

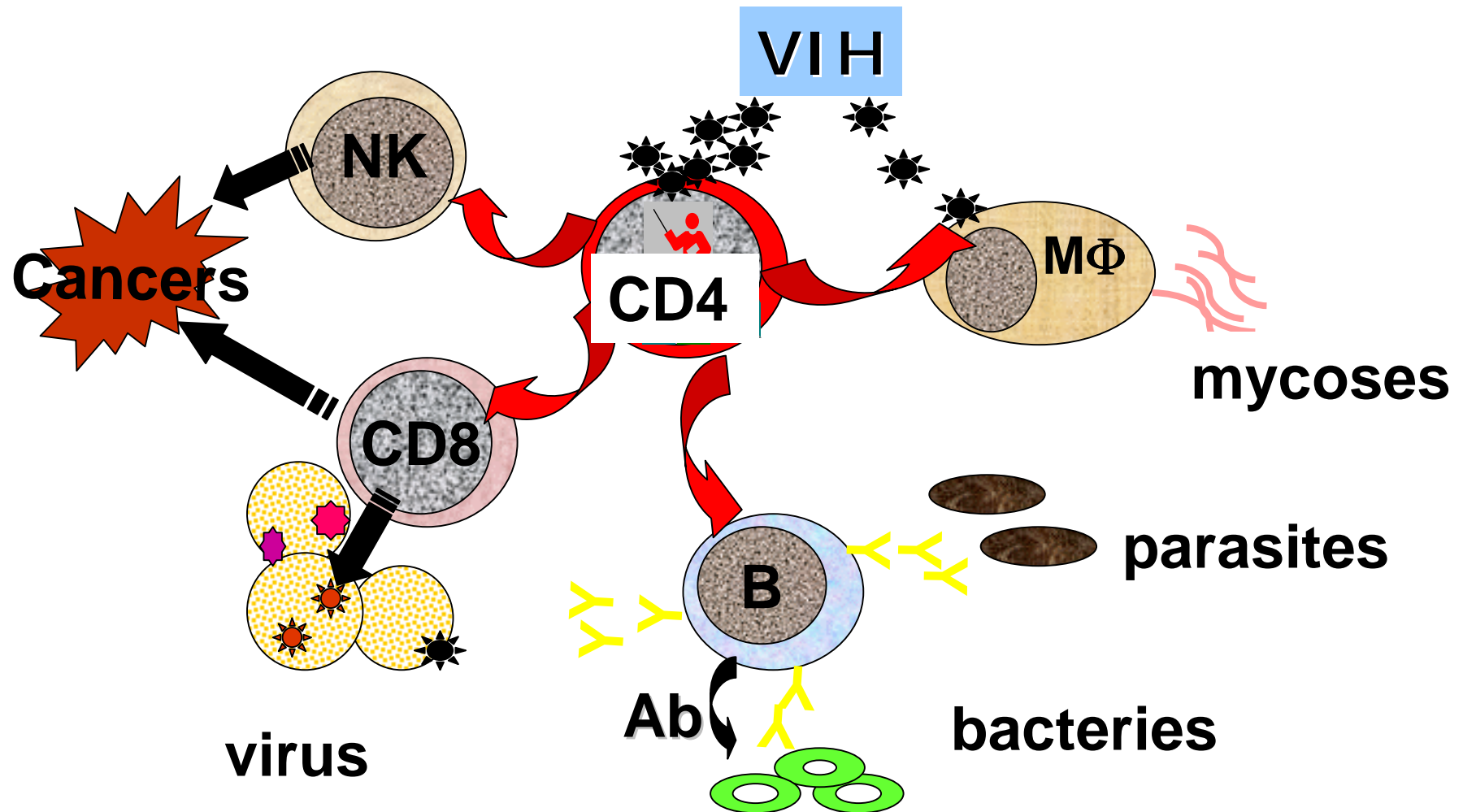
**Alléger, Simplifier, Interrompre
les traitements**

