

Un deuxième patient guéri de l'infection par le VIH : espoirs et limites

Robert J. Scarborough^{1,2}

Ryan P. Goguen^{1,2}

Anne Gatignol^{1,2,3}

¹ Laboratoire des interactions virus-cellule, Institut Lady Davis de recherches médicales, 3999 Côte Sainte Catherine, Montréal, QC, H3T1E2, Canada

² Département de microbiologie et immunologie, Université McGill, Montréal, Québec, Canada

³ Département de médecine, divisions de médecine expérimentale et maladies infectieuses, Université McGill, Montréal, Canada

Le 5 mars 2019, Dr Ravindra Gupta de l'University College de Londres a donné une présentation à la conférence annuelle sur les rétrovirus et les infections opportunistes (*Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, CROI) à Seattle, Washington, USA, à propos d'un deuxième patient potentiellement guéri de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH). Le même jour, l'article paraissait dans la revue *Nature* en version avancée [1]. Le patient demeure anonyme, mais est connu comme le « patient de Londres ». Ce succès survient 10 ans après que Timothy Brown, initialement nommé le « patient de Berlin », a été déclaré potentiellement guéri du VIH [2]. Puisqu'aucun virus n'a été détecté durant les 12 années depuis que M. Brown a interrompu son traitement par combinaison de médicaments antirétroviraux (cARV), il est considéré guéri et la similarité entre les deux cas indique que le « patient de Londres » est aussi probablement guéri. Ces deux patients amènent un grand espoir à tous les individus infectés par le VIH autour du monde. À partir de ces succès, plusieurs questions restent encore posées, notamment pour déterminer pourquoi uniquement deux patients ont été guéris à dix ans d'intervalle, si des interventions similaires sont réalisables sur toutes les personnes infectées et quelles en sont les limites.

Greffes de moelle osseuse allogéniques pour guérir de l'infection par le VIH

Timothy Brown a contracté le VIH et a été diagnostiqué en 1995. Il a été traité avec succès par cARV, mais a développé une leucémie myéloïde aiguë en 2006. Le « patient de Londres » a contracté le VIH en 2003, a reçu le traitement cARV, mais a développé un lymphome de Hodgkin en 2013. La seule option pour traiter les deux cancers était une greffe de moelle osseuse d'un autre individu (allogreffe). Cette intervention est associée à des risques de complications mortelles et il est donc nécessaire de trouver le meilleur donneur compatible pour les groupes *human leukocyte antigen* (HLA) afin d'éviter la maladie du greffon contre l'hôte, ainsi qu'un traitement intensif préalable à la transfusion pour éliminer la moelle osseuse du receveur [3]. Pour tenter de guérir aussi du VIH, une possibilité était de trouver un donneur compatible qui soit naturellement résistant au VIH. Le VIH utilise la protéine CD4 comme récepteur d'entrée ainsi qu'un corécepteur, qui est aussi un récepteur de chimiokines, principalement CCR5 (pour les virus R5) ou CXCR4 (pour les virus X4). Environ 1 % des individus d'origine caucasienne possèdent une mutation homozygote du gène CCR5, appelée CCR5 Δ 32/ Δ 32, et ne peuvent pas être infectés par les virus R5. Les deux patients ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) d'un donneur compatible HLA avec la mutation CCR5 Δ 32/ Δ 32. Timothy Brown a arrêté le traitement cARV un jour avant sa greffe en 2007 et depuis, aucun virus n'a pu être détecté dans ses échantillons de sang et de tissus. Il a eu une rechute de sa leucémie 332 jours après sa greffe et a reçu une deuxième greffe par le même donneur. Puisque le virus n'était pas détectable en l'absence de cARV avant sa

Correspondance : A. Gatignol
<anne.gatignol@mcgill.ca>

doi:10.1684/vir.2019.0777

deuxième greffe, il n'est pas possible de savoir si cet événement a contribué à sa guérison. Avant chacune des deux greffes il a reçu une irradiation complète du corps ainsi qu'une chimiothérapie. Le « patient de Londres » n'a pas été irradié, a reçu un traitement de conditionnement réduit et a reçu une seule greffe de CSH en 2016. Il a arrêté son traitement cARV en septembre 2017, 510 jours après sa greffe et n'a eu aucune rechute de virémie ni d'ADN détectable pendant 18 mois à la date de la publication. Timothy Brown est considéré comme guéri alors que le « patient de Londres » est en rémission, mais les similarités entre les deux cas indiquent que ce deuxième cas pourrait aussi être guéri si l'ARN et l'ADN du VIH demeurent indétectables durant plusieurs années [1, 4].

Depuis plusieurs années, des patients infectés par le VIH (VIH⁺) souffrant d'un cancer ont reçu des allogreffes de CSH. Dans ces cas, les donneurs avaient le gène CCR5 de type sauvage, et bien que plusieurs patients aient été guéris de leur cancer, aucun n'a été guéri du VIH. Deux individus, nommés les « patients de Boston », ont présenté une rémission du VIH après la greffe en l'absence de cARV, mais une rechute virale a suivi, confirmant la nécessité de la mutation homozygote CCR5 Δ 32/ Δ 32 pour guérir de l'infection par le VIH [5].

D'autres individus VIH⁺ ont reçu une allogreffe de CSH avec des cellules possédant la mutation CCR5 Δ 32/ Δ 32 mais n'ont pas survécu, soit en raison d'une rechute de leur cancer, d'une maladie du greffon contre l'hôte grave ou d'autres causes [4, 6, 7]. Le seul individu qui a survécu assez longtemps pour tirer des conclusions sur le succès de la greffe pour guérir du VIH était le « patient d'Essen » qui a survécu un an après sa greffe, mais une rechute virale s'est développée 27 jours après avoir arrêté son traitement cARV. Cette rechute était liée à l'émergence de virus X4 (au lieu de R5) qui peut infecter et se répliquer dans les cellules CCR5 Δ 32/ Δ 32 [8]. Les différentes tentatives rapportées sont résumées dans le *tableau 1*. Les cas des « patients de Berlin et Londres » restent exceptionnels. Le prochain sera peut-être le « patient de Düsseldorf » qui a également reçu une allogreffe de CSH d'un donneur CCR5 Δ 32/ Δ 32 et a arrêté son traitement cARV en novembre 2018 [9]. Tous ces exemples nous sensibilisent aux limites de l'intervention, mais nous apprennent aussi comment appliquer ces connaissances à de nouvelles options de traitements.

Limites à l'application de l'intervention à grande échelle

La question suivante est maintenant de savoir si un traitement similaire pourrait être appliqué à tous les individus

infectés par le VIH. En plus du coût élevé des allogreffes et des traitements associés, cette intervention est très risquée et le taux de mortalité est estimé à 10-12 % lors de la greffe et 40-45 % après un an [3, 10]. Pour un individu VIH⁺ dont la virémie est bien réprimée, ce risque est beaucoup plus élevé que la prise de pilules chaque jour. Donc, le consensus général est de réserver cette intervention aux patients qui souffrent d'hémopathies malignes et qui ne répondent pas à la chimiothérapie standard ou à la greffe autologue de CSH.

Pour réussir, toutes les allogreffes de CSH nécessitent un donneur HLA compatible pour éviter la maladie du greffon contre l'hôte. Le « patient de Londres » était compatible pour 9/10 des sous-types HLA du donneur, ce qui a donné de grandes chances de succès [1]. De plus, la seule résistance naturelle à l'entrée du VIH est chez les individus possédant la mutation homozygote CCR5 Δ 32/ Δ 32. Ces patients sont rares et il est très difficile de trouver des donneurs compatibles HLA et homozygotes pour cette mutation [11, 12].

Le séquençage de l'enveloppe virale permet de prédire l'utilisation du corécepteur, mais les virus X4 ne sont pas détectés quand ils sont présents en faibles quantités dans le stock viral du patient. Ceci est illustré dans le rapport sur le « patient d'Essen » qui a développé une rechute de virus X4 suite à leur amplification après la sélection contre les virus R5. La virémie a été supprimée efficacement par la reprise du traitement cARV, mais ce cas démontre qu'une autre limite de l'allogreffe de CSH CCR5 Δ 32/ Δ 32 est son potentiel de sélection des virus X4 [7, 8] (*tableau 1*).

Stratégies pour reproduire une intervention similaire avec les propres cellules des patients

Les « patients de Berlin et Londres » représentent une preuve de concept qu'une guérison du VIH est possible, mais de nombreuses étapes seront nécessaires avant d'obtenir une thérapie à grande échelle. Différentes stratégies pour imiter cette intervention et surmonter les obstacles sont en développement. Une méthode consiste à activer puis éliminer toutes les cellules infectées du réservoir du VIH mais n'a pas encore donné de résultat à cause de la difficulté d'identifier et d'atteindre tous les réservoirs cellulaires et anatomiques. Un traitement précoce suivi d'un arrêt a permis d'obtenir des patients non-progresseurs à long terme, mais uniquement chez un nombre très limité d'individus infectés. Le blocage du virus sous une forme inactive pour empêcher sa réactivation en utilisant des composés spécifiques est une autre approche et l'identification de molécules permettant de garder le virus en latence profonde fait l'objet d'intenses recherches. L'utilisation de nucléases

Tableau 1 Receveurs VIH⁺ d'une allogreffe de donneurs CCR5 Δ 32/ Δ 32 (tous de sexe masculin).

Patient/ lieu de la greffe	Raison de la greffe	Âge ¹	Résultat
Timothy Brown / Berlin	Leucémie myéloïde aiguë	40	Absence de virémie > 12 ans après la greffe et l'arrêt du traitement cARV [2]
NR / Utrecht	Syndrome myélodysplasique	53	Rechute du syndrome myélodysplasique et mort 2 mois après la greffe [7]
NR / Münster	Lymphome non hodgkinien	51	Infection et mort 4 mois après la greffe [7]
NR / Minneapolis	Leucémie lymphoblastique aiguë	12	Maladie du greffon contre l'hôte et mort 3 mois après la greffe [7]
NR / Santiago	Lymphome non hodgkinien	46	Pneumonie et mort peu de temps après la greffe [7]
NR / Barcelone	Lymphome non hodgkinien	37	Rechute du lymphome et mort 3 mois après la greffe [6]
NR / Essen	Lymphome non hodgkinien	27	Rebond viral avec virus utilisant CXCR4 27 jours après l'arrêt du traitement cARV (20 jours après la greffe). Rechute du lymphome et mort 12 mois après la greffe [8]
NR / Halifax	Leucémie myéloïde chronique	58	Diminution du réservoir viral 9 mois après la greffe. Mort d'infarctus du myocarde 1 an et demi après la greffe [L. Barrett, communication personnelle]
NR / Londres	Lymphome de Hodgkin	NR	Absence de virémie 18 mois après l'arrêt du traitement cARV [1]
NR / Düsseldorf	Leucémie myéloïde aiguë	49	Absence de virémie 4 mois après l'arrêt du traitement cARV [9]

¹ Âge au moment de la greffe. NR : non rapporté.

clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR) pour éliminer l'ADN viral des cellules est une démarche attrayante qui fonctionne dans des cellules en culture, mais avec les méthodes d'administration actuelles il sera très difficile de leur faire atteindre toutes les cellules du réservoir viral de façon efficace et sécuritaire. Les méthodes réalisables les plus proches pour reproduire la guérison obtenue avec les « patients de Berlin et Londres » consistent en une autogreffe, c'est-à-dire d'utiliser les propres cellules du patient, muter le gène CCR5 et faire exprimer des molécules antivirales par thérapie génique.

