

Vaccins VIH/SIDA: vers de nouvelles approches

*Centenaire de la
Société de Pathologie Exotique*
Institut Pasteur, 20-21 juin 2008

Pr Marc Girard
Lyon

Introduction

« We're not any closer to developing an HIV vaccine than we were in the 1980's»

David Baltimore, AAAS meeting, Boston 2008

Retour en arrière

- **1988**: premières études cliniques (Phase I) de vaccins VIH (gp120) au NIH puis à l'ANRS
- **2003**: échec des deux études cliniques de Phase III de **VAXGEN** (mélange de deux gp120) aux USA et en Thaïlande (*Cohen, Science 2003*)
- **2007**: interruption de l'étude de Phase IIb (STEP) de **Merck** (recombinant Ad5-HIV *gag, pol, nef*);
→ remise en question des autres études cliniques programmées (notamment **l'étude PAVE du VRC**, NIH: prime-boost ADN - Ad5 *env, gag, pol, nef*)
- **NB. Une étude de Phase III (SanofiPasteur et Vaxgen) est toujours en cours en Thaïlande (ALVAC-HIV + gp120) → juillet 2009**

L'étude STEP (Merck)

- Étude clinique de Phase IIb (« Proof-of-concept »)
- Le vaccin: 3 injections d'un mélange de 3 recombinants vivants non-replicatifs *Ad5-HIV gag/ pol/ nef*.
 - Deux cohortes, la 1^{re} de volontaires masculins à risque, la 2^e de volontaires féminins. Peu d'infections dans la 2^e cohorte.
- Résultats (1^{ère} cohorte):
 - Groupe Anticorps anti-Ad5 <18:
 - Nombre d'infections identique dans le groupe vacciné (20/382) et le groupe placebo (20/394)
 - **Mais: Charges virales non diminuées dans le groupe vacciné par rapport au groupe placebo!**
 - Groupe Anticorps anti-Ad5 >18:
 - **Nombre d'infections significativement plus élevé dans le groupe vacciné (29/532) que dans le groupe placebo (13/528)!!**

Questions

- Pourquoi ces échecs? Quelle leçon peut-on en tirer?

Le développement d'un vaccin VIH/SIDA est-il une entreprise impossible? Faut-il y renoncer?

Ne peut-on au contraire imaginer d'autres pistes, développer d'autres stratégies?

Revue: [Schoenly K, Weiner D J Virol 2008 \(Apr\); 82:3166-80.](#)

Que montrent ces échecs?

- Ce n'est pas le principe de ces vaccins qui est à remettre en cause (Anticorps neutralisants ou immunité cellulaire), c'est les caractéristiques des préparations utilisées et les modalités de leur application.
- Les tests utilisés pour mesurer leur immunogénicité n'ont pas permis d'en extrapoler l'éventuelle (in)efficacité.

Inadaptation des Tests

- -Ni **les anticorps neutralisants** mesurés par neutralisation de souches de virus X4 (LAI, MN, SF2,...) en culture de lymphocytes (Vaxgen),
- -ni **les réponses T CD8⁺** mesurées par ELISPOT IFN- γ ou staining intracellulaire sur les lymphocytes du sang périphérique (Merck),

...ne constituent des corrélats de protection immunitaires appropriés!

Inadaptation des tests

- *« Although CD8⁺ T cells may secrete cytokines in response to cells loaded with synthetic peptides, such results do not imply that the detected CTLs can recognize the epitope in the context of an HIV-infected cell »*

(D'Souza MP, Altfeld M. Measuring HIV-1-specific T cell immunity: how valid are current assays? J Infect Dis 2008; Bennett et al , J Inf Dis 2008)

Mesure de l'activité des cellules T CD8[±] (CTL)

- Secrétions de cytokines (mesurables par test ELISPOT ou par coloration intracellulaire): IFN- γ , IL-2, TNF- α , autres cytokines et chimiokines, granzyme et perforine
- Cytolise HLA-dépendante (mesurable par tests au Cr80 ; nouveaux tests de blocage de la multiplication virale in vitro)

Caractéristiques trop souvent négligées: **avidité et multifonctionnalité; adressage**

Que montrent aussi ces échecs?

- Qu'il eut fallu tenir compte des résultats des essais d'efficacité sur primates non humains :
 - les vaccins gp120 protégeaient le chimpanzé contre les souches de VIH homologues (LAI, SF2) mais pas contre des souches hétérologues (DH12 ou s/type E)
 - le vaccin Ad5-HIV n'a montré qu'une protection limitée du macaque contre une épreuve SHIV et le vaccin correspondant Ad5-SIV aucune protection contre une épreuve SIV (*Casimiro et al., J Virol, 2005; Mattapallil et al., J Med Primatol, 2006; Suh et al., Vaccine, 2006; Wilson et al., J Virol, 2006; D. Watkins, 2007*)

Le modèle SIV

(*Mansfield et al, J Virol, 2008*).

- Les macaques vaccinés avec un **SIV vivant atténué (SIV Δ nef)** sont solidement protégés contre un challenge SIV; ils ne montrent pourtant que très peu de réponses immunitaires qu'on puisse mesurer dans leur sang circulant;
- Les animaux vaccinés selon un protocole 'prime-boost' **ADN- poxvirus ou ADN-adénovirus**, montrent, eux , de très bonnes réponses immunitaires dans le sang circulant, mais ne s'avèrent que peu ou pas protégés contre un challenge SIV
- Il n'est pas exclu que la protection dépende d'une réponse immunitaire localisée (GALT?), non mesurable au niveau du sang périphérique.

Autre leçon à tirer de l'essai STEP

- **L'augmentation significative du nombre d'infections** dans le groupe vacciné qui avait une immunité anti-Ad5 pré-existante peut s'expliquer **par l'activation des lymphocytes T CD4⁺ mémoires spécifiques de l'Ad5** qui préexistaient à la vaccination: les cellules CD4⁺ CCR5⁺ activées sont les cibles privilégiées du VIH. Il semble clairement préférable à l'avenir de **ne plus utiliser de vecteur contre lequel la population à vacciner possède une immunité de base: → difficile choix du vecteur!...**(autres Ad par ex; poxvirus;)

Que faire en pratique?

- Tenter de mieux définir et valider les corrélats immunitaires de protection
- Continuer à améliorer le design et la formulation des antigènes et les protocoles de vaccination
- Générer par la vaccination une barrière au niveau des muqueuses (génitale et intestinale)
- Tester l'efficacité des nouveaux vaccins dans le modèle macaque/SIV avant d'aller en Phase IIb ou III chez l'homme

1. Corrélats immunitaires de protection

- Contrôleurs d'élite (Shacklett, *Curr HIV/AIDS Rev*, 2006; Critchfield *et al.*, *J Virol*, 2007; Saez-Cirion *et al.*, *PNAS*, 2007) et personnes porteuses d'haplotype B17 ou B27 (Betts *et al.*, *Blood*, 2006; Almeida *et al.*, *J Exp Med*, 2007)
- Personnes qui demeurent séronégatives ('HEPS') (Nguyen *et al.*, *JAIDS*, 2006; Hirbod & Brolinden, *J Intern Med*, 2007)
- Suivi des personnes vaccinées venant à s'infecter (Balamurugan *et al.*, *J Virol*, 2008)
- Comprendre la physiopathologie de l'infection SIV chez l'hôte naturel: RM vs SM ou AGM (Silvestri *et al.*, *Immunity*, 2003; Gordon *et al.*, *J Virol*, 2008)

2. Retravailler les immunogènes:

- Premier but: parvenir à induire des Ac neutralisant les souches de virus sauvages (R5) indépendamment de leur sous-type («neutralisation cross-clade»)
 - **Études cristallographiques** des épitopes de neutralisation conservés (Burton, Kwong...; Karlsson Hedestam *et al.*, *Nat Rev Microbiol*, 2008)
 - Essais de **modification de la glycoprotéine**: protéine 'SOS', gp140 Δ V2 (Barnett *et al.*, *AIDS*, 2008), gp140 Δ 1glycane (Li *et al.*, *J Virol*, 2008), protéine fusion 'single-chain' gp120-CD4 (Tony DeVico, George Lewis)
 - Prime-boost **ADNenv – mélange de gp120** de divers clades (Shan Lu: Wang *et al.*, *Virology*, 2006; Law *et al.*, *J Virol*, 2007);

Retravailler les immunogènes:

- Deuxième but: parvenir à induire des CTL de haute avidité (Belyakov et al, Blood 2006; Belyakov et al, Immunol 2007), multi-fonctionnels, capables de bloquer la réplication du virus (Betts et al, Blood 2006; Almeida et al, J Exp Med 2007; Chung et al, J Virol 2007; Valentine et al J Virol 2008; D'Souza, Altfeld, JID 2008)
 - Prime-boost ADN – MVA? ou ADN-NYVAC (Harari et al, J Exp Med)? ou MVA – lipopeptides?? Ou ADN-Sendai (Kawala et al, J Virol 2006 et 2007); ADN-VSV; ADN-pseudoprotéine (multiépitopes)

