

# ***Immunisation Thérapeutique et infection par le VIH***

***Pourquoi ?  
Comment ?  
Pour qui ?***

***Yves Lévy***

***Hopital Henri Mondor, Créteil, France***

# Contrôle de l'infection par le système immunitaire

---

- **Relation inverse entre la fréquence des réponses CTL et T CD4 spécifiques et la charge virale lors de l'infection aiguë et chez les patients ALT**
- **La perte du contrôle de la réplication virale chez les patients asymptomatiques est précédée de la diminution de la fréquence des réponses CTL**
- **Détection de réponses CTL spécifiques chez les sujets exposés au VIH mais non infectés**

# Mutation de résistance du VIH au système immunitaire

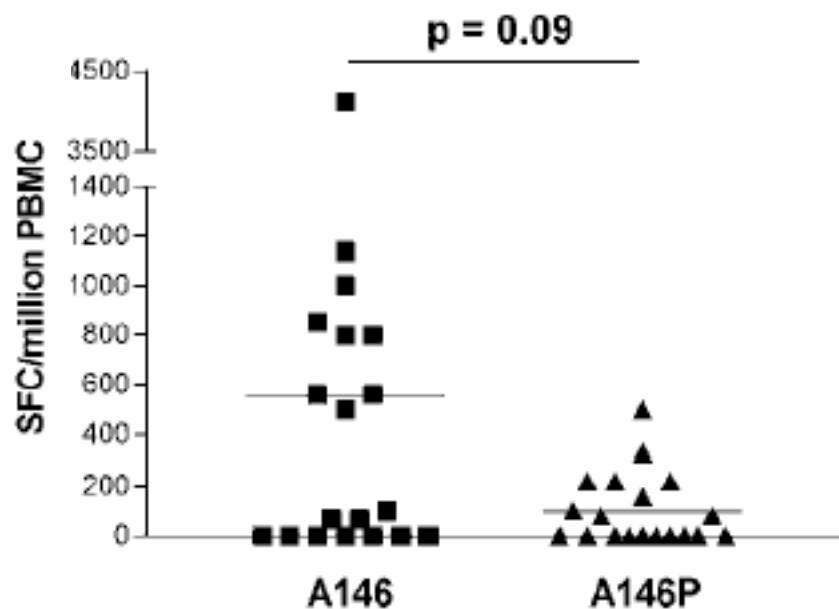
Patients	HLA—Protein	Epitope Mutants	Reference
CTL transfer	HLA A3 Nef 69–78	<u>Q</u> VPLR <u>M</u> TY <u>K</u> .....	Koenig et al., 1995
Acute infection	HLA B44 Env 30–38	<u>A</u> ENLWVTV <u>Y</u> - <u>G</u> - - <u>A</u> - - <u>K</u> -	Borrow et al., 1997
Acute infection	HLA B8 Nef 86–93	FL <u>K</u> EK <u>G</u> GL --- <u>E</u> --- --- <u>N</u> --- --- <u>Q</u> --- .....	Price et al., 1997
2 patients, late infection	HLA B27 Gag 263–272	<u>K</u> RW <u>I</u> IL <u>G</u> LN <u>K</u> - <u>K</u> -	Goulder et al., 1997

# Mutation de l'épitope Gag/HLA-B57

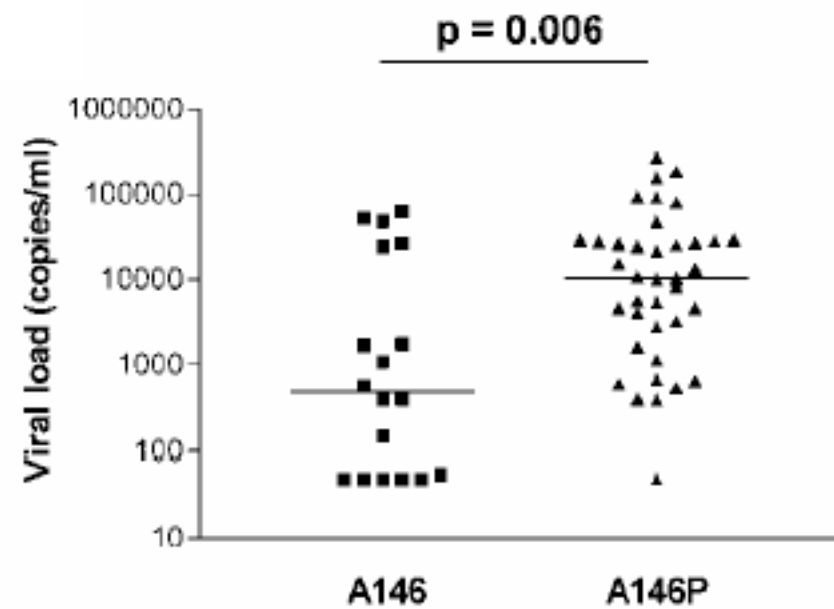
## *La mutation Gag-A146P est associée à une perte du contrôle de la réplication du VIH*

n=38; HLA-B57+, ART naive HIV-infected

Ex vivo ELISPOT responses  
according to autologous gag146 AA

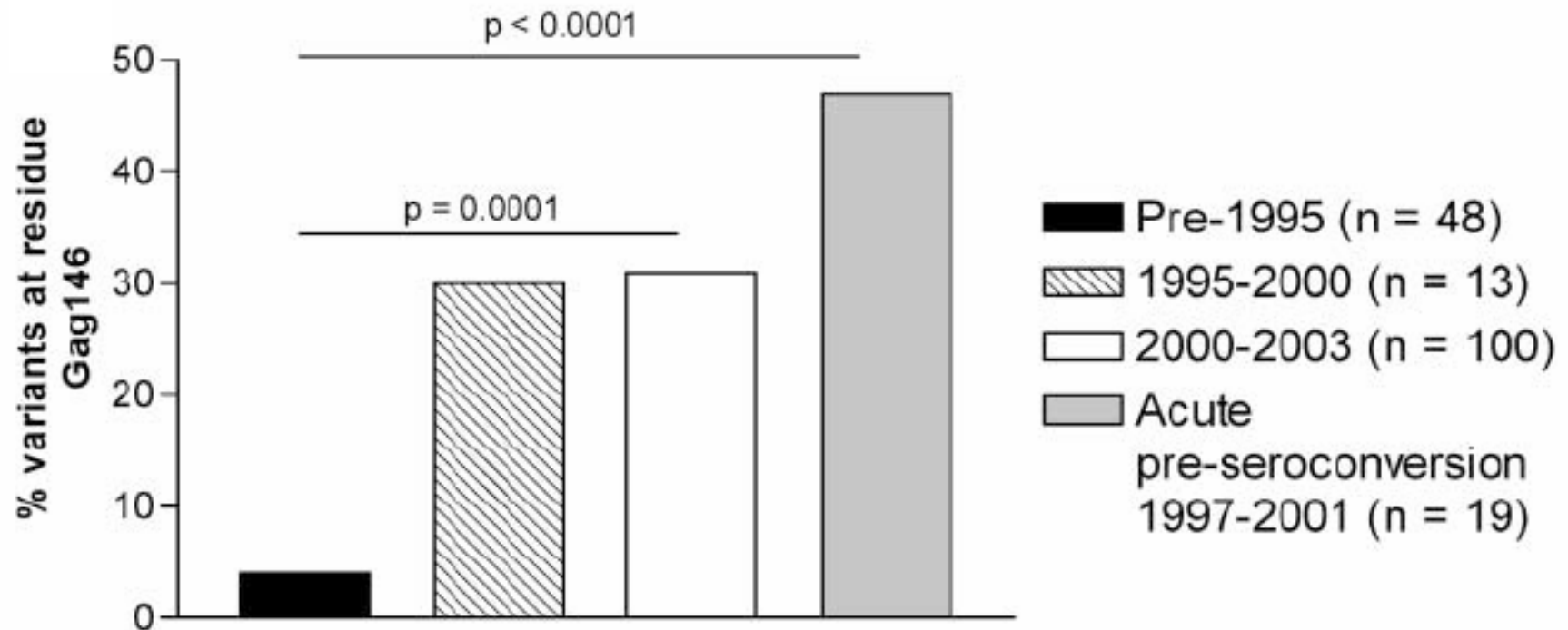


Association gag A146P mutation  
with high viremia



# Le système immunitaire modèle l'évolution du VIH-1

---



# Certains allèles HLA sont associés à un meilleur contrôle du VIH

---

- **HLA-B57/B5801 sont associés à une forte réponse CTL spécifique et à un meilleur contrôle de la réplication virale** (Kaslow, 1996; Goulder, 1996; Migueles, 2000; Tang 2002)
- **Les patients HLA-B57+ ont un meilleur contrôle de la réplication virale à long terme en l'absence d'apparition de mutants d'échappement** (Migueles, 2003)
- **Reversion des mutations d'échappement lors de la transmission de virus mutés dans un contexte génétique HLA-B57-** (Trachtenberg, 2003)

# Objectifs théoriques des stratégies d'immunisation thérapeutique

---

- Stimulation de réponses immunitaires mémoires T CD4 et CD8 polyépitopiques
- Induction de nouvelles réponses T CD4 et CD8 à partir de cellules naives et dirigées contre de nouveaux épitopes du VIH
- Extension du répertoire, de l'intensité et de la qualité des réponses immunitaires cellulaires spécifiques du VIH

**Restauration/préservation du contrôle immunologique de la réplication virale**

***Comment faire la preuve  
du concept ?***



# Most recent completed therapeutic immunization trials

---

- **In patients treated during primary infection**
  - **ANRS 095 Primovac**  
ART vs IL-2 vs vCP1433/Lipo HIV + IL-2
  - **Quest**  
ART vs vCP1452 + Remune
  - **Avipox**  
ART vs Fowlpox gag/pol vs Fowlpox gag/pol/IFN- $\gamma$
- **Chronic infection**
  - **ANRS 094 Vacciter**  
vCP 1433
  - **DC-based vaccine pulsed with autologous virus**
  - **ANRS 093 Vac-IL-2**  
ART vs vCP1433/LipoHIV+IL-2
  - **ACTG A5024**  
ART vs vCP1452 vs IL-2 vs vCP1452 +IL-2

# Quest Study design

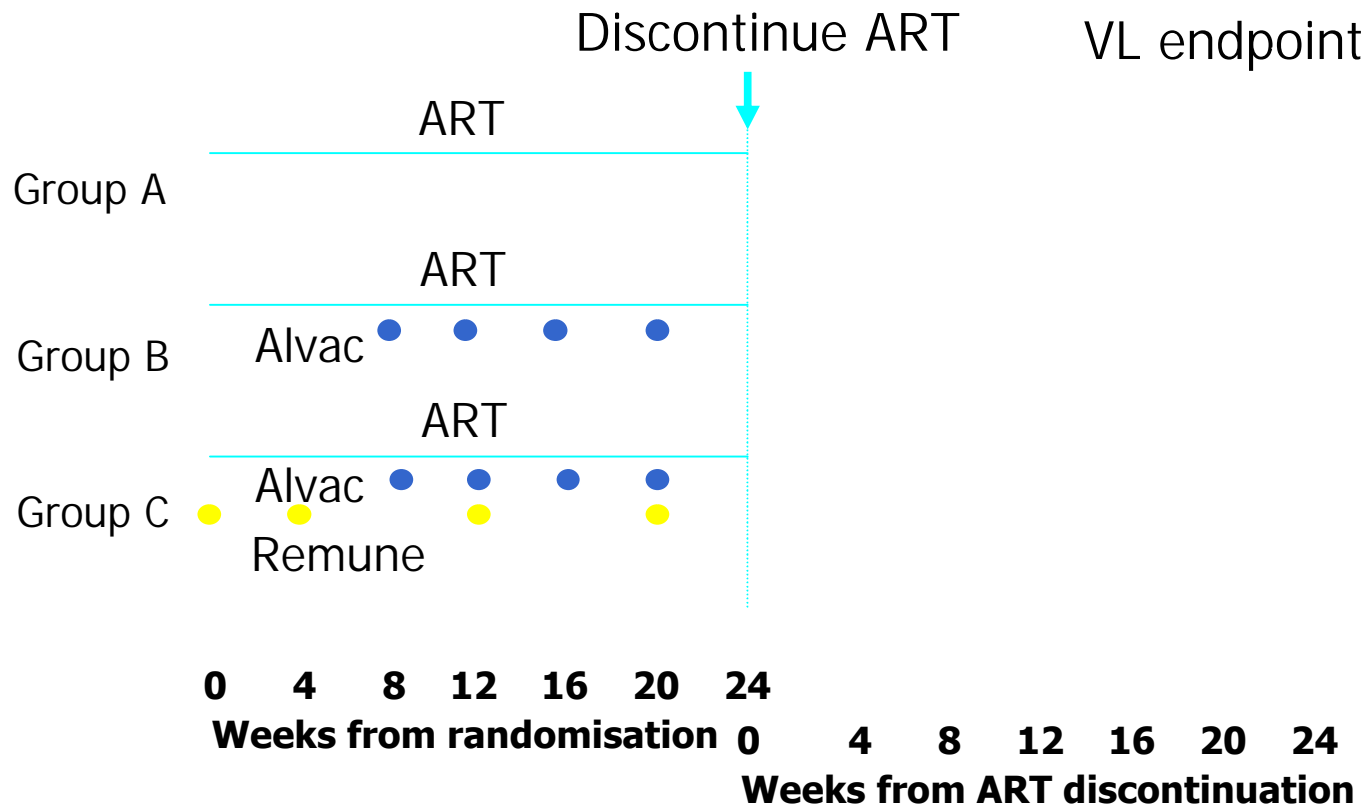
## Randomised, double-blind, placebo-controlled trial

PHI subjects ( $\leq 3$  bands on WB)

on ART  $\geq 72$  weeks

with VL  $< 50$ c/mL

N=79 (groupe A=27; Group B+C= 52)



# End of vaccination characteristics

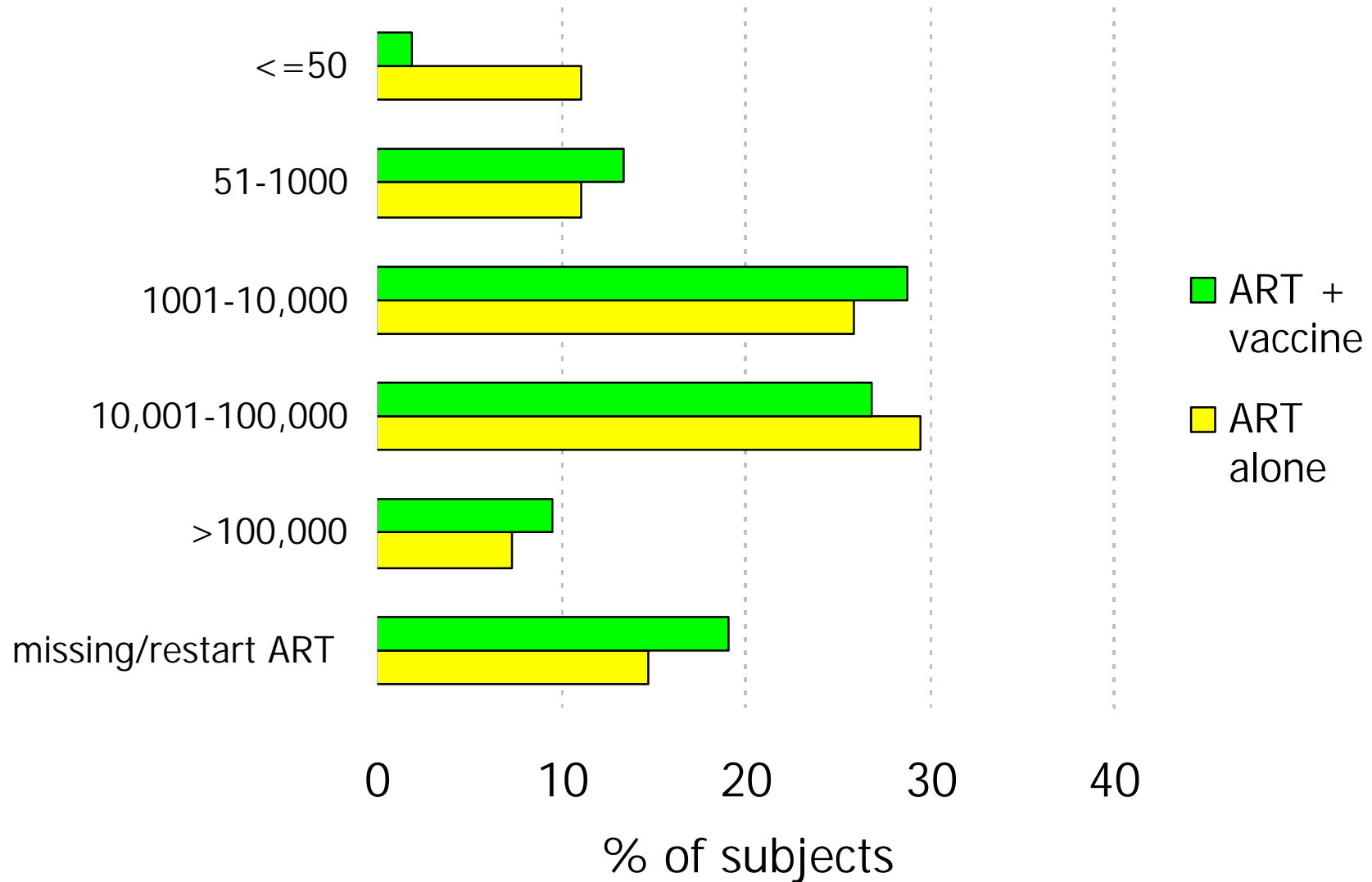
	ART alone (Group A)	ART+Vaccine (Groups B/C)	P value
N	27	52	
CD4 count, median [range] cells/mm <sup>3</sup>	735 [517, 1216]	795 [303, 1657]	0.36*
VL ≤50 c/mL, n (%)	27 (100.0)	48 (92.3)	0.29**
Response to p24 (CD4 ELISPOT), median [range] SFC/10 <sup>6</sup> PBMC	0 [0, 410] n=18	180 [0, 2000] n=32	0.006*
Response to gag (CD8 ELISPOT), median [range] SFC/10 <sup>6</sup> PBMC	0 [0, 230] n=18	275 [0, 4255] n=34	0.002*

