

D<sup>r</sup> Jean-Guy Baril, médecin

Clinique médicale du Quartier Latin; Centre hospitalier universitaire de Montréal, Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS) Hôpital Saint-Luc, Centre québécois de coordination sur le sida, ministère de la Santé et des Services sociaux, Montréal.

## Continuer ou arrêter son traitement de l'infection anti-VIH

Les effets secondaires à long terme des traitements sont devenus un sujet d'inquiétude pour plusieurs personnes séropositives. Cela a diminué l'enthousiasme qu'avait d'abord suscité l'apparition des trithérapies efficaces au milieu des années 90. On sait maintenant que le traitement contre le VIH n'arrive pas à éliminer le virus de l'organisme. Les traitements doivent donc être poursuivis indéfiniment. Cependant, beaucoup de personnes vivant avec le VIH sont tentées d'interrompre leur traitement, même si elles ont bénéficié d'une amélioration importante de leur système immunitaire et que leur charge virale est depuis longtemps indétectable.

Interrompre le traitement permet de profiter d'un répit ou dans certains cas de contrôler des effets indésirables de la thérapie.

Avant de prendre une telle décision, il faut d'abord connaître les avantages et les inconvénients que peut vous procurer un arrêt de traitement. Je vous propose de réviser les connaissances que nous apportent les nombreuses études faites sur ce que l'on appelle les *interruptions planifiées de traitement*. Comme vous le verrez, ces études amènent des arguments pour et contre une telle stratégie, et la revue de ces données vous aidera, je l'espère, à faire un choix plus éclairé.

Les interruptions de traitement sont étudiées en fonction de 3 hypothèses :

### 1. Peut-on renforcer le système immunitaire en faisant de courts arrêts de traitement ?

Le traitement rend le virus indétectable dans le sang. Il empêche le système immunitaire de réagir activement contre le virus. Lorsqu'on arrête les traitements, le virus réapparaît dans le sang et devient détectable en quelques jours ou quelques semaines. En faisant plusieurs arrêts planifiés de quelques semaines suivis de la reprise du traitement, on a voulu stimuler les défenses immunitaires contre le virus et vérifier si ces arrêts agissaient comme un vaccin en renforçant chaque fois le système immunitaire contre le virus. Malheureusement, cette théorie alléchante s'est révélée fautive. Seuls quelques patients qui avaient été traités très tôt (en quelques jours) après avoir attrapé le virus ont vu leur système immunitaire se renforcer lors de ces arrêts de traitement, et quelques-uns ont pu se passer de traitement durant plusieurs mois<sup>1</sup>.

Chez les patients traités durant la phase chronique (c'est-à-dire plusieurs semaines, mois ou années après avoir attrapé le virus), le système immunitaire ne réagit pas favorablement à l'arrêt des traitements<sup>2,3</sup>. La charge virale (nombre de virus par millilitre de plasma sanguin) redevient ce qu'elle était avant les traitements, et la chute des cellules immunitaires CD4 recommence avec des conséquences néfastes pour la santé.

### 2. Peut-on vaincre la résistance à un traitement en le cessant pour quelque temps ?

Lorsqu'un traitement n'est plus efficace pour combattre un virus, cela peut être dû à des mutations génétiques du virus. On parle alors de résistance. Ces mutations peuvent être détectées dans le sang par un test de résistance. On prescrit ce test lorsqu'un traitement ne rend plus la charge virale indétectable. Lorsqu'on arrête un traitement qui ne fonctionne plus, on observe habituellement la disparition des mutations génétiques causant la résistance du virus aux médicaments dans les semaines suivant l'interruption. Cela pourrait-il rendre les traitements efficaces de nouveau ?

Une étude importante vient de démontrer qu'une période d'arrêt de traitement n'avait pas rendu une prochaine thérapie davantage efficace<sup>4</sup>. Il semble que la résistance qui disparaît à l'arrêt des traitements revient en force dès qu'on recommence un nouveau traitement. Durant la période d'arrêt de traitement, le virus peut causer des dommages au système immunitaire, et des complications du sida peuvent survenir.

Une autre étude semble cependant démontrer le contraire<sup>5</sup>. Un nouveau traitement à base de 8 ou 9 médicaments (qu'on appelle une giga-thérapie) était plus efficace s'il était administré après un arrêt de 2 mois plutôt qu'immédiatement à la suite d'un traitement devenu inefficace. Les conclusions de ces deux études semblent contradictoires. Pour l'instant, l'arrêt des traitements après un échec demeure une approche réservée à la recherche.

### 3. Peut-on diminuer les effets secondaires et les coûts en faisant de longs arrêts de traitement, et quelle sera la durée de ces arrêts ?

Cette hypothèse est facile à comprendre : si on arrête les traitements, on diminue la durée

totale de la thérapie, on diminue les effets indésirables et les coûts de traitement. Mais quels sont les avantages et les risques d'une telle approche ?

