***AVEC LES ANTI RETROVIRAUX*…*POUR EN FINIR AVEC L’EPIDEMIE* Sous Conditions de …Nouvelles Offres de Soins !**

**LES TRITHERAPIES EFFECTIVES : TROIS COUPS CONTRE LE VIH/SIDA**

L’objectif des traitements antiviraux chez la personne HIV+ est de *réduire à son minimum* l’activité rétrovirale mesurable, et par *l’étouffement continu de sa réplication*, interdire une **ré-émergence** en forme de **mutant résistant**au traitement, quand celui-ci a été **durablement** insuffisant…

Pour les personnes sous traitement ARV optimal, *exeunt*:1. Les maladies rétrovirales (la question du SIDA ne se posent plus pour elles); 2. La transmission au partenaire intime (barrée pour l’essentiel quand les virémies sont régulièrement infra-détectables), d’où 3 : L’interdit sur la filiation naturelle (levé dans les couples motivés).

**SITUATION HIV SIDA FRANCE /MONDE**

Dans la réalité de la thérapeutique, ce scénario optimal n’est pas toujours avéré : deux années après l’instauration d’un traitement, 70 % des preneurs listés *ne le seraient plus tout à fait* aux États-Unis...En France, 40 % des personnes traitées seraient aussi dans une situation d’ «*attrition au suivi »*.

Sur 35 millions de *personnes vivant avec* (PVA), 14 millions seraient sous médications anti HIV ditr l’OMS, les ¾ (en Afrique sub-saharienne) à prix négociés et/ou subventionnés (ATRIPLA Afrique du Sud : **113 dollars personne/an**)…

Dans 8 pays occidentaux dits «solvables» selon le marché pharmaceutique, 2 millions et plus de *Personnes Vivant Avec* « consomment » 15 milliards d’euros annuels pour leurs traitements (ATRIPLA à Genève ou New York : **20 000 dollars pp/an**)…En France , avec près de 100 000 personnes (sur 150 000 séropositifs estimés) sous ARVs:1,2 milliards d’euros par an…

Avec des incidences de nouvelles contaminations annuelles de l’ordre de 5 % (6000 à 8000 cas en France, du même ordre que dans d’autres pays «privilégiés»), l’épidémie VIH tient la corde *à flux toujours tendus,* y compris dans notre nord occidental…

*trouver les meilleures solutions pour enrayer les contaminations parmi les gays, enjeu de aura même en moins : si ce qui est en haut majeur de la lutte contre le sida*  (*Seronet, 07 05 2015 ).*

LES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX LES PLUS RECOMMANDES ONT LEURS LIMITES

Pour obtenir une *suppression rétrovirale optimale en 3 à 6 mois* les recommandations officielles convoquent une *attaque antivirale concertée à trois ARVs,* 7 jours par semaine, suivis du *maintien de cette suppression sans interruption* au fil d’*années de traitements* *indéfiniment* continus.

Pour maximiser l’adhésion ou *observance* des patients à de telles prescriptions, les firmes pharmaceutiques auront privilégié le **TOUT EN UN**, une galénique qui réunit en un « combo© » trois produits antirétroviraux *adhoc*, à prendre une fois par jour.

**LA** combinaison phare du traitement de première ligne (préférée par l’OMS et nombre de pays qui en suivent les directives) : **ATRIPLA** qui réunit en une pilule *Ténofovir+ Efavirenz +Emtricitabine (ou lamivudine)* … C’est de fait l’anti HIV le plus prescrit dans le monde encore, à l’heure même où à l’usage, la pilule s’est avérée *sous-optimale* : 30 % de ses preneurs verraient leur HIV *ré-émerger* dans les 48-96 semaines suivant l’instauration de ce traitement, donnant naissance à *virus mutants résistants*, en relation aussi à la *faible barrière génétique* des constituants *Emtricitabine* et *Efavirenz*…

Ajoutez la question des *toxicités*…rénale++, neuropsychiatrique +++, ou contraceptive+… Et encore des coûts élevés ici et là, et vous aurez les bases…d’un *Appel à Feuille de Route Médico-Thérapeutique Autrement Engageante…*

**ICCARRE[[1]](#footnote-1)**

Maintenance-Entretien anti HIV Intermittente en Cycles Courts, Nouvelle Offre de Soins

