

Vaccins anti VIH



Pr Lelièvre Jean-Daniel

Service d'immunologie clinique et maladies infectieuses
DHU Virus Immunité Cancer
Vaccine Research Institute
INSERM U955 équipe 16
Hôpital Henri Mondor
Faculté de Médecine Créteil

Etat des lieux essais prophylactiques (essais phase 3)

Dates	Essais	Vaccins	Cibles virales	Réponses immunitaires	Efficacité
1997-2002	AidsVax	Protéine (AIDSVAX)	rgp120 monomérique	Anticorps	Non
2005-2007	Step Phambili	Vecteur viral (Ad5)	gag/pol/nef	CD8+T (+++)	Non
2003-2009	RV144 (Thai trial)	Prime: ALVAC-vCP152 + Boost: AIDSVAX	gag/pol/env + rgp120 B/E	CD4+ T cell (+/-) + Anticorps	Oui 31% réduction
2009- 2013	HVTN505	Prime: DNA + Boost: Ad5	gag/pol/nef/ env	CD8+T (+++)	Non (40 infections par bras)

Etats des lieux essais vaccinaux thérapeutiques

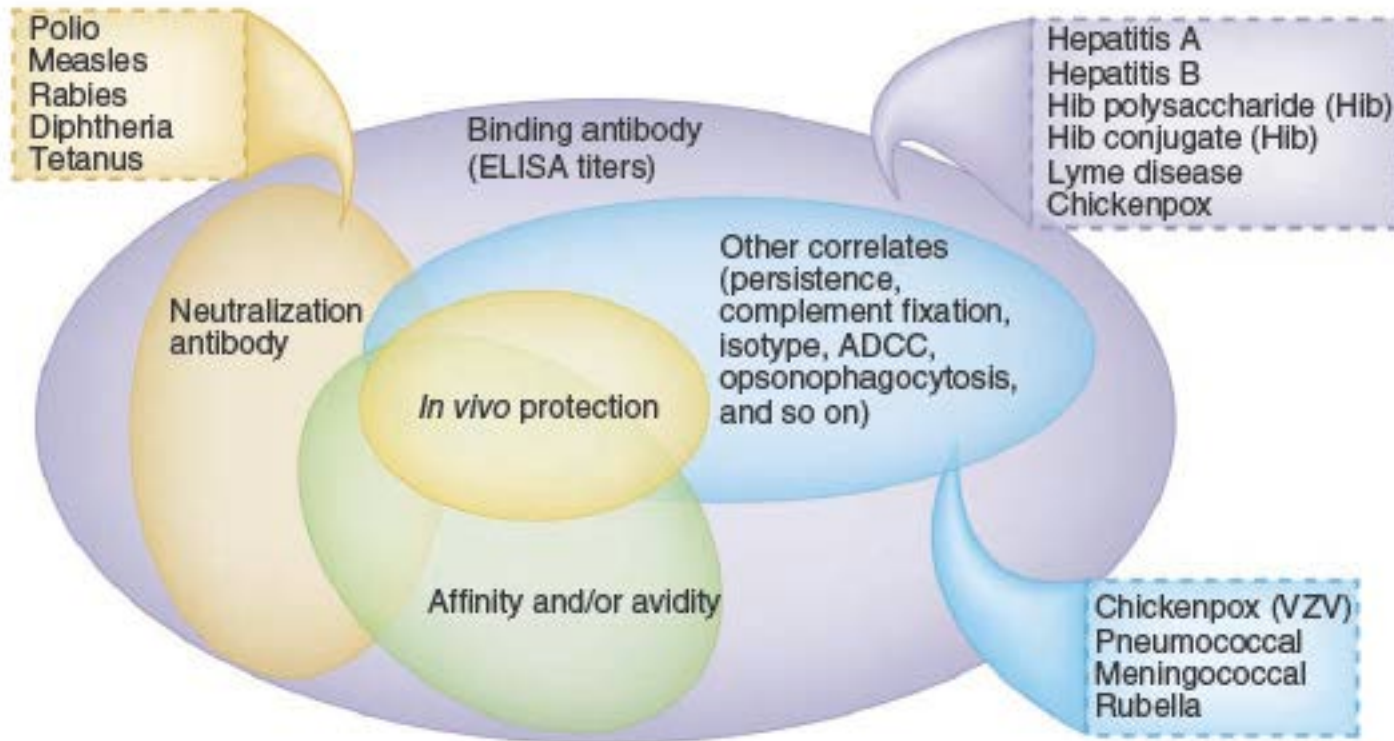
Essais Vaccins thérapeutiques des 15 dernières années

- Nombre essais cliniques: $n = 31$
- Nombre de sujets inclus: $n = 3699$
- Efficacité clinique: effet sur la charge virale (HIV RNA copies/ml plasma)
 - 9 essais cliniques : pas d'effet
 - 6 essais cliniques : non mesuré
 - 1 essai en cours
 - 15 essais cliniques : effet modeste (délai rebond virologique $n = 5$ essais, prolongation temps sans HAART $n = 4$ essais, 0.5-1 log réduction virémie plasmatique $n = 5$; 0.26 log réduction virémie plasmatique: 1 essai
 - ***Certains essais ont montré une corrélation entre les réponses immunitaires induites par le vaccin et la magnitude de la diminution de la charge virale après arrêt traitement***

Outils vaccinaux

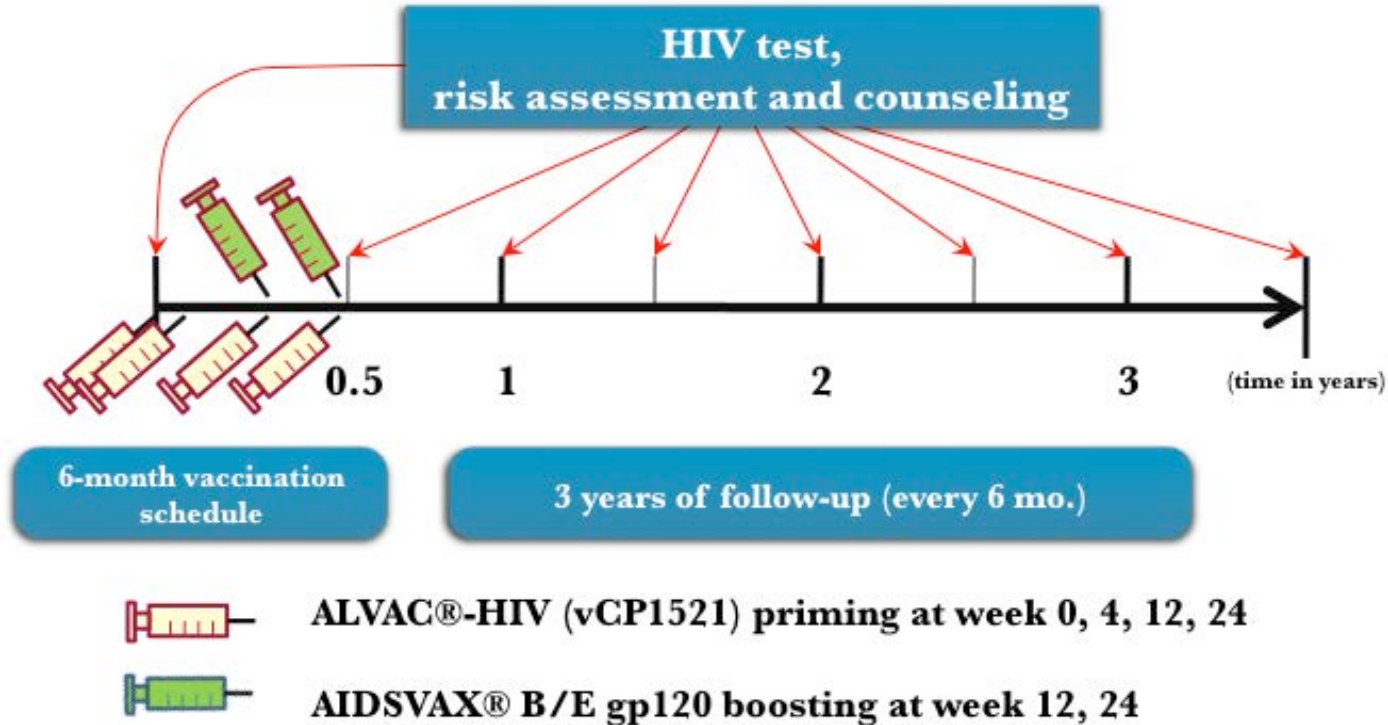
	Prophylactique	Thérapeutique
Objectif	Prévention Diminution CV après infection	Arrêt des ARV Eradication
Recrutement patients pour essai clinique	Important car incidence/ prévalence faible	Plus faible Patients infectés
Cible immunologique	Anticorps neutralisants	Réponses CD8
Cible viral	Env	Gag, Pol
Modèles animaux	Infection par voie muqueuse Utilisation SHIV	Infection SIV mais diversité virus et CMH plus faible

Vaccin VIH et réponses anticorps



L'efficacité des vaccins prophylactiques disponibles sur le marché est corrélée avec une réponse anticorps

Essai RV 144 (Thai)



Description de l'essai

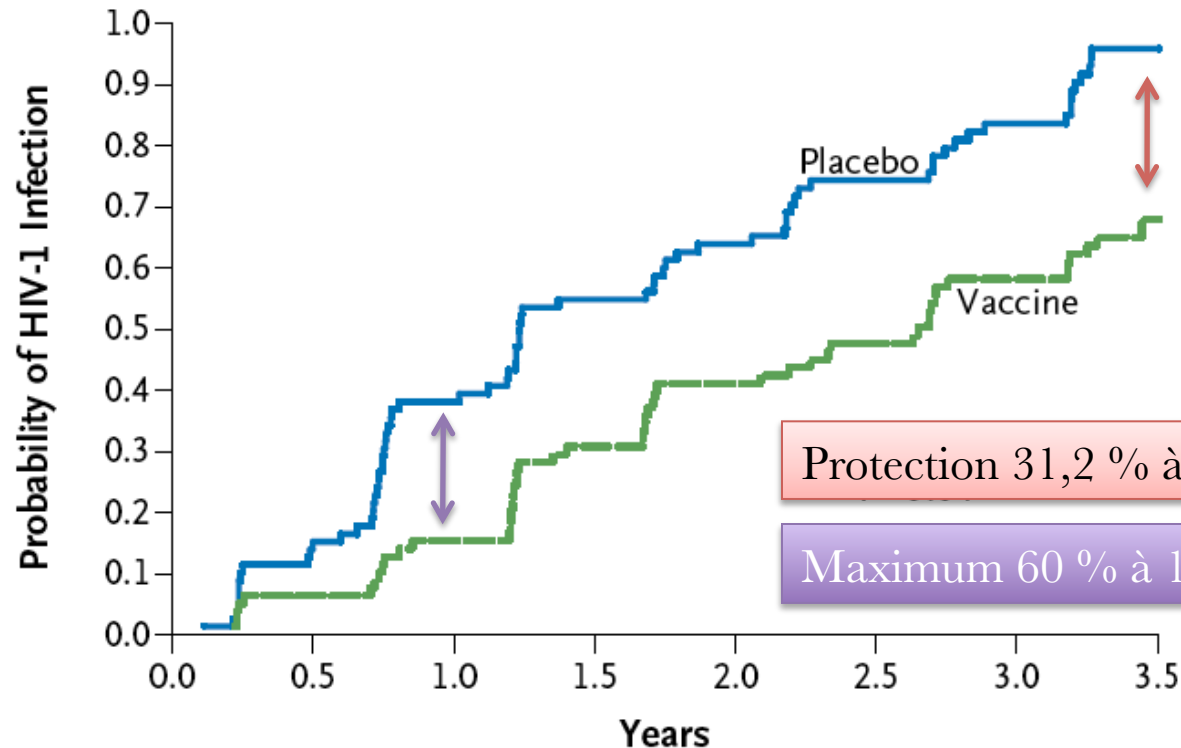
16 395 volontaires en Thaïlande

Objectifs primaires

- Protection contre acquisition infection
 - *Etude désignée avec taux de protection attendu de 50%*
- Diminution niveau charge virale
 - *Etude désignée pour détecter une diminution de 0.4 Log10 de la charge virale en cas de non protection*

Essai RV 144 (Thai)

C Modified Intention-to-Treat Analysis



No. at Risk

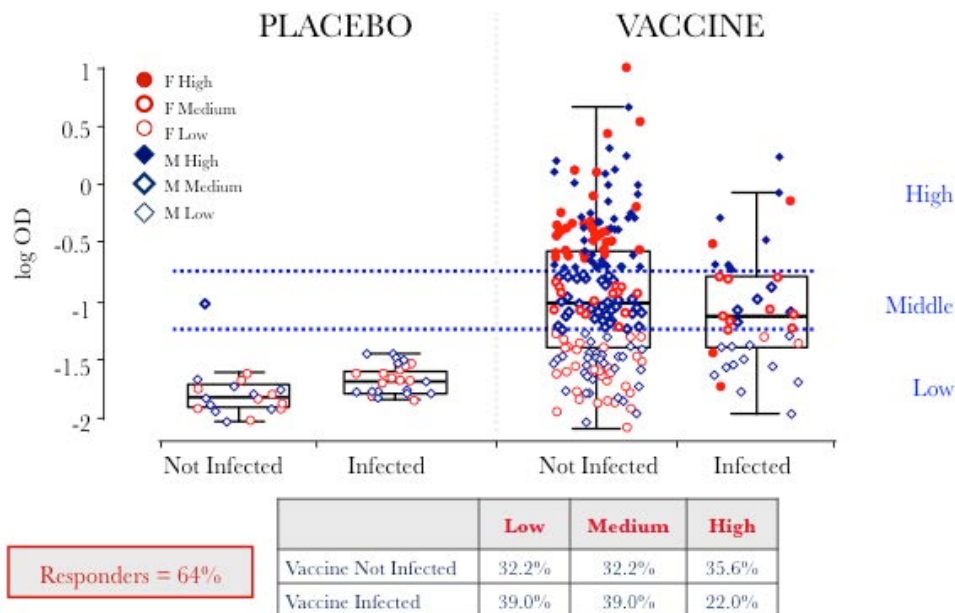
Placebo	8198	7775	7643	7441	7325
Vaccine	8197	7797	7665	7471	7347