...et retravailler leur formulation

- Ciblage des DC:
 - Liposomes cationiques mannosylés; DEC-205
- Adjuvants (ciblage des TLR):
 - CpG, flagelline, CTB...
- Vaccins particuliers:
 - Micro et nanoparticules (O'Hagan, Singh, Ulmer, Immunol Rev 2004) ; VLP (Buonaguro, J Virol 2005)
- Vaccins ADN:
 - Electroporation (Luckay et al j Virol 2007; Hirao, Vaccine 2008)
 - ADN-Cytokines (IL-2; IL-12; IL-15, IL-18...)

et retravailler leur formulation

(2)

Utilisation de Vecteurs réplicatifs:

- Ad4 ou Ad 7 (Marjorie Robert-Guroff: Zhou et al, Vaccine 2005; Malkevitch et al, Virology 2006; Patterson et al, Virology 2008)
- Virus Sendai (Kawada et al, J Virol 2006 et 2007)

3. Créer une barrière au niveau des muqueuses

- La plupart des infections VIH ont lieu au niveau des muqueuses (génitale, ano-rectale ou intestinale)
- Le SIV pénétrant par voie vaginale:
 - Atteint les cellules T de la sous-muqueuse en 4-5h
 - Se multiplie localement pendant 2-3 jours
 - Atteint les ganglions iliaques en 3-5 jours
 - Se retrouve dans tout le système lymphoïde vers 10-12 jours

(Haase, Nat Med 2003; Nat Rev Immunol 2005)

La barrière des muqueuses

- Epithéliums monostratifiés (endocol, rectum):
attachement aux récepteurs Gal-Cer,
internalisation par transcytose
- Epithéliums pluristratifiés (exocol, vagin, anus):
pénétration par les brèches de l'épithélium puis
captation par les cellules dendritiques (DC) qui
le transportent jusqu'aux lymphocytes T CD4+
de la sous-muqueuse.

Systeme immunitaire muqueux

- Trois composantes:
 - **IgA sécrétoires**, activement transportées à travers les épithéliums, s'accumulent dans les sécrétions à la surface des muqueuses;
 - **IgG**, qui diffusent à partir des capillaires dans les tissus sous-muqueux;
 - **Lymphocytes T** intra- et sous-épithéliaux .

Le système immunitaire muqueux n'est pas un tout, il est hautement compartimentalisé (notion d'adressage)

N.B. L'efficacité du vaccin papillomavirus (HPV) est basée uniquement sur l'induction d'IgG neutralisantes.

Comment induire une réponse immunitaire muqueuse?

- Utiliser un protocole comportant au moins une immunisation par voie muqueuse (Vajdy et al, AIDS Res Hum Retrovirus 2004; Hinkula et al, Vaccine 2007), y compris pour les protocoles prime-boost (Buonaguro et al, Vaccine 2007)
- L'immunisation par voie nasale permet d'induire une réponse immunitaire significative au niveau du tractus génital féminin
- Autre voie à explorer: la voie sub-linguale (Cuburu et al, Vaccine 2007)

Les IgAs anti-VIH

- Se retrouvent dans les sécrétions cervico-vaginales de femmes 'HEPS'
- Sont capables de bloquer la transcytose du VIH *in vitro* (Alfsen et al J Immunol 2001; Nguyen et al J AIDS 2006)
- Sont notamment dirigés contre la partie membrane proximale de la partie externe (MPER) de la gp41
- Un peptide MPER associé à la CTB induit chez la souris des IgAs qui bloquent la transcytose du VIH (Matoba et al, Vaccine 2006)
- Le même peptide inoculé sous forme de virosomes induit chez le lapin et le singe des IgAs bloquant la transcytose (Fleury, Bomsel)

Ce qu'il faudrait parvenir à induire:

- 1. Une réponse persistante d'IgG douées d'activité neutralisante « cross-clade »; et
- 2. si possible une réponse persistante d'IgAS neutralisantes et/ou capables de bloquer la transcytose du virus au niveau des muqueuses génitale et intestinale;
- + 3. une réponse cellulaire (CTL) au niveau des tissus sous-muqueux intestinal et génital pour empêcher la dissémination du virus qui serait parvenu à passer à travers la barrière des Ac

4. Tester le vaccin dans le modèle SIV / macaque

- Un vaccin à base d'Ag SIV qui ne réduirait pas d'au moins 1,5 logs la charge virale chez des macaques de MHC non sélectionné ne devrait pas être autorisé à aller en Phase IIb (David Watkins, Anney 2007)
- L'idéal serait que ce vaccin induise une protection croisée contre un challenge hétérologue (SIV_{mac251} vs SIV_{smE660} par exemple)

Conclusion

Nous avons perdu deux batailles, mais nous n'avons pas perdu la guerre. Ces échecs peuvent être profitables: à nous d'en tirer la leçon. Nombreuses sont les approches encore inexplorées.

- « *What is success? It 's going from failure to failure with undiminished enthusiasm.* »
(Winston Churchill)