



Vaccins contre le VIH

Pierre Loulergue
Hôpital Cochin, Paris



Situation de l'infection à VIH en 2015

Number of people living with HIV in 2015	Total	36.7 million	[34.0 million – 39.8 million]
	Adults	31.8 million	[30.1 million – 33.7 million]
	Women	16.0 million	[15.2 million – 16.9 million]
	Children (<15 years)	3.2 million	[2.9 million – 3.5 million]

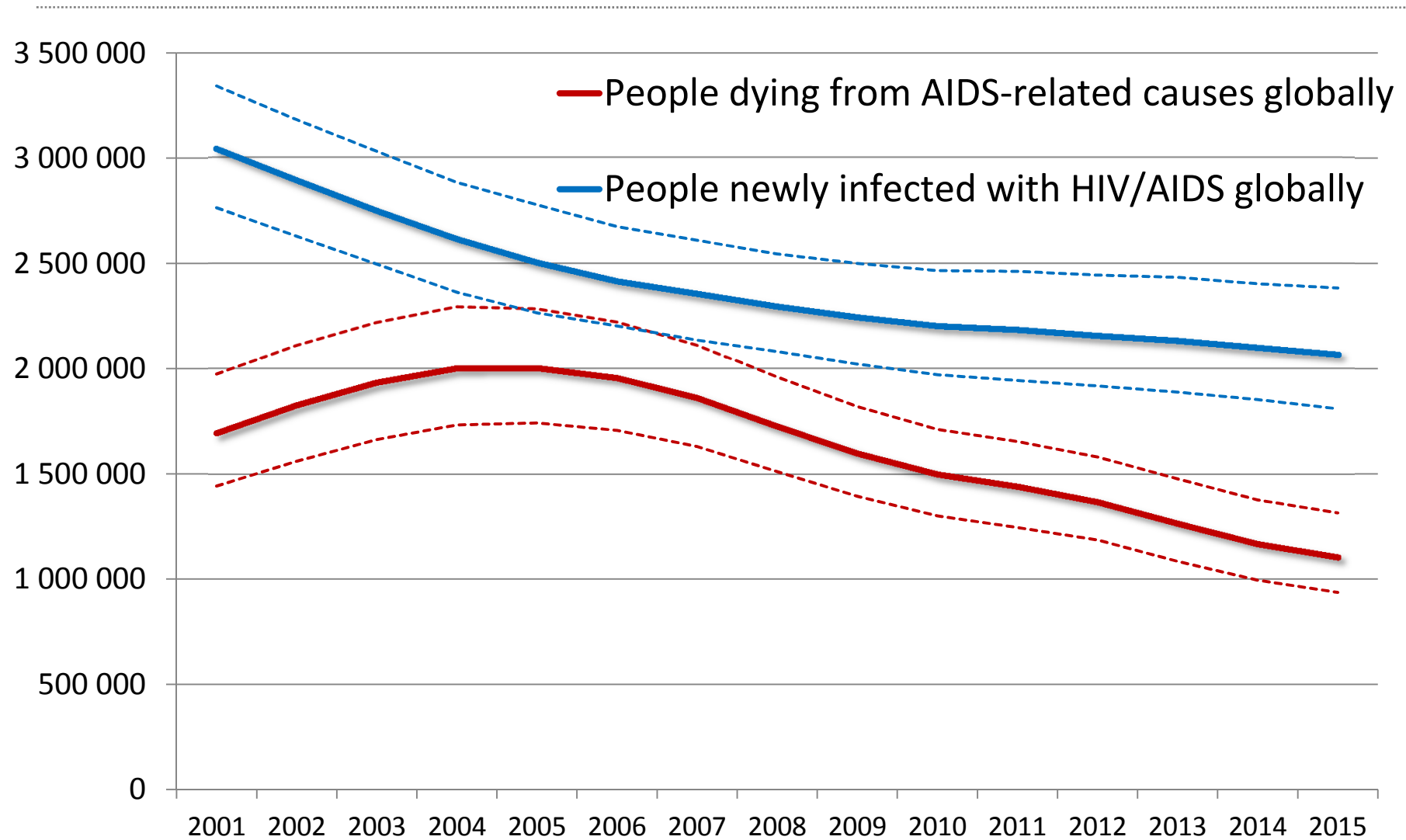
People newly infected with HIV in 2015	Total	2.1 million	[1.9 million – 2.4 million]
	Adults	1.9 million	[1.7 million – 2.1 million]
	Children (<15 years)	240 000	[210 000 – 280 000]

AIDS deaths in 2015	Total	1.1 million	[940 000 – 1.3 million]
	Adults	1.0 million	[1.2 million – 1.5 million]
	Children (<15 years)	190 000	[170 000 – 220 000]

Source: UNAIDS/WHO estimates.

