

There are no translations available.

**C.82- Protocole Thérapeutique de « Positifs ».Remplacement par un traitement peu toxique impliquant de nouvelles cibles du virus HIV chez des patients intolérants aux anti-protéases ou résistants aux anti-intégrases ou souhaitant un traitement moins toxique.**

## **Introduction**

Bien que l'objectif majeur d'une charge virale nulle ou indétectable soit atteint par un traitement basé sur les anti-protéases et/ou anti-intégrases, témoignant de leur efficacité, ces traitements restent encore imparfaits du fait de leur toxicité et des effets secondaires principaux consécutifs à ces 2 options :

1. Lipodystrophies, pour les anti-protéases, menaçant le pronostic vital à long terme par l'apparition de complications cardio-vasculaires et augmentant le risque de mortalité de façon significative, ou
2. inefficacité de l'anti-intégrase,

et obligeant à rechercher s'il existe une autre solution thérapeutique envisageable, sans que celle-ci soit obligatoirement trouvée, s'agissant de malades anciens ayant épuisé toutes les « armes » de l'arsenal thérapeutique des Compagnies Pharmaceutiques.

L'absence d'option alternative dans ces 2 impasses thérapeutiques rend particulièrement urgente la découverte de nouveaux traitements efficaces et surtout non toxiques qui puissent prendre le relai en cas d'effets secondaires majeurs (lipodystrophies). L'idéal serait un armamentarium totalement inoffensif, puisque le malade doit suivre un traitement à vie, et qui malgré cela resterait à 100% efficace, c'est-à-dire capable de maintenir une charge virale indétectable : Un traitement idéal.

### Objectifs :

1. 1)Présenter une alternative thérapeutique *curative* pour des patients déjà devenus intolérants aux anti-protéases (lipodystrophies) et/ou résistants aux anti-intégrases.

1. 2)Présenter une alternative thérapeutique *préventive* pour des patients non encore devenus intolérants aux anti-protéases et/ou anti-intégrases: Offrir une possibilité de traitement efficace et peu toxique à des patients déjà traités avec succès (charge virale indétectable) avec les trithérapies conventionnelles, mais en arrêtant leur traitement suffisamment tôt pour le remplacer par l'alternative présentée ici. L'arrêt doit survenir dès l'obtention d'une charge virale indétectable, *avant* que l'effet secondaire n'ait eu le temps de se développer (lipodystrophie) : Il s'agit de *prévention* de l'effet secondaire. Ce remplacement ou « shift » conserve l'efficacité (charge virale nulle), mais empêche l'apparition des effets secondaires : C'est le traitement idéal.

## Bases de la proposition du protocole de recherche clinique :

### A) Pré-requis biologique

1) Travaux de Bandivdekar sur le **récepteur au Mannose** et travaux de Tran GMK sur le **canal sodique Na<sup>+</sup>** voltage-dépendant, tous deux co-récepteurs du HIV non ciblés jusqu'ici par les Compagnies Pharmaceutiques.

Le mécanisme d'action au niveau de la biologie moléculaire est le blocage du virus au niveau de l'entrée dans la cellule, en ciblant ces 2 nouveaux récepteurs (différents du CD4, du CCR5 et du CXCR4):

a) Le récepteur au Mannose et

b) Le récepteur qui a pour ligands le gp120, le gp41, Nef et la partie scorpion-like de la protéase (*Tran GMK, travail soumis, non encore publié*), ce récepteur étant le canal sodique Na<sup>+</sup> voltage-dépendant ou récepteur de la toxine longue du venin de scorpion.

Le blocage du canal sodique avait déjà été réalisé avec succès et publié (*Fredj et Dietlin, de la soci* *été Newpharm*)

en 1989, cliniquement avec la

#### **Tacrine**

(TétraHydroAminoacridine ou THA), qui agit spécifiquement sur le canal sodique

(*Schauf et Sattin*),

mais l'hépatotoxicité de la Tacrine avait empêché l'augmentation des doses jusqu'à l'obtention

Written by Positifs

Friday, 05 July 2013 15:25 - Last Updated Saturday, 03 August 2013 10:56

---

de la dose optimale (c'est-à-dire

*au del*

*à*

de 150 mg/jour), entraînant un effet modeste même s'il est réel et une obligation de bien naviguer entre les écueils de l'hypertransaminémie. Le tout premier essai avec la Tacrine sur une série de quelques malades seulement avait utilisé des doses trop faibles

*(essai Anglais de Mike Youle)*

et avait été très rapidement abandonné.

