

Journée du VIH CIFIASH

13 Juin 2019

Macha TETART

Patient de Berlin, Patient de Londres : Prouesses ou leurrer?





- 424 prostituées VIH 1 - à Nairobi, de 1985 à 1994.
- 239 séroconversions VIH 1 durant la période d'étude.
- Nombreux paramètres immunologiques testés

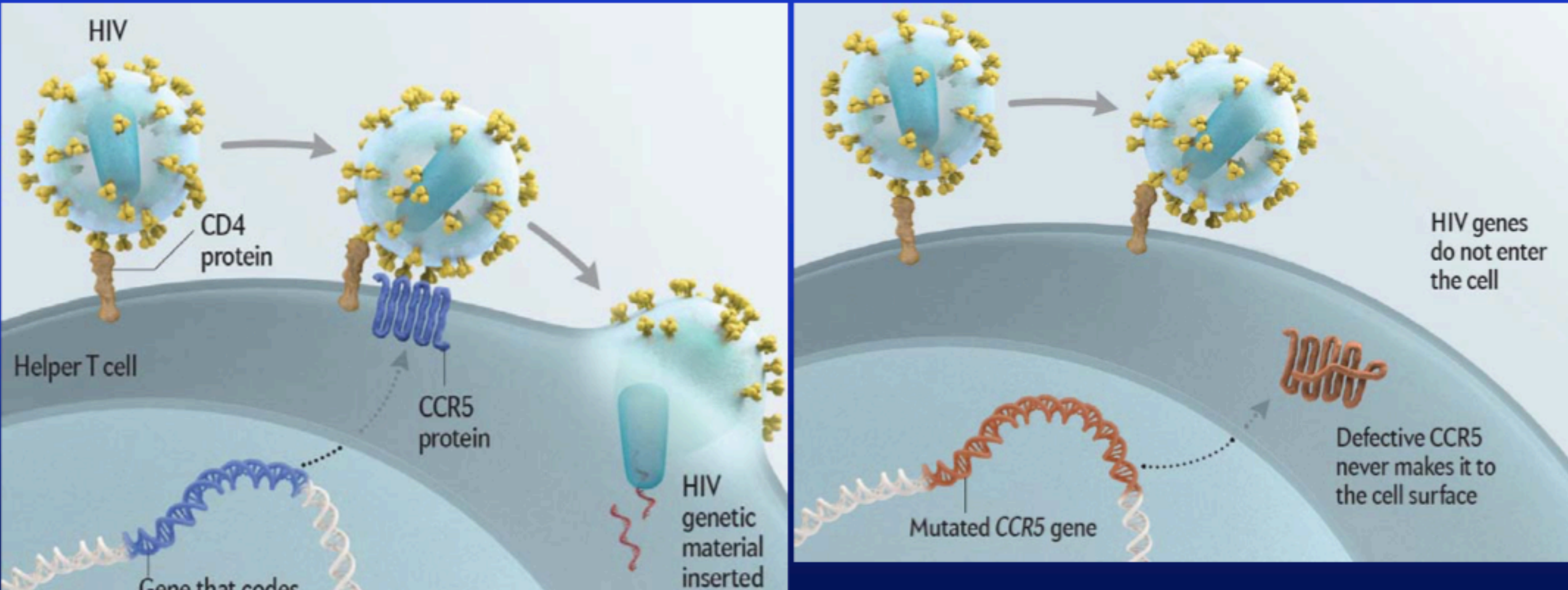
Une énigme kenyanne

Nature, 1996 Jun 20;381(6584):667-73.

HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5.

Dragic T¹, Litwin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, Cayanan C, Maddon PJ, Koup RA, Moore JP, Paxton WA.

M. Samson, *Nature* **382**, 722 (1996).
R. Liu *et al.*, *Cell* **86**, 367 (1996).



Une protection naturelle chez certains “élus” ?
Un rêve scientifique à reproduire...

Mutation CCR5 Δ 32

- Localisation du gene exprimant CCR sur le chromosome 3p21,
- Délétion de l'allèle (CKR5A32) 32-base paire identifiée
- Fréquence en population caucasienne aux USA = 10%

Recours à une greffe de moelle osseuse provenant d'un donneur porteur d'une mutation génétique homozygote sur le co-récepteur CCR5 ?

Genetic Restriction of HIV-1 Infection and Progression to AIDS by a Deletion Allele of the *CKR5* Structural Gene

Michael Dean,* Mary Carrington,* Cheryl Winkler,

Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell 1996;86:367-377

The New York Times

Health

New Hope of a Cure for H.I.V.



Heidi Schumann for The New York Times

VIRUS-FREE Timothy Brown of San Francisco had two bone-marrow transplants to treat leukemia, and H.I.V. can no longer be detected in his body.

By ANDREW POLLACK

Published: November 28, 2011



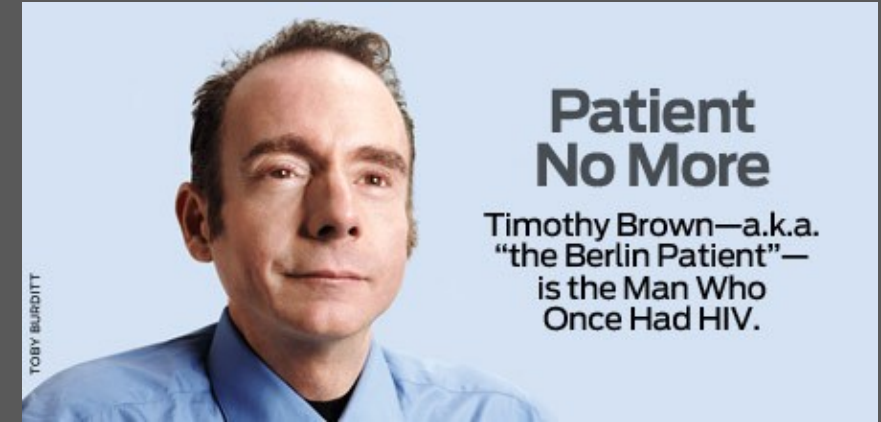
Studies towards a "cure"
for HIV



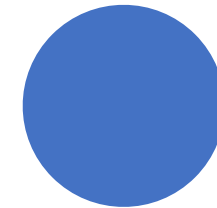
**HIV Cure.
Just Around the Corner?**

Media rêveurs ou menteurs?

