



Mise au point d'un vaccin préventif contre le VIH : Où en est la recherche?

Odile Launay

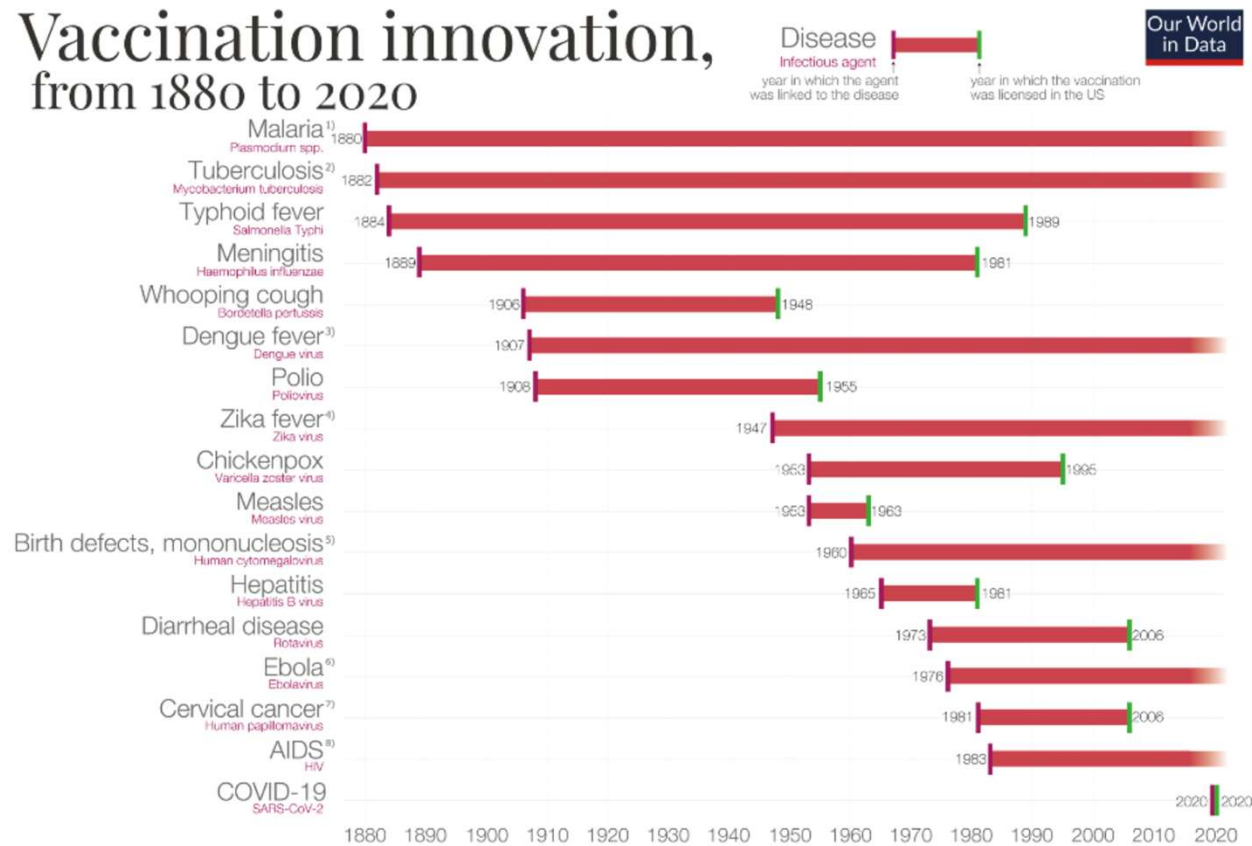
*Journées thématiques en Santé Sexuelle,
Paris, vendredi 16 mai 2025*

Liens d'intérêt 2020-2025

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Intervention ponctuelles :
 - Recherches/essais cliniques : MSD, GSK bio, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer, AstraZeneca, Moderna
 - Aides pour des recherches : MSD, GSK bio, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
 - Advisory Boards/DSMB : Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer, Moderna, MSD, Seqirus, AstraZeneca
 - Cours, formations : Pfizer, MSD, Sanofi Pasteur, AstraZeneca, Seqirus
- Intérêts indirects : aucun

Développement vaccinal

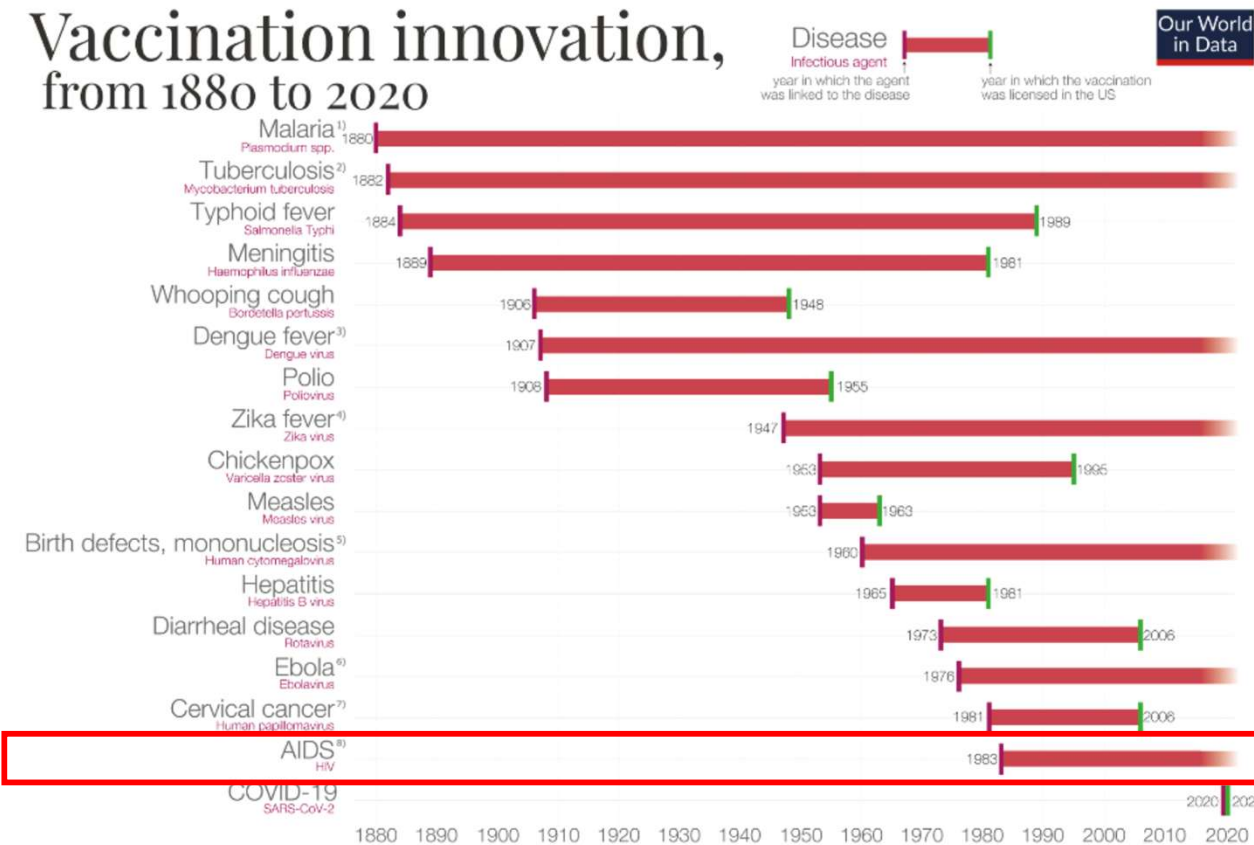
Vaccination innovation, from 1880 to 2020



1) - 2016 vaccine RTS,S undergoing pilot trials in select countries after being approved by European regulators in 2015.
 2) - The only approved vaccine is bacilli Calmette-Guérin (BCG), developed in 1921 but its efficacy in adults is variable. Other tuberculosis vaccines are currently in development.
 3) - 2016 partially effective vaccine CYD-TDV, sold under the brand name Dengvaxia.
 4) - Successful first human clinical trials of a vaccine against the virus in 2016. Only in 2016 did the WHO issue statements of concern about the zika virus' links to Guillain-Barré Syndrome (GBS) and microcephaly.
 5) - A number of vaccine candidates are under investigation.
 6) - 2016 VSV-EBOV vaccine in human clinical trials and allowed for use in emergency through the WHO 'Emergency Use Assessment and Listing' (EUAL).
 7) - Not all cervical cancers are caused by the HPV virus and the HPV vaccine can protect against other cancers caused by the HPV virus.
 8) - 2009 efficacy findings for vaccine candidate RV 144 has shown some promise. In stage III human trials.

Développement vaccinal

Vaccination innovation, from 1880 to 2020



2022: Paludisme, RTS,S

2019 : Dengue, Dengvaxia, 2022: Qdenga

2019: Ebola:
VIH: un vaccin sera t il un jour disponible?

1) - 2016 vaccine RTS,S undergoing pilot trials in select countries after being approved by European regulators in 2015.
 2) - The only approved vaccine is bacilli Calmette-Guérin (BCG), developed in 1921 but its efficacy in adults is variable. Other tuberculosis vaccines are currently in development.
 3) - 2016 partially effective vaccine CYD-TDV, sold under the brand name Dengvaxia.
 4) - Successful first human clinical trials of a vaccine against the virus in 2016. Only in 2016 did the WHO issue statements of concern about the zika virus' links to Guillain-Barré Syndrome (GBS) and microcephaly.
 5) - A number of vaccine candidates are under investigation.
 6) - 2016 VSV-EBOV vaccine in human clinical trials and allowed for use in emergency through the WHO 'Emergency Use Assessment and Listing' (EUAL).
 7) - Not all cervical cancers are caused by the HPV virus and the HPV vaccine can protect against other cancers caused by the HPV virus.
 8) - 2009 efficacy findings for vaccine candidate RV 144 has shown some promise. In stage III human trials.

VIH: données épidémiologiques 2020-2023



FICHE D'INFORMATION - JOURNÉE MONDIALE DU SIDA 2021

Statistiques mondiales sur le VIH

Personnes vivant avec le VIH

- En 2020, 37.7 millions [30.2 millions–45.1 millions] de personnes vivaient avec le VIH.
 - 36.0 millions [28.9 millions–43.2 millions] d'adultes.
 - 1.7 million [1.2 million–2.2 millions] d'enfants (0-14 ans).
 - 53 % de l'ensemble des personnes vivant avec le VIH sont des femmes et des filles.
- 84% [67–>98%] de toutes les personnes vivant avec le VIH connaissaient leur statut sérologique en 2020.
- Environ 6.1 millions [4.9 millions-7.3 millions] de personnes ne savaient pas qu'elles vivaient avec le VIH en 2020.

VIH: données épidémiologiques 2020-2023



FICHE D'INFORMATION - JOURNÉE MONDIALE DU SIDA 2021

Statistiques mondiales sur le VIH

Personnes vivant avec le VIH

- En 2020, 37,7 millions [30,2 millions–45,1 millions] de personnes
 - 36,0 millions [28,9 millions–43,2 millions] d'adultes.
 - 1,7 million [1,2 million–2,2 millions] d'enfants (0-14 ans).
 - 53 % de l'ensemble des personnes vivant avec le VIH sont
- 84% [67–>98%] de toutes les personnes vivant avec le VIH co-sérologique en 2020.
- Environ 6,1 millions [4,9 millions-7,3 millions] de personnes vivaient avec le VIH en 2020.