Place de l'immunothérapie

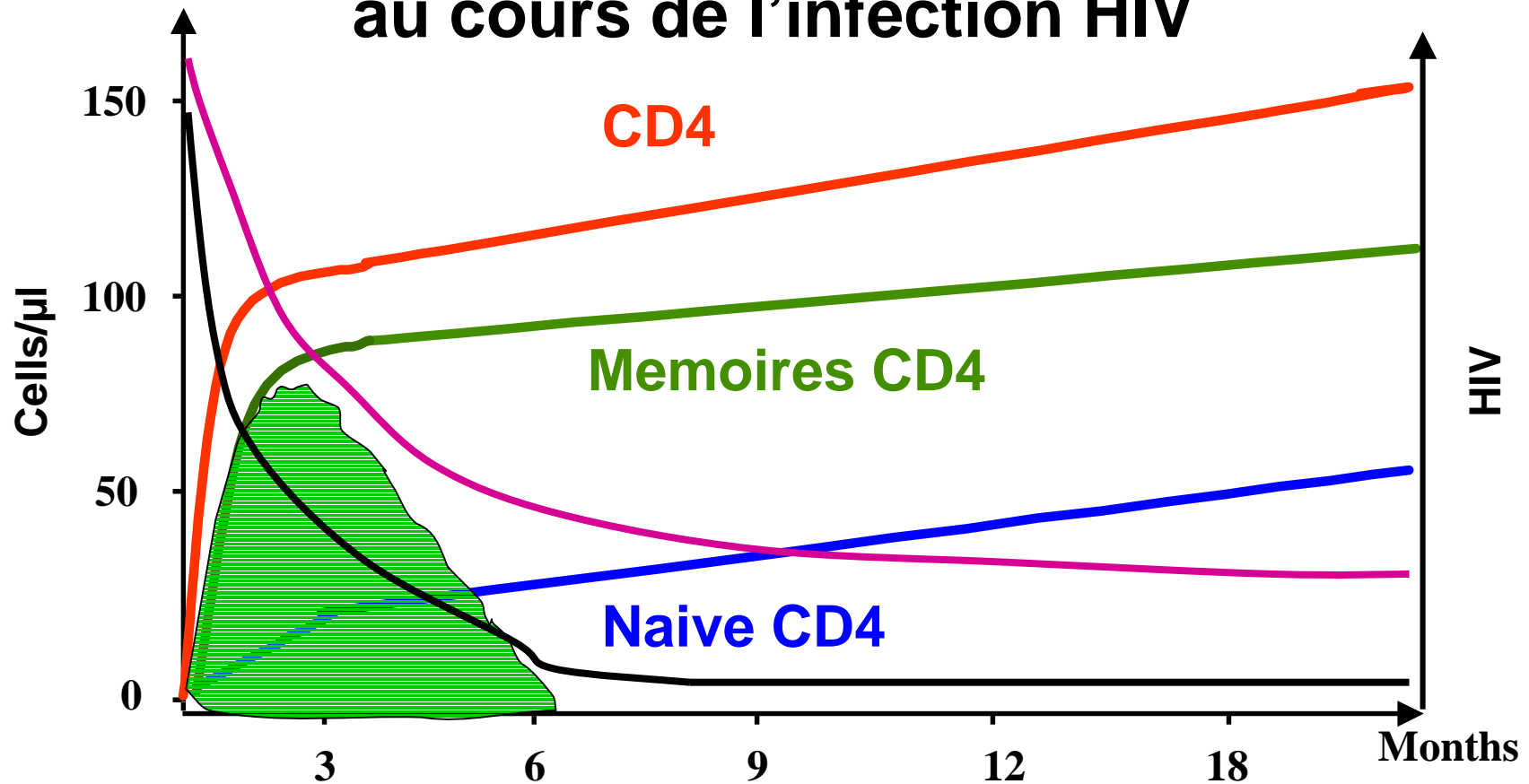
Pr Brigitte Autran,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Université Paris -VI



Les lymphocytes CD4: cibles du VIH au centre du système immunitaire:



Effets des ART sur le système immunitaire au cours de l'infection HIV



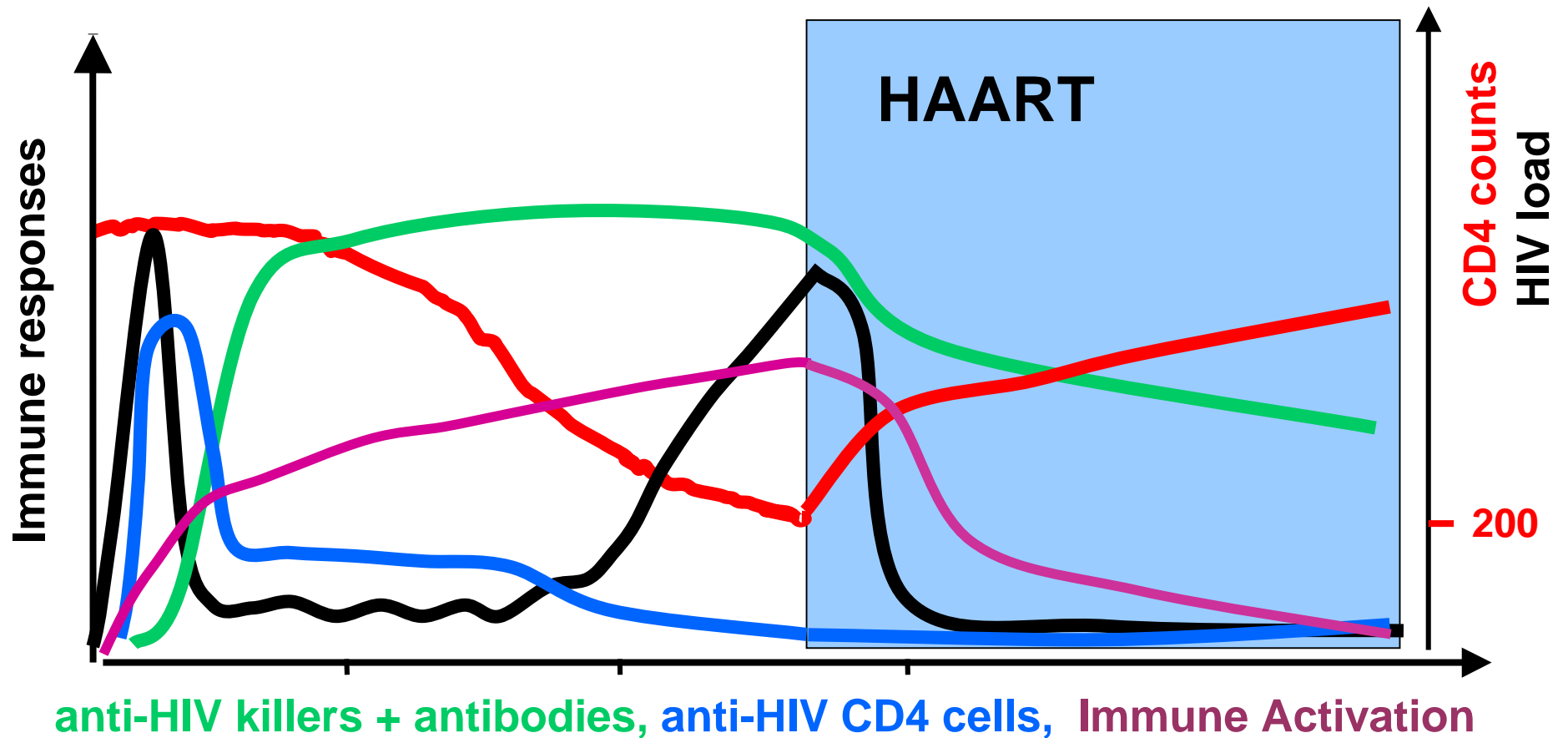
→ **CD4 Memoires: Restauration rapide**

→ **CD4 Naifs: regeneration plus lente**

→ **Des-Activation du système immunitaire**

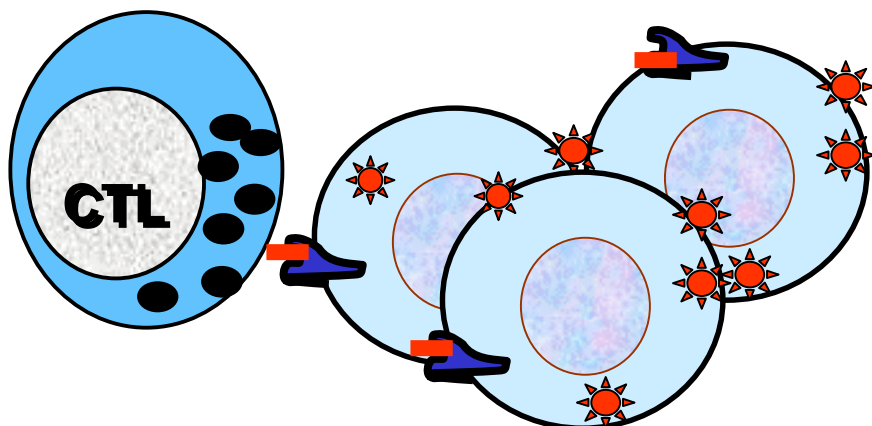
→ **Restauration des défenses contre les agents infectieux**

Les traitements antirétroviraux restaurent les Nombres de Ly CD4 et les Réponses aux agents Infectieux opportunistes mais non au HIV



Lymphocytes T anti-HIV et Dynamique du HIV

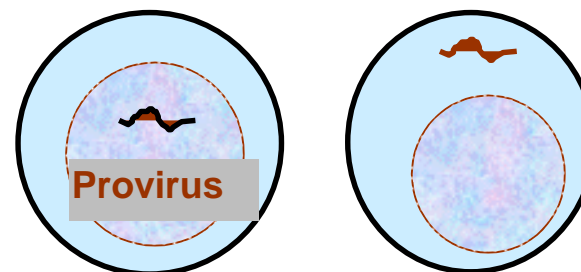
Ly T anti-HIV sont activés par
les Ly CD4 repliquant HIV



CD4 Acutely
replicating HIV

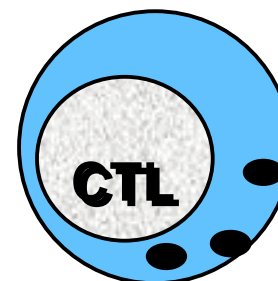
HAART

CD4 infectés quiescents

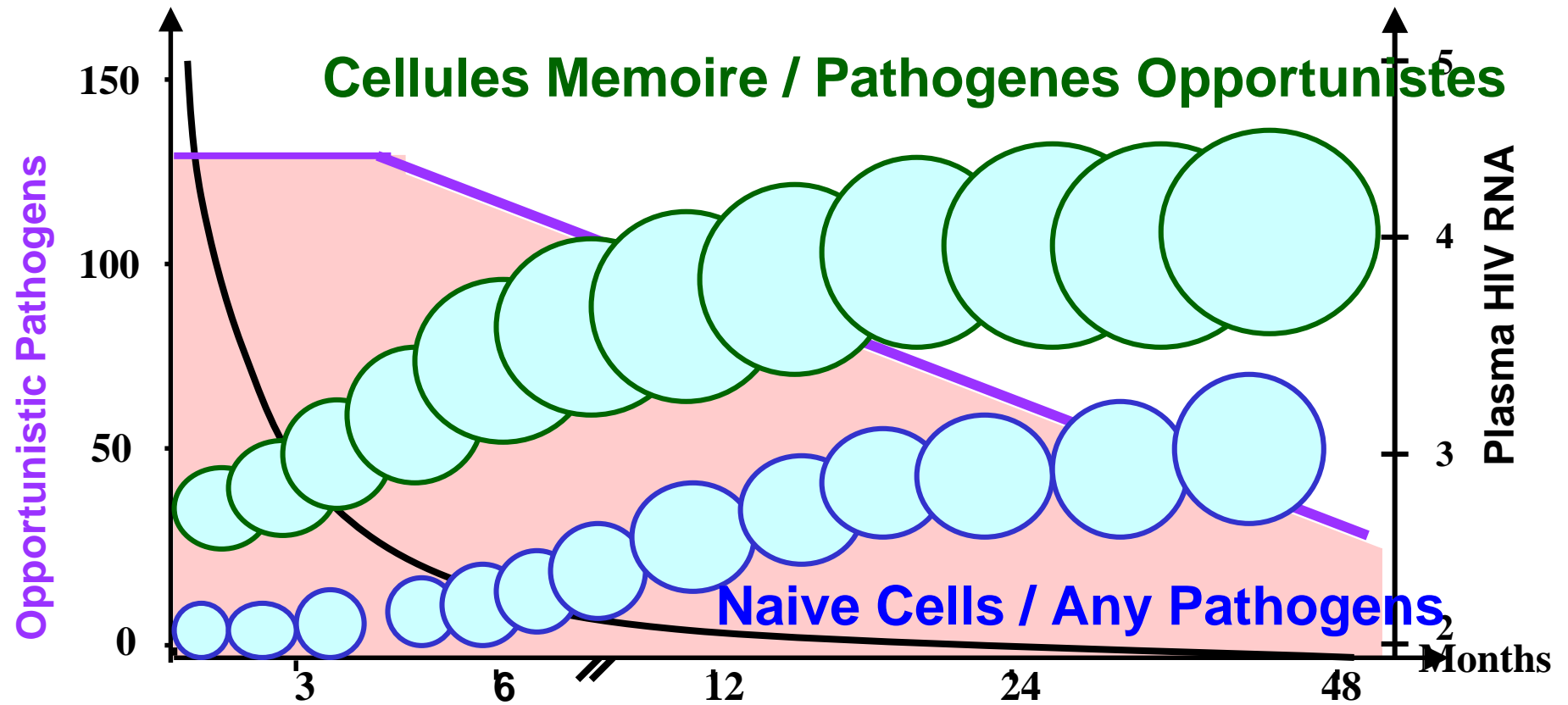


Ly T anti-HIV ne peuvent
reconnaitre
Les cellules infectées latentes

Infection active



La Restauration des Defenses Immunes est conduite par la stimulation Antigenique



➤ Restauration des memoires aux Ag rappel et opportunistes

(Autran97; Li98, Lederman 98, Rinaldo 99, Pontesili99.....)