- 1995 : Diagnostic du VIH
- 2006 : Diagnostic de leucémie aiguë myéloïde
- 2 allogreffes consécutives avec un donneur homozygote CCR5 Δ 32 et une irradiation totale corporelle : exemple de guérison de l'infection à VIH-1 avec un recul actuel de 8 ans sans rebond virologique en l'absence de traitement antirétroviral.



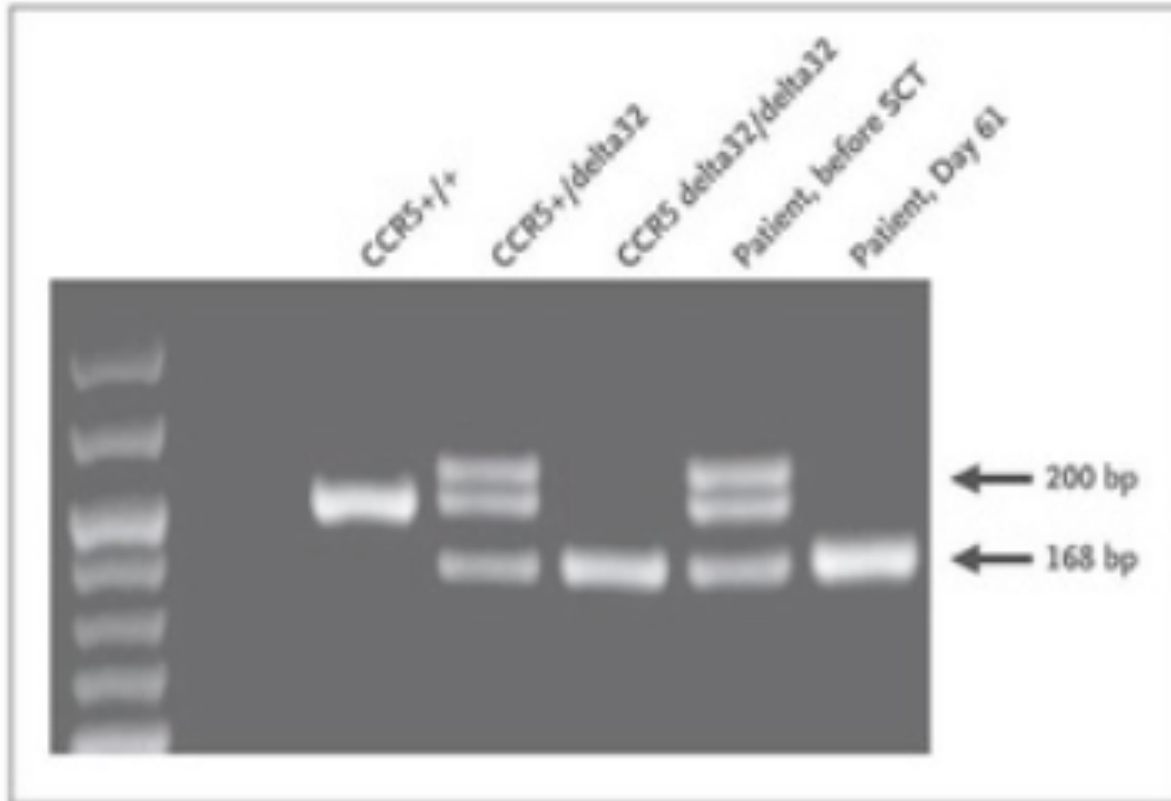
« Patient de Berlin



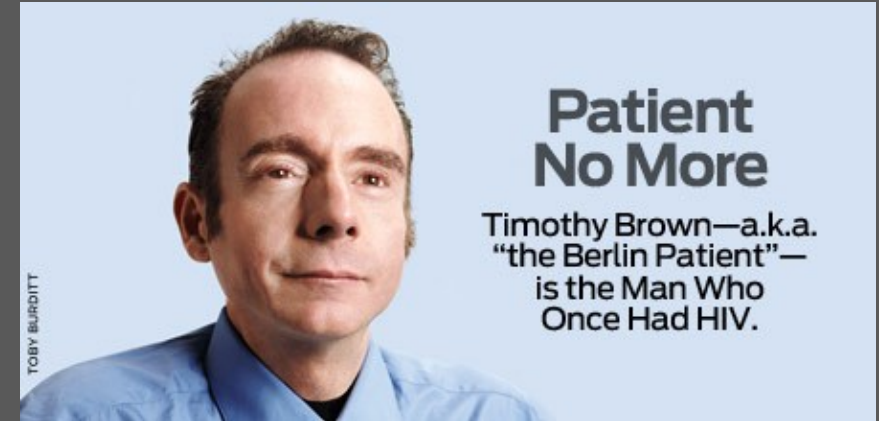


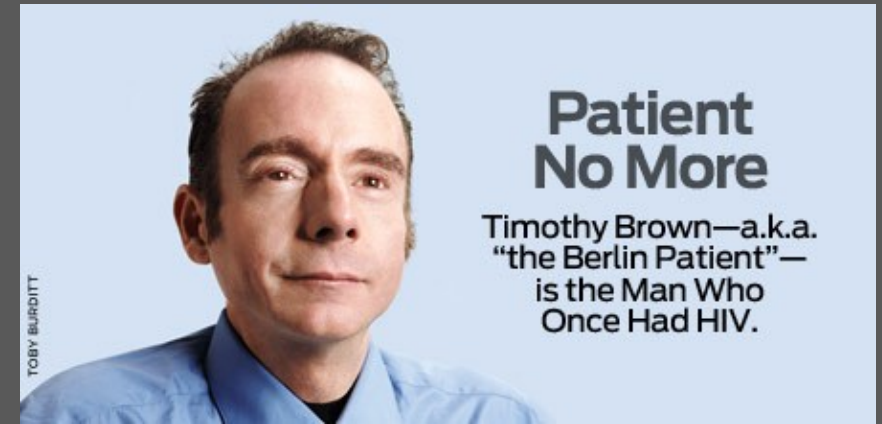
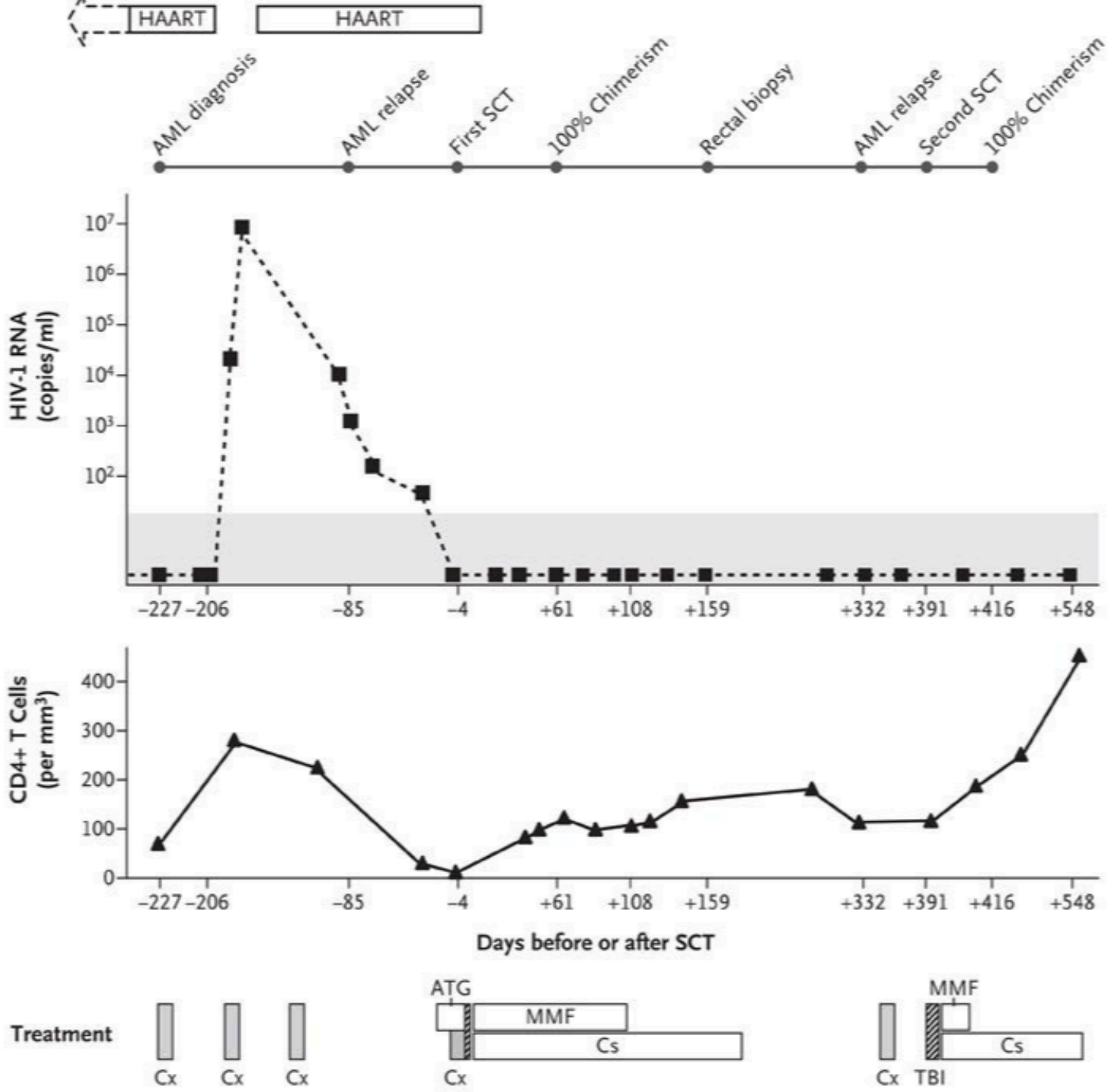
Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation

I.D.,

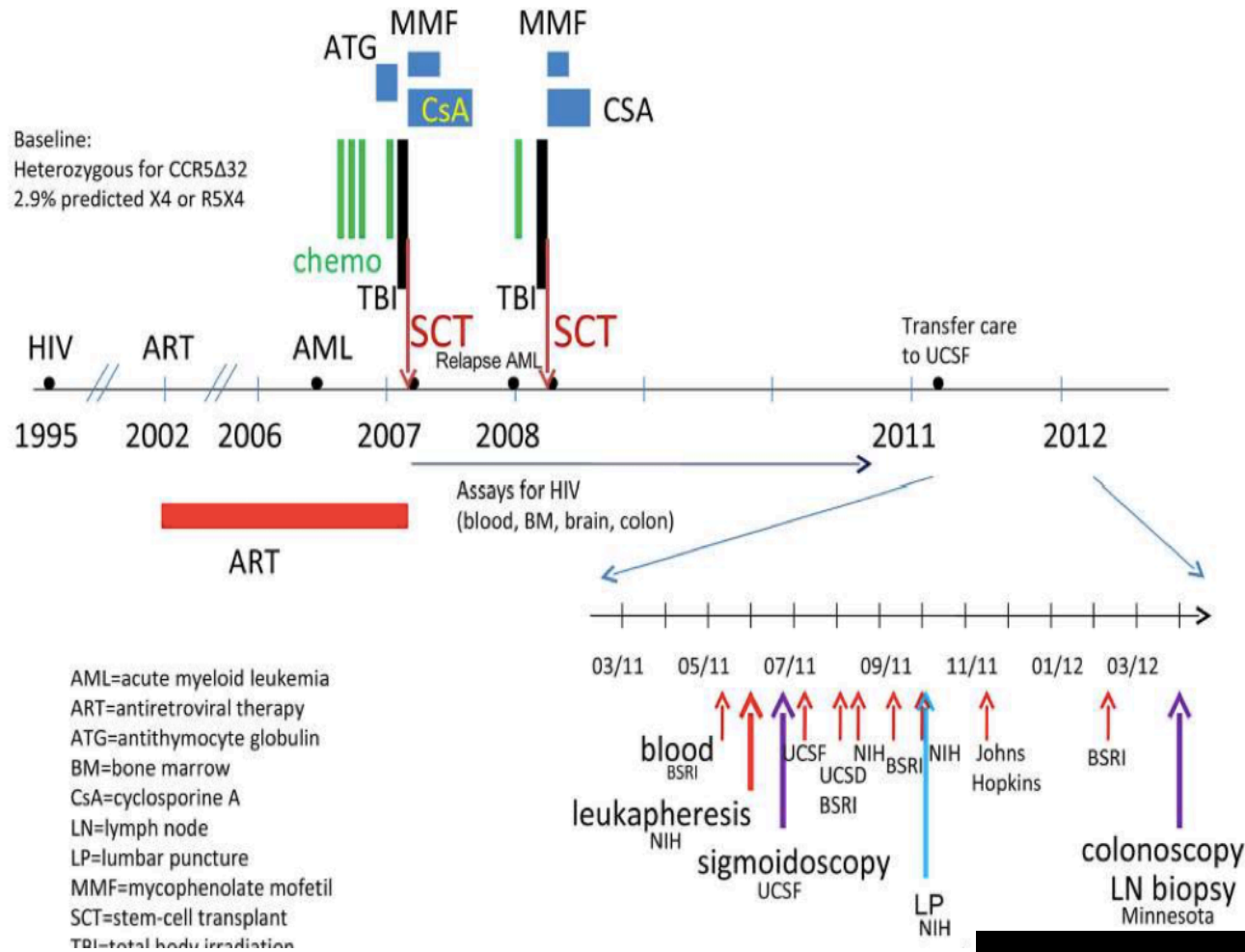


« Patient de Berlin





Challenges in Detecting HIV Persistence during Potentially Curative Interventions: A Study of the Berlin Patient



PLoS Pathog. 2013 May; 9(5): e1003347.

Published online 2013 May 9. doi: [10.1371/journal.ppat.1003347](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003347)

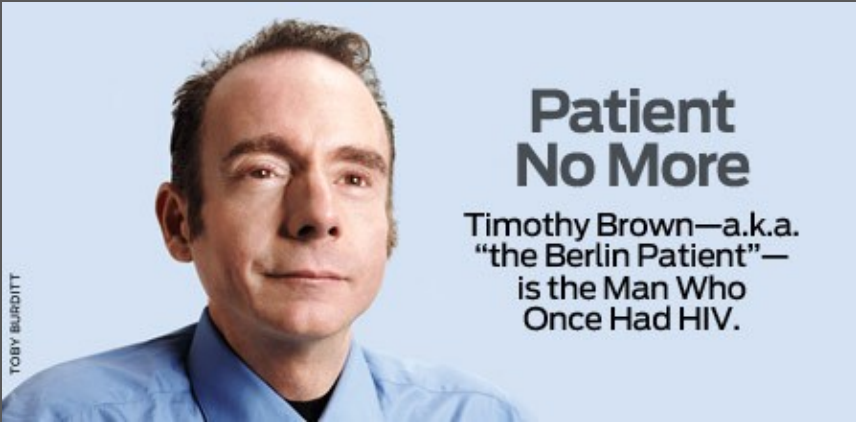
« Patient de Berlin



Age	40 à 50	1
Type de donneur	non-apparenté	3
Risque de la maladie	Elevé	12
Régimes de conditionnement	Irradiation corp. totale 12 Gy et	8
Créatinine	plus de 106 umol/l	8
ALAT	Plus de 49 UI/l	2
VEMS en % du prédit	80% et plus	1
Cap. Diffusion CO en % du prédit	80% et plus	1
TOTAL		36
Taux de mortalité à 2 ans		plus de 75%

Parimon T et al. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Ann Intern Med 2006; 144; 407.

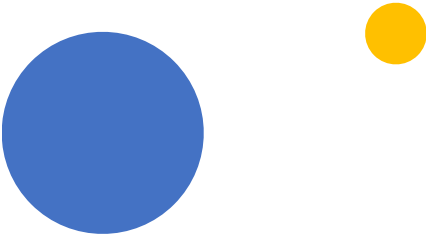
« Patient de Berlin



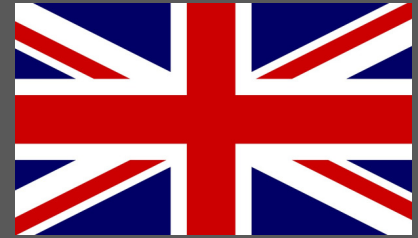
PATHOGENS
A Peer-Reviewed, Open Access Journal

[View this Article](#)
[Submit to PLOS](#)
[Get E-Mail Alerts](#)
[Contact Us](#)

[PLOS Pathog. 2013 May; 9\(5\): e1003347.](#)
[Published online 2013 May 9. doi: 10.1371/journal.ppat.1003347](#)



- Diagnostic de VIH-1 depuis 2003,
- Lymphome de Hodgkin 4B en 2012,
- Traitement antirétroviral en 2012
- Allogreffe en 2016 avec un donneur homozygote CCR5 Δ 32 sans irradiation corporelle. (chimérisme complet à J30)
- GVH colique légère et une réactivation CMV à J85 post-greffe
- Six mois après l'allogreffe, rémission complète
- Arrêt du traitement antirétroviral à 17 mois après l'allogreffe : pas de réactivation 18 mois après l'arrêt thérapeutique.



