



vacances
thérapeutiques
et interruptions
programmées



Les interruptions de traitement sont un sujet dont on entend parler de plus en plus, que ce soit par des chercheurs lors de colloques médicaux comme par les gens autour de nous qui les ont déjà pratiquées. D'autre part, un certain nombre d'essais utilisant de telles interruptions sont en train de se mettre en place, dans des situations bien spécifiques et dans le but de valider ces pratiques : cas de multi-échappements (voir essai Gighaart, Protocoles 12), traitement de la primo-infection (voir essai Primstop, p. 11) et enfin vaccinations thérapeutiques (voir essais Vacciter, Vaccil-2 et Primovac, pp. 8 à 10). C'est l'occasion pour nous de faire le point sur ce sujet.

► pourquoi interrompre son traitement ?

Les raisons sont nombreuses et diverses. La première est sans doute **une lassitude face à la lourdeur des traitements, des contraintes qu'ils imposent à la vie quotidienne et surtout des effets secondaires qu'ils entraînent**. Lorsqu'on éprouve un rejet fort de son traitement, il est peut-être préférable de l'interrompre totalement pendant un certain temps plutôt que de continuer à le prendre, mais de façon irrégulière, ce qui expose à l'**apparition de résistances** sans pour autant vraiment soulager le quotidien. Le même principe peut s'appliquer à chaque fois que l'on anticipe des difficultés temporaires à maintenir une régularité de prise : par exemple, à la suite d'un changement du rythme de vie (départ en vacances, déménagement, reprise d'un travail, etc.) ou bien à cause de difficultés d'ordre psychologique (séparation, licenciement, etc.). **Arrêter peut alors être une façon de gérer la difficulté tout en préservant l'efficacité future de son traitement. Une autre raison d'arrêter peut résider dans l'efficacité même des multithérapies**. En effet, quelqu'un qui a retrouvé un taux élevé de CD4 après plusieurs années de traitement efficace peut s'interroger sur ce qui est préférable pour lui en termes de **bénéfices / risques** : vaut-il mieux poursuivre le traitement au risque de voir apparaître des effets secondaires lourds concernant le métabolisme (lipodystrophies, troubles de la répartition des graisses et des sucres, risques d'accidents cardiaques, ostéoporose ou ostéonécrose), ou bien l'arrêter temporairement au risque de voir revenir le virus et chuter les CD4 ? La réponse à cette question ne peut être qu'individuelle. Cependant, **l'argument du confort et de la qualité de vie ne doit pas être totalement ignoré. Une autre raison possible concerne les personnes en multi-échappement** et qui récla-

ment de façon urgente l'arrivée de nouvelles molécules. En effet, prendre chacune de ces molécules dès qu'elle est disponible expose à se retrouver à chaque fois en situation de **monothérapie de fait, chose qu'il faut éviter à tout prix**. Il vaut donc mieux attendre de pouvoir faire au moins une bi- et si possible une trithérapie de médicaments entièrement neufs. **Deux stratégies** se présentent alors pour attendre : **soit recycler** un grand nombre de molécules déjà prises précédemment, comme on le fait dans l'essai Gighaart, **soit**, si l'on a suffisamment de CD4 et si le médecin traitant l'estime possible, **arrêter tout provisoirement** en adoptant un suivi clinique extrêmement rapproché. En particulier, les personnes qui choisiront cette dernière stratégie ne doivent **pas hésiter à se faire hospitaliser par précaution au moindre signe d'alerte**.

Enfin **une dernière situation** où l'on peut envisager d'interrompre un traitement **concerne les femmes enceintes**. En effet, **on ne connaît pas encore les effets possibles des multithérapies sur le fœtus**. Aussi, une femme qui dispose d'un nombre suffisant de CD4 peut envisager, en accord avec son médecin, d'interrompre son traitement anti-VIH durant le **premier, ou éventuellement les deux premiers trimestres de la grossesse**. L'idée est que l'on peut éviter de faire courir un risque possible pour l'enfant tant que cela n'en crée pas un autre au niveau de la mère. En revanche, **il est intéressant d'abaisser de nouveau la charge virale en fin de grossesse** pour limiter les risques de transmission materno-foetale.

