

There are no translations available.

XIVème Conférence Internationale sur le Sida (Barcelone, juillet 2002) & 12ème Symposium International sur le VIH et les maladies infectieuses émergentes (Toulon, juin 2002).

Présentation

À l'occasion de la XIVème Conférence Internationale sur le Sida de Barcelone et du 12ème Symposium International sur le Sida de Toulon, l'association POSITIFS a soumis plusieurs publications (abstracts) concernant l'infection à VIH et d'autres sujets (hépatites chroniques, Alzheimer, maladies à prion, ostéoporose, etc.).

La plupart de ces publications ont été réalisées en collaboration avec le Dr MKG Tran qui, depuis plusieurs années, poursuit ses travaux de recherches sur les homologues moléculaires, aussi bien dans le cadre de l'infection à VIH que dans d'autres domaines médicaux.

En raison de la participation au congrès Barcelone de plusieurs milliers de personnes, la sélection des publications soumises par les congressistes a été particulièrement draconienne. L'ensemble des publications soumises par l'association POSITIFS au congrès de Barcelone, et qui n'avaient pas été acceptées, ont été toutes retenues par le congrès de Toulon.

- Nous vous présenterons tout d'abord une synthèse sur la XIVème conférence Internationale sur le Sida de Barcelone :

[A. Point de vue sur la XIVème Conférence Internationale sur le Sida \(Barcelone, 2002\).](#)

Cette synthèse a été réalisée par le Dr Adrien Caprani, Président de l'association POSITIFS.

- Nous vous présenterons ensuite nos publications soumises à la XIVème Conférence Internationale sur le Sida de Barcelone :

B. Publications soumises à la XIVème Conférence Internationale sur le Sida de Barcelone.

Pour chacune de ces cinq publications, la version en français sera suivie de la version en anglais.

- Puis, nous vous présenterons nos publications soumises au 12ème Symposium International sur le VIH de Toulon :

C. Publications soumises au 12ème Symposium International sur le VIH (Toulon, 2002).

Pour chacune de ces six publications, la version en français sera suivie de la version en

anglais.

Pour certaines des publication (les cinq premières), une 3ème version, correspondant à une version longue, sera aussi présentée.

- Enfin, nous vous présenterons en annexes, trois autres publications du Dr MKG Tran :

D. Annexes : Trois autres publications du Dr MKG Tran.

Ces publications sont uniquement proposées dans leur version en anglais.

Concernant la XIVème conférence Internationale sur le Sida, il convient de souligner que près de 14.000 communications ont été soumises au comité de lecture de ce congrès.

De tous les congrès qui se sont déroulés au cours de l'histoire de la médecine, c'est donc probablement le congrès où il y aura eu le plus grand nombre de communications soumises.

Il s'agit d'un fait important car cela témoigne de l'absence de relâchement dans l'activité de nombreux chercheurs, médecins, travailleurs sociaux et activistes dans le cadre des associations de lutte contre le Sida.

Ce dont certains auraient pu douter en constatant au quotidien que le Sida a été relégué, ces dernières années, presque au rang des " faits divers " (quand on en parle encore !) et qu'il a été fortement négligé par la plupart des décideurs politiques.

Et pourtant, l'épidémie progresse de façon inquiétante, et un pays comme la France (et plus particulièrement Paris, sa capitale), est loin d'être épargné par cette évolution.

Il en est de même de la précarité sociale engendrée par cette maladie.

À noter une très faible participation de la France à ce congrès : avec, à peine, un peu plus de 250 communications soumises !

Dr Gilbert Maurisson
Secrétaire général de POSITIFS

N.D.L.R. Ces conférences ont fait l'objet de plusieurs synthèses ou résumés par d'autres. En voici quelques unes :

- ANRS Information* n°37 & Transcriptase n°104 & Transcriptase Sud n°9, Barcelone / XIVème Conférence sur le Sida / 7-12/07/2002, numéro spécial, automne 2002.

* Diffusion gratuite : contact : ANRS : 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, France.

- EATN / European AIDS Treatment News*, XIVème Conférence Mondiale sur le Sida, vol.1, n°4, septembre 2002.

Written by Administrator

Friday, 05 February 2010 22:48 - Last Updated Sunday, 14 March 2010 04:17

* Abonnement gratuit à demander par fax (+49) 211 788 5414 ou par e-mail : office@eatg.org (versions en anglais, espagnol, français, italien, portugais)

- En Direct des Congrès, Barcelone / XIV International AIDS Conference, 7-12 juillet 2002, n° 72.

- Infothèque SIDA*, Supplément à " Suisse-Sida-Recherche 2002, novembre 2002.

* Synthèse centrée sur les Sciences Sociales.

- Séquence & Stratégies*, XIIème Symposium de Sidénologie / 13-15 juin 2002, Toulon, France, Compte-rendu, octobre 2002.

* Site Internet : www.avps.org.

A. Point de vue sur la XIVème Conférence Internationale sur le Sida, Barcelone, 2002

- Traitements intermittents.
- Approches par des traitements à faible coût.
- Pratiques sexuelles, risques et prévention.
- Les nouvelles molécules antivirales.
- Les approches vaccinales.
- IL2
- En conclusion.

Cette conférence qui a mobilisé tout le monde scientifique sur le Sida et le monde politique, n'a débouché, en dépit de son slogan " Knowledge and Commitment for Action ", sur aucun engagement financier, ni volonté du monde politique à endiguer l'épidémie ; ce qui est possible aujourd'hui avec l'arsenal thérapeutique disponible. Le Directeur de l'ONUSIDA, Peter Piot, a plaidé pour un crédit de 10 milliards de dollars pour éviter 70 millions de morts à l'horizon 2020. L'organisation du congrès, toujours très difficile avec près de 14.000 communications et 15.000 participants, a été moins efficace qu'à Durban ou Vancouver, notamment au niveau des Posters affichés dans un parking à voitures, sur 7 niveaux, et où environ 2 000 Posters renouvelés chaque jour ne pouvaient être consultés que pendant 4 heures par jour (7 secondes par poster en moyenne !). Par ailleurs cette conférence a été très orthodoxe, la médecine alternative (phytothérapie, nutrition, acupuncture, médecines non médicamenteuses) et les tradipraticiens en ayant été quasiment exclus, contrairement à Durban où ils occupaient une place non négligeable. De plus la contestation scientifique aux portes du congrès s'est faite très discrète sinon absente, notamment pour les tenants de la thèse Duesberg. En outre, un système de

sélection aberrant des communications (orales, poster, et CD-R), et un oubli de faire figurer, aussi bien sur les volumes papier que sur le CD de la Conférence, les communications acceptées pour le CD (environ 2 000), a conduit à une censure de fait de ces travaux. Seuls les auteurs qui ont accepté de payer, en plus de l'inscription déjà coûteuse à la Conférence, une contribution financière additionnelle de 378 € par communication, ont pu voir leurs travaux publiés, en version longue, dans un deuxième CD-R réservé aux auteurs payants et qui de plus n'a pas été distribué aux congressistes. De plus, certaines communications placées en Poster auraient dû avoir une place très prioritaire en oral, notamment et surtout du fait de l'importance majeure du facteur financier dans le contrôle de l'épidémie. Ainsi 4 Posters sur la supplémentation en Sélénium sont passés inaperçus dans la pléthore de Posters. L'un d'eux montrait que la prise de 200 mg par jour de **sélénium** suffisait à réduire d'un facteur 3,4 le taux d'hospitalisation des séropositifs et de

50

% le coût d'hospitalisation

!

Les différents points que nous allons développer sur la conférence ne reflètent en aucune manière les très nombreux aspects scientifiques et non scientifiques du congrès. Ils portent essentiellement sur des aspects médicaux et non médicaux qui peuvent intéresser les patients et la communauté gay, ainsi que des aspects qui n'ont pas été suffisamment valorisés au cours de cette conférence.