\*Mann-Whitney test

\*\*Fishers' exact test

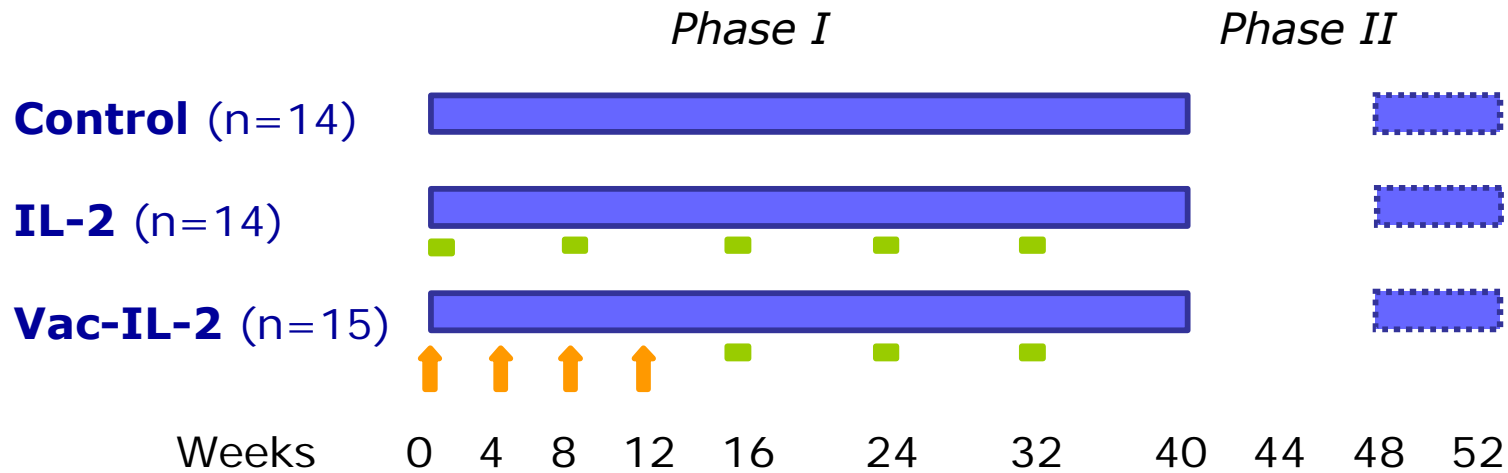
# VL distribution W24 post-stopping





**VL at W24 post stop c/mL**



# Patients and design *ANRS 095 Primovac*

43 HIV-1 infected patients treated early during PHI

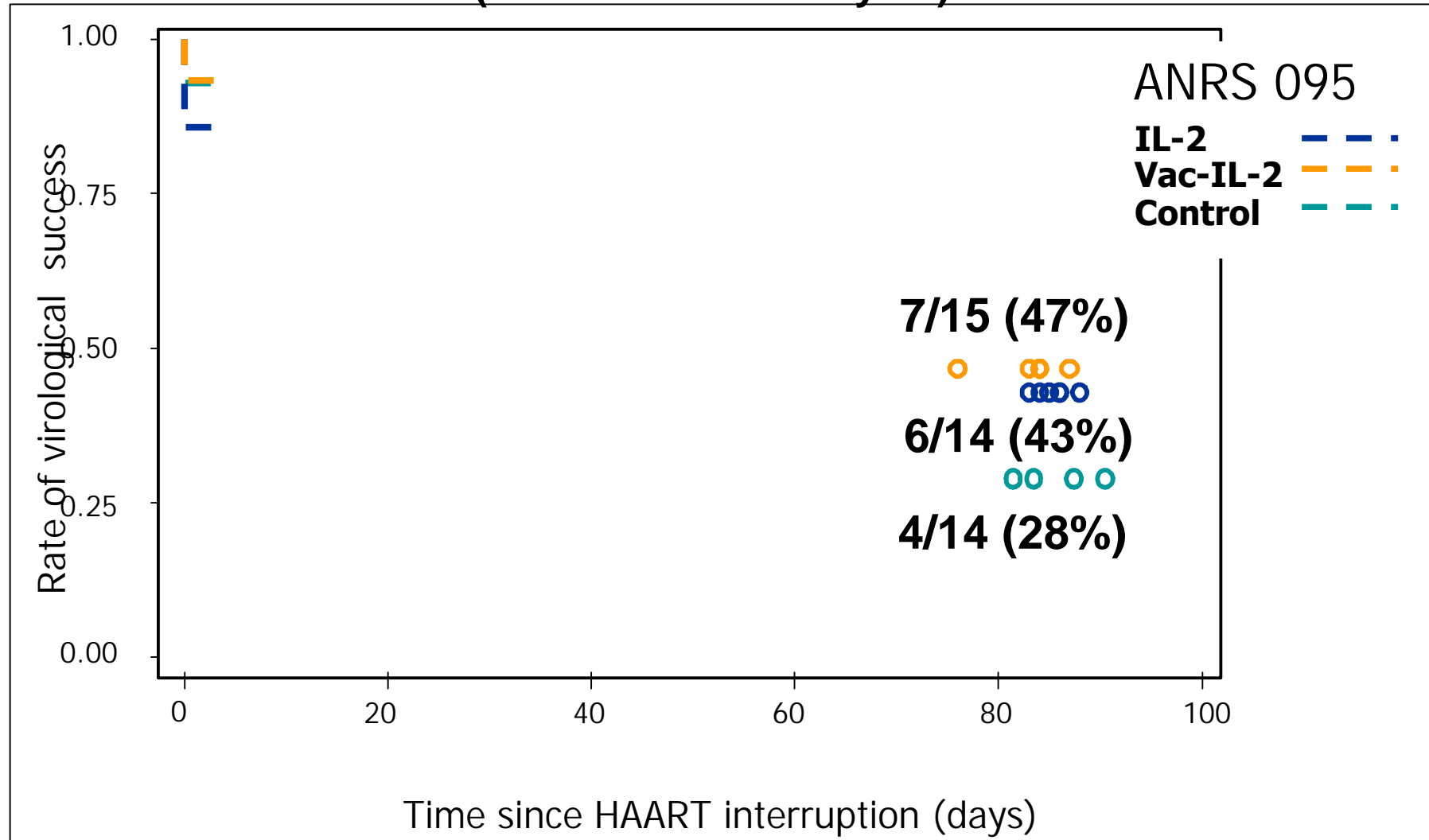


 HAART (  reinitiation)  
 ALVAC-HIV 1433+LIPO-6T  
 SC IL-2 4.5 MIU bid for 5 days

HAART stopped at Wk 40 if HIV RNA < 50 cp/ml  
 Re-initiated if:

- HIV RNA > 50 000 cp/ml after Wk 44
- HIV RNA > 10 000 cp/ml after Wk 48

# Time to virological failure following HAART interruption in Primovac 095 study (Intent to treat analysis)



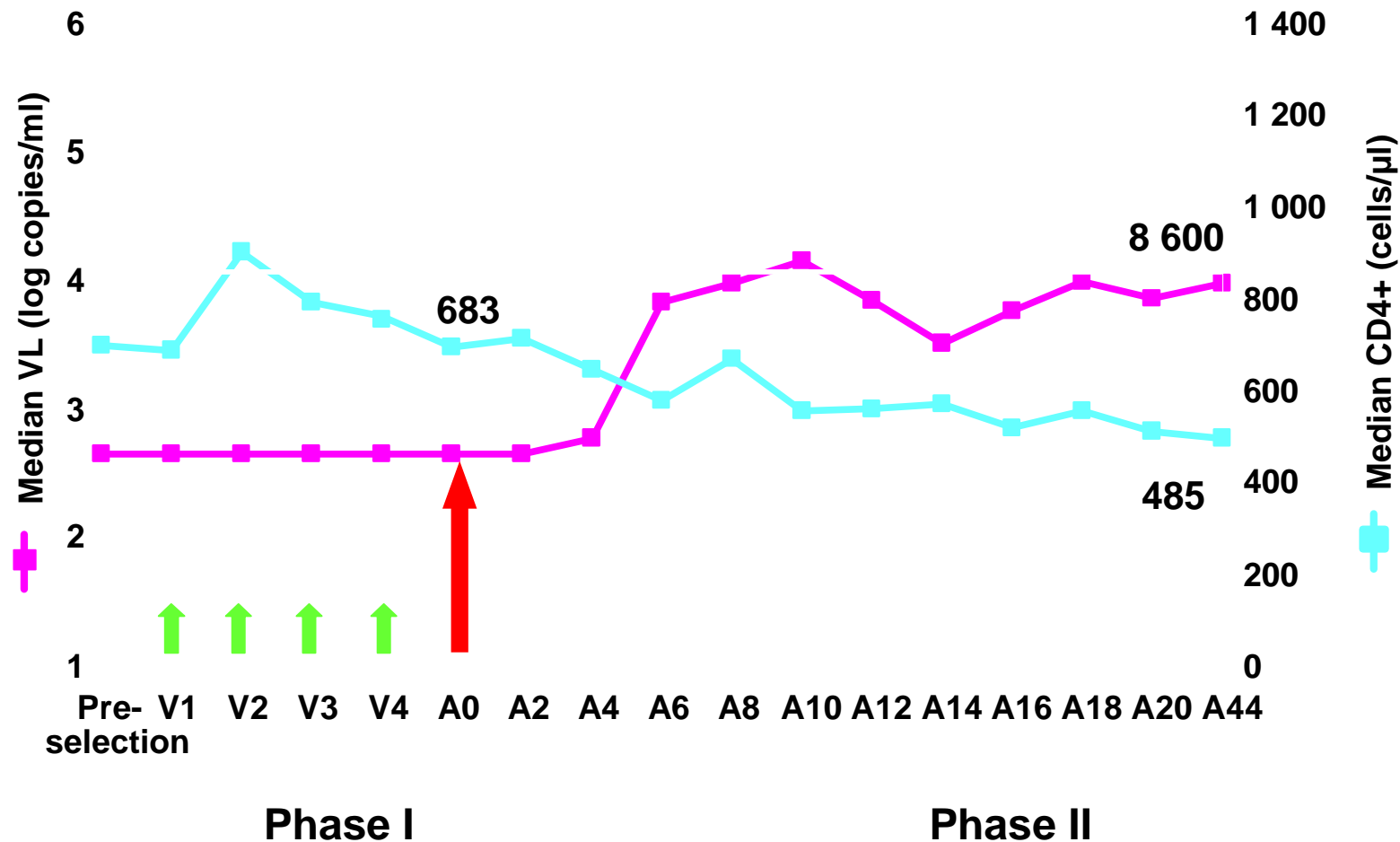
P-value (log-rank test)

