

## **Nouvelles-CATIE - Greffes de moelle osseuse et VIH—une histoire longue et difficile**

Facilement accessibles dans la plupart des pays à revenu élevé, les multithérapies antirétrovirales sont capables d'entraîner la rémission du sida et de prolonger considérablement la vie des personnes vivant avec le VIH. Toutefois, elles ne sont pas parvenues à guérir l'infection par le VIH. En dépit de cela, les chercheurs se battent pour trouver un remède curatif.

Lorsqu'ils ont reconnu le sida pour la première fois, dans les années 1980, les chercheurs ont remarqué que le système immunitaire d'un grand nombre de patients était extrêmement faible parce qu'ils souffraient d'infections foudroyantes. Dans le courant de cette décennie, on a effectué de nombreuses études sur ce qu'on appelait communément les immunostimulants, mais aucun d'entre eux ne s'est montré à la hauteur. Néanmoins, le fait qu'on ait reconnu un déficit immunitaire chez les personnes vivant avec le sida prouvait déjà que les chercheurs savaient que leur système immunitaire avait besoin d'aide. Cette découverte a incité certains travailleurs scientifiques à envisager une greffe de moelle osseuse de personnes séronégatives sur des personnes séropositives. On espérait que le tissu greffé formerait de nouvelles cellules sanguines et immunitaires et rétablirait la santé du receveur, dont les cellules étaient appauvries.

C'est en 1983 que des chercheurs ont tenté leur première greffe de moelle osseuse pour restaurer l'immunité d'un homme atteint de maladies liées au VIH. Malheureusement, ce fut un échec, tout comme une autre tentative effectuée sur un autre homme infecté par le VIH. Une greffe de moelle osseuse effectuée en 1984 a favorisé une brève amélioration chez un autre homme porteur du virus, mais il est toutefois décédé peu après.

### **Ajout d'AZT**

Dès 1989, avec davantage d'outils à leur disposition, les chercheurs se montraient de plus en plus créatifs dans leurs tentatives de guérir le VIH/sida. Une équipe a testé son idée sur un homme séropositif atteint de cancer. Les chercheurs détruisaient d'abord l'ensemble de la moelle osseuse du patient par irradiation, et, dans d'autres expériences sur d'autres personnes, une chimiothérapie était parfois ajoutée. Cette expérience était suivie, avant la greffe, de doses intraveineuses du premier médicament anti-VIH, l'AZT (zidovudine, Retrovir).

Malheureusement, le premier patient est mort d'une rechute de son cancer quelque deux mois après la greffe. Recourant à la technologie alors disponible, les chercheurs n'avaient décelé aucune trace de VIH chez cet homme. Renouvelant l'espoir de guérir le VIH, ce résultat a donné un nouvel élan aux recherches recourant aux greffes de moelle osseuse.

Dans une étude conduite auprès de 16 personnes séropositives non cancéreuses, des chercheurs américains ont utilisé de très fortes doses d'AZT combinées à une greffe de moelle osseuse et à des infusions régulières de lymphocytes prélevés chez leur jumeau séronégatif. On n'a réussi ni à rétablir le système immunitaire des receveurs ni à les guérir du VIH.

### **La situation dans son ensemble**

Entre 1982 et 1996, on a fait état d'au moins 32 tentatives de guérison du VIH ou de rétablissement immunitaire au moyen d'une greffe de moelle osseuse. Les chercheurs ont affirmé dans seulement deux de ces cas (parmi ceux pour lesquels un rapport détaillé et une surveillance à long terme étaient disponibles) que le VIH était indétectable. (Toutefois, les deux patients sont décédés subséquemment d'une rechute de leur cancer ou d'une complication appelée maladie du greffon contre l'hôte. Une telle complication survient lorsque des tissus greffés attaquent les organes du receveur.)

## **Tout est dans la technique**

Les techniques et technologies utilisées dans les études susmentionnées pour déceler le VIH ne seraient pas considérées très rigoureuses aujourd'hui. De nos jours, seuls quelques laboratoires de recherche se spécialisent dans la détection du VIH dans les échantillons recueillis dans le cadre d'essais d'éradication. Ces laboratoires déploient d'énormes efforts et passent beaucoup de temps à chercher le VIH, mettant parfois en culture des millions de lymphocytes T-CD4 pendant des mois. Dans toutes les expériences d'éradication récentes, on a fini par déceler la présence du VIH grâce aux techniques de pointe actuellement disponibles. C'est dans ce contexte que les prochaines annonces de prétendus traitements curatifs devront être évaluées.