Bien que CCR5 possède certaines fonctions dans les cellules, les individus qui ont une mutation semblent mener une vie normale. Donc, modifier le gène CCR5 dans des cellules cibles (lymphocytes ou CSH), puis les réintroduire par autogreffe devrait être sécuritaire. Plusieurs nucléases peuvent générer des mutations du gène CCR5, notamment les nucléases à doigts de zinc (ZFN), les *transcription activator-like effector nucleases* (TALEN) et plus récemment les nucléases CRISPR associées à un ARN guide (ARNg). Les essais cliniques en cours se focalisent sur les cellules T CD4⁺ et des CSH de patients modifiées par des ZFN (SB-728-T et SB-728-HSPC) et plus récemment sur des CSH de patients modifiées par la technologie CRISPR (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03164135) [13, 14]. Bien que cette approche pour produire la résistance au

VIH imite les cas des « patients de Berlin et Londres », les résultats du « patient d'Essen » démontrent que la seule modification du gène CCR5 n'est pas suffisante pour permettre l'élimination du virus chez les individus qui contiennent même de très petites quantités de virus X4, ce qui suggère qu'une stratégie alternative est nécessaire, telle que l'insertion de gènes antiviraux dans les cellules du patient.

Une autre stratégie pour guérir du VIH et contourner le problème des allogreffes de CSH d'un donneur résistant serait une autogreffe après modification des cellules par thérapie génique pour les rendre résistantes au VIH. Les premiers essais cliniques étaient des autogreffes de cellules T CD4⁺ transduites avec un vecteur rétroviral qui porte des gènes produisant des ARNs, peptides ou protéines anti-VIH. Depuis, plusieurs essais cliniques utilisant à la fois les cellules T CD4⁺ ou CSH ont été réalisés. Ils ont montré que l'intervention est sécuritaire mais n'ont pas encore abouti à une guérison. Les problèmes rencontrés incluent une faible efficacité de transduction par les vecteurs rétroviraux utilisés pour introduire les gènes dans les cellules, un faible maintien à long-terme des cellules modifiées et une faible efficacité antivirale des molécules utilisées [15-17]. Par conséquent, l'avenir de ces études sera de trouver des combinaisons de gènes ou de modificateurs de gènes efficaces et sans danger qui seront introduites dans les CSH

ou les cellules T par une méthode efficace, de sorte que la réplication du VIH soit complètement inhibée et qu'aucun virus résistant n'émerge. Étant donné la diversité du VIH et des individus infectés par le VIH, il est probable que différentes combinaisons seront nécessaires pour guérir toutes les personnes infectées. Au fil du temps des améliorations viendront réduire les coûts et augmenter l'accessibilité dans les pays en développement.

Conclusions

Les « patients de Berlin et Londres » sont la preuve qu'il est possible d'obtenir une guérison avec des cellules homozygotes pour la mutation CCR5 Δ 32/ Δ 32, mais les donneurs HLA compatibles restent rares et de petites quantités de virus X4 peuvent causer une rechute de virémie. Finalement, l'autogreffe de cellules modifiées demeure la procédure la plus sécuritaire qui pourrait être utilisée à grande échelle une fois optimisée. Cela pourrait être fait soit par une mutation du gène CCR5 à l'aide de nucléases ou par thérapie génique qui mènera à la production permanente de petits ARNs ou de peptides antiviraux. Une combinaison de ces deux méthodes sera probablement l'option la plus efficace. Notre voie vers l'élimination du VIH du corps humain a franchi une étape supplémentaire et nous donne un grand espoir et de l'encouragement pour continuer nos efforts vers une guérison de l'infection par le VIH.

Remerciements. Nous remercions D^{re} Lisa Barrett, Département de Médecine, Université Dalhousie, Halifax, N-É, Canada, de nous avoir fourni des informations non publiées. Le travail accompli dans notre laboratoire est financé par la subvention PJT-148704 des instituts de recherche en santé du Canada (à AG). RJS a reçu une bourse postdoctorale de la Fondation Canadienne Richard et Edith Strauss par l'intermédiaire du département de médecine de l'Université McGill.