Ce concept du modèle de la **toxine du venin de scorpion** avait été développé dès 1988-1989 par Tran MKG et aussi simultanément par Werner en Allemagne

*(publi*

*é*

*dans AIDS*

*; voir l'*

*é*

*ditorial de Garry R.F. qui cite, avec mon autorisation, mes alignements).*

L'

E

uropean

A

ids

C

linical

S

ociety (E.A.C.S.) a d'ailleurs élu comme membre de son Conseil Scientifique, pendant environ 10 ans, Tran GMK pour sa contribution décisive à cette découverte tout-à-fait innovante, mais plutôt considérée comme un peu « magique » pour l'époque. Il faut dire qu'à l'époque, des Astrologues affirmaient que le Sida était devenu épidémique à la suite du rapprochement de Pluton (planète du scorpion) de la Terre (voir le Quotidien du Médecin). Ils avaient aussi prédit que l'épidémie déclinerait progressivement au fur et à mesure de l'éloignement de Pluton, ce qui ... s'est depuis réalisé.

Cette parenthèse astrologique non scientifique fermée, ce sont mes travaux de très pure biologie moléculaire qui ont mis en évidence le mimétisme moléculaire très hautement significatif entre la toxine de scorpion et le VIH-1. Ce n'est pas une démonstration astrologique, basée sur « l'influence » de Pluton sur la Terre.

Qu'une toxine venimeuse soit mimétique moléculaire d'un virus est déjà démontré, dans le cas du virus de la rage et de la neurotoxine de serpent Naja (*Lentz, Science*) : Il n'y a là rien

Written by Positifs

Friday, 05 July 2013 15:25 - Last Updated Saturday, 03 August 2013 10:56

---

d'astrologique, c'est de la simple toxinologie totalement scientifique. Toujours en ce qui concerne la rage, nous avons confirmé la présence d'une 2<sup>ème</sup>

neurotoxine de serpent au niveau du résidu Arg 333

(Tran GMK, non publié)

, expliquant ainsi les 2 formes cliniques de rage.

### **Confirmation du concept de la toxine de scorpion par le vaccin Thaïlandais RV144**

Ce Vaccin donne une protection finale faible d'environ 30%, mais surtout évidente au début de l'essai (probablement du fait que le VIH-1 n'ait pas encore eu le temps de muter) :

Statistiquement, le chiffre de 30% a été remis en question ultérieurement, cependant, il reste que la différence est *très significative* au début de l'essai, avec une protection nettement supérieure à 30%.

Récemment, donc, on a eu une confirmation inattendue du concept du canal sodique voltage-dépendant et des toxines se fixant sur ce canal, dont la toxine de scorpion : En effet, le premier vaccin anti-Sida au monde ayant eu une efficacité, après plus d'une centaine d'échecs, le récent **vaccin Thaïlandais RV144** (*Rerks-Ngarm S et col., NEJM, 2009*) agit - on le sait maintenant - par un mécanisme immunologique ciblant très précisément, et seulement, les boucles V1 et V2 de la gp120 de l'enveloppe du VIH-1 ;

**Le corrélat de protection** du vaccin est humoral : Anticorps neutralisant les boucles V1 et V2.

Or ces 2 boucles hypervariables me sont bien connues, car je les avais étudiées dans le cadre de la toxine du scorpion, au même titre que la boucle V3 (*TRAN GMK*) : Ce dernier travail n'est pas encore publié, mais V1 et V2 sont aussi des toxines de cône de mer (pour la souche Thaïlandaise du vaccin) et de scorpion (pour la souche MN)

(voir la feuille s

é

par

é

e accompagnatrice).

Cette découverte avait été faite dès 1994 pour la souche MN, mais sa signification à l'époque était seulement de renforcer le concept de la toxine de scorpion obtenu avec le mimétisme entre V3 et le venin de scorpion d'

A

*ndroctonus*

A

*ustralis*

H

*ector*

AaH II, que Marc Girard avait parallèlement confirmé sur l'animal en découvrant que les anticorps anti-V3 protégeaient le chimpanzé, quoique de manière type spécifique seulement.

Maintenant, le succès du vaccin Thaïlandais RV144, **INDISCUTABLE AU DEBUT**, même s'il est modeste voire nul au final, permet d'avancer que la protection conférée a un mécanisme bien clair : La neutralisation des boucles V1 et V2 par des anticorps. On connaît donc le type d'immunité : Humoral seul, sans intervention de l'immunité cellulaire, et surtout on connaît très précisément les cibles des anticorps : les boucles V1 et V2 de la gp120 de l'enveloppe du VIH-1. Par conséquent, comme ces boucles sont des toxines de cône de mer ou de scorpion, cela veut dire qu'elles se fixent sur le canal sodique voltage-dépendant qui est le récepteur des 2 toxines, à la fois la toxine du cône et la toxine longue de scorpion.

En clair, pour nous résumer, l'un des « corrélats de protection », si mystérieux et tant recherchés en vain depuis des décennies, dans le cadre du vaccin anti-Sida, est une fixation des anticorps sur les boucles hypervariable V1 et V2 de la gp120, et ces 2 boucles sont des toxines de cône de mer (pour la souche Thaïlandaise du vaccin) et de scorpion (pour la souche MN) se fixant sur le canal sodique. Ce canal est la cible thérapeutique de l'oméga-3.

## Donner de l'oméga 3 revient à inhiber les boucles V1, V2 et V3 de la gp120, ainsi que le gp41 du VIH-1.

### 1. 2)Travaux sur le **Resvératrol** de

*Zhang HS* (activité anti-**Tat**), de

*Heredia A* (synergie avec les analogues nucléosidiques) et de

*Tran GMK* (activité anti-**Nef**, *résultat présenté en Poster au 17e ISHEID de Marseille C77 sur ce site* ). Nef agit sur le taux de CD4, sur le ratio CD4/CD8 et comme Nef d'une part représente 85% des ARN messagers d'une cellule infectée par le VIH-1, d'autre part est un « superantigène » (qui amplifie de 10 000 fois l'action du virus), inhiber Nef va donc être crucial pour vaincre le Sida.

L'action anti-Nuclear Factor kappa B (NFkB) du Resvératrol permet de penser qu'il aura une action préventive sur la survenue des cancers, qui constitue une épée de Damoclès sur le long terme des Sidéens ; parmi les autres anti-NF-kB il y a aussi le curcuma, l'

E

pi

G

allo

C

atéchine-3-

G

allate (EGCG) du thé vert. Ce sont donc des molécules anti-cancéreuses, mais aussi simultanément anti-Nef. Leur utilisation est donc d'un bénéfice double pour le malade : Empêcher le VIH-1 d'agir, et en particulier augmenter le taux de lymphocytes CD4 (puisque Nef diminue ce taux) et prévenir la survenue des cancers.

Ce n'est pas une pure spéculation d'un biologiste moléculaire enfermé dans sa Tour d'Ivoire, mais un fait clinique authentifié par des études cliniques publiées dans la littérature internationale : Les molécules anti-NF-kB comme par exemple le thé vert (EGCG) ont été étudiées dans le cancer du poumon des fumeurs en Janvier 2009 sur 700 fumeurs à Coronado (USA): l'EGCG réduit le risque de 15 fois. De même, le thé vert associé aux champignons





On notera que l'Omegaven est une perfusion I.V. d'oméga-3, utilisée en alimentation lipidique parentérale.

## Confirmation clinique

□

**1) Outre les travaux anciens de Fredj G et Dietlin en 1989**, portant sur l'inhibition au niveau du canal sodique (par la Tacrine),

**2) Résultats obtenus sur l'un d'entre nous (C.A.)** avec la polythérapie (3TC, Resvératrol, D-Mannose, Omacor), présentés en Poster au 17e ISHEID de Marseille(C75 et C75bis sur ce site). Ce traitement à lui tout seul permet le **maintien d'une charge virale indétectable pendant 10 mois, sans modification significative des CD4(504+/-15 vs 492+/-30)\*, avec une légère augmentation du rapport CD4/CD8(0,61 vs 0,50), une normalisation des T activés(7% vs 15%) et une forte augmentation des Natural Killers (NK)(24% v 8%).**

\*N.B.Le dernier chiffre de CD4 est très favorable, avec une montée d'environ ~550-600 jusqu'à 700 (Août 2012). Ce « décrochage » ascendant n'était pas encore connu et n'avait pas été publié au moment de la Conférence ISHEID à Marseille.

L'objectif, au vu de la dynamique ascensionnelle des CD4, serait d'obtenir 300 CD4 de plus, soit 1000 CD4, ou chiffre normal, c'est-à-dire la guérison complète du malade, en améliorant le traitement actuel d'Août 2012 par plusieurs traitements complémentaires ;

## C.82- Protocole Thérapeutique de « Positifs ».Remplacement par un traitement peu toxique impliquant

Written by Positifs

Friday, 05 July 2013 15:25 - Last Updated Saturday, 03 August 2013 10:56

---

Un protocole théoriquement plus puissant inclurait, en plus des 4 autres (3TC+Resvératrol+D-Mannose+Oméga-3) des alicaments inoffensifs faisant partie en quelque sorte de l'alimentation quotidienne.