Traitements intermittents.

Les grands essais américains et italiens sur deux et trois ans, annoncés à Durban, n'ont pas donné lieu à la présentation des résultats intermédiaires. Cependant une quarantaine d'essais ou d'études rétrospectives de traitements structurés intermittents ont été présentés ; ce qui représente un pourcentage non négligeable de l'ensemble des essais cliniques présentés à Barcelone, témoignant de l'intérêt croissant pour cette stratégie.

Ces essais ont permis de confirmer des résultats d'essais antérieurs, d'affiner les durées d'arrêt et reprise du traitement, d'infirmer les prétendus dangers de l'interruption, de commencer à comprendre les mécanismes induits par l'interruption, d'évaluer les retombées positives en termes de confort du patient et de réduction des effets secondaires, notamment des dyslipidémies et lipodystrophies.

Ainsi, après une seule interruption d'un mois d'un traitement HAART, quelque soit l'ancienneté de la contamination, un tiers des séropositifs peut arrêter définitivement (recul de deux ans) tout traitement, la valeur de la charge virale préalable au traitement HAART n'étant pas corrélée à la réponse à l'interruption. Mais on observe toujours, avec l'interruption, une chute des CD4 (115/an pour le groupe ne reprenant pas de traitement après 18 mois contre 314/an pour le groupe qui doit reprendre le traitement après 8 mois d'interruption) et une remontée de la charge virale pouvant dépasser la valeur pré-HAART. Les cycles d'interruption-traitement sont de plus en plus longs. L'interruption est au minimum d'un mois et peut dépasser un an, un consensus sur la date de reprise étant liée au nombre de CD4 et non à la charge virale, le seuil de sécurité étant estimé à 350 CD4/ml. En ce qui concerne les événements cliniques

apparaissant pendant l'interruption, il est établi qu'ils ne sont pas significativement plus fréquents que ceux d'un groupe traité ayant le même nombre de CD4. De même au niveau des mutations, épouvantail brandi par le lobby pharmaceutique, lorsque les premiers essais intermittents sont apparus, il est établi qu'elles ne sont pas plus fréquentes dans un groupe sous traitement HAART continu que dans le groupe traitement intermittent. Parallèlement, en cas d'échec thérapeutique, par suite de résistances, il est confirmé que l'interruption peut faire réémerger des souches sensibles aux différentes classes d'antiviraux. En ce qui concerne l'échec thérapeutique, il est apparu que charge virale et contrôle immunitaire pouvaient être disjoints. Ainsi, même lorsque le virus échappe aux antirétroviraux, les CD4 peuvent continuer à être contrôlés par ces mêmes antiviraux, les souches mutantes étant probablement peu pathogènes. Il apparaît en conséquence souhaitable de maintenir le traitement HAART, en présence d'un rebond viral.

Concernant le mécanisme d'action de l'interruption sur l'immunité, il semble bien que la réponse immune du patient contrôlé par un traitement HAART soit boostée. Ainsi, un mois après la reprise d'une interruption d'un mois, on observe une augmentation de la réponse aux mitogènes, une induction de la réponse HIV spécifique et au CMV. De même la fonction NK productrice d'Interféron gamma, qui est réduite pendant l'interruption, est fortement restaurée à la reprise.

Pour les troubles lipidiques induits par les anti-protéases, mais également à un degré moindre par les NRT et les NNRT, des cycles de 2 mois d'interruption suivi de 2 à 4 mois de traitement permet, au bout de quelques cycles, de normaliser les lipides sanguins et d'améliorer grandement les lipodystrophies.

Enfin au niveau du confort physique et psychique du patient, il s'agit d'un pas capital. Il peut enfin, après des années continues de traitement, oublier pendant de longues vacances thérapeutiques sa condition de malade.

Mentionnons enfin au niveau des traitements intermittents un résultat inattendu concernant le sperme. Une étude a en effet montré que le sperme et le sang étaient deux compartiments séparés. Ainsi, au cours d'une interruption, on peut observer une charge virale forte au niveau sanguin et faible au niveau du sperme, mais également l'inverse. Par contre sous traitement HAART, les charges virales du sang et du sperme sont en général indétectables.

Approches par des traitements à faible coût.

Ceux-ci ont été pour la plupart relégués dans les communications acceptées sous forme de CD-Rom et par conséquent quasiment inaccessibles aux congressistes et au monde scientifique. Nous allons donc tenter de les ré-exhumer en les diffusant sur notre serveur, en nous focalisant sur l'**aspirine** et sur différents extraits **végétaux intéressants**.

Rappelons que l'aspirine, la chloroquine, les vitamines et le Sélénium avaient fait l'objet au congrès de Durban d'un manifeste distribué aux congressistes aux portes du congrès, mais

n'avait pas eu droit de cité dans le monde clos des intérêts des firmes pharmaceutiques. Cette approche rentre enfin, par la voie des communications acceptées sous forme de CD-Rom, à l'intérieur du congrès. Il s'agit d'une étude en double aveugle menée par une Université du Zimbabwe, sur un groupe de 30 patients HIV+. Elle établit que la prise pendant 6 mois de 300 mg d'aspirine, 4 fois par jour, accroît de manière significative le nombre de CD4 (+ 30%) alors que dans le groupe placebo on observe une chute significative (-20%). Au niveau des cytokines le TNF-alpha devient indétectable, tandis que l'IL-2, l'IL-4 et l'IL-6 augmentent. Par ailleurs, lorsque l'on ajoute au traitement 150 mg/jour de chloroquine, on observe à 6 mois une stabilité des CD4 et de l'IL-4, une très forte augmentation de l'IL-2 (multiplié par 6 !) et une forte diminution de l'IL-6 (- 60%). Le bénéfice du traitement est cependant limité dans le temps. À 9 mois la sécrétion de TNF-alpha n'est plus inhibée, et les CD4 rechutent à 12 mois, témoins probables de mutations virales. Cette étude est prometteuse, puisque ce traitement est presque aussi efficace que les traitements sophistiqués coûteux à effets secondaires multiples et mal contrôlés. Cette étude demande à être confirmée sur un échantillon plus important, avec mesure de la charge virale et géotypage du virus au cours de l'essai, et pourrait servir pour des essais interrompus structurés futurs, en associant l'aspirine avec d'autres composés naturels antiviraux/et antimutagènes pour limiter les résistances. Elle mériterait d'être soutenue par les instances publiques nationales et internationales .

Quelques études sur des extraits végétaux, dont certains sont déjà synthétisés à faible coût, méritent d'être mentionnées. En premier lieu une étude *in vitro* sur les tanins, suivie d'une publication dans Life Science (Liu S. et al, 2002,

71

(15) 1779-1791) établit que ceux-ci inhibent fortement la fusion du HIV avec la membrane cellulaire. Ce résultat s'ajoute aux inhibitions déjà publiés des tanins sur la reverse transcriptase et la protéase. Les tanins sont des polyphénols présents dans de nombreux aliments, et à forte concentration dans des extraits végétaux aqueux de

Prunella vulgaris

et de

Rhizoma cibotte

. Les auteurs montrent que le tanin du commerce (quelques centaines d'Euros le kilo) inhibe de la même manière la fusion cellulaire. Il serait urgent de réaliser un essai clinique avec ce composé, peu toxique, en monothérapie, les trois modes d'action sur le virus lui garantissant un maintien d'efficacité en cas de mutation de la protéase ou de la reverse transcriptase.

