

14 FEVRIER 2023

Communiqué de **presse****sous embargo**

jusqu'au lundi 20 février à 17h (Paris)



VIH : troisième cas de probable guérison dans le monde après une greffe de moelle osseuse

© Adobe Stock

Quarante ans après la découverte du virus responsable du sida en 1983 à l'Institut Pasteur, 38,4 millions personnes vivaient dans le monde avec le VIH en 2021^[1]. Seulement 2 cas de guérison ont été décrits jusqu'à présent : *le patient de Berlin* en 2009 et *le patient de Londres* en 2019. Aujourd'hui, le [consortium IciStem](#), dont fait partie l'équipe d'Asier Sáez-Ciri3n à l'Institut Pasteur, en collaboration avec l'h3pital universitaire de D3usseldorf (Allemagne), l'universit3 d'Hambourg (Allemagne), l'universit3 d'Utrecht (Pays-Bas) et l'Institut de recherche sur le sida IrsiCaixa (Espagne), pr3sente un nouveau cas de probable gu3rison du VIH, suite à une greffe de moelle osseuse issue d'un donneur portant la mutation g3n3tique CCR5 delta-32, connue pour prot3ger naturellement du VIH. Cet homme, suivi à D3usseldorf, a re3u une greffe de cellules souches pour traiter une leuc3mie, puis a pu interrompre son traitement antir3troviral contre le VIH de mani3re supervis3e. Quatre ans plus tard, plus aucun virus du VIH n'est d3tectable dans son organisme. Cette 3tude apporte une preuve suppl3mentaire qu'il existe une possibilit3 de gu3rir du VIH et propose de nouvelles perspectives th3rapeutiques aux scientifiques et cliniciens qui se consacrent à la lutte

contre ce virus depuis 40 ans. Ces travaux sont publiés le 20 février dans [Nature Medicine](#).

Le consortium IciStem, dont l'Institut Pasteur est partenaire, décrit le troisième cas de guérison probable de l'infection par le VIH dans le monde. Il s'agit d'un homme dont le traitement antirétroviral a été suspendu sous surveillance, après avoir subi une greffe de cellules souches pour traiter une leucémie. Dans leurs analyses, les chercheurs n'ont trouvé ni de particules virales, ni de réservoir viral activable, ni de réponses immunitaires contre le virus dans l'organisme de cette personne malgré l'arrêt du traitement depuis 4 ans. Preuve qui permet à l'équipe scientifique de considérer le cas du « patient de Düsseldorf » comme un cas de probable guérison de l'infection par le VIH.

En 2008, une équipe médicale de Düsseldorf diagnostique un patient pour une infection VIH. Selon les recommandations de l'époque, le patient commence en 2010 un traitement antirétroviral qui lui permet de contrôler l'infection et de réduire la quantité de virus à des niveaux indétectables dans le sang, comme la plupart des personnes sous traitement. En 2011, on diagnostique chez ce patient une leucémie, c'est-à-dire un cancer des cellules du système immunitaire localisé dans la moelle osseuse. Il reçoit alors une chimiothérapie qui lui permet de maîtriser la leucémie, mais, après une rechute, il doit recevoir en 2013 une greffe de cellules souches issues d'un donneur anonyme. Dans un premier temps, un donneur dont les caractéristiques immunogénétiques sont compatibles avec le patient est recherché. Puis, dans ces cas uniques de personnes vivant avec le VIH, un donneur portant la mutation CCR5 delta-32 est recherché. En effet, cette mutation génétique est connue pour empêcher l'entrée du VIH dans les cellules et donc protéger de l'infection.

« On sait que le virus du VIH a pour cible les cellules du système immunitaire. Lors d'une greffe de moelle osseuse, les cellules immunitaires du patient sont ainsi remplacées intégralement par celles du donneur, ce qui permet de faire disparaître l'immense majorité des cellules infectées », explique Asier Sáez-Cirión, responsable de l'unité Réservoirs viraux et contrôle immunitaire à l'Institut Pasteur, et co-principal auteur de l'étude.

Par ailleurs, la greffe en elle-même représente un défi médical : « Tout d'abord, il est nécessaire de trouver un donneur compatible au niveau immunogénétique pour éviter le rejet de la greffe. De plus, étant donné que moins de 1% de la population générale porte cette mutation protectrice du VIH, il est très rare qu'un donneur de moelle compatible ait cette mutation. Au final, il s'agit d'une situation exceptionnelle quand tous ces facteurs coïncident pour que cette greffe soit un double succès de guérison, de la leucémie et du VIH », ajoute le chercheur.

