Avertissement: notes prises au vol… erreurs possibles… prudence!

HUG: Hôpital cantonal de Genève mardi 11 Février 2025

Stratégies curatives du VIH: à partir d'un cas (patient de Genève)

Pre Alexandra Calmy, maladies infectieuses

A l'échelle mondiale, 77% des 39,9 millions de personnes vivant avec le VIH reçoivent un traitement antirétroviral. Parmi elles, 72% ont une charge virale indétectable dans le sang.

En temps que rétrovirus, le VIH s'intègre dans le génome de l'hôte et persiste durant toute la durée de vie de la cellule infectée. Cela constitue un obstacle majeur à l'éradication complète du virus et à la guérison.

- Rémission: Suppression virologique sans traitement antirétroviral (ARV)
    - Rémission durable: survient chez 1% des infectés qui sont "elite controllers" et chez 5-10% des cas traités tôt après l'infection et qui arrêtent leur traitement. Il s'agit de contrôleurs après-traitement.
- Eradication: Elimination durable et définitive de l'infection par le VIH.

<u>Les cas guéris connus</u>
Jusqu'en 2023, 5 cas étaient connus comme guéris (rémission durable), suite à une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques, pour le traitement de divers cancers du sang.
Ces cellules provenaient de donneurs porteurs de la double délétion CCR5Δ32, qui confère une résistance dite naturelle à l'infection par le VIH.

D'autres porteurs du VIH ont reçu une greffe d'un donneur sans la délétion, et si la charge virale a disparu durant plusieurs semaines, un rebond viral est observé à ≤ 4 mois.

Cependant, pour le cas d'aujourd'hui, son donneur possédait le type sauvage de CCR5….Il est présenté dans l'article du jour, publié en 2024 dans *nature medicine*.

Romuald, un franco-genevois qui s'est annoncé au grand public, est aujourd'hui la 7ème personne considérée comme guérie de l'infection.

- 1990: diagnostic d'infection VIH (multirésistant)
- 2005: suppression virologique atteinte après antiprotéases de 2ème génération
- 2018: diagnostic de sarcome biphénotypique (tumeur myéloïde extra médullaire) → irradiation du corps entier + chimiothérapie
- Juillet 2018: Greffe allo-HSCT d'un donneur CCR5WT/WT (Wild Type)
- présente de nombreuses maladies du greffon contre l'hôte, aiguë puis chronique, nécessitant la prescription de JAKi (ruxolitinib), qu'il prend toujours.
- Depuis Novembre 2021: arrêt du traitement antirétroviral suite à une simplification progressive du traitement, à cause des intéractions entre tous ces médicaments.

Pour cela, il intègre une étude observationnelle prospective, ICISTEM, qui inclut des quantifications standardisées: réservoirs viraux, caractérisation moléculaire et fonctionnelle du virus, déterminations immunologiques…

L'objectif de l'article du jour est d'appréhender et de documenter les bases biologiques d'un nouveau cas potentiel de guérison.

Marqueurs virologiques de persistance du VIH:

- Absents des cellules mononucléées circulantes, des CD4+T et de la moelle osseuse
- L'ADN VIH n'a pas été détecté dans de petites biopsies de l'intestin grêle, du côlon ascendant, transverse, descendant et sigmoïde, du caecum et du rectum, obtenues 14 après l'arrêt du traitement.
- VIH reste indétectable pour tous les marqueurs virologiques

Un autre mécanisme (outre Δ32/Δ32, qu'il n'a pas reçu), l'aurait-il rendu résistant au VIH-1?

- Il ne semble pas, puisque ces cellules T CD4+ expriment bien CCR5 et CXCR4
- D'ailleurs, ces cellules T CD4+ purifiées sont sensibles et peuvent se réinfecter au VIH-1 in vitro.

En collaboration avec l'institut Pasteur, il est démontré par exposition des cellules T, spécifiques à la stimulation virale, à des peptides issus VIH et du CMV, qu'elles ne réagissent pas au VIH, mais ont une réponse au CMV.
Cela confirme une absence de réponse immunologique adaptative contre le VIH chez R.

<u>Hypothèses</u> (ø recrudescence virale à 3 ans après une allo-HSCT CCR5WT/WT)

Réaction greffe contre le réservoir: connue pour avoir une efficacité dans l'élimination de cellules infectées. Par contre, ce n'était pas connu comme quelque chose de durable. Aurait éliminé l'ensemble des cellules infectées?

Ruxolitinib: Quelques recherches à Atlanta avaient montré une capacité de suppression des événements de réactivation virale, confinant l'ADN du virus à l'intérieur des cellules, en empêchant tout événement de transcription virale.

Les cellules tueuses NK contribuent à contrôler l'infection: Des cellules très puissantes…

Conclusion: de longues périodes de rémission sont possibles après une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (all-HSCT) avec des cellules provenant d'un donneur ne portant pas la mutation Δ32/Δ32, c'est à dire CCR5WT/WT

Suite à ces investigations, l'essai clinique HELIOS voit le jour: HIV Silencing by ruxolitinib and sirolimus. Il vient d'être financé en France par l'ANRS-INSERM.
Il teste le ruxolitinib et le sirolimus, seul ou en combinaison, pour des patients qui arrêteraient le traitement antirétroviral.

Aujourd'hui, les perspectives de guérison sont peu claires, outre ces 7 cas.
Deux axes d'approche:

- réduction de la taille du réservoir: la seule qui s'est montrée efficace
- renforcement des cellules de l'hôte: immunothérapie, vaccins thérapeutiques, thérapies adoptives…

Il faut probablement une combinaison de tout cela pour que ça fonctionne. D'ailleurs, la multiplicité des hypothèses présentes dans les différents essais cliniques en cours montre bien que l'on a pas encore trouvé la voie.

Tim Brown, le premier patient guéri, aurait souhaité que plus de patients soient guéris… la maladie est extrêmement stigmatisante, avec un accès au traitement très fragile, comme le montrent les récents décrets de Tonald Drump.

Conclusions

- La réduction du réservoir viral est une première étape vers un traitement curatif
- La thérapie combinée avec des composantes d'immunothérapie sera nécessaire pour atteindre un contrôle viral à long terme
- De grands efforts sont à faire pour reconnecter les zones à très haute prévalence de VIH avec les instituts de recherche.

Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch