

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2003

N°

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Médecine Générale

Par

Arnaud QUIMBRE

Présentée et soutenue publiquement le 13 novembre 2003

**INTERRUPTION DES TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX
DANS L'INFECTION CHRONIQUE PAR LE VIH**



Président : Monsieur le Professeur RAFFI
Directeur de thèse : Madame BERTHELEM-BUGNON

**INTERRUPTIONS DES TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX DANS
L'INFECTION CHRONIQUE PAR LE VIH**

SOMMAIRE

<u>1. INTRODUCTION</u>	5
1.1. Définitions	6
1.1.1. classification des rétrovirus	6
1.1.2. aspects structuraux	7
1.1.2.1. génome viral	7
1.1.2.2. protéines constitutives des virus VIH	7
1.1.3. interactions VIH-cellules	8
1.1.3.1. cycle de réplication du VIH dans la cellule hôte	8
1.1.3.2. cellules cibles des virus VIH	9
1.1.3.3. organes lymphoïdes : cibles précoces du VIH	9
1.1.3.4. conséquences de la réplication du VIH <i>in vivo</i>	9
1.1.4. épidémiologie	10
1.1.5. histoire naturelle de l'infection	11
1.1.5.1. la phase aiguë de primo-infection	11
1.1.5.2. la phase d'infection chronique asymptomatique	11
1.1.5.3. le SIDA (Syndrome d'ImmunoDéfiance Acquise)	12
1.1.5.4. définitions des marqueurs	12
1.1.6. diagnostic biologique de l'infection VIH	16
1.2. Prise en charge thérapeutique	17
1.2.1. les traitements	17
1.2.1.1. les antirétroviraux	17
1.2.1.2. l'immunothérapie	19
1.2.1.3. la vaccinothérapie	19

1.2.2. les stratégies de traitement	20
1.2.2.1. quand débiter le traitement antirétroviral ?	20
1.2.2.2. les associations d'antirétroviraux	23
1.2.2.3. les effets secondaires des traitements	24
1.2.2.4. les échecs thérapeutiques	26
1.2.2.5. résistance aux antirétroviraux	27
1.2.2.6. les interruptions thérapeutiques	29
2. <u>PRESENTATION DE LA POPULATION ETUDIEE</u>	35
3. <u>RESULTATS</u>	38
3.1. caractéristiques du groupe 1	41
3.2. caractéristiques du groupe 2	44
3.3. caractéristiques du groupe 3	46
4. <u>DISCUSSION</u>	50
5. <u>CONCLUSION</u>	59
BIBLIOGRAPHIE	61



Vingt ans après l'apparition du premier cas clinique, le SIDA est devenu une des maladies les plus dévastatrices de l'humanité. Depuis le début de l'épidémie, plus de 60 millions de personnes dans le monde ont été touchées par le virus.

Les traitements antirétroviraux (ARV) actuels ne permettent pas d'obtenir une éradication du VIH. Force est donc d'admettre que le traitement antirétroviral doit être maintenu à vie. Une telle aventure thérapeutique se heurte à de nombreux obstacles : manifestations d'intolérance voire de toxicité (encore mal connues à long terme, faute d'un recul suffisant), difficultés d'observance avec, à la clé, le risque d'émergence de résistance et donc d'échec thérapeutique. Dans la perspective d'un traitement à vie, des stratégies de traitement intermittent programmé (TIP) ont été développées ces dernières années et sont en cours d'évaluation.

Parmi les patients suivis dans le service d'Infectiologie du CHU de Nantes, 58 ont présentés une ou plusieurs interruptions de traitement antirétroviral de plus de trois mois. Cette population est assez hétérogène et présente des caractéristiques épidémiologiques et immuno-virologiques très variables.

Les objectifs de cette étude sont d'analyser ces caractéristiques et d'évaluer les effets de ces interruptions de traitement à plus ou moins long terme sur la charge virale et le taux de CD4.

INTRODUCTION

1.1.DEFINITIONS

1.1.1.CLASSIFICATION DES RETROVIRUS

L'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a commencé à diffuser à la fin des années soixante-dix ou au début des années quatre-vingt.

Les virus de l'immunodéficience humaine appartiennent à la famille des rétrovirus. Ces virus sont très répandus parmi les différentes espèces animales. Ils sont définis essentiellement par leur mode de réplication. Ces virus possèdent en effet un ARN de haut poids moléculaires et sont caractérisés par une enzyme, la transcriptase inverse, qui transcrit l'ARN viral en ADN « proviral » permettant l'intégration du génome viral dans la cellule infectée.

Il existe trois sous-groupes de rétrovirus :

- **Oncovirus** : ce sont les rétrovirus les plus répandus. Ils sont associés à des tumeurs et à des leucémies. Les HTLV identifiés à la fin des années soixante-dix chez des malades atteints de leucémie T ou d'un lymphome cutané (HTLV-1) puis chez un patient présentant une leucémie à tricholeucocytes (HTLV-2) appartiennent à ce sous-groupe.
- **Spumavirus** : ce sont des virus identifiés chez de nombreux animaux mais dont on ne connaît aucune pathologie chez l'homme.
- **Lentivirus** : il s'agit de virus qui provoquent des maladies à évolution lente et qui sont cytopathogènes. Les VIH appartiennent à ce groupe. Deux sérotypes de VIH sont actuellement connus : VIH1 et VIH2.

1.1.2.ASPECTS STRUCTURAUX

Comme tous les rétrovirus, les VIH-1 et VIH-2 sont produits par bourgeonnement à la surface des cellules infectées. Mais la morphologie de la particule mature est unique. Le virus possède une enveloppe et une nucléocapside. Cette dernière est constituée des protéines internes du virus, de l'enzyme nécessaire à sa réplication – la transcriptase inverse et de l'ARN viral.

1.1.2.1.Génome viral

Trois gènes principaux communs aux autres rétrovirus constituent la molécule d'ARN des VIH : les gènes *gag*, *pol* et *env* qui codent respectivement pour les antigènes de la nucléocapside, pour les enzymes nécessaires à la réplication virale et pour les protéines de surface de virion. Par ailleurs, d'autres gènes ont pu être identifiés.

La diversité génétique est l'une des caractéristiques majeures de cette famille de virus. Elle existe à l'intérieur d'un même sous-type humain, et chez un même individu. L'un des obstacles à l'élaboration d'un vaccin efficace est donc représenté par ce phénomène de variabilité qui n'est pas non plus sans conséquence sur la physiopathologie de la maladie et sur sa prise en charge thérapeutique.

1.1.2.2.Protéines constitutives des virus VIH

A partir des gènes *gag*, *pol* et *env*, des précurseurs polyprotéiques sont synthétisés dans la cellule infectée où ils sont clivés en protéines internes par une protéase virale et en protéines d'enveloppe par des protéases cellulaires.

1.1.3.INTERACTIONS VIH-CELLULES ET LEURS CONSEQUENCES SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE

La réplication du VIH dans l'organisme a lieu dans de nombreux tissus dont les ganglions lymphatiques, l'intestin, le thymus et/ou les liquides biologiques (sang, sperme, sécrétions vaginales), dans lesquels on retrouve les cellules cibles des VIH.

On connaît la présence du VIH dans le cerveau, le LCR, les muscles, le liquide broncho-alvéolaire.

1.1.3.1.Cycle de réplication du VIH dans la cellule hôte

Les principales étapes du cycle répliatif du VIH sont communes à tous les rétroviraux. Leur connaissance est essentielle à la compréhension de la physiopathologie de l'infection VIH, et, surtout, chacune de ces étapes constitue une cible potentielle pour une thérapeutique antirétrovirale.

La première de ces étapes correspond à l'absorption et à la pénétration du virus dans la cellule.

La seconde étape comporte plusieurs phases :

- la synthèse d'ADN proviral résultant de la copie de l'ARN viral grâce à la transcriptase inverse (RT).
- l'intégration de l'ADN proviral au génome de la cellule hôte grâce à l'intégrase virale.

La troisième étape consiste à la transcription du provirus en ARN génomique par l'ARN polymérase II de l'hôte. La synthèse des protéines virales à partir des ARN messagers viraux correspond à la quatrième étape.

Enfin, la dernière étape permet l'assemblage des polyprotéines virales et l'encapsidation de l'ARN viral ; ceci conduit à la maturation des protéines virales après clivage notamment par la protéase virale et à la formation de nouvelles particules virales qui bourgeonnent à la surface de la cellule hôte avant d'être libérées dans le milieu extra-cellulaire, prêtes à infecter une nouvelle cible.

1.1.3.2. Cellules cibles des virus VIH

Les cellules sensibles à l'infection VIH sont principalement celles qui expriment à leur surface le récepteur CD4 et l'un des corécepteurs. Il s'agit de la sous-population de lymphocytes T CD4+ helper (ou auxiliaire), mais aussi, des monocytes/macrophages ou des cellules de la même origine telles les cellules dendritiques et les cellules de Langherans ainsi que les cellules microgliales du cerveau. Ces cellules présentatrices d'antigènes jouent probablement un rôle important de réservoir, de dissémination et d'entrée du virus dans l'organisme.

1.1.3.3. Organes lymphoïdes : cibles précoces du VIH

Les organes lymphoïdes constituent un réservoir important de virus. Les ganglions ne sont pas les seuls organes lymphoïdes atteints par le VIH, d'autres tissus tels que la rate, l'intestin et le thymus sont également touchés.

1.1.3.4. Conséquences de la réplication du VIH *in vivo*

En dépit de la réponse immunitaire de l'hôte, l'infection VIH est persistante. L'évolution habituelle se fait vers la diminution progressive des performances immunitaires cellulaires en même temps qu'augmente la charge virale.

1.1.4.EPIDEMIOLOGIE

L'infection à VIH atteint aujourd'hui, à des degrés variables, l'ensemble des pays du monde. Au 4^{ème} rang des maladies les plus meurtrières, le SIDA est actuellement la première cause de décès en Afrique subsaharienne.

En France, la prévalence de l'infection VIH est faible (90000 à 111000 personnes séropositives). Après une augmentation du nombre de cas de SIDA jusqu'en 1994, une diminution s'est amorcée en 1995 et s'est fortement accentuée en 1996, lors de la diffusion des thérapeutiques antirétrovirales. On observe en 1998 un ralentissement de cette diminution qui se confirme en 1999-2000 (environ 800 à 900 cas de SIDA diagnostiqués chaque semestre). La même évolution s'observe pour le nombre de décès, qui se stabilise autour de 300 à 350 décès par semestre depuis le deuxième semestre 1998.

L'analyse des statistiques annuelles de nouveaux cas de SIDA par groupe de transmission montre que la contamination hétérosexuelle est le mode de contamination le plus fréquent depuis 1997. Début 2001, ce mode de contamination représente près d'un nouveau cas sur deux (48,7%) et 78% des nouveaux cas sont féminins, tandis que les homosexuels/bisexuels masculins représentent 23% des nouveaux cas et les usagers de drogues injectables 16%.

La transmission sexuelle est le mode le plus fréquent de dissémination du virus. Les autres modes de transmission sont la transmission sanguine par utilisation de drogues intraveineuses ou par transfusion et administration de dérivés sanguins, et la transmission materno-foetale.

1.1.5.HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION VIH

Le terme d'histoire naturelle désigne l'ordre habituel et prévisible dans lequel se déroulent les manifestations cliniques et biologiques de l'infection VIH. Dorénavant, cette histoire naturelle est bien connue grâce aux nombreuses études de cohortes mises en place dès les premières années de l'épidémie. Depuis cette époque, l'évolution de la maladie a changé du fait de l'introduction de plus en plus précoce d'un traitement antirétroviral efficace, capable d'influencer le cours de l'infection.

L'évolution spontanée de l'infection VIH peut être divisée en trois phases : la phase aiguë ou primo-infection, qui dure quelques semaines, la phase chronique qui dure plusieurs années caractérisée par une latence clinique – mais sans latence virologique – et la phase finale symptomatique qui dure de quelques mois à peu d'années.

1.1.5.1.La phase aiguë de primo-infection

La séroconversion survient dans 90 % des cas dans les quinze jours à trois mois suivant la contamination, quel qu'en soit le mode. La primo-infection, habituellement silencieuse, réalise dans 20 à 40 % des cas un syndrome mononucléosique associant adénopathies disséminées, fièvre, asthénie, myalgies, arthralgies, éruption cutanée.

1.1.5.2.La phase d'infection chronique asymptomatique

Suivant la phase de primo-invasion, s'installe l'infection chronique cliniquement latente mais biologiquement active. La réplication virale est constante, en particulier dans les organes lymphoïdes, même à un stade très précoce de l'infection et entraîne une perte moyenne de lymphocytes CD4/mm³ de 50 cellules par an (valeur normale supérieure à 500/mm³). Cette phase d'infection chronique dure en moyenne 6 à 10 ans.

Environ 10% des sujets infectés par le VIH ont une évolution lente c'est à dire qu'ils demeurent asymptomatiques et conservent un taux de lymphocytes CD4+ supérieur à 500/mm³ au-delà de dix ans en l'absence de toute intervention thérapeutique (« progressseurs lents »).

1.1.5.3. Le SIDA (Syndrome d'ImmunoDéfiance Acquis)

Il s'agit de la phase évoluée de l'infection à VIH, définie par la survenue de manifestations opportunistes infectieuses ou tumorales liée à la déplétion profonde de l'immunité cellulaire.

Depuis 1993, une classification par stades de sévérité croissante est utilisée. Cette classification est à la fois fondée sur des paramètres cliniques et sur la numération des lymphocytes T CD4+ (tableau 1.I). Elle est devenue la référence internationale, partout où la mesure du taux de lymphocytes T CD4+ peut être disponible en routine.

Les critères de SIDA varient selon les régions du monde y compris dans les pays où les niveaux sanitaires sont comparables. Ainsi, les Etats-Unis ont étendu en 1993 leur définition du SIDA à tous les patients dont le taux de lymphocytes CD4+ était inférieur à 200/mm³, alors que l'Europe a maintenu la nécessité d'une manifestation clinique appartenant à la liste indiquée dans le tableau 1.I.

1.1.5.4. Définitions des marqueurs

Parmi les nombreux paramètres biologiques liés directement ou non à la réplication du VIH, la numération des lymphocytes T CD4+ et la virémie plasmatique quantitative représentent désormais les deux principaux marqueurs prédictifs de progression. L'acquis majeur de ces dernières années a été, en effet, la validation de la valeur prédictive de la charge virale plasmatique, mesurée par une technique de PCR (Polymerase Chain Reaction), indépendamment du taux de lymphocytes T CD4+. Dans la pratique actuelle, ces deux outils servent conjointement à définir les indications thérapeutiques et à évaluer l'efficacité du traitement antirétroviral.

Tableau 1.I. Révision 1993 du système de classification de l'infection à VIH pour les adultes et les adolescents

Nombre de lymphocytes CD4+	Catégories cliniques		
	(A) Asymptomatique, Primo-infection ou L.G.P. ⁽¹⁾	(B) Symptomatique, sans critères (A) ou (C)	(C) SIDA
≥ à 500/mm ³	A1	B1	C1
200-499/mm ³	A2	B2	C2
< 200/mm ³	A3	B3	C3

(1) L.G.P : Lymphadénopathie persistante généralisée

NOMBRE DE LYMPHOCYTES CD4+

Le résultat le plus bas, mais pas nécessairement le dernier, doit être utilisé pour classer un sujet.

La correspondance entre la valeur absolue et le pourcentage est la suivante :

CD4 ≥ 500/mm³ : CD4 ≥ 29%
 CD4 200 - 499/mm³ : CD4 = 14 - 28%
 CD4 < 200/mm³ : CD4 < 14%

Tableau 1.II. Catégories cliniques selon les nouvelles classifications et définitions du sida,1993

• Catégorie A

Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C : infection VIH asymptomatique , lymphadénopathie persistante généralisée (LGP) , primo-infection symptomatique.

• Catégorie B

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :

- a. Elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire.
- b. Elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection à VIH.

Les pathologies suivantes font partie de la catégorie B, la liste n'est pas limitative :

- angiomatose bacillaire
- candidose oro-pharyngée
- candidose vaginale persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement
- dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ
- syndrome constitutionnel : fièvre (38°5) ou diarrhée supérieure à un mois
- leucoplasie chevelue de la langue
- zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- purpura thrombocytopénique idiopathique
- salpingite, en particulier lors de complication par des abcès tubo-ovariens
- neuropathie périphérique

Cette classification est hiérarchique, c'est-à-dire qu'un sujet classé dans la catégorie B ne peut passer dans la catégorie A lorsque les signes cliniques ont disparu.

• Catégorie C

Cette catégorie correspond à la définition du SIDA chez l'adulte.

Lorsqu'un sujet a présenté une pathologie de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :

- candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire
- candidose oesophagienne
- cancer invasif du col*
- coccidioïdomycose, disséminée ou extra-pulmonaire
- cryptococcose extrapulmonaire
- cryptosporidiose intestinale supérieure à 1 mois
- infection à cytomégalovirus (autre que foie, rate ou ganglions)
- rétinite à cytomégalovirus (avec perte de la vision)
- encéphalopathie due au VIH
- infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois, ou bronchique, pulmonaire ou oesophagienne
- histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire
- isosporidiose intestinale chronique (supérieure à 1 mois)
- sarcome de Kaposi
- lymphome de Burkitt
- lymphome immunoblastique
- lymphome cérébral primaire
- infection à *Mycobactérium avium* ou *kansasii*, disséminé ou extrapulmonaire
- infection à *Mycobactérium tuberculosis*, quel que soit le site (pulmonaire* ou extrapulmonaire)
- pneumonie à *Pneumocystis carinii*

- pneumopathie bactérienne récurrente
- leuco-encéphalopathie multifocale progressive
- septicémie à *Salmonella non typhi* récurrente
- toxoplasmose cérébrale
- syndrome cachectique dû au VIH

*Nouvelles pathologies ajoutées en 1993

1.1.6. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION A VIH

Le diagnostic de primo-infection VIH est virologique. Trois marqueurs virologiques peuvent être utilisés pour le diagnostic de primo-infection, par ordre chronologique d'apparition : l'ARN VIH plasmatique, l'antigénémie p24 et les anticorps anti-VIH.

L'ARN VIH plasmatique est détecté par amplification génique (PCR : Polymerase Chain Reaction). C'est le marqueur le plus précocement détectable, dès 10 jours après la contamination. Les virémies plasmatiques atteignent rapidement des titres très élevés, habituellement supérieurs à 1000000 copies/ml, pour décroître progressivement et arriver au plateau d'équilibre 4 à 6 mois après la contamination. En raison de son coût, du fait que sa réalisation en urgence ne peut être faite en routine dans tous les laboratoires de biologie médicale, la mesure de l'ARN VIH plasmatique n'est pas recommandée en première intention, sauf en cas de très forte suspicion clinique très précocement après la contamination présumée.

La mesure de l'antigénémie p24 est possible par les méthodes ELISA (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay). Celle-ci est facile à réaliser et a un coût lui permettant d'être réalisée dans tous les laboratoires de biologie médicale. L'antigène p24 est détectable environ 15 jours après la contamination et persiste une à deux semaines avant de se négativer.

Les anticorps anti-VIH deviennent détectables par les tests ELISA en moyenne 22 à 26 jours après le contage. Le Western blot permet de préciser la cinétique d'apparition des anticorps : les premiers à apparaître sont ceux dirigés contre les protéines d'enveloppes (gp160,

gp120, gp41) et contre l'antigène p24. Le Western blot se complète ensuite progressivement.

1.2.PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

1.2.1. LES TRAITEMENTS

1.2.1.1.les antirétroviraux

Les molécules antirétrovirales sont utilisées depuis 1987 d'abord en monothérapie puis en association permettant d'obtenir une activité antirétrovirale plus importante.

Plus d'une vingtaine de molécules antirétrovirales sont actuellement disponibles et de nombreuses autres sont en cours d'essai. L'objectif de la recherche dans ce domaine est bien sûr l'obtention d'une efficacité de plus en plus importante mais aussi l'amélioration de la tolérance et la diminution du nombre de prises quotidiennes, ces deux derniers facteurs étant essentiels dans l'observance du traitement.

Le rôle des molécules antirétrovirales est de bloquer la réplication virale en intervenant sur une enzyme du VIH. Les unes ont pour cible la transcriptase inverse et vont empêcher la transformation ou la fabrication de l'ADN viral. Selon la modalité d'action, on distingue les analogues nucléosidiques et les analogues non nucléosidiques. Les autres ont pour cible la protéase, ce sont les antiprotéases qui empêchent la maturation de nouveaux virus.

Enfin, des molécules anti-VIH agissent sur l'entrée du virus dans les lymphocytes T CD4+. Un inhibiteur de fusion (T20) a été commercialisé en Septembre 2003. D'autres inhibiteurs de co-récepteurs ou de fusion sont en développement.

Les molécules en 2003 :

- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

■
Abacavir ou ABC (Ziagen[®])
Didanosine ou ddl (Videx[®])
Lamivudine ou 3TC (Epivir[®])
Stavudine ou d4T (Zerit[®])
Ténofovir (Viréad[®])
Zalcitabine ou DDC (Hivid[®])
Zidovudine ou AZT (Retrovid[®])
Zidovudine + Lamivudine ou AZT + 3TC (Combivir[®])
Abacavir + Lamivudine + Zidovudine ou ABC + 3TC + AZT (Trizivir[®])

- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Efavirenz ou EFV (Sustiva[®])
Névirapine ou NVP (Viramune[®])
Délavirdine (Rescriptor[®])

- Les antiprotéases

Amprénavir (Agénérase[®])
Indinavir (Crixivan[®])
Lopinavir + ritonavir (Kaletra[®])
Nelfinavir (Viracept[®])
Ritonavir (Norvir[®])
Saquinavir (Invirase[®], Fortovase[®])
Atazanavir (Reyataz[®])[ATU nominative, Octobre 2003]

- Les inhibiteurs de fusion

Enfuvirtide ou T20 (Fuzéon[®])

1.2.1.2.L'immunothérapie non spécifique

L'interleukine-2 recombinante ou Adesleukine (Macrolin®) est un immunomodulateur et favorise la production de lymphocytes T CD4+. Actuellement, l'utilisation de l'IL-2 en dehors des essais thérapeutiques est possible en France dans le cadre d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) de cohorte pour les patients ayant une charge virale contrôlée (taux d'ARN-VIH plasmatique < 500 copies/ml) avec une restauration immunitaire partielle (taux de lymphocytes T CD4 <200/mm³) malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6 mois.

L'évaluation de l'efficacité de l'interféron α pégylé associé à un traitement antirétroviral et à des interruptions thérapeutiques programmées est en cours dans la primo-infection (ARNS 112 :INTERPRIM) ou dans la phase chronique de l'infection (ARNS 105 :INTERVAC).

1.2.1.3.L'immunothérapie spécifique anti-VIH ou vaccinothérapie

Cette approche représente l'avantage, par rapport aux interruptions séquentielles visant à une autovaccination par le virus du patient, d'éviter l'exposition au rebond virologique.

Différents immunogènes sont à l'étude dans des schémas restant à optimiser. Il s'agit de peptides viraux ou de protéines virales, de vecteurs viraux (adénovirus ou poxvirus) recombinants pour des gènes du VIH, de vaccins ADN ou de virus inactivés.

1.2.2.LES STRATEGIES DE TRAITEMENT

1.2.2.1.Quand débiter le traitement antirétroviral ?

Actuellement, les trithérapies représentent le traitement de choix pour prévenir les complications morbides et parfois mortelles de la maladie.

La décision individualisée de débiter un premier traitement doit mettre en balance les bénéfices escomptés et les risques encourus. Il convient pour cela de prendre en compte les points suivants :

- l'utilisation au long cours des traitements antirétroviraux induit fréquemment des effets indésirables ;
- un traitement antirétroviral puissant bien conduit peut permettre une restauration des fonctions immunitaires même chez des patients présentant une immunodépression profonde au moment du début du traitement antirétroviral ;
- le compte des lymphocytes CD4 est le principal examen utilisé pour l'indication de début de traitement chez un patient asymptomatique. Le niveau de charge virale oriente le choix des molécules antirétrovirales à utiliser pour le traitement ;
- enfin, le choix du moment et des modalités du premier traitement antirétroviral se pose de façon différente selon qu'il se discute chez un patient asymptomatique régulièrement suivi ou chez un patient pris à un stade avancé de sa maladie, particulièrement à l'occasion d'une infection opportuniste.

Actuellement, il est apparu nécessaire d'individualiser trois grands types de situations au moment de la prise de décision de mise en route du traitement (Tableau 2).

Tableau 2. Quand débiter un traitement antirétroviral ?
Les recommandations 2002

1. Lymphocytes CD4 < 200/mm³ ou patients symptomatiques
Recommandé dans tous les cas
2. Lymphocytes T CD4 entre 200 et 350/mm³
Possible : le moment optimal n'est pas connu
3. Lymphocytes T CD4 > 350/mm³
Non recommandé sauf cas particuliers
 - La valeur de la charge virale plasmatique doit être prise en compte quand elle est supérieure à 100 000 copies/ml si les T CD4 sont entre 200 et 350/mm³
 - Une décision ne doit être prise que sur deux examens successifs.
 - L'évolutivité immunovirologique doit également être prise en compte.

Il y a quelques années encore, la décision de traiter reposait sur l'importance de la charge virale. Aujourd'hui l'initiation du traitement repose surtout sur l'évolution du nombre de CD4. Cette évolution conditionne en effet la survenue des infections opportunistes qui font toute la gravité de la maladie. Trois situations ont été individualisées en fonction du nombre de CD4 : CD4 < 200/mm³, CD4 compris entre 200 et 350/mm³ et CD4 > 350/mm³.

■ CD4 < 200/mm³ et/ou patients symptomatiques

On sait aujourd'hui que les infections opportunistes se développent lorsque le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³. En dessous de ce taux, le risque de morbi-mortalité est très augmenté et le traitement doit donc être institué rapidement. Par ailleurs, il en va de même lorsqu'un patient est symptomatique. Lorsqu'une infection opportuniste est présente et qu'un traitement spécifique est disponible chez un patient jamais traité ou ayant arrêté son traitement depuis longtemps, l'infection est traitée en urgence en priorité, puis le traitement antirétroviral est institué.

Dans d'autres cas, le traitement antirétroviral est institué sans délai lorsqu'il n'existe pas de traitement spécifique de l'infection opportuniste (LEMP) ou au stade SIDA.

■ CD4 compris entre 200 et 350/mm³ chez des patients asymptomatiques suivis régulièrement

Le moment optimal pour débiter le traitement n'est pas connu précisément. Une surveillance très régulière (mensuelle) est donc nécessaire pour prendre une décision.

■ CD4 > ou égal à 350/mm³ chez des patients asymptomatiques régulièrement suivis

Actuellement, il n'est pas recommandé de mettre en route le traitement antirétroviral. Le risque lié au traitement est en effet supérieur aux bénéfices escomptés. Le suivi régulier des patients en l'absence de traitement est individualisé en fonction de la charge virale et la vitesse de décroissance des CD4.

1.2.2.2. Les associations d'antirétroviraux

L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre la charge virale plasmatique indétectable. La vitesse de décroissance de la charge virale à la mise en route du traitement a une valeur pronostique. Cela suppose d'utiliser un traitement suffisamment puissant, ce qui est rendu possible par l'association d'au moins deux molécules.

Plusieurs types d'associations sont maintenant disponibles, qui permettent d'atteindre cet objectif et ont une efficacité comparable en termes virologique et immunologique, en tout cas à court et moyen termes.

Les choix thérapeutiques peuvent se faire parmi plusieurs options (Tableau 3).

Tableau 3. Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral
Le rapport DELFRAISSY 2002

Choix préférentiel				
● Association de 2 IN + 1 IP				
AZT + ddl AZT + 3TC d4T + 3TC	l'une des 3	+	nelfinavir indinavir + ritonavir lopinavir/ritonavir Saquinavir/ritonavir	l'un des 4
● Association de 2 IN + 1 INN				
AZT + ddl AZT + 3TC d4T + 3TC	l'une des 3	+	éfavirenz névirapine	l'un des 2
● Association de 3 IN				
AZT + 3TC		+	abacavir (ABC)	

Alternatives

● Expérience moindre ou absence d'AMM

2 IN + amprénavir/ritonavir
ddl + 3TC + IP ou INN
ABC + 3TC + IP ou INN

ABC + 3TC + ddl (1 prise par jour)
3TC + Ténofovir + Efavirenz (1 prise par jour)
ABC + 3TC + d4T
AZT + 3TC + ddl

● Associations déconseillées

2 IN + indinavir seul
D4T + ddl + IP ou INN

1.2.2.3. Les effets secondaires des traitements

L'objectif de la prise en charge est aujourd'hui de trouver le traitement adapté qui maintienne une charge virale la plus basse possible et qui n'entraîne pas d'effets indésirables graves ou trop gênants pour la qualité de vie des personnes séropositives.

Certains de ces effets observés sous traitement pourraient être liés à l'infection VIH elle-même, d'autres sont liés à un médicament spécifique, à une classe thérapeutique ou à des associations entre les classes. Le plus souvent, ils dépendent du terrain génétique, d'autres facteurs liés à l'hôte tels que l'âge, le sexe, l'état endocrinien ou des facteurs associés (tabac, alcool...).

Cette toxicité est susceptible de compromettre la qualité de vie, l'efficacité des traitements par la mauvaise observance qu'elle induit et parfois même de compromettre la survie en raison de la morbidité associée. Ces risques sont à l'origine d'une nouvelle réflexion sur les stratégies thérapeutiques : délai de mise en route des traitements, débat sur les traitements séquentiels, prise en compte dans les choix thérapeutiques non seulement de l'historique « viral » mais aussi des antécédents métaboliques du patient et de ses facteurs de risque cardiovasculaire.

Les effets indésirables les plus fréquents en début de traitement :

- les diarrhées
- les nausées et vomissements
- l'inconfort digestif
- les allergies cutanées
- les atteintes du système nerveux périphérique
- les atteintes viscérales (hépatique et pancréatique essentiellement)
- les lithiases urinaires (indinavir)
- les vertiges, les troubles du sommeil et de l'humeur (éfavirenz)
- les myopathies (zidovudine)
- les effets sur le système sanguin (anémie, neutropénie)

Les anomalies cliniques de la répartition des graisses :

Il existe deux types d'atteintes regroupées sous le terme de lipodystrophies :

- la lipoatrophie qui est la diminution du tissu adipeux au niveau du visage et des membres.
- la lipohypertrophie qui consiste en une accumulation de graisses au niveau tronculaire.

Selon les cas, les patients présentent une forme atrophique, hypertrophique ou l'association des deux.

Les études indiquent un phénomène de redistribution des graisses plutôt qu'un gain pur de graisse. Le poids reste stable.

De nombreuses études transversales ont été réalisées permettant de conclure qu'environ 50 % des patients développent une lipodystrophie après un à deux ans d'exposition à une multithérapie.

Les anomalies biologiques :

Sous trithérapie avec IP, on décrit à la fois des anomalies du métabolisme lipidique et du métabolisme glucidique : diabète, intolérance au glucose, hyperinsulinisme, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie totale.

L'atteinte mitochondriale associée aux traitements antirétroviraux :

La présentation clinique de ces atteintes mitochondriales est non spécifique et celles-ci restent sous-estimées.

1.2.2.4. Les échecs thérapeutiques d'après le « Rapport Delfraissy » de Juillet 2002

L'échec thérapeutique regroupe des situations très diverses, selon qu'il s'agit d'un échec clinique dans le cadre d'une infection évolutive, d'un échec immunologique avec persistance d'un déficit immunitaire ou d'un échec virologique résultant d'une réplication virale persistante sous traitement.

L'échec immunologique est défini par l'absence d'ascension des lymphocytes T CD4 malgré un traitement antirétroviral efficace depuis au moins 6 mois. Cet échec peut s'accompagner d'un succès virologique (charge virale indétectable) ou d'un échec virologique.

L'échec virologique constitue la situation la plus fréquente. Il pourrait stricto sensu être défini comme toute valeur détectable de la charge virale plasmatique. Même si l'obtention d'une charge virale plasmatique indétectable reste l'objectif de tout traitement antirétroviral, en pratique, l'échec virologique ne peut être défini par une charge virale immédiatement supérieure au seuil de détection, contrairement à ce qui est présenté dans les essais cliniques. De plus, lorsque la charge virale est inférieure à 1000 copies/ml, il faut discuter de la spécificité de la technique. En pratique, on peut admettre que toute valeur de charge virale supérieure à 5000 copies/ml constitue un critère d'échec virologique certain. Un autre élément pour juger de l'échec virologique est la dynamique de la charge virale sous traitement : l'augmentation de celle-ci à 4 ou 8 semaines d'intervalle est un élément décisif du diagnostic.

1.2.2.5.Résistance aux antirétroviraux

La résistance aux antirétroviraux a été rapportée pour la première fois il y a dix ans chez des patients traités par la Zidovudine (AZT) en monothérapie. Depuis cette date les thérapeutiques antirétrovirales actives contre le VIH se sont diversifiées et la résistance a été reconnue comme l'une des causes majeures d'échecs thérapeutiques.

La résistance est une baisse plus ou moins importante de sensibilité du virus à chaque antirétroviral :

- Pour certaines molécules, une seule mutation du génome viral peut faire chuter brutalement la sensibilité du virus.
- Pour les autres antirétroviraux, c'est plus souvent un phénomène continu de perte de sensibilité, selon le nombre de mutations.

Prévenir l'apparition des mutations de résistance constitue un des principes de base des recommandations actuelles. De plus, comme il a été récemment montré que leur utilisation au cours des échecs thérapeutiques permettait d'optimiser le choix du traitement alternatif, les tests de résistance aux antirétroviraux commencent à entrer en pratique clinique. La résistance constitue donc une préoccupation majeure lors du développement d'un antirétroviral puis au cours de la prise en charge du traitement de l'infection VIH.

Deux techniques permettent d'approcher la mesure de la résistance in vivo :

-Les tests phénotypiques, non validés actuellement, mesurent la capacité du virus à se multiplier en présence de différentes concentrations d'un antirétroviral. Ils sont complexes à mettre en place et extrêmement coûteux et ne sont donc réalisés, en France, que dans le cadre d'essais thérapeutiques.

-Les tests génotypiques sont de pratique courante dans tous les laboratoires qui utilisent la PCR. Ils nécessitent un délai d'environ 7 jours et sont reproductibles mais leur analyse nécessite une concentration d'ARN plasmatique > 1000 copies/ml et ils n'analysent pas les populations minoritaires (<20%). Leur interprétation est complexe et nécessite une grande expertise en matière de résistance aux antirétroviraux.

Tandis que les tests phénotypiques mesurent la « sensibilité » d'un virus à un antirétroviral, les tests génotypiques déterminent si à certaines positions des gènes de la transcriptase inverse (RT) et de la protéase, les codons sont de type « sauvage », muté ou mixte.

Les résultats des tests génotypiques, qui permettent de faire le bilan des résistances sélectionnées sous traitement, constituent une étape essentielle de l'analyse des échecs thérapeutiques.

La nature et le nombre de mutations existantes dans les gènes de la transcriptase inverse ou de la protéase sont analysés. Les molécules susceptibles d'être encore actives malgré les mutations observées sont alors choisies grâce à un algorithme d'interprétation, régulièrement actualisé (AC 11, ANRS). Les tests génotypiques sont réalisés quand le patient est encore sous traitement. Ils ne peuvent être interprétés qu'en tenant compte de l'historique thérapeutique c'est à dire la totalité des molécules utilisées et leur chronologie. En effet, l'arrêt de certaines molécules peut entraîner la disparition apparente des mutations spécifiques à ces molécules. Ces mutations ne sont plus détectables au niveau des isolats plasmatiques testés, mais persistent pourtant dans l'ADN proviral.

1.2.2.6. Les interruptions thérapeutiques

■ notions fondamentales :

Les traitements antirétroviraux actuels ne permettent pas d'obtenir une éradication du VIH. Le maintien de l'absence de réplication virale, définie par une charge virale indétectable, est assuré par la prise régulière et ininterrompue des antirétroviraux. Une telle stratégie se heurte à plusieurs obstacles : effets indésirables nombreux, voire toxicité des produits (parfois encore inconnue à long terme), difficultés d'observance avec à la clé l'émergence de souches virales résistantes et risque d'échec thérapeutique.

Récemment, plusieurs études ont été réalisées afin d'établir de nouvelles stratégies dont les objectifs sont divers :

- Épargne thérapeutique
- Prévention des effets indésirables à long terme
- Qualité de vie¹
- Stimulation immunitaire CD4 et CD8 spécifique anti-VIH par le propre virus du patient (« autovaccination »)
- Lever de pression de sélection , pour obtenir une écologie virale permettant un « recyclage » d'antirétroviraux déjà utilisés

Parmi celles-ci figurent les **interruptions programmées des trithérapies**, où plus précisément les **traitements intermittents programmés**, qui offrent une alternative aux traitements continus.

■ Les interruptions de traitement ont été étudiées dans trois situations cliniques différentes^{2,3,4} :

- a) à la phase aiguë de l'infection.
- b) à la phase chronique de l'infection.
- c) en échec virologique.

a) à la phase aiguë de l'infection

Les patients traités rapidement après la contamination ont un système immunitaire relativement intact caractérisé par une réponse cellulaire vigoureuse. Le but de la mise en route d'un traitement antirétroviral est de préserver ou de reconstituer les défenses immunitaires. On espère ainsi pouvoir interrompre les antirétroviraux, la réplication virale étant maîtrisée par le système immunitaire de l'organisme.

Le résultat le plus notable obtenu est celui du « patient de Berlin ». Après deux interruptions consécutives, un arrêt thérapeutique définitif n'a pas été suivi d'une remontée de la charge virale. Ce contrôle de la réplication virale était associé à la restauration de réponses immunes anti-VIH, suggérant le rôle du système immunitaire dans ce contrôle. Cette observation a marqué le début de l'engouement pour les interruptions programmées des traitements antirétroviraux.

Chez le singe rhésus infecté par le SIV, un traitement précoce par cures intermittentes permet à l'animal de contrôler la prolifération virale, sans immuno-déficiences et sans maladies opportunistes (contrairement à un traitement identique par cures intermittentes, commencé tardivement).

Sur une très petite série (huit sujets) de patients ayant commencé leur multithérapie antirétrovirale au moment de la primo-infection (E.S. Rosenberg)^{5,6}, l'interruption programmée du traitement chez cinq patients s'est accompagnée d'une reprise puis d'une stabilisation de la virémie entre 50 et 5000 copies par ml. On ignore tout de la durabilité d'un tel contrôle.

b) à la phase chronique de l'infection

Cependant, dans la majorité des cas, l'infection n'est pas diagnostiquée à la phase aiguë mais au bout de plusieurs mois ou années et déjà le système immunitaire est altéré. L'objectif est donc ici différent. On cherche chez ces patients chroniques à évaluer le retentissement bénéfique des interruptions de traitement sur la diminution des effets indésirables et l'amélioration de la qualité de vie sans toutefois compromettre l'efficacité des thérapies.

Plusieurs études d'interruptions concernent des patients traités en infection chronique depuis 6 à 24 mois. L'arrêt du traitement induit la

stimulation des réponses immunes CD4 et/ou CD8 anti-VIH chez certains patients avec de nombreux résultats contradictoires selon les études, probablement liés aux faibles effectifs et à la diversité des patients.

Une de ces études montrent clairement que la stimulation de la réponse CD4 anti-VIH est possible mais de façon transitoire (très probablement car ces cellules constituent la cible privilégiée du virus et de la destruction virale), sans amplification lors de rebonds viraux itératifs (G. Garcelain et col.)⁷.

Dans une autre étude, un contrôle transitoire de la réplication virale mais non significatif a pu être observé lors de la seconde interruption mais il faut noter que 2 patients sur 12 ont développé des résistances (L.Ruiz et col.)⁸. La réintroduction du traitement a conduit dans tous les cas à un contrôle de la charge virale comparable à celui qui était observé avant l'arrêt. Le taux de cellules CD4, fluctuant au cours des arrêts, revient dans tous les cas en fin d'étude à un taux comparable à celui qui était observé avant l'arrêt.

L'essai SSITT (Swiss-Spanish Intermittent Treatment Trial : B. Hirschel, F. Garcia)^{9,10,11,12}, débuté en 1999, a impliqué sept hôpitaux suisses et trois espagnols. L'objectif était de déterminer si la réexposition au VIH pendant des périodes d'interruptions de traitement planifiées pouvait stimuler les réponses immunitaires anti-VIH des patients afin de contrôler la réplication virale (hypothèse de l'autovaccination).

Il a permis d'inclure 133 patients tous traités par multithérapie antirétrovirale hautement active (HAART des anglo-saxons) et dont la virémie était inférieure à 50 copies par ml depuis au moins six mois. Quatre cycles de deux semaines d'interruption, puis huit semaines de reprise de traitement, ont été répétés chez tous les patients. Au bout de quatre cycles ou quarante semaines, le traitement est suspendu jusqu'au dépassement de valeurs seuils de charge virale et de taux de CD4 pré-déterminées. Après 12 et 56 semaines suivant les quatre cycles, l'intérêt s'est porté sur le nombre de patients répondeurs définis par une charge virale inférieure à 5000 copies/ml et le nombre de patients toujours sans traitement. La réponse immunitaire CD8 spécifique est quantifiée par technique ELISPOT (Enzyme linked immunoassay).

23 patients sont répondeurs au bout de 52 semaines et 19 au bout de 96 semaines. 51 patients n'ont toujours pas repris de traitement à S96 (cf. tableau 4).

Une faible virémie avant l'initiation d'une multithérapie hautement active, une charge virale basse à l'initiation de l'étude, l'absence de rebond de la virémie lors des 40 premières semaines de l'étude sont autant de marqueurs d'une bonne réponse aux interruptions des traitements antirétroviraux. Par contre, le nadir du taux de lymphocytes CD4, si celui-ci n'était pas trop diminué avant la multithérapie, n'est pas un facteur prédictif d'une bonne réponse.

Le taux de CD4 décroît rapidement les 12 premières semaines sans traitement puis se stabilise ensuite.

La réponse immunitaire spécifique augmente dès la première semaine mais n'est pas corrélée au nombre de patients répondeurs.

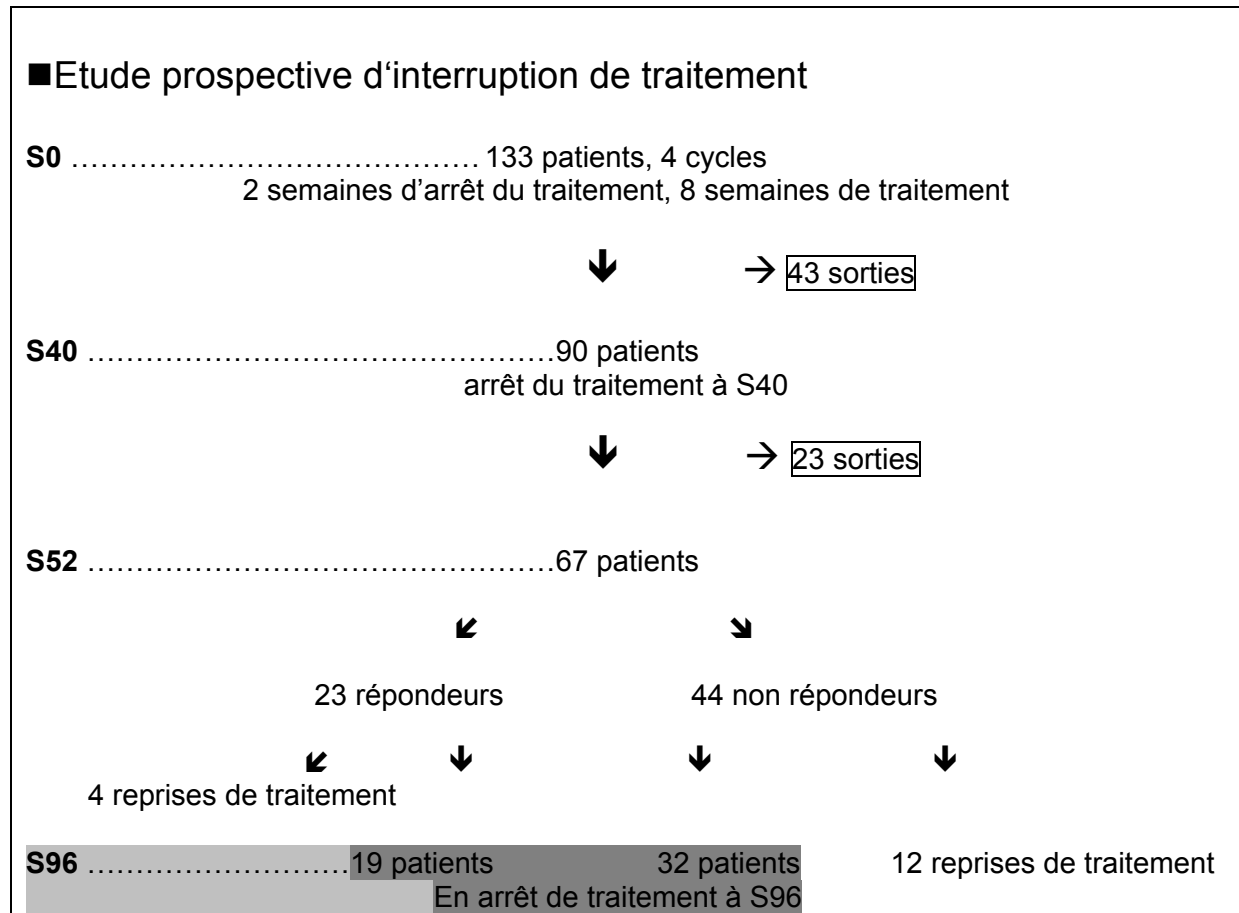
Un patient de l'étude se retrouve en situation d'échappement virologique avec nécessité de mise en route d'une « gigathérapie » de sauvetage. Les tests génotypiques ne mettent pas en évidence la survenue de résistance virale hormis pour la mutation 184V.