Liens d'intérêt : AG, RJS et l'Université McGill détiennent le brevet américain 9 932 364 délivré le 3 avril 2018 pour un ARN antiviral pouvant être utilisé en thérapie génique. Nous n'avons aucune affiliation avec une entité financière ou commerciale pour ce brevet.

Références

1. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, Mok HP, Peppas D, Salgado M, *et al.* HIV-1 remission following CCR5Delta32/Delta32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* 2019 ; 568 : 244-8.
2. Hutter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Mussig A, Allers K, *et al.* Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 692-8.
3. Mehta K, Im A, Rahman F, Wang H, Veldkamp P. Epidemiology and Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients From 1998 to 2012 : A Nationwide Analysis. *Clin Infect Dis* 2018 ; 67 : 128-33.
4. Allers K, Hutter G, Hofmann J, Loddenkemper C, Rieger K, Thiel E, *et al.* Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 Δ 32/ Δ 32 stem cell transplantation. *Blood* 2011 ; 117 : 2791-9.
5. Henrich TJ, Hanhauser E, Marty FM, Sirignano MN, Keating S, Lee TH, *et al.* Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation : report of 2 cases. *Ann Intern Med* 2014 ; 161 : 319-27.
6. Duarte RF, Salgado M, Sanchez-Ortega I, Arnan M, Canals C, Domingo-Domenech E, *et al.* CCR5 Delta32 homozygous cord blood allogeneic transplantation in a patient with HIV : a case report. *Lancet HIV* 2015 ; 2 : e236-42.
7. Hutter G. More on shift of HIV tropism in stem-cell transplantation with CCR5 delta32/delta32 mutation. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2437-8.
8. Kordelas L, Verheyen J, Beelen DW, Horn PA, Heinold A, Kaiser R, *et al.* Shift of HIV tropism in stem-cell transplantation with CCR5 Delta32 mutation. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 880-2.
9. Jensen B-E, Knops E, Lübke N, Wensing A, Martinez-Picado J, Kaiser R *et al.* Analytic treatment interruption (ATI) after allogeneic CCR5-D32 HSCT for AML in 2013. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections ; 2019 March 4-7; Seattle, Washington, USA: Abstract 394.
10. Mulanovich VE, Desai PA, Popat UR. Allogeneic stem cell transplantation for HIV-positive patients with hematologic malignancies. *AIDS* 2016 ; 30 : 2653-7.
11. Hutter G, Thiel E. Allogeneic transplantation of CCR5-deficient progenitor cells in a patient with HIV infection: an update after 3 years and the search for patient n° 2. *AIDS* 2011 ; 25 : 273-4.
12. Solloch UV, Lang K, Lange V, Bohme I, Schmidt AH, Sauter J. Frequencies of gene variant CCR5-Delta32 in 87 countries based on next-generation sequencing of 1.3 million individuals sampled from 3 national DKMS donor centers. *Hum Immunol* 2017 ; 78 : 710-7.
13. Allen AG, Chung CH, Atkins A, Dampier W, Khalili K, Nonnemacher MR, *et al.* Gene Editing of HIV-1 Co-receptors to Prevent and/or Cure Virus Infection. *Front Microbiol* 2018 ; 9 : 2940.
14. Rogers GL, Cannon PM. Gene Therapy Approaches to Human Immunodeficiency Virus and Other Infectious Diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017 ; 31 : 883-95.
15. Chung J, DiGiusto DL, Rossi JJ. Combinatorial RNA-based gene therapy for the treatment of HIV/AIDS. *Expert Opin Biol Ther* 2013 ; 13 : 437-45.
16. Herrera-Carrillo E, Berkhout B. Gene therapy strategies to block HIV-1 replication by RNA interference. *Adv Exp Med Biol* 2015 ; 848 : 71-95.
17. Scarborough RJ, Gatignol A. RNA Interference Therapies for an HIV-1 Functional Cure. *Viruses* 2018 ; 10 : 8.