Personnes vivant avec le VIH

- En 2023, 39,9 millions de personnes [36,1-44,6 millions] vivaient avec le VIH dans le monde.
 - 38,6 millions [34,9-43,1 millions] d'adultes (15 ans ou plus).
 - 1,4 million [1,1-1,7 million] d'enfants (0-14 ans).
 - 53 % des personnes vivant avec le VIH étaient des femmes et des filles.
- 86 % [69->98 %] des personnes vivant avec le VIH connaissaient leur statut sérologique en 2023.
- Environ 5,4 millions de personnes ne savaient pas qu'elles vivaient avec le VIH en 2023.

VIH: données épidémiologiques 2020-2024



FICHE D'INFORMATION - JOURNÉE MONDIALE DU SIDA 2021

Statistiques mondiales sur le VIH

Personnes vivant avec le VIH

- En 2020, 37.7 millions [30.2 millions–45.1 millions] de personnes
 - 36.0 millions [28.9 millions–43.2 millions] d'adultes.
 - 1.7 million [1.2 million–2.2 millions] d'enfants (0-14 ans).
 - 53 % de l'ensemble des personnes vivant avec le VIH sont
- 84% [67–>98%] de toutes les personnes vivant avec le VIH co-sérologique en 2020.
- Environ 6.1 millions [4.9 millions-7.3 millions] de personnes vivaient avec le VIH en 2020.

1.5 million [1.0 million–2.0 millions] de personnes sont devenues nouvellement infectées par le VIH en 2020.

- **1,3 million** [1-1,7 million] de personnes ont été infectées par le VIH en 2023.

Personnes vivant avec le VIH

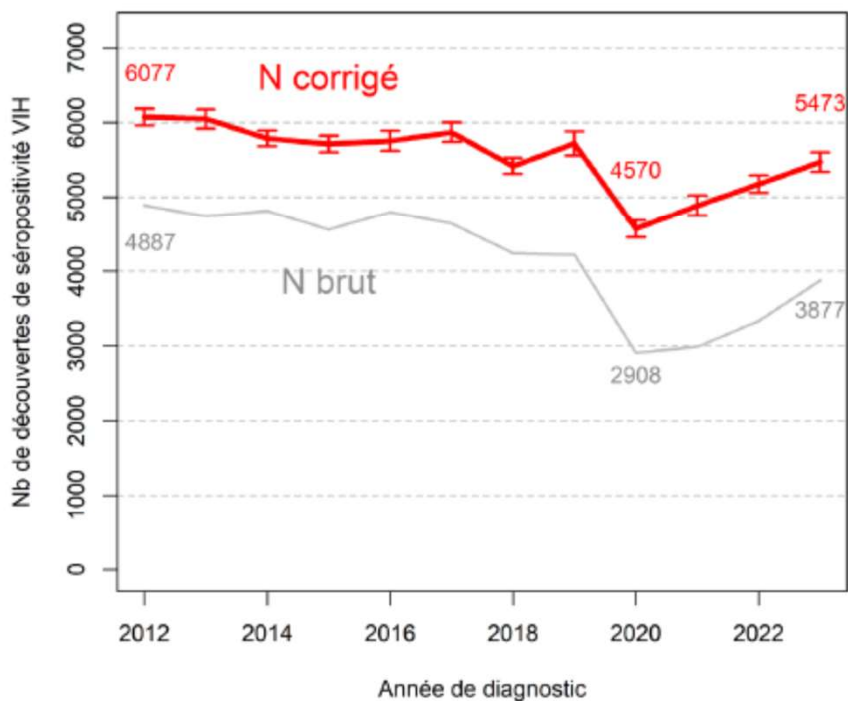
- En 2023, 39,9 millions de personnes [36,1-44,6 millions] vivaient avec le VIH dans le monde.
 - 38,6 millions [34,9-43,1 millions] d'adultes (15 ans ou plus).
 - 1,4 million [1,1-1,7 million] d'enfants (0-14 ans).
 - 53 % des personnes vivant avec le VIH étaient des femmes et des filles.
- 86 % [69->98 %] des personnes vivant avec le VIH connaissaient leur statut sérologique en 2023.
- Environ 5,4 millions de personnes ne savaient pas qu'elles vivaient avec le VIH en 2023.

VIH: données épidémiologiques françaises

Date de publication : 11 octobre 2024

ÉDITION NATIONALE

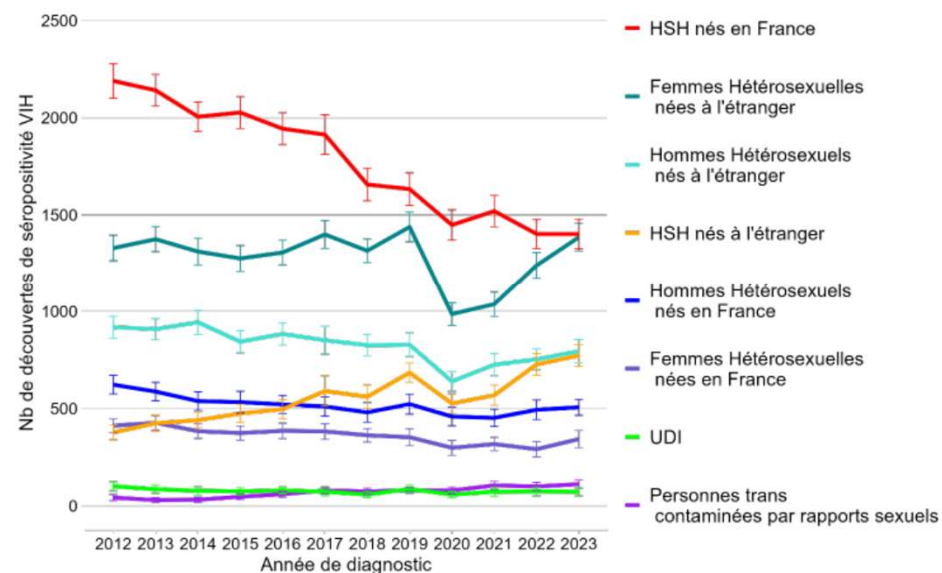
Figure 4. Nombre de découvertes de séropositivité VIH, France, 2012-2023



Source : Santé publique France, DO VIH, données au 30/06/2024 (nombres bruts et nombres corrigés)

Surveillance du VIH et des IST bactériennes en France en 2023

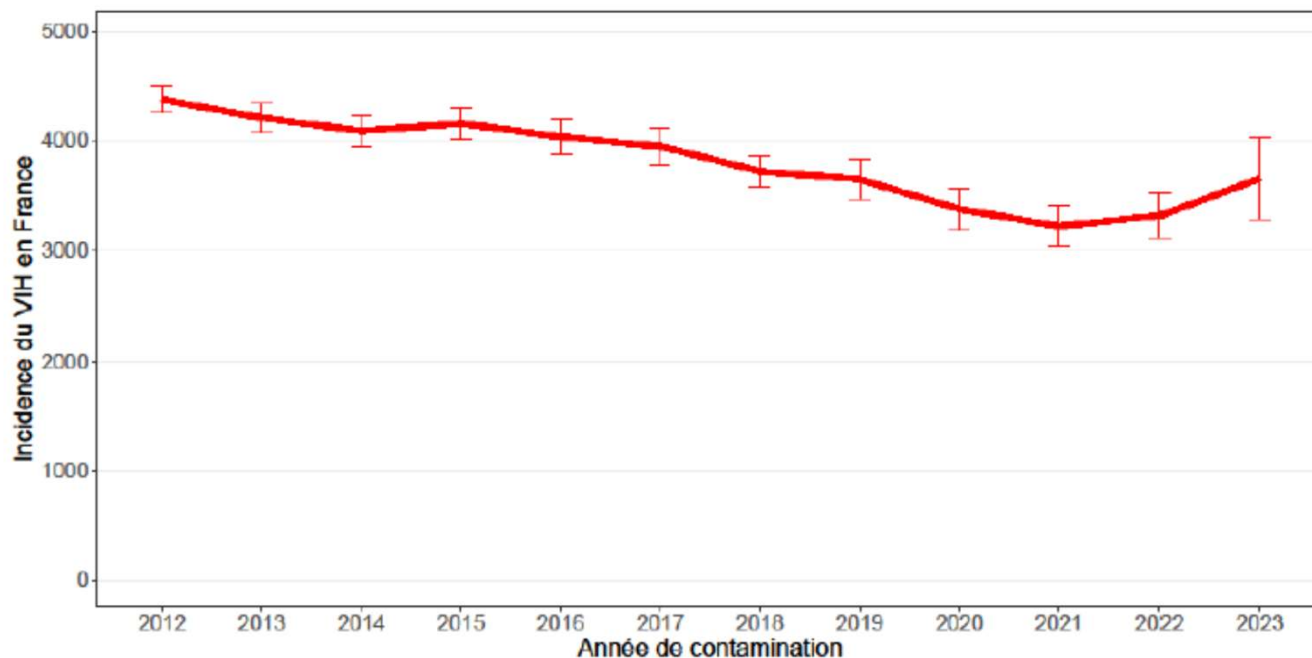
Figure 5. Nombre de découvertes de séropositivité VIH par population*, France, 2012-2023



VIH: données épidémiologiques françaises

Surveillance du VIH et des IST bactériennes en France en 2023

Figure 10. Estimation du nombre total de contaminations par le VIH en France, France, 2012-2023



Le besoin d'améliorer la
prévention reste important

VIH: données épidémiologiques françaises

Date de publication : 11 octobre 2024

ÉDITION NATIONALE

Surveillance du VIH et des IST bactériennes en France en 2023

Figure 10. Estimation du nombre total de contaminations par le VIH en France, France, 2012-2023

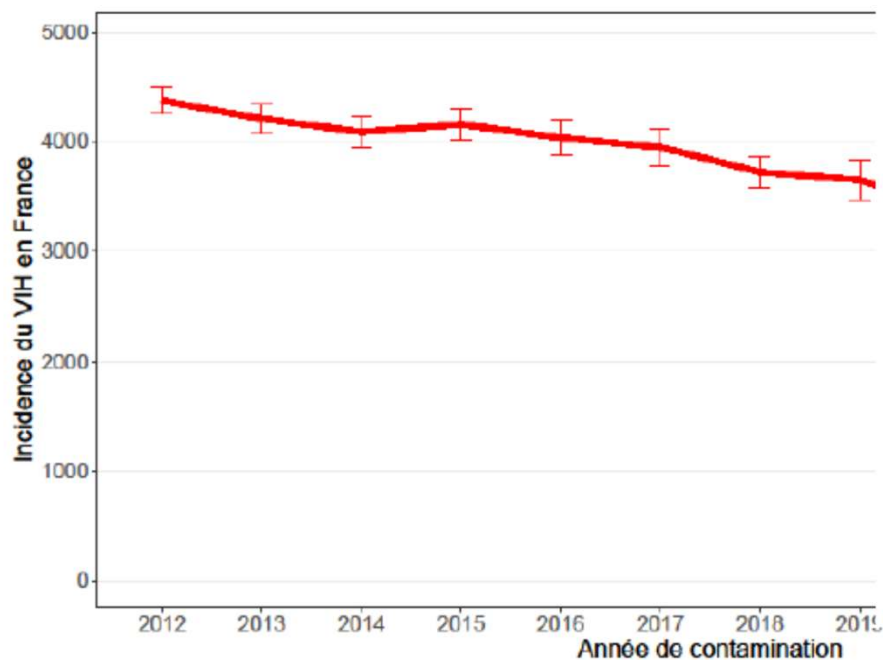
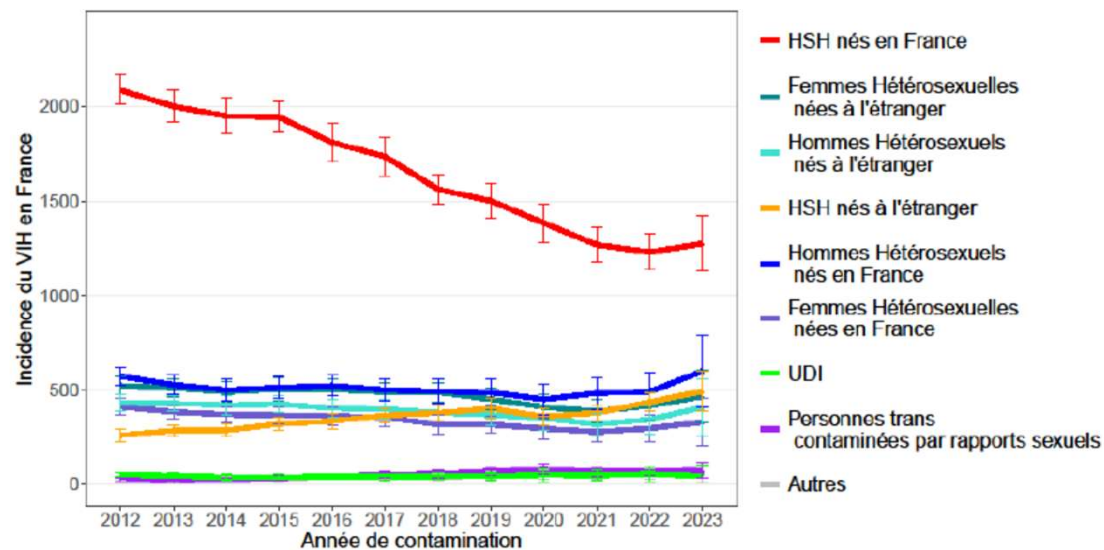