Plus de 5 ans après la greffe, et après avoir traversé diverses complications, le patient s'est stabilisé. En 2018, l'équipe médicale ne détectait plus la présence de virus et a planifié avec le patient un arrêt surveillé du traitement antirétroviral contre le VIH. Quand le traitement a été suspendu, l'équipe médicale et les chercheurs ont suivi le patient pendant 44 mois et n'ont détecté aucune trace de particule virale ou de réservoir viral activable dans le sang ou les tissus du patient. Il n'a pas non plus été détecté d'activation des réponses immunitaires caractéristiques de l'infection VIH. *« Même si nous n'avons pas pu analyser tous les tissus du patient pour formellement écarter la présence du VIH dans l'organisme, ces résultats indiquent que le système immunitaire n'a pas détecté le virus après l'interruption du traitement »,* commente Asier Sáez-Cirión. Aujourd'hui, le patient de Düsseldorf a 53 ans et est en bonne santé. Toutes ces données permettent à l'équipe scientifique d'affirmer que cette personne est probablement guérie de l'infection par le VIH.

Le Dr. Björn Jensen, de l'hôpital universitaire de Düsseldorf qui a mené l'étude ajoute *« le processus de greffe a vidé le réservoir viral et le transfert de la résistance au VIH des*

cellules du donneur au patient empêche les virus qui pourraient être encore présents de se propager ».

Les cas de rémission du VIH dans le monde

Certaines personnes sont capables de maintenir une charge virale indétectable pendant des longues périodes en absence de traitement antirétroviral, ce qu'on reconnaît comme une rémission de l'infection par le VIH. « C'est le cas notamment des contrôleurs naturels ou des contrôleurs après arrêt du traitement, que nous étudions également, chez qui des réponses immunitaires efficaces permettent le contrôle de l'infection par le VIH même en présence du virus », précise Asier Sáez-Cirión. « Le cas des personnes qui ont reçu une greffe de moelle va au-delà de cette situation de contrôle ». La description de la probable guérison du patient de Düsseldorf est précédée par celle des patients de Berlin et de Londres. Deux autres cas cliniques similaires, celui de New York et celui de l'hôpital City of Hope (Duarte, Etats-Unis), ont été présentés lors de conférences scientifiques en 2022 après un suivi de 12 mois sans rebond viral suite à l'interruption du traitement antirétroviral. Aucune de ces personnes n'a de caractéristiques immunitaires particulières qui leur permettraient de contrôler spontanément l'infection par le VIH. Le virus a été éliminé de leur organisme à la suite d'une intervention médicale pour une autre pathologie.

Cependant, la stratégie thérapeutique décrite dans cette étude est très agressive et n'est pas adaptable au reste de la population vivant avec le VIH. La greffe de cellules souches ne s'applique qu'aux personnes souffrant d'une maladie hématologique et pour qui aucune autre d'alternative thérapeutique existe. Dans le cas des personnes vivant avec le VIH, le traitement antirétroviral est actuellement la meilleure alternative thérapeutique.

Le patient de Düsseldorf est donc une troisième preuve de concept qui montre qu'il existe une possibilité de guérir le VIH et apporte l'espoir au monde scientifique qui se consacre à la lutte contre ce virus depuis 40 ans. « Différentes stratégies sont à l'étude. Certaines cherchent à cibler et éliminer spécifiquement les cellules infectées, d'autres à rendre les cellules résistantes à l'infection sans passer par une greffe en introduisant par exemple la mutation CCR5 delta-32 via une thérapie génique, et finalement d'autres stratégies visent à optimiser les réponses immunitaires contre le virus » complète Asier Sáez-Cirión.

« La recherche sur l'épidémie du VIH s'inscrit dans une tradition désormais longue de 40 ans à l'Institut Pasteur. Aujourd'hui, de nombreuses connaissances ont été accumulées sur le mode d'action du virus. Toutefois, des problématiques scientifiques restent à résoudre : entre autres comment éliminer le réservoir viral chez les personnes avec VIH ou comment mettre au point un vaccin préventif efficace contre le virus. De nombreuses équipes de l'Institut Pasteur et du Pasteur Network travaillent sur ces thématiques, et des essais cliniques vont débuter en 2023 pour tester de nouvelles immunothérapies basées sur des anticorps neutralisants à large spectre et aussi des marqueurs prédictifs de rémission associés aux cellules naturelles tueuses » conclut Christophe d'Enfert, Directeur Général Adjoint Scientifique de l'Institut Pasteur.