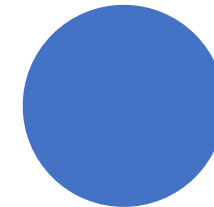
« Patient de Londres »

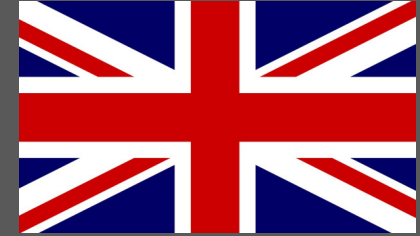
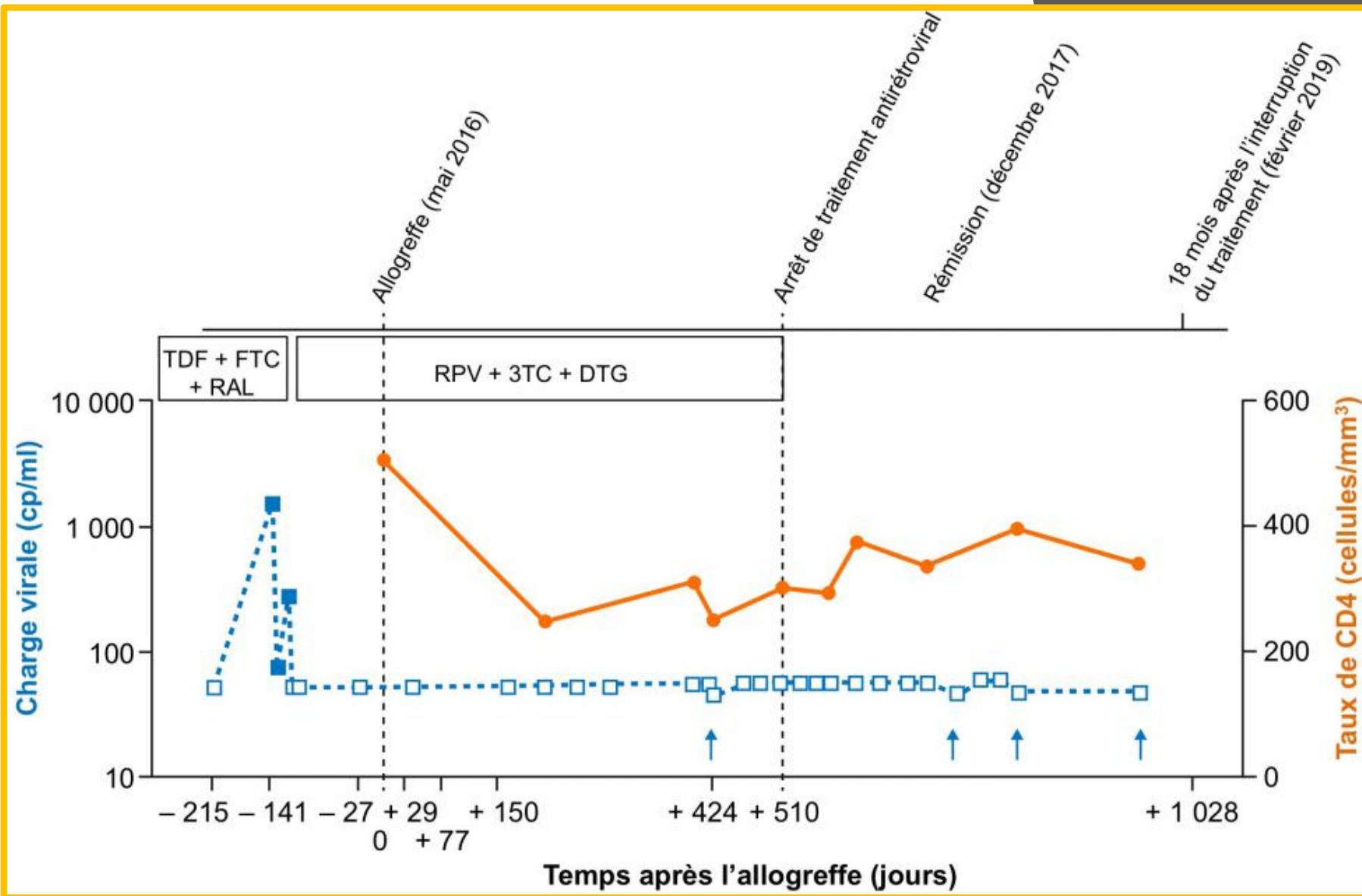


Letter | Published: 05 March 2019

HIV-1 remission following CCR5 Δ 32/ Δ 32
haematopoietic stem-cell transplantation

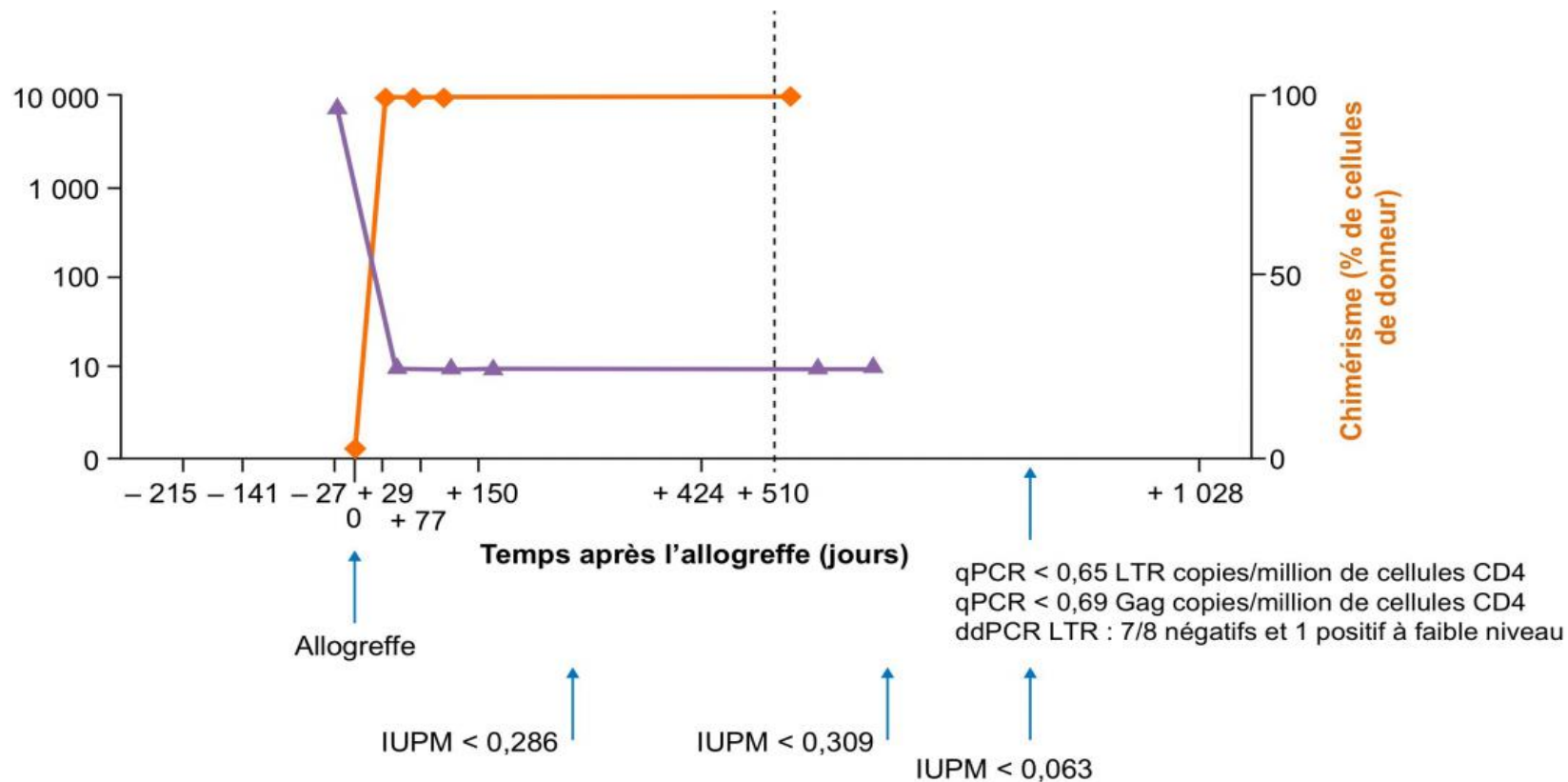
Ravindra K. Gupta , Sultan Abdul-Jawad, Laura E. McCoy, Hoi Ping Mok, Dimitra Peppas, Maria