(a) Control vs IL-2  $P=.11$

(b) Control vs Vac-IL-2:  $P=.13$

# 10 Patients off therapy at 44 weeks of Interruption

- *as observed* (n = 48) : 10/48 (21%) (95 % CI : 10.5-35)
- *per protocol* (n = 46) : 4/46 (9%) (95 % CI : 2.4-20.8)



# Study design

*ANRS 093 trial*

*Extension phase*

**Control (n=37)**

**(n=37)**

**Vac-IL-2 (n=33)**

**(n=32)**



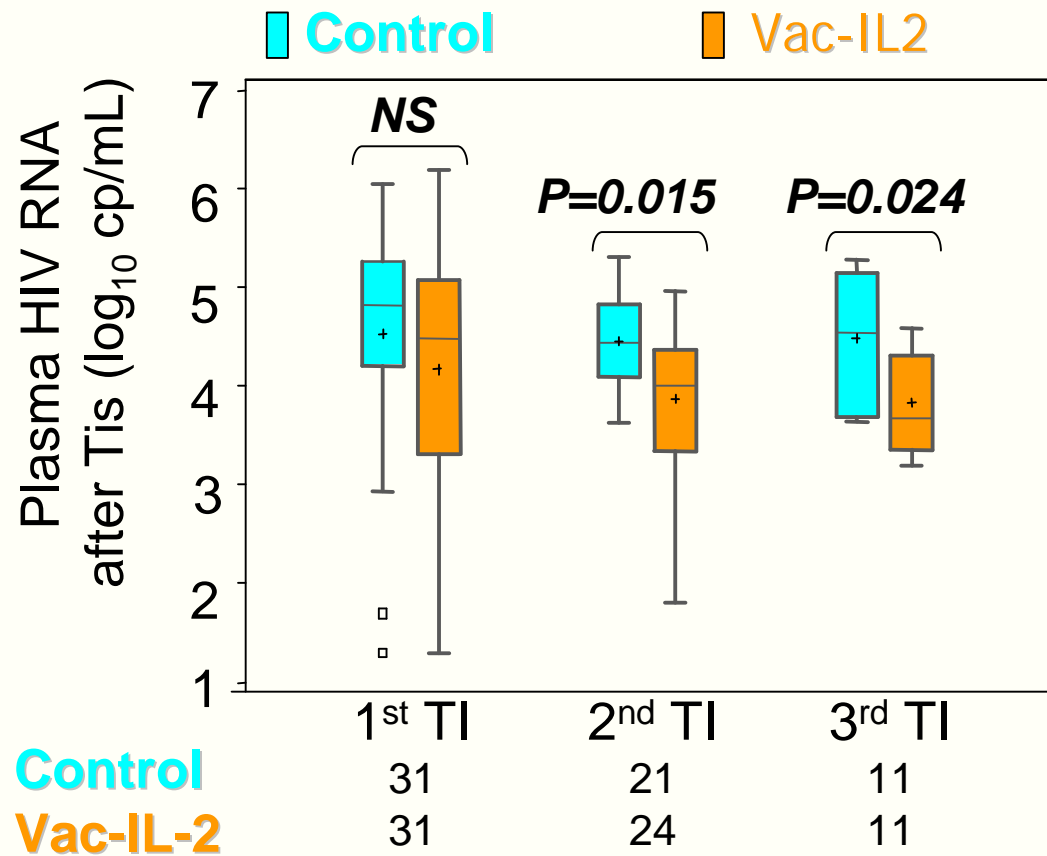
↑ HAART  
↑ Alvac HIV vCP1433+Lipo-6T  
▬ IL-2 SC (4.5 MIU, bid, 5 days)

**HAART stopped (TI) at Wk 40 or >Wk52**  
if HIV RNA < 50 cp/mL  
**Reinitiated if**  
HIV RNA > 50 000 cp/mL 4 wks after TI  
HIV RNA > 10 000 cp/mL 8 wks after TI  
or thereafter

