

Vaccins et anticorps monoclonaux contre le VIH : un horizon proche?

Les vaccins

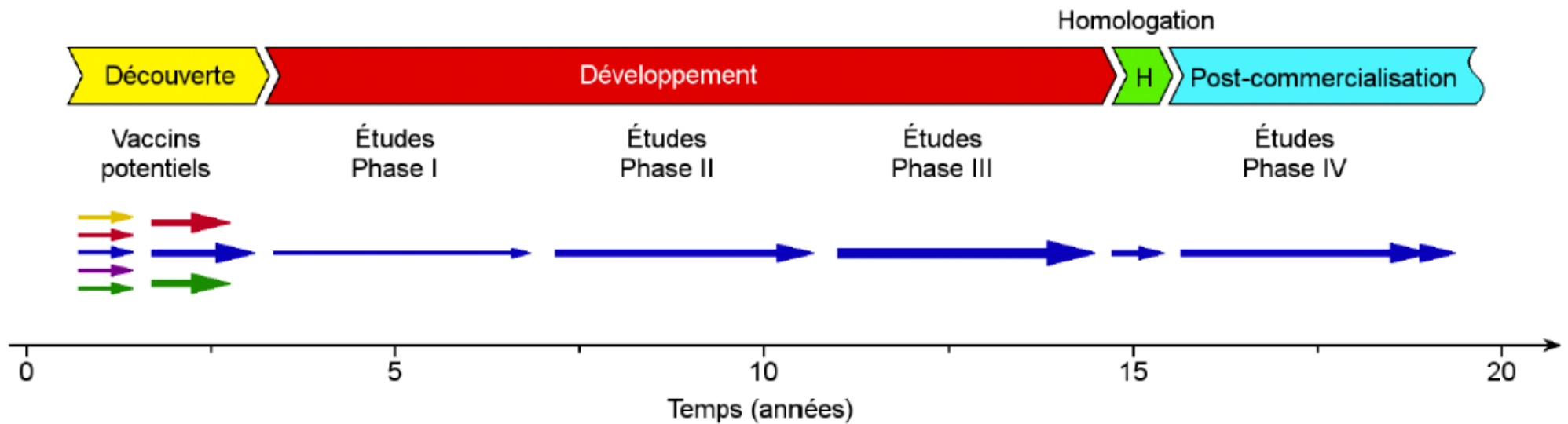
26^{eme} journée d'actualisation sur
l'infection à VIH et les IST

13 juin 2019

Vaccins préventifs et thérapeutiques

- Un vaccin préventif :
 - Est utilisé avant la contamination pour empêcher l'infection de survenir en cas de contact avec l'agent pathogène;
- Un vaccin thérapeutique :
 - Est utilisé au cours de l'infection pour stimuler le système immunitaire afin de ralentir l'évolution de la maladie, en alternative ou complément aux ARV.

Essai vaccinal: les différentes étapes



Les vaccins préventifs

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)