En conclusion, l'étude SSITT montre qu'une minorité d'individus peuvent interrompre leur traitement antirétroviral pendant quelques mois sans prendre trop de risque, bénéficiant ainsi d'une diminution des effets indésirables mais aussi du coût des traitements.

Malgré tout, l'étude SSITT suggère fortement que les interruptions de traitement itératives sont rarement suffisantes pour atteindre l'objectif d'un contrôle de la réplication virale par stimulation de la réponse immunitaire et n'appuie pas l'hypothèse de l'autovaccination.

Tableau 4.

Cohorte SSITT : résultats à S96



CROI 2002 D'après B.Hirschel, Genève, Suisse

c) en échec virologique

Enfin, les interruptions de traitement chez les patients en échec virologique présentent un dilemme. Le but, ici, est de restaurer une certaine « sensibilité » du virus par émergence des souches sauvages aux dépens des souches mutantes multirésistantes.

Dans l'étude de S. Deeks et T. Wrin^{13,14} chez des patients ayant interrompu leur traitement en situation d'échec virologique (charge virale >2500/mm³), la réversion observée des mutations aux antiprotéases et au 3TC (Lamivudine, Epivir®) s'accompagne d'une augmentation de la virulence aussi appelée « fitness » du virus, tandis que les paramètres immunovirologiques se dégradent. A l'inverse, la poursuite du traitement, malgré une réponse immunologique incomplète, semble permettre de conserver un bénéfice immuno-virologique.

Dans la cohorte EuroSIDA, chez des patients plus immunodéprimés, CD4 < 50/mm³, V. Miller^{15,16} montre que la progression clinique est moins importante chez les patients toujours sous traitement, et suggère que la poursuite du traitement dans une situation d'échec immuno-virologique garde un certain effet bénéfique sur le plan clinique. Ces données confirment les résultats initiaux d'interruption chez les patients en échec virologique, permettant une réversion partielle des résistances et un gain virologique à court terme lors de la reprise d'un traitement actif, mais s'accompagnant d'une augmentation de la charge virale et d'une baisse substantielle des CD4 pendant la période d'interruption (V. Miller, ICAAC 1999). Pendant ces périodes de « liberté » thérapeutique, le taux de CD4 diminue, exposant le système immunitaire de ces patients déjà bien altéré à davantage de dégâts irréversibles.

Dans les situations de multi-échecs thérapeutiques assorties d'une multirésistance, peu d'interventions peuvent être envisagées.

Actuellement, l'arrêt temporaire du traitement et sa reprise sous forme de « mégathérapie », c'est à dire plus de cinq molécules, apparaît possible. La suspension du traitement laisse réapparaître les souches virales moins résistantes et laisse espérer une efficacité plus grande du traitement. Ce concept est en cours d'évaluation (essai GIGHAART sous l'égide de l'ARNS). Les résultats à court terme (12 semaines après reprise du traitement) de l'essai montre qu'avec cette intervention (8 semaines d'interruption thérapeutique), on observe une diminution d'au moins 1 log de la charge virale chez 62% des patients versus 26% dans le groupe « sans interruption ».

PRESENTATION DE LA POPULATION ETUDIEE

1.DEFINITION DES PATIENTS

Les objectifs dans cette étude sont de décrire les caractéristiques épidémiologiques et immunovirologiques d'une population de patients séropositifs pour le VIH suivis au CHU de Nantes dans le service d'infectiologie du Pr Raffi entre 1987 et 2003.

La file active en 2003 est de 987 patients.

Les patients sélectionnés étaient traités au stade d'infection chronique par au moins trois antirétroviraux définissant une trithérapie efficace et ont interrompu au minimum trois mois leur traitement pour différentes raisons.

L'analyse se concentre sur l'évolution des paramètres immunovirologiques des patients HIV au cours et à distance de leur interruption de traitement, indépendamment de l'évolution clinique et en dehors de tout protocole thérapeutique.

Les objectifs sont d'évaluer l'impact à plus ou moins long terme de ces arrêts de traitement prolongés sur le taux de CD4 et la charge virale pour des populations de patients différentes notamment en succès ou en échec thérapeutique. Les patients ont pu avoir plusieurs interruptions de traitement.

2.CRITERES DE SELECTION

Le seul critère d'inclusion était l'interruption d'une trithérapie sur une période d'au minimum 3 mois indépendamment du stade clinique et du degré d'immunodéficience. Cela signifiait l'absence de tout médicament antirétroviral durant ce temps. La fin de l'interruption était définie au moment où le patient était de nouveau traité, même si il ne s'agissait pas d'une trithérapie. Au sein de cette cohorte figurent des sujets qui n'ont pas reçu, à ce jour, un nouveau traitement antirétroviral.

Le seul critère d'exclusion était la primo-infection VIH.

Pour les patients avec plusieurs interruptions au cours du suivi, seule la première interruption a été retenue pour l'analyse.

3.OUTILS

Les patients séropositifs pour le VIH ont été sélectionnés à partir d'une base de données informatiques de type ACCESS, NADIS[®], que les médecins du service utilisent pour leur suivi depuis Février 2002. Les dossiers médicaux ont été mis à jour rétrospectivement dans la base de données.

4.LES DONNEES EXTRAITES

Pour chaque sujet inclus, des données ont été systématiquement recueillies :

- la date de naissance
- le sexe
- la co-infection VIH-VHC
- la date de 1^{ère} séropositivité
- la date de la première trithérapie
- la date et le taux de CD4 au Nadir
- la date et le taux de charge virale maximum
- les dates de début et de fin d'interruption de la trithérapie
- les lignes de traitement avant et après interruption
- les motifs de l'arrêt
- les génotypes avant et après interruption (afin d'objectiver une éventuelle « réversion » des mutations)
- les taux de CD4 et CD8 ainsi que les charges virales avant et après interruption.

5.ANALYSE

L'observation finale des dossiers s'est déroulée au mois de Juillet 2003. La comparaison des données descriptives a été réalisée avec le logiciel EXCEL.

RESULTATS

Au total, 58 patients ont été inclus, âgés de 23 à 78 ans. Il s'agit d'une population mixte avec 28% de femmes et 72% d'hommes dont la séropositivité pour le VIH remonte à 1985 pour les plus anciens et à l'année 2002 pour les plus récents.

55% ont déjà reçu une mono ou bi-thérapie antirétrovirale avant la trithérapie avec des durées de « pré-traitement » allant de 3 mois à 9 ans et quatre mois. Seules ont été prises en compte les interruptions de traitement de plus de 3 mois intervenant entre deux lignes de traitement.

Au sein de la population étudiée, nous décrivons 3 groupes de patients selon leur situation virologique au moment de l'arrêt.

Par ailleurs, nous rappelons que pour les patients avec plusieurs interruptions au cours du suivi, seule la première interruption a été retenue pour l'analyse.

D'emblée, on constate plusieurs situations :

- 1- groupe 1 : interruption thérapeutique survenue chez des patients ayant un bon contrôle virologique sous traitement ($CV < 500$ copies/ml) ;
- 2- groupe 2 : interruption thérapeutique survenue chez des patients ayant un échec virologique modéré sous traitement ($500 < CV < 5000$ copies/ml) ;
- 3- groupe 3 : interruption thérapeutique survenue chez des patients ayant un échec virologique majeur sous traitement ($CV > 5000$ copies/ml) ;

Tableau 1. Principales caractéristiques des patients selon leur statut virologique au moment de l'interruption du traitement antirétroviral

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Total
Nombre de patients	28	15	15	58
Sexe				
Femme	12	3	1	16
Homme	16	12	14	42
Moyenne d'âge (années)	41	40	40	40
Durée moyenne d'infection VIH (années)	10	10	9	10
Co-infection VIH/VHC	5	5	2	12
Pré-traitement				
Oui	14	9	9	32
Non	14	6	6	26
Durée de pré-traitement (mois)	32	26	23	28
Durée de l'IT (mois)	15	15	11	14
Reprise de traitement	46%	80%	87%	66%
Nb de Nadir CD4 documenté	20	12	13	45
Nadir CD4 (/mm ³)	332	206	196	259
Nb de CV max documentées	19	10	11	40
CV max (log)	4,90	5,26	5,75	5,38

3.1.CARACTERISTIQUES DU GROUPE 1

Le groupe 1 est composé de 28 patients dont 16 hommes et 12 femmes. La moyenne d'âge est égale à 41 ans avec des extrêmes entre 23 et 78 ans. 14 patients ont d'emblée eu une trithérapie en première intention, les autres une bithérapie ou une monothérapie.

Le groupe 1 est caractérisé par un bon contrôle virologique au moment de l'arrêt du traitement anti-rétroviral. Parmi ce groupe, on distingue les patients qui ont repris un traitement antirétroviral à ce jour (tableau 2 : n=13) et ceux pour lesquels un traitement antirétroviral n'a pas été reconduit pour l'instant compte-tenu du maintien d'un relatif bon statut immuno-virologique (tableau 3 : n=15).

Pour les patients ayant repris un traitement antirétroviral, la durée moyenne d'interruption a été de 9 mois (médiane 14 mois) avec un intervalle compris entre 3 et 23 mois. Les patients n'ayant pas repris leur traitement, à la date d'analyse, avaient une durée moyenne d'interruption de 21 mois (médiane 19 mois) avec un intervalle compris entre 7 et 42 mois.

Parmi les 28 patients observés, les raisons de l'interruption sont les suivantes :

- décision du patient	13
- suspension thérapeutique programmée	9
- toxicité	4
- causes non déterminées	2

Tableau 2 : caractéristiques immunovirologiques des patients du groupe 1a ayant repris un traitement antirétroviral

Groupe 1a N=13	Début d'interruption			Fin d'interruption			Durée d'interruption (mois)	Dernières données			Durée depuis la fin de l'interruption (mois)
	CD4 (/mm3)	CD4(%)	Charge virale(log)	CD4 (/mm3)	CD4(%)	Charge virale(log)		CD4 (/mm3)	CD4(%)	Charge virale(log)	
N	13	9	13	13	10	13	13	11	11	12	13
Médiane (Δ)	396	15	2,44	236 (-160)	19 (+4)	4,56 (+2,12)	14	572 (+336)	20 (+1)	<2,30 (-2,26)	22
Moyenne (n<2,3log)	626	27	2,34 (11)	358	19	4,78 (1)	9	670	27	2,41 (11)	17
1er quartile	387	17	<2,30	182	10	4,32	4	293	14	<2,30	13
3è quartile	579	21	<2,30	382	18	5,51	12	761	32	<2,30	24
Min	167	13	<2,30	52	8	<2,30	3	77	7	<2,30	2
Max	902	44	2,58	591	27	5,77	23	1067	37	3,33	39

Tableau 3 : caractéristiques immunovirologiques des patients du groupe 1b n'ayant pas repris de traitement antirétroviral

Groupe 1b N=15	Début d'interruption			Dernières données			Durée d'interruption (mois)
	CD4 (/mm3)	CD4(%)	Charge virale(log)	CD4 (/mm3)	CD4(%)	Charge virale(log)	
N	15	13	15	13	13	13	15
Médiane (Δ)	810	35	<2,30	440 (-370)	23 (-12)	4,49 (+2,19)	19
Moyenne (n<2,3log)	753	35	2,34 (13)	520	26	4,41 (1)	21
1er quartile	553	26	<2,30	405	20	4,17	9
3è quartile	936	46	<2,30	705	30	4,96	31
Min	225	14	<2,30	295	17	<2,30	7
Max	1355	56	2,70	832	46	5,63	42

3.2.CARACTERISTIQUES DU GROUPE 2

Le groupe 2 est composé de 15 patients dont 12 hommes et trois femmes. La moyenne d'âge est égale à 40 ans avec des extrêmes entre 30 et 55 ans. 6 patients ont d'emblée eu une trithérapie en première intention, les autres ont reçu une mono ou bithérapie initialement.