➤ Arrêt des prophylaxies contre les OI *(Furrer,99 Jouan 01....)*

Absence de restauration d'une immunité anti-HIV au cours des traitements antirétroviraux

HAART efficaces :

→ Retard des CTL anti-HIV en primo-infection

Reduction des CTLs pre-existants en infection chronique

(Dalod 98, Ogg 98, Gray 98, Kalams 99, Pontesilli 99, Rinaldo 99, Mollet 2000...)

→ Preserve les CD4 anti-HIV en primo-infection

Previent leur restauration en phase chronique

(Autran 97, Rosenberg 97,2000; Pitcher 99, Plana 99, Pontesilli 99.....)

➤ **Reflète une stimulation réduite par le HIV ?**

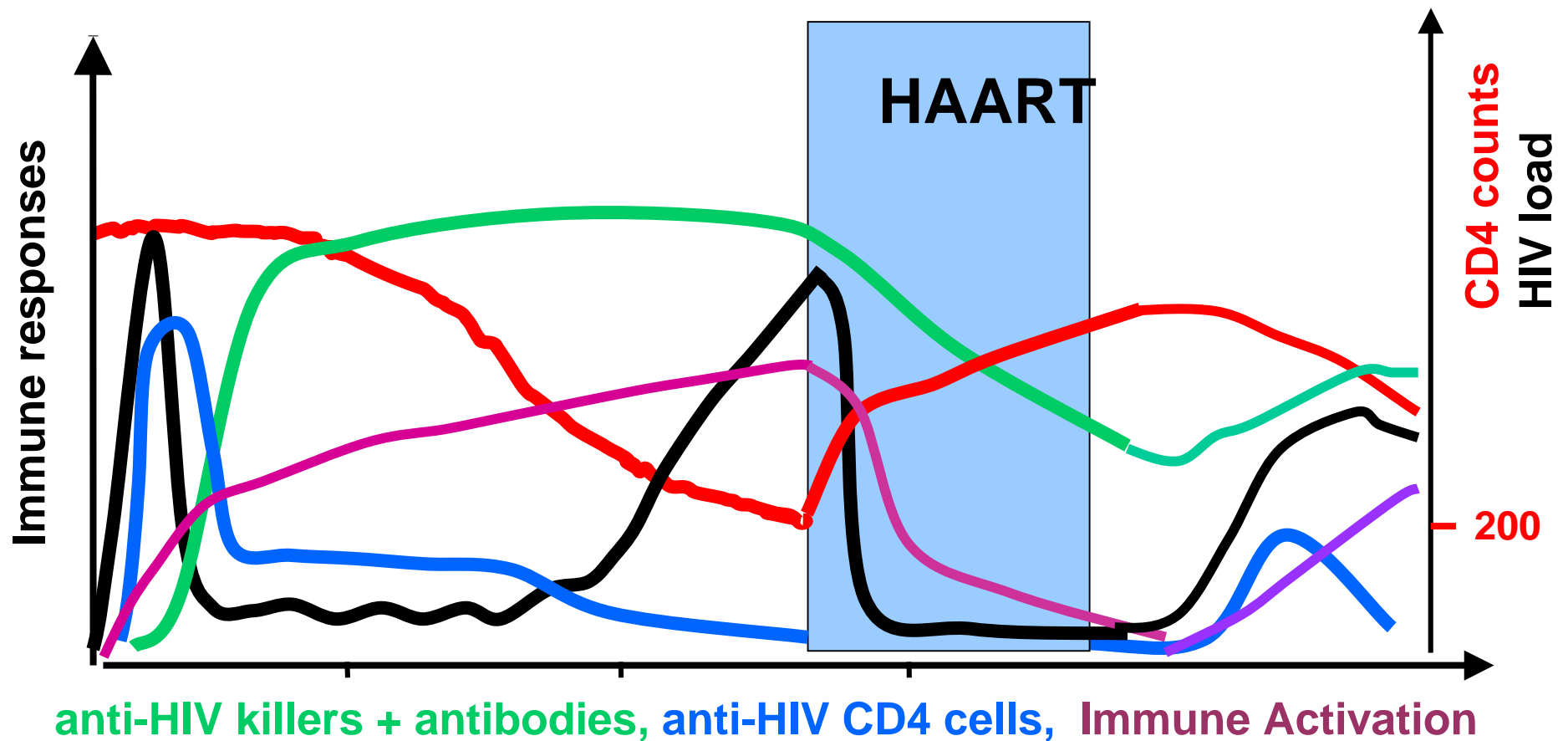
➤ **Effets bénéfiques de la ré-exposition au HIV ou aux Ag?**