Une étude bulgare propose un extrait hydro-alcoolique de 19 plantes courantes ayant déjà pour la plupart été testées *in vitro* et/ou *in vivo* dans des études, par d'autres équipes, il y a quelques années. Il s'agit du mélange : *Ocimum basilicum*, *Humulus lupulus*, *Mentha piperita*, *Rosaa canina*, *Plantago lanceolata*, *Origanum vulgare*, *Rubus fruticosus*, *Corylus avellana*, *Betulaa pendula*, *Juglans regia*, *Urtica dioica*, *Calendula officinalis*, *Sambuca nigra*, melon seed, *Salvia officinalis*, *Hypericum perforatum*, *Helianthus annuus*, *Aesculus hippocastanum*, *Salix alba* commercialisé comme supplément alimentaire par St. Nicola EOOD en Bulgarie. Il s'agit d'un essai en ouvert sur 11 patients asymptomatiques ou symptomatiques. Six d'entre eux n'utilisent que le mélange végétal, les cinq autres suivent un traitement HAART associé au traitement végétal. Il y a un suivi clinique et immunologique (limité au dosage des CD4) sur 2 ans et sur certains d'entre eux jusqu'à 5 ans.

Bien que limité à un petit échantillon, mais sur une longue durée, l'utilisation des extraits végétaux a pour effet une amélioration de l'état général du patient, une stimulation du système immunitaire, une réduction de la toxicité des anti-rétroviraux et une amélioration de la qualité de vie. Ainsi en ce qui concerne les CD4, on a une augmentation de 52% à 2 ans dans le groupe " Extraits végétaux seuls " (passage de 421 à 640 en valeur moyenne) et une augmentation de 138% dans le groupe " HAART + Extraits végétaux " (passage de 167 à 397 en moyenne), la différence en variation relative en faveur du traitement " HAART+ Extraits végétaux " étant probablement liée au fort écart existant pour les valeurs de base des deux groupes. Indiquons de plus que l'effet du traitement " Extraits végétaux seuls ", au niveau des CD4, se maintient avec le temps (+ 71% à 4 ans, soit 720 CD4 en moyenne) sans que l'on voit apparaître de résistance. Cet essai demanderait à être confirmé sur un échantillon plus important, avec mesure d'autres paramètres, notamment la charge virale ; et s'il était concluant, il devrait être proposé, compte-tenu de son coût dérisoire et d'une préparation locale facile, à tous les séropositifs des pays en développement, mais également aux séropositifs des pays riches lorsqu'une situation d'urgence n'impose pas un traitement HAART d'emblée.

Une étude préliminaire russo-nipponne montre l'intérêt d'une glycoprotéine extraite de la pomme de terre (*Solanum tuberosum*), appelée gamma-plant (GP, masse molaire 70kD). L'essai sur trois patients consiste en des cycles répétés de 1mg/jour de GP en monothérapie pendant 15 jours, suivi d'un mois d'interruption. À six mois on observe une augmentation de 44% du nombre de CD4 (passage de 426 à 613). Le produit n'est pas cytotoxique (IC50>3 000mg/ml), ni virucide. Il agit en inhibant la formation du syncytium. Il s'agit d'un travail à suivre.

Mentionnons enfin une étude montrant l'intérêt de l'ail dans deux infections opportunistes fréquentes chez les séropositifs, à savoir une infection fongique par *Candida albicans* et une infection mycobactérienne par

Tuberculosis smegmatis

. Cette étude sud-africaine montre que l'ail sauvage de la famille des Lilaceae, consommé par les indigènes, possède un pouvoir inhibiteur sur

Candida albicans

et

Tuberculosis smegmatis

alors que l'ail normal (

Allium sativum

) en est dépourvu.

Pratiques sexuelles, risques et prévention.

Il est apparu, de manière consensuelle, un relâchement de la prévention avec des pratiques à risques non protégées, accompagnées d'une recrudescence de la contamination non seulement par le HIV mais également par les autres pathogènes responsables des MST. Les rapports non protégés sont surtout constatés chez des patients qui, ayant une charge virale faible, pensent être non contaminant, et qui, étant sous HAART, pensent être non

contaminables. La première croyance dérive du fait expérimental que toute infection, pour être transmise, nécessite une concentration minimale de pathogènes. Si ce seuil est connu dans le cas de nombreux pathogènes, notamment ceux présents dans l'eau de ville, il n'est pas connu dans le cas du HIV (étude qu'il serait utile de mener *in vitro et in vivo*), et il n'est pas certain que le seuil de détection d'aujourd'hui de 50 copies/ml soit suffisant, notamment dans la pratique à plus fort risque (sodomie). La deuxième croyance pourrait être quant à elle erronée puisqu'il est assez fréquent d'observer des sur-contaminations par des souches différentes, surcontaminations qui sont peut-être, dans un certain nombre de cas, comptabilisées à tort comme des mutations induites par la pression médicamenteuse. On ignore cependant si un traitement HAART réduit ce risque. Concernant les pratiques sexuelles qui avaient été considérées jusqu'à présent comme les moins à risque (rapports oraux-génitaux), des études sur des nombres élevés de séropositifs confirment l'absence ou le risque infime de transmission. Ainsi une étude espagnole montre que sur 19 000 fellations (dont 40% avec éjaculation) ou cunnilingus, il n'y a aucune contamination du partenaire séronégatif. Une autre étude portant sur 243 personnes ayant eu des fellations non protégées avec 3 partenaires (40% d'entre eux avalant le sperme), ne montre aucune contamination. On ne peut cependant pas exclure totalement le risque de transmission lors de rapports oraux-génitaux en cas de lésions buccales, la fraction de population contaminée par ces pratiques ne dépassant pas quelques 0,1%. Il convient cependant de rappeler que les autres MST peuvent être facilement transmises par ces rapports oraux-génitaux, notamment la syphilis et le gonocoque. Concernant la gonorrhée pharyngée, qui peut donner lieu à une infection asymptomatique mais transmissible au partenaire et qui touche près de 5% des séropositifs de San Francisco, il semblerait que ce soit les rapports urophiles (pratiqués par une majorité de gays à San Francisco) qui soient la pratique la plus à risque, l'éjaculation en bouche ne modifiant pas le risque.

Les nouvelles molécules antivirales.

L'arsenal existant se développe avec l'apparition de nouvelles molécules, dans une dizaine de classes différentes, la plupart encore à l'essai. Les molécules arrivant sur le marché ou en passe d'y arriver ont donné lieu à de nombreuses présentations, pour le Tenofovir (Viread) et le T-20 notamment. Par contre l'Atazanavir, de BMS, qui devrait, dans un futur proche, remplacer les autres anti protéases de par sa non perturbation du métabolisme lipidique et sa faible toxicité, n'a donné lieu qu'à une seule présentation. De nombreux autres inhibiteurs de fusion, autres que le T-20 qui nécessite deux injections SC journalières, sont à l'essai et devraient remplacer les antiprotéases dans un délai de 2 à 3 ans.

Les approches vaccinales.

Les essais vaccinaux, préventifs ou thérapeutiques de phase I, II ou III se poursuivent sur les différents continents avec différents candidats, tant au niveau du vecteur que de la fraction immunogène du virus, avec pour objectif de stimuler la réponse humorale (anticorps) et/ou cellulaire. Aucune percée spectaculaire n'est apparue. Nous nous limiterons à indiquer des

résultats de phase III du Remune (STIR-2102) utilisé comme vaccin thérapeutique. Le Remune est un virus déplété de la glycoprotéine gp120, inactivé. Un essai espagnol portant sur 243 séropositifs HIV+, asymptomatiques, pendant 3 ans en double aveugle contre placebo, montre une diminution de l'activation du système immunitaire, une augmentation des réponses HIV helper spécifique et CTL, ainsi qu'un impact positif sur le contrôle de la charge virale des patients sous HAART. Un autre essai thaïlandais portant sur 223 patients (CD4>300/ml), traités en monothérapie par Remune (une injection toutes les 12 semaines) pendant 132 semaines, montre un maintien et même une légère augmentation significative des CD4 (+ 36/ml) pendant cette longue période. De plus, on ne constate aucun effet secondaire sérieux. Signalons par ailleurs un vaccin basé sur une combinaison gp120-CD4 préconisé par R. Gallo et la faisabilité d'un vaccin anti-TaT de par la présence d'une séquence conservée (phase I). Indiquons enfin que notre association avait soumis différentes approches vaccinales, basées sur le mimétisme moléculaire, qui ont été refusées alors qu'elles ont pour la plupart été acceptées et présentées au 12° symposium international sur le VIH et les maladies infectieuses émergentes à Toulon (13-15 Juin 2002). Citons notamment une relecture du vaccin anti beta2 microglobuline de JC Chermann, qui fait tomber les objections liées au danger d'un vaccin cellulaire, en le transformant en vaccin viral dirigé contre des épitopes viraux pol p51 et gag p17 (lire l'ensemble des abstracts, acceptés et refusés, en annexe).