« Patient de Londres »

Mesure de l'ADN viral dans les cellules sanguines en fonction du temps

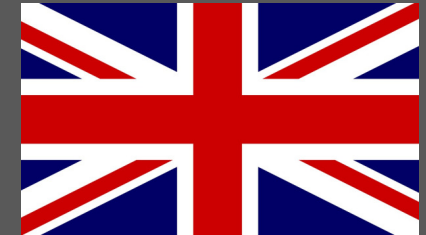


Bosman, Nijhuis et al. JIAS 2018

« Patient de Londres »

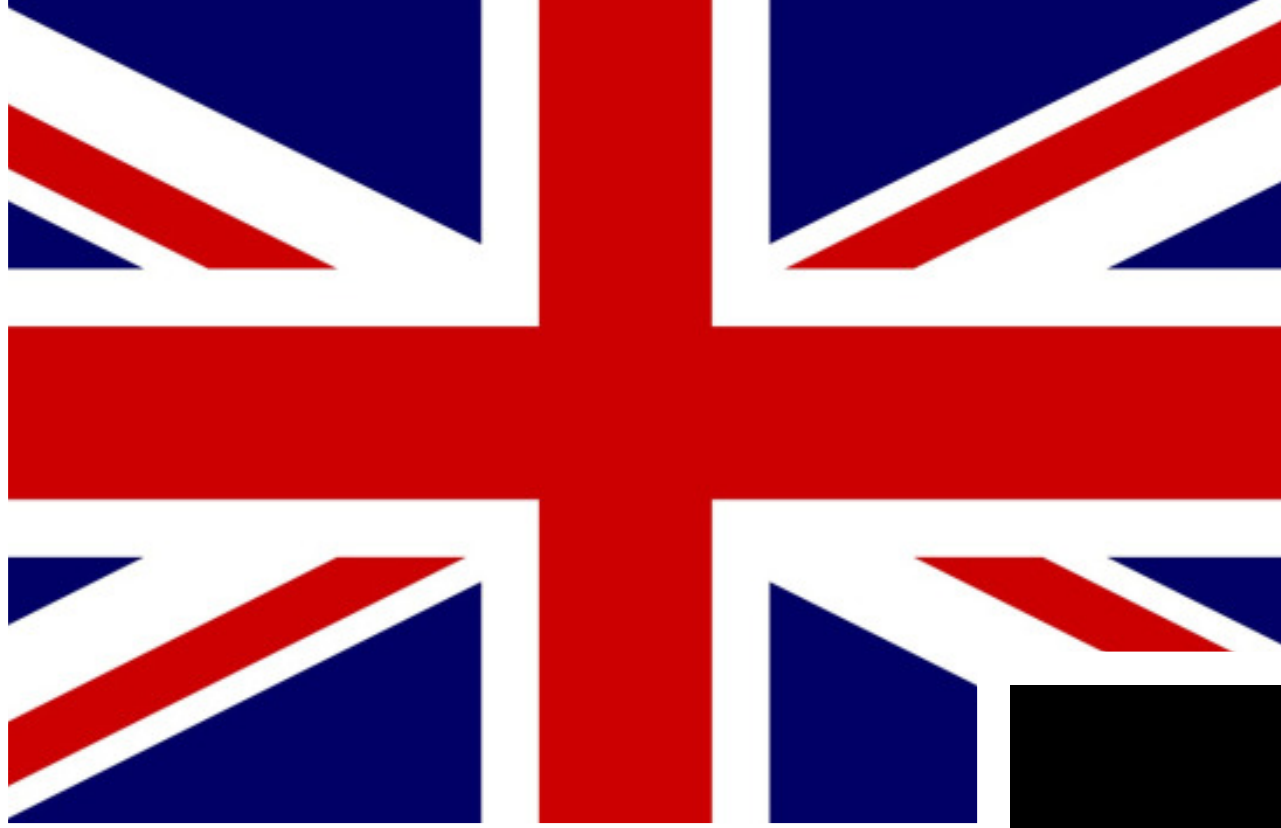


Age	40 à 50	1
Type de donneur	non-apparenté	3
Risque de la maladie	Intermédiaire	8
Régimes de conditionnement	Non-myéloablatif	1
Créatinine	106 umol/l et moins	1
ALAT	49 UI ou moins	1
VEMS en % du prédit	80% et plus	1
Cap. Diffusion CO en % du prédit	80% et plus	1
TOTAL		17
Taux de mortalité à 2 ans		entre 25 et 50%



Parimon T et al. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Ann Intern Med 2006; 144; 407.