Le groupe 2 est caractérisée par un échec virologique modéré au moment de l'arrêt du traitement antirétroviral. Le contexte est habituellement celui :

- d'une charge virale comprise entre 500 et 5000 copies/ml ;

mais également :

- d'un taux de lymphocytes T CD4 supérieur ou égal à 200/mm³ ;
- d'une antériorité thérapeutique supérieure ou égale à 3 lignes de traitements ;
- avec des molécules actives dans 2 classes thérapeutiques sur le génotype.

Parmi ce groupe, on distingue les patients qui ont repris un traitement antirétroviral (tableau 4 : n=12) et ceux pour lesquels un traitement antirétroviral n'a pas été reconduit compte-tenu d'un statut immuno-virologique pas trop altéré à ce jour (n=3).

Pour les patients ayant repris un traitement, la durée moyenne d'interruption a été de 13 mois, avec un intervalle compris entre 3 et 23 mois. Les trois patients n'ayant pas repris leur traitement, à la date de l'analyse, étaient en interruption depuis respectivement de 5, 19 et 38 mois.

Parmi les 15 patients observés, les raisons de l'interruption sont les suivantes :

- décision du patient	6
- suspension thérapeutique programmée	3
- toxicité	3
- échec virologique	3

Tableau 4 : caractéristiques immunovirologiques des patients du groupe 2 ayant repris un traitement antirétroviral

Groupe 2a N=12	Début d'interruption			Fin d'interruption			Durée d'interruption (mois)	Dernières données			Durée depuis la fin de l'interruption (mois)
	CD4 (/mm3)	CD4(%)	Charge virale(log)	CD4 (/mm3)	CD4(%)	Charge virale(log)		CD4 (/mm3)	CD4(%)	Charge virale(log)	
N	11	10	12	12	11	12	12	11	11	11	11
Médiane (Δ)	464	22	3,06	209 (-255)	16 (-6)	5,11 (+2,05)	13	305 (+96)	23 (+7)	<2,30 (-2,81)	15
Moyenne (n<2,3log)	486	25	3,16 (0)	195	16	4,77 (1)	13	350	24	2,85 (6)	15
1er quartile	307	19	2,97	175	12	3,88	10	252	18	<2,30	5
3è quartile	565	27	3,31	239	20	5,71	16	471	28	3,16	19
Min	173	14	2,81	42	9	<2,30	3	90	11	<2,30	1
Max	914	47	3,70	348	26	5,91	23	607	43	4,60	42

3.3.CARACTERISTIQUES DU GROUPE 3

Le groupe 3 est composé de 15 patients dont 14 hommes et une femme. La moyenne d'âge est égale à 40 ans avec un intervalle compris entre 24 et 60 ans. Six patients ont eu une trithérapie d'emblée, les autres ont eu une mono ou bithérapie initialement.

Le groupe 3 est caractérisé par un échec virologique majeur au moment de l'interruption du traitement antirétroviral. Le contexte est habituellement celui :

- d'une charge virale élevée supérieure à 5000 copies/ml ;

mais également :

- d'un contexte immunologique variable : immunodépression sévère avec des lymphocytes T CD4 inférieurs à 200/mm³ ou modérée avec CD4 supérieurs à 200/mm³ ;
- d'une antériorité thérapeutique importante (>5 lignes thérapeutiques ; utilisation de toutes les classes thérapeutiques) ;
- d'une multirésistance virale.

Pour les patients ayant repris un traitement, la durée moyenne d'interruption a été de 9 mois, avec un intervalle compris entre 3 et 20 mois (tableau 5 : n=13). Les deux patients n'ayant pas repris leur traitement, à la date d'analyse, étaient en interruption depuis respectivement 18 et 35 mois.

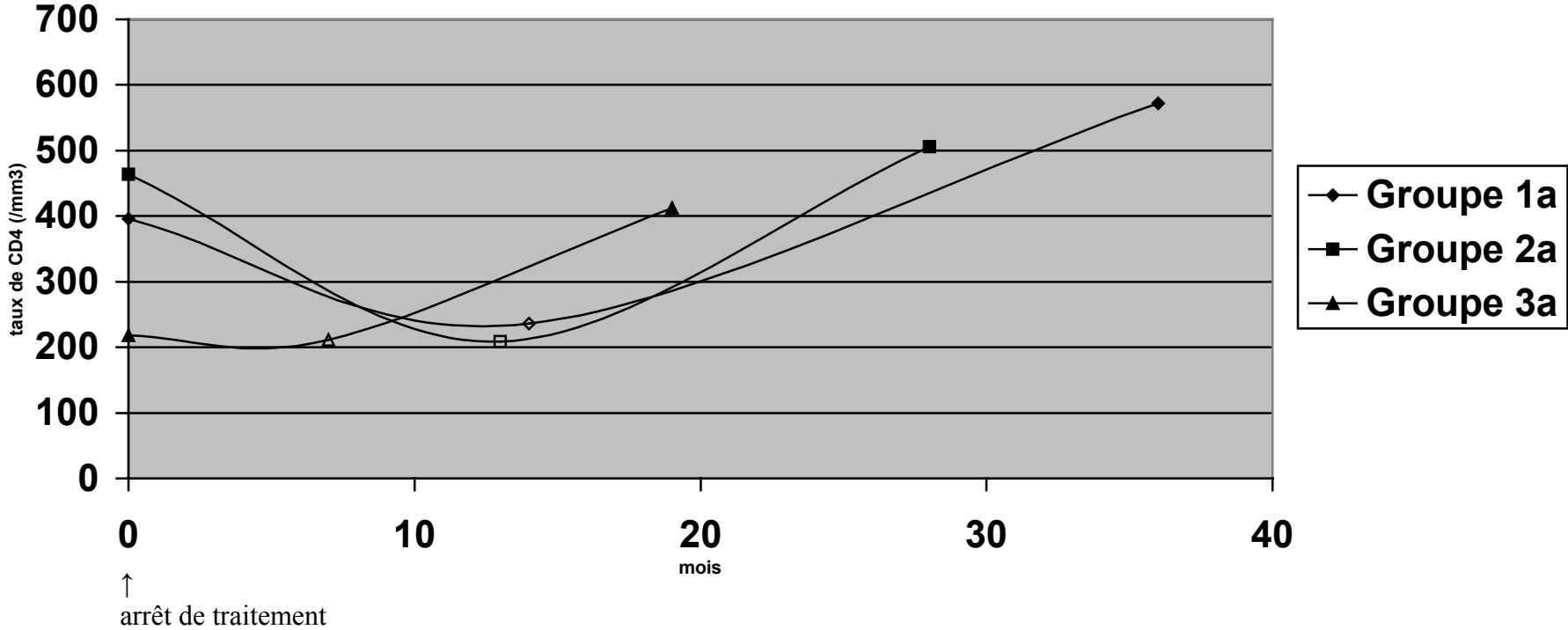
Les raisons de l'interruption sont les suivantes :

- décision du patient	5
- toxicité	5
- échec virologique	2
- causes non déterminées	3

Tableau 5 : caractéristiques immunovirologiques des patients du groupe 3

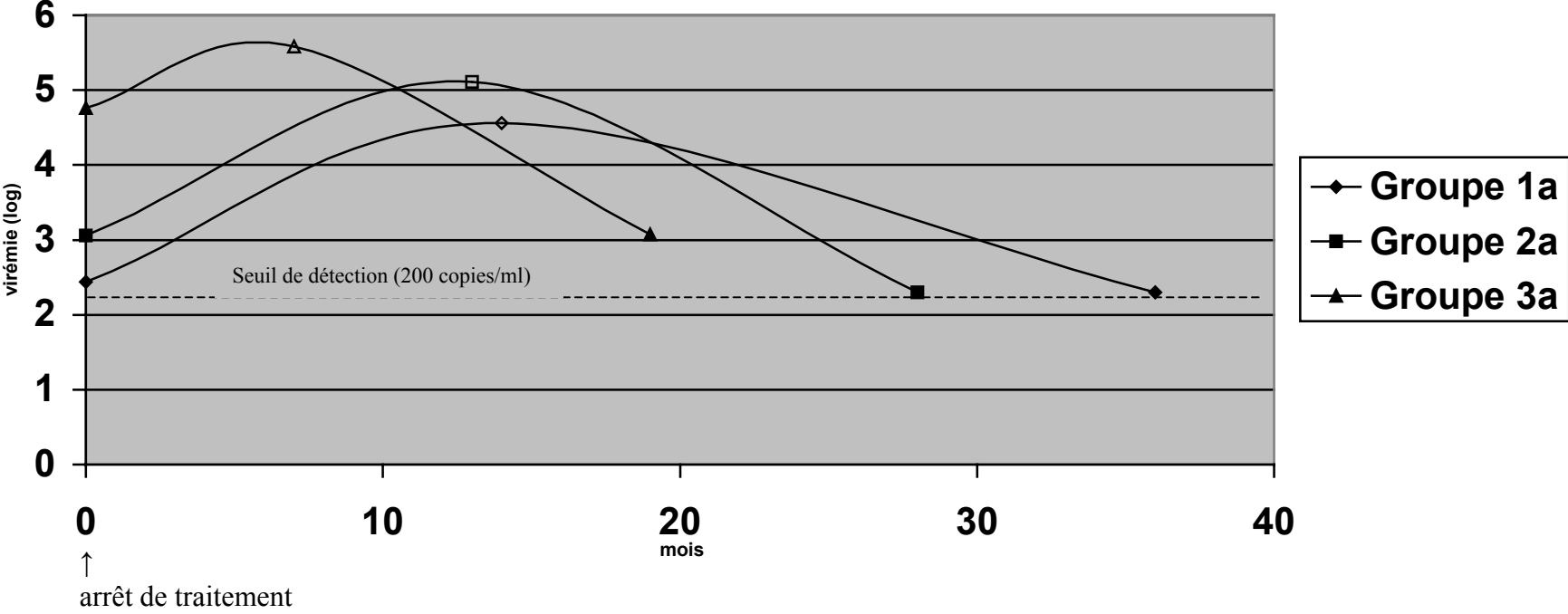
Groupe 3a N=13	Début d'interruption			Fin d'interruption			Durée d'interruption (mois)	Dernières données			Durée depuis la fin de l'interruption (mois)
	CD4 (/mm3)	CD4(%)	Charge virale(log)	CD4 (/mm3)	CD4(%)	Charge virale(log)		CD4 (/mm3)	CD4(%)	Charge virale(log)	
N	13	6	13	13	10	13	13	12	12	12	12
Médiane (Δ)	218	23	4,76	211 (-7)	21 (-2)	5,58 (+0,82)	7	412 (+201)	24 (+3)	3,07 (-2,51)	12
Moyenne (n<2,3log)	356	22	4,80 (0)	191	18	5,32 (0)	9	376	21	3,34 (5)	13
1er quartile	117	20	4,40	12	13	5,08	5	183	14	2,30	9
3è quartile	692	26	5,20	226	24	5,88	12	575	29	4,20	14
Min	6	5	3,72	0	1	3,26	3	40	3	2,30	1
Max	942	33	6,00	533	34	6,00	20	713	38	5,15	44

Figure 1. Evolution des taux médians de CD4 dans chaque groupe avec reprise



◇ □ △ : reprise du traitement

Figure 2. Evolution des taux médians de virémie dans chaque groupe avec reprise



◇ □ △ : reprise du traitement

DISCUSSION

4.1.DISCUSSION DES DOSSIERS

Compte tenu d'une utilisation récente du logiciel NADIS, certaines variables n'ont pas pu être étudiées. Il s'agit entre autre du taux de lymphocytes CD8 mais également du génotype avant et après interruption des traitements antirétroviraux.