Cumulative No. of Infections

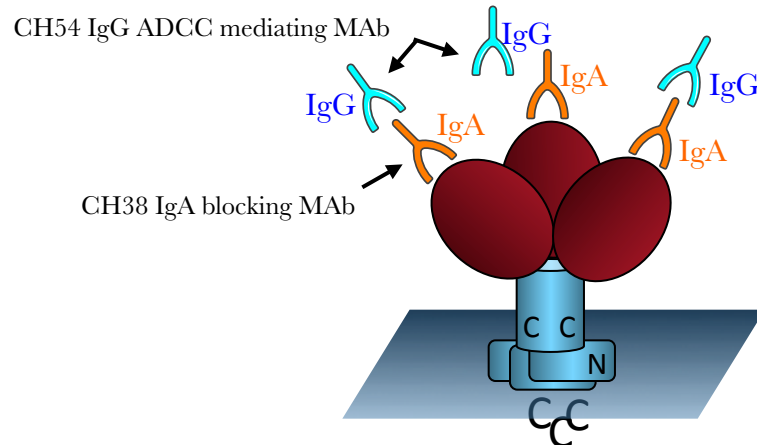
Placebo	30	50	65	74
Vaccine	12	32	45	51

Essai RV144 –Corrélat protection

ELISA anticorps anti V1-V2 gp70



Hypothesis: Monomeric IgA can block IgG Binding to HIV-1 Env on infected Cells and Prevent IgG Effector Function



Parmi les anticorps testés seuls IgA α -Env et IgG gp70 V1V2, ont un effet significatif:

- gp70 V1V2 *corrèlent inversement avec infection* (RR 0,57 p=0.015)
- IgA plasmatiques *corrèlent positivement avec infection* (RR 1,54 p=0.027)

Essais post RV 144 (Thai)

RV144 FOLLOW-UP: Thailand

Research Studies:

- RV144i** immune correlates studies
- RV305** protein boost in volunteer-subset from RV144
- RV306** expanded immunogenicity of RV144 regimen
- RV328** AIDSVAX B/E study

Partners/Funders:

US Army, Thai government, NIH, Sanofi Pasteur, BMGF

LICENSURE TRIAL: Thailand

Population: MSM, high-risk

Products: ALVAC (Sanofi Pasteur) + gp120/adjuvant (such as MF59)

Partners/Funders: US Army, Thai government, NIH, Sanofi Pasteur, BMGF, Novartis

LICENSURE TRIAL: South Africa

Population: Heterosexual, high-risk

Products: ALVAC (Sanofi Pasteur) + gp120/MF59 (Novartis)

Partners/Funders: NIH, HVTN, Sanofi Pasteur, Novartis, BMGF

RESEARCH TRIAL

Population: Heterosexual, high-risk

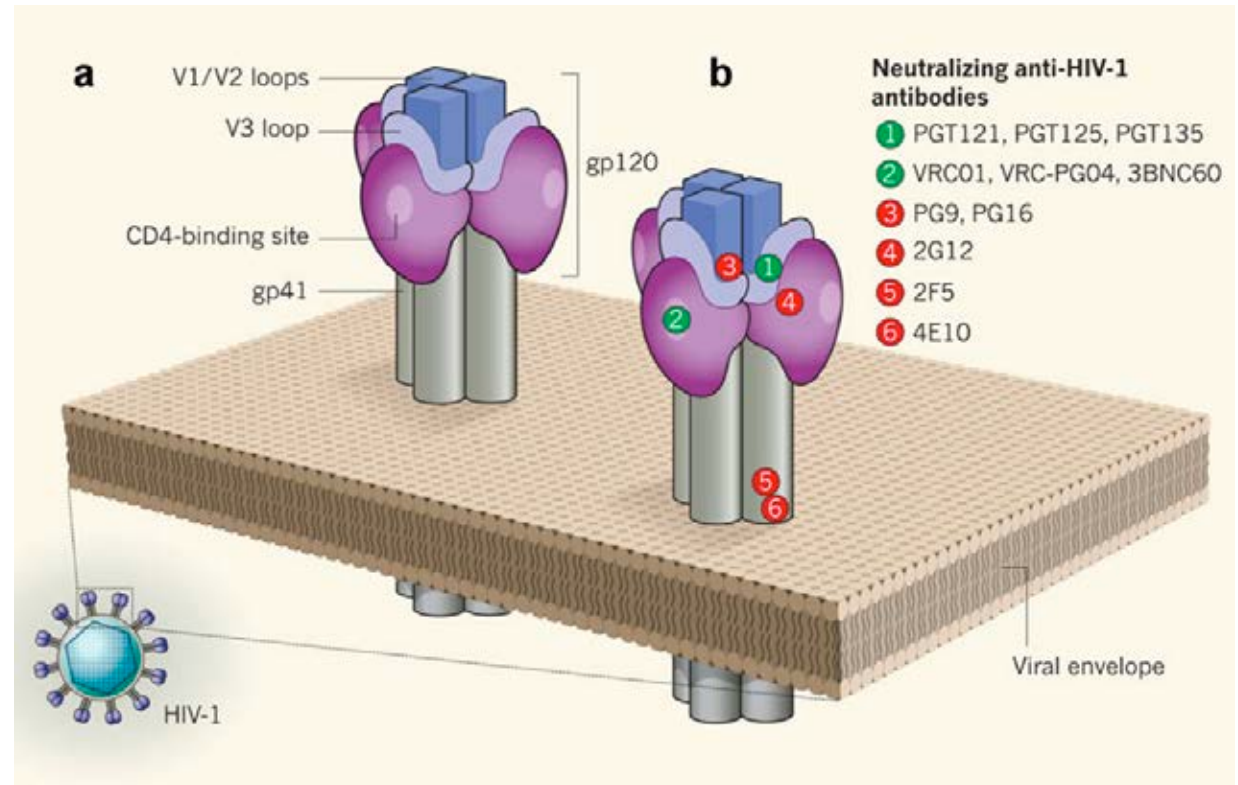
Products: DNA + NYVAC (Sanofi Pasteur) + protein/adjuvant (such as MF59) vs. NYVAC (Sanofi Pasteur) +protein/adjuvant

Partners/Funders: NIH, HVTN, Sanofi Pasteur, Novartis, BMGF

Source: This schematic comes from the Pox-Protein Public Private Partnership (P5), a collaboration spanning four continents established in 2010 to build on the results of RV144. P5 partners include the US NIAID, the Bill & Melinda Gates Foundation, the HIV Vaccine Trials Network, the US Military HIV Research Program, Sanofi Pasteur and Novartis Vaccines and Diagnostics.

VIH et Ac neutralisants

Corti D et al, *PLoS One*, 2010
Falkowska E et al, *J Virol*, 2012
Scheid JF et al, *Science*, 2011
Walker LM et al, *Science*, 2009
Walker LM et al, *Nature*, 2011
Wu X et al, *Science*, 2010
Wu X et al, *Science*, 2011



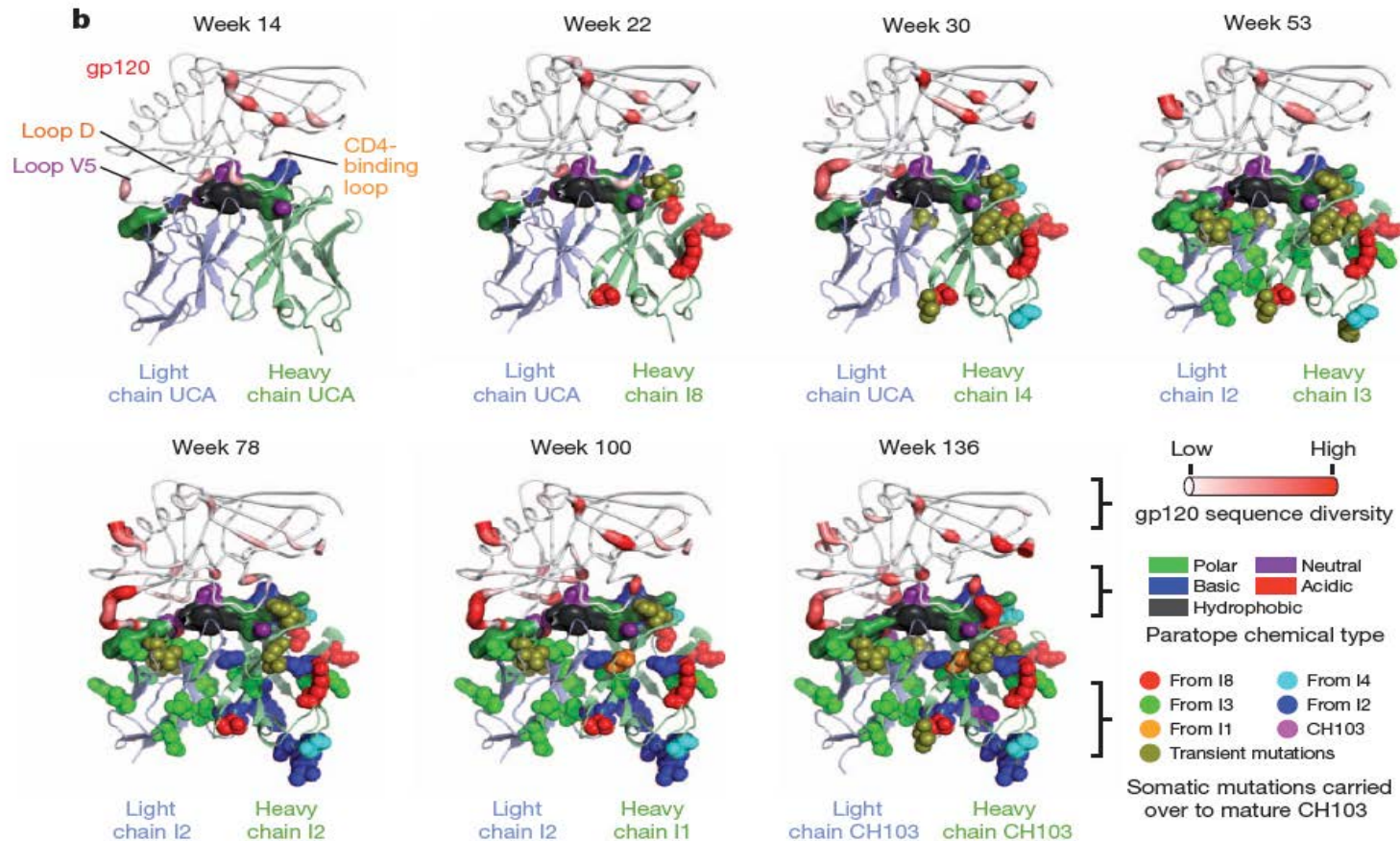
Anticorps neutralisants chez 10 à 30% des patients

Survenue tardive

« Elite neutraliseurs » = 1% développent des anticorps neutralisants à large spectre