Plusieurs études ont été menées dans ce contexte sur des interruptions de traitement plus ou moins longues suivies de reprise de traitement. On a testé par exemple :

- Des périodes d'arrêt et de reprise des traitements avec des durées fixes comme un traitement donné une semaine sur deux ou deux mois sur trois<sup>6</sup>.
- Des périodes d'arrêt et de reprise avec des durées variant en fonction du nombre de cellules immunitaires CD4 ou de la charge virale. Si le nombre de cellules CD4 baisse trop (par exemple, en bas de 350), on recommence le traitement. Lorsqu'il est assez haut (par exemple, au-dessus de 500), on arrête de nouveau le traitement.

En général, on peut conclure que la remontée des cellules CD4 est moins grande avec les arrêts de traitement que lorsqu'on continue le traitement. Les arrêts de courte durée (une semaine) n'ont pas été très efficaces et n'ont pas réduit les effets indésirables. Les études où les périodes d'arrêt et de reprise des traitements étaient déterminées par le nombre de cellules immunitaires CD4 ont permis de réduire la période totale du traitement d'environ 50 % et ont été efficaces pour contrôler certains effets secondaires<sup>7</sup>.

Cependant, dans les études sur les arrêts de traitement, deux problèmes importants sont apparus :

- Il y a eu quelques cas de résistance au traitement survenue durant la période d'arrêt<sup>8,9</sup>.
- Aussi, de 3 % à 10 % des personnes arrêtant le traitement ont eu des symptômes de primo-infection<sup>10</sup>. Ces symptômes sont ceux que l'on peut développer lorsqu'on attrape le virus VIH pour la première fois : de la fièvre, un mal de gorge, des gonflements des ganglions et des éruptions sur la peau. Ces symptômes ressemblent à une mauvaise grippe et rentrent dans l'ordre en quelques semaines. Ils résultent de la remontée rapide du nombre de virus dans le sang (charge virale) et de leur attaque massive du système immunitaire.

## Est-ce que je peux arrêter mon traitement ?

Il existe une catégorie de personnes chez qui les arrêts de traitement semblent plus sécuritaires. On a observé que le nombre de cellules immunitaires le plus bas obtenu à vie (ce que l'on appelle le nadir) détermine la façon dont notre organisme réagit à un arrêt de traitement<sup>11</sup>. Ceux qui ont déjà eu un nombre de cellules CD4 inférieur à 200 connaîtront une baisse accélérée de leur système immunitaire à l'arrêt de traitement. Ceux qui ont toujours eu plus de 350 cellules CD4 peuvent interrompre le traitement en moyenne pendant plus d'un an sans avoir à le reprendre<sup>12,13,14</sup>. Il faut quand même avoir assez de cellules CD4 pour tolérer une certaine baisse du système immunitaire durant la période d'arrêt.

### En conclusion :

#### Peut-on renforcer le système immunitaire en faisant de courts arrêts de traitement ?

Non, sauf dans de rares exceptions.

#### Peut-on vaincre la résistance à un traitement en le cessant pour quelque temps ?

On ne le sait pas, car les résultats des études à ce sujet sont contradictoires.

#### Peut-on diminuer les effets secondaires et les coûts en faisant des arrêts de traitement ?

Oui, c'est possible, mais certaines conséquences peuvent survenir comme la reprise de certains symptômes causés par le VIH, la baisse du système immunitaire ou l'apparition de résistance. Ceux qui ont le plus de chance de pouvoir cesser leur traitement durant de longues périodes sont ceux qui ont été traités avant que leur système immunitaire ne soit trop diminué par l'infection à VIH. Il existe certains risques qu'il faut évaluer avant d'interrompre un traitement.

Les interruptions de traitement doivent être bien planifiées. Les connaissances scientifiques sont insuffisantes pour être certain des bienfaits et des inconvénients de ces stratégies à long terme. La recherche dans ce domaine demeure très active, et des études sont en cours au Canada. Il faut bien s'informer et discuter avec son médecin avant de prendre une décision. Il ne faut pas oublier que, chez la plupart des personnes traitées, les avantages du traitement sont beaucoup plus grands que ses inconvénients.

*L'auteur tient à remercier les membres du CPAVIH pour l'aide apportée à la rédaction de ce document.*

<sup>1</sup> ES Rosenberg and others. Generation and maintenance of HIV-1 specific T helper cell responses in persons treated during acute HIV-1 infection and augmentation of these responses following structured treatment interruption. Abstract and Late Breaker oral presentation 725 at the 37<sup>th</sup> Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). November 18–21, 1999; Philadelphia, Pennsylvania.

Comme on peut le constater, il est difficile de savoir qui pourra bénéficier d'un arrêt de traitement.