IL2

Peu d'informations, si ce n'est des confirmations de résultats déjà connus. Les grands essais en cours n'ont donné lieu à aucune présentation de résultats intermédiaires, notamment l'essai Esprit qui a vu ses critères d'inclusion des patients fortement élargis. Des contributions intéressantes ont été apportées au niveau des mécanismes d'action de l'IL2 sur certaines populations lymphocytaires et sur l'apoptose. À souligner une information, à notre connaissance jamais publiée, à savoir l'échec de l'IL2 à restaurer la prolifération de lymphocytes CD4 sur une minorité non négligeable de patients (>10%). Cet échec est indépendant du nombre de récepteurs à l'IL2 qui est normal chez ces patients. Il se pourrait que cet échec provienne, au moins partiellement, d'anticorps anti HTLV1 présents dans le sérum de ces patients. En effet il existe un mimétisme moléculaire entre l'IL2 et une séquence de l'enveloppe du virus HTLV1 (travail non publié de MKG TRAN, chercheur membre de notre association).

N'oublions pas non plus les très nombreuses communications sur les troubles du métabolisme lipidique osseux, et les différentes toxicités (mitochondriale, hépatique, pancréatique, rénale, neurologique, cardiovasculaire, ...), ainsi que la baisse de libido, associées aux différents traitements ; problèmes qui apparaissent de plus en plus variés et fréquents avec le recul, et pour lesquels aucune réponse satisfaisante n'a été apportée. Mentionnons enfin les nombreuses communications consacrées à la co-infection HIV- HBC ainsi qu'aux infections opportunistes, tuberculose notamment.

En conclusion.

Cette conférence mondiale a apporté, comme les précédentes, une masse énorme d'informations sans cependant conduire à un tournant décisif au niveau thérapeutique ou vaccinal, comme l'avaient fait Vancouver ou Durban. Elle a surtout mis en lumière l'égoïsme des nations riches qui refusent, en dépit des prévisions de 70 millions de morts à l'horizon 2020, de financer les traitements aujourd'hui disponibles, pour endiguer la pandémie.

Dr Adrien Caprani,
Président de POSITIFS,
Directeur de Recherche au CNRS

* Tous les abstracts de la conférence, à l'exception de ceux acceptés en CD-rom, sont accessibles en ligne sur le site : <http://www.aids2002.com> (NB : le moteur de recherche par mots-clés possède de nombreuses lacunes).

B. Publications soumises à la XIVème Conférence Internationale sur le Sida de Barcelone.

1. Traitement de la pneumocystose au cours du sida : de l'Atovaquone (AVQ) à d'autres ubiquinones moins toxiques (UQ) (= coenzyme Q) (CoQ) analogues ; Artémisinine (Art) et Acide Bêta Résorcylique (bra), deux drogues actives contre le Plasmodium.
2. Myélodysplasie et VIH : homologie moléculaire entre la protéine NEF du vih et le CD 133 marqueur des progéniteurs des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse et des cellules rétiniennees.
3. Vaccin anti-Sida pour les populations caucasiennes HLA-A2 & B14 avec Gag induisant une réponse cytotoxique lymphocytaire (CTL). Homologie avec le virus main, pied et bouche (HFMDV) : rôle de Gag dans les ulcères aphteux.
4. Ostéoporose et HAART : Étude d'un cas de la stabilisation de la masse osseuse à 5 ans par un traitement combiné classique-alternatif.
5. FLAMBÉE DE L'ÉPIDÉMIE DU SIDA EN France EN PARALLÈLE AVEC CELLE DE LA SYPHILIS : coïncidence fortuite?

**1. Traitement de la pneumocystose au cours du sida :
de l'Atovaquone (AVQ) à d'autres ubiquinones moins toxiques (UQ) (= coenzyme Q)
(CoQ) analogues ;
Artémisinine (Art) et Acide Bêta Résorcylique (bra), deux drogues actives contre le
Plasmodium.**

RICHERT A, TRAN M.K.G.*[1], KIRKIACHARIAN S.[1], MAURISSON G.*[2], CAPRANI A.*

* Association Positifs, BP 230, 75865 Paris 18, France. E-mail : caprani@ccr.jussieu.fr, positifs@positifs.org.

1 University Paris-Sud, Faculty of Pharmacy, Therapeutic Chemistry; 31, Av du Bois 92290 Chatenay Malabry, France. E-mail : mkg_tran@yahoo.fr.

2 Centre Médical Europe, 44, rue d'Amsterdam, 75009 Paris, France.

Communication acceptée pour être publiée sur CD-ROM de la conférence.

INTRODUCTION :

AVQ (hydroxy-1,4-napthoquinone) un agent anti-pneumocystis carinii, dans l'infection par le VIH (Mepron, documentation de Burroughs Wellcome), est un analogue antiprotozoaire de UQ ou CoQ.

Dans le plasmodium, le site d'action d'AVQ est le complexe BC1 (complexe 3) du cytochrome BC1 de la mitochondrie (Iwata S.). L'inhibition du transport des électrons résulte en une interruption de la synthèse d'acide nucléiques et d'ATP (Gutteridge WE, 1971).

MÉTHODE :

Nous avons tenté de trouver une deuxième génération d'analogues d'UQ avec la plus faible toxicité possible.

1. nous avons analysé la relation structure-activité par superposition 3D de structures de drogues (une étape cruciale est la tautomérisation par cyclisation de deux cétones planes d'UQ en 3D (conformation bateau), l'endopéroxyde O-O étant le site actif fonctionnel d'UQ).

2. nous avons comparé les séquences d'AA pour tenter d'élucider la pathogénèse des leucémies en relation avec la chaîne respiratoire mitochondriale et l'apoptose.

RÉSULTATS :

1 : deux nouveaux analogues UQ ont été trouvés, l'acide bêta résorcylrique (Nguyen Dat Xuong, in : Loiseau PM, 1996) avec CoQ 0, et Art avec CoQ2. Le site actif critique de l'anneau trioxal 1,2,4 de Art se superpose à l'endopéroxyde cyclique d'UQ. De manière surprenante, AVQ, Art, bra sont des agents anti-plasmodium. De plus l'artesunate dérivé de l'Art inhibe la ferrochelatase mitochondriale (Yao L, 1993) ; il est utilisé de manière courante par 1,5 millions de personnes atteintes de malaria, sans aucun effet toxique (activité à très faible concentration, 10⁻⁹ M). En outre l'artesunate induit l'apoptose de cellules leucémiques humaines KG qui pourraient être compatibles avec un site d'action mitochondrial (le cytochrome C est un activateur de caspase).

2 : il y a un très fort mimétisme moléculaire entre le cytochrome et le virus de la leucémie.

Leucémie : GSB (Group Specific B) THKDRP Cytochrome C3 THKDRP

Il y a une chance sur 206 que ce soit une pure coïncidence. Ainsi il semble que le virus leucémie/lymphome puisse être oncogénique en perturbant la mitochondrie et l'apoptose qui dépendent du relargage de cytochrome C. Ces données préliminaires demandent à être développées.