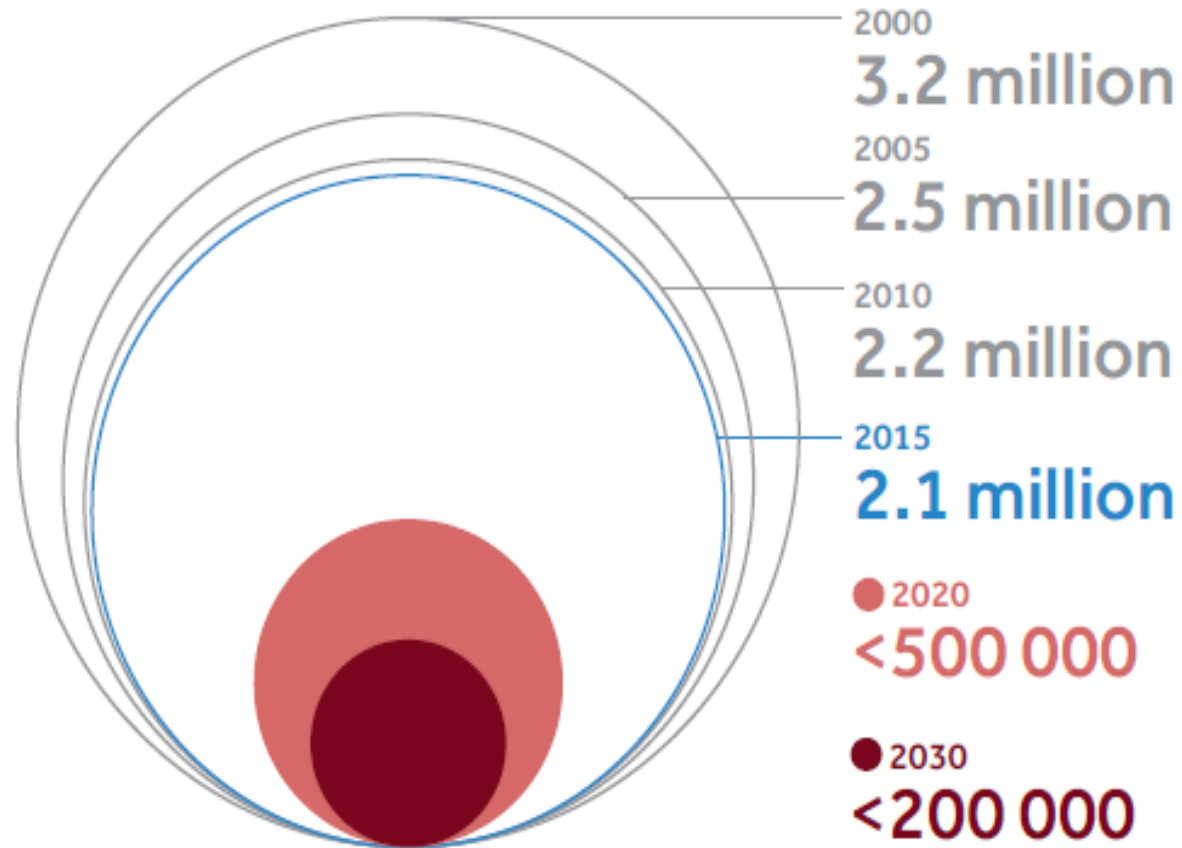


Decline in HIV incidence and mortality over time



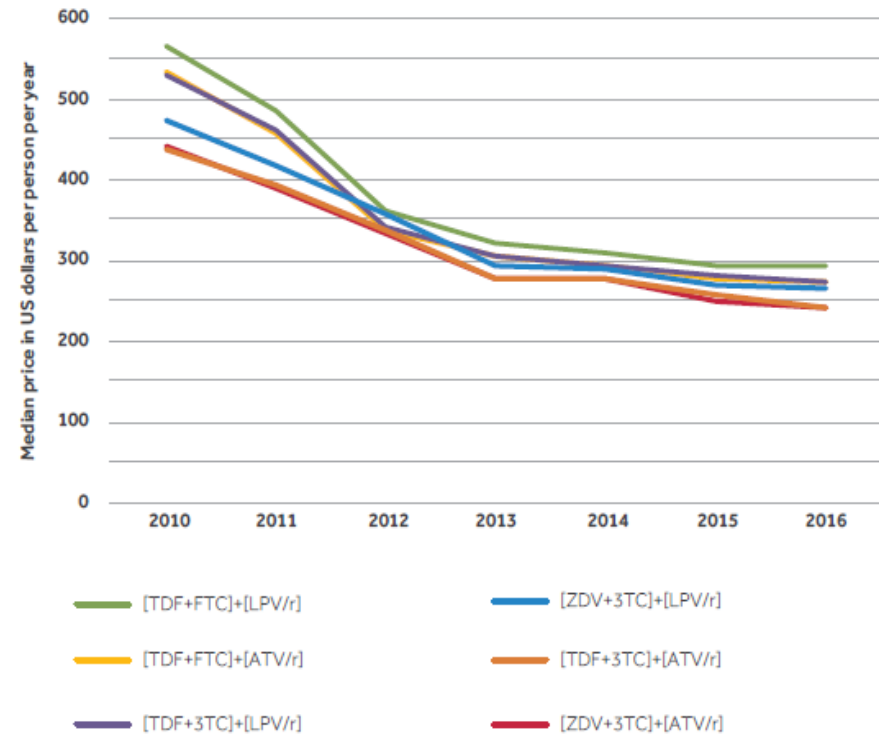
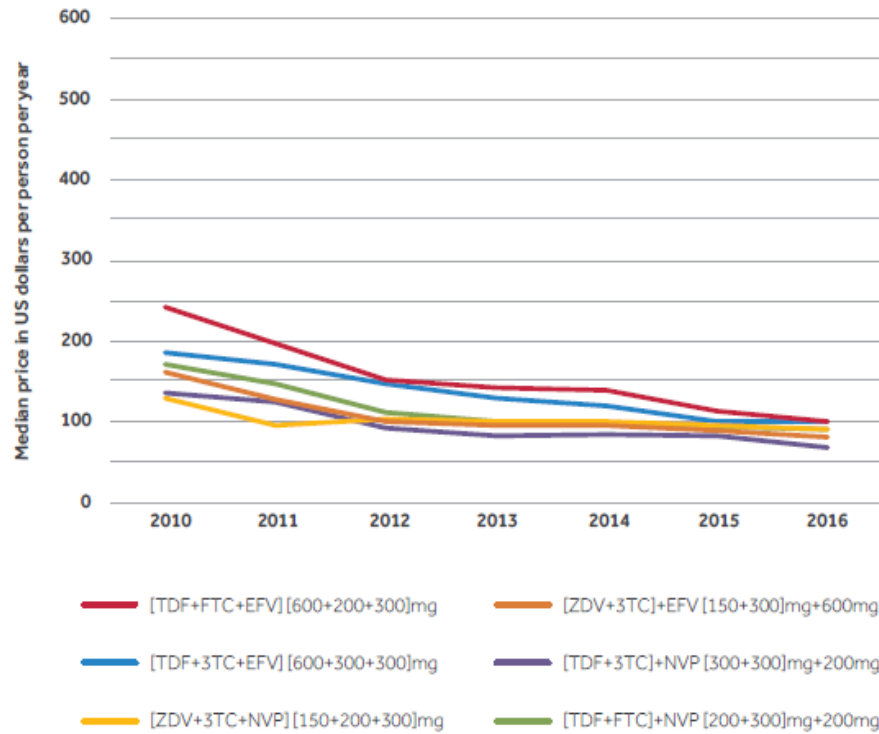
Source: UNAIDS/WHO estimates.

Number of people newly infected with HIV



Source: UNAIDS/WHO estimates.
The red shading shows future targets.

Prices are still falling, but second-line ART costs three times more than first-line ART



Source: WHO Global Price Reporting Mechanism.

Méthodes de prévention

- Préservatifs
- Treatment as prevention (« TasP »)
- Traitement des femmes enceintes + prophylaxie à la naissance
- Dépistage
- Microbicides
- Circoncision
- Prophylaxie post-exposition (« PEP »)
- Prophylaxie pré-exposition (« PreP »)
- Comportements, traitement des IST



Pourquoi un vaccin ?

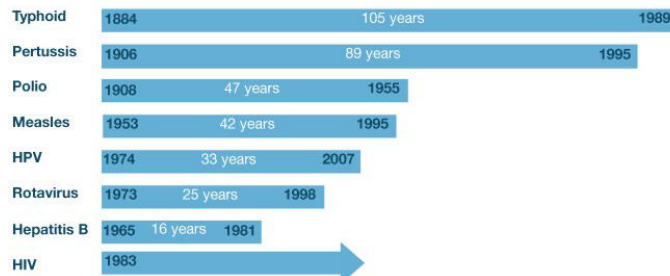
- Les méthodes de prévention ne sont pas toutes aussi efficaces
- Elles ne peuvent pas être mises en place partout
- Elles sont coûteuses et nécessitent un soutien institutionnel constant
- Elles n'arriveront probablement pas à éteindre complètement l'épidémie

Pourquoi est-ce compliqué ?