► différentes formes d'interruption

Les motivations qui précèdent correspondent à autant de situations différentes d'interruption. **On peut ainsi distinguer les vacances thérapeutiques** proprement dites, où l'on arrête pour une période de temps, déterminée à l'avance (en général, de un à quelques mois), **des arrêts programmés ou interruptions structurées de traitement** (en abrégé, IST), où l'on ne prévoit pas à l'avance de date de reprise et que l'on espère donc a priori maintenir sur des périodes plus longues. On établit alors des critères en termes de CD4 et de charge virale, mais aussi de symptômes cliniques qui amèneront à **envisager la reprise**. On peut également prolonger sous cette forme un arrêt initialement prévu pour un temps limité et qui se passe bien.

Dans tous ces cas, la demande d'interruption provient en général du patient lui-même. A l'inverse, il existe des situations où une interruption peut être proposée par le médecin en tant que **stratégie thérapeutique explicite**. C'est par exemple le cas des **"wash-out"**, que l'on propose de plus en plus **en accompagnement des changements de traitement**, bien qu'ils n'aient pas encore été validés scientifiquement par des résultats d'essais. Ils consistent à arrêter tout traitement pendant 2 à 3 mois au moment du changement, plutôt que d'enchaîner les deux traitements en continu. L'idée est la



suivante : s'il y a échappement, c'est qu'une souche résistante est en train d'apparaître. En arrêtant le traitement, on arrête aussi la pression de sélection qui la favorise et on permet à la souche "sauvage", qui elle est restée sensible aux médicaments, de reprendre le dessus. **On pense même pouvoir renforcer l'efficacité du traitement de relai au moment de la reprise** ; c'est en tous cas ce que cherche à évaluer par exemple l'essai **Gighaart**.

A l'autre extrême, certains chercheurs envisagent des **stratégies de thérapies pulsées ou intermittentes**. Ces théories en sont encore à un stade très expérimental et ne concernent pour l'instant qu'un nombre infime de personnes. L'idée est que **des arrêts successifs pourraient réactiver les défenses immunitaires que l'organisme possédait contre le VIH au début de l'infection**. Si cette piste se confirmait, elle conduirait à établir des stratégies où l'on alternerait des phases de traitement et des phases d'arrêt ; c'est ce que vise à évaluer par exemple l'essai Primstop.

► que se passe-t-il quand on arrête ?

C'est **extrêmement variable selon les personnes. En général, la charge virale remonte très rapidement jusqu'à un pic** dans les 2 ou 3 semaines qui suivent l'arrêt, **puis elle redescend un peu et se stabilise** à un niveau qui peut être, selon les cas, inférieur, comparable ou supérieur à ce qu'il était avant l'instauration du traitement.

L'élévation de la charge virale s'accompagne en général d'une **baisse sensible des CD4**. Dans d'assez **rare cas, l'arrêt du traitement ne s'est accompagné d'aucune modification en terme de charge virale et de CD4**, sans que l'on sache pour l'instant expliquer ce phénomène ni encore moins le prédire. On a notamment observé cela chez quelques personnes qui avaient été traitées précocément et de façon efficace au moment d'une primo-infection symptomatique, mais il est encore trop tôt pour dire s'il y a là une relation de cause à effet ou bien une simple coïncidence.

On observe également une **certaine variabilité au cours du temps lorsqu'une même personne effectue plusieurs arrêts successifs**.

Dans certains cas, on constate que les pentes, c'est-à-dire les vitesses de remontée de la charge virale et de baisse des CD4, diminuent à chaque nouvel arrêt tandis que pour d'autres on n'observe aucune variation. Là encore, on ne sait pas interpréter ces phénomènes ; il se pourrait encore une fois que chez certaines personnes l'interruption réactive les défenses immunitaires propres de l'organisme contre le VIH.

Enfin, **le retour du virus s'accompagne parfois de manifestations cliniques comparables à une primo-infection** (fatigue, fièvre).