4 alicaments sont envisageables :

- Du thé vert (EGCG), anti-NF-kB

- Une épice, le Curcuma (anti-intégrase), qui n'est correctement absorbé qu'associé au poivre noir (ATTENTION!)

- Phytothérapie traditionnelle africaine : Tisane d'***Alternanthera pungens*** (Djohan YF, 2009, *Ann Biol Clin*, 67 : 563-8)

- TRIPHALA MIX (contenant l'Arura) tibéto-ayurvédique (TRAN GMK, non publié)

-Un 5<sup>ème</sup> nécessite une étude virologique *préalable*, pour le tester SPECIFIQUEMENT contre le VIH-1 : L'huile essentielle de pépin de pamplemousse (actif sur 800 pathogènes: Virus, bactéries et champignons).

-Un 6<sup>ème</sup> candidat est le salicylate de sodium, anti-NF-kB qui inhibe le VIH-1. Un dérivé de 2<sup>ème</sup> génération a été synthétisé récemment aux USA pour éviter les effets secondaires.

**Critères d'inclusion :**

Patients intolérants aux anti-protéases et/ou non répondeurs aux anti-intégrases.

Patients répondant à un traitement standard avec charge virale indétectable.

Absence de la mutation 184 de la reverse transcriptase (mutation de résistance au 3TC)

**Nombre de participants** : 300, en 3 groupes de 100 patients

**Durée de l'essai** : 1 an

**Traitement des groupes** :

**1er et 2ème groupes** : 100 patients intolérants aux anti-protéases (1er groupe) et

100 patients intolérants/RESISTANTS aux anti-intégrases (2ème groupe)

3TC (150 mg 2/jour en 2 prises) +

Resvératrol [Transmax TR de Biotivia (500 mg 2/jour en 2 prises)] +

D-Mannose (3/jour en 3 prises) +

Oméga-3 [Omacor (2g/jour en 2 prises)]

pour les 2 types de patients

**3ème groupe** : Traitement conventionnel avec des médicaments de 1ère ligne ou 2ème ligne jusqu'à l'obtention d'une charge virale indétectable, puis dès celle-ci obtenue, remplacement immédiat par le 3TC+Resvératrol+D-Mannose+Omacor (n=100 patients répondant aux traitements standards avec charge virale indétectable) pour éviter l'apparition d'effets secondaires.

**Suivi** : CD4 et ratio CD4/CD8, charge virale + paramètres sanguins standards à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois

Lymphocytes T activés et Natural Killers (NK) à 0, 6 mois, 12 mois

**Evaluation des traitements- résultats attendus pour les 3 groupes:**

Groupe 1 : Pour les patients répondant aux traitements standards, maintien de l'indéteçtabilité de la charge virale et maintien ou augmentation des CD4

Groupes 2 et 3 : Pour les patients intolérants aux anti-protéases et/ou anti-intégrase, retour à l'indéteçtabilité et augmentation des CD4.

Disparition des lipodystrophies pour le groupe 2 (après arrêt des anti-protéases)

Absence, ou diminution de la gravité du cancer, ou du risque de cancer, dans les 3 groupes.

**Protocole rédigé conjointement par:**

□-□□□□□□ **Guy Mong Ky TRAN (European Aids Clinical Society (E.A.C.S.) Scientific**

**Council Member, et Université d'Auvergne, Département de Santé Publique (Pr Laurent GERBAUD) de l'hôpital Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand.**

**-■■■■ Adrien CAPRANI (CNRS, Paris)**

***Ce protocole a été présenté le 19 Juin 2013 au Groupe "Stratégies Thérapeutiques Antirétrovirales" de l'ANRS à la demande du Professeur Delfraissy, Directeur de l'ANRS après que Positifs lui ai transmis en Juillet 2012 les bases de ce protocole.***

***Le groupe coordonné par le Professeur Catherine Katlama à jugé que des essais in vitro sur l'activité anti HIV du mannose et de l'oméga 3 manquaient dans le projet pour le mettre en œuvre.***

***Il est stupéfiant que ces essais complémentaires soient demandés à une association de patients, sans laboratoire de recherche et sans moyens financiers, alors le groupe Stratégie qui nous a auditionné comporte des responsables de laboratoires compétents pour réaliser ces essais de coût dérisoire que l'ANRS peut financer dans le cadre de ses missions!***

## C.82- Protocole Thérapeutique de « Positifs ».Remplacement par un traitement peu toxique impliquant

Written by Positifs

Friday, 05 July 2013 15:25 - Last Updated Saturday, 03 August 2013 10:56

---