

Vaccins anti-VIH : Actualités

Dr Lelièvre Jean-Daniel

Service d'immunologie clinique
Centre vaccinal anti-VIH ANRS Mondor/Ile-de-France
INSERM U955 équipe 16

Hôpital Henri Mondor - Faculté de Médecine de Créteil



UNIVERSITÉ
PARIS 12
VAL de
MARNE

CONNAISSANCE
ACTION

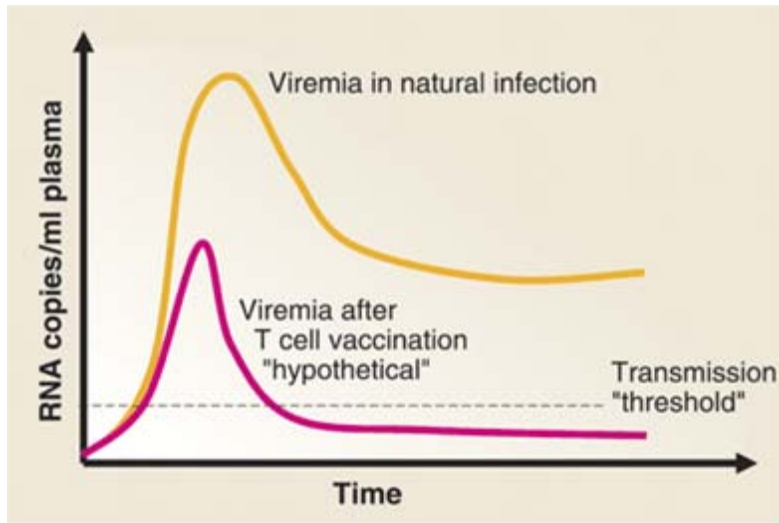
Faculté
de
Médecine
Créteil Paris XII



 anRS
HIV Vaccine Network

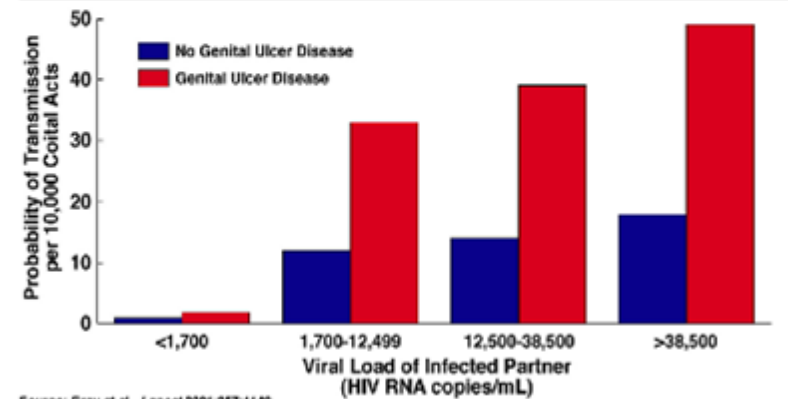
Objectifs des vaccins anti-VIH en 2009

Induction d'une réponse cellulaire pour contrôler la CV



Walker et al , *Science* 2008

Probability of HIV Transmission per Coital Act in Monogamous, Heterosexual, HIV-Discordant Couples in Rakai, Uganda



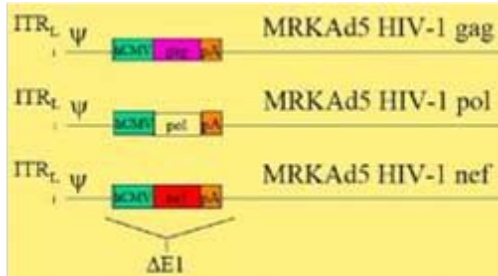
Source: Gray et al., *Lancet* 2001;257:1149

Gray et al , *Lancet* 2001

Reference	Population	HIV RNA level under which no transmission observed
Fideli et al. [185]	Prospective cohort of 1022 discordant couples monitored for up to 67 months, Lusaka, Zambia	1000 copies/ml (3 log ₁₀)
Tovanabutra et al. [198]	493 serodiscordant couples, Northern Thailand	1094 copies/ml (3.03 log ₁₀)
Quinn et al. [197]	415 serodiscordant couples of the Rakai study (Uganda)	1500 copies/ml (3.17 log ₁₀)