« Patient de Londres »



POINTS COMMUNS

- Chimiothérapie
- GVH
- Chimérisme complet

DIFFERENCES

- CCR5 delta 32 pré greffe
- Type d'hémopathie
- Irradiation
- Nombre d'allogreffes
- Anti CD20



Pays de transplantation	Âge des patients (années)	Devenir après transplantation	
Berlin	40	Encore en vie après 7 ans, pas de rebond virologique, pas d'ARV	
Utrecht, Pays-Bas	53	Décédé d'une récurrence de la myélodysplasie et d'une pneumopathie après 2 mois	Décès
Münster, Allemagne	51	Décédé d'infection après 4 mois	
Essen, Allemagne	30	Rebond virologique VIH à tropisme X4, décédé d'une récurrence d'un LMNH	
Minneapolis, USA	12	Décédé d'une GVH après 3 mois	
Santiago, Chili	46	Décédé d'une pneumopathie	
Barcelone	37	Décédé d'une récurrence de LMNH après 3 mois	

Hutter NEJM 2014

Echecs malgré des mutations CCR5Δ32

+ 2 patients de Boston transplantés : Rechute du VIH à M3 et M7

[Ann Intern Med. 2014 Sep 2;161\(5\):319-27. doi: 10.7326/M14-1027.](#)

Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases.

[Henrich TJ](#), [Hanshauser E](#), [Marty FM](#), [Sirignano MN](#), [Keating S](#), [Lee TH](#), [Robles YP](#), [Davis BT](#), [Li JZ](#), [Heisey A](#), [Hill AL](#), [Busch MP](#), [Armand P](#), [Soiffer RJ](#), [Altfield M](#), [Kuritzkes DR](#).

Pays de transplantation	Âge des patients (années)	Devenir après transplantation
Berlin	40	Encore en vie après 7 ans, pas de rebond virologique, pas d'ARV

Kordelas, L. et al. Shift of HIV tropism in stem-cell transplantation with CCR5 Delta32 mutation. *N. Engl. J. Med.* **371**,

Verheyen, J. et al. Rapid rebound of a preexisting CXCR4-tropic human immunodeficiency virus variant after allogeneic transplantation with CCR5 Δ 32 homozygous stem cells. *Clin. Infect. Dis.* **64**, 684–687 (2019).

Echecs malgré
des mutations CCR5 Δ 32

+ 2 patients de Boston transplantés : Rechute du VIH à M3 et M7

Ann Intern Med. 2014 Sep 2;161(5):319-27. doi: 10.7326/M14-1027.

Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases.

Henrich TJ, Hanhauser E, Marty FM, Sirignano MN, Keating S, Lee TH, Robles YP, Davis BT, Li JZ, Heisey A, Hill AL, Busch MP, Armand P, Soiffer RJ, Altfield M, Kuritzkes DR.

CAR-T
cells :
nouvel
espoir ?

Curr Opin HIV AIDS. 2018 Sep;13(5):446-453. doi: 10.1097/COH.0000000000000485.

Chimeric antigen receptor T-cell approaches to HIV cure.

Kuhlmann AS¹, Peterson CW^{1,2}, Kiem HP^{1,2,3}.

Curr HIV/AIDS Rep. 2018 Apr;15(2):147-154. doi: 10.1007/s11904-018-0388-x.

Quarter Century of Anti-HIV CAR T Cells.

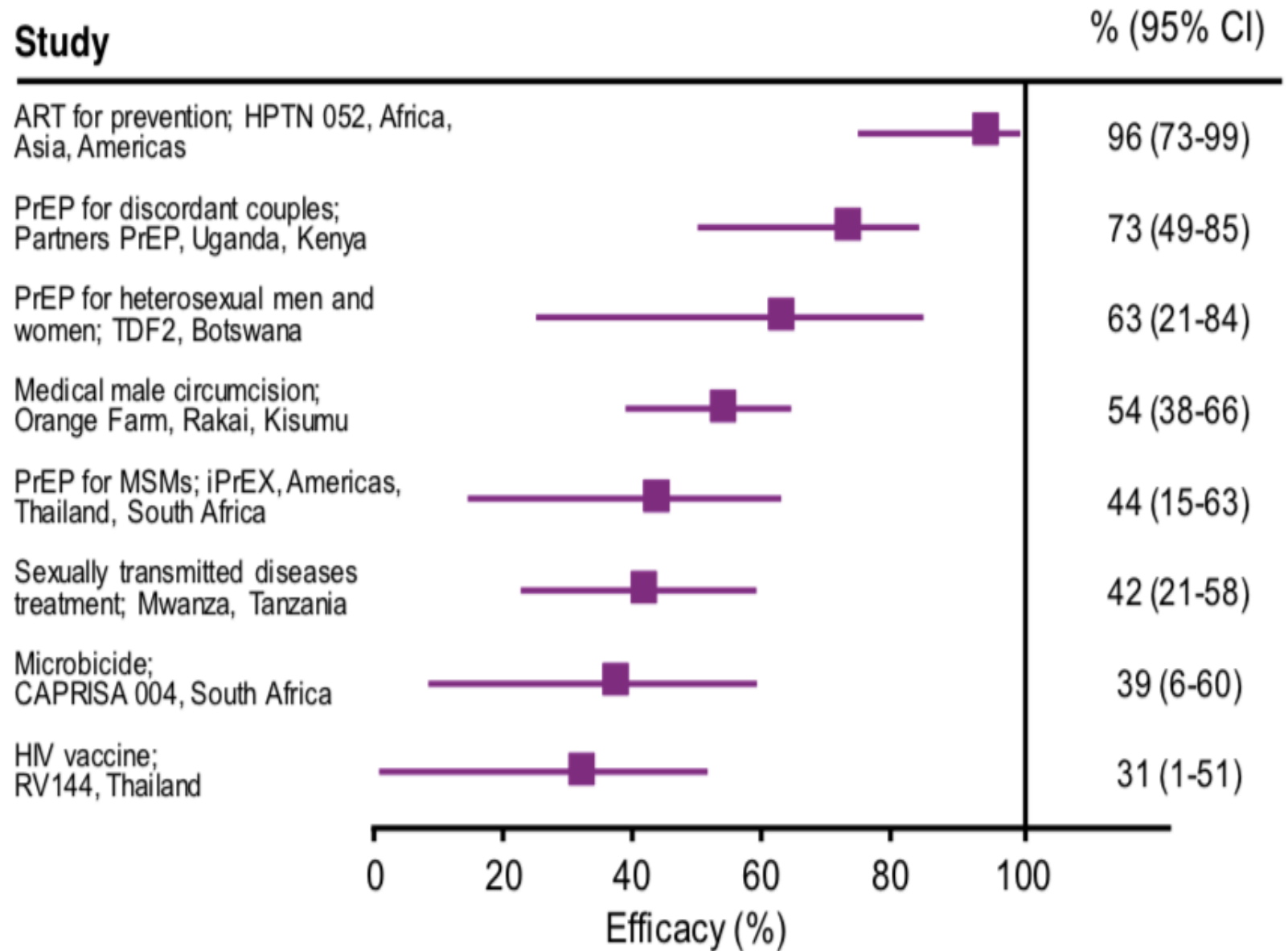
Wagner TA^{1,2}.