Les lichens devraient être analysés dans le futur pour trouver des dérivés de cette famille de quinones (Doring H., 1998). Cette famille de plantes communes pourrait représenter un important réservoir de drogues existantes inexploitées. Il n'y a pas à ce jour de drogues connues à partir de lichens. Par exemple, des composés ont été identifiés comme benzofluoroanthraquinone et 4,9-dihydroxypérylène-3,10-quinone (Edwards RC, 1976).

CONCLUSION :

En conclusion l'Artesunate est un analogue de l'UQ, comme l'AVQ, et peut être ainsi un nouveau anti-PCP et également un anti leucémie/lymphome avec l'énorme avantage de ne pas être toxique si l'on se réfère à son large usage dans le monde comme agent anti-malarien (Li GQ, 1994).

BIBLIOGRAPHIE:

- Doring H. & Triebel D., Phylogenetic relationships of Bulgaria inferred by 18S RdnA sequence analysis. *Cryptogamie, Bryol. Lichénol.* 1998 (2-3) :123-36.
- Edwards R.C. & Lockett H.L., Constituents of the higher Fungi. XVI. Bulgarhodin and Bularein, novel benzofluoroanthraquinone from the fungus *Bulgaria inquinans* (Fries.). *J. Chem. Soc. Perkin Transactions* 1976, I : 2149-55.
- Gutteridge WE., 566C80, an antimalarial hydroxynaphthoquinone with broad spectrum: experimental activity against opportunistic parasitic infections of AIDS patients. *J Protozool* 1991 Nov-Dec;38(6):141S-143S.
- Huang Kee Chang (ed.): *The pharmacology of Chinese herbs*. 2nd edition. CRC Press, Boca Raton, London. Qinghaosu or artemisinin. pp450-6.
- Iwata S., Lee JW, Okada K et al., Complete structure of the 11-subunit bovine mitochondrial cytochrome bc1 complex. *Science* 1998 Jul 3;281(5373):64-71.
- Li GQ, Guo XB, Fu LC, Jian HX, Wang XH. Clinical trials of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria in China. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994 Jun;88 Suppl 1:S5-6.
- Loiseau P.M., Nguyen D.X., *Plasmodium berghei* mouse model: antimalarial activity of new alkaloid salts and of thiosemicarbazone and acridine derivatives. *Trop Med Int Health* 1996 Jun;1(3):379-84
- Mepron (Atovaquone). Documentation from Burroughs Wellcome. Dec.1992
- Nguyen Dat Xuong, in : Loiseau P.M

- Yao L. et al., China J. Pharm. Toxicol. 1993, 7 : 231 (quoted by : Huang Kee Chang).

2. Myélodysplasie et VIH :

homologie moléculaire entre la protéine NEF du vih et le CD 133 marqueur des progéniteurs des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse et des cellules rétinienne.

TRAN M.K.G.*[1], KIRKIACHARIAN S.[1], MAURISSON G.*[2], RICHERT A.*, CAPRANI A.*

* Association Positifs, BP 230, 75865 Paris 18, France. E-mail : caprani@ccr.jussieu.fr.

1 University Paris-Sud, Faculty of Pharmacy, Therapeutic Chemistry, 92290 Chatenay Malabry, France.

Correspondance : 31, Av du Bois 92290 Chatenay Malabry, France. E-mail : mkg_tran@yahoo.fr.

2 Centre Médical Europe, 44, rue d'Amsterdam, 75009 Paris, France.

Communication acceptée pour être publiée sur CD-ROM de la conférence.

INTRODUCTION :

L'infection par le vih est caractérisée par des stigmates de myélodysplasie comme l'anémie, la leucopénie et la thrombocytopénie. Les non progressseurs vih+ sont déficients pour NEF (Xu, XY, 2000). Calenda V. (1994) a décrit l'action délétère de NEF sur une culture de cellules de progéniteurs CD34+ de la moelle osseuse. Cette population de cellules souches CD34+ a été plus tard définie avec un marqueur plus immature CD133 qui est généralement bien corrélé avec la présence de CD34 (Miraglia S, 1997). Par ailleurs des cellules de rétinoblastome possèdent également un CD133+ et une mutation du CD133 induisant une dégénération rétinienne.

MÉTHODES :

Nous avons essayé d'identifier le récepteur de NEF sur ces cellules souches médullaires mais aussi sur les cellules rétinienne.

RÉSULTATS :

En comparant les séquences d'acides aminés AA entre NEF, CD34 et CD 133, nous avons trouvé un parfait mimétisme CLVHP partageant 5 AA entre vih2 NEF et CD 133. La souche VIH-2 ISY (LCLMHP) permet d'étendre l'homologie avec CD133 (LCLVHP) à une longueur

significative de 6 résidus.

Dans la moitié des souches vih1 de la banque de données de Los Alamos, la séquence de NEF homologue est CLLHP (une di-leucine induisant le regroupement des anticorps) et l'homologie continue en aval (octapeptide CLLHPVSQ) avec CD133 (307 CLVHPSSE314) (87.5% d'homologie). Deux autres courts morceaux de NEF-CD133 ont également été trouvés en se centrant sur l'histidine H (FEH et SHKA). La région 306-314 du CD133 est la première boucle extracellulaire, et elle est en compétition avec celle-ci pour lier le pore transmembranaire.

CONCLUSION :

Nous définissons un épitope sur VIH1-NEF qui induit le recrutement d'anticorps hautement homologues à la boucle extracellulaire du CD133, un marqueur des cellules souches hématopoïétiques immatures de la moelle osseuse, qui pourrait expliquer l'effet toxique de NEF sur ces cellules. Cela pourrait également servir comme épitope vaccinal.

BIBLIOGRAPHIE:

- Calenda V., Graber P, Delamarter JF, Chermann JC., Involvement of HIV nef protein in abnormal hematopoiesis in AIDS: in vitro study on bone marrow progenitor cells. *Eur J Haematol.* 1994 Feb;52(2):103-7.
- Flugel RM., Rethwilm A, Maurer B, Darai G., Nucleotide sequence analysis of the env gene and its flanking regions of the human spumaretrovirus reveals two novel genes. *EMBO J.* 1987 Jul;6(7):2077-84.
- Koenig S., Conley AJ, Brewah YA et al., Transfer of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes to an AIDS patient leads to selection for mutant HIV variants and subsequent disease progression. *Nat Med* 1995 Apr;1(4):330-6.
- Maw MA., Corbeil D, Koch Jet al., A frameshift mutation in prominin (mouse)-like 1 causes human retinal degeneration. *Hum Mol Genet* 2000 Jan 1;9(1):27-34.
- Miraglia S., Godfrey W, Yin AH et al., A novel five-transmembrane hematopoietic stem cell antigen: isolation, characterization, and molecular cloning. *Blood* 1997 Dec 15;90(12):5013-21.

- Piguet V.& Trono D., A structure-function analysis of the Nef protein of primate lentiviruses. In : Kuiken C. et al., *Human retroviruses and AIDS*, Los Alamos Nat. Lab., Mexico, U.S.A., 1999. P 448-59.
- Srivastava P., Interaction of heat shock proteins with peptides and antigen presenting cells : Chaperoning of the innate and adaptive immune responses. *Ann. Rev. Immunol.* 2002b, 20:395-425.
- Tran M. K. G., Homology between SDF-1 the ligand of CXCR-4 (HIV co-receptor) and HIV-1 Nef. 7 th Europ. Conf. Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Lisbon (Portugal), Oct 23-27, 1999. Poster 389.