## **Le patient berlinois**

Un article récent paru dans le *Wall Street Journal* et signé Mark Schoofs, auteur lauréat, racontait l'histoire d'un patient séropositif cancéreux qui avait reçu une greffe de moelle osseuse; après la greffe, les médecins avaient été incapables de détecter du VIH dans son organisme. Les journaux du monde entier avaient immédiatement interprété ce résultat comme l'annonce d'un remède curatif contre le VIH. Nous suggérons vivement à nos lecteurs d'user de bon sens lorsqu'ils lisent des articles à ce sujet. Nous vous expliquerons pourquoi plus bas dans ce rapport.

## **Détails du cas**

En 2006, diagnostiqué de leucémie, un homme séropositif âgé de 40 ans s'adresse à la Charité Medical University de Berlin. En dépit de sa multithérapie antirétrovirale, ses premières séances de chimiothérapie ne réussissent pas à guérir sa leucémie. Ainsi, pour leur deuxième tentative de traitement, ses médecins décident d'essayer quelque chose de nouveau. Avant de vous expliquer leur idée, voici quelques renseignements de base.

## **Une mutation rare**

Le VIH a besoin d'au moins deux récepteurs pour entrer dans une cellule et l'infecter. Le premier récepteur est appelé CD4+ et le deuxième CCR5. On trouve communément ces deux récepteurs sur les cellules du système immunitaire. Chez les personnes d'ascendance européenne, il arrive qu'une mutation rare se produise, dans laquelle le récepteur CCR5 semble absent du système immunitaire. Cette mutation est baptisée delta-32. En Europe centrale, cette mutation se produit chez environ 1 % de la population. Et en Europe du Nord, elle est légèrement plus courante. Toutefois, chez les personnes d'ascendance africaine, asiatique ou sud-américaine, cette mutation est extrêmement rare.

Ainsi, les médecins de Berlin ont entrepris une expérience et recommandé une greffe de moelle osseuse d'un donneur dont les cellules manquaient le récepteur CCR5. Selon la théorie des médecins, une fois que le nouveau système immunitaire se serait développé (grâce à la greffe de moelle osseuse), il compterait des cellules sans le récepteur CCR5 qui, par conséquent, ne pourraient être infectées par le VIH.

## **La greffe**

L'homme a subi une chimiothérapie et une radiothérapie intensives en vue de tuer sa moelle osseuse et son système immunitaire. Sept jours plus tard, il a reçu une greffe de moelle osseuse. Craignant que sa multithérapie ne nuise à la croissance de la nouvelle moelle osseuse, les médecins ont décidé d'interrompre le traitement. Le patient a également reçu les médicaments que l'on administre habituellement aux greffés pour assurer la suppression immunitaire et empêcher le greffon d'attaquer ses organes.

## Résultats

Après la greffe, les techniciens ont analysé régulièrement le sang du patient en ayant recours à une technique de dosage pouvant évaluer une charge virale d'aussi peu que 15 copies. Deux mois après la greffe de moelle osseuse, ce test ne permettait plus de déceler du VIH. Et cinq mois après la greffe, le VIH était indétectable dans les échantillons provenant du rectum du patient.

Il faut souligner que, même si on n'a pas décelé d'anticorps anti-VIH tout de suite après la greffe, on a fini par en déceler de façon intermittente plusieurs mois plus tard. Il est possible que la chimiothérapie et l'irradiation intensives subies aient tué les cellules infectées par le VIH. Toutefois, les médecins de Berlin n'ont apparemment pas eu recours aux mêmes tests exhaustifs qui sont utilisés par les laboratoires qui étudient l'éradication du VIH.

### Qu'est-ce que tout cela signifie?

Les résultats de Berlin sont intéressants d'un point de vue scientifique et portent à croire qu'un jour, peut-être, on pourra guérir le VIH au moyen d'une thérapie génétique. Toutefois, il est bien trop tôt pour affirmer que ce patient particulier est guéri. Il est toujours possible que le VIH se cache dans les recoins de son organisme, tapi à l'abri de certaines cellules ayant peut-être les deux récepteurs CD4+ et CCR5, ou encore un autre récepteur, tel que le CXCR4. Cet autre co-récepteur peut être utilisé par le VIH pour pénétrer dans les cellules. Ainsi, les chercheurs doivent se montrer vigilants et admettre qu'il est possible que cet homme porte des cellules infectées par le VIH, dotées à la fois du récepteur CD4+ et d'un de ces deux autres récepteurs : CCR5 ou CXCR4. D'autres tests sont nécessaires.