= Concept de ré-immunisation thérapeutique:

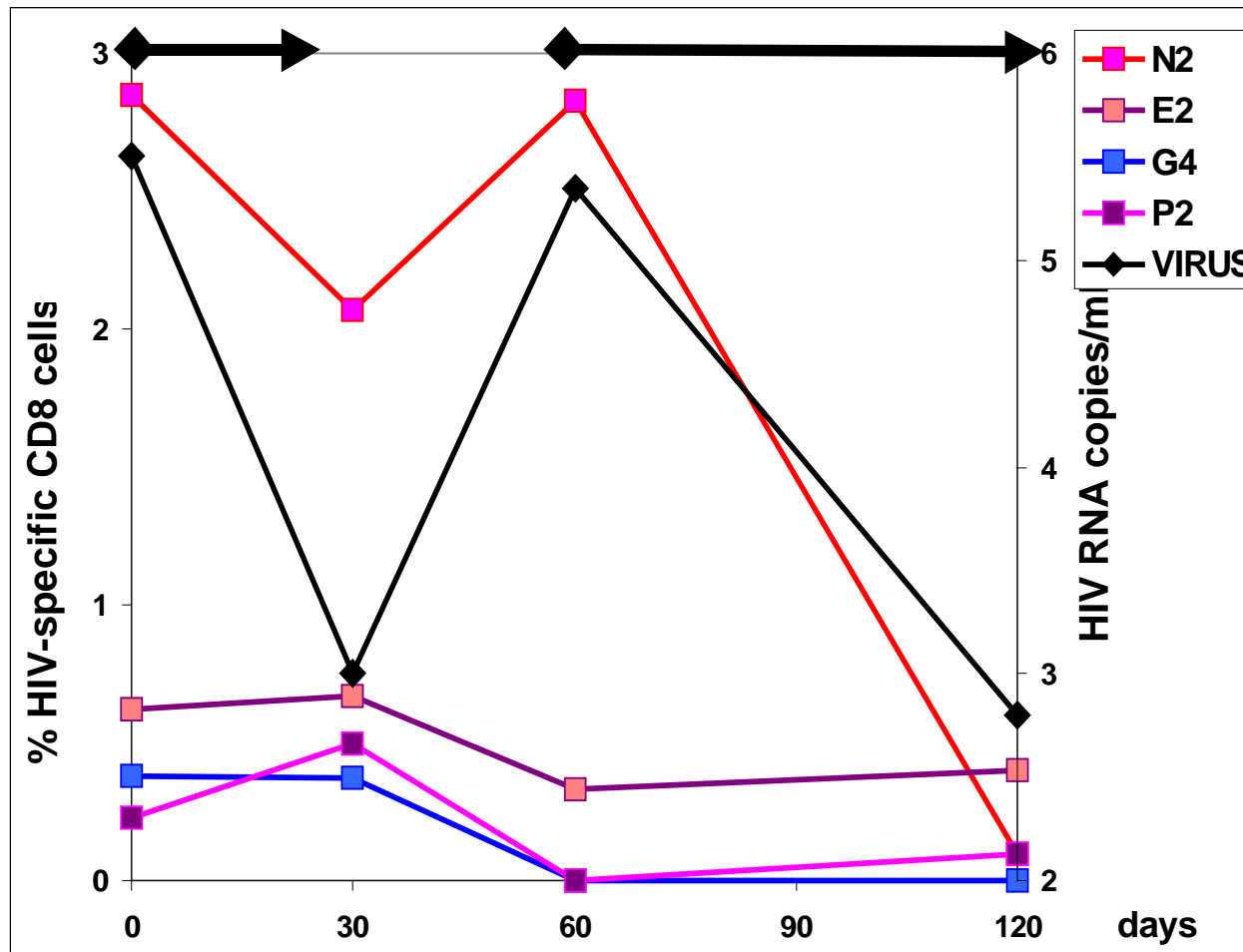
➤ par le virus : auto-vaccination (STI)