Figure 11. Estimation du nombre de contaminations par le VIH en France par population*, France, 2012-2023



Vaccin VIH: de nombreux challenges

- **Le(les) virus:**

- Grande diversité virale intra- et inter-individuelle : nombreux variants (20% sur les protéines conservées, jusqu'à 30% sur l'enveloppe)
- Différentes voies de transmission: nécessité d'induire une immunité muqueuse et systémique
- Échappement au système immunitaire: évasion virale aux réponses humorales et cellulaires
- Corrélats de protection mal connus (anticorps neutralisants, réponse T)
- Infection de cellules à longue demi-vie et réservoirs anatomiques: réservoirs viraux latents d'installation rapide

- **Les modèles pré cliniques**

- **La démonstration de l'efficacité des vaccins VIH de plus en plus difficile (bras comparateur SOC)**

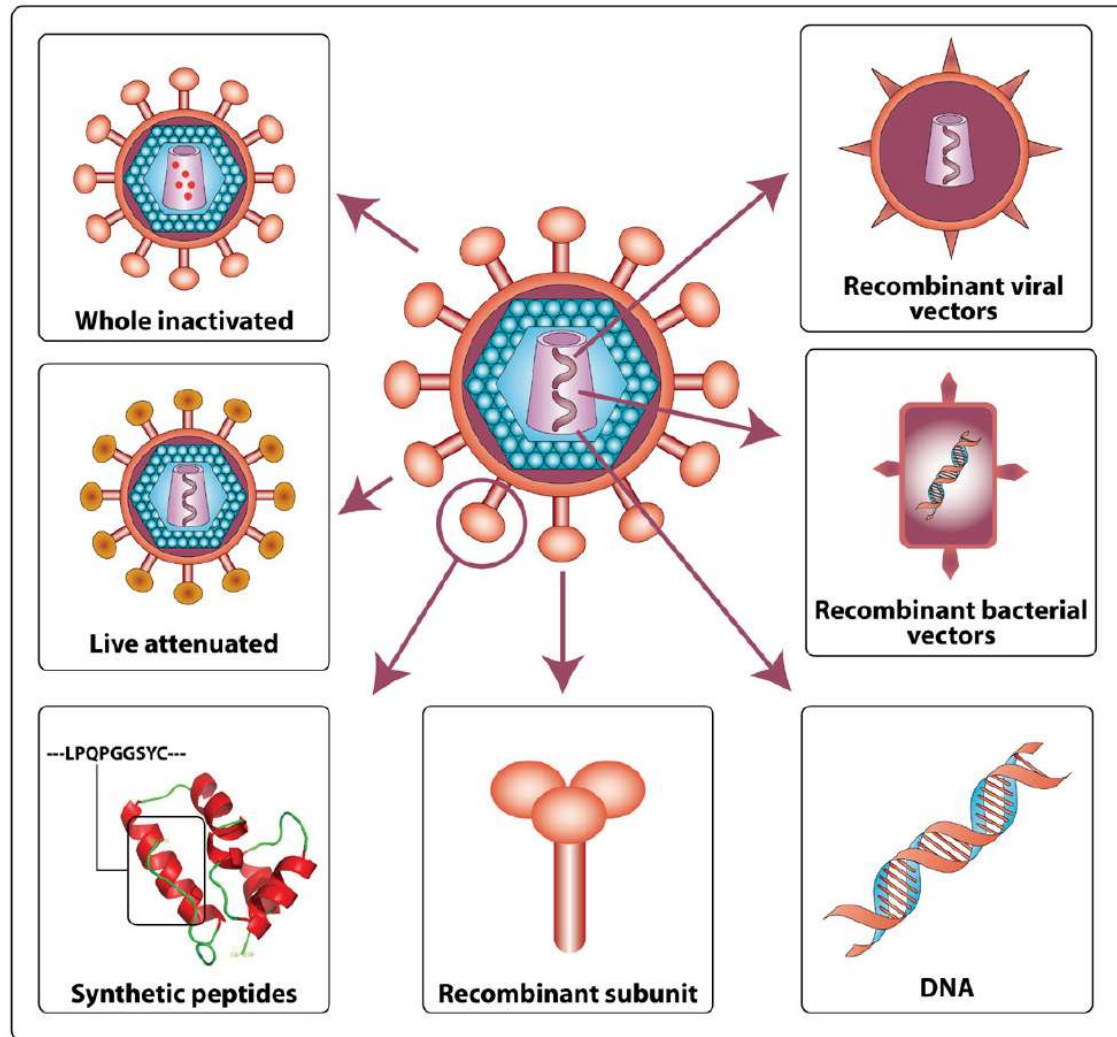
- Autres modes de prévention (PrEP, PEP, anticorps monoclonaux)
- Grande efficacité des ARV sur la transmission (TASP)

Vaccin VIH: de nombreux challenges

- **Le(les) virus:**
 - Grande diversité virale intra- et inter-individuelle : nombreux variants (20% sur les protéines conservées, jusqu'à 30% sur l'enveloppe)
 - Différentes voies de transmission: nécessité d'induire une immunité muqueuse et systémique
 - Échappement au système immunitaire: évasion virale aux réponses humorales et cellulaires
 - Corrélats de protection mal connus (anticorps neutralisants, réponse T)
 - Infection de cellules à longue demi-vie et réservoirs anatomiques: réservoirs viraux latents d'installation rapide
- **Les modèles pré cliniques**
- **La démonstration de l'efficacité des vaccins VIH de plus en plus difficile (bras comparateur SOC)**
 - Autres modes de prévention (PrEP, PEP, anticorps monoclonaux)
 - Grande efficacité des ARV sur la transmission (TASP)

Désinvestissement de l'industrie pharmaceutique

Candidats vaccins VIH: plateformes vaccinales



Vaccins VIH: neuf essais d'efficacité (phases 2b ou 3): 1 seul positif

	Phase	Vaccine description	Clinical trial number	Year of results	Efficacy (primary outcome)
VAX 003	3	AIDSVAX B/E (subtype B MN and CRF01_AE CM244) Gp120 protein subunits in alum	NCT00006327	2003	No efficacy
VAX 004	3	AIDSVAX B/B (MN and GNE8 subtype B) Gp120 protein subunits in alum	NCT00002441	2003	No efficacy
HVTN 502	2b	Adenovirus type 5 expressing Clade B gag, pol, and nef	NCT00095576	2007	No efficacy
HVTN 503	2lb	Adenovirus type 5 expressing Clade B gag, pol, and nef	NCT00413725	2007	No efficacy
RV 144	3	ALVAC-HIV (recombinant canarypox vector) vCP1521 expressing subtype E gp120 linked to the transmembrane anchoring portion of Gp41 and gag and protease plus AIDSVAX B/E Gp120 in alum	NCT00223080	2009	31.2%*
HVTN 505	2	DNA expressing HIV-1 subtype B gag, pol, and nef, and env from subtypes A, B, and C plus adenovirus type 5 expressing subtype B gag, pol, and env A, B, and C	NCT00865566	2013	No efficacy
HVTN 702	2b/3	Canarypox vector expressing clade C env, gag, and pro plus bivalent clade C Gp120 protein subunit with MF59 adjuvant	NCT02968849	2020	No efficacy
HVTN 705	2b	Tetravalent adenovirus type 26 vector expressing mosaic env, gag, and pol plus clade C Gp140 subunit protein with alum	NCT03060629	2021	No efficacy
HVTN 706	3	Tetravalent adenovirus type 26 vector expressing mosaic env, gag, and pol plus bivalent mosaic or clade C Gp140 subunit proteins with alum adjuvant	NCT03964415	2023	No efficacy

Alum=aluminium. *Post-hoc analysis result p=0.04.

Table 2: Completed HIV-1 clinical efficacy trials 1998–2023

Vaccin VIH: principaux essais

- **Protéines recombinantes (gp120) adjuvantées ALUM**
 - 2 essais conduits en Thaïlande et aux USA-Canada-Pays bas, populations à risque
 - Résultats en 2003 : échec

Kim J et al. *Journal of the International AIDS Society* 2021, 24(57):e25793
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25793/full> | <https://doi.org/10.1002/jia2.25793>



REVIEW

Current approaches to HIV vaccine development: a narrative review

Jiae Kim^{1,2}, Sandhya Vasan^{1,2}, Jerome H. Kim³ and Julie A. Ake^{1,5}

Table 1. Summary of HIV vaccine efficacy trials

Study	Immunogen	Adjuvant	Schedule	Location/study population	Date	Efficacy
VAX003 (NCT00006327)	AIDSVAX B/E (subtype B - MN; subtype AE - A244 rgp120)	Aluminium hydroxide	M 0/1/6/12/18/24/30	Thailand/persons who inject drugs	March 1999 to August 2000	No
VAX004 (NCT00002441)	AIDSVAX B/B (subtype B - MN and GNE8 rgp120)	Aluminium hydroxide	M 0/1/6/12/18/24/30	North America, Netherlands/MSM and high-risk women	2001 to 2003	No
STEP HVTN 502	Ad5 expressing subtype B Gag (CAM-1), Pol (IIIIB), Nef (JR-FL)		M 0/1/2/6	Americas, Australia/MSM and high-risk heterosexual men and women	December 2004 to March 2007	No
Phambili HVTN 503 (NCT00413725)	Ad5 expressing subtype B Gag (CAM-1), Pol (IIIIB), Nef (JR-FL)		M 0/1/2/6	Republic of South Africa/ heterosexual men and women	January 2007 to September 2007	No
RV144 (NCT00223080)	ALVAC-HIV (vCP1521) expressing Gag and Pro (subtype B LAI), CRF01_AE gp120 (92TH023) linked to transmembrane anchoring portion of gp41 (LAI)	Aluminium hydroxide	M 0/1/3/6	Thailand/relatively low-risk men and women	October 2003 to July 2009	Yes - 31%
HVTN 505 (NCT00865566)	6 DNA plasmids - subtype B Gag, Pol, Nef and subtypes A, B and C Env 4 rAd5 vectors - subtype B Gag/Pol and subtypes A, B and C Env		D 0/28/56/168	USA/Ad5 seronegative MSM	May 2009 to October 2017	No