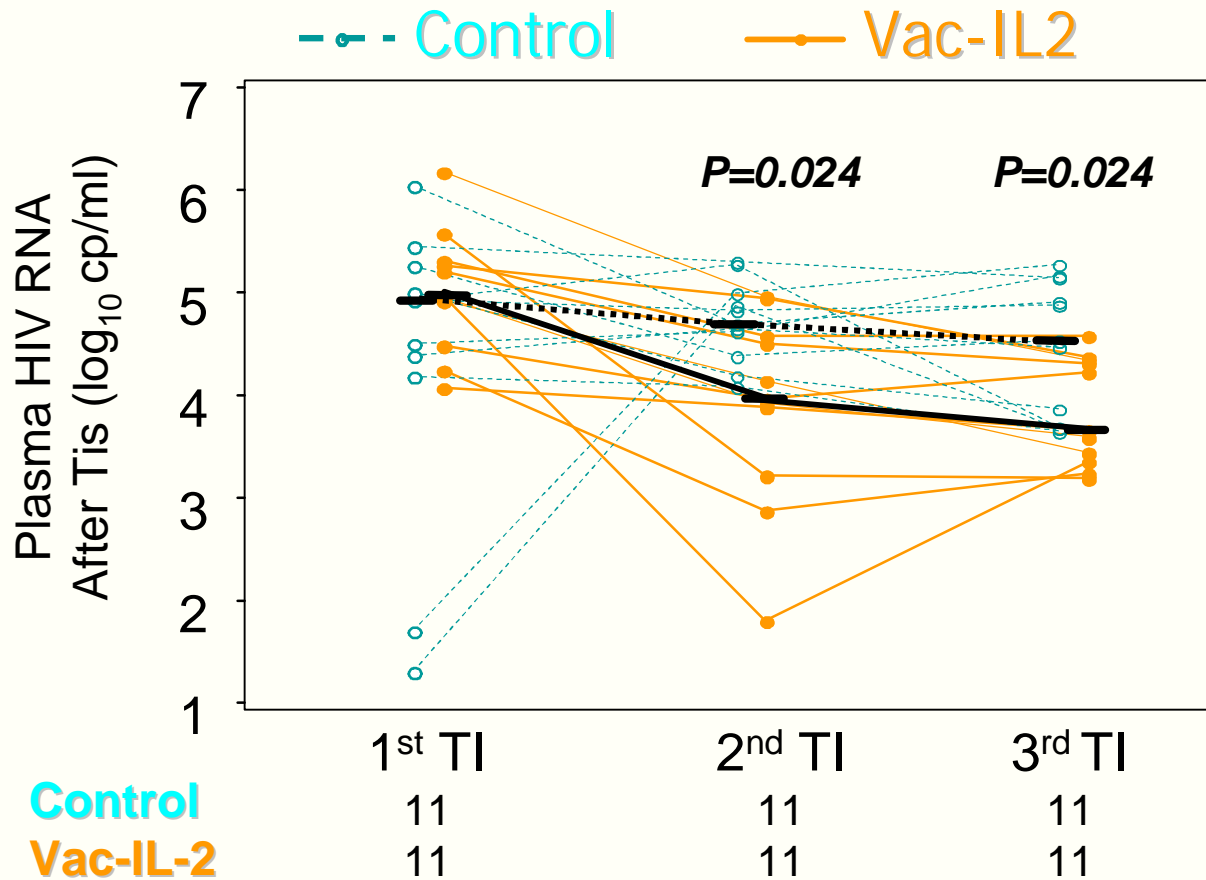


# HIV RNA rebounds after HAART interruptions

## *All patients*



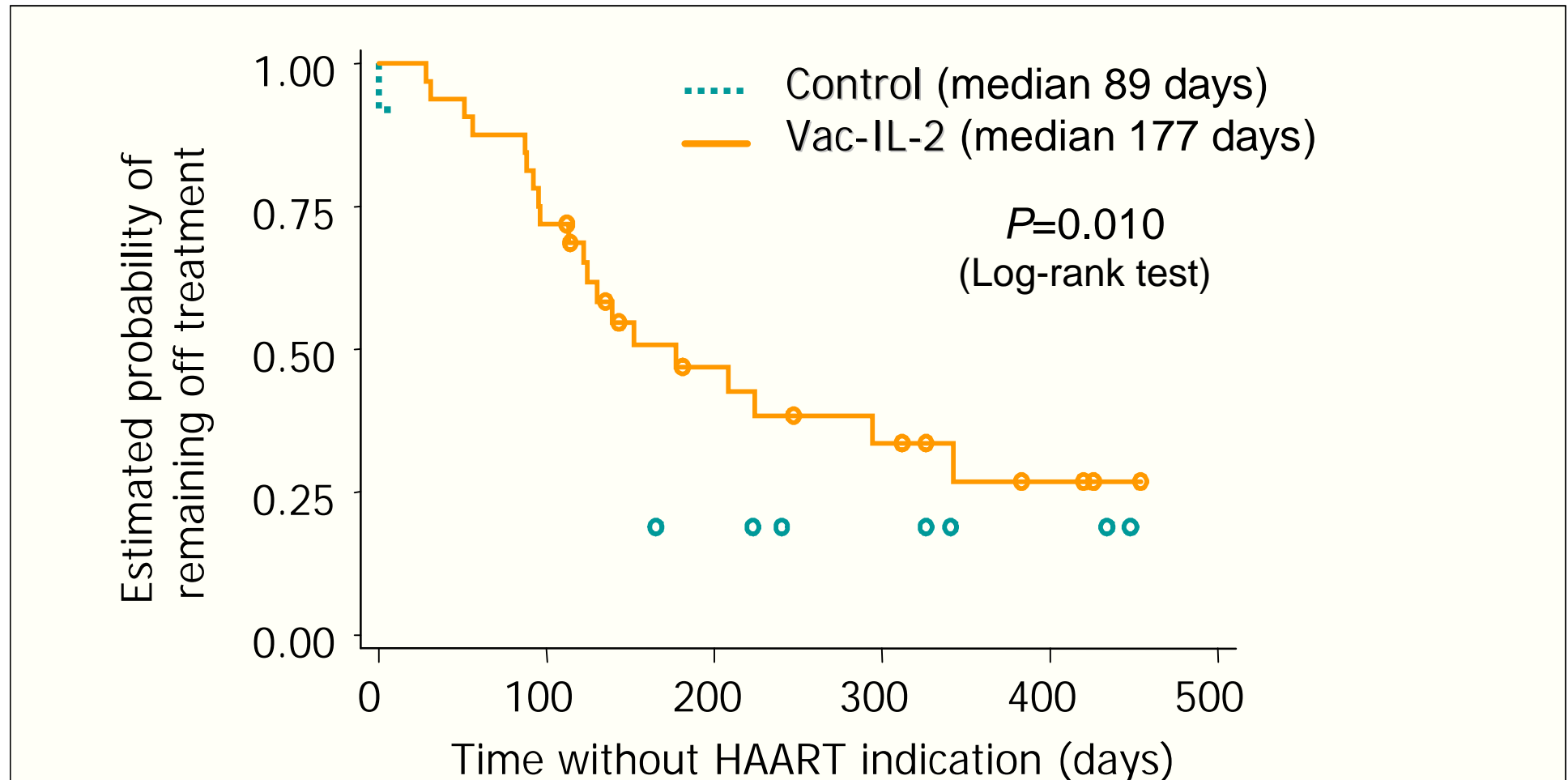
# HIV RNA rebounds after HAART interruptions



HIV RNA (median log <sub>10</sub> cp/ml)	1 <sup>st</sup> TI	2 <sup>nd</sup> TI	3 <sup>rd</sup> TI	D HIV RNA	<i>P</i> *
Control	4.92	4.69	4.53	- 0.30	NS
Vac-IL-2	4.98	3.97	3.66	- 1.00	0.001

\* Wilcoxon signed rank test

# Cumulative time without HAART indication <sup>★</sup> (intent-to-treat analysis)

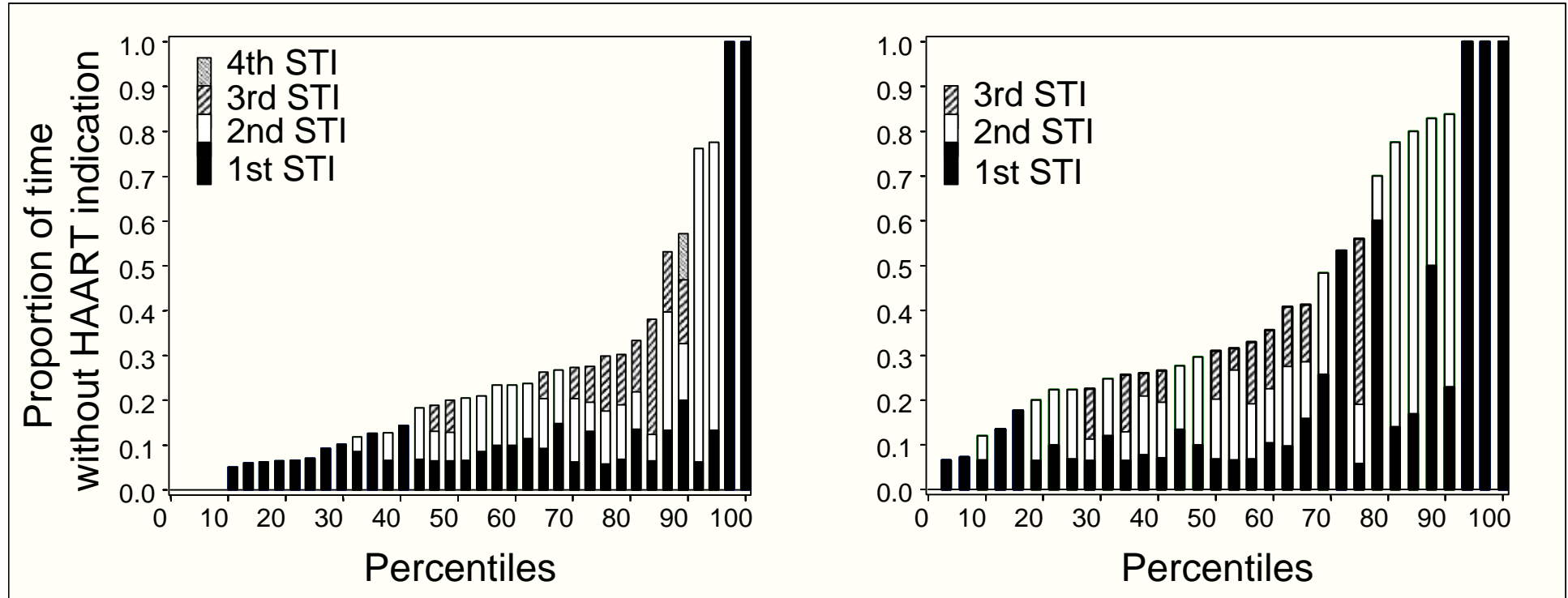


★ Defined as the total number of days with plasma HIV RNA below 10 000 cp/mL during subsequent treatment interruptions from wks 40 to 100