Il existe certaines évidences :

- Si vous désirez interrompre votre traitement, faites-le après en avoir discuté avec votre médecin.
- Il pourra vous expliquer les avantages et les risques que cette stratégie comporte dans votre cas.
- Il faut tenir compte de votre histoire médicale. Certaines conditions ont été associées à un plus grand risque de baisse rapide du système immunitaire lors des arrêts de traitement. Par exemple :
  - Si vous avez déjà eu un nombre de cellules immunitaires CD4 inférieur à 200,
  - Si vous aviez une charge virale élevée avant le traitement (par exemple, plus de 100 000 de virus par millilitre de sang),
  - Si vous avez déjà développé une manifestation du sida (c'est-à-dire une infection opportuniste ou le sarcome de Kaposi), interrompre le traitement pourrait favoriser le retour de ces complications.
- Il y a certaines précautions à prendre lors de l'arrêt de certains médicaments. En général, il faut cesser tous les médicaments de la trithérapie en même temps. Cependant, certains médicaments demeurent plus longtemps dans le sang que d'autres. On doit parfois en cesser l'utilisation quelques jours avant les autres. On évite ainsi qu'ils se retrouvent seuls à combattre le virus durant quelques jours. Cela permettrait au virus de s'adapter à ces médicaments et de devenir résistant.
- Des médicaments pour la prévention des infections opportunistes doivent aussi être prescrits lorsque le système immunitaire est trop faible. Il ne faut pas cesser d'utiliser ces médicaments sans en avoir discuté avec son médecin.
- Durant un arrêt de traitement, il faut surveiller étroitement son état de santé et faire tester régulièrement le nombre de cellules immunitaires CD4 ainsi que la charge virale.
- Avant l'arrêt, planifiez avec votre médecin le moment où vous reprendrez le traitement : Pourquoi arrêter et pourquoi recommencer le traitement ? Doit-on prévoir une période fixe d'arrêt ? Doit-on se fier au nombre de cellules immunitaires CD4 ou à la charge virale pour décider de reprendre le traitement ?
- Si vous arrêtez le traitement en raison d'effets indésirables, explorez aussi les autres solutions comme, les changements de traitement et le traitement des effets indésirables.
- Il faut se rappeler que, durant un arrêt de traitement, il y a plus de virus dans le sang, le sperme et les sécrétions vaginales. Il est donc plus facile de transmettre l'infection par le VIH lors de relations sexuelles non protégées ou lors d'échange de seringues. Cependant, les moyens de protection habituels (utiliser le condom et ne pas partager de matériel usagé pour consommer des drogues) sont tout aussi efficaces pour réduire la transmission du virus durant un arrêt de traitement.

<sup>2</sup> M Dybul and others. Long-Cycle Structured Intermittent Versus Continuous Highly Active Antiretroviral Therapy for the Treatment of Chronic Infection with Human Immunodeficiency Virus: Effects on Drug Toxicity and on Immunologic and Virologic Parameters. *The Journal of Infectious Diseases* 188: 388–396. August 1, 2003.

<sup>3</sup> A Oxenius, DA Price, HF Gunthard, et al. Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 99;21:13747–52, 2002.

<sup>4</sup> J Lawrence and others. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *The New England Journal of Medicine*. 349 (9): 837–846. August 28, 2003.

<sup>5</sup> C Katlama and others. Long-term Benefit of Treatment Interruption in Salvage Therapy (GIGHAART ANRS 097). Abstracts of the 10<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 10–14, 2003. Boston, MA, USA. Abstract 68.

<sup>6</sup> M Dybul and others. Short cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: Effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proceedings of the National Academy of Sciences Early Edition*. December 4, 2001.

<sup>7</sup> J Ananworanich and others. HIV-NAT 001.4: A Prospective Randomized Trial of Structured Treatment Interruption in Patients with Chronic HIV Infection. Abstracts of the 10<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 10–14, 2003. Boston, MA, USA. Abstract 64.

<sup>8</sup> N Daniel and others. Emergence of HIV-1 mutated strains after interruption of highly active antiretroviral therapy in

chronically infected patients (Research Letter). *AIDS* 17 (14): 2126–2129. September 26, 2003.

<sup>9</sup> PM Barreiro and others. Negative Impact of Drug Holidays in HIV-Infected Patients on Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. Abstract H-857. Abstracts from the 43<sup>rd</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (43<sup>rd</sup> ICAAC). September 14–17, 2003. Chicago, IL.

<sup>10</sup> M Patrick and others. Prolonged treatment interruption after immunologic response to highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37: 1541–48.

<sup>11</sup> R Maserati and others. CD4+ Cell Loss During STIs (Structured Treatment Interruption). Abstract 1745. 42<sup>nd</sup> ICAAC. September 27–30, 2002, San Diego, CA.

<sup>12</sup> C Mussini and others. CD4-guided Treatment Interruptions: A New Therapeutic Strategy. Abstract H-856. Abstracts from the 43<sup>rd</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (43<sup>rd</sup> ICAAC). September 14–17, 2003. Chicago, IL.

<sup>13</sup> F Maggiolo and others. Individualized Structured Treatment Interruptions: Results of a Randomized, Controlled Study (BASTA). Abstract H-448 (slide session). Abstracts from the 43<sup>rd</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (43<sup>rd</sup> ICAAC). September 14–17, 2003. Chicago, IL.

<sup>14</sup> M Molina and others. Discontinuation of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in Asymptomatic HIV-Infected patients with CD4+ Counts Greater Than 350 and Viral Load Lower Than 70,000 Copies. Abstract 1082. 42<sup>nd</sup> ICAAC. September 27–30, 2002, San Diego, CA.