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

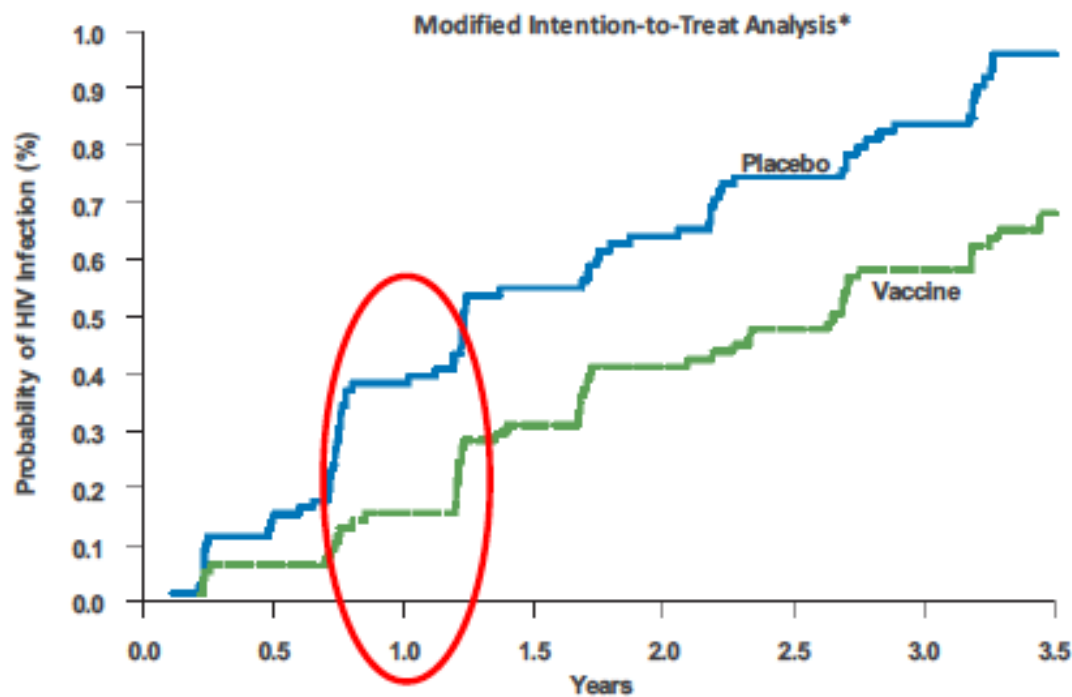
Thai trial RV144

Inclusion de 16402 volontaires à risque sexuel d'acquisition du VIH

Schéma prime-boost associant :

- Primer : vaccin recombinant canarypox virus (ALVAC), insertion des gènes gag, pol, env ;
- Boost : gp120 adjuvée à l'hydroxyde d'aluminium.

Thai Trial (RV144) Primary Results



Vaccine efficacy decreases over time

	Vaccine		Placebo		
Time (mo)	Cumulative Infections	% HIV-1 infection rate (95% CI)	Cumulative Infections	% HIV-1 infection rate (95% CI)	Vaccine Efficacy (%)
12	12	0.15 (0.07,0.24)	30	0.38 (0.24,0.52)	61
24	32	0.41 (0.27,0.55)	50	0.64 (0.46,0.82)	36
36	45	0.58 (0.41,0.75)	65	0.84 (0.63,1.04)	31
42	51	0.68 (0.49,0.87)	74	0.96 (0.74,1.18)	31