Il faut noter que les greffes de moelle osseuse chez les personnes vivant avec le VIH ne donnent pas habituellement de bons résultats dans le long terme—historiquement, la plupart des patients meurent de complications de la greffe ou du VIH, ou, s'ils avaient le cancer, d'une rechute de leur cancer. Les chercheurs de Berlin doivent surveiller cet homme de près pendant encore de nombreuses années avant de pouvoir être certains de son statut vis-à-vis du VIH.

### Les résultats français—multithérapie antirétrovirale et greffe de moelle osseuse

L'an dernier des chercheurs français ont rapporté les résultats d'une greffe de moelle osseuse effectuée chez un adolescent séropositif. Ce dernier était sans symptômes et avait un compte des CD4+ modérément élevé jusqu'en 2003, année où un lymphome s'est déclaré. Il a suivi alors une multithérapie antirétrovirale et s'est rétabli de son lymphome, mais en 2005, un autre cancer – une leucémie – est apparu. Le patient a subi alors une chimiothérapie pour ce deuxième cancer mais celle-ci lui a permis d'entrer en rémission pendant quelques mois seulement. Ses médecins lui ont donc proposé une greffe de moelle osseuse (d'un donneur sans la rare mutation delta-32). Comme un grand nombre des autres cas décrits, son système immunitaire a d'abord été « lavé » au moyen d'une chimiothérapie intensive; il a reçu ensuite sa greffe, accompagnée des médicaments usuels visant à éliminer tout risque d'attaque que son nouveau système immunitaire pourrait envisager contre ses organes. Il a poursuivi sa multithérapie après la greffe, sauf pendant de brèves périodes de toxicité présumée. Les tests effectués plusieurs mois après la greffe révélaient que le patient était guéri de sa leucémie.

Après la greffe, selon les tests de dépistage du VIH et les analyses des cellules tirées d'échantillons de tissu prélevés dans le rectum, la gorge et les ganglions lymphatiques du patient, le virus avait disparu. Toutefois, quatre mois après la greffe, le patient a dû abandonner sa multithérapie antirétrovirale, et le VIH est redevenu détectable. Cette issue donne à croire que le VIH n'avait pas totalement disparu. En dépit d'un traitement intensif administré pour favoriser la survie de la greffe, le patient a développé plus tard une grave maladie du greffon

contre l'hôte car son nouveau système immunitaire attaquait son épiderme et ses intestins. Il a ensuite présenté des complications de plusieurs infections et est mort six mois après la greffe.

Le rapport français est important car, contrairement aux rapports précédents des années 1980 et du début des années 1990, alors que l'AZT était le seul agent anti-VIH utilisé, l'étude française documente l'usage d'une multithérapie antirétrovirale.

### **Implications pour les personnes vivant avec le VIH**

Les conclusions allemandes sont intéressantes du point de vue scientifique, mais elles n'ont pas d'application pratique. Les personnes qui ont la mutation delta-32 sont rares et encore plus rares parmi les donneurs de moelle osseuse potentiels. Ainsi, il serait impossible de reproduire les résultats allemands à grande échelle et certainement pas dans les pays à faible revenu où une pandémie du VIH sévit.

La bonne nouvelle est que les résultats de l'étude allemande laissent espérer qu'un jour, le VIH sera guéri. Ils ne manqueront pas d'inciter d'autres chercheurs à répéter l'expérience pour confirmer les résultats. Et il est également possible que des travailleurs scientifiques parviennent un jour à mettre au point une thérapie génétique qui permettra au système immunitaire de résister au VIH. D'autres chercheurs seront peut-être également incités à étudier un usage plus vaste de médicaments tels que le maraviroc (Celsentri, Selzentry), lequel bloque le récepteur CCR5, empêchant ainsi le VIH d'infecter les cellules. Le maraviroc est approuvé pour le traitement des patients qui ont déjà suivi une multithérapie, au Canada et dans d'autres pays à revenu élevé.