- Tran M. K. G., Maurisson G., Richert A. & Caprani A., HIV-1 vaccine: The auto-immune protective anti-CCR5 antibody the motif AQWD shared with HIV-1 envelope gp120 post-V3 loop. 8th Europ. Conf. Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection. Athens, Greece, Oct 2001. Poster LB17.

- Yamamoto R., Li X, Winter S, Francke U, Kilimann MW., Primary structure of human amphiphysin, the dominant autoantigen of paraneoplastic stiff-man syndrome, and mapping of its gene (AMPH) to chromosome 7p13-p14. Hum. Mol. Genet. 1995 Feb;4(2):265-8.

3. Vaccin anti-Sida pour les populations caucasiennes HLA-A2 & B14 avec Gag induisant une réponse cytotoxique lymphocytaire(CTL).

Homologie avec le virus main, pied et bouche (HFMDV) : rôle de Gag dans les ulcères aphteux. (Late breaker Abstract)

TRAN M.K.G.*[1], KIRKIACHARIAN S.[1], MAURISSON G.*[2], RICHERT A.*, CAPRANI A.*

* Association Positifs, BP 230, 75865 Paris 18, France. E-mail : caprani@ccr.jussieu.fr.

1 University Paris-Sud, Faculty of Pharmacy, Therapeutic Chemistry, 92290 Chatenay Malabry, France.

Correspondance : 31, Av du Bois 92290 Chatenay Malabry, France. E-mail : mkg_tran@yahoo.fr.

2 Centre Médical Europe, 44, rue d'Amsterdam, 75009 Paris, France.

Introduction :

En 1997 Herrer T. a proposé un vaccin pour la population européenne caucasienne HLA-A2 avec la reverse transcriptase et la protéine p17. Sa justification était qu'un non progressif à long terme possédait une forte réponse CTL contre un épitope conservé (298-307) DRFYKTLRAE de la protéine Gag p24 du VIH restreint par le HLA-B14, qui est essentiel pour la réplication virale, puisque des mutations de cet épitope abolissent la réplication virale (Wagner R., 1999).

Objectif :

Nous tentons d'expliquer la fonctionnalité de cet épitope Gag, centré sur le motif Rfamide (de l'anémone de mer) & RF (du venin de scorpion Be M14).

Méthodes :

Comparaison de séquences d'acides aminés (AA).

Résultats :

Nous avons trouvé que Gag p24 297-VDRFYKTL-304 (D est Asp) du VIH-1 est de manière étonnante homologue à la capsid de l'entérovirus 71 (virus de la maladie main, pied, bouche) VP2 129-VNRFYTL-135(N est Asn)(Shih S.R, 2000 ; Shimizu H.,1999)[ou AERFFKT (souche de type O)], et partagent 8AA, dont 6 identiques et un semi-identique (probabilité hautement significative de 1/208). Ainsi le Sida buccal et les ulcères aphteux œsophagiens semblent pouvoir être expliqués par cet épitope du GAAG P24 du VIH-1, et le mécanisme d'action de la thalidomide (le traitement de choix pour l'aphte) par une réduction de l'expression de l'ARNm de Gag (Moreira A.L.,1997) et une augmentation de la réponse spécifique Gag des lymphocytes CD8+ (Hanekoom W.A.,2001).

Conclusions :

Puisqu'un transfert adoptif de CTL sélectionnés contre des virus (Epstein-Barr, cytomegalovirus murin) est efficace sur des patients immunodéprimés et chez la souris (Heslop H.E.,1996 ; Reddehase M.J.,1987), nous proposons un essai pour évaluer des CTL anti-VIH spécifiques. Une présentation de l'épitope vaccinal par des ISCOM (Iscomprep 703) chez les macaques semble préférable au virus du canari pox pour induire une réponse CTL protectrice (Heeney J.L., 1998).

4. Ostéoporose et HAART :

Étude d'un cas de la stabilisation de la masse osseuse à 5 ans par un traitement combiné classique-alternatif. (Late breaker Abstract)

A. Richert[1], A. Caprani[1], L. Roudière[2], G. Maurrisson[1], C. Boullangier[1]

1 Association Positifs BP 230, 75865 Paris cedex 18, France.

2 Immunologie clinique, Hôpital Necker, 75015 Paris, France.

Contact e-mail: richert@ccr.jussieu.fr ; positifs@positifs.org

Introduction :

Un nombre croissant d'études et de cas cliniques montrent que l'ostéoporose et l'ostéonécrose constituent l'un des nombreux effets indésirables de la thérapie HAART. Mais l'efficacité des traitements conventionnels dans ce cadre n'a pas, à notre connaissance, été démontrée.

Written by Administrator

Friday, 05 February 2010 22:48 - Last Updated Sunday, 14 March 2010 04:17

Méthodes :

La perte osseuse (squelette entier, vertèbres lombaires et hanches), mesurée par ostéodensitométrie, ainsi que des paramètres biologiques associés au métabolisme osseux, ont été déterminés tous les 3 ou 6 mois.

Résultats :

Un patient HIV+ depuis 1983, asymptomatique pendant 12 ans, a démarré une trithérapie en octobre 1996. Sa charge virale est devenue indétectable (

Scorpion Aah II	V	Scorpion Bot	K
		K	D

HIV1 gp 41

K

V

R

Variants des gp41 HIV1 et SIV

A1

CONCLUSIONS :

La séquence conservée ELDKWA de la gp 41 de l'enveloppe du HIV1 mime le venin de scorpion le plus dangereux connu à ce jour, AAH2, au niveau du site actif tryptophane W38 et cette homologie moléculaire est seulement tridimensionnelle, mais non linéaire.

Le modèle du venin de scorpion dans le sida est confirmé et renforcé non seulement en vue d'un vaccin (inclusion d'un épitope induisant cet IgA), mais aussi pour le traitement [Triméris T20 et modulateur des canaux sodiques voltage dépendants, tels que la Tacrine (THA) (Schauf CL, 1987)].

2. Le vaccin cellulaire anti Bêta 2 microglobuline (b2M) revisité : homologie moléculaire entre b2M et les épitopes viraux pol p51 et gag p17 (HGP 30). (PPB5)

Mong Ky Guy TRAN *[1], KIRKIACHARIAN Serge[1], MAURISSON Gilbert *[2], CAPRANI Adrien*.

* Association Positifs, BP 230, 75865 Paris 18, France. E-mail : caprani@ccr.jussieu.fr, positifs@positifs.org.

1 University Paris-Sud, Faculty of Pharmacy, Therapeutic Chemistry, 92290 Chatenay Malabry, France.

Correspondence : 31, Av du Bois 92290 Chatenay Malabry, France. E-mail : mkg_tran@yahoo.fr.

2 Centre Médical Europe, 44, rue d'Amsterdam, 75009 Paris, France.

Un vaccin cellulaire contre le sida avec l'épitope R7V de la b2M (3-RTPKIQV-9) est basé sur le fait que le HIV-1 incorpore de la b2M dans sa membrane pendant son bourgeonnement (Galea P, 1999). Les anticorps anti b2 R7V neutralisent les souches primaires de HIV-1 et sont présentes dans 70% des non-progresseurs.

Nous essayons d'expliquer le rôle du R7V par un concept plus orthodoxe d'épitope viral (mimétisme moléculaire entre HIV-1 et b2M).

Par comparaison des séquences d'acides aminés (AA) avec la banque de données de Los

C.48. XIVème Conférence Internationale sur le Sida et 12ème Symposium International sur le VIH

Written by Administrator

Friday, 05 February 2010 22:48 - Last Updated Sunday, 14 March 2010 04:17

Alamos sur le HIV, nous avons trouvé dans la polymérase pol du HIV-1 (reverse transcriptase RT p51) la séquence RTP KFRL (souche Eli qui partage avec le R7V un térapeptide RTPK (avec la proline P immunodominante) et 3 AA semi-conservés (83.3% d'homologie pour 6 AA).