Premiers essais de phase 3: protéine d'enveloppe monomérique

Essai	Date	Candidats vaccins	Pays	Populations	Cible immunologique	Taux d'infections
Vax004	1998-2002	gp120 (B/B) x 7 inj	Etats-Unis, Canada, Pays-Bas	5403 HRTS	Anticorps	6.7% groupe vaccinés 7.0% groupe placebo
Vax 003	1999-2002	gp120 (B/E) x 7 inj	Thaïlande	2546 UDI	Anticorps	8.4 % chez les vaccinés 8.3 % groupe placebo

Premiers vaccins VIH, basés sur la gp120, glycoprotéines d'enveloppe recombinantes

Forte immunogénicité mais anticorps non neutralisants: échecs

Vaccin VIH: principaux essais

- **Protéines recombinantes (gp120) adjuvantées ALUM**
 - Essais conduits en Thaïlande et USA, populations à risque
 - Echec
- **Vaccins vectorisés Ad5 exprimant Gag, Pol et Nef**
 - Essais conduits en Amérique et en Australie (STEP), et Afrique du Sud (Phambili)
 - population à risque,
 - **Augmentation du risque d'infection chez les vaccinés**
 - Ad5 T CD4.
 - Problème d'une immunité pré existante

Kim J et al. *Journal of the International AIDS Society* 2021, 24(57):e25793
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25793> | <https://doi.org/10.1002/jia2.25793>



REVIEW

Current approaches to HIV vaccine development: a narrative review

Jiae Kim^{1,2}, Sandhya Vasan^{1,2}, Jerome H. Kim³ and Julie A. Ake^{1,5}

Table 1. Summary of HIV vaccine efficacy trials

Study	Immunogen	Adjuvant	Schedule	Location/study population	Date	Efficacy
VAX003 (NCT00006327)	AIDSVAX B/E (subtype B - MN; subtype AE - A244 rgp120)	Aluminium hydroxide	M 0/1/6/12/18/24/30	Thailand/persons who inject drugs	March 1999 to August 2000	No
VAX004 (NCT00002441)	AIDSVAX B/B (subtype B - MN and GNE8 rgp120)	Aluminium hydroxide	M 0/1/6/12/18/24/30	North America, Netherlands/MSM and high-risk women	2001 to 2003	No
STEP HVTN 502	Ad5 expressing subtype B Gag (CAM-1), Pol (IIIB), Nef (JR-FL)		M 0/1/2/6	Americas, Australia/MSM and high-risk heterosexual men and women	December 2004 to March 2007	No
Phambili HVTN 503 (NCT00413725)	Ad5 expressing subtype B Gag (CAM-1), Pol (IIIB), Nef (JR-FL)		M 0/1/2/6	Republic of South Africa/ heterosexual men and women	January 2007 to September 2007	No
RV144 (NCT00223080)	ALVAC-HIV (vCP1521) expressing Gag and Pro (subtype B LAI), CRF01_AE gp120 (92TH023) linked to transmembrane anchoring portion of gp41 (LAI) AIDSVAX B/E	Aluminium hydroxide	M 0/1/3/6	Thailand/relatively low-risk men and women	October 2003 to July 2009	Yes - 31%
HVTN 505 (NCT00865566)	6 DNA plasmids - subtype B Gag, Pol, Nef and subtypes A, B and C Env 4 rAd5 vectors - subtype B Gag/Pol and subtypes A, B and C Env		D 0/28/56/168	USA/Ad5 seronegative MSM	May 2009 to October 2017	No

Les essais STEP et PHAMBILI: vaccins vectorisés

Essai	Date	Candidats vaccins	Pays	Populations	Cible immunologique	Taux d'infections
Step	2004-2007	rAd5 (gag,pol,nef) (B) x 3 inj	Amérique (Nord et Sud) Australie.	3000 HRTS	Lymphocytes T CD8+	4.6% groupe vaccinés 3,1% groupe placebo P= 0.07
Phambili	2007	rAd5 (gag,pol,nef) (B) x 3 inj	Afrique du Sud	801 HRTS	Lymphocytes T CD8+	8.4% groupe vaccinés 7% groupe placebo

Premiers vaccins vectorisés

Augmentation du risque d'infection chez les vaccinés

Vaccins*

MRK Ad5 HIV-1 sous-type B Gag/Pol/Nef
3 injections (Ad5 vs placebo 1:1) J0, S4, S26

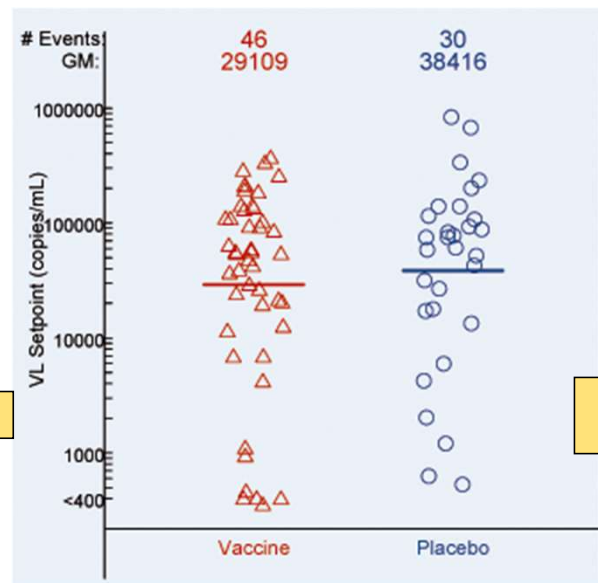
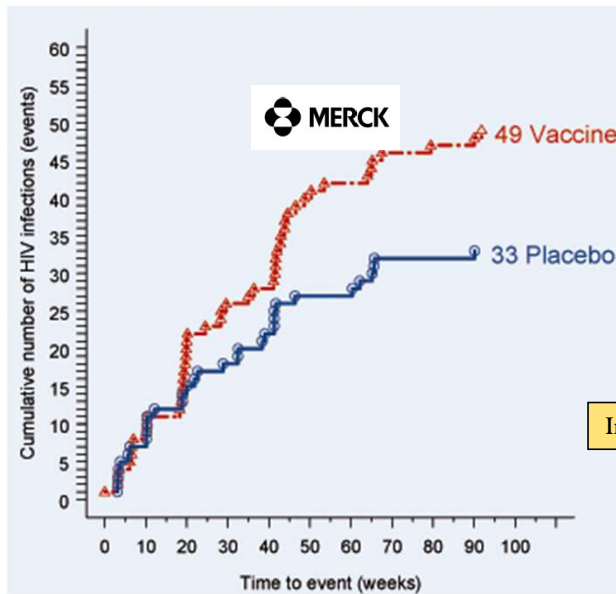
Pays

Australie, Canada, USA, Brésil, Haïti, Jamaïca, Pérou, Porto-Rico,
 République dominicaine

Population à haut risque sexuel = 3000

End-points

Nombre d'infections (M6)
Charge virale VIH (3 mois post-infection)



Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial



Susan P Buchbinder, Devan V Mehrotra, Ann Duerr, Daniel W Fitzgerald, Robin Mogg, David Li, Peter B Gilbert, Javier R Lama, Michael Marmor, Carlos del Rio, Juliana McElrath, Danilo R Casimiro, Keith M Gottesdiener, Jeffrey A Chodakewitz, Lawrence Corey, Michael N Robertson, and the Step Study Protocol Team*

Vaccins*

MRK Ad5 HIV-1 sous-type B Gag/Pol/Nef
3 injections (Ad5 vs placebo 1:1) J0, S4, S26

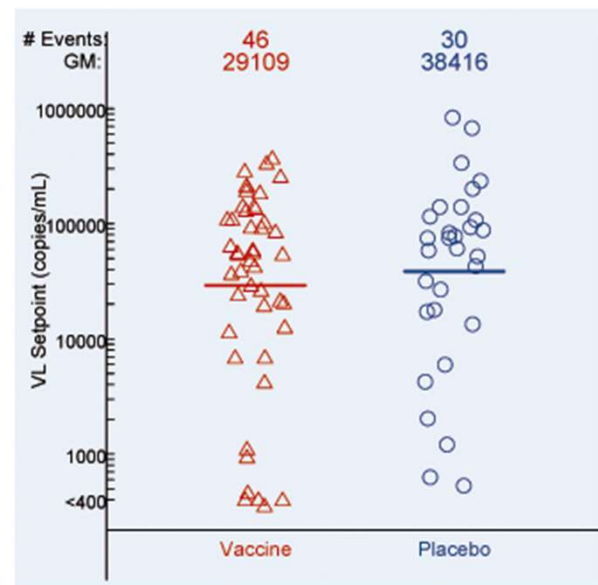
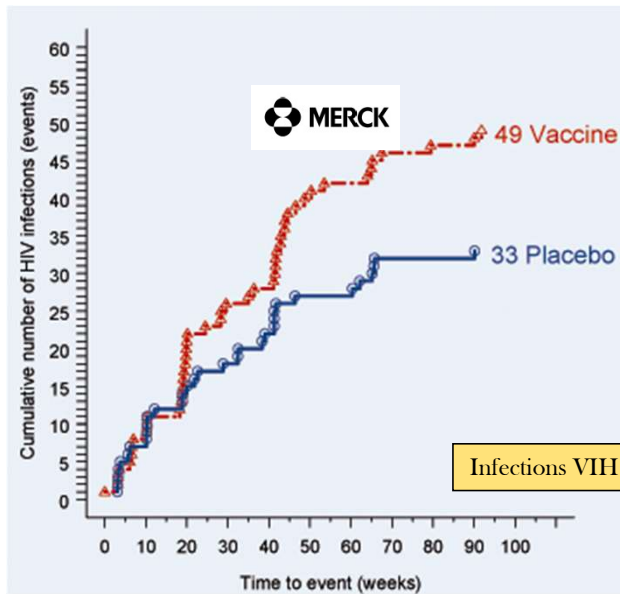
Pays

Australie, Canada, USA, Brésil, Haïti, Jamaïca, Pérou, Porto-Rico,
République dominicaine

Population à haut risque sexuel = 3000

End-points

Nombre d'infections (M6)
Charge virale VIH (3 mois post-infection)



Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial

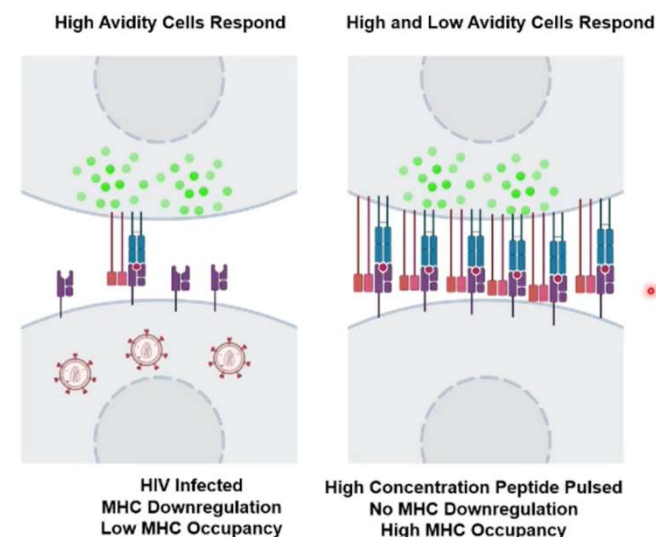
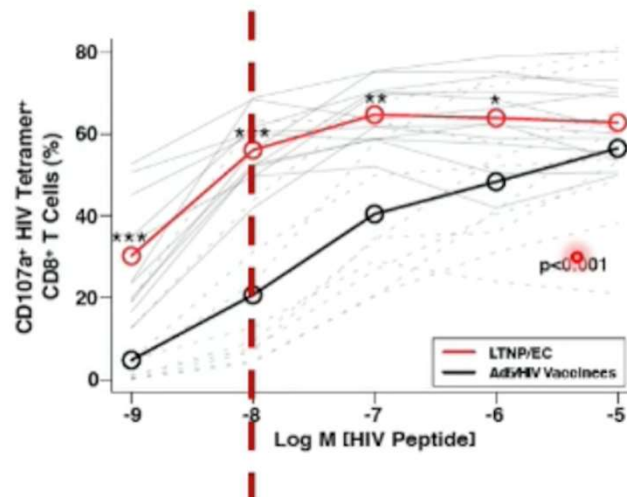
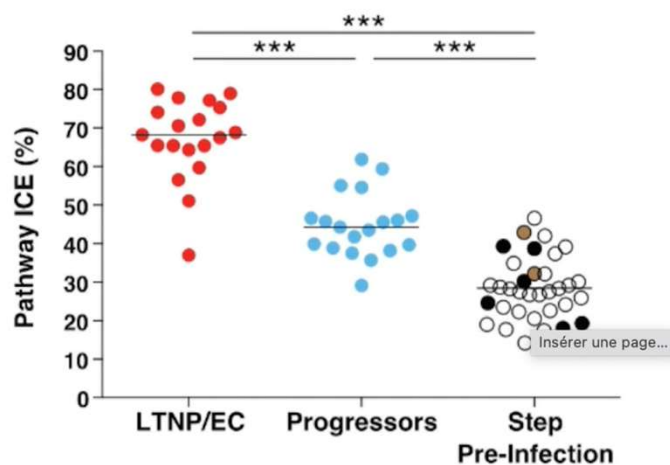


Susan P Buchbinder, Devan V Mehrotra, Ann Duerr, Daniel W Fitzgerald, Robin Mogg, David Li, Peter B Gilbert, Javier R Lama, Michael Marmor, Carlos del Rio, M Juliana McElrath, Danilo R Casimiro, Keith M Gottesdiener, Jeffrey A Chodakewitz, Lawrence Corey, Michael N Robertson, and the Step Study Protocol Team*

1. L'échec n'était pas associé à un manque d'immunogénicité

2. Analyse a posteriori : plus grand nombre d'infections VIH chez les vaccinés par rapport aux sujets ayant reçu un placebo chez les hommes qui avaient des anticorps neutralisants Ad5 et/ou qui n'étaient pas circoncis, avec un risque associé au vaccin qui a diminué avec le temps après vaccination.

Inefficacité des réponses T CD8 essai STEP



Connors M , *HIVR4P*, 2024, Lima, Pérou.

Réponses lymphocytaire T CD8 plus faibles que celles des Elite Controllers en terme de réponse susceptibles de tuer les cellules infectées (granzyme, perforine).

D'autre part les tests réalisés in vivo sont effectués avec des concentrations peptidiques qui ne reflètent pas les problématiques de faible expression des MHC in vivo

Essai PHAMBILI

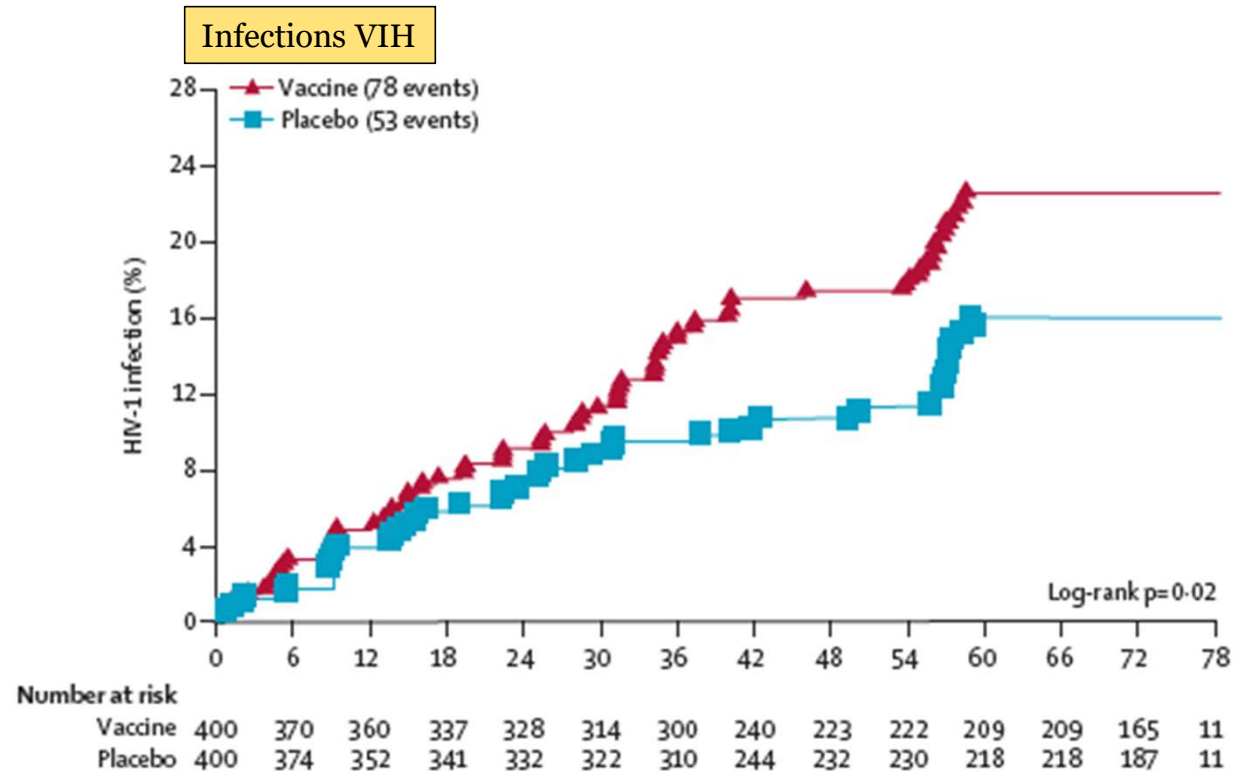
Pays : Afrique du Sud
 Populations à haut risque
 Arrêt préliminaire devant les résultats de l'essai STEP

Vaccins

MRK Ad5 HIV-1 subtype B
 Gag/Pol/Nef
 3 injections (Ad5 vs placebo 1:1) J1, S4, S26

End-points

Nombre d'infections (M6)
 Charge virale (3 mois post-infection)



Le suivi des participants a confirmé un risque accru d'infection à VIH chez les hommes non circoncis

Gray G et al, *Lancet Infectious diseases*, 2014, doi: 10.1016/S1473-3099(11)70098-6.

Vaccin VIH: principaux essais

- Essai RV144 Thai: **seul essai montrant une efficacité chez l'homme**
- Schéma hétérologue associant :
 - Un vaccin vectorisé vCP1521 (ALVAC)
 - Une protéine recombinante bivalente adjuvantée
- Efficacité Vaccinale
 - à 12 mois : 60%
 - à 3,5 ans: 31%

Kim J et al. *Journal of the International AIDS Society* 2021, 24(5):e25793
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25793/full> | <https://doi.org/10.1002/jia2.25793>



REVIEW

Current approaches to HIV vaccine development: a narrative review

Jiae Kim^{1,2}, Sandhya Vasan^{1,2}, Jerome H. Kim³ and Julie A. Ake^{1,5}

Table 1. Summary of HIV vaccine efficacy trials

Study	Immunogen	Adjuvant	Schedule	Location/study population	Date	Efficacy
VAX003 (NCT00006327)	AIDSVAX B/E (subtype B - MN; subtype AE - A244 rgp120)	Aluminium hydroxide	M 0/1/6/12/18/24/30	Thailand/persons who inject drugs	March 1999 to August 2000	No
VAX004 (NCT00002441)	AIDSVAX B/B (subtype B - MN and GNE8 rgp120)	Aluminium hydroxide	M 0/1/6/12/18/24/30	North America, Netherlands/MSM and high-risk women	2001 to 2003	No
STEP HVTN 502	Ad5 expressing subtype B Gag (CAM-1), Pol (IIB), Nef (JR-FL)		M 0/1/2/6	Americas, Australia/MSM and high-risk heterosexual men and women	December 2004 to March 2007	No
Phambili HVTN 503 (NCT00413725)	Ad5 expressing subtype B Gag (CAM-1), Pol (IIB), Nef (JR-FL)		M 0/1/2/6	Republic of South Africa/ heterosexual men and women	January 2007 to September 2007	No
RV144 (NCT00223080)	ALVAC-HIV (vCP1521) expressing Gag and Pro (subtype B LAI), CRF01_AE gp120 (92TH023) linked to transmembrane anchoring portion of gp41 (LAI) AIDSVAX B/E	Aluminium hydroxide	M 0/1/3/6	Thailand/relatively low-risk men and women	October 2003 to July 2009	Yes - 31%
HVTN 505 (NCT00865566)	6 DNA plasmids - subtype B Gag, Pol, Nef and subtypes A, B and C Env 4 rAd5 vectors - subtype B Gag/Pol and subtypes A, B and C Env		D 0/28/56/168	USA/Ad5 seronegative MSM	May 2009 to October 2017	No

Vaccin VIH: RV144

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

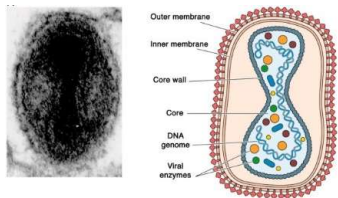
ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 3, 2009

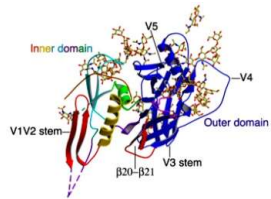
VOL. 361 NO. 23

Vaccination with ALVAC and AIDSVAX
to Prevent HIV-1 Infection in Thailand

Supachai Rerks-Ngarm, M.D., Punnee Pitisuttithum, M.D., D.T.M.H., Sorachai Nitayaphan, M.D., Ph.D.,



ALVAC-HIV®
(gag, pol, env E)



AIDSVax®
(gp120 (B/E))

Population

16 395 volontaires en Thaïlande

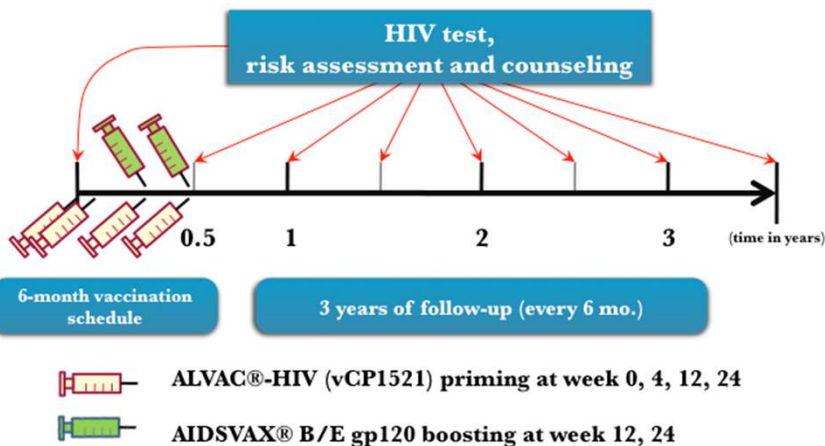
Objectifs principaux

➤ Protection

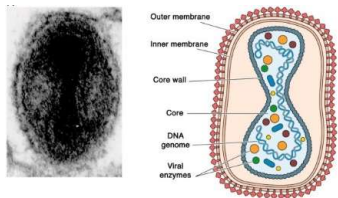
Design de l'étude pour obtenir une *protection de 50 %* chez les vaccinés

➤ Contrôle de la charge virale

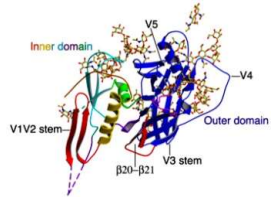
Design de l'étude pour obtenir une *diminution de 0.4 Log10 de la CV VIH* chez les vaccinés infectés



Vaccin VIH: RV144

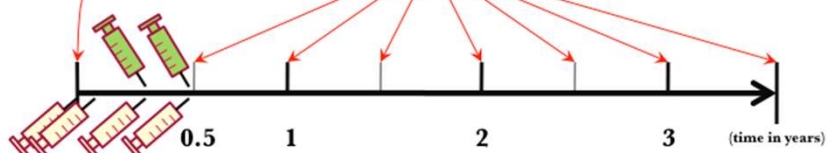


ALVAC-HIV®
(gag, pol, env E)



AIDSVax®
(gp120 (B/E))

HIV test,
risk assessment and counseling



6-month vaccination schedule

3 years of follow-up (every 6 mo.)