Notre prochain article de *Nouvelles-CATIE* examine un autre traitement qui est censé avoir éliminé le VIH.

### **Remerciements**

Nous tenons à remercier Andrew Badley, MD, PhD, (Mayo Clinic College of Medicine) d'avoir participé à ses discussions utiles.

—Sean R. Hoscain

### **RÉFÉRENCES :**

1. Marsden MD, Zack JA. Eradication of HIV: current challenges and new directions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008; *in press*.
2. Shen L, Siliciano RF. Viral reservoirs, residual viremia, and the potential of highly active antiretroviral therapy to eradicate HIV infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 Jul;122(1):22-8.
3. Palmer S, Maldarelli F, Wiegand A, et al. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2008 Mar 11;105(10):3879-84.
4. Hassett JM, Zaroulis CG, Greenberg ML, et al. Bone marrow transplantation in AIDS. *New England Journal of Medicine*. 1983 Sep 15;309(11):665.
5. Lane HC, Masur H, Gelmann EP, et al. Therapeutic approaches to patients with AIDS. *Cancer Research*. 1985 Sep;45(9 Suppl):4674s-4676s.
6. Lane HC, Zúñich KM, Wilson W, et al. Syngeneic bone marrow transplantation and adoptive transfer of peripheral blood lymphocytes combined with zidovudine in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Annals of Internal Medicine*. 1990 Oct 1;113(7):512-9.
7. Contu L, La Nasa G, Arras M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation combined with multiple anti-HIV-1 treatment in a case of AIDS. *Bone marrow transplantation*. 1993 Dec;12(6):669-71.
8. Huzicka I. Could bone marrow transplantation cure AIDS? Medical Hypotheses. 1999 Mar;52(3):247-57.
9. Han Y, Wind-Rotolo M, Yang HC, et al. Experimental approaches to the study of HIV-1 latency. *Nature Reviews Microbiology*. 2007 Feb;5(2):95-106.
10. Hütter G, Nowak D, Mossner M, et al. Treatment of HIV infection by allogenic CCR5-Δ32/Δ32 stem cell transplantation: a promising approach. In: *proceedings and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Boston, 3-6 February 2008. Poster 719.

11. Schoofs M. A doctor, a mutation and a potential cure for AIDS. *Wall Street Journal*. 7 November 2008. Available at: <http://online.wsj.com/article/SB122602394113507555.html>. [Accessed on 26 November 2008].
12. Avettand-Fenoel V, Mahlaoui N, Chaix ML, et al. Failure of bone marrow transplantation to eradicate HIV reservoir despite HAART. *AIDS*. 2007 Mar 30;21(6):776-7.

=====

Nouvelles-CATIE est un service de messagerie électronique conçu par le Réseau canadien d'info-traitements sida pour diffuser partout au Canada des renseignements sur le VIH/sida et les infections opportunistes.

Les reportages sont conservés sur le serveur Web de CATIE, à <http://www.catie.ca/nouvellescatie.nsf/nouvelles>

Pour vous abonner, visitez notre site Web à la <https://www.catie.ca/mailling.nsf/subscribeF>

Pour annuler votre abonnement, visitez notre site Web à la <https://www.catie.ca/mailling.nsf/UnsubscribeF>

Pour obtenir de l'aide de la part d'un être humain au sujet de votre abonnement, faites parvenir un message à l'adresse "[web@catie.ca](mailto:web@catie.ca)"

Nouvelles-CATIE est rédigé par membres du Réseau canadien d'info-traitements sida, à Toronto. Vos commentaires sont bienvenus.

La reproduction de ce document :

Ce document est protégé par le droit d'auteur. CATIE autorise la reproduction de ses publications à condition qu'elles ne soient modifiées d'aucune façon et qu'elles soient accompagnées du texte suivant :

Produit du Réseau canadien d'info-traitements sida (CATIE). Pour plus de renseignements, visitez notre site Web à la <http://www.catie.ca>

Pour obtenir la permission de modifier une de nos publications, faites-nous parvenir votre demande à l'adresse électronique "[info@catie.ca](mailto:info@catie.ca)".

Si vous changez votre adresse courriel, veuillez nous prévenir du changement afin que nous puissions mettre nos dossiers à jour et que vous puissiez continuer de recevoir les dernières nouvelles en matière de traitement. Inscrivez-nous à [info@catie.ca](mailto:info@catie.ca).