une meilleure réponse immunologique avec un traitement comportant un IP par rapport à un traitement comprenant un INNTI, à niveau de réponse virologique équivalente. Ces données devraient être considérées lors de l'initiation d'un traitement chez les patients les plus immunodéprimés. On peut en effet proposer de prescrire chez ces patients un traitement initial comportant un IP pour obtenir une restauration immunitaire plus rapide et plus intense, avec possibilité d'un relais ultérieur par un INNTI en fonction de la tolérance individuelle au schéma initial.