ALVAC®-HIV (vCP1521) priming at week 0, 4, 12, 24

AIDSVAX® B/E gp120 boosting at week 12, 24

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

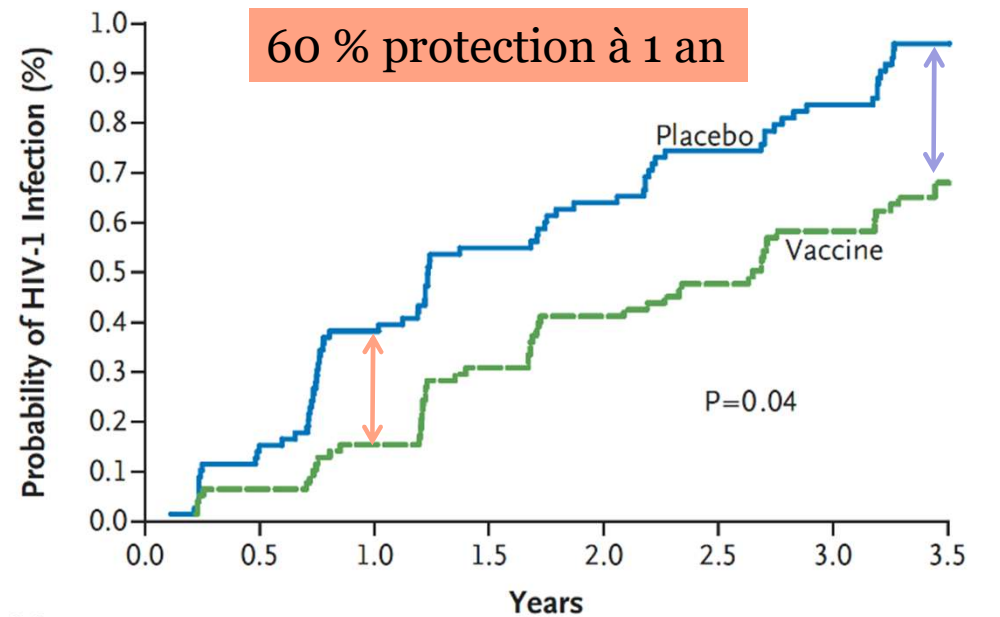
DECEMBER 3, 2009

VOL. 361 NO. 23

Vaccination with ALVAC and AIDSVAX
to Prevent HIV-1 Infection in Thailand

Supachai Rerks-Ngarm, M.D., Punnee Pitisuttithum, M.D., D.T.M.H., Sorachai Nitayaphan, M.D., Ph.D.,

31,2% protection à 3,5 ans



60 % protection à 1 an

P=0.04

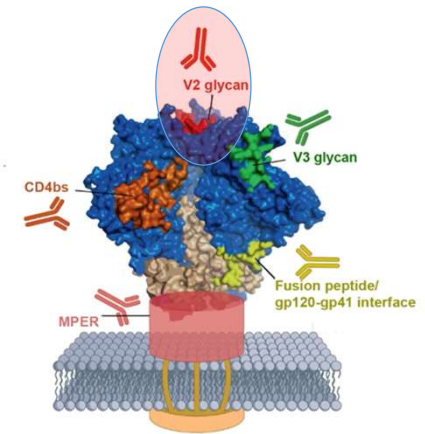
Modified Intention-to-Treat Analysis

Essai RV144 - Corrélats de protection

125 infections (51 groupe vaccinés, 74 groupe placebo - 87 avec CRF01-AE)

Paramètres immunologiques associés positivement avec la protection :

- les IgG anti V1V2 (RR 0,57 p=0,015)
- le sous type IgG3 des anti V1V2
- l'avidité des IgG anti V1V2
- l'activité ADCC de ces anticorps
- l'existence d'anticorps neutralisants Tier1
- l'existence de réponse CD4 anti VIH polyfonctionnelles en ICS



Paramètres immunologiques associés négativement avec la protection:

- les IgA sériques contre Env (RR 1,54 p=0.027)

Li S et al, *J Clin Invest*, 2014
doi: 10.1172/JCI75539.

Tomaras GD, *Immunol Rev*, 2017
doi: 10.1111/imr.12514

A partir de 2016 (après l'essai RV144): 4 essais de phase 2b ou 3

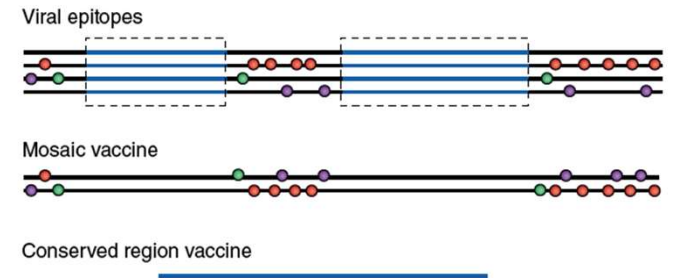


Uhambo
(Phase 2B/3)
HVTN 702

Imbokodo
(Phase 2B)
HVTN 705

MOSAICO
(Phase 3)
HVTN 706

PrEPVacc
(Phase 2b)



Les antigènes mosaïques sont générés par *l'intégration bioinformatique* de régions de la séquence naturelle des différentes souches du VIH-1 qui contiennent un maximum d'épitopes potentiels des lymphocytes T

Les vaccins synthétiques polyvalents qui en résultent couvrent la diversité des séquences de milliers de peptides, permettant ainsi l'administration d'une gamme diversifiée d'épitopes avec un seul vaccin.

Protéine: AidsVax (C)
Vecteur: ALVAC (C)

Protéine: Trimérique mosaïque
Vecteur: Ad26 mosaïque

Protéine: Trimérique (C)
Vecteur: Ad26 mosaïque

Protéine: AidsVax (C)
Vecteur: MVA (A, E)
ADN: HIV-PT123 (C)

McMichael AJ et al, *Nat Immunol*, 2014
doi:10.1038/ni.2844

Vaccin VIH: essai 'Uhambo'

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 25, 2021

VOL. 384 NO. 12

Vaccine Efficacy of ALVAC-HIV and Bivalent Subtype C gp120–MF59 in Adults

G.E. Gray, L.-G. Bekker, F. Laher, M. Malahleha, M. Allen, Z. Moodie, N. Grunenberg, Y. Huang, D. Grove,

- Essai HVTN 702 'Uhambo'
- 5404 participants (70% femmes), phase 2b-3
- Afrique du sud
- Schéma hétérologue :
 - vaccin vectorisé ALVAC M0, M1,
 - protéine recombinante GP120 clade C adjuvanté MF59 M3, M6, M12, M18
- Inclusions : novembre 2016-juin 2019
- Analyse intermédiaire M24 Mai 2020 : inefficacité, 138 cas dans le groupe vaccin, 133 dans le groupe placebo
- Arrêt de l'essai

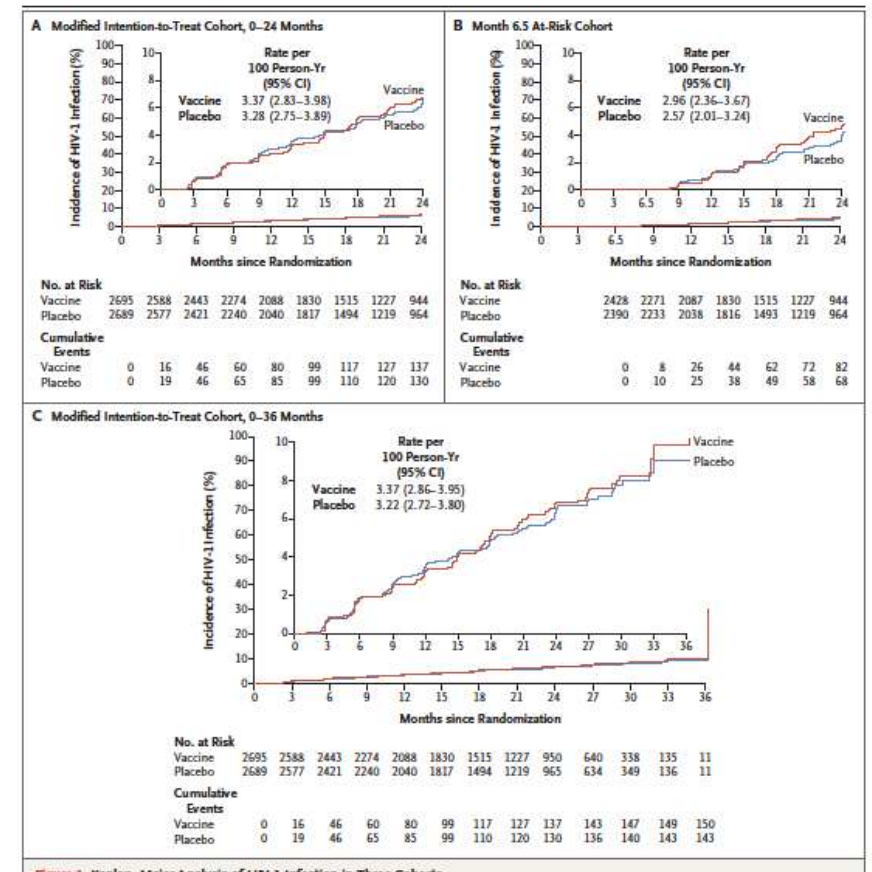


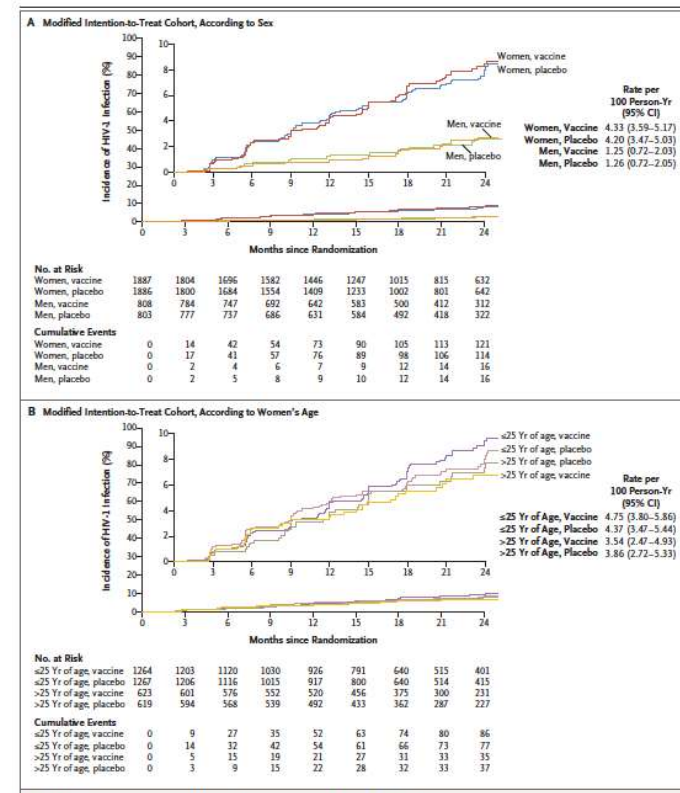
Figure 1. Kaplan-Meier Analysis of HIV-1 Infection in Three Cohorts.