Le consortium [IciStem](#)

L'étude a été réalisée par le consortium international [IciStem](#) qui vise à étudier les personnes vivant avec le VIH qui sont amenés à recourir à des transplantations de cellules souches dans le cadre de la prise en charge d'autres pathologies. « Avec une excellente équipe de professionnels du monde entier, nous étudions ces cas exceptionnels depuis 9 ans pour lesquels, grâce à une stratégie thérapeutique, le virus est complètement éliminé

de l'organisme. Nous voulons comprendre en détail chaque étape du processus de guérison afin de concevoir des stratégies reproductibles pour l'ensemble des patients », explique Javier Martínez-Picado, chercheur ICREA à IrsiCaixa, co-directeur d'IciStem, et co-auteur principal de l'article.

[1] Onusida.

SOURCE

In-depth virological and immunological characterization of HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, [Nature Medicine](#), 20 février 2023

Björn-Erik Ole Jensen^{1,2,3}, Elena Knops^{2,3,23}, Leon Cords^{4,23}, Nadine Lübke^{5,23}, Maria Salgado^{6,7,23}, Kathleen Busman-Sahay⁸, Jacob D. Estes⁸, Laura E. P. Huyveneers⁹, Federico Perdomo-Celis¹⁰, Melanie Wittner^{4,11}, Cristina Gálvez⁶, Christiane Mummert^{12,20}, Caroline Passaes¹⁰, Johanna M. Eberhard^{4,11,21}, Carsten Münk¹, Ilona Hauber¹³, Joachim Hauber^{11,13}, Eva Heger^{2,3}, Jozefien De Clercq¹⁴, Linos Vandekerckhove¹⁴, Silke Bergmann¹², Gábor A. Dunay^{11,13,22}, Florian Klein^{2,3}, Dieter Häussinger¹, Johannes C. Fischer¹⁵, Kathrin Nachtkamp¹⁶, Joerg Timm⁵, Rolf Kaiser^{2,3}, Thomas Harrer¹², Tom Luedde¹, Monique Nijhuis⁹, Asier Sáez-Cirión^{10,24}, Julian Schulze zur Wiesch^{4,11,24}, Annemarie M. J. Wensing^{9,17,24}, Javier Martínez-Picado^{6,7,18,19,24} & Guido Kobbe^{16,24}

¹Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Dusseldorf University Hospital, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Dusseldorf, Germany.

²Institute of Virology, University and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany.

³German Center for Infection Research, Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, Germany.

⁴Infectious Diseases Unit, I. Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany.

⁵Institute of Virology, Dusseldorf University Hospital, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Dusseldorf, Germany.

⁶IrsiCaixa AIDS Research Institute, Barcelona, Spain.

⁷Center for Biomedical Research in Infectious Diseases, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain.

⁸Vaccine and Gene Therapy Institute and Oregon National Primate Research Center, Oregon Health and Science University, Beaverton, OR, USA.

⁹Translational Virology, Department of Medical Microbiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands.

¹⁰Institut Pasteur, Paris Cite University, HIV Inflammation and Persistence, Paris, France.

¹¹German Center for Infection Research, Partner Site Hamburg-Lubeck-Borstel-Riems, Hamburg, Germany.

¹²Infectious Diseases and Immunodeficiency Section, Department of Internal Medicine 3, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany.

¹³Leibniz Institute of Virology, Hamburg, Germany.

¹⁴HIV Cure Research Center and Department of General Internal Medicine and Infectious Diseases, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

¹⁵Institute for Transplant Diagnostics and Cell Therapeutics, Dusseldorf University Hospital, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Dusseldorf, Germany.

¹⁶Department of Hematology, Oncology and Clinical Immunology, Medical Faculty, Dusseldorf University Hospital, Heinrich Heine University, Dusseldorf, Germany.

¹⁷Ezintsha, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa.

¹⁸University of Vic-Central University of Catalonia, Barcelona, Spain.

¹⁹Catalan Institution for Research and Advanced Studies, Barcelona, Spain.

²⁰Present address: Bavarian Nordic, Martinsried, Germany.

²¹Present address: Helmholtz Center for Infection Research, Helmholtz Institute for One Health, Greifswald, Germany.

²²Present address: University Children's Research, UCR@Kinder-UKE, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany.

²³These authors contributed equally: Bjorn-Erik Ole Jensen, Elena Knops, Leon Cords, Nadine Lubke, Maria Salgado.

²⁴These authors jointly supervised this work: Asier Saez-Cirion, Julian Schulze zur Wiesch, Annemarie M. J. Wensing, Javier Martinez-Picado, Guido Kobbe.

contact

Service de presse de l'Institut Pasteur

MYRIAM REBEYROTTE 01 45 68 81 01

ANNE BURLET-PARENDEL 01 86 46 79 32

AURELIE PERTHUISON 01 45 68 89 28

presse@pasteur.fr