Stratégies en cours développement pour mieux présenter ces épitopes

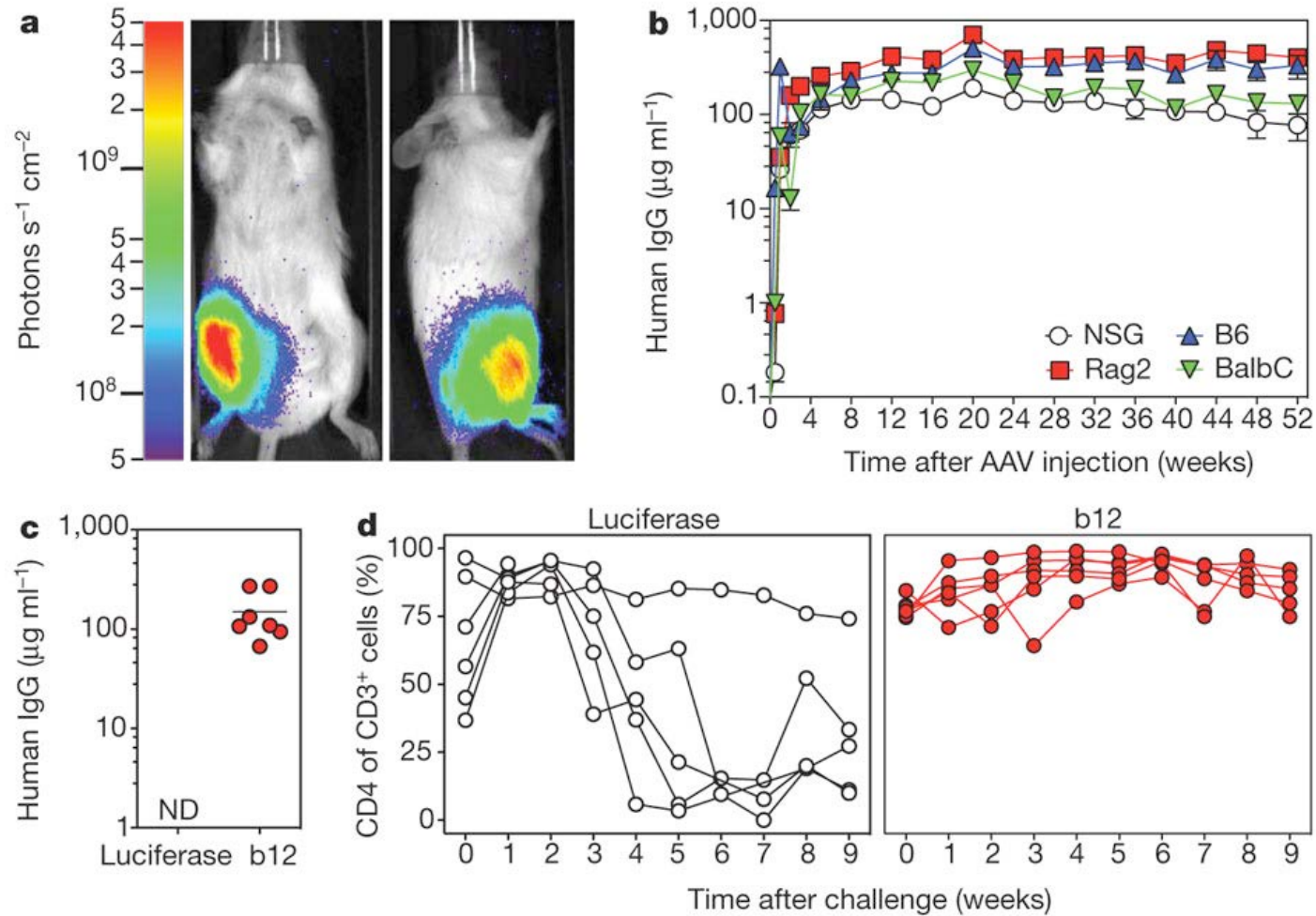
VIH et Ac neutralisants – Maturation Ly B



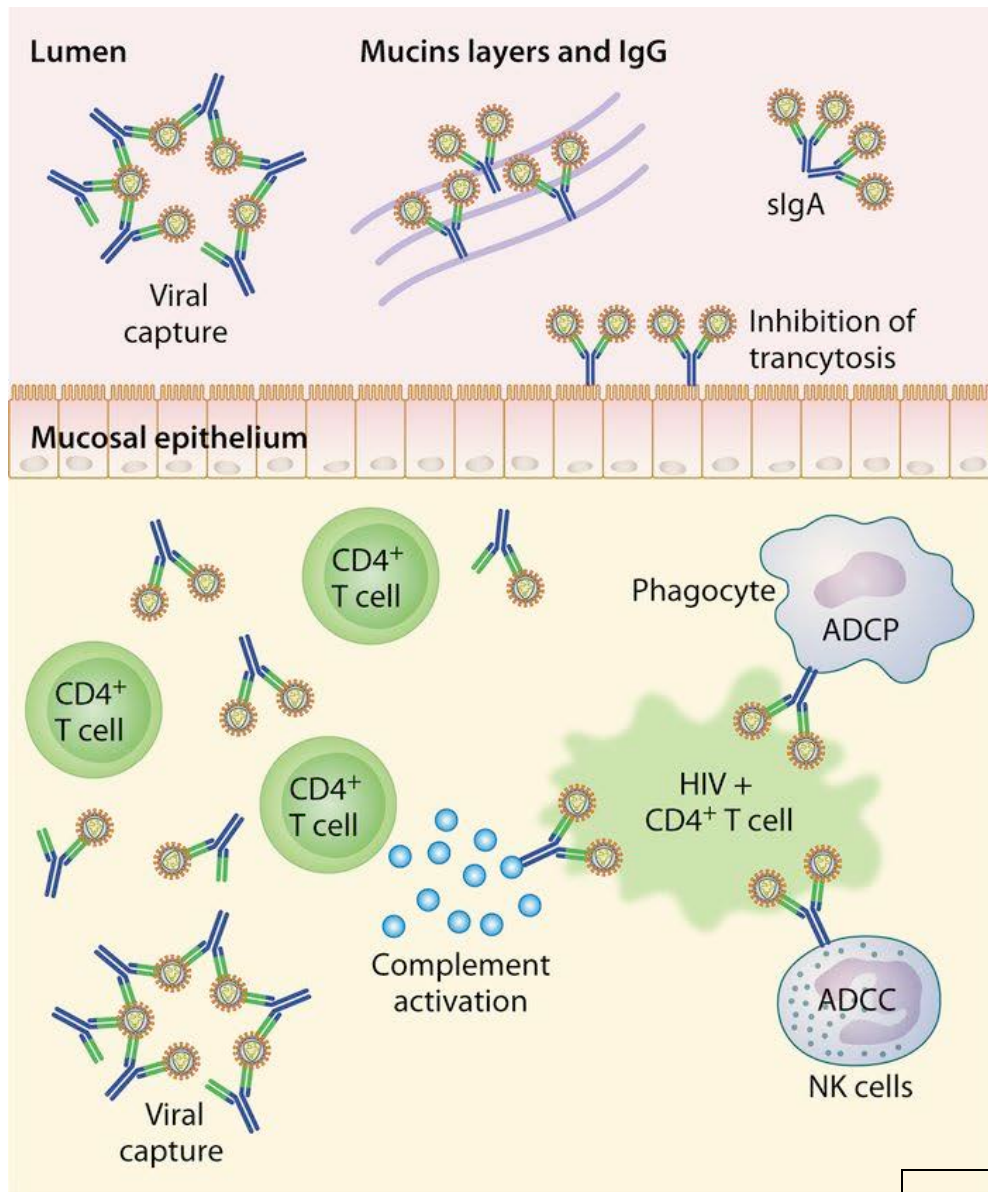
Patient CH505 inclus dans cohorte CHAVI001 en PI 4 semaines après infection HIV1
Nab autologue à S14, Nab large spectre S53 (CH103)

En parallèle modifications enveloppe et survenue de mutations somatiques permettant maturation anticorps avec Nab large spectre

VIH et Ac neutralisants - Immunoprophylaxie



VIH et Ac non neutralisants



Non-neutralizing Antibodies (nNAb)

- Secretory IgA (slgA)
- Trapping by mucins and Env-specific IgG
- Inhibition of transcytosis
- **Viral Capture***

Innate Immunity

nNAb

- **Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)***
– Env V2 IgG3 and IgG1, C1 antibodies*
- Antibody-dependent cell-mediated viral inhibition (ADCVI)
- **Antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP)***
- Complement activation
- **Viral capture***

Neutralizing Antibodies: Tier 1 and Tier 2*

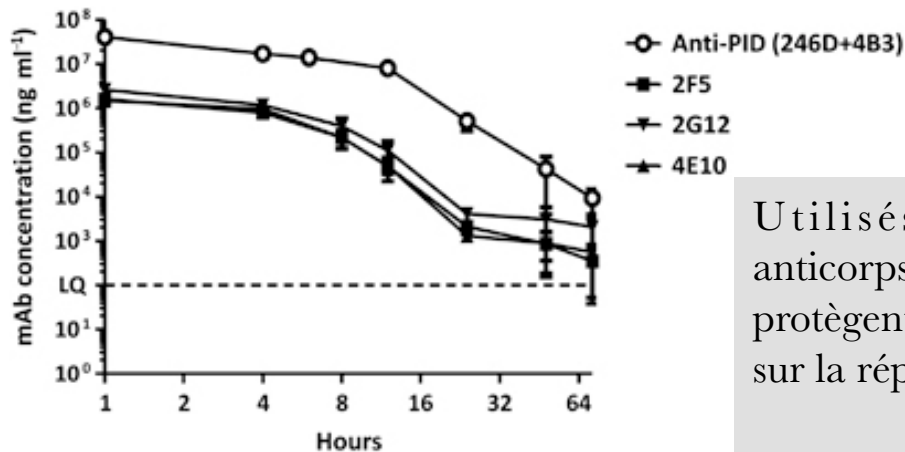
*Mechanisms suggested by RV144

VIH et Ac non neutralisants - VIS

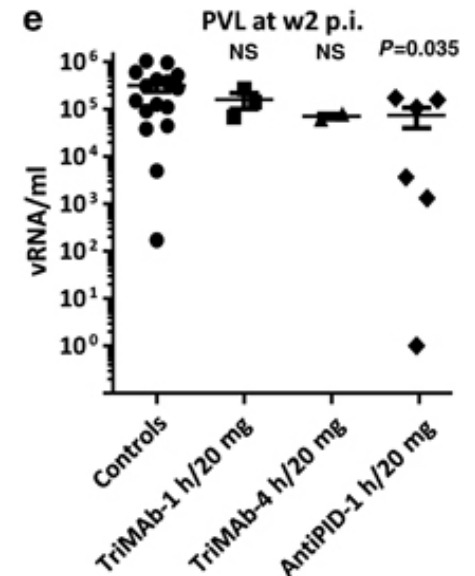
		In vitro assay					Final score	In vivo protection
		Neutralization	MΦ	ADCC	Capture	FcR		
NAbs	2G12							Yes
	2F5							
	4 E10							
	b12							
	LALA							
NoNAbs Inhibitory	246-D							D-VL
	4B3							
	F240					ND		
NonInhibitory	b6							No*

Effet des anticorps

Effet sur CV
(1h avant infection 3Ac)

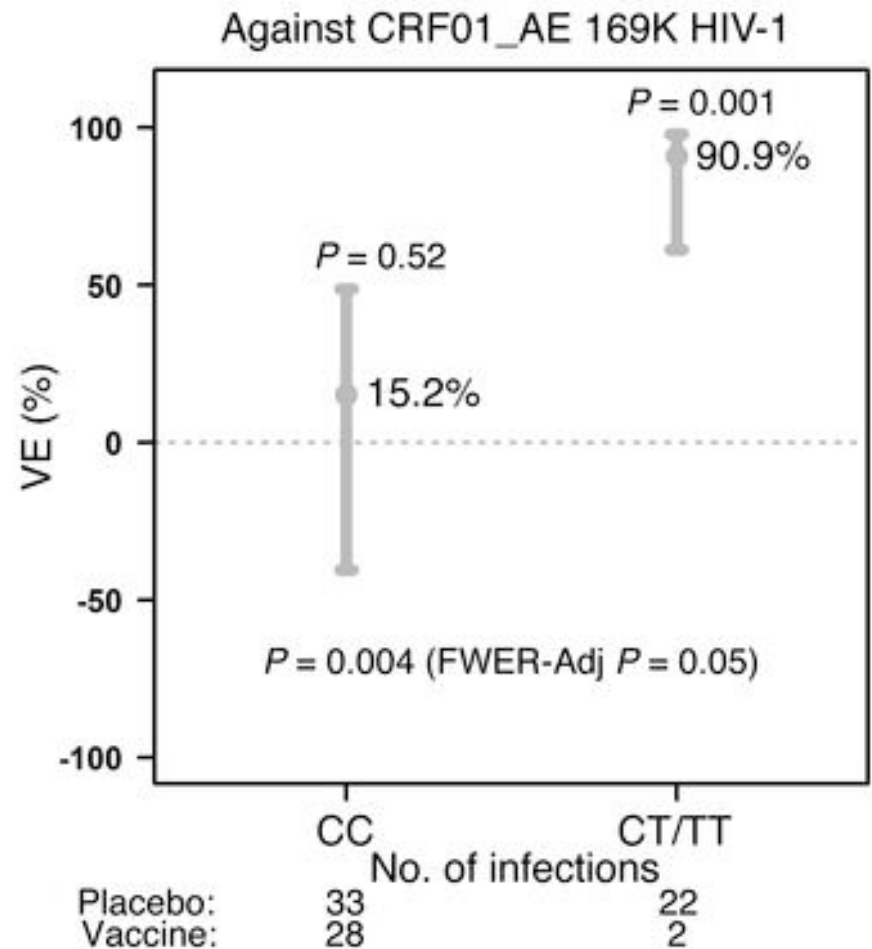
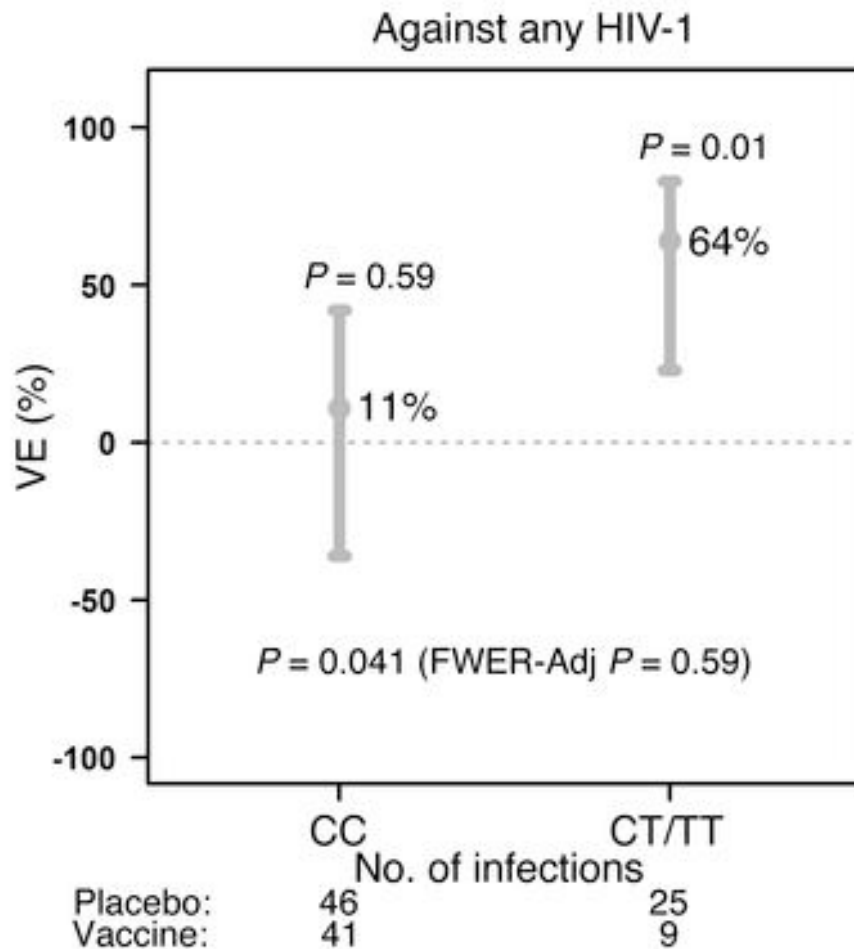