RTP est fonctionnel, puisque c'est un motif de phosphorylation. Dans le b2M du rat et de la souris, R3 est remplacé par K3, de sorte que nous pouvons également l'aligner avec pol p51, 540-KTPKFRL-546 (ou 545) de la plupart des souches :

Hiv 1 (souche Eli) pol RT p51 R

T

Hiv 1 (A.SE.SE. 85 38) pol RT p51 K

T

Siv (CD CPZANT) pol RT p51 Q

b2M R7V (3-9) R T

P

b2M R7V (rat, souris) K

Une autre homologie moléculaire a été trouvée entre l'épitope E7E de la b2M (44-ERIEKVE-50) [cible de l'anticorps monoclonal BBM1 de la b2M (Parham, 1983), qui neutralise HIV-1 (Devaux C, 1990)] et gag p 17 ERIEVKD [région 90-QRIEIKD-96 du vaccin HGP 30 (Nailor PH, 1987)]. Des anticorps anti gag p17 sont peu concentrés dans des états agressifs et également chez les enfants corrélés avec la neutralisation d'un test de fusion cellulaire (Lange JMA, 1987).

CONCLUSION :

Les hexapeptides du vaccin b2M de Chermann semblent être des homologues moléculaires des épitopes conservés de pol RTP 51 et de gag p17 du HIV-1.

Nous proposons de confirmer ceci avec un western blot sensible (Zuffi E, 2001) et remplacer l'épitope b2M R7V par pol RTP 51 afin d'obtenir un vaccin mieux adapté et une réaction auto-immune moindre.

De manière conceptuelle un épitope viral conservé est également plus acceptable qu'un épitope cellulaire ; l'épitope gag p17 semble être un vaccin connu (HGP 30) et pourrait remplacer E7E.

3. Vaccins africains et thaïlandais avec le LQAR de la gp 41 du hiv1 (Leu Gln Ala Arg) : les souches thaïlandaises sont les plus homologues de l'interféron Bêta 2 (IFN-B2). (PPB6)

TRAN M.K.G.*[1], KIRKIACHARIAN S.[1], MAURISSON G.*[2], CAPRANI A.*

* Association Positifs, BP 230, 75865 Paris 18, France. E-mail : caprani@ccr.jussieu.fr, positifs@positifs.org.

1 University Paris-Sud, Faculty of Pharmacy, Therapeutic Chemistry, 92290 Chatenay Malabry, France.

Correspondance : 31, Av du Bois 92290 Chatenay Malabry, France. E-mail : mkg_tran@yahoo.fr.

2 Centre Médical Europe, 44, rue d'Amsterdam, 75009 Paris, France.

Lopalco L. (2000) a trouvé chez 50% des prostituées africaines non infectées des anticorps IgA de la muqueuse vaginale dirigés contre la séquence LQAR de l'enveloppe gp41 du HIV-1.br /> Un vaccin basé sur un spray nasal (induisant des Iga au niveau de la muqueuse vaginale) peut être faisable en Afrique avec une protection de 50% de la transmission sexuelle du hiv. La conservation de cet épitope est très intéressante compte tenu de l'hyper-variabilité du HIV-1.

Nous essayons d'élucider le mécanisme de protection conféré par LQAR.

Nous analysons des séquences d'acides aminés (AA) de l'IFN et les structures 3D.

Résultats :

site de liaison de l'IFN b2 bovin L

E

A

Written by Administrator

Friday, 05 February 2010 22:48 - Last Updated Sunday, 14 March 2010 04:17

IFN b2 bovin

C

L

E

IFN b2 du rat

L

S

Y

Written by Administrator

Friday, 05 February 2010 22:48 - Last Updated Sunday, 14 March 2010 04:17

gp 41 souche HIV-1 TH

L

Q

A

Epitope de Lopalco

L

Q

A

LQAR est identique au site de liaison de l'IFN b2 bovin LEAR. LQAR existe dans les souches thaïlandaises (AE) souche TH de la banque de données de Los Alamos ; ainsi un vaccin LQAR pourrait être également protecteur en Thaïlande. Parmi les HIV-1 les souches TH sont les plus homologues de l'IFN du rat après la région Laveryl qui s'étend sur 10 AA, ce qui est hautement significatif. La probabilité est d'une chance sur 2010.

Dans la structure 3D de l'IFN le pont cystine CC près de LEAR et de AW se rapproche de LEAR au niveau de l'importante séquence YLK.

Conclusions :

Un vaccin contre la transmission sexuelle en Afrique et en Thaïlande semble possible avec l'épitope de la gp 41 du HIV- 1 qui induit des IgA. Comme LEAR est un site de liaison de l'IFN b2 au récepteur de l'IFN, le gp 41 du HIV- 1 est un homologue viral de l'IFN B2. La plus forte homologie est avec les souches thaïlandaises AE et ouvre une nouvelle voie à un traitement du HIV- 1 : L'inhibition compétitive par l'IFN b2.

En Thaïlande les prostituées pourraient être testées pour les IgA anti LQAR.

4. Thrombocytopénie auto-immune (AIT) : l'intégrine gpIIb-IIIa des plaquettes est homologue au site de clivage de la protéase du VIH-1. (PPB7)

TRAN M.K.G.*[1], KIRKIACHARIAN S.[1], LORMIER A.T.[1], FLEURY J-F.[1], MAURISSON G.*[2], CAPRANI A.*

* Association Positifs, 1 Univ Paris-Sud, Fac. Pharmacy, Therapeutic Chemistry, 92290 Chatenay. 2 Centre Medical Europe, 75009 Paris.

Dans le sida, la thrombocytopénie peut-être sévère chez 30 à 52 % des patients (- de 10 000 pt/ μ l). Nardi MA, 1997, ont décrit un déterminant antigénique majeur 18-mer, sur la gpIIIa de la plaquette (4966 CAPESIEFPVSEARVLED) comme la cible des anticorps antiplaquettes. Ces anticorps ont une forte affinité, de l'ordre de la nanomole ($K_d = 10^{-9}$ M) et induisent une thrombocytopénie chez la souris.

OBJECTIF :

Notre objectif est de comprendre le mécanisme de formation de tels anticorps, puisque nous sommes intrigués par la séquence 57 FP 58 localisée au milieu du déterminant qui nous rappelle le site de clivage FP de la protéase HIV-1 et la présence d'une proline p58, résidu immunodominant classique.

MÉTHODE :

Nous avons examiné en linéaire les séquences d'acides aminés (AA) des protéines du HIV-1 de la banque de données de Los Alamos, avec le dipeptide FP comme sonde.

RÉSULTATS :

Le térapeptide FPVS est commun à la gpIIIa de la plaquette (57-60) et au site de clivage entre la protéase et la reverse transcriptase p66 du HIV-1 (souche S1 BE V 1950).

D'autres souches contiennent une isoleucine à la place de la valine (FPIS).

gpIIIa plaquettaire C A P

site de clivage de la protéase HIV-1 T L

parvovirus B19

T

F

Un second résultat semble confirmer cette direction de recherche : un autre virus, le parvovirus B19 contient également une séquence homologue avec la gpIIb-IIIa de la plaquette.

Une thrombocytopénie auto-immune peut survenir après une infection par le parvovirus, et ce virus a également été retrouvé dans l'infection par le VIH-1 comme cause de l'aplasie.

CONCLUSION :

La thrombocytopénie auto-immune peut être pathophysiologiquement corrélée avec une forte affinité d'anticorps antiplaquettes délétères capables d'induire une thrombocytopénie sévère chez la souris.

L'épitope immunodominant commun centré sur FP entre la gpIIIa de la plaquette et le site de clivage de la protéase du HIV-1 suggère un mécanisme de réactivité croisé de formation de ces anticorps.