Gurunathan S , *Vaccine*, 2008

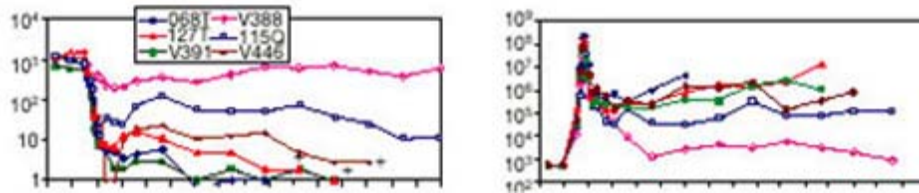
STEP (phase pré-clinique - phases I)



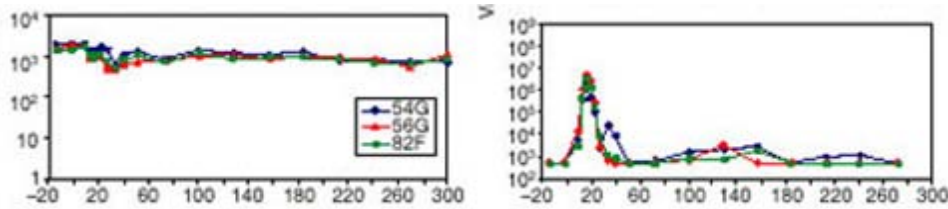
Vecteur = Adénovirus 5 (virus ADN non pathogène)
Protéines virales = Gag, Pol, Nef

Modèle Simien (Macaque, SHIV)

CTL



Ad5

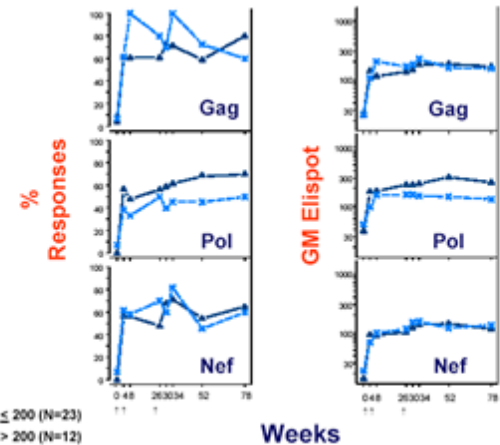
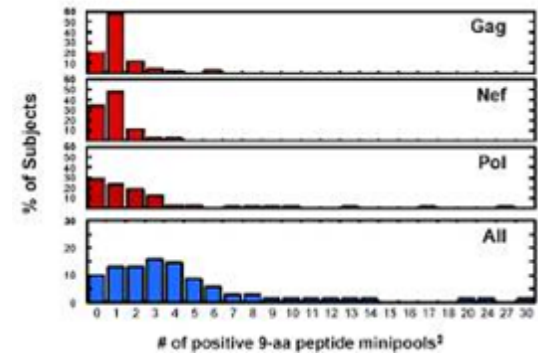


CD4

CV

Shiver JW et al, *Nature*, 2002

Phase 1



▲ Ad5 ≤ 200 (N=23)
× Ad5 > 200 (N=12)
↑ Vaccination Visit

Weeks

Priddy et al, *CID*, 2008

Échec essai STEP (phase IIb)

Pays concernés

Australie, Brésil, Canada, Etats-Unis,
Haïti, Jamaïque, Pérou, Porto-Rico,
République Dominicaine

Populations

Sujets à risque sexuel: 3000

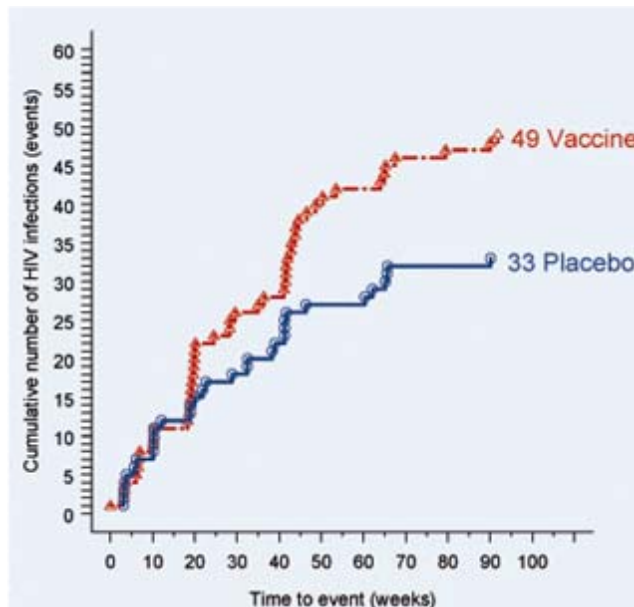
Schéma vaccinal

3 injections (Ad5 vs placebo 1:1) J1, S4, S26

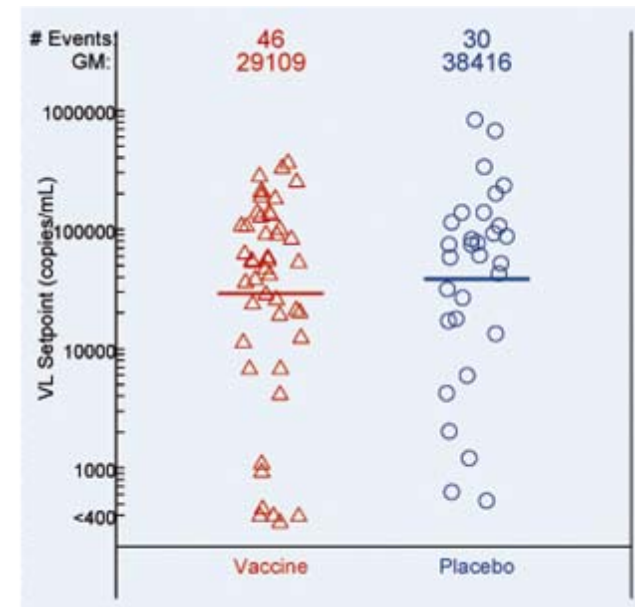
End-points

Nombre d'infections (6 mois)

Charge virale (3 mois post-infection)



Infections par le VIH



Charge virale chez les patients infectés par le VIH durant l'essai



A STEP not a STOP

Raisons de l'échec de STEP

- Réponse CD8 quantitativement insuffisante
- Réponse CD8 qualitativement insuffisante
- Utilisation de l'adénovirus
- Pas de boost
- Validité modèle animal

1. Revenir à la « basic science »

- Comprendre les corrélats de la protection
- Réfléchir à de nouveaux outils vaccinaux
- Développer les modèles animaux

2. Poursuivre les essais de phase I / IIa chez l'Homme

Immunité innée
(F. Barre-Sinoussi, IP)
D. Scott-algara,
V. Arnold,
K. Yarbrough
C. Didier
1 Post-Doc

ANRS
Pr Yves Lévy
A. Desauiniere
V. Rieux, A. Legendre

Vaccins DC
(J. Banchereau, Baylor)
Coordination:
C. Harrod
Biologie:
M. Montes, A. Cobb, H. Mead,
2 Post-Docs
Clinique:
L. Sloan
Constructions:
G. Zurawski, AL Flamar,
S. Zurawski, 2 post-Docs
Scid/Hu mice:
K. Palucka

Présentation cellules
dendritiques
(O. Schwartz, IP)
A. Moris , S. Brandler
F. Guivel-Benhassine
F. Porrot

Modèles simiens
(R. Legrand, CEA)
N. Bosquet
F. Martinon
I. Mangeot-Méderlé
J. Morin, S. Guenounou
P. Brochard, B. Delache
N. Sylla , S. Culina

Réponse humorale
(C. Moog, INSERM)

V. Holl
R. Schmidt
G. Laumond
T. Decoville
M. Delaporte
M. Peressin
K. Xu
A. Lederle

CTU
(G. Chêne, INSERM)
P. Reboud
V. Boilet

Vecteur recombinant
(Transgene)
J.M Balloul

Réponse cellulaire
(C. Lacabaratz,
INSERM/P12)
JD. Lelièvre
M. Carriere
C. Chaise
S. Hue

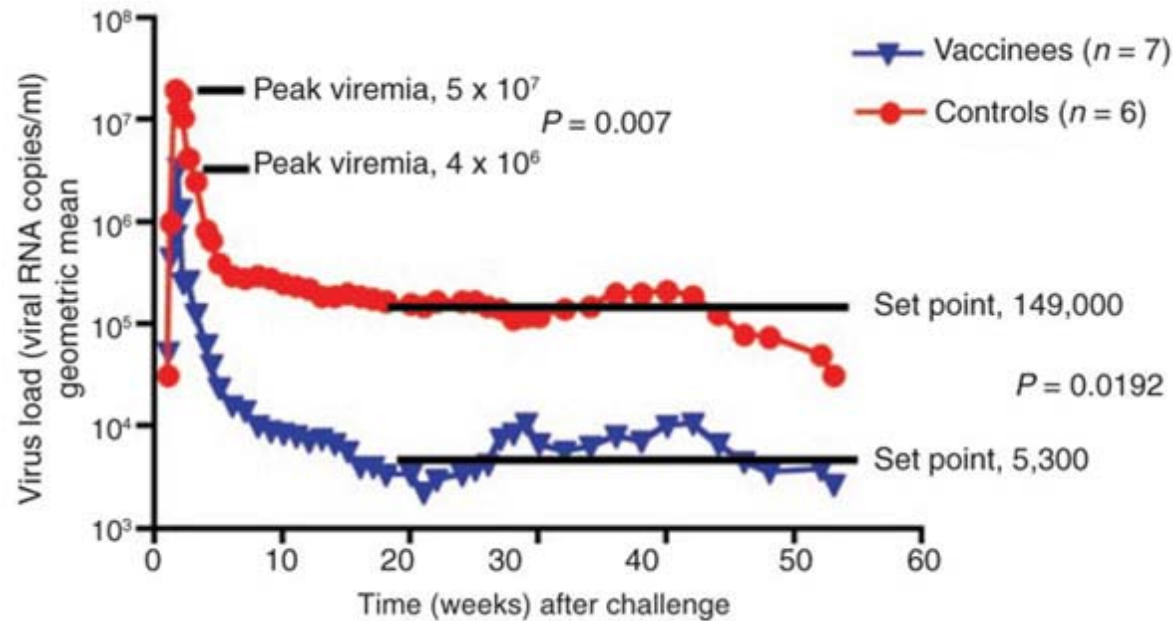
CTU
(JP. Aboulker, INSERM)
C. Durier
V. Meiffredy

Epitopes HIV
(B. Mailiere, CEA)
F. Castelli
A. Probs
1 technicien

Immunité muqueuse
(R. Seckaly,
INSERM P12)
H. Hocini



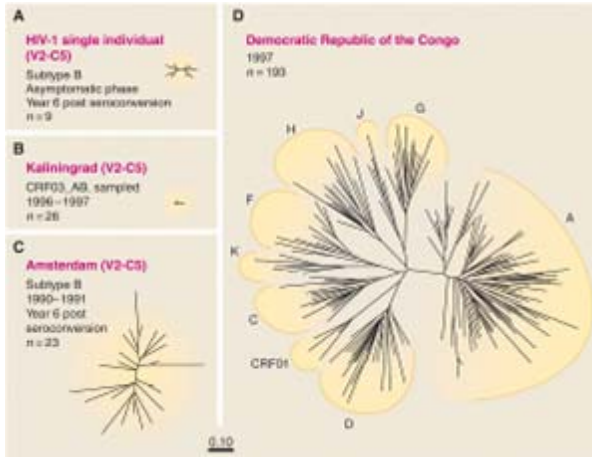
Une réponse lymphocytaire T CD8 isolée peut elle protéger?



Watkins DI et al, **Nature Medicine**, 2008

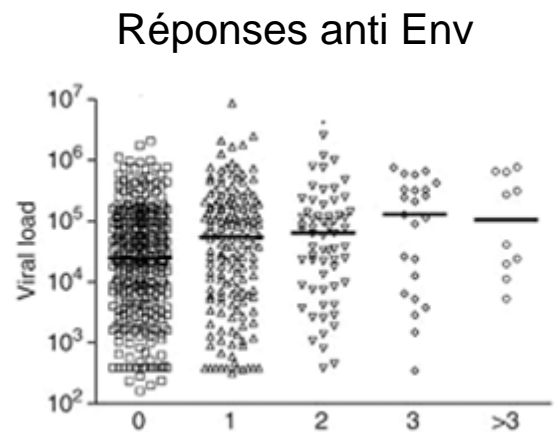
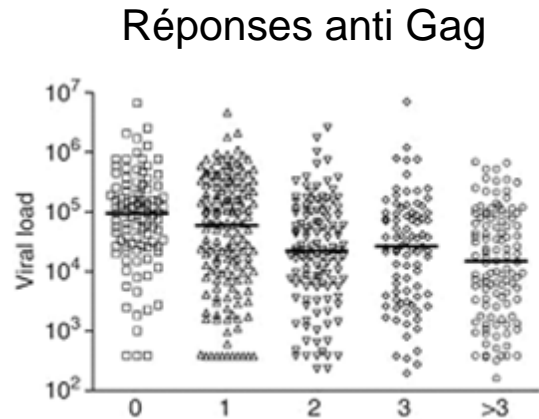
Meilleur contrôle de la charge virale chez singes
Rhésus Macaques vaccinés avec ADN – Ad5 (4 doses)
contenant Gag, Tat, Ref et Nef

Mieux définir les peptides VIH et le type de réponse T CD8+



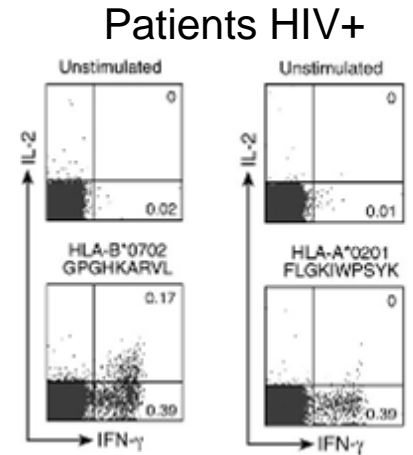
Walker et al **Science** 2008

*Choisir des épitopes
relativement conservés
(clades)*



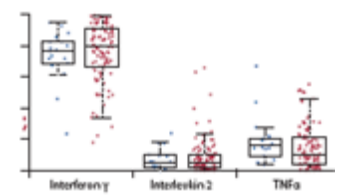
Kiepiela et al **Nature Medicine** 2007

*Donnant des réponses T CD8+
associées à un contrôle de la
maladie chez les sujets VH+*



Harari A et al **PNAS** 2007

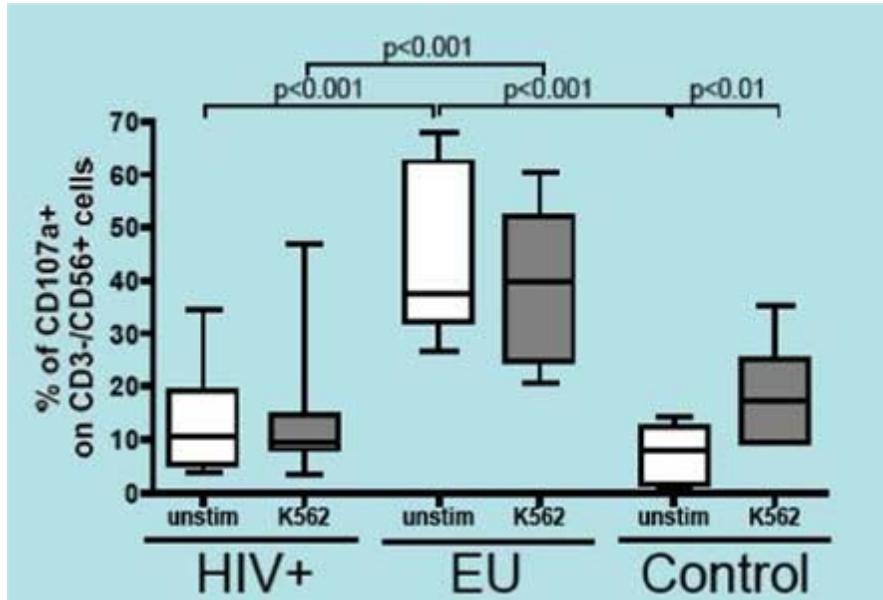
Essai STEP



Mc Elrath J et al **Lancet** 2008

*Donnant des réponses T
CD8+ polyfonctionnelles
(sécrétion IL2)*

Explorer le rôle de l'immunité innée



Scott-Algara D et al, *J Immunol*, 2003

Augmentation activité NK chez sujets vietnamiens exposés non infectés (EU)