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 5, 2012

VOL. 366 NO. 14

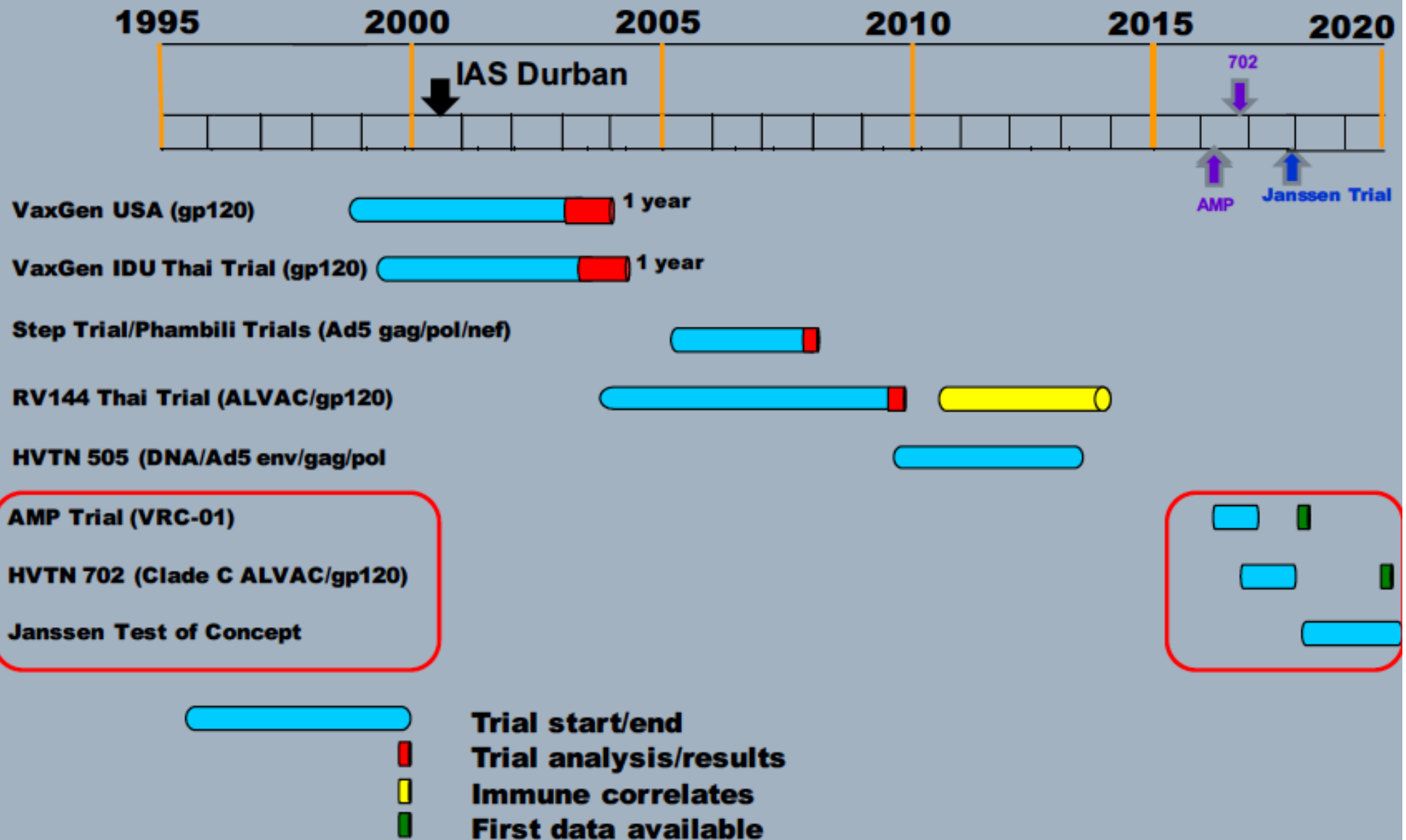
Immune-Correlates Analysis of an HIV-1 Vaccine Efficacy Trial

Efficacité vaccinale corrélée à :

- présence d'IgG spécifiques de la région conservée C1 de la gp120, capables de médier une cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac;
- présence d'Ac non neutralisants dirigés contre les boucles V1 V2;

Présence d'IgA associée à une plus grande fréquence d'infections VIH.

A Pictorial History of HIV-1 Vaccine Efficacy Trials



Etude d'efficacité HVTN702

- Construction d'un **vaccin spécifique du sous-type C** majoritaire en Afrique du Sud:
 - Construction du vecteur : **ALVAC-HIV-C (vCP2438)**
 - Construction d'une protéine recombinante gp120 bivalente spécifique du sous-type C; adjuvant=MF59
 - Rappel à 1 an
- Résultats de l'étude HVTN097:
 - Bonne tolérance et immunogénicité similaire voire meilleure du schéma vaccinal RV144 en Afrique du Sud
- Résultats de l'étude HVTN100:
 - étude de phase 1/2 randomisée en double aveugle évaluant l'immunogénicité de ALVAC-HIV-C et gp120/MF59
 - Immunogénicité > RV144