Vaccin VIH : essai 'Uhambo'

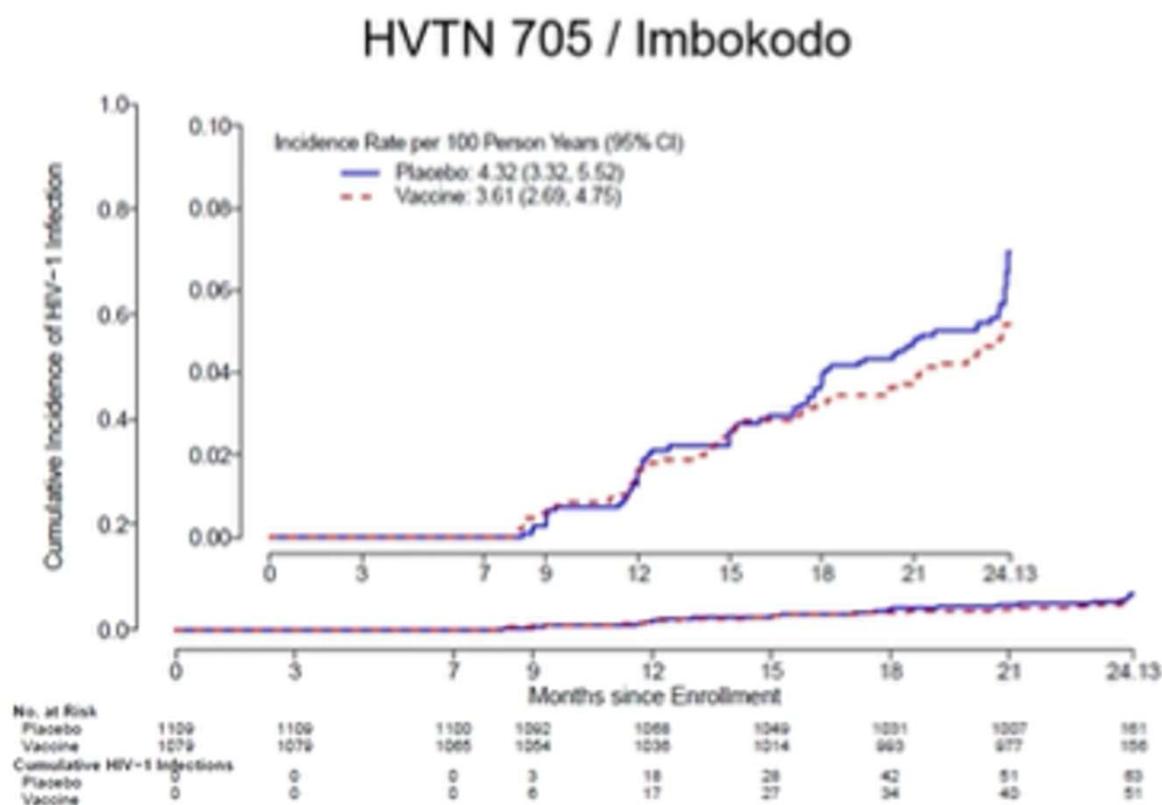
Vaccine Efficacy of ALVAC-HIV and Bivalent Subtype C gp120–MF59 in Adults

G.E. Gray, L.-G. Bekker, F. Laher, M. Malahleha, M. Allen, Z. Moodie, N. Grunenberg, Y. Huang, D. Grove,

- Essai HVTN 702 Uhambo
- Analyse par sous groupe
- Pas d'efficacité selon le sexe
- Pas d'efficacité selon l'âge de vaccination



Vaccin VIH: essai « Imbokodo »



Résultats intermédiaires (31 août 2021)

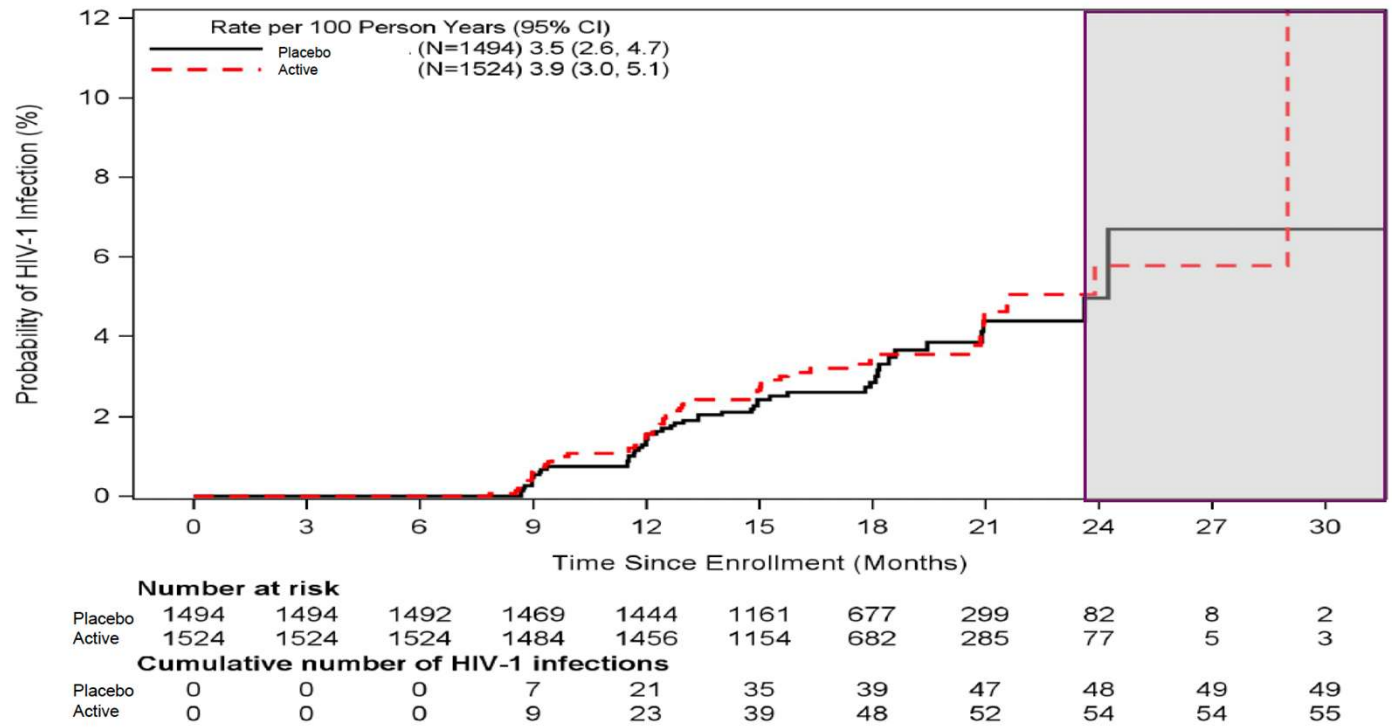
Les données ont montré qu'après 24 mois de suivi, 63 des 1 109 participants ayant reçu le placebo, contre 51 des 1 079 participants ayant reçu le vaccin actif, ont contracté le VIH. Cette analyse a démontré une estimation ponctuelle de l'efficacité du vaccin de 25,2 % (intervalle de confiance à 95 % de -10,5 % à 49,3 %).

Le schéma vaccinal n'a pas causé de dommages et a été généralement bien toléré

Johnson & Johnson

Vaccin VIH: essai « Mosaico » (HVTN 706)

Population: Per Protocol (N = 3018)



For VE% calculation the data was cut off at month 23.7

Per protocol criteria:

- First 3 vax in window
- HIV neg test 4 weeks or later after 3rd vax
- No major PDs linked to incorrect product administration

Schéma hétérologue :

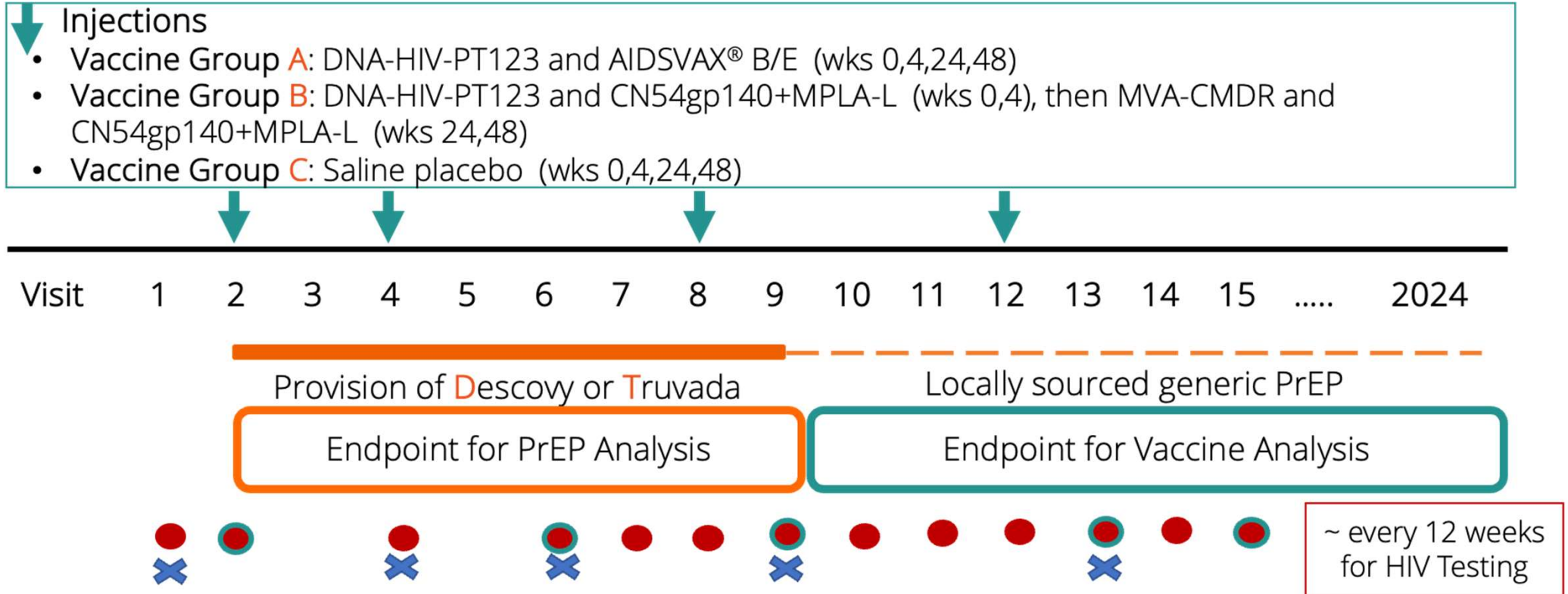
vaccin vectorisé Ad26 mosaic + protéine recombinante GP140 clade C adjuvanté ALUM