Utilisés localement les anticorps non neutralisants ne protègent pas mais ont un effet sur la réplication virale



Persistance des anticorps

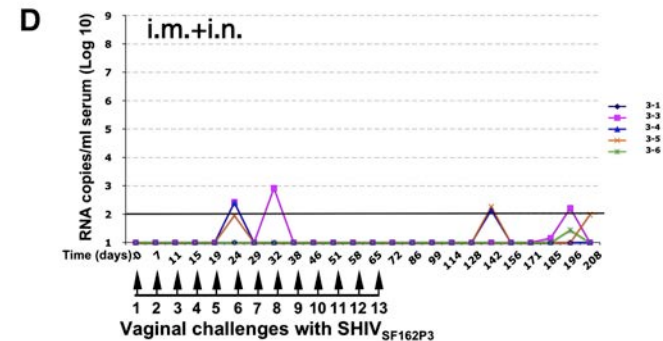
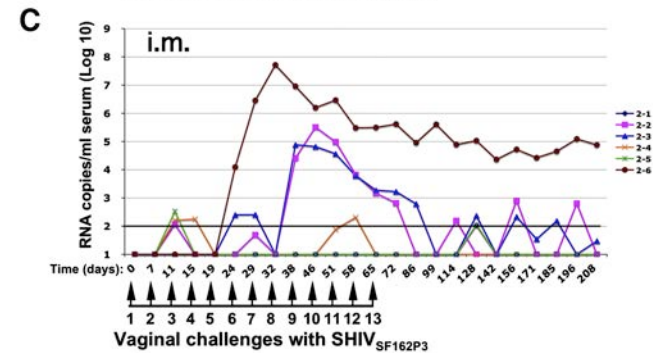
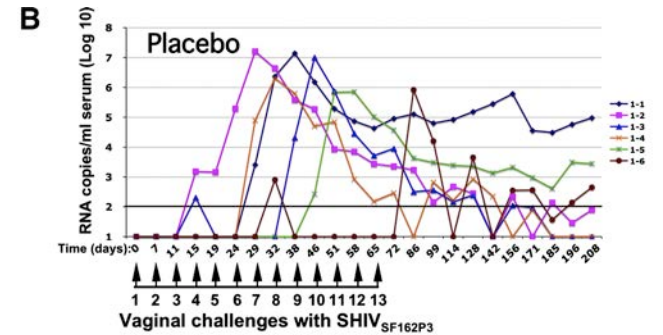
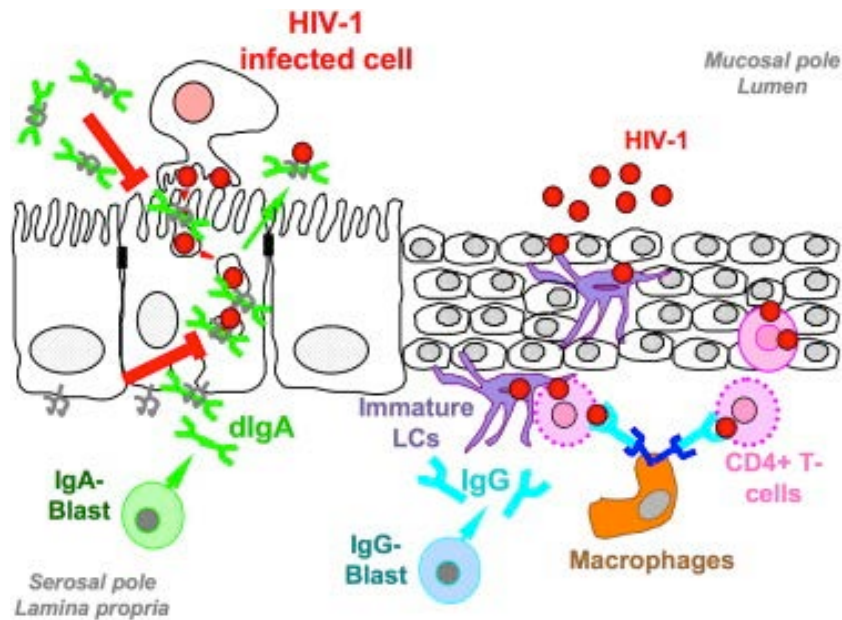
VIH et Ac non neutralisants Essai RV 144



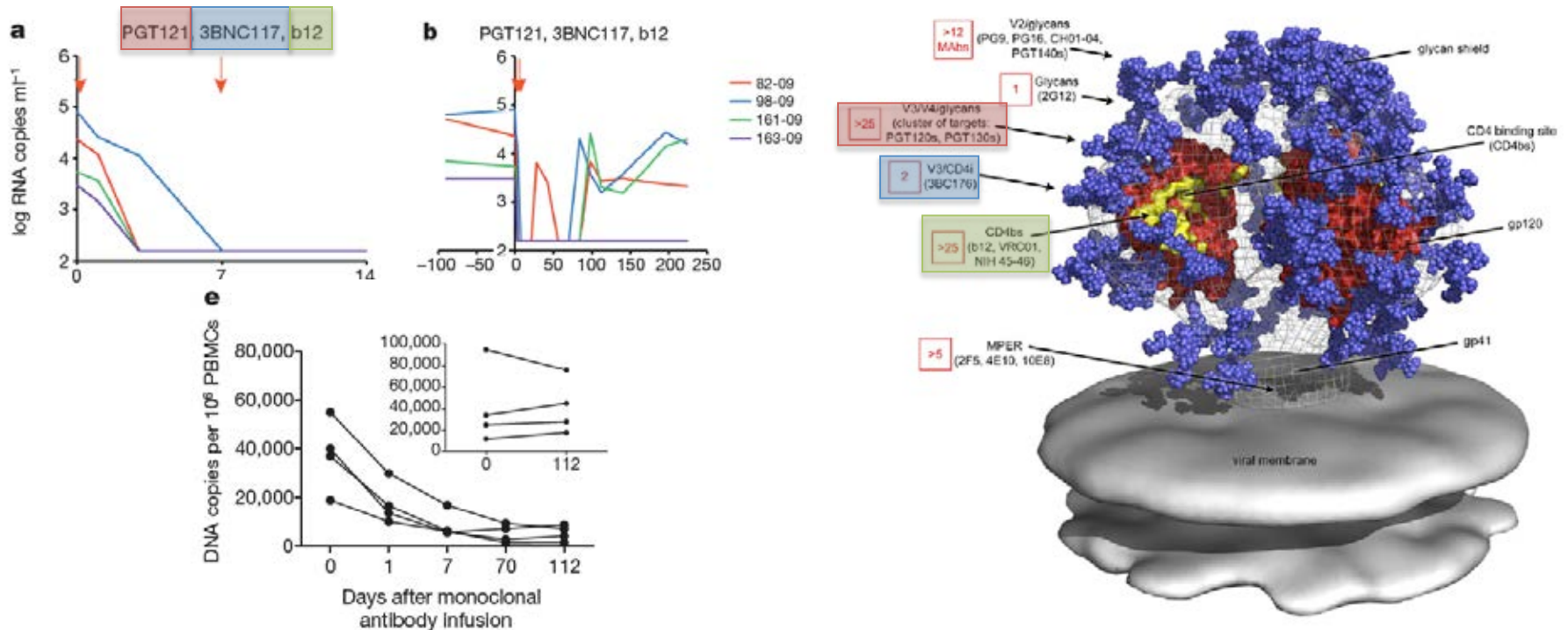
125 infections dans RV 144 (51 vaccin 74 placebo)
Protection conférée par polymorphisme
FCGR2C 126C>T

Immunité muqueuse

Monkey group	Virosome vaccine	Immunization			
		1st	2nd	3rd	4th
Group 1	Placebo	i.m.	i.m.	i.m.	i.m.
Group 2	P1 and rgp41	i.m.	i.m.	i.m.	i.m.
Group 3	P1 and rgp41	i.m.	i.m.	i.n.	i.n.



Anticorps thérapeutiques – Modèles simiens

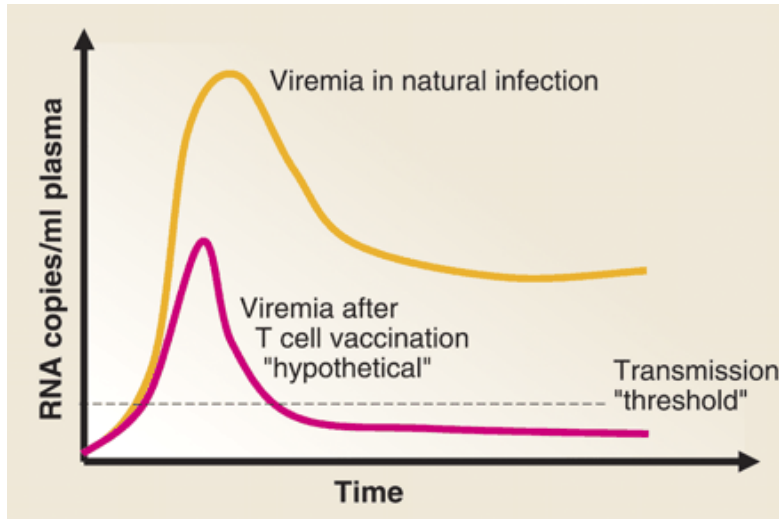


Rhésus macaques infectés par SHIV-SF162P3
Infection avec set point à 3.4 – 4.9 log ARN
AJ0 et J7 perfusion

- 10mg/kg of dePGT121, 3BNC117 and b12
- 30mg/kg isotype contrôle DEN3
- serum physio

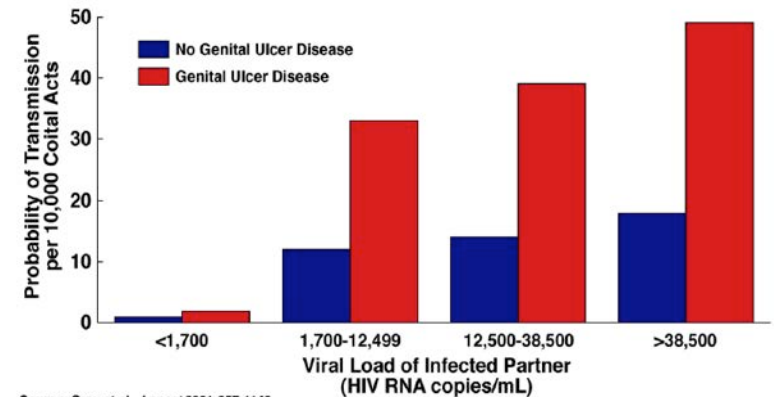
Un cocktail d'AcN voire un seul Ac (PGT121) est capable de contrôler pendant un temps la réplication virale après challenge rectal ou vaginal par SHIV-SF162P3

Vaccin VIH et réponses CD8+



Walker et al , *Science*, **2008**, 320:760-4.

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**, 357:1149-53.