Le parvovirus B19 peut également jouer un rôle, dans certains cas, de thrombocytopénie auto-immune.

5. Homologie moléculaire entre le core du virus de l'hépatite C (HCV), pré-S1 du virus de l'hépatite B (HBV) et la phallotoxine de l'amanite phalloïde : intérêt de la silymarine de silybum marianum (chardon Marie). (PPB8)

TRAN M.K.G.*1, KIRKIACHARIAN S.1, MAURISSON G.2*, CAPRANI A.*

* Association Positifs, BP 230, 75865 Paris 18, France. E-mail : caprani@ccr.jussieu.fr, positifs@positifs.org.

1 University Paris-Sud, Faculty of Pharmacy, Therapeutic Chemistry, 92290 Chatenay Malabry, France.

Correspondance : 31, Av du Bois 92290 Chatenay Malabry, France. E-mail : mkg_tran@yahoo.fr.

2 Centre Médical Europe, 44, rue d'Amsterdam, 75009 Paris, France.

En France les hémophiles HIV+, les toxicomanes et 600 000 patients ont été infectés par le HCV avec le risque de cirrhose et de cancer. Cela constitue un problème de santé majeur.

L'interféron alpha et la ribavirine ne peuvent résoudre que partiellement ce problème.

MÉTHODE :

Nous comparons des séquences d'acides aminés AA.

RÉSULTATS :

Il y a une homologie significative entre le core du HCV, la pré-S1 de HBV et les protéines hépatotoxiques et hépatotropiques, et des virus : le virus de la fièvre jaune (un flavivirus comme le HCV), ns2a, le virus 3 de la grenouille, la phallotoxine de l'amanite phalloïde, le plasmodium falciparum, TRAP CS (circumsporozoite), la thrombospondine (ligand de l'hépatocyte), et la properdine du complément.

Nous nous sommes concentrés sur la phallotoxine, un court cyclopeptide (7 AA) capable d'induire dans l'intoxication par l'amanite phalloïde une hépatite fulminante fatale.

Le dipeptide Ser-Pro (SP) est homologue Ala-Pro (AP*).

Nous suggérons un essai clinique dans les infections par le HCV et le HBV avec la silymarine, un composé ayant une action protectrice contre le virus de la grenouille 3 et l'amanite phalloïde utilisé en intraveineux en réanimation. Le motif d'adhésion à l'hépatocyte est WSP :

Core de l'HCV : (110-104 en sens inverse et 125-129). P

G

Prés1 du HBV : (107-112 et 119-120).

G

W

Virus ns2a du virus de la fièvre jaune : (1224-9 et 1262-1259).

-

Plasmodium falciparum TRAP & CS

W

S

Thrombospondine

W

S

Written by Administrator

Friday, 05 February 2010 22:48 - Last Updated Sunday, 14 March 2010 04:17

Complément Properdine

W

S

RNA polymérase du virus de la grenouille

A

S

Phallotoxine (liaison covalente entre W et C)

A

L**

(L** = diOH-L)

CONCLUSION :

Le core de HCV et la préS1 de HBV miment un peptide hépatotoxique de 7 AA de la phallotoxine de l'amanite phalloïde, ainsi que de nombreuses autres hépatotoxines.

Une telle homologie moléculaire ouvre une nouvelle voie à des essais cliniques dans les infections HCV et HBV avec la silymarine, un composé antiphallotoxine pratiquement dénué de tout effet toxique et déjà sur le marché (voir Vidal) depuis 1974 pour des troubles hépatiques fonctionnels bénins.

6. Ataxie et Prion (PR) : le canal calcique (Ca⁺⁺ CH), impliqué dans l'ataxie cérébelleuse par expansion du triplet, est homologue à PR. (PPE3)

TRAN M.K.G.*[1], KIRKIACHARIAN S.[1], MAURISSON G.*[2], CAPRANI A.*

* Association Positifs, BP 230, 75865 Paris 18, France. E-mail : caprani@ccr.jussieu.fr, positifs@positifs.org.

1 University Paris-Sud, Faculty of Pharmacy, Therapeutic Chemistry, 92290 Chatenay Malabry, France.

Correspondance : 31, Av du Bois 92290 Chatenay Malabry, France. E-mail : mkg_tran@yahoo.fr.

2 Centre Médical Europe, 44, rue d'Amsterdam, 75009 Paris, France.

Le signe clinique du variant britannique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJD) est une ataxie spino-cérébelleuse (SCA).

Nous avons été intrigués par l'implication du canal calcique cérébral dans les SCA avec une expansion du triplet polyglutamine CAG (SCA6) et une perte sévère des cellules de purkinje (Zuchenko O, 1997).

De même une démarche ataxique a été décrite dans le cancer du poumon à petites cellules avec dégénération cérébelleuse paranéoplasique et des anticorps du Ca⁺⁺ CH de type voltage anti-P/Q (SHIRAI .S, 2001). Des souris titubantes présentent également des mutations du canal calcique (Fletcher CF, 1996).

Nous essayons d'élucider le mécanisme des maladies à prions avec ataxie. Nous avons comparé les séquences d'acides aminés (AA) du prion et du canal calcique cérébral voltage dépendant P/Q-Type alpha-sous unité 1A (Type L isoforme 4) du lapin (banque de donnée des protéines PDBP27884) et de l'homme (PDBO 00 555), présents dans l'hippocampe et les neurones cérébelleux.

RÉSULTATS :

C.48. XIVème Conférence Internationale sur le Sida et 12ème Symposium International sur le VIH

Written by Administrator

Friday, 05 February 2010 22:48 - Last Updated Sunday, 14 March 2010 04:17

11/14 des AA successifs sont identiques. 2 AA sont semi-conservés (12/14 = 87.5% d'homologie).

Le Ca⁺⁺ CH (17-30) est une boucle NH2 terminale intracytoplasmique :

Pr (113-127) (mutation GSSA A117V).

G

A

Ca⁺⁺ Ch type P/Q du lapin (17-30)

G

A

Ca⁺⁺ Ch type P/Q humain (17-30)

Une deuxième homologie a été trouvée avec le Ca⁺⁺CH de la boucle extracytoplasmique (664-672) qui contrôle la sélectivité à l'ion calcium et la perméabilité entre le L5 et le L6 transmembranaire***** :

Ca⁺⁺ Ch (664-672)

I

L

(mutation T666 M dans la migraine hémiplegique familiale).

Pr de la souris (137-146) M

I

H

Pr humain (mutation G.S.S.*)

W

(* mutation de Gertsmann Straussler Scheinker W 145 stop).

Le PR 113-127 est une partie du peptide neurotoxique 106-126 qui induit l'apoptose des neurones d'hippocampe de rat (Forloni G, 1993 et Brown DR, 1996). Elle précède juste la méthionine 129 critique pour le génotype de susceptibilité MET-MET.

CONCLUSION :

Le NH2 terminal de la boucle intracellulaire du Ca⁺⁺ CH du cervelet mime la séquence 1113-127 du prion, un peptide neurotoxique.

Nous proposons que l'ataxie de la démarche dans la CJD survient après apoptose de neurones cérébelleux, qui suit une accumulation de PR-res pathogène et l'activation de Ca⁺⁺ CH par inhibition compétitive avec la boucle NH2 terminale.

Ce canal calcique de type PQ voltage dépendant est insensible à la di-hydropyridine mais pourrait être modifié par d'autres moduleurs calciques, qui devraient être développés pour le traitement des maladies à prions.

BIBLIOGRAPHIE.

- Berliner R.W., Pharmacol. Rev. 1950, 2:227-80.
- Brown D.R., 1996.
- Fletcher C.F., 1996.
- Forloni G., 1993.
- Ophoff R.A., Cell 1996, 87:543-52.
- Shirais S., 2001.
- Zhuchenko.