- Mutations constantes et rapides
- Grande variabilité génétique des virus
- Infection des lymphocytes T
- Manque de modèles animaux fiables

TIME TO DEVELOP A VACCINE

Duration between discovery of microbiologic cause of selected infectious diseases and development of a vaccine



SOURCE: Source: AVAC AIDS Vaccine Handbook

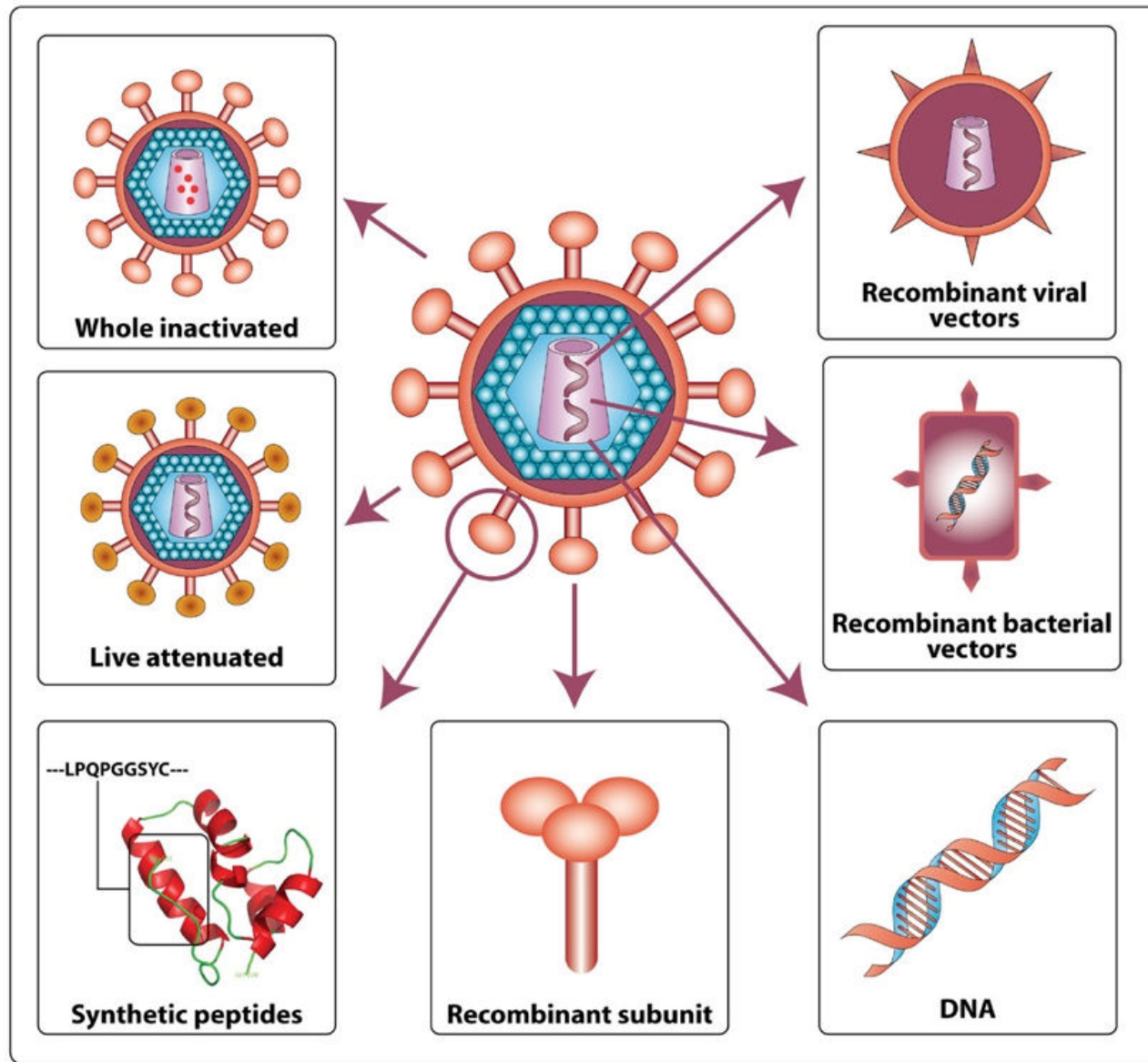
PHILIPpe COUILLONNET



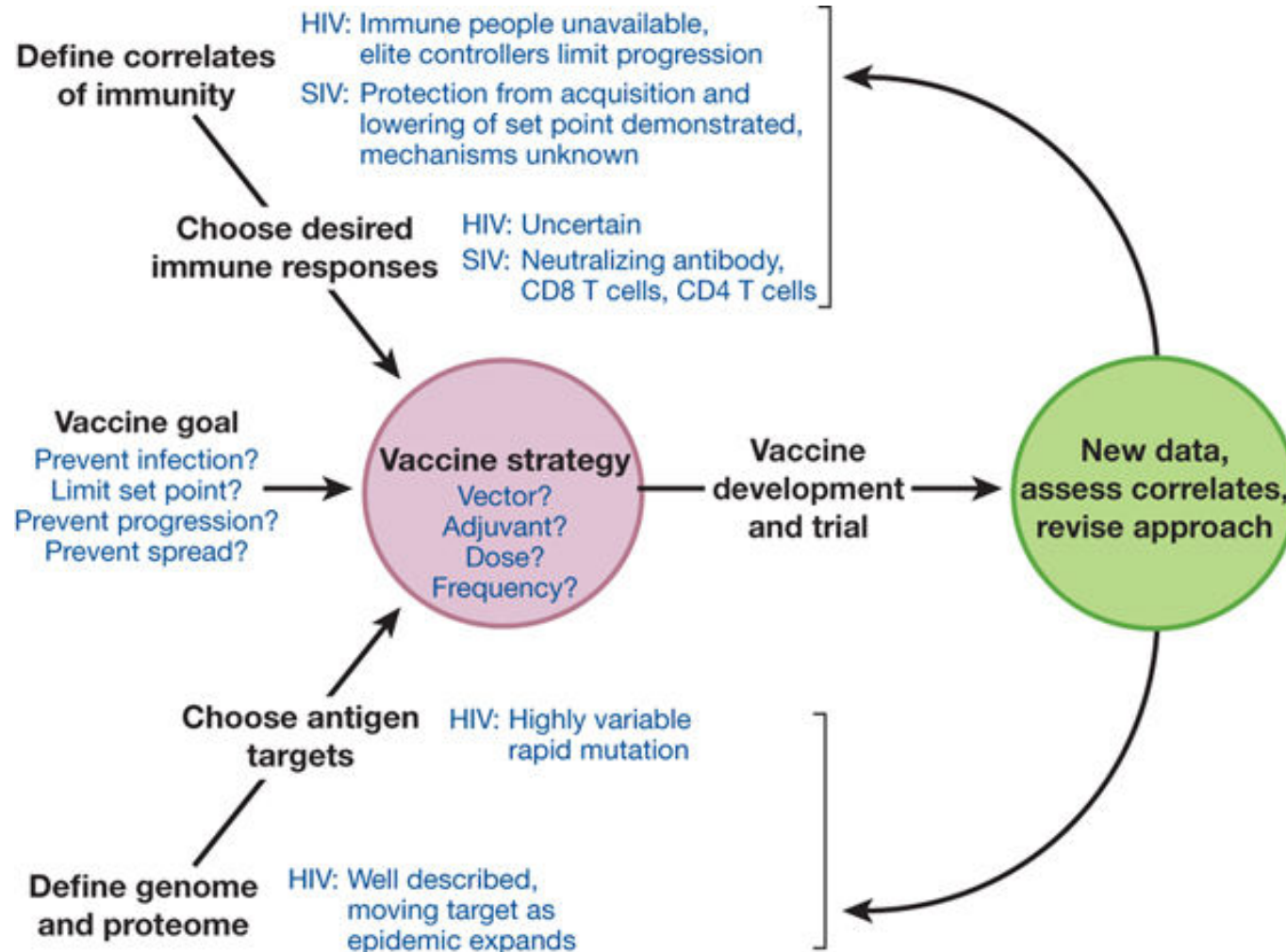
Différents types de vaccins

Type de vaccin	Exemples	Type de protection
Vaccins vivants atténués	BCG, choléra Fièvre jaune, Grippe (<i>voie nasale</i>), Oreillons, Poliomyélite orale (<i>Sabin</i>), Rotavirus, Rougeole, Rubéole, Varicelle	Réponse anticorps Réponse à médiation cellulaire
Vaccins inactivés	Coqueluche Grippe (<i>injectable</i>), Hépatite A, Poliomyélite (<i>Salk</i>), Rage	Réponse anticorps Réponse T CD4+
Vaccins sous-unités (antigène)	Anatoxine tétanique, anatoxine diphtérique	Réponse anticorps
Vaccins synthétiques	Hépatite (protéine recombinante), Pneumocoque (Pneumo 23)	Réponse anticorps
Vaccins conjugués	Haemophilus influenzae, Pneumocoque (Pevnar ^o)	Réponse anticorps dépendante des LT auxiliaires

D'après S. Paul, B. Autran, P. Jeannin, JD. Lelièvre. ASSIM



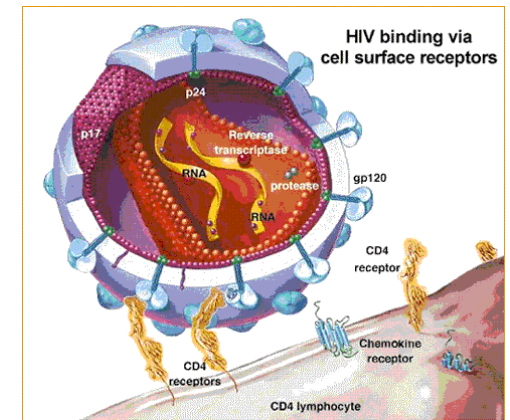