On a également rapporté des cas de neuropathies liées au VIH lui-même, qui peuvent se manifester par exemple au niveau du tronc ou de l'épiderme de

la tête ainsi qu'au niveau oculaire.

► peut-on toujours reprendre le même traitement ensuite ?

En principe, oui : l'expérience montre qu'en général, si l'on interrompt un traitement qui contrôle totalement la charge virale, celui-ci retrouve la même efficacité lorsqu'on le reprend. Il y a cependant un **risque non nul d'apparition de résistances** durant la période d'arrêt du traitement et l'on connaît quelques cas où cela s'est effectivement produit. **L'un des facteurs qui augmente ce risque est le fait d'arrêter un traitement pour lequel subsiste une charge virale résiduelle**, puisqu'il y a déjà une production de virus résistants au moment où l'on arrête.

Un autre facteur qui contribue au risque d'apparition de résistances est le fait de prendre des molécules de différentes classes thérapeutiques, ce qui est quasiment la règle aujourd'hui, et plus spécifiquement **la prise d'analogues non-nucléosidiques**. En effet, **les molécules sont éliminées par l'organisme sur des périodes de temps qui varient beaucoup de l'une à l'autre** : de l'ordre de quelques heures pour les analogues nucléosidiques, de quelques jours pour les antiprotéases autres que le ritonavir, (de 10 à 15 jours pour ce dernier) et les analogues non-nucléosidiques. Lorsque l'on prend des molécules de cette dernière classe, on court donc le risque d'être, au bout d'un certain temps, en situation de fait de monothérapie d'INNTI, et ce, précisément au moment où le rebond de la charge virale est le plus important. Le risque est encore renforcé par le fait que **les INNTI sont des molécules extrêmement sensibles en terme d'apparition de résistances** et qu'elles suscitent par ailleurs de très fortes résistances croisées au sein de la même famille.

Cependant, **on ne dispose pour l'instant d'aucune recommandation précise à ce sujet**.

Chacun est donc réduit à établir avec son médecin des modalités précises d'arrêt, en fonction de son cas personnel et du traitement qu'il suit. Par exemple **on peut envisager d'interrompre les antiprotéases et les INNTI de façon anticipée**, sans doute en les remplaçant pendant ce temps par des molécules à courte demi-vie, c'est-à-dire par des analogues nucléosidiques ; on peut ensuite arrêter ces molécules sans trop de risque, du moment qu'on les interrompt toutes en même temps. Mais une telle stratégie n'a fait l'objet pour l'instant d'aucune évaluation scientifique et il n'est pas possible d'en tirer une quelconque recommandation : c'est à chaque médecin et à chaque patient de prendre des décisions au cas par cas. On peut également envisager de **surveiller les premières semaines qui suivent l'arrêt au moyen de dosages plasmatiques, et d'effectuer rapidement un test de résistances si un dosage révèle une monothérapie de fait** à un moment où la charge virale est déjà élevée, par



exemple au-dessus de 1000 copies.

► quel suivi médical durant l'interruption ?

Outre l'apparition possible de résistances dont nous venons de parler, **le risque principal est évidemment celui d'une baisse des CD4 consécutive à la remontée de la charge virale**. Chacun doit mesurer et évaluer ce risque dans son cas personnel avant de prendre la décision d'arrêter ou non son traitement. Cette évaluation dépend évidemment du nombre de CD4 dont on dispose au moment où l'on arrête, mais aussi de l'état clinique général dans lequel on se trouve à ce moment-là. Il est par conséquent indispensable de **faire avant toute chose un bilan clinique complet**, et aussi de ne pas arrêter de façon indépendante mais au contraire en collaboration avec son médecin. Rappelons qu'au-dessus de 200 CD4, on court en principe peu de risques d'infections opportunistes.