Long-term persistence and function of hematopoietic stem cell-derived chimeric antigen receptor T cells in a nonhuman primate model of HIV/AIDS

Anjie Zhen , Christopher W. Peterson , Mayra A. Carrillo, Sowmya Somashekar Reddy, Cindy S. Youn, Brianna B. Lam, Nelson Y. Chang, Heather A. Martin, Jonathan W. Rick, Jennifer Kim, Nick C. Neel, Valerie K. Rezek, Masakazu Kamata, [...], Scott G. Kitchen  [view all]

Published: December 28, 2017 • <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006753>

Mais
n'oublions
pas tout ce
qui existe
déjà...



HEMOPATHIE ET VIH : une véritable chance?

- 2000 allogreffes de CSH en France par an dont seulement la moitié non apparentés
- Coût > 60 000euros puis 1000 par HdJ

période	N	Survie à 1 an	Survie à 2 ans
2009-2016	13145	70,4% [69,5% - 71,2%]	61,1% [60,2% - 62,1%]
nombre de sujets à risque*		6873	4404

- 173 000 PVVIH
- 5000 nouvelles découvertes / an
- Parfois 1 seul cp / j
- Environ 800 euros / mois
- Espérance de vie quasi identique qu'en l'absence de VIH

CHANCE ou MALCHANCE ? LEURRE ou PERSPECTIVE ?

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



Un autre
espoir ...

Child		
HIV-1 DNA, at 30 hr	Positive	Zidovudine
HIV-1 RNA, at 31 hr	19,812 copies/ml	Zidovudine, lamivudine, and nevirapine
HIV-1 RNA, at 6 days	2617 copies/ml	Zidovudine, lamivudine, and nevirapine
HIV-1 RNA, at 11 days	516 copies/ml	Zidovudine, lamivudine, and ritonavir-boosted lopinavir
HIV-1 RNA, at 19 days	265 copies/ml	Zidovudine, lamivudine, and ritonavir-boosted lopinavir
HIV-1 RNA, at 29 days	<48 copies/ml	Zidovudine, lamivudine, and ritonavir-boosted lopinavir
CD4+ T-cell percentage, at 8 days	69%	Zidovudine, lamivudine, and ritonavir-boosted lopinavir
HLA typing, at 26 mo	A3, A68, B7, B39, and Cw7	None
Mutation status in <i>CCR5</i> delta32, at 26 mo	Nonmutated	None

- VIH acquis à la naissance
- Traitement ARV de H30 à M18
- Indétectabilité durant 27 mois sans ARV

Absence of Detectable HIV-1 Viremia after Treatment Cessation in an Infant

Deborah Persaud, M.D., Hannah Gay, M.D., Carrie Ziemniak, M.S., Ya Hui Chen, B.A., Michael Piatak, Jr., Ph.D., Tae-Wook Chun, Ph.D., Matthew Strain, M.D., Ph.D., Douglas Richman, M.D., and Katherine Luzuriaga, M.D.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Mais aussi
des
réserves ...

Parameters	Mississippi [2]	Canadian [4]	Milan [5]
Time to viral rebound	27 months	<1 month	<1 month
ART onset	30 hours	<24 hours	12 hours
Pre-ART HIV RNA. copies/ml	19,812	808	152,560
Time to HIV RNA <50 copies/ml on ART	1 month	6 months	3 months
Time on ART before interruption	18 months	3 years	3 years

- Rechutes dans tous les cas
- Non reproductibilité

The transient HIV remission in the Mississippi baby: why is this good news?

[Jintanat Ananworanich](#)^{§,1,2} and [Merlin L Robb](#)^{1,2}

Une
ouverture
pour la
recherche

- HCT using umbilical cord blood does not require such stringent HLA matching between donor and recipient **Non reproductibilité**

Biology of Blood and Marrow Transplantation

The Official Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation

Hematopoietic Cell Transplantation with Cord Blood for Cure of HIV Infections

[Lawrence D. Petz](#)^{1,*}  , [Istvan Redei](#)², [Yvonne Bryson](#)³, [Donna Regan](#)⁴, [Joanne Kurtzberg](#)⁵, [Elizabeth Shpall](#)⁶, [Jonathan Gutman](#)⁷, [Sergio Querol](#)⁸, [Pamela Clark](#)⁹, [Richard Tonai](#)¹, [Sarah Santos](#)¹, [Aide Bravo](#)¹, [Stephen Spellman](#)¹⁰, [Loren Gragert](#)¹⁰, [John Rossi](#)¹¹, [Shirley Li](#)¹¹, [Haitang Li](#)¹¹, [David Senitzer](#)¹¹, [John Zaia](#)¹¹, [Joseph Rosenthal](#)¹¹, [Stephen Forman](#)¹¹, [Robert Chow](#)¹²