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*, **2009**, 27:1997-2015

Essai Step

Pays concernés

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

Populations

Sujets à risque sexuel: 3000

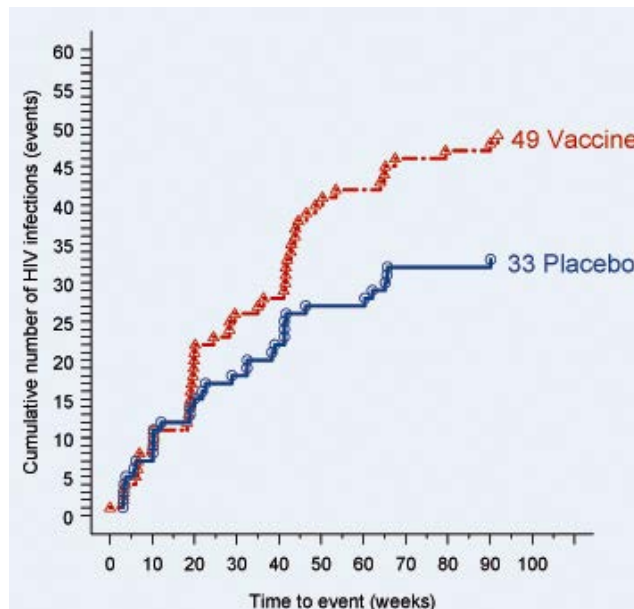
Schéma vaccinal

MRK Ad5 HIV-1 subtype B gag/pol/nef
3 injections (Ad5 vs placebo 1:1) J1, S4, S26

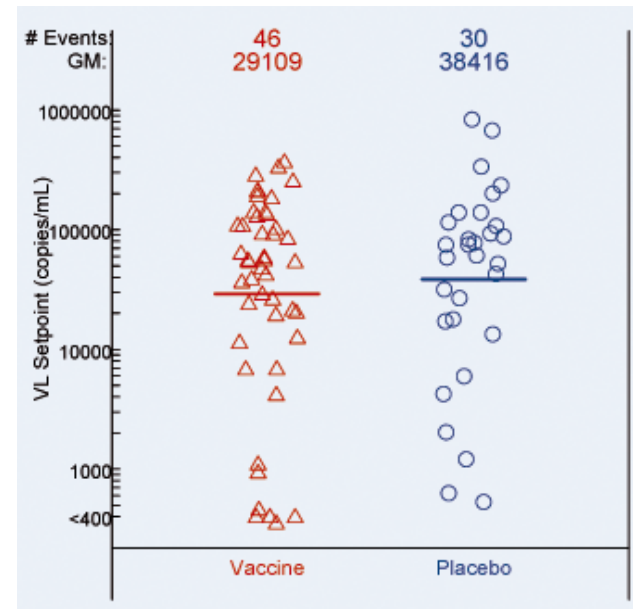
End-points

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



Essai Phambili

Pays concernés

Afrique du Sud

Populations

Sujets à risque sexuel: 801

**Essai arrêté quand l'essai STEP
s'est avéré être inefficace**

Schéma vaccinal

MRK Ad5 HIV-1 subtype B gag/pol/nef
3 injections (Ad5 vs placebo 1:1) J1, S4,
S26 M

End-points

Nombre d'infections (6 mois)
Charge virale (3 mois post-infection)

Groupe vaccin (n=63) groupe placebo (n=37)
(adjusted HR (vaccine:placebo) **1.70**, 95% CI 1.13- 2.55).

Plus prononcé après 18 mois

(adjusted HR 2.32, 95% CI: 1.26-4.25)

Hommes (HR=4.26, 95% CI 1.43-12.65)

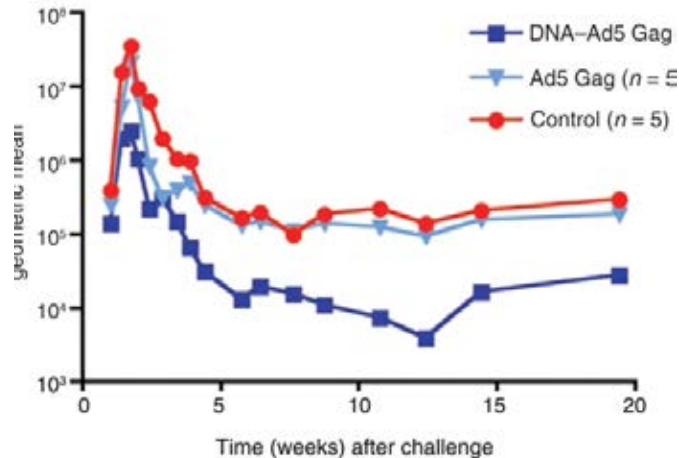
Femmes (HR=1.66, 95% CI:0.78-3.55)



Infections par le VIH

Essai HVTN 505 - Rationnel

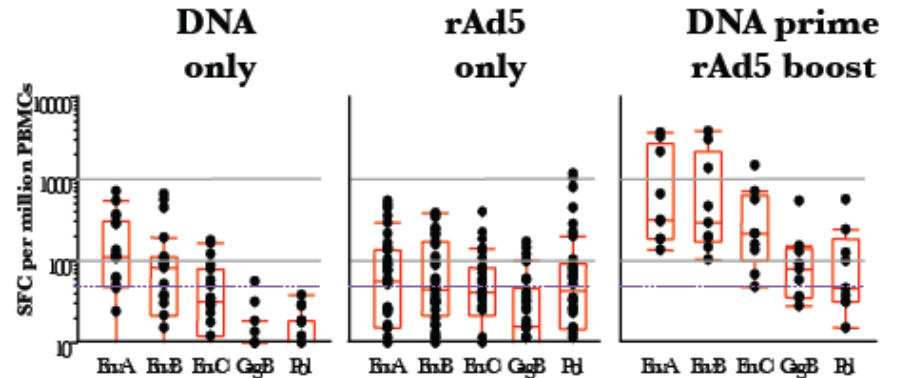
Modèle simien



Watkins DI et al, *Nature Medicine*, **2008**, 14:617-21

Contrôle de l'infection si association
vaccin ADN et Ad5

Homme



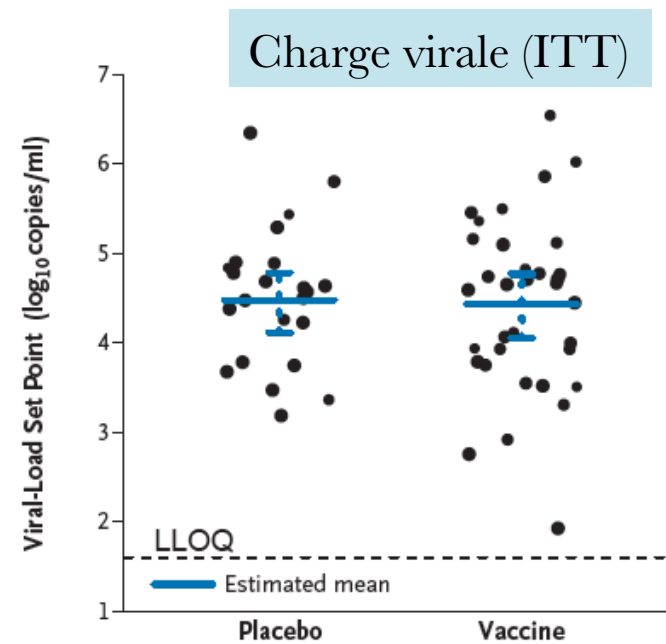
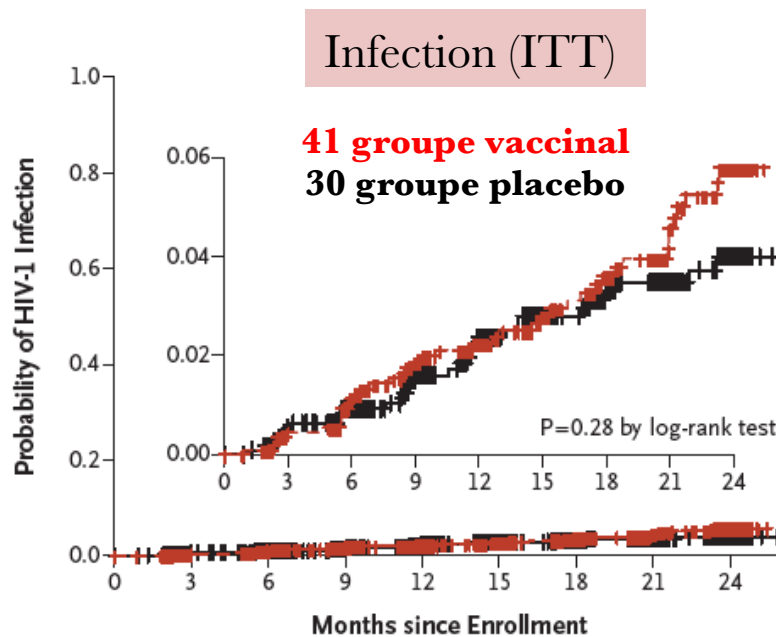
Cox KS et al, *J Virol*, **2008**, 82:8161-71

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

Nécessité d'associer deux vaccins « *Prime boost* »

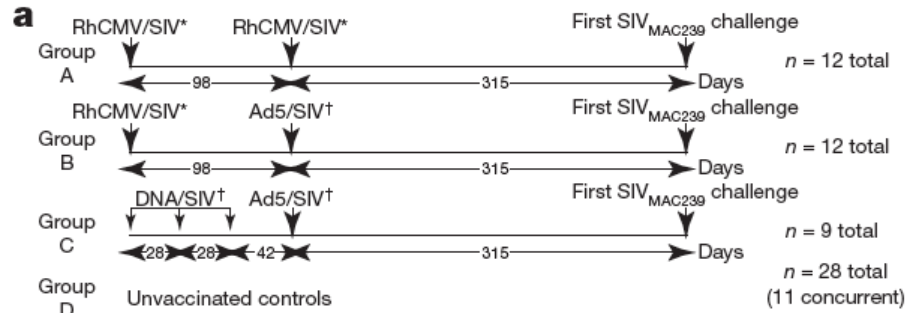
Essai HVTN 505

		Prime			Boost
HVTN 505 Groups	N	Day 0	Wk 4	Wk 8	Wk 24
Group 1: Vaccine Regimen*	1251	DNA[†] (4 mg)	DNA (4 mg)	DNA (4 mg)	rAd5[#] (10¹⁰ PU)
Group 2: Placebo Injections	1253	PBS	PBS	PBS	FFB

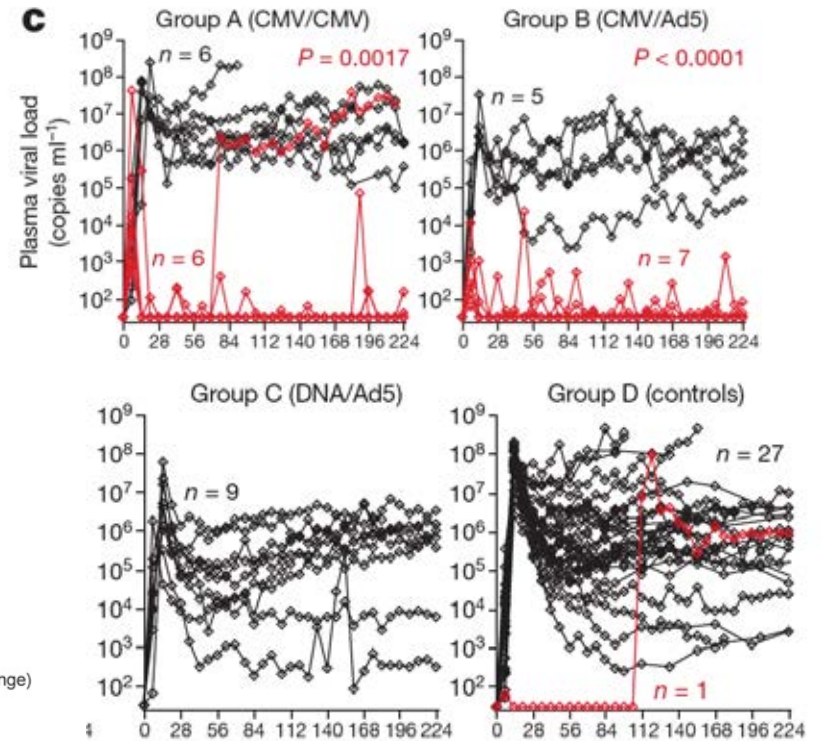
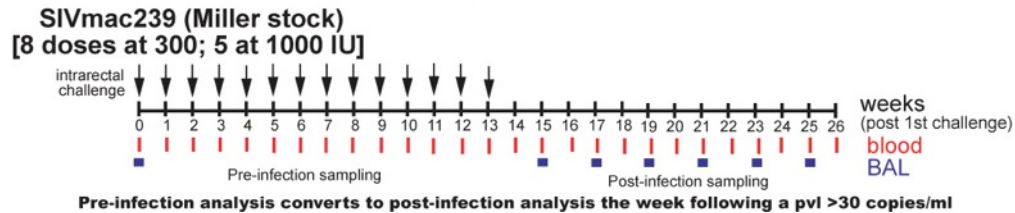


Réponse CD8 et Ac mais pas IgG anti V1 V2

Vaccin rhCMV/SIV

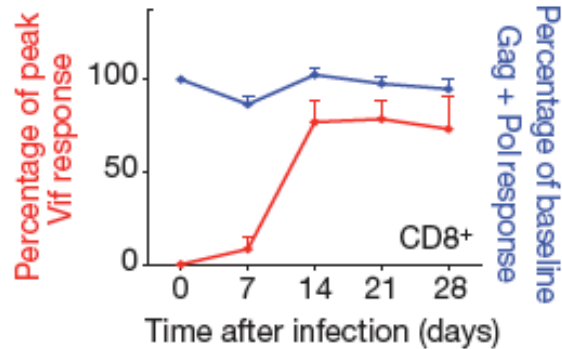


Challenge Protocol

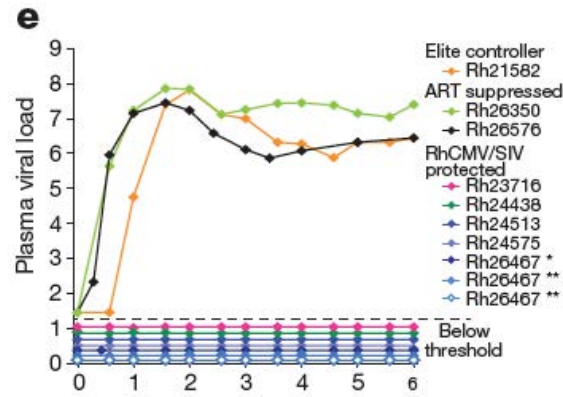


54% (13/24) des singes vaccinés avec vecteurs CMV contrôlent la réplication virale de SIVmac239