Modulation expression récepteurs NK

Homozygotie pour KIR3DS1 --> protection



Vieillard V et al, *PNAS*, 2008

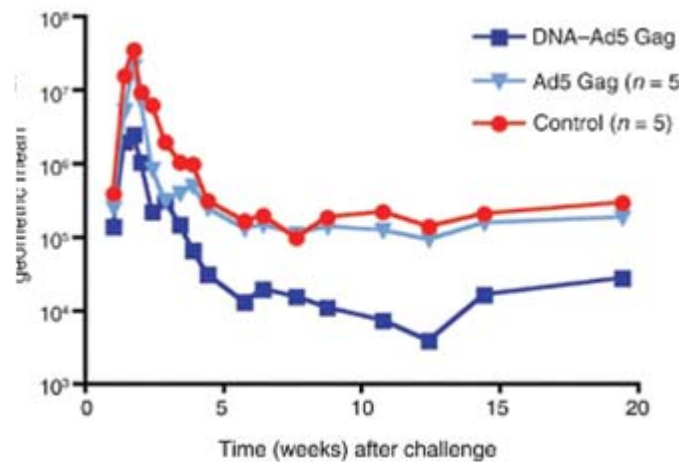
Macaques vaccinés avec gp41 puis infectés avec SHIV

gp41 induit sur CD4 expression de NKp44L
Destruction CD4 par NK

Anticorps anti gp41 bloque expression NKp44L et donc la mort des lymphocytes T CD4

Développer les stratégies de « prime - boost »

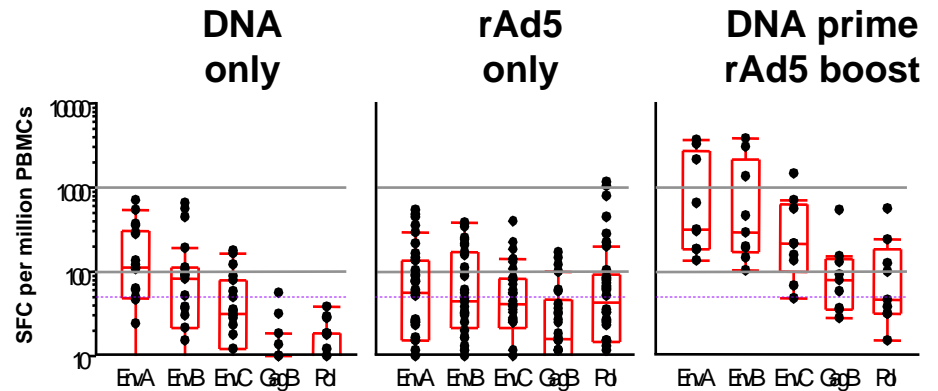
Modèle simien



Watkins DI et al, **Nature Medicine**, 2008

Contrôle de l'infection si association vaccin ADN et Ad5

Homme

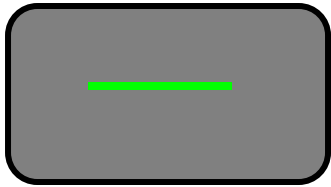


Cox KS, **J Virol**, 2008

Augmentation ampleur de la réponse et de la fonctionnalité (production d'IL2)

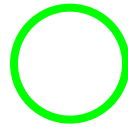
Nécessité d'associer deux vaccins « Prime boost »

Diversifier les vecteurs vaccinaux

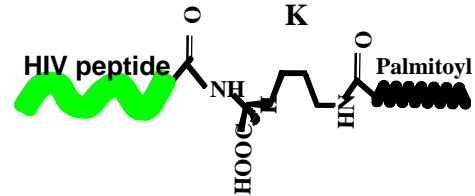


NYVAC (B/C)
MVA (B)