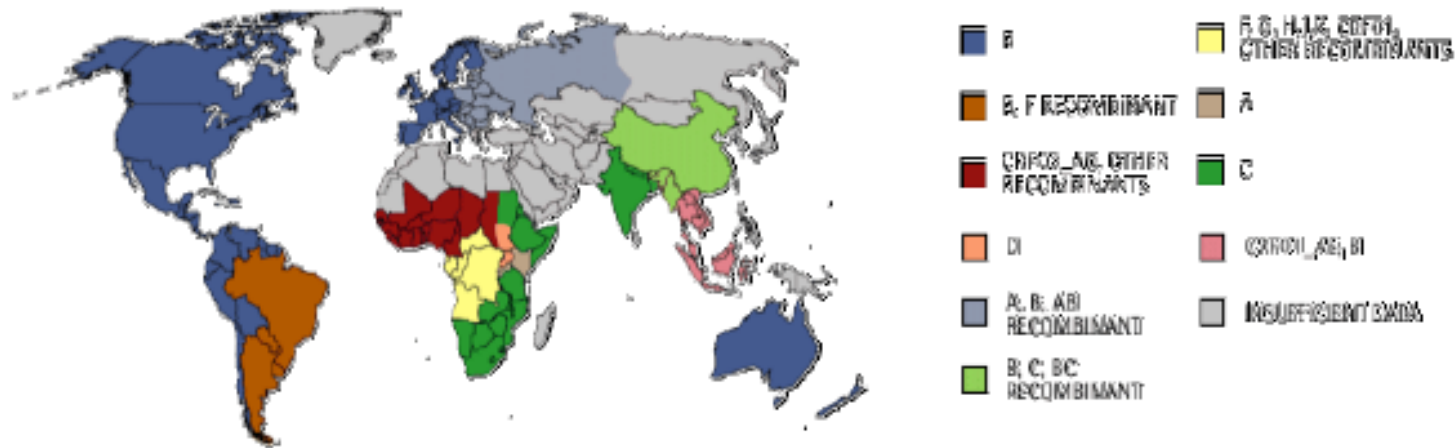
HVTN 702

A pivotal phase 2b/3 multi-site, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of ALVAC-HIV (vCP2438) and Bivalent Subtype C gp120/MF59 in preventing HIV-1 infection in adults in South Africa

N (total 5400)	Primary Vaccine Regimen				Booster
	Month 0	Month 1	Month 3	Month 6	Month 12
2700	ALVAC-HIV (vCP2438)	ALVAC-HIV (vCP2438)	ALVAC-HIV+ Bivalent Subtype C gp120/MF59®	ALVAC-HIV+ Bivalent Subtype C gp120/MF59®	ALVAC-HIV+ Bivalent Subtype C gp120/MF59®
2700	Placebo	Placebo	Placebo + Placebo	Placebo + Placebo	Placebo + Placebo

Durée de l'étude: 72 mois;
En cours (a débuté le 1/11/16)

Développement d'un vaccin mosaïque visant une protection contre tous les sous-types VIH-1



1

Vector that elicit optimal immune responses

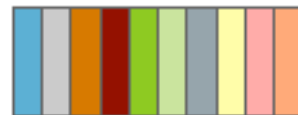
Ad26.HIV-Gag-Pol

Ad26.HIV-Env

(MVA.HIV-Gag-Pol-Env)

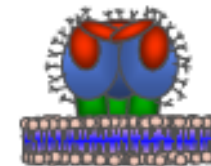
2

Mosaic inserts for global coverage (conserved regions)



3

Trimeric env protein for improved humoral immunity



nature medicine

Mosaic HIV-1 vaccines expand the breadth and depth of cellular immune responses in rhesus monkeys
Dan H Barouch et al., 2010

Protective Efficacy of a Global HIV-1 Mosaic Vaccine against Heterologous SHIV Challenges in Rhesus Monkeys

Dan H Barouch et al, 2013

Cell

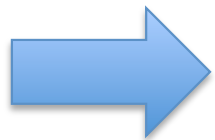
PNAS

HIV-1 envelope trimer elicits more potent neutralizing antibody responses than monomeric gp120

Kovacs J et al, 2012

Etude de phase 1/2a: APPROACH (HIV-V-A004)

- Evaluation de la tolérance et de l'immunogénicité de Ad26.Mos.HIV +différents régimes;
- 400 volontaires aux USA, Afrique du Sud, Ouganda, Rwanda, Thaïlande.
- Le meilleur régime a induit une réponse humorale (production d'anticorps) chez 100 % des participants à S12 et une réponse cellulaire de type CD4 et CD8 chez 83 % des participants.
- La réponse humorale et cellulaire persiste jusqu'à un an après la vaccination.