Approach to vaccination and special challenges of HIV vaccination



nature

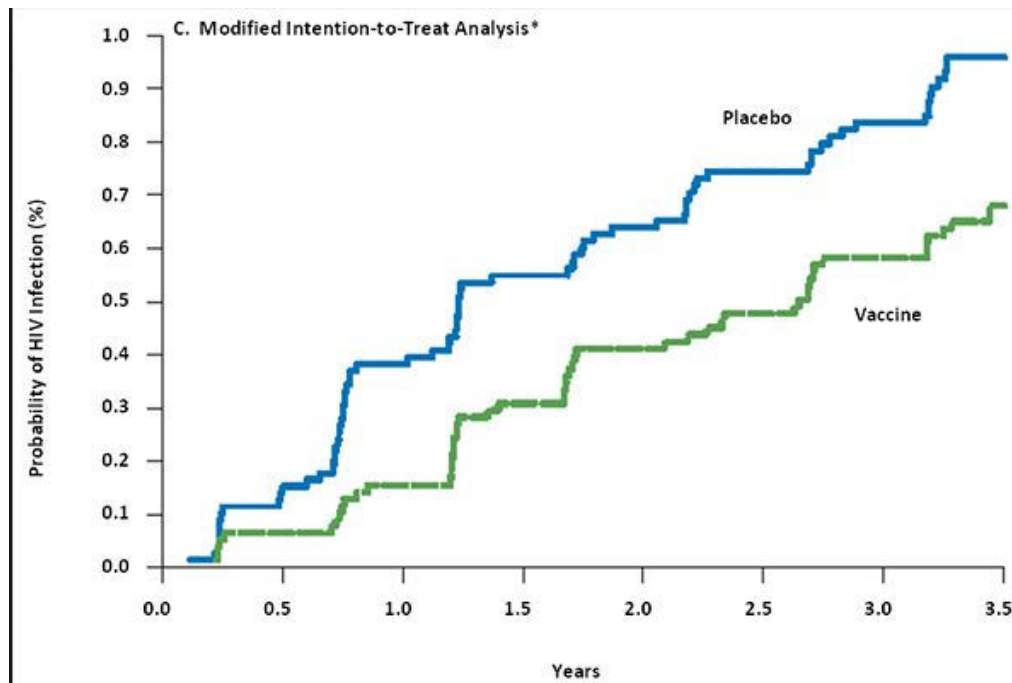
AIDSVAX

- Protéine gp120 recombinante
- But : développer des anticorps neutralisants
- 5 pays : USA, Canada, Porto Rico, Pays-Bas (B/B), Thaïlande (B/E)
- Sujets à haut risque de contamination (sexuel + toxicomanie)
- Contre placebo
- 7900 participants, entre 1998 et 2003
- Résultats décevants, pas d'efficacité



RV 144

- Phase III
- Thaïlande 2004-2006
- 16 395 volontaires HIV-, hétérosexuels
- Stratégie de « prime-boost » :
 - Prime : ALVAC HIV canary pox (vCP1521)
 - Boost : AIDSVAX B/E (gp120)
- Efficacité : 60% à 12 mois, 31% à 42 mois



N=16,395
 51 vaccine, 74 placebo HIV infected
 Est. VE = 31% 95% CI 1-51% (p=0.04)

Rerks-Ngarm et al. (2009, *NEJM*)

No. at Risk

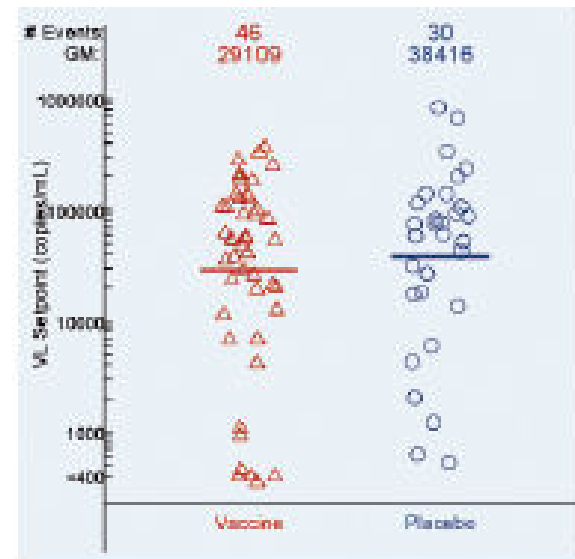
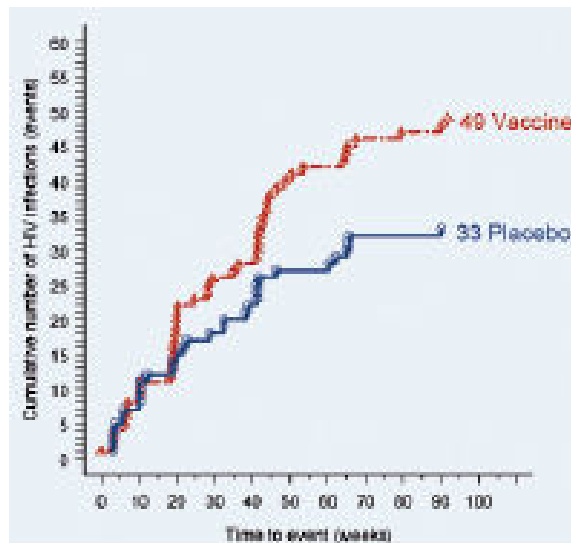
Placebo	8198	7775	7643	7441	7325
Vaccine	8197	7797	7665	7471	7347

Cumulative No. of Infections

Placebo	30	50	65	74
Vaccine	12	32	45	51

STEP

- 3000 sujets à risque, 9 pays
- Vs placebo
- Nombre d'infections et charges virales post-infection
- Vecteur adénovirus 5, virus B (gag/pol/nef)
- Plus d'infection à VIH dans le groupe vacciné : arrêt de l'essai
- Effet de l'immunité anti-Ad5 pré-existante ?