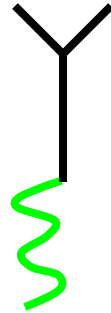
Ad5



ADN



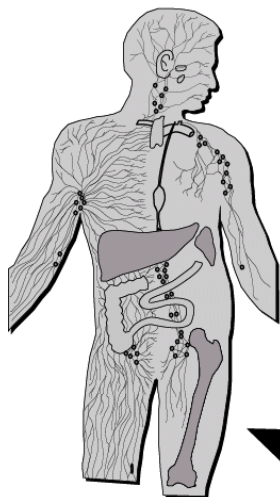
LIPO5



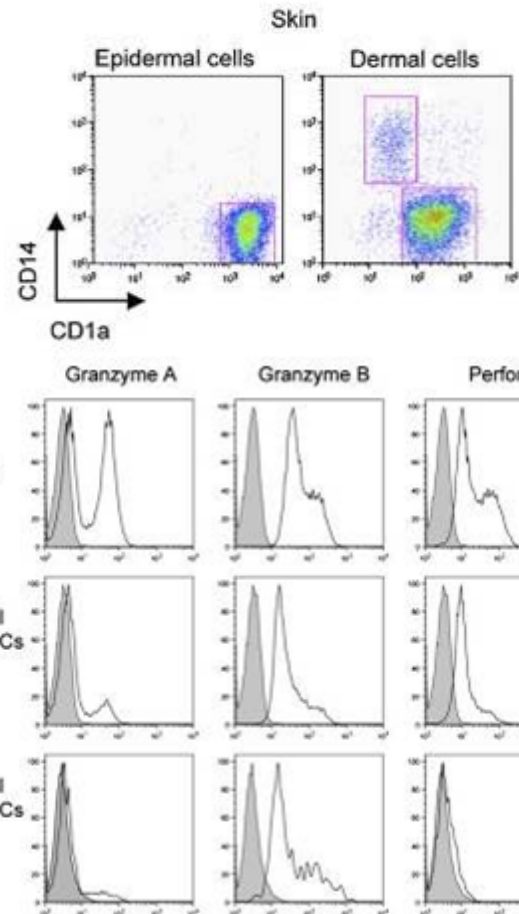
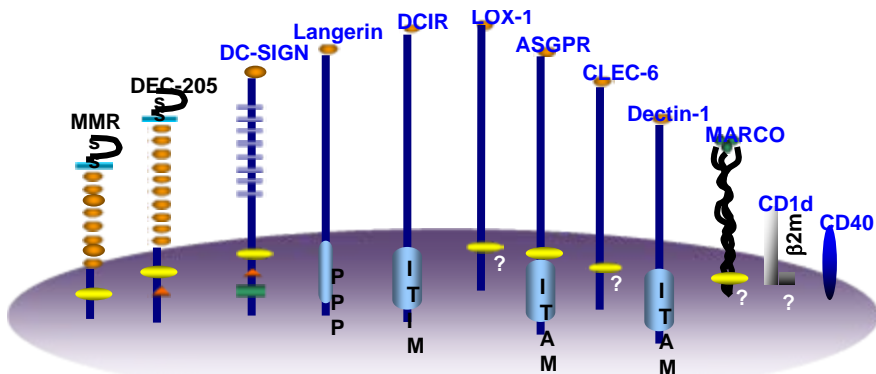
Peptide-anti-DC



Cibler les cellules dendritiques



Coupler les peptides VIH avec des anticorps dirigés contre différentes protéines présentes à la surface de certaines cellules dendritiques afin de les cibler plus spécifiquement



Klechevsky E, *Immunity*, 2008

Améliorer les modèles animaux

Rhesus macaques
ou cynomolgus



SIVmac 251
mixture

SHIV86.9P
(HIV/SIV)