- Hommes jeunes à risque Europe et USA



Vaccin VIH: essai PREP VACC

2 schéma hétérologues vs placebo
DNA+ AIDSVAX B/E boost
DNA+MVA+ AIDSVAX B/E boost
+ TDF/FTC ou TAF/FTC pendant l'essai



Vaccin VIH: essai PREP VACC: échec

Group	HIV infections	Follow-up (pyrs)	Incidence/100pyr (95% CI)
Overall (N=1055)	14	1266.4	1.11 (0.65-1.87)
Placebo (N=523)	3	630.3	0.48 (0.15-1.48)
AIDSVAX (N=532)	11	636.1	1.73 (0.96-3.12)




Group	HIV infections	Follow-up (pyrs)	Incidence/100pyr (95% CI)
Overall (N=495)	11	773.9	1.42 (0.79-2.57)
Placebo (N=251)	2	395.1	0.51 (0.13-2.02)
DNA-MVA-CN54 (N=244)	9	378.8	2.38 (1.24-4.57)

Ruzagira E, IAS 2024, 22 – 26 July
Munich and Virtual

ORIGINAL ARTICLE



Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women

Authors: Linda-Gail Bekker, M.B., Ch.B., Ph.D. , Moupali Das, M.D., M.P.H., Quarraisha Abdool Karim, Ph.D. , Khatija Ahmed, M.B., B.Ch., Joanne Batting, M.B., Ch.B., D.F.S.R.H., D.R.C.O.G., Dip. HIV Man., William Brumskine, M.B., Ch.B., Dip. HIV Man., Katherine Gill, M.B., Ch.B., M.P.H., , for the PURPOSE 1 Study Team* [Author Info & Affiliations](#)

Published July 24, 2024 | N Engl J Med 2024;391:1179-1192 | DOI: 10.1056/NEJMoa2407001 | **VOL. 391 NO. 13**

Copyright © 2024

Essai PURPOSE 1

0 infection dans le bras lenacapavir






The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE



Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women

Authors: Linda-Gail Bekker, M.B., Ch.B., Ph.D. , Moupali Das, M.D., M.P.H., Quarraisha Abdool Karim, Ph.D. , Khatija Ahmed, M.B., B.Ch., Joanne Batting, M.B., Ch.B., D.F.S.R.H., D.R.C.O.G., Dip. HIV Man., William Brumskine, M.B., Ch.B., Dip. HIV Man., Katherine Gill, M.B., Ch.B., M.P.H.,  ⁺³³, for the PURPOSE 1 Study Team* [Author Info & Affiliations](#)



Published July 24, 2024 | N Engl J Med 2024;391:1179-1192 | DOI: 10.1056/NEJMoa2407001 | **VOL. 391 NO. 13**

Copyright © 2024

ORIGINAL ARTICLE



Twice-Yearly Lenacapavir for HIV Prevention in Men and Gender-Diverse Persons

Authors: Colleen F. Kelley, M.D., M.P.H. , Maribel Acevedo-Quiñones, M.D., Allison L. Agwu, M.D., Anchalee Avihingsanon, M.D., Ph.D., Paul Benson, D.O., Jill Blumenthal, M.D., Cynthia Brinson, M.D.,  ⁺⁴⁸, for the PURPOSE 2 Study Team* [Author Info & Affiliations](#)

Published November 27, 2024 | N Engl J Med 2025;392:1261-1276 | DOI: 10.1056/NEJMoa2411858

VOL. 392 NO. 13 | Copyright © 2024

Essai PURPOSE 2

2 infections dans le bras lenacapavir





The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE



Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women

Authors: Linda-Gail Bekker, M.B., Ch.B., Ph.D. , Moupali Das, M.D., M.P.H., Quarraisha Abdool Karim, Ph.D. , Khatija Ahmed, M.B., B.Ch., Joanne Batting, M.B., Ch.B., D.F.S.R.H., D.R.C.O.G., Dip. HIV Man., William Brumskine, M.B., Ch.B., Dip. HIV Man., Katherine Gill, M.B., Ch.B., M.P.H., , for the PURPOSE 1 Study Team* [Author Info & Affiliations](#)

Published July 24, 2024 | N Engl J Med 2024;391:1179-1192 | DOI: 10.1056/NEJMoa2407001 | **VOL. 391 NO. 13**

Copyright © 2024

Essais PURPOSE 1 et 2





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE



Twice-Yearly Lenacapavir for HIV Prevention in Men and Gender-Diverse Persons

Authors: Colleen F. Kelley, M.D., M.P.H. , Maribel Acevedo-Quiñones, M.D., Allison L. Agwu, M.D., Avihingsanon, M.D., Ph.D., Paul Benson, D.O., Jill Blumenthal, M.D., Cynthia Brinson, M.D., , for the Study Team* [Author Info & Affiliations](#)

Published November 27, 2024 | N Engl J Med 2025;392:1261-1276 | DOI: 10.1056/NEJMoa2411858

VOL. 392 NO. 13 | Copyright © 2024





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

PERSPECTIVE



An HIV Vaccine in the Era of Twice-Yearly Lenacapavir for PrEP — Essential or Irrelevant?

Authors: Lauren P. Jatt, M.D. , Nyaradzro M. Mgodi, M.B., Ch.B., M.Med., Susan P. Buchbinder, M.D., Glenda E. Gray, M.B., Ch.B. , and James G. Kublin, M.D., M.P.H. [Author Info & Affiliations](#)

Published April 19, 2025 | N Engl J Med 2025;392:1561-1563 | DOI: 10.1056/NEJMmp2415893

VOL. 392 NO. 16 | Copyright © 2025

Lenacapavir for HIV Prevention in Men and Gender-Diverse Persons

A Research Summary based on Kelley CF et al. | 10.1056/NEJMoa2411858 | Published on November 27, 2024

WHY WAS THE TRIAL DONE?

In populations most disproportionately affected by human immunodeficiency virus (HIV), uptake of and adherence to preexposure prophylaxis (PrEP) against HIV infection are low. Lenacapavir is an HIV-1 capsid inhibitor that is given twice a year subcutaneously. Lenacapavir for PrEP has been shown to be effective in cisgender women, but the efficacy in men and gender-diverse persons is unclear.

HOW WAS THE TRIAL CONDUCTED?

Participants were assigned to receive subcutaneous lenacapavir (given as two injections 26 weeks apart) or daily oral emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate (F/TDF). The primary efficacy analysis compared the incidence of HIV infection in the lenacapavir group with the background incidence in the screened population.

TRIAL DESIGN

- Phase 3
- Multicenter
- Double-blind
- Randomized
- Active treatment-controlled
- Location: 7 countries

RESULTS

The incidence of HIV infection in the lenacapavir group was significantly lower than the background incidence. More participants in the lenacapavir group than in the F/TDF group discontinued treatment because of injection-site reactions, but discontinuation rates in both groups were low, and the incidence of other adverse events was not higher in the lenacapavir group.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- The participants did not undergo HIV screening or receive PrEP for the 3 months before screening, which limits the generalizability of the findings.
- The use of the background rather than the prospectively observed HIV incidence may have underestimated the incidence in the comparison group.
- The risk of lenacapavir eliciting resistant virus when used broadly is a concern and requires careful monitoring.

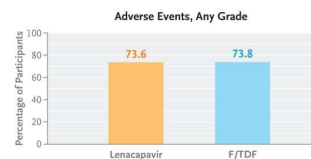
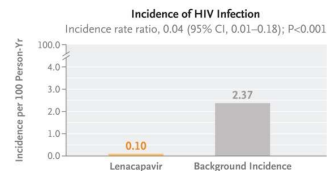
CONCLUSIONS

The incidence of HIV infection with twice-yearly subcutaneous lenacapavir was significantly lower than the background incidence.

NEJM QUICK TAKE | EDITORIAL

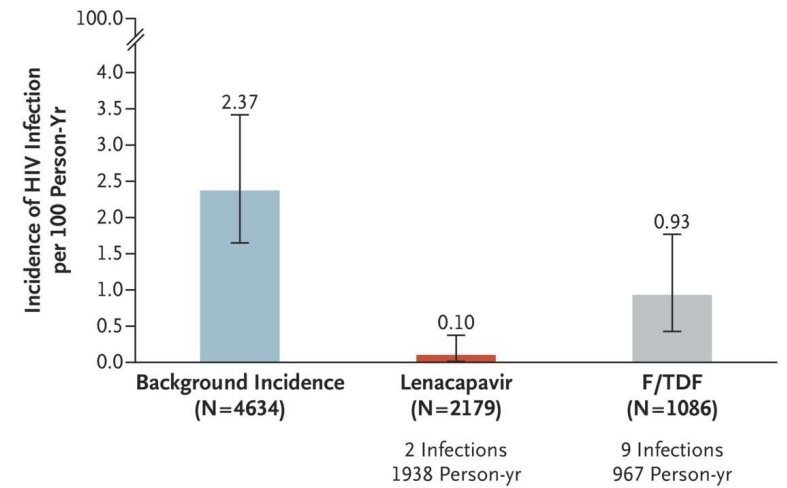
Participants

- Persons who have condomless receptive anal sex with partners assigned male at birth
- Age: 16 years or older
- Unknown HIV status and no HIV testing or PrEP use within 3 months before screening

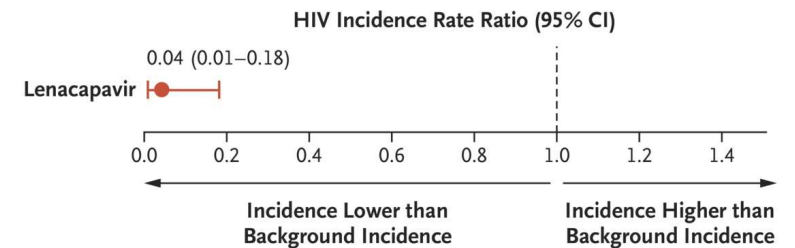


Copyright © 2025 Massachusetts Medical Society.

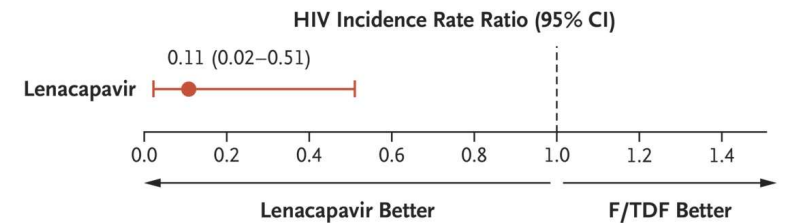
A Background HIV Incidence and Incidence in the Lenacapavir Group and F/TDF Group



B Incidence Rate Ratio Comparing Lenacapavir with Background Incidence



C Incidence Rate Ratio Comparing Lenacapavir with F/TDF



Vaccin VIH: perspectives

- Obstacles majeurs à la mise au point d'un vaccin VIH après 40 ans d'une recherche intensive ayant permis des progrès considérables dans le domaine de l'immunologie et de la vaccinologie
- Place des vaccins mRNA?
- Mise en évidence l'efficacité d'un vaccin compte tenu de l'efficacité des ARV injectables à longue demi de vie?
- Désengagement de l'industrie pharmaceutique