Pour la même raison, certains données n'ont pas été exploités faute d'information dans le dossier informatique.

Enfin, la faible population de certain groupe nous a contraint parfois à une étude au cas par cas. Cette situation a rendu difficile l'interprétation des variables.

En ce qui concerne les patients en situation de succès thérapeutique au moment de l'arrêt, les médianes indiquent une diminution du taux de CD4 et une augmentation de la charge virale au décours de l'interruption.

Les durées moyennes d'interruption sont longues : 9 mois pour le sous-groupe de patients avec reprise d'un traitement antirétroviral et 21 mois pour le sous-groupe sans reprise. En effet, dans certains cas, les marqueurs immunovirologiques actuels permettent de surseoir à la reprise d'un traitement.

A la reprise du traitement antirétroviral, le taux moyen de CD4 remonte à un niveau supérieur à celui précédant l'interruption et ceci avec un recul moyen de 17 mois (670/mm³ versus 626/mm³).

En ce qui concerne la charge virale, la réplication virale est bien contrôlée à distance de l'interruption avec le traitement antirétroviral car celle-ci est indétectable pour la majorité des patients (11/13).

Au sein du groupe 1a, quatre patients ont repris le même traitement.

En l'absence d'antécédents de résistance ou de toxicité au traitement pré-interruption, le traitement antirétroviral sera soit le même que celui avant l'interruption, soit un nouveau traitement, selon les produits disponibles au moment de la reprise.

L'étude de cohorte ATHENA (XIV international AIDS Conference, Barcelona, July 7-12, 2002) a montré que les interruptions de traitement chez les patients en succès thérapeutique conduisaient à une diminution initiale rapide du taux de CD4, correspondant probablement à une redistribution des cellules du sang périphérique vers les tissus lymphoïdes, suivi d'une phase de déclin plus lente. Cette deuxième phase est typique de l'histoire naturelle de l'infection HIV puisque chez la majorité des patients séropositifs, le nombre absolu de lymphocytes CD4+ (normalement compris entre 500 et 1200/mm³) décroît progressivement à raison d'une diminution annuelle moyenne de 60 à 100/mm³.

Par ailleurs, les auteurs de l'étude concluaient que dans la plupart des cas le rebond de la charge virale lié à l'arrêt n'excédait pas le niveau de pré-traitement et le taux de CD4 approchait mais ne descendait pas en-dessous du niveau de pré-traitement et ceci avec un recul de 48 semaines. Après la reprise d'une trithérapie (73% des cas), l'indétectibilité de la charge virale était de nouveau atteinte et la perte des lymphocytes CD4+, liée à l'interruption, récupérée au bout de 24 semaines en moyenne pour la majorité des patients.

Chez les patients qui interrompent leur traitement en situation de succès virologique, 13 patients ont repris un traitement avec un arrêt d'une durée médiane de 14 mois. Dans ce groupe, cela suggère que la stimulation antigénique attendue par la remontée de la charge virale, conséquence de l'interruption, est insuffisante pour contrôler la chute de CD4. Ces patients perdent en moyenne 268 lymphocytes CD4+ sur 9 mois.

Une seule interruption n'a pas permis l'acquisition d'une immunité protectrice.

En revanche, 15 patients, en succès virologique, sont toujours en arrêt de traitement avec une durée médiane d'arrêt de 19 mois.

Compte-tenu du taux médian élevé de CD4 en début d'interruption, il s'agit probablement de patients qui ont reçu un traitement, alors que celui-ci avait été initié sur des critères immuno-virologiques qui ne sont plus aujourd'hui préconisés.

Les avantages d'un tel arrêt consistent en l'amélioration de la qualité de vie des patients et en l'abaissement du coût des traitements. Enfin, on retient l'effet probablement non délétère d'une telle stratégie puisque la reprise d'une trithérapie efficace s'accompagne d'une remontée des lymphocytes CD4 et d'un retour à une charge virale indétectable.

L'étude des patients en échec virologique modéré au moment de l'arrêt de la trithérapie objective également une diminution du taux de CD4 et une augmentation de la charge virale au décours de l'interruption.

Le plus souvent, la reprise d'une multithérapie antirétrovirale s'accompagne à terme d'un bon contrôle de la virémie qui devient inférieure à 500 copies/ml (8 cas/12). Néanmoins, on note que trois patients garde une charge virale élevée (>5000 copies/ml) avec pour chacun un recul équivalent respectivement à 2, 9 et 42 mois.

Par ailleurs, le taux de CD4 remonte avec le traitement mais à un niveau inférieur à ce qu'il était avant le début de l'interruption.

Aucun patient n'a repris le même traitement.

Le profil évolutif des patients en échec modéré est comparable aux patients qui interrompent le traitement anti-rétroviral en situation de succès virologique.

Quinze patients ont interrompu leur traitement pendant plus de trois mois en situation d'échec virologique majeur.

Les taux moyens de CD4 et de charge virale, au cours de l'arrêt, suivent la même évolution que dans les groupes précédents.

Treize patients ont repris un traitement.

Pour un recul médian de 12 mois après la reprise d'un traitement, les paramètres ont évolué favorablement. En effet, le taux médian de CD4 est passé de 211/mm³ à 412/mm³ à la date de mise à jour et la médiane de charge virale est passée de 5,58log à 3,07log (soit -2,51log). On note également que cinq patients présentaient une charge virale indétectable au moment du recueil des données.

La durée médiane d'interruption est de 7 mois.

Dans ce groupe, on constate une récupération des lymphocytes CD4 à la reprise mais un contrôle virologique souvent incomplet probablement lié aux résistances accumulées.

La stratégie d'interruption ne semble pas suffisante en soi, mais doit s'accompagner d'une optimisation thérapeutique encore plus importante à la reprise.

Cette étude sur les interruptions de traitement de plus de trois mois entre deux lignes de traitement antirétroviral chez des patients en phase chronique d'infection VIH montre que dans la majorité des cas la charge virale augmente et le taux de CD4 diminue à l' interruption. Le rebond de la réplication virale observé dès que les traitements antirétroviraux sont arrêtés est un des meilleurs marqueurs de l'absence de protection immune contre le VIH. En effet, la restauration immune obtenue chez des patients traités en phase chronique de l'infection reste incomplète : le traitement ne permet pas, sauf s'il est instauré à un stade précoce de l'infection, une restauration des réponses immunes contre le VIH.

Par ailleurs, la reprise d'un traitement antirétroviral s'accompagne à terme d'une remontée du taux de CD4 à un niveau au moins égal à ce qu'il était avant l'interruption et également à une diminution de la charge virale qui redevient souvent indétectable et ceci même dans le cas des patients en situation d'échec immunovirologique modéré au début de leur interruption. Cependant, les conséquences à long terme de ce rebond viral sur l'évolution de l'infection VIH sont encore inconnues.

Contrairement à l'hypothèse initiale, les interruptions programmées de traitement antirétroviral qui réexposent les patients à l'antigène VIH ne permettent pas de restaurer une immunité protectrice par l'intermédiaire d'une restimulation des cellules T anti-VIH.

4.2.LES DONNEES DE LA LITTERATURE

La plupart des études d'observation ou expérimentale rapportées dans la littérature concernent des interruptions de traitement programmées s'inscrivant dans des protocoles thérapeutiques pré-établis. Il s'agit d'interruptions de courte durée (inférieures à 3 mois) alternant avec des périodes de reprise des traitements. Ceci a permis d'évaluer à plus ou moins long terme les conséquences de cette nouvelle approche thérapeutique sur la charge virale, les taux de CD4 et de CD8, les paramètres biologiques (lipides et enzymes hépatiques), l'évolution clinique chez des patients à différents stades d'évolution de leur infection.

Les résultats préliminaires posent de multiples questions sur cette stratégie thérapeutique toute récente dont les avantages et les inconvénients dépendent de beaucoup de paramètres et restent encore à définir.

Actuellement les études semblent converger vers un intérêt plus net de ces traitements intermittents programmés à la phase aiguë de l'infection VIH que chez les patients en phase chronique où en échec thérapeutique :

- Après un traitement de primo-infection efficace, l'interruption du traitement antirétroviral (+ ajout d'IL2) n'a pas toujours été suivi d'une reprise de la réplication virale à un haut niveau. Le recul n'est seulement que de quelques années mais l'espoir est de rendre ainsi les patients « non progressifs à long terme ».
- Après un traitement d'infection chronique efficace mais considéré comme ayant été débuté trop tôt, la reprise inéluctable de la réplication virale et du déficit immunitaire à l'arrêt ne paraît pas accéléré par rapport à l'évolution naturelle de l'infection. Un tel arrêt permettrait donc de gagner des années sans les contraintes du traitement.
- Après un traitement d'infection chronique efficace, la réplication virale reprend dans les semaines qui suivent l'interruption mais le virus reste sensible aux antirétroviraux arrêtés.
On observe parfois des symptômes proches de ceux de la primo-infection (par exemple : adénopathie, fièvre).
A la ré-institution du traitement, la réduction de l'ARN plasmatique met parfois plus de 3 mois pour redevenir indétectable.

La chute des lymphocytes CD4 peut être supérieure à 100/mm³ lors du 1^{er} arrêt, est moins prononcée lors des arrêts ultérieurs.

Une augmentation ou une apparition de la réponse anti-VIH CD4 et une amélioration qualitative de la réponse C8-CTL ont parfois été observées. Le bénéfice immunologique est encore incertain.

Après le 3^e ou 4^e arrêt, il a été possible d'obtenir un équilibre immunovirologique (avec un ARN plasmatique persistant mais « contrôlé ») chez quelques patients, sans qu'on sache s'il sera durable.

- Après des échecs thérapeutiques répétés, avant de commencer une « gigathérapie », l'essai « Gighaart » a montré un bénéfice virologique d'une interruption totale de traitement (8 semaines) préalable à la gigathérapie.

Une chute importante des CD4 survient fréquemment à l'arrêt d'un traitement même inefficace virologiquement, avec risque d'infections opportunistes s'ils étaient déjà bas à l'arrêt.

Néanmoins, il reste encore à définir les meilleurs programmes pour ces interruptions notamment en ce qui concerne leur durée, leur nombre et les indicateurs pour la reprise d'une multithérapie, ceci adapté à chaque population de patients afin d'obtenir les résultats optimaux.

4.3.LES RECOMMANDATIONS d'après le rapport « Delfraissy » de Juillet 2002

L'interruption thérapeutique n'est pas recommandée chez les patients ayant un bon contrôle immuno-virologique sous traitement. Toutefois, la question de l'interruption thérapeutique se pose dans la pratique quotidienne : demande du patient, lassitude, inobservance, effets indésirables, réévaluation par le médecin de l'intérêt de maintenir le traitement antirétroviral alors que celui-ci avait été initié sur des critères immuno-virologiques qui ne sont plus ceux aujourd'hui préconisés et où le rapport bénéfice/risque est difficile à évaluer.

Cette question de l'interruption se pose surtout chez les patients qui ont une excellente réponse virologique (charge virale indétectable) et immunologique (lymphocytes T CD4 >400-500/mm³) de manière prolongée et qui se trouvent confrontés aux difficultés d'accepter un traitement lourd, contraignant (même s'il est simplifié) et potentiellement mal toléré ou toxique.