SIVmac 239
clone

Modèle vaccinal simien - SHIV86.9P

Virus chimériques SIV avec protéines Env, Tat et Rev VIH1

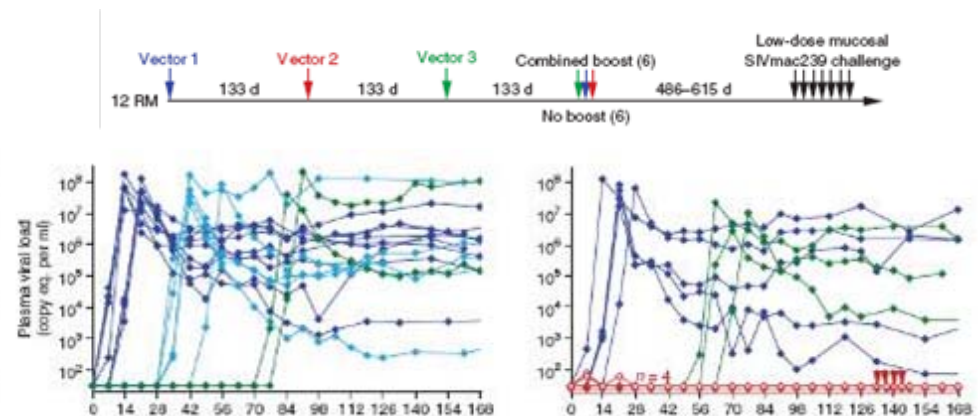
Limitations SHIV

1. Déplétion T CD4 très rapide différente du VIH1
2. Enveloppe VIH1 CXCR4 tropique
3. SHIV très sensible neutralisation par anticorps

Autres modèles : SIV

Limitations modèles SIV

1. Challenge viral intraveineux
2. Identité fréquente protéines du vaccin et du virus



Hansen SG, **Nature Medicine**, 2009

Poursuivre les essais de phases I/II chez l'Homme

Le réseau des volontaires de l'ANRS

Faire "acte de candidature" auprès de l'ANRS
Etre âgé de 21 à 54 ans
Passer un examen médical et psychologique
permet de déterminer qu'on est

- * séronégatif(ve) pour le VIH
- * en bonne santé
- * motivé(e) pour participer à un essai qui nécessite plusieurs mois de suivi
- * est à faible risque de contamination par le VIH

La sélection des candidats s'effectue en tenant compte de deux critères principaux :

- * Un critère comportemental..
- * Un critère psychologique et social.



Marseille (I. Poizot-Martin)

MP. Drogoul, F. Vion-Dury ,C .Farnarier

Nantes (B. Bonnet)

P. Morineau ,M. Audrain

Paris Cochin (O. Launay)

C .Desaint, Y. Henin

Paris Mondor (JD. Lelièvre)

C. Dumont, A Kontaratou

Paris Tenon (G. Pialoux)

L.Slama, C. Fontaine

Toulouse (L. Cuzin)

F. Balsarin, F. Nicot, J. Izopet



Programme vaccinal de l'ANRS

2007

2008

2009

2010

2011

2012



VAC 18 (HIV LIPO-5)

Recrutement (fin) vaccination (fin)

**Collaboration
Européenne
EUROVACC**

**VAC 20
(DNA/NYVAC)**

**VAC 21 (Phase 1)
(MVA + LIPO-5)**

**VAC 22 (Phase 2)
(MVA + LIPO-5)**

**VAC 23
(Anti-DC Gag/Nef)**


**VAC 24
(Anti-DC Gag/Pol/Nef)**

**Collaboration
Internationale
Baylor Institute
INSERM**


COHVAC



Définir de nouvelles stratégies de phase III

Current pathway 11–14 years	Phase I $N = 20-100$	Phase II $N = 250-500$	Phase IIB TOC $N = 1500^b$	Phase III $N = 2500-20000$
Population	Low risk	Low/high risk	High risk	High risk
				
Years	1–1.5	2.5	3.5–5 ^c	4–5 or more

Excler JL et al, **AIDS**, 2007

Accelerated pathway 8–9.5 years	Phase I $N = 100$	Phase II STOC $N = 950^d$	Phase III $N = 2500-20000$
Population	Low risk	High risk	High risk
			
Years	1–1.5	3 for go–no go	4–5 or more

Screening Test Of Concept

Seul end point = charge virale,
calcul des effectifs reposent sur la survenue de 30 infections en cours d'essai
et d'une réduction attendue de 1 log de la CV dans le groupe vaccin

AIDS 2009
VACCINE
PARIS • 19-22 OCTOBER

AIDS
VACCINE 2009
PARIS • 19-22 OCTOBER

CALL FOR ABSTRACTS • AWARDS AND SCHOLARSHIPS • PRELIMINARY PROGRAM • REGISTRATION • ACCOMMODATIONS

PLAN TO ATTEND THE 9TH ANNUAL AIDS VACCINE CONFERENCE
MONDAY, 19 OCTOBER – THURSDAY, 22 OCTOBER, 2009
MARRIOTT RIVE GAUCHE HOTEL AND CONFERENCE CENTER IN PARIS, FRANCE