Vaccin rhCMV/SIV



Fréquence CD8 spécifiques



Infection après transfert CD8

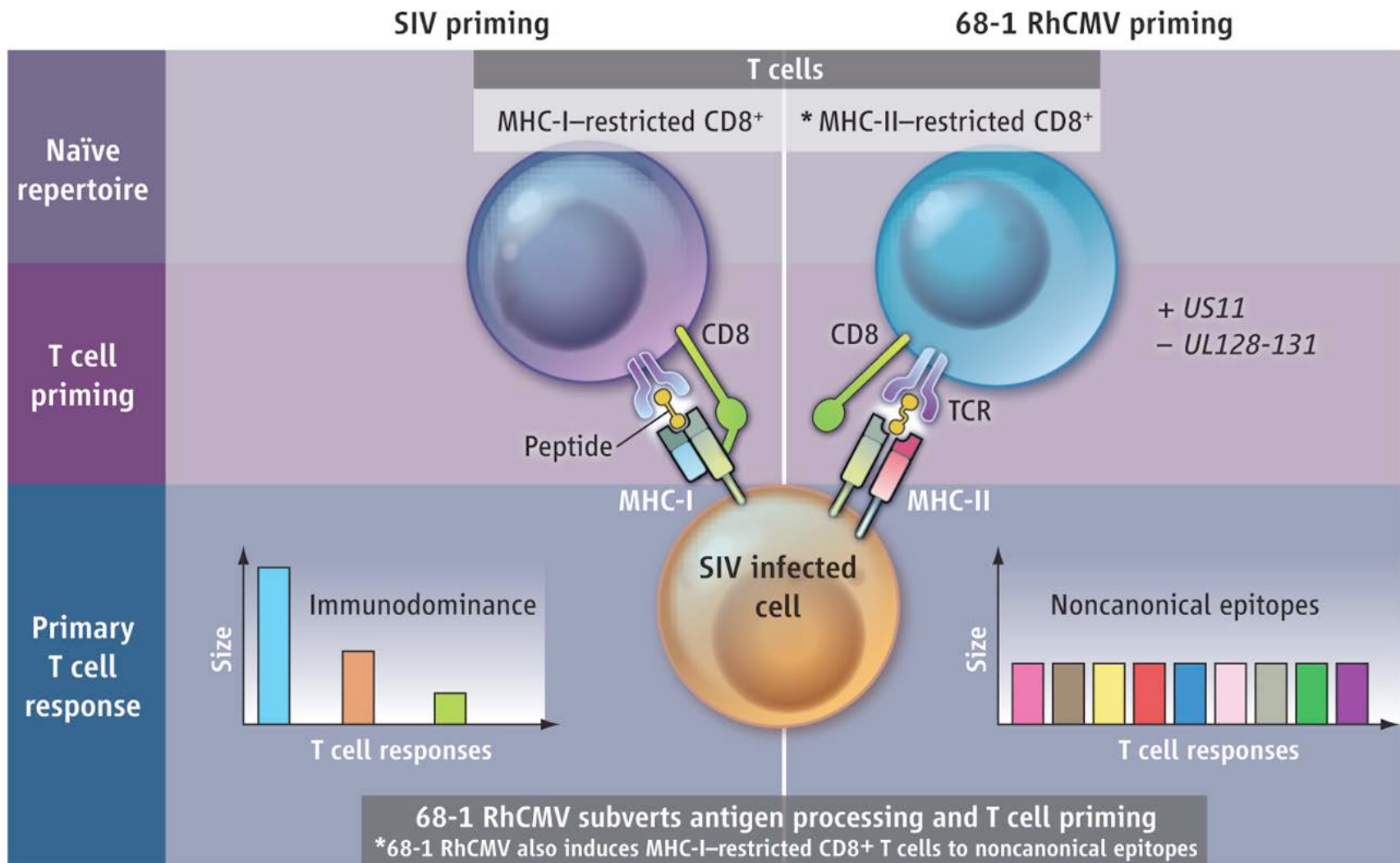
Une infection a lieu chez les singes vaccinés par rhCMV/SIV mais elle est ensuite contrôlée
Le transfert des CD8 permet le contrôle chez d'autres singes

	Progressor	Elite controller	ART-suppressed	RhCMV/SIV vector-protected											
				Early term					Medium and long term						
Animal	Rh23657	Rh21582	Rh25708	Rh22613	Rh24506	Rh24557	Rh22230	Rh22930	Rh24514	Rh26467	Rh24552	Rh24272	Rh24399	Rh24250	
Virus	SIVmac239	SIVmac239	SIVmac251	SIVmac239	SIVmac239	SIVmac239	SIVmac239	SIVmac239	SIVmac239	SIVmac239	SIVmac239	SIVmac239	SIVmac239	SIVmac239	
Plasma SIV (copy equiv. ml ⁻¹)	110,000	510	11	<2	<3	<3	<2	<5	<1	<1	<1	<1	<1	<1	
Duration of infection at necropsy (weeks)	74	28	63*	3	3	4	5	5	69	76	166	167	167	172	
SIV ⁺ cultures/total cultures															
Distal LN	80/80	32/80	4/49	0/80	0/80	0/80	0/60	1/100	0/80	0/80	0/80	0/60	0/80	0/58	
Ilioscacral LN	40/40	9/40	0/40	2/40	1/40	2/40	3/40	1/40	0/40	0/40	0/40	0/40	0/40	0/40	
Mesenteric LN	80/80	2/80	3/80	1/80	0/80	0/80	2/80	1/60	0/80	0/80	0/80	0/60	0/60	0/65	
Spleen	40/40	1/40	5/40	2/40	1/40	2/40	1/40	1/40	0/40	0/40	0/40	0/40	0/40	0/40	
Liver	ND	0/20	2/19	1/40	0/20	2/20	ND	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	
Bone marrow	ND	0/20	0/20	ND	1/20	2/20	1/20	0/20	0/16	0/13	ND	0/20	0/20	0/20	
Total positive	240/240	44/280	14/248	6/280	3/280	8/280	7/240	4/280	0/276	0/273	0/260	0/240	0/260	0/243	
	28/1,360								0/1,549						

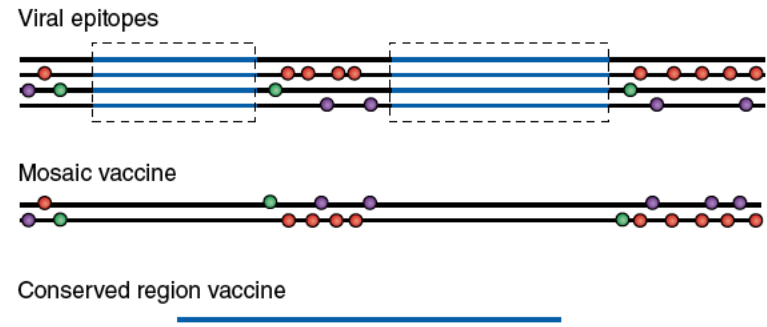
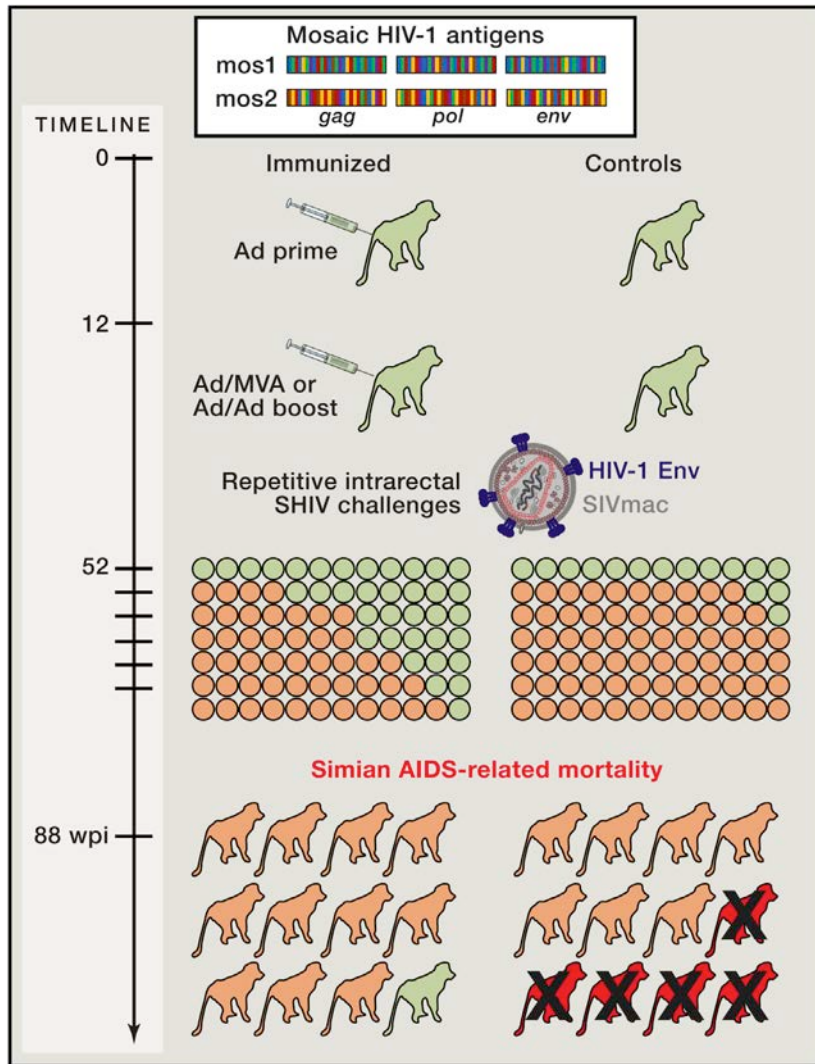
Infection virale au cours du temps

Hansen SG et al, *Nature*, **2013**, 502:100-4.

Vaccin rhCMV/SIV



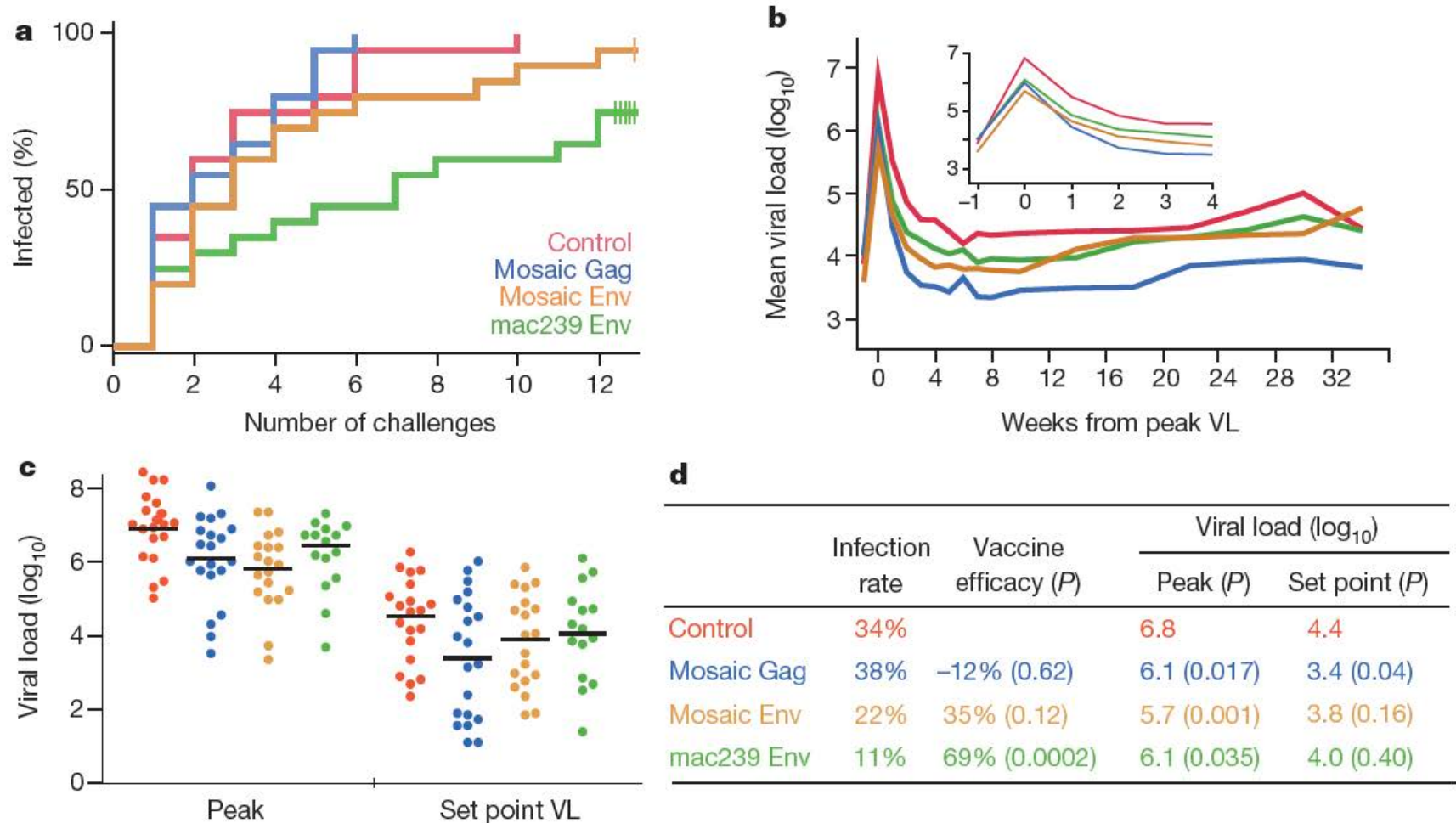
Les vaccins mosaïque



Utilisation non plus de séquence conservée mais d'épitopes T dérivés de souches fréquemment rencontrées lors d'infections « naturelles »