Afin cependant de les minimiser encore, il est **nécessaire de maintenir et même d'accroître durant toute la durée de l'interruption un suivi médical complet** sur les plans virologique, immunologique et surtout clinique. On doit en particulier mesurer **la charge virale et les CD4** de façon suffisamment rapprochée pour pouvoir réagir vite, quoi qu'il arrive, et en tout cas, **ne jamais espacer ces mesures de plus d'un mois**. Il ne faut pas hésiter à réclamer des examens fréquents qui coûteront de toute façon bien moins cher que les molécules que l'on a cessé de prendre... Notons par ailleurs que la charge virale, qui est un marqueur biologique prépondérant quand on prend un traitement puisqu'il mesure directement l'efficacité, voit un peu son importance se relativiser en cas d'interruption thérapeutique. Elle reste évidemment un indicateur important qu'il faut continuer à surveiller de façon régulière, mais on ne peut plus prendre une décision thérapeutique seulement à partir d'elle. A l'opposé, l'évolution du taux de CD4 ainsi que celle de l'état clinique voient leur importance accrue en cas d'arrêt, dans la mesure où ces deux paramètres sont directement reliés à la venue des infections opportunistes. Enfin, **si l'on prend des traitements préventifs d'infections opportunistes au moment de l'arrêt, il faut les maintenir** et n'interrompre que les médicaments antirétroviraux. Une stratégie alternative consiste, lorsque c'est possible, à différer l'interruption dans le but de gagner encore des CD4, et à arrêter ensuite lorsqu'on peut le faire de façon à ne plus rien prendre du tout, ou en tous cas en prenant le moins de médicaments possible.

► récapitulons

Avant d'arrêter son traitement, on doit veiller à :

- Savoir dans quel but on arrête et quelles sont ses **motivations personnelles**.
- **En parler avec son médecin** et arrêter avec son soutien. Prendre au besoin un deuxième avis médical

s'il refuse d'en discuter et l'informer de ses décisions.

- Evaluer précisément avec lui **les bénéfices et les risques** que l'on court de façon personnelle.
- Faire un **bilan clinique complet** avant d'arrêter.
- Arrêter l'ensemble des molécules antirétrovirales, mais jamais une partie seulement et ne pas se contenter d'en diminuer les doses. **Maintenir cependant les prophylaxies d'infections opportunistes**, qui sont d'autant plus indispensable que le taux de CD4 est bas.
- **Arrêter tout d'un seul coup lorsque l'on ne prend que des molécules à courte demi-vie** (analogues nucléosidiques), sinon établir avec son médecin un protocole précis d'arrêt et **en surveiller l'évolution par des dosages plasmatiques, et éventuellement par un test de résistances au moment du pic de la charge virale**.
- **Etablir dès l'arrêt les modalités de la reprise** et les critères qui amèneront à l'envisager : arrête-t-on pour une période déterminée ? Reprendra-t-on le même traitement ? A partir de quels seuils de charge virale ou de CD4, corrélés par quels symptômes cliniques, envisagera-t-on la reprise ?
- **Maintenir et même accroître durant toute l'interruption le suivi virologique, immunologique et surtout clinique**. Ne jamais attendre plus d'un mois entre deux mesures de charge virale et de CD4.

► en conclusion

Les interruptions de traitement sont vouées à prendre de plus en plus d'importance dans les années qui viennent et elles ne concerneront pas seulement les personnes en multi-échec ou en primo-infection. **Nous avons donc besoin que des essais se mettent rapidement en place** qui permettent d'évaluer et de décrire ce qu'il se passe en pratique lorsque l'on interrompt un traitement antirétroviral. **Nous avons également besoin d'évaluer ce qui se passe lorsque l'on arrête sur de longues périodes et pas seulement à l'échelle d'un mois ou deux**. En particulier, dans quelle mesure l'interruption est-elle bénéfique au niveau des lipodystrophies et des autres effets secondaires ? La réponse à cette question nous importe au moins autant que l'établissement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Enfin, **il faut que soient établies des recommandations précises en ce qui concerne les modalités pratiques d'arrêt**, notamment à propos des analogues non-nucléosidiques, afin que nous soyons en mesure d'arrêter dans tous les cas nos traitements sans risquer l'apparition de résistances.