Une Feuille de Route Médico-Thérapeutique Autrement Présentable

Quatre jours d’antiviraux combinés par semaine au lieu des septrecommandés *…* Le *Rêve d’ICCARRE* (*Séronet*, avril 2011…), accompli exclusivement en France –- et pour seulement 200 patients … suite aux **prescriptions exploratoires hors AMM** (article VIII bis du code de déontologie médicale) conduites depuis 2003à l’hôpital Raymond Poincaré, sous couvert du comité d’Ethique local, et de l’accord écrit des patients volontaires… Sous les mêmes conditions restrictives (ou quasi) que dans **l’essai 162 4D** - lancépar l’ANRS onze années plus tard …

**ICCARRE**

*Invention Battant En Brèche Le Préjugé Convenu*

BREVETEE FRANCE APHP UNIVERSITE :

Pour être recevable comme telle, ***toute innovation doit battre en brèche le préjugé convenu****…*La règle inscrite au cahier des recommandations universelles en matière de traitement anti VIH porte expressément ***7* jours de traitement obligés par semaine**, insistant sur la**continuité****sans rémittence** du traitement  … Deux brevets ICCARRE ont donc pu être déposés à la demande de l’APHP et de l’Université Versailles Saint Quentin près le bureau international *adhoc* en novembre 2009 ; les brevets couvrent : 1. des combinaisons innovantes de quatre antiviraux, de formule générale **TROIS** (analogues de nucléosides inhibiteurs de la Reverse Transcriptase ,*NRTI*) + **UN** (inhibiteur de la Reverse Transcriptase non nucléosidique, *NNRTI* **ou** un inhibiteur de la protéase VIH, ***PI***) ; 2.l’indication novatrice **Traitements d’Entretien-Maintenance****anti VIH,** **4 jours, 3 jours , 2 jours, 1 jour par semaine**avec les trithérapies standards enregistrées.

**ICCARRE… PARCE QUE HIV LE VEUT BIEN …**

La possibilité d’ICCARRE tient au fait suivant : les **conditions physiologiques pacifiantes** qui s’installent dans l’organisme du patient avec et par le **retrait durable et massif** de son virussous l’effet d’un traitement efficace entrainent le **rebond retardé du VIH** si on interrompt brièvement les ARVs.

En effet, suite à une **attaque antivirale inaugurale efficace** combinant trois antiviraux synergiques, attaque soutenue sans faille pendant au moins 6 mois, si l’on interrompt le traitement, les **temps de rebonds** **du VIH** **s’allongent sensiblement** (le fait est noté dès la fin des années 1990) …

Suite aux triples arrosages anti HIV sans rémittence de 6 mois et plus, HIV se trouve réduit à l’état de **braises** **incandescentes** - en imminence de **rebond** sans doute - mais **éparses et raréfiées =** en **quantités /densité réduites** d’un facteur **1000 à 10 millions,** dans le même temps où l’organisme se voit **pacifié**, comme l’indiquent les phénomènes dynamiques de la **dés-activation cellulaire /immunitaire**(B. Autran, et al (dont JL), *Science*, 1997).

Le rétrovirus ne retrouve plus alors chez le patient traité les **conditions** **d’excitation cellulaire** **flamboyante** de sa reproduction **d’avant** traitement …Et pour rallumer le brasier**suivant un arrêt durable du traitement**, **HIV Rabougri** prend **7 jours et plus** pour rebondir …et non plus les **24 à 48 heures** des **interruptions prématurées et précoces**du traitement …

Les travaux d’ICCARRE démontrent par le fait que : le traitement est entré dans sa **deuxième phase** dite d’ **Entretien-Maintenance de la Suppression, un temps où s’**ouvre la possibilité de l’**intermittence médicamenteuse 4 jours et moins par semaine** – sous traitement choisi et bien suivi - tout en satisfaisant aux objectifs universels des recommandations anti VIH.

**ICCARRE**

Un Bracelet Thérapeutique Mieux Mesuré

 Pour Fidéliser une Clientèle Mieux Motivée

Dans le domaine médico-pharmaceutique anti HIV, la tendance dominante serait de se tenir au plus près du **Test-And-Treat ,** injonction à instaurer les ARVs dès le premier séro dépistage positif *.* Avec une double escompte : 1. bénéfice individuel (celui des ARVs en général, cf., *les* *trois coups des trithérapies*) ; 2. Moyen fort de lutter contre la transmission épidémique du VIH.