Protection contre infection
Protection contre évolutivité maladie

Vaccins VIH – Réponses B et T

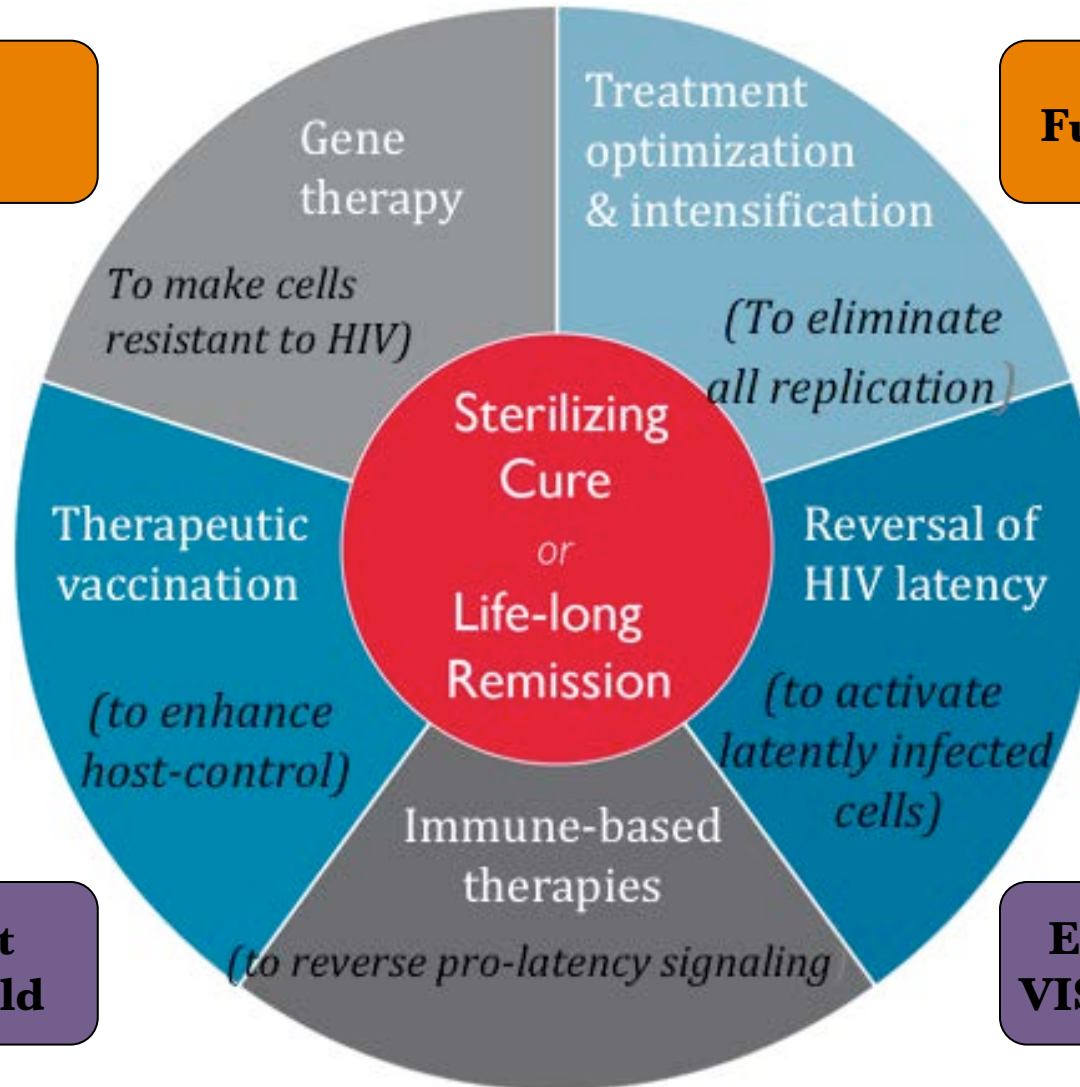


20 animaux par bras
Vaccination par prime-boost DNA-Ad5
Infection IR/s par smE660 (30% par expo)

Quelle place pour la vaccination thérapeutique?

Eradication

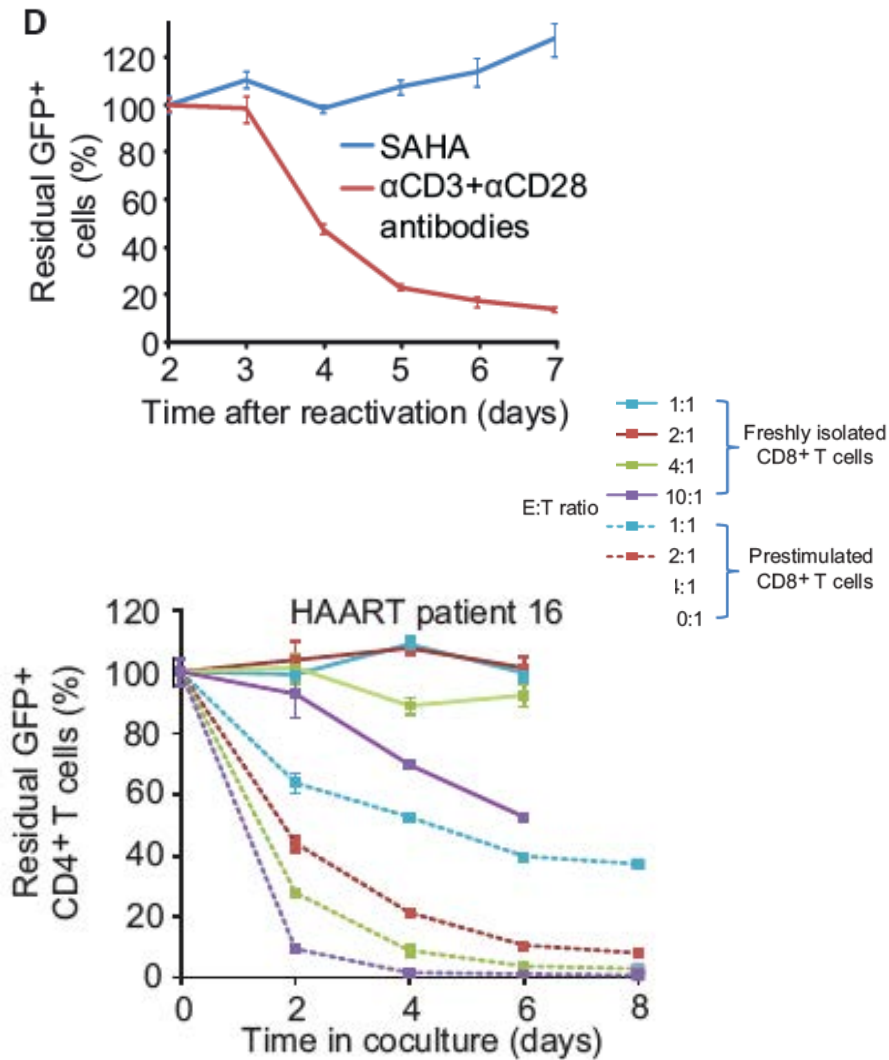
Functionnal Cure



**Berlin Patient
Mississippi Child**

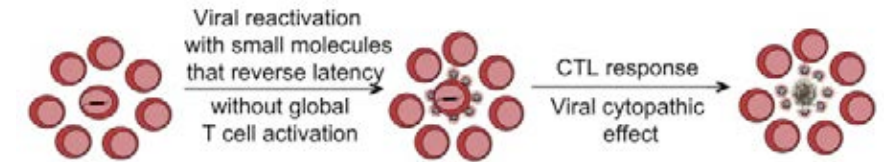
**Elite contrôleurs
VISCONTI patients**

Heat and Kill

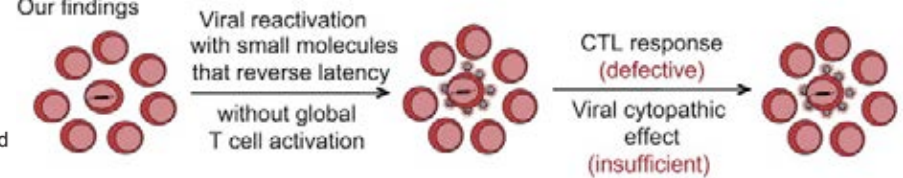


To purge the latent reservoir for HIV-1

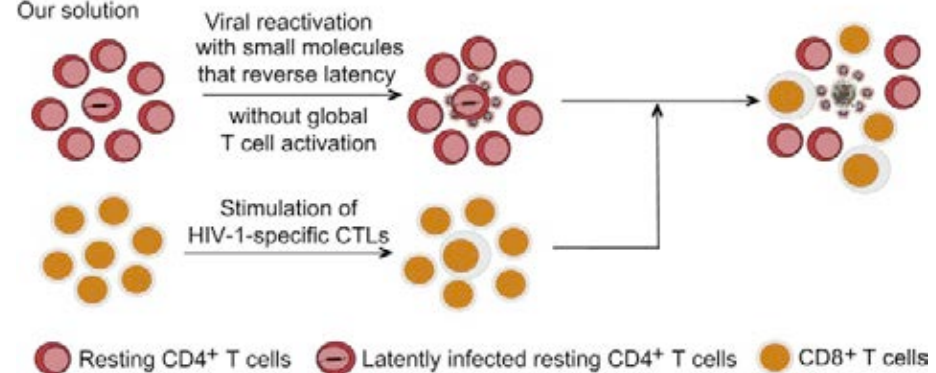
Previous hypothesis



Our findings



Our solution



Expériences in vitro

CD4 stimulés par SAHA (Vorinostat)