Dans ces situations, et bien qu'aucune donnée solide ne permette de recommander l'interruption thérapeutique, il est possible de l'envisager au cas par cas, en pesant avec le patient les risques et les bénéfices des différentes attitudes – maintien ou interruption du traitement – ce d'autant que, dans l'histoire du patient, le nadir des lymphocytes T CD4 n'était pas très diminué (CD4 toujours supérieurs à 300-350/mm³). Une telle interruption ne se conçoit que si elle paraît envisageable pour une période de plusieurs mois et si le patient est prêt psychologiquement.

Le patient doit au préalable être clairement informé des risques et des contraintes de l'interruption thérapeutique : remontée rapide de la charge virale plasmatique, baisse parfois brutale des CD4, risque de survenue de manifestations de type « primo-infection », risque majoré de contamination du (des) partenaire(s), nécessité de reprise du traitement selon certains critères biologiques (CD4 surtout, voire charge virale).

Une diminution rapide des CD4 (pente de diminution ou niveau de diminution) nécessite la reprise du traitement antirétroviral.

■ En résumé :

A l'heure actuelle, les interruptions de traitement apparaissent plus bénéfiques chez les patients traités au moment de la primo-infection. En effet, les études ont montré que ces interruptions de traitement avaient pour résultats de stimuler la réponse cellulaire immunitaire et ainsi de contrôler la virémie à distance de l'arrêt des antirétroviraux.

Toutefois, la majorité des patients débutent une trithérapie lors de la phase chronique de l'infection HIV. Dans cette population, les avantages d'une telle approche sont moins prononcées. Des essais cliniques sont menés afin de mieux cerner les relations étroites et complexes qui lient le système immunitaire de l'hôte et les caractéristiques antigénémiques du virus. Ceci permettra une analyse plus précise des différences qui existent entre les patients répondeurs et ceux non répondeurs aux interruptions de traitement.

Enfin malheureusement, il existe un nombre croissant d'individus qui ne répondent plus favorablement aux trithérapies parce qu'ils sont infectés par des virus mutants multirésistants. La logique des interruptions de traitement dans le cas de ces patients est de restaurer une certaine sensibilité virale aux associations médicamenteuses et éventuellement inhiber la réplication virale.

■ à l'avenir

Dans le but de réduire l'exposition aux médicaments, deux types de protocoles sont en voie d'évaluation :

- des ITS longues (plusieurs mois) suivies de reprise de traitement pendant plusieurs mois également, la reprise et l'arrêt du traitement étant guidées sur une durée programmée, ou sur la base du taux de CD4 (reprise du traitement quand ce taux diminue en dessous d'un seuil précis, entre 200 et 500 par mm³).
- des ITS courtes, basées sur l'observation que le rebond de la virémie après interruption du traitement antirétroviral survient avec un retard de 10 à 30 jours (cf : HIV RNA in plasma rebounds within days during structured treatment interruptions, AIDS 2003,17 :195-199): ce type de protocole prévoit des interruptions d'une semaine, suivies de traitement pendant une semaine.

Les résultats de ces deux types de protocole ne sont pas encore disponibles.



CONCLUSION

Les interruptions programmées de traitement chez les patients infectés par le VIH réalisent une nouvelle approche thérapeutique très attractive mais il est encore beaucoup trop tôt pour les recommander en pratique quotidienne. Trop d'incertitudes persistent autour de cette nouvelle stratégie aussi bien sur le plan d'une éventuelle restauration des réponses immunitaires spécifiques, sur l'efficacité virologique à la reprise du traitement antirétroviral, sur l'émergence possible de résistance que sur l'impact psychologique. Il apparaît donc nécessaire que d'autres études soient menées afin d'évaluer au mieux les risques et les bénéfices attendus pour les patients.

BIBLIOGRAPHIE

1.Krentz H.B., Gill M.J. The impact on health-related quality of life of treatment interruption in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2003, **17**:631-633.

2.Lori F., Maserati R., Foli A., Seminari E., Timpone J. and Lisziewicz J. Structured treatment interruptions to control HIV. *Lancet* 2000, **355**:287-288.

3.Lori F., Lisziewicz J. Structured Treatment Interruptions for the Management of HIV Infection. *JAMA* 2001, **286**:2981-2987.

4.Lori F., Lisziewicz J. Structured treatment interruptions in HIV/AIDS therapy. *Microbes and Infection* 2002, Volume **4**, Issue 2:207-214.

5.Lisziewicz J., Rosenberg E., Lieberman J. and al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.*1999, **340**:1683-1684.

6.Rosenberg E.S., Altfeld M., Poon S.H., Phillips M.N., Wilkes B.M., Eldridge R.L., Robbins G.K., D'Aquila R.T., Goulder P.J. and Walker B.D. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000, **407**:523-526.

7.Carcelain G., Tubiana R., Samri A., Calvez V., Delaugerre C., Agut H., Katlama C., Autran B. Transient mobilization of human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD4 T-helper cells fails to control virus rebounds during intermittent antiretroviral therapy in chronic HIV type 1 infection. *J. Virol.* 2001, **75**:234-241.

8.Ruiz L., Carcelain G., Martinez-Picado J. *and al.* HIV dynamics and T cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001, **15**:1-9.

9.Fagard C., Oxenius A., Gunthard H., Garcia F., Le Braz M., Mestre G., Battegay M., Furrer H., Vernazza P., Bernasconi E., Telenti A., Weber R., Leduc D., Yerly S., Price D., Dawson S.J., Klimkait T., Perneger T.V., Mc Lean A., Clotet B., Gatell J.M., Perrin L., Plana M., Phillips R., Hirschel B. A prospective trial of structured treatment interruptions in human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med.* 2003,**163**(10):1220-6.

10.Hirschel B. Planned interruptions of anti-VIH treatment. *Lancet Infect Dis.* 2001, Volume 1, Issue 1:53-59.

11.Taffé P., Rickenbach M., Hirschel B., Opravil M., Furrer H., Janin P., Bugnon F., Ledergerber B., Wagels T,; Sudre P and the Swiss HIV

Cohort Study. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection : results from a cohort study. *AIDS* 2002, **16**:747-755.

12.Fischer M., Hafner R., Schneider C., Trkola A., Joos B., Joller H., Hirschel B., Weber R. and Günthard H.F., for the Swiss HIV Cohort Study. HIV RNA in plasma rebounds within days during structured treatment interruptions. *AIDS* 2003, **17**:195-199.

13.Deeks S.G., Grant R.M., Wrin T., Paxinos E.E., Liegler T., Hoh R., Martin J.N., Petropoulos C.J. Persistence of drug-resistant HIV-1 after a structured treatment interruption and its impact on treatment response. *AIDS* 2003 Feb 14; **17**(3):361-70.

14.Deeks S.G., Hirschel B. Supervised interruptions of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002, **16** Suppl 4:S157-169. Review.

15.Miller V., Sabin C., Hertogs K. *and al.* Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000, **14**:2857-2867.

16.Miller V. Structured treatment interruptions in antiretroviral management of HIV-1. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2001 Feb; **14**(1):29-37.

17.Ruiz L., Martinez-Picado J., Romeu J. *and al.* Structured treatment interruption in chronically HIV-1 infected patients after long term viral suppression. *AIDS* 2000, **14**:397-403.

18.Bonhoeffer S., Rembiszewski M., Ortiz G., Nixon D. Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection. *AIDS* 2000, **14**:2313-2322.

19.Garcia F., Plana M., Ortiz G.M., Bonhoeffer S., Soriano A., Vidal C., Cruceta A., Arnedo M., Gil C., Pantaleo G., Pumarola T., Gallart T., Nixon D.F., Miro J.M. and Gatell J.M. The virological and immunological consequences of treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001, **15**:F29-F40.

20.Deeks S.G., Wrin T., Liegler T., Hoh R., Hayden M., Barbour J.D., Hellmann N.S., Petropoulos C.J., Mc Cune J.M., Hellerstein M.K. and Grant R.M. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N. Engl. J. Med.* 2001, **344**:472-480.

- 21.Ortiz G.M., Wellons M., Brancato J., Vo H.T., Zinn R.L., Clarkson D.E., Van Loon K., Bonhoeffer S., Miralles G.D., Montefiori D., Bartlett J.A., Nixon D.F. Structured antiretroviral treatment interruptions in chronically HIV-1 infected subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, Volume **98**, Issue 23:13288-13293.
- 22.Dybul M., Chun T.W., Yoder C., Hidalgo B., Belson M., Hertogs K. and al. Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy : effects on virologic, immunologic and toxicity parameters. *Proc Natl Acad USA* 2001, **98**:15161-15166.
- 23.Oxenius A., Price D.A., Günthard H.F., Dawson S.J., Perrin L., Fagard C and al. Impact of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection on HIV-specific cellular immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, **99**:13747-13752.
- 24.Dybul M. Structured treatment interruption : Approaches and risks. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2002 Apr;**4**(2):175-180.
- 25.Gulick R.M. Structured treatment interruption in patients infected with HIV : a new approach to therapy. *Drugs* 2002;**62**(2):245-253.
- 26.Frost S.D., Martinez-Picado J., Ruiz L., Clotet B., Brown A.J. Viral dynamics during structured treatment interruptions of chronic human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol.* 2002, Volume **76**, Issue 3:968-979.
- 27.Lori F., Foli A., Lisziewicz J. Structured treatment interruptions as a potential alternative therapeutic regimen for HIV-infected patients: a review of recent clinical data and future prospects. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002, **50**:155-160.
- 28.Garcia F., Plana M., Arnedo M., Ortiz G.M., Miro J.M., Lopalco L., Lori F., Pumarola T., Gallart T., Gatell J.M. A cytostatic drug improves control of HIV-1 replication during structured treatment interruptions : a randomised study. *AIDS* 2003, **17**:43-51.
- 29.Poulton M.B., Sabin C.A., Fisher M. Immunological changes during treatment interruptions : risk factors and clinical sequelae. *AIDS* 2003, **17**:126-128.
- 30.Idemyor V. The Concept of Structured Treatment Interruptions in the Management of Patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Disease: Where Are We Currently ?*HIV Clin. Trials.* 2003 Mar-Apr;4(2):79-83.

31.Dubyl M., Daucher M., Jensen M.A., Hallahan C.W., Chun T.W., Belson M., Hidalgo B., Nickle D.C., Yoder C., Metcalf J.A., Davey R.T., Ehler L., Kress-Rock D., Nies-Kraske E., Liu S., Mullins J.I., Fauci A.S. Genetic characterization of rebounding human immunodeficiency virus type 1 in plasma during multiple interruptions of highly active antiretroviral therapy. *J. Virol.* 2003 Mar;77(5):3229-37.

32.Moss R.B., Brandt C., Giermakowska W.K., Savary J.R., Theofan G., Zanetti M., Carlo D.J., Wallace M.R. HIV-specific immunity during structured antiviral drug treatment interruption. *Vaccine* 2003, Mar7;21(11-12):1066-71.

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Doyen de la faculté,

NOM : QUIMBRE

Prénom : Arnaud

Titre de la thèse :

Interruptions des traitements antirétroviraux
dans l'infection chronique par le VIH

RESUME

Cinquante huit patients séropositifs pour le VIH et suivis au CHU de Nantes ont interrompu leur traitement antirétroviral pendant une période d'au moins 3 mois en dehors de tout protocole thérapeutique et dans différentes circonstances. Ces patients sont tous en phase chronique d'infection et leurs caractéristiques épidémiologiques et immuno-virologiques ont été étudiées au décours de ces interruptions. A l'heure actuelle, les interruptions de traitement ne sont pas recommandées en pratique courante mais des études sont en cours pour évaluer l'intérêt d'interruptions programmées dans l'hypothèse d'augmenter la réponse immunitaire spécifique.

MOTS-CLES

HIV

Traitements antirétroviraux
Interruptions de traitement