Essai phase IIB IMBOKODO en cours

Les vaccins thérapeutiques

Généralités

- Les vaccins thérapeutiques visent à améliorer la réponse immunitaire de l'hôte pour un meilleur contrôle de la réplication virale en l'absence d'ARV ;
- Le premier objectif est d'obtenir une rémission à long terme, c'est-à-dire l'absence de reprise de la réplication virale après interruption des antirétroviraux.

Table 1. Randomized controlled therapeutic vaccine trials since 2005

Vaccine name	Vaccine design	Year	Latency reversal agent	ATI	Placebo		Immune responses	Impact on viral control	Ref
					Vaccine phase	ATI phase			
MVA.HIVconsv	MVA vector (conserved sequences)	2017	No	No	Yes	–	Minimal	–	[15 [¶]]
DNA/rVSV	DNA (IL-12 + 6 HIV proteins), live attenuated VSV (Gag)	2017	No	Yes	Yes	Yes	Minimal	No	[16 ^{***}]
DNA	DNA (Gag, Pol, Nef, Env)	2010	No	Yes	Yes	Yes	Minimal	No	[17]
MVA-B	MVA vector (gp120, Gag, Pol, Nef)	2015	Yes Disulfiram	Yes	Yes	Yes	Narrow	No	[18]
rAd5 Gag	Adenovirus serotype 5 vector (Gag)	2010	No	Yes	Yes	Yes	Narrow	No	[19]
TUTI-16	Peptide vaccine (Tat sequences)	2012	No	Yes	Yes	Yes	Narrow	No	[20]
AGS-004	Dendritic cells stimulated with Gag, Nef, Rev, Vpr	2016	No	Yes	Yes	Yes	Narrow	No	[21 [¶]]
ALVAC-HIV, Remune	Canarypox vector (Env, Gag, Pol, Nef), inactivated envelope-depleted virus	2005	No	Yes	Yes	Yes	Narrow	No	[22]
DNA/rAd5	DNA (HIV peptides), Ad5 vector (Gag, Pol, Env)	2015	Yes ART intensification	No	Yes	–	Broad	–	[23]
HIVAX	Attenuated, mutated HIV-1 strain	2016	No	Yes	Yes	No	Broad	Maybe ^a	[24 [¶]]
ALVAC-HIV, Lipo-6T, IL-2	Canarypox vector (Env, Gag, Pol, Nef), lipopeptide vaccine (Nef, Gag, Pol, IL-2)	2005	No	Yes	Yes	Yes	Broad	Yes	[25]
ALVAC-HIV, Lipo-6T, IL-2	Canarypox vector (Env, Gag, Pol, and Nef), lipopeptides (Nef, Gag, Pol, IL-2)	2006	No	Yes	Yes	Yes	Broad	Yes	[26]
DC-HIV	Dendritic cells stimulated with autologous HIV	2011	No	Not on ART	Yes	–	Broad	Yes	[27]

Conclusions des études précliniques et cliniques

- Aucun vaccin thérapeutique n'a encore induit de rémission à long terme après une interruption de traitement programmée au cours d'un essai contrôlé randomisé ;
- Les vaccins les plus prometteurs sont ceux qui élargissent la réponse immunitaire de l'hôte pour reconnaître un large éventail de variants viraux présents au rebond viral.
- La recherche sur les primates non humains a montré que les vaccins thérapeutiques devront probablement être jumelés à un puissant agent d'inversion de latence ou à un modulateur immunitaire pour induire une rémission à long terme du VIH chez les humains

Conclusion

- La recherche vaccinale contre le VIH connaît des avancées significatives ;
- Deux vaccins préventifs distincts sont en cours de développement à un stade avancé (ALVAC-HIV-C (vCP2438) et Ad26.Mos4.HIV) ; Une étude d'efficacité (phase III) est en cours, une autre pourrait bientôt débuter (essai phase IIB IMBOKODO en cours).
- La mise au point d'un vaccin thérapeutique apparaît plus lointaine. Mais des candidats vaccins sont en cours d'évaluation en phase II.