# Proportion of time without HAART indication ★

## Control

## Vac-IL-2



**Mean: 27% ( $\pm$  4%)**

**Mean: 43% ( $\pm$  5%)**

***P=0.005 (Wilcoxon test)***

★ Proportion =  $\frac{\text{Total time without HAART}}{\text{Total follow-up from wks 40 to 100}}$  for each patient

# Regression analyses of factors associated with the time without HAART indication

## Prior Randomization

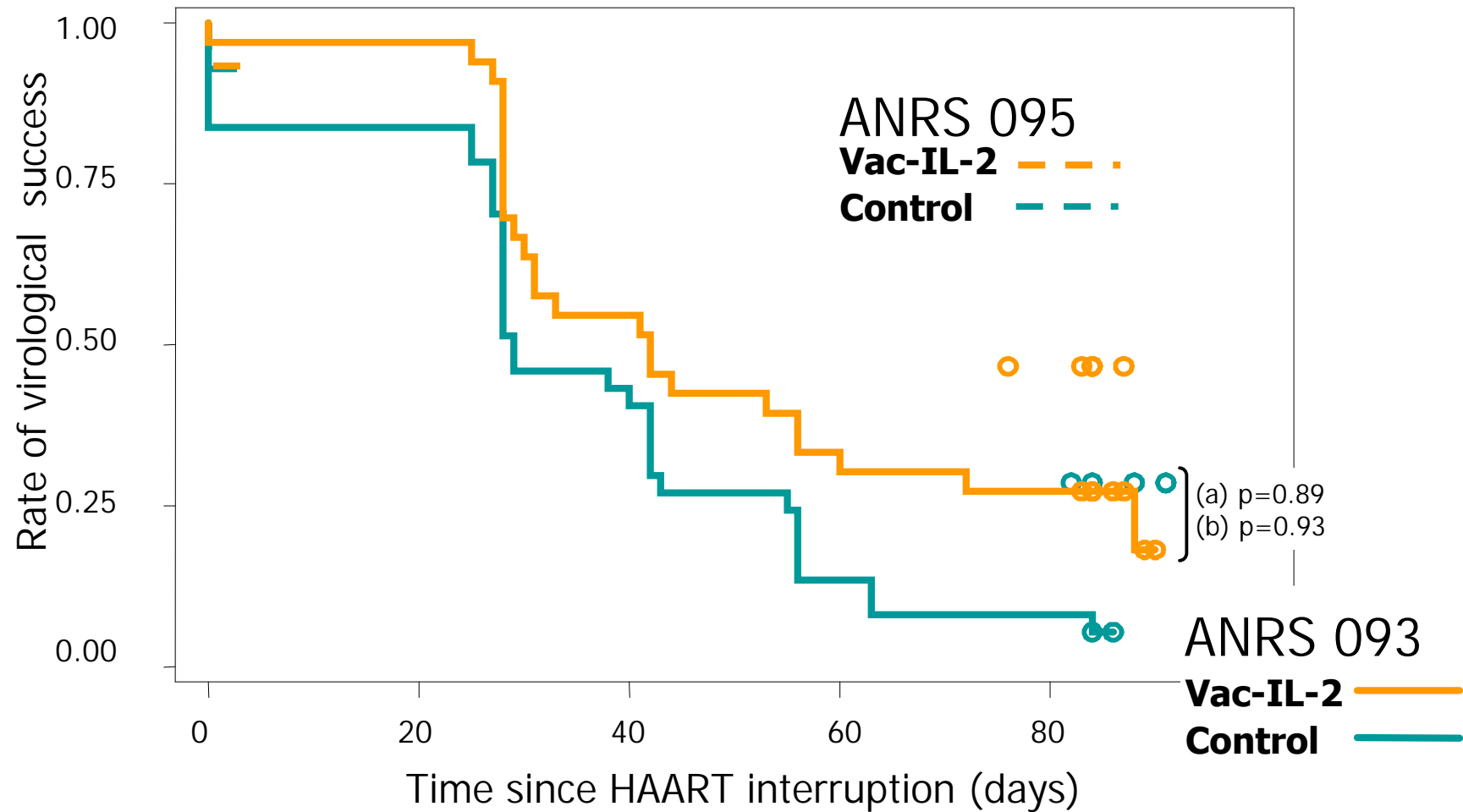
				<i>P</i>
Age, years	< 40.5	vs	<sup>3</sup> 40.5	0.38
Gender	Male	vs	Female	0.60
Prior IL-2	No	vs	IL-2	0.14
Nadir CD4 count, cells/ $\mu$ L	< 263	vs	<sup>3</sup> 263	0.65
Baseline CD4 count, cells/ $\mu$ L	< 715	vs	<sup>3</sup> 715	0.92
LPR to 11 HIV peptides, # peptides	0	vs	<sup>3</sup> 1	0.74
ELISPOT IFN- $\gamma$ responses, # HIV pools	0	vs	1-2 vs 3 - 6	0.17

On study	n	% time without HAART (mean)	<i>P</i>
Treatment			
Control	37	26.5	0.016
Vac-IL-2	32	42.8	
LPR to 11 HIV peptides (wk16)			0.0027
0	41	26.1	
$\geq 1$ peptide	27	46.7	
ELISPOT IFN- $\gamma$ response (wk36)			0.037
0	34	33.7	
1- 2	25	25.8	
3- 6 HIV pools	9	53.4	

***Pour qui ?***

# Time to virological failure following HAART interruption

ANRS 093  
ANRS 095



(a) log-rank test on 093 Vac-IL-2 & 095 Control data  
(b) Cox model including all data