➤ Par les antigènes viraux: vaccins thérapeutiques

Rechute de réplication virale et de la déplétion CD4 au cours des interruptions thérapeutiques

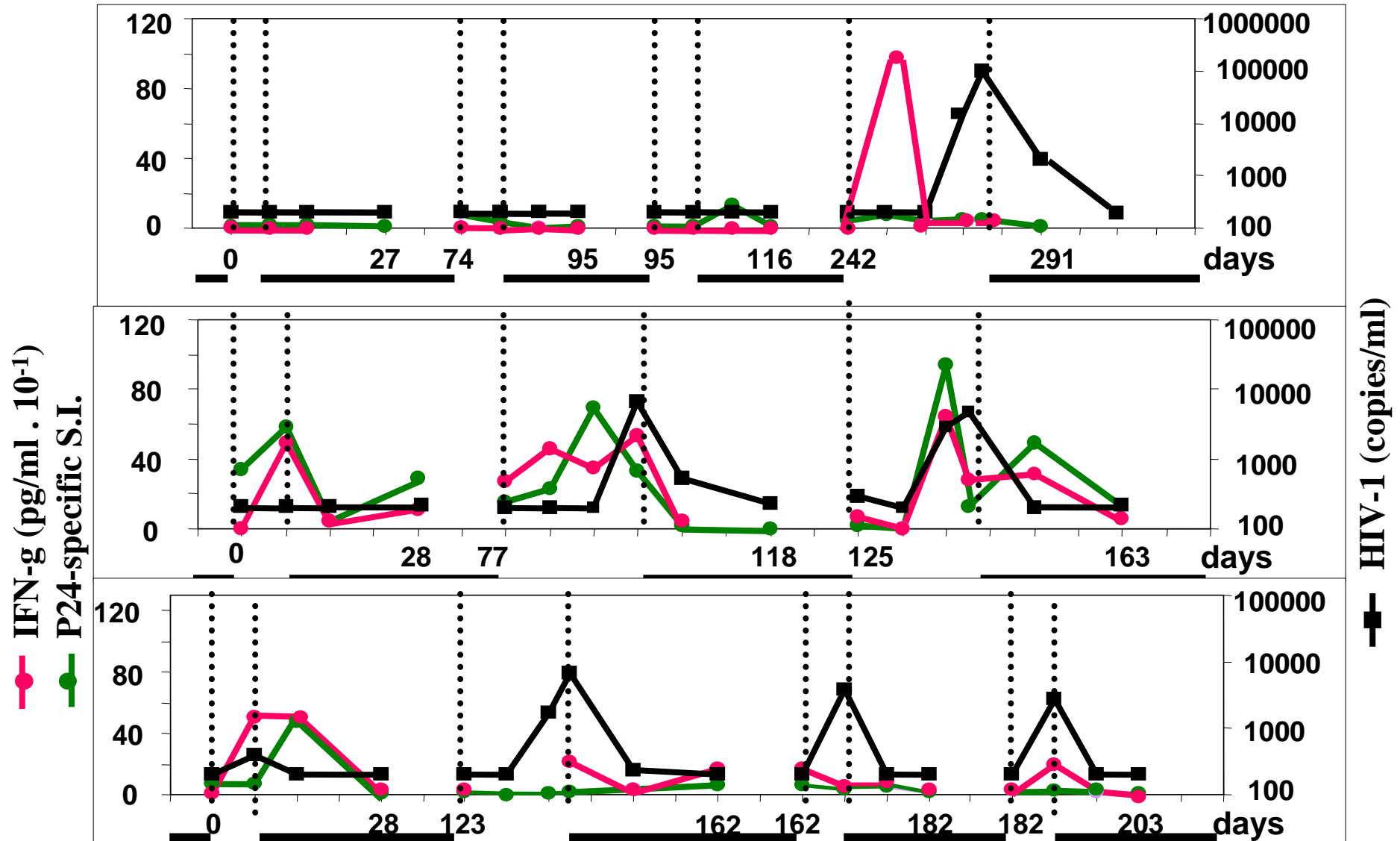


Rebonds des cellules CD8 anti-HIV pre-existantes et immuno-dominantes avec les STI