Pour que la stratégie **ARVs** tienne ce rangde moyen **Princeps** dans la lutte contre le VIH et sa transmission épidémique, médecins, pharmaciens, Agences de Recherche Publiques ou Universitaires, Industriels pharma, Corps d’Enregistrement...auront à peaufiner de **nouvelles** **offres de soins,** en particulierpour les personnes**viro-positives asymptomatiques**…Faire montre de **valeur de service ajoutée**en terme d’efficacité, de moindres contraintes, de meilleure tolérance, pour une motivation moins contrariée, et pourquoi pas, à moindres coûts…

Car s’adressant plus souvent à des **porteurs**  **asymptomatiques en bon état de santé ressentie***,* (souvent à des **années** d’un SIDA avéré), la **nature** **préventive** des traitements précoces ne peut offrir d’ effets secondaires même peu gênants, sous peine de **rejet/refus**de personnes peu pressées de se **soumettre** aux **contraintes****physiologiques et psychologiques** de ces traitements, réputés **avant ICCARRE** comme indéfiniment continus**, sept jours sur sept «à vie »** !

**FASEB JOURNAL JUIN 2015**

**Maintenance Anti VIH à Long Terme sous Quatre Jours / Semaine et Moins** **de Combinaisons Médicamenteuses Appropriés Chez 94 Patients Multi-traités** **Le Projet ICCARRE : I***ntermittents, en***C***ycles***C***ourts, les***A***nti***R***étroviraux* **R***estent* **E***fficaces*

Jacques Leibowitch1, Dominique Mathez1, Pierre de Truchis1, Damien Ledu1, Jean Claude melchior1, Guislaine Carcelain2, Jacques Izopet3, Christian Perronne1, John R. David4 1Hôpital Raymond Poincaré, Garches; 2Hôpital Pitié-salpétrière, Paris; 3Hôpital Purpan, Toulouse; 4Harvard School of Public Health, Boston

*Etat de la question:*prises en cycles intra-hebdomadaires courts, diverses combinaisons anti-HIV (ARV) ont été efficaces pour maintenir le VIH sous contrôle chez 48 patients (JL *et al, Faseb J*, 2010). Le concept est étendu à 94 patients traités (Rx) 4 jours par semaine (jr/s) ou moins, sur une médiane de *2.7 années par patient*.

*Patients et Combinaisons anti VIH :* sous combinaisons durablement suppressives, les volontaires ont réduit leur traitement hebdomadaire à 5 puis 4 jr/s, ou directement à 4, 3, 2 voire 1 jr/s - chez 94, 84, 66, 12patients- sous combinaisons triples (standards) ou quadruples (non-enregistrées).

*Résultats:* 4 jr/s d’ARV sur 165 années cumulées n’ont connu aucun échec sur une moyenne de 85 semaines-Rx par patient, 61 des 94 ayant franchi les 144 semaines de traitement discontinu sous trois types de combinaisons triples ou quadruples. Sous intermittence *haute* à 3 jr/s, et *ultra-haute* (2 jr et 1 jr/s), HIV aura resurgi 18 fois > 50 copies (6.8 échappements de VIH sur 100 années de maintenance antivirale *hautement* et *ultra* discontinues, 14 fois dans le contexte de : *adhérence erratique* au traitement / suivi (3 patients); *ARVs de base sous dosés (*8 pts), et/ou de virus *résistants archivés* lors d’échecs antérieurs (6 pts). En dehors de ces erreurs évitables, HIV aura rebondi par *faiblesse intrinsèque* de la combinaison chez 3 et 1 patients - sous traitement 2 jr et 1 jr/s pendant 154 années-traitement, barrées de 3 échecs antiviraux intrinsèques pour 100 années de traitement *hautement et ultra* discontinu. Les marqueurs d’activation cellulaire en surface des T- lymphocytes, comme les taux d’ADN HIV cellulaires, sont restés stables ou en baisse. Les rapports CD4/CD8 ont franchi la barre de ≥ 1 chez 35 % des patients, tandis que leurs taux de CD4 montaient à ≥ 500 /µl  chez 75 % - comparés aux 7 % et 40 %, respectivement, sous traitement continu. Les 18 échappées virales furent contrées par combinaisons de sauvetage 7 jr sur 7 ; 11 des 18 ont pu reprendre ensuite un second ICCARRE, 4 jours ou moins par semaine.

*Conclusion:* dans cette cohorte de patients multi-traitées en longue cohabitation avec leur HIV, ICCARRE aura coupé court à la sur-medication réglementaire d’un facteur 60 %, offrant en moyenne l’équivalent de 3 années de rémissions sans drogues ni virus ≈ 3 M euros non dépensés pour 94 patients seulement, au prix de 2 échecs intrinsèques sur 100 années d ’intermittence thérapeutique *ultra-haute*. Sans risque d’échec, 4 jours de traitement par semaine tronqueraient de 40 % la sur-médication actuelle, inutile, toxique, et dispendieuse.

1. **I***ntermittents en* **C***ycles* **C*ourts*** *les* **A*nti*****R***étroviraux* **R***estent* **E***fficaces*, [↑](#footnote-ref-1)