Buchbinder et al. Lancet 2008

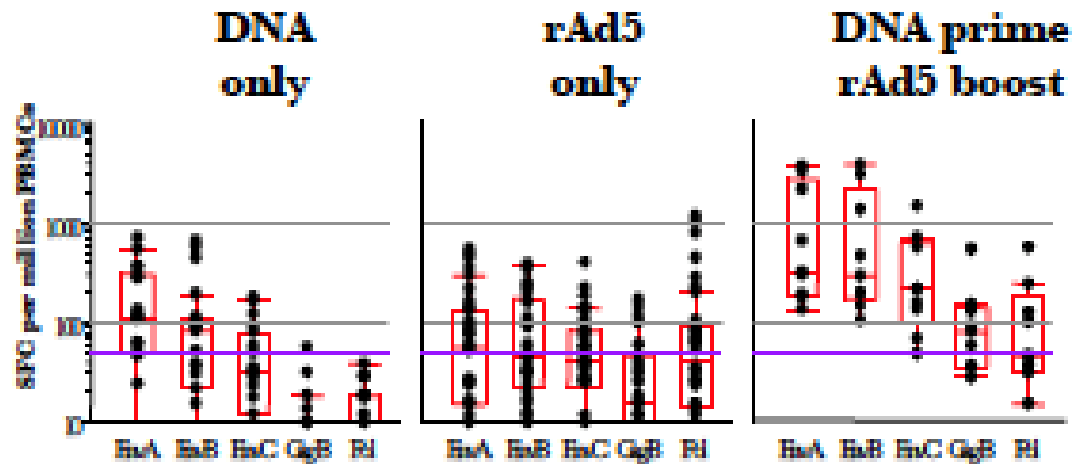
Table 1: STEP Trial Results—Number of infections and post-infection viral load levels

Trial Cohort	Vaccine: Infections	Placebo: Infections	Vaccine: Post infection viral loads	Placebo: Post infection viral loads	Vaccine: Infections (men)	Placebo: Infections (men)
First 1,500 person cohort, anti-Ad5 antibody levels <1:200	28	25	41,527 (n=25)*	26,696 (n=21)*	28 (n=522)	24 (n=536)
Second 1,500 person cohort, anti-Ad5 antibody levels >1:200	21	9	19,070 (n=21)	89,810 (n=9)	21 (n=392)	9 (n=386)
All 3,000 persons	49	34	29,109 (n=46)*	38,416 (n=30)*	49 (n=914)	33 (n=922)

*viral load data from seven of the infected participants is not yet available

HVTN505

- Rationnel : contrôle de l'infection chez le singe, bonne réponse chez l'homme in vitro



HVTN 505

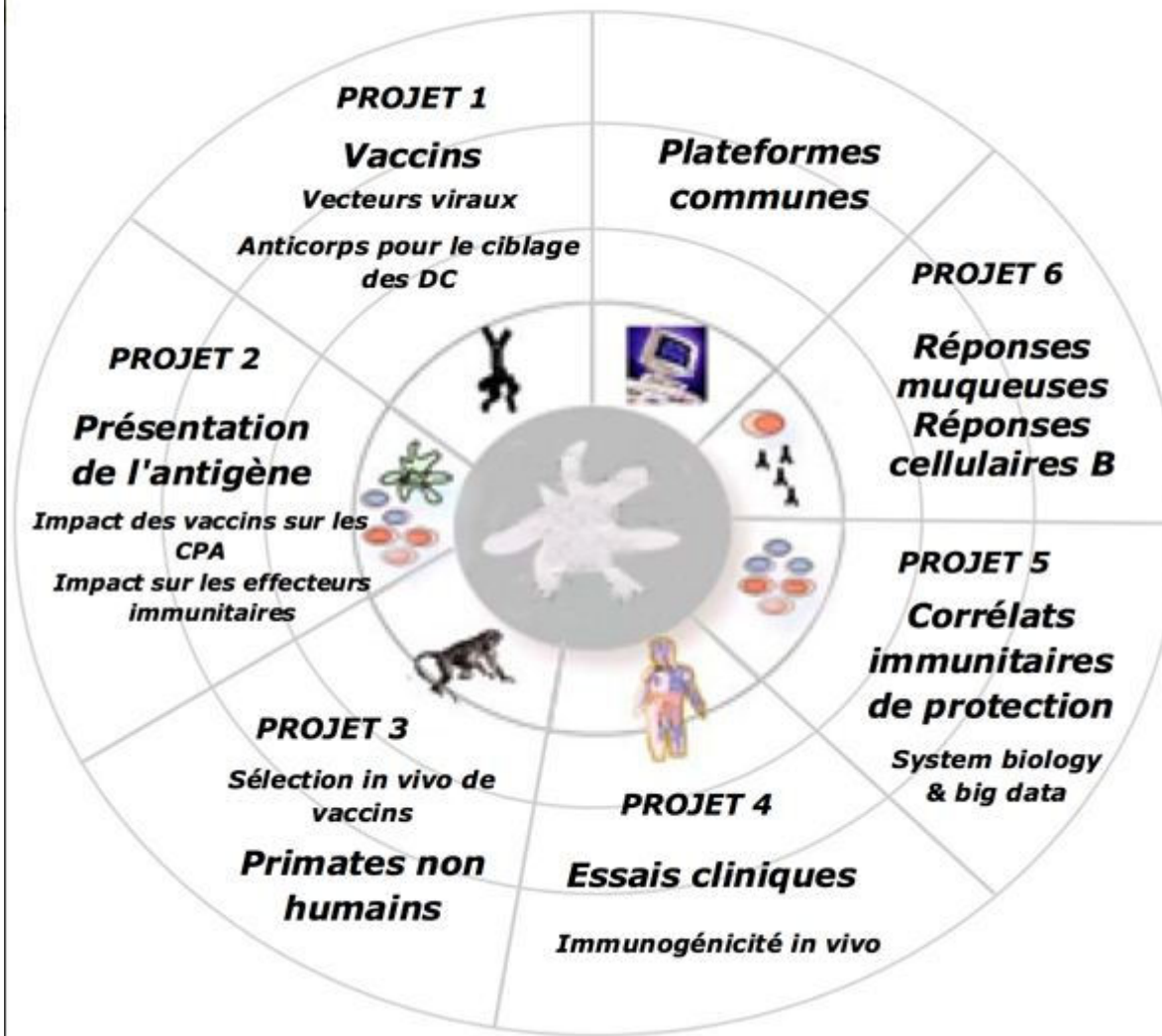
- Stratégie de prime-boost :
 - DNA
 - Ad5
- Réponse CD8+
- Pas d'efficacité clinique (40 infections par bras)

En France



- ANRS : impliqué dans le vaccin depuis 1992
- > 10 essais cliniques de phases précoces
- Investissement dans les lipopeptides
 - Pénétration cellulaire
 - Bonne tolérance
 - Réponse TCD8
- Diversification des candidats vaccin (virus recombinants, ADN, nouveaux vecteurs)
- Collaboration internationale

Vaccine Research Institute



Approche
transdisciplinaire

Clinique et biologique

Collaborations
internationales

Plateforme

Innovation



Candidats vaccins en développement

NH₂ +
IRIQRGPGRAFVTIG-CO-NH-CH-CO-NH₂
Lipopeptides

MVA
NYVAC



ADN



Protéines de fusion



Ciblage des DC
DC stimulées ex vivo

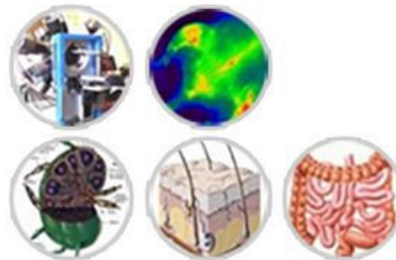


Cytokines (IL-2, IL-7)
et immuno-modulateurs (HOACi)

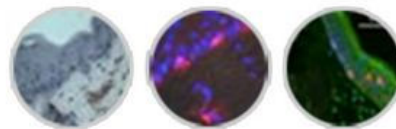
BIODISTRIBUTION VACCINALE



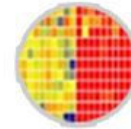
IMAGERIE IN VIVO



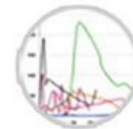
MODIFICATIONS TISSULAIRES



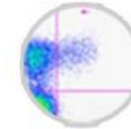
PROFILAGE DE L'EXPRESSION GÉNIQUE : BIOPUCES D'ADN, RNAseq (NGS)



IMMUNITÉ INNÉE



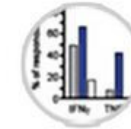
RÉPONSES CELLULAIRES



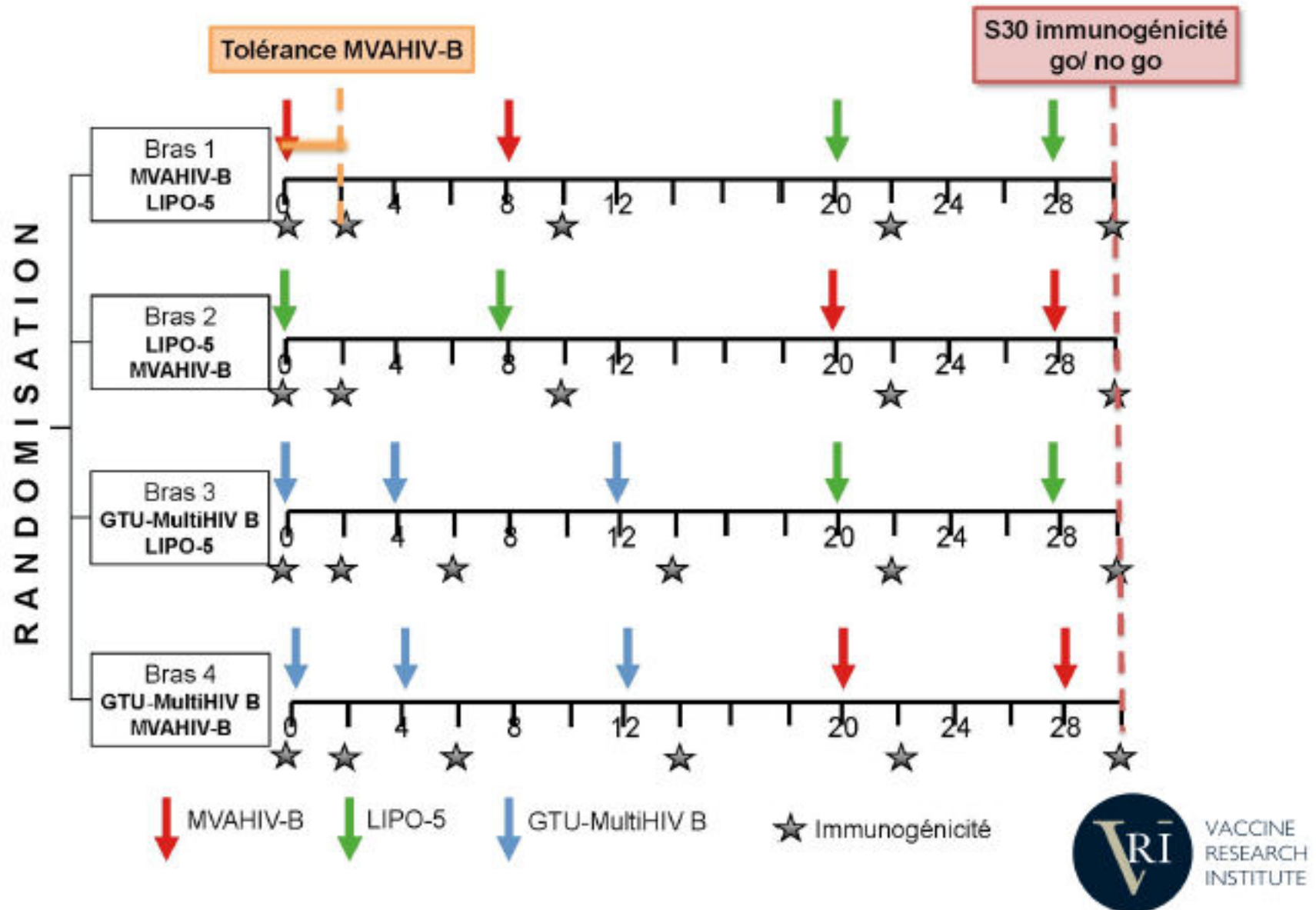
MODIFICATIONS / ADAPTATIONS VIRALES



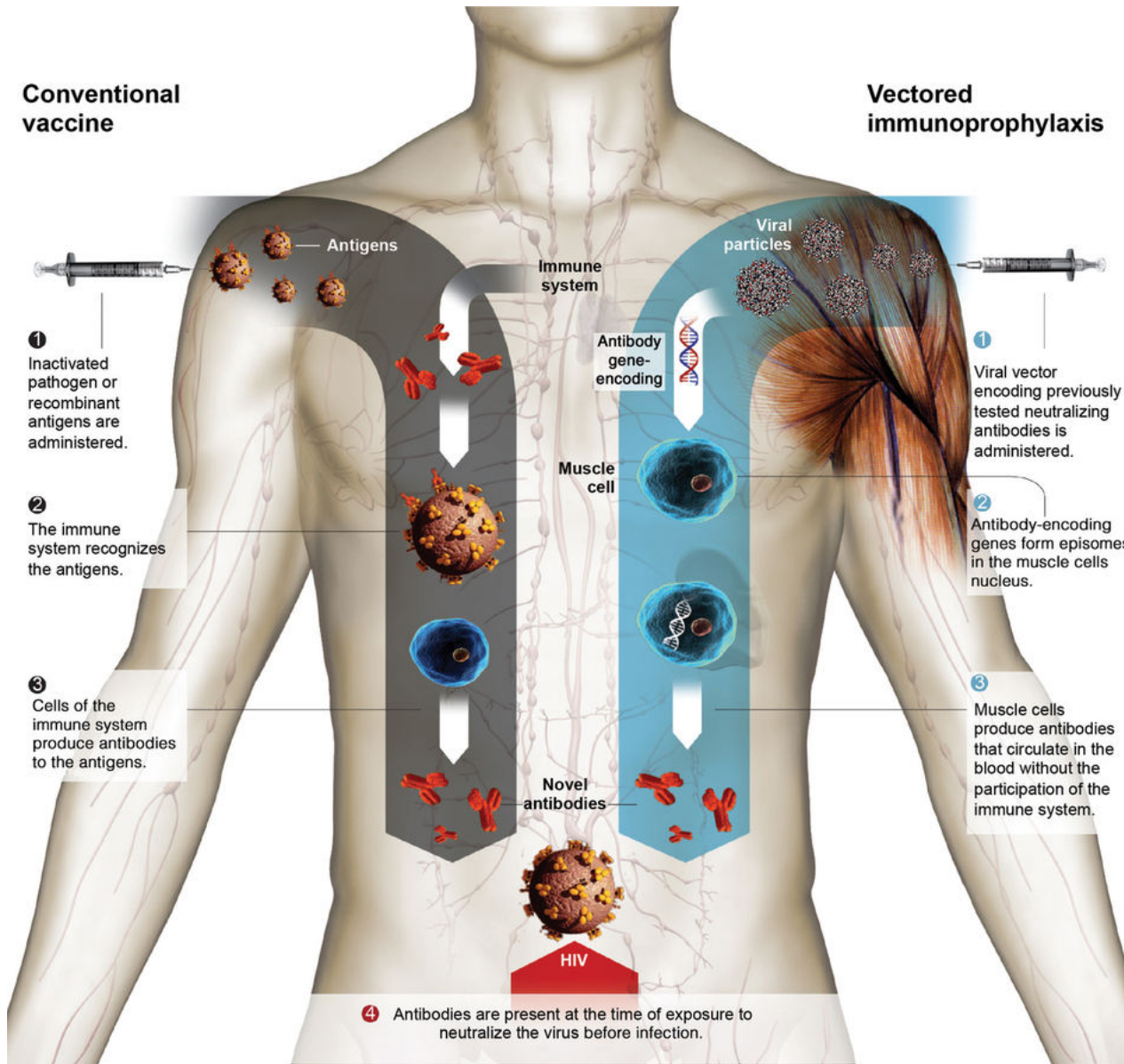
CYTOKINES



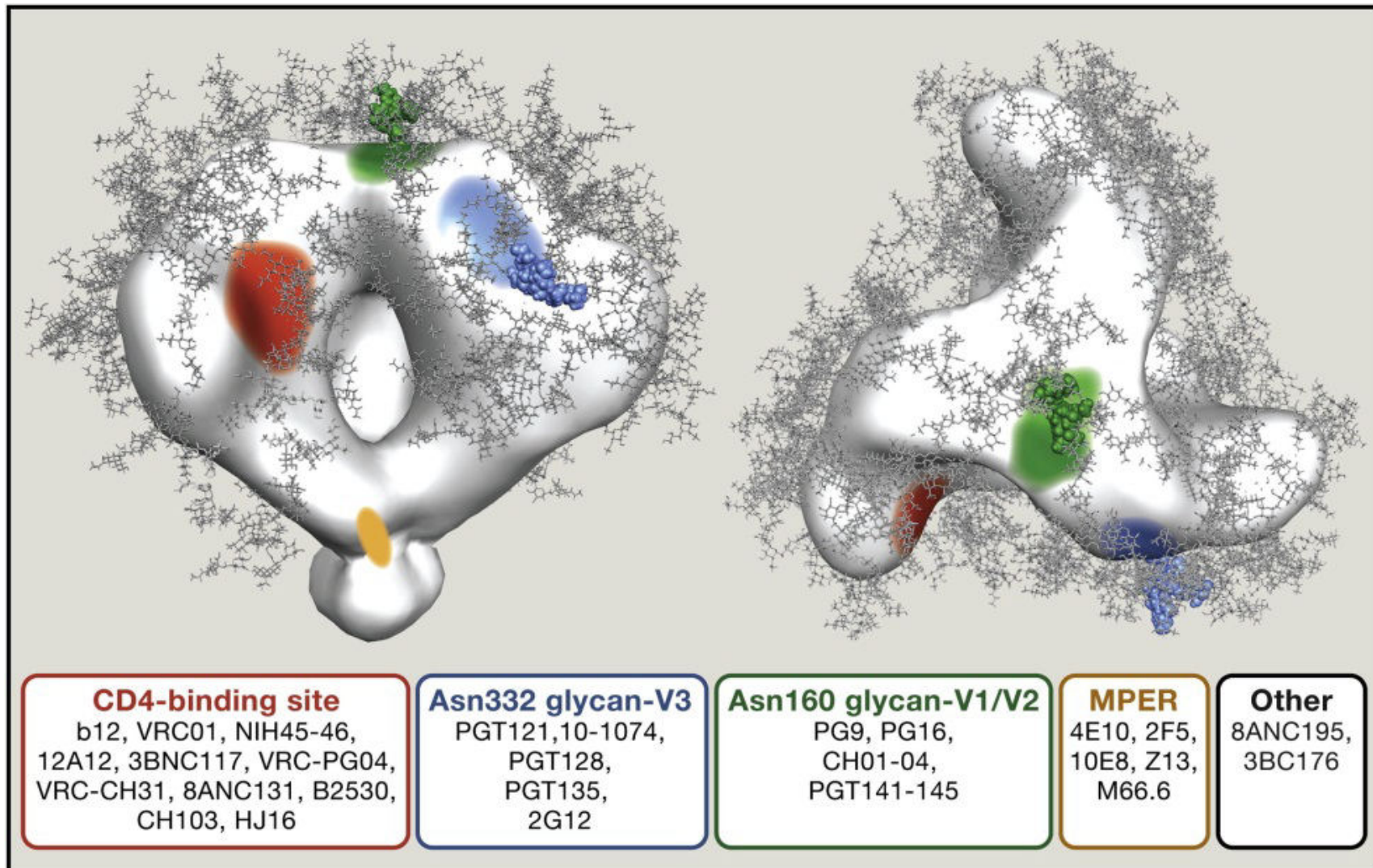
Essai VRI 01



Anticorps

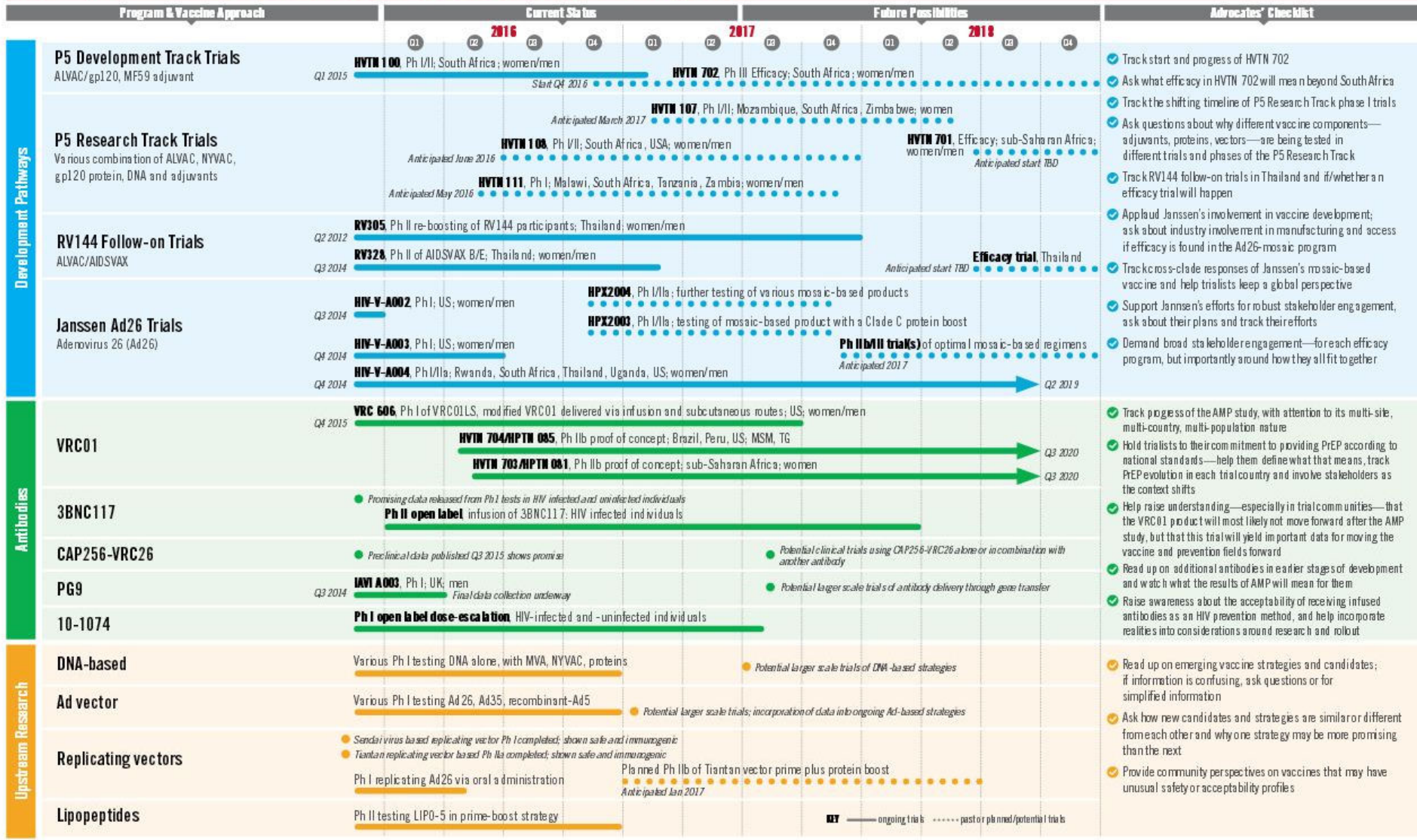


Cibles potentielles



AMP = antibody mediated prevention

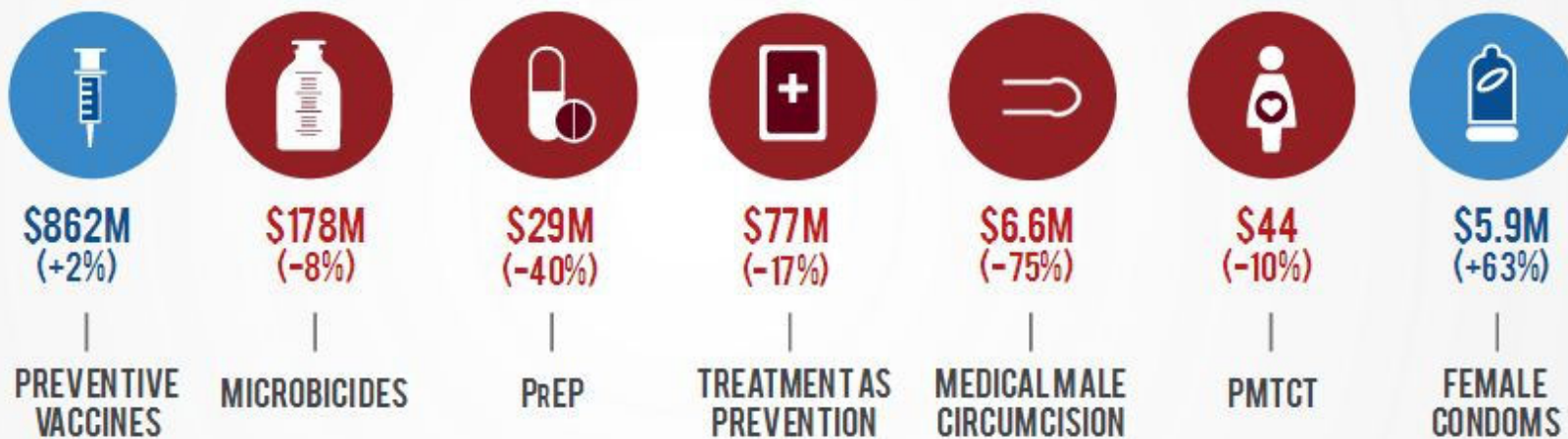
- Phase IIb (HVTN 704)
- Perfusion d'Ac VRC01 (bNAbs : broadly neutralizing antibodies) tous les 2 mois pendant 18 mois
- 2 doses + un bras placebo
- 2700 participants
- Premiers résultats en 2020



COMMERCIAL, PHILANTHROPIC, AND PUBLIC INVESTMENT IN HIV PREVENTION R&D (US\$ MILLIONS)



2015 INVESTMENTS FOR HIV PREVENTION R&D AND % CHANGE: 2014 - 2015 (US\$ MILLIONS)



Conclusion

- Le chemin est encore long...
- Mais la recherche est toujours dynamique : nouveaux vecteurs (Ad26, Ad35, pox : MVA ALVAC NYVAC, CMV...), ciblage des cellules dendritiques...
- Pour :
 - On arrive à faire de mieux, même si ce n'est pas assez
 - On améliore notre compréhension en immuno-virologie
 - Complètera le dispositif de prévention
- Contre :
 - Coût humain et économique
 - Favoriser ce qui marche
 - Ethique

« Pour ce qui est de l'avenir, il ne s'agit pas de le prévoir mais de le rendre possible »

Antoine de Saint-Exupéry

Merci de votre attention