## Factors associated with virological success after stopping HAART in ANRS 093 and 095 studies

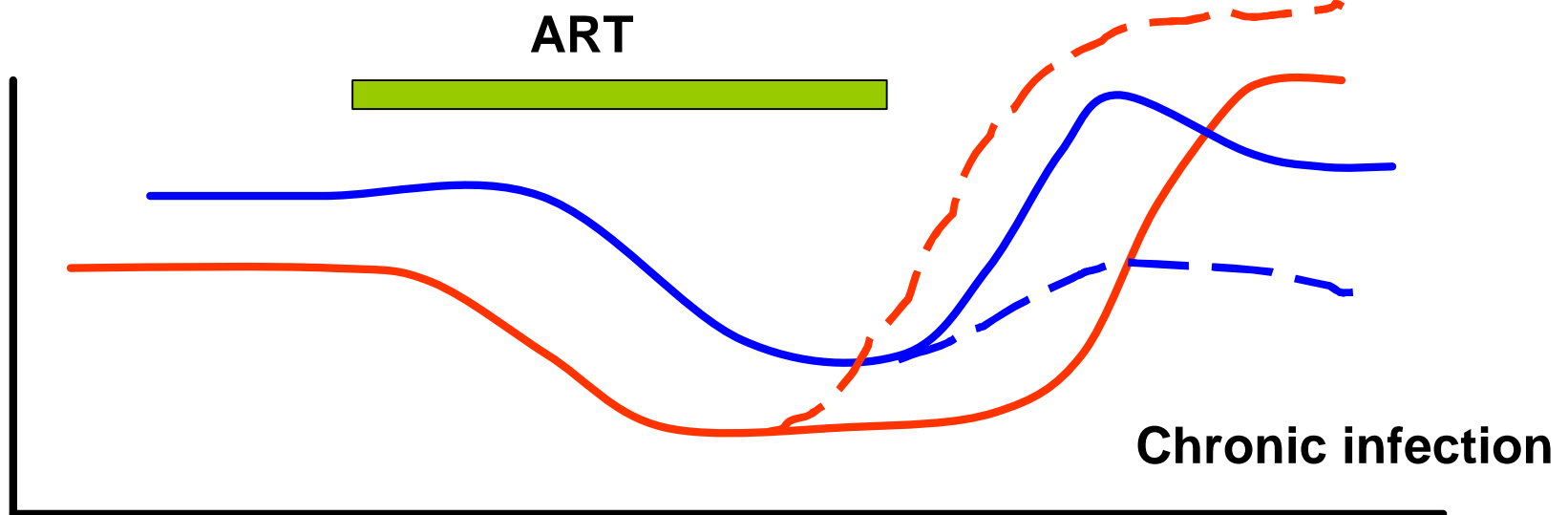
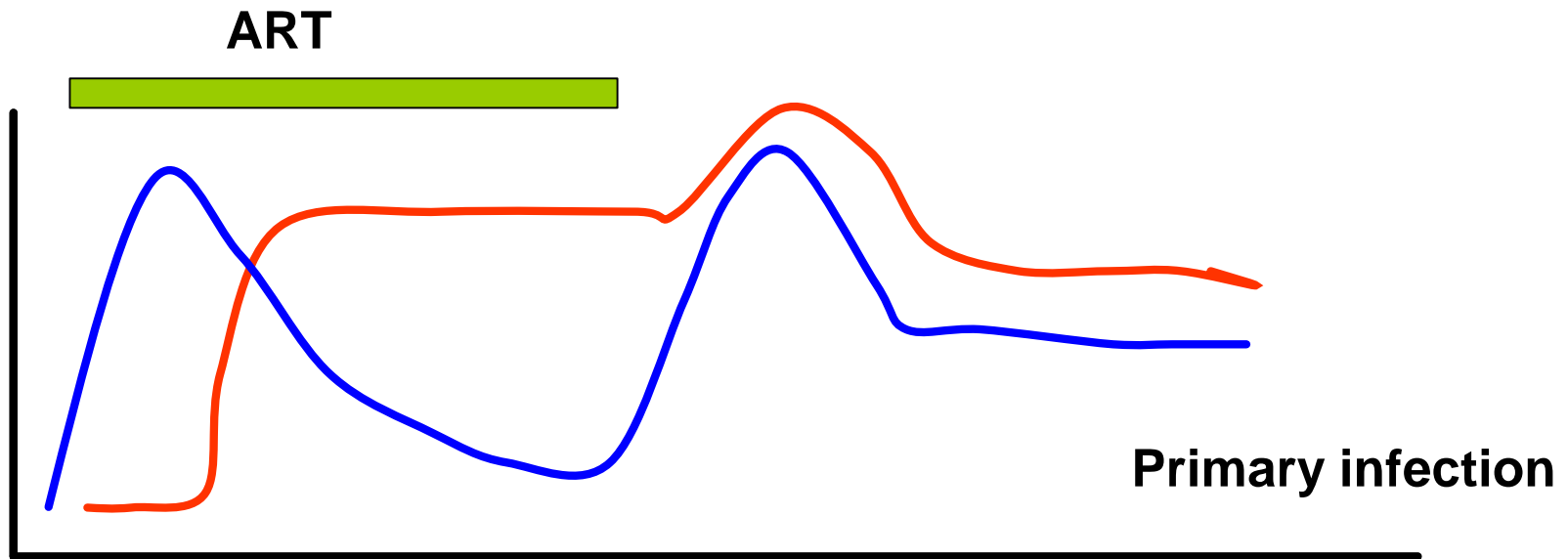
	<b>Primovac</b> <i>P</i> *	<b>Vac-IL-2</b> <i>P</i> *
<b>Baseline characteristics</b>		
HIV RNA prior HAART	<b>0.01</b>	NS
CD4 cell counts prior HAART	<b>0.02</b>	ND
Nadir CD4	ND	NS
Therapy duration	NS	NS
HIV DNA (median)	NS (<1.84)	<b>0.005 (2.7)**</b>
LPR p24	NS	NS
<b>Therapeutic immunization</b>	NS	<b>0.03</b>
Stable LPR p24	<b>0.06</b>	<b>0.04<sup>†</sup></b>
LPR ≥ 1 HIV peptide	NS	<b>0.01<sup>†</sup></b>
CD8 (Elispot IFN-g)	NS	<b>0.07</b>

\* Univariate logistic regressions (two-sided tests)

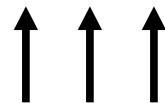
\*\* Effect of the vaccination remains significant after adjustment for baseline DNA values

† Effect of the vaccination is associated with vaccine-elicited immune responses





— Virus  
— Immune responses



# Conclusion

---

- **Résultats des essais d'immunisation thérapeutiques chez les patients traités par HAART durant la primo-infection**
  - Le pourcentage de patients capables de contrôler spontanément la réplication virale à l'arrêt des antirétroviraux est élevé (30-50%). Pas de démonstration d'un meilleur contrôle virologique chez les patients vaccinés.
  - Les réponses immunitaires induites par l'immunisation thérapeutique ne sont pas associées à un meilleur contrôle de la réplication virale
- **Résultats des essais d'immunisation thérapeutiques chez les patients traités par HAART durant phase chronique de l'infection**
  - Bonne immunogénicité des vaccins
  - L'essai ANRS 093 montre que l'immunisation thérapeutique est associée à un meilleur contrôle virologique après arrêt des antirétroviraux. Cet effet est corrélé à l'induction de réponses immunitaires spécifiques T CD4 et CD8

***...HIV disease progression might be slowed by using non-infectious HIV antigens to induce new or augment existing immune responses against HIV.....***

**Salk J. Prospects for the control of AIDS by immunizing seropositive individuals. *Nature*, 1987**

# Acknowledgments

## Quest

Kinloch-de Loes S  
Perrin L  
Hoen B,  
Lampe FC,  
Phillips AN,  
Goh L,  
Tsoukas C,  
Sonnerborg A,  
Autran B,  
Andersson J,  
El Habib R,  
Theofan G,  
Carter N,  
Cooper DA  
GSK  
Aventis

## ANRS 093

Y. Lévy  
H. Gahery  
C. Durier  
A.-S. Lascaux  
V. Meiffrédy  
C. Goujard  
J.-P. Cassuto  
C. Rouzioux  
R. El Habib  
J.-G. Guillet  
J.-P. Aboulker  
J.-F. Delfraissy  
*Aventis*  
*Chiron*

## ANRS 095

C. Goujard  
F. Marcellin  
H. Chavez  
V. Meiffrédy  
C. Rouzioux  
A. Venet  
Y. Taoufik  
P. de Truchis  
P. Morlat  
R. El Habib  
V. Mazarin  
Y. Lévy  
J.F. Delfraissy  
J.P. Aboulker  
*Aventis*  
*Chiron*

# Le contrôle du VIH par le système immunitaire