CD8 stimulés mixture 129 peptides gag

Le Vaccine Research Institute



Honorary President
Françoise Barré-Sinoussi

Donors Committee

Board of Trustees
Chairman of the Board:
Jean-François Delfraissy

Scientific Advisory
Board

Chief Operating Officer
Cécile Peltekian

Executive Director
Yves Levy

Chief Administrative
Officer
Laurent. Hanot

Scientific Committee

*Cellular
immunology*
O. Schwartz

*B cell/mucosal
immunity*
G. Scarlatti

*DC-based
vaccines*
K. Palucka
G. Zurawski

*Correlates of
protection*
M. Muller-
Trutwin
R. Legrand

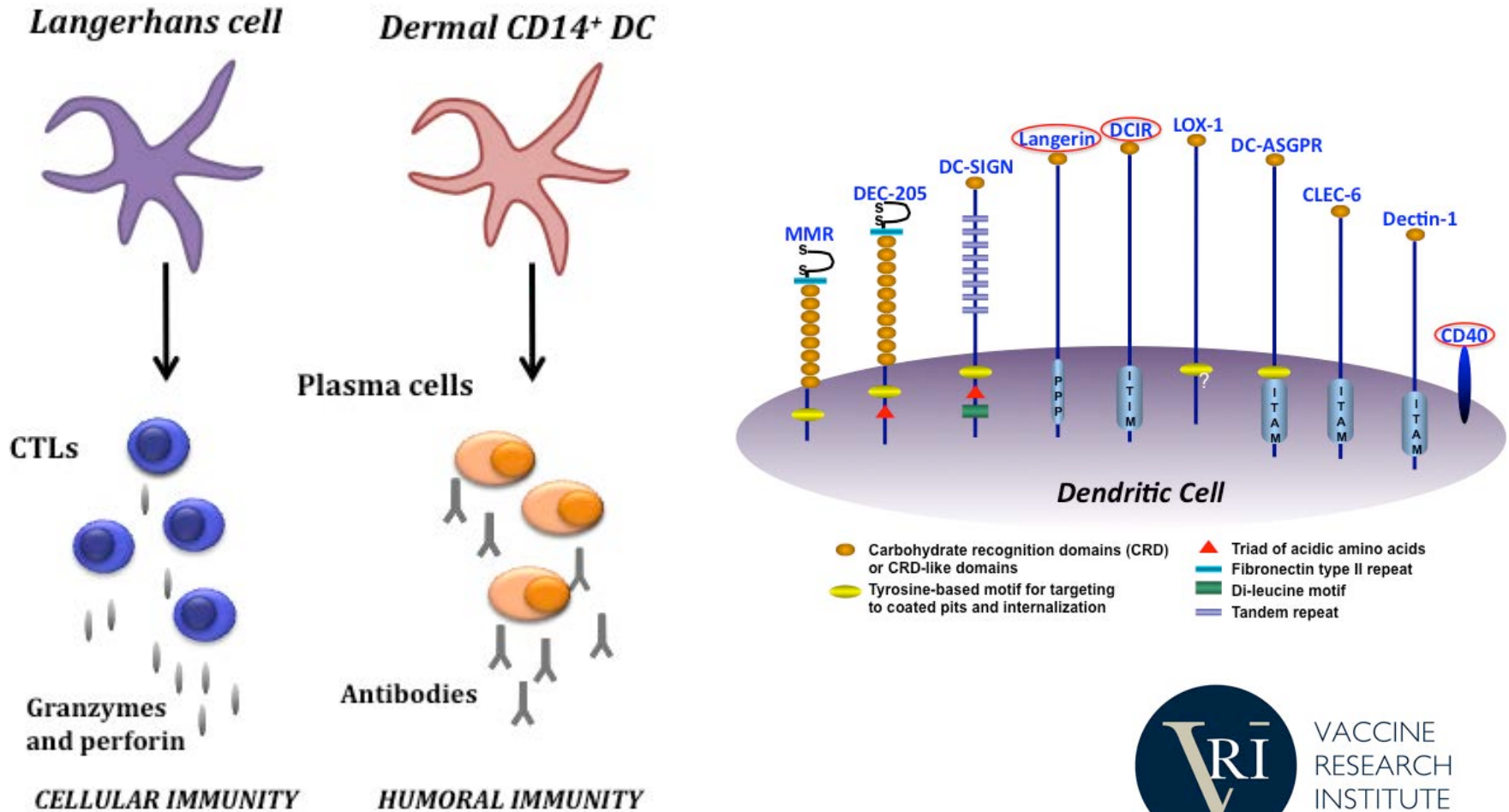
Virology
JM. Pawlotsky

Clinical Dept
JD. Lelièvre

*Biostatistics &
bioinformatics*
R. Thiebaut

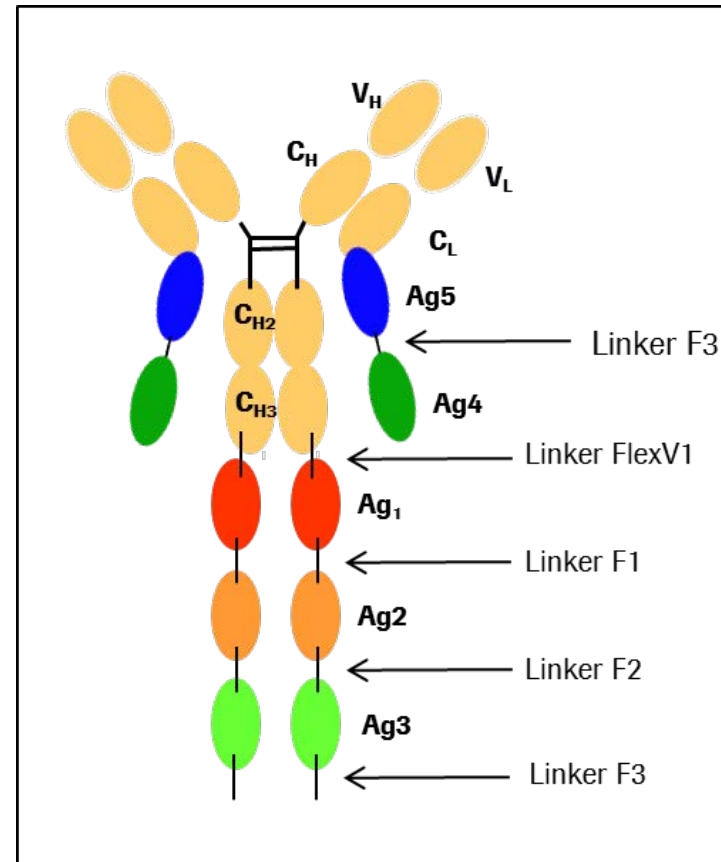
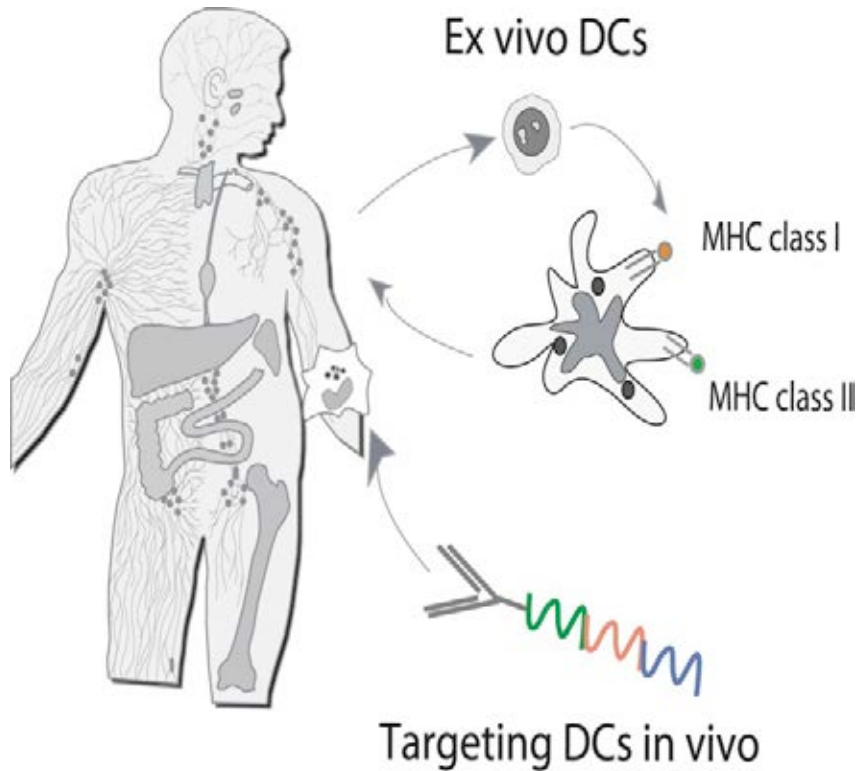
*Immuno-
monitoring*
C. Lacabaratz

Le ciblage des cellules dendritiques



Klechevsky et al., Immunity 2008

Le ciblage des cellules dendritiques



Essais ANRS VRI

2014

2015

2016

ANRS VRI 03 MUCOVAC

ANRS VRI 02 LIGHT

ANRS VRI 01

ANRS VRI 04

ANRS VRI 05

ANRS VRI 06

ANRS VRI 01 DNA/MVA/Lipo

ANRS VRI 02 DNA/Lipo

ANRS VRI 03 Immunité muqueuse

ANRS VRI 04 DC ex vivo IL7

ANRS VRI 05 DC Clo75

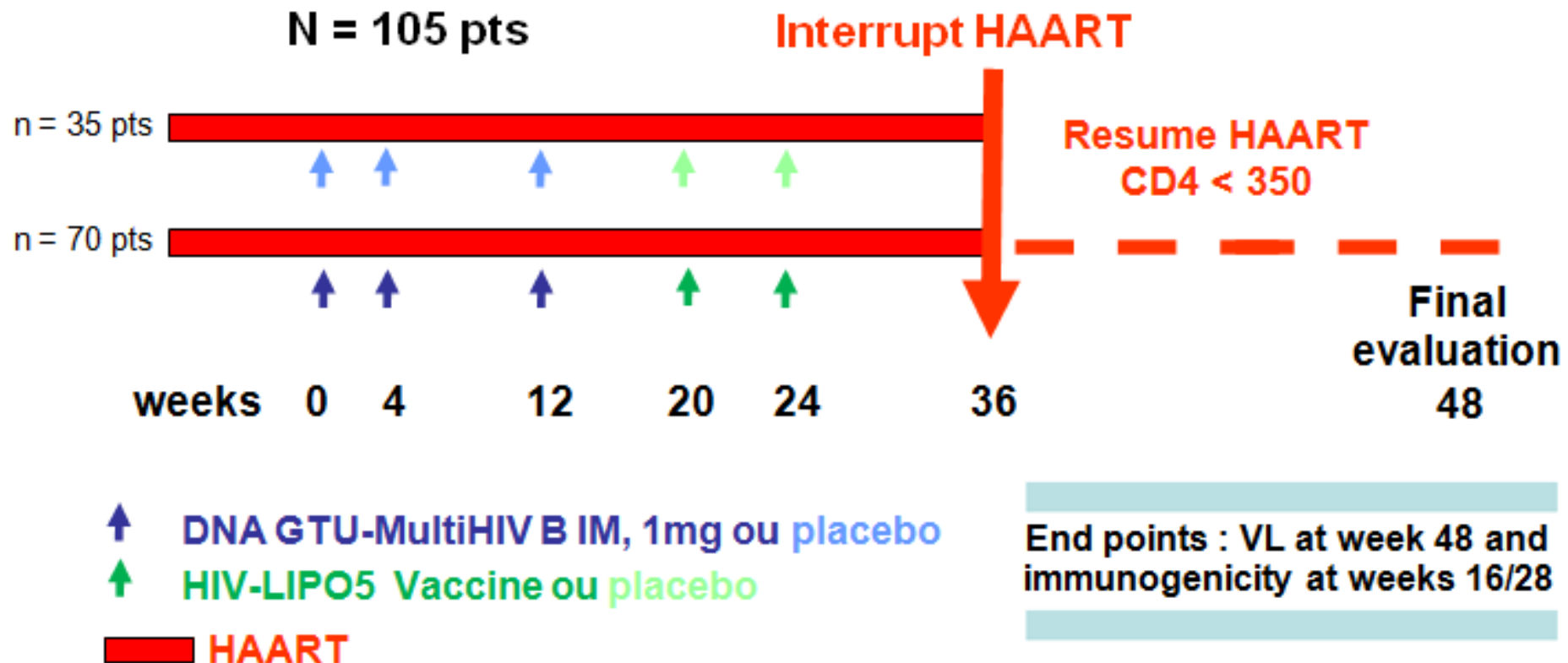
ANRS VRI 06 Anti CD40

Physiopath

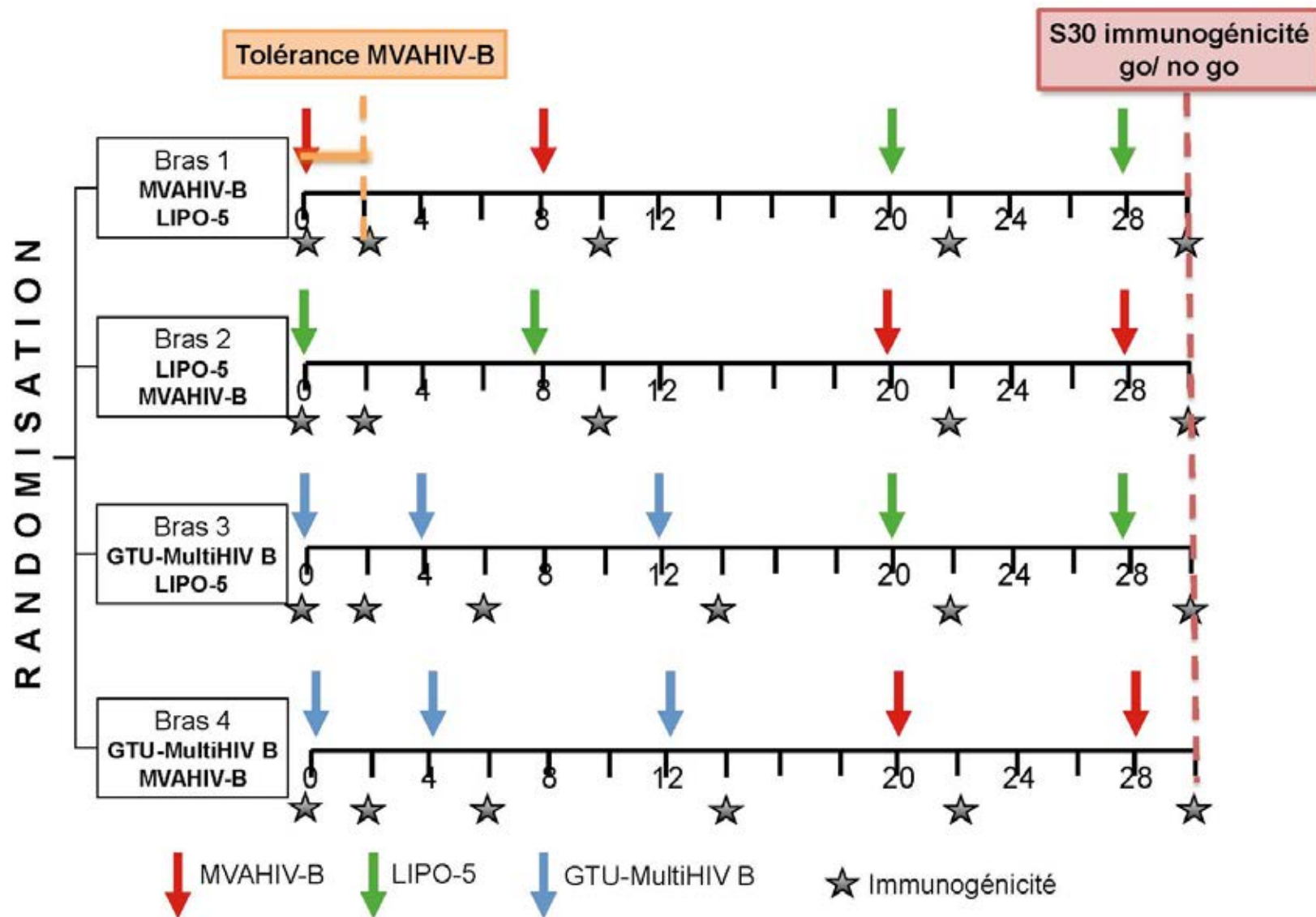
Thérapeutique

Prophylactique

Lipopeptide Immunization with GTU-Multi HIV Trial



Début août 2013



Début avril 2014

Le dernier essai prophylactique de l' ANRS VRI a débuté en avril 2014

facebook Search for people, places and things Home

VRI VACCINE RESEARCH INSTITUT

**VOUS VOULEZ
FAIRE AVANCER LA RECHERCHE
CONTRE LE VIH ?**

Rendez-vous sur www.recherche-vaccinVIH.fr

VRI – Institut de Recherche Vaccinale Update Info Activity Log

99 817 6

À propos Photos Questions-cherch... Newsletter Mentions J'aime

JOURNÉE MONDIALE CONTRE LE SIDA 1^{er} décembre

BACK-UP

Souches virales et Ac neutralisants