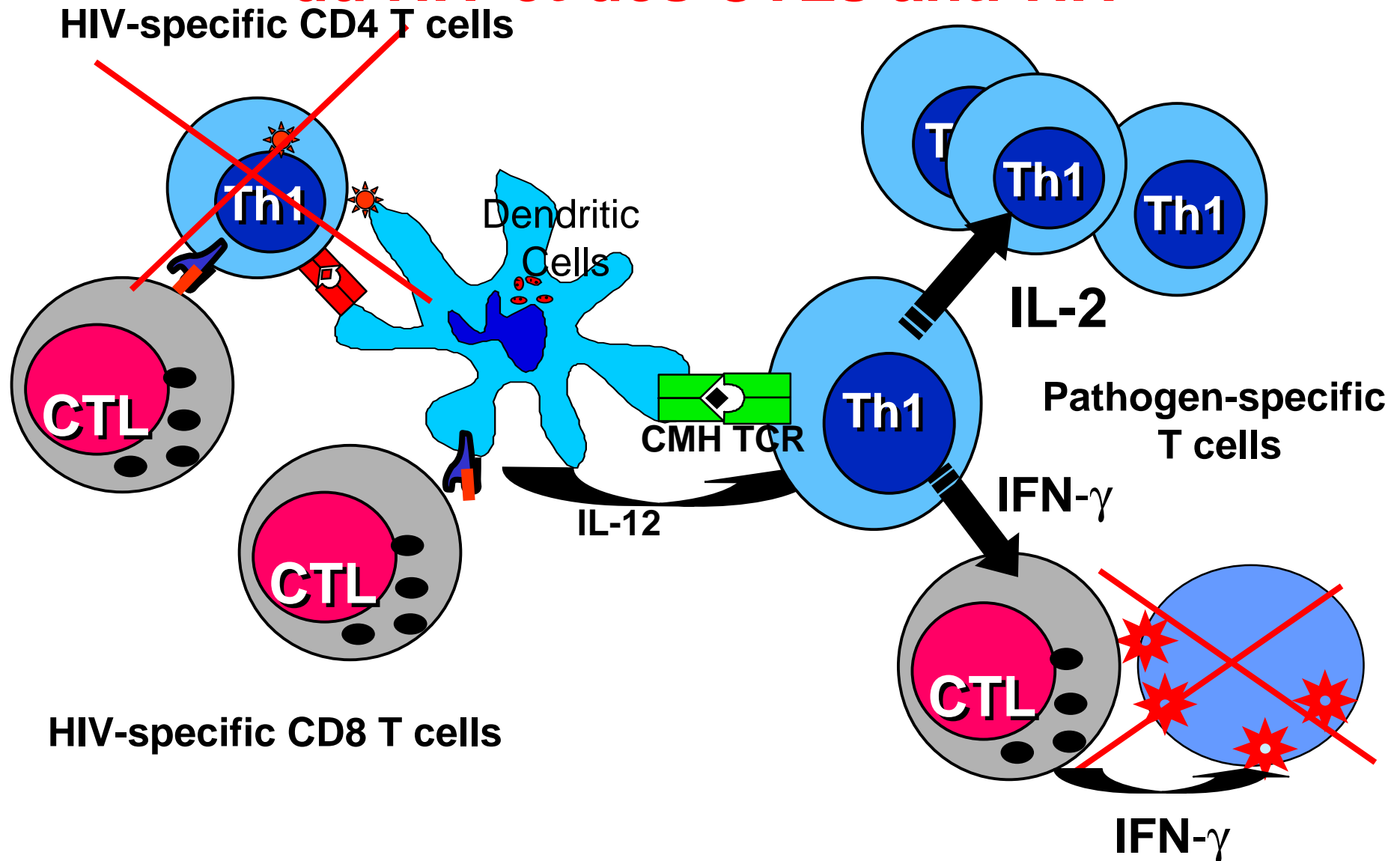


- . HIV-RT (P2), gag (P4), env (E2) and nef (N2)-specific IFN- γ production (FACS)
- . Baseline CD4: $14/\text{mm}^3$; undetectable HIV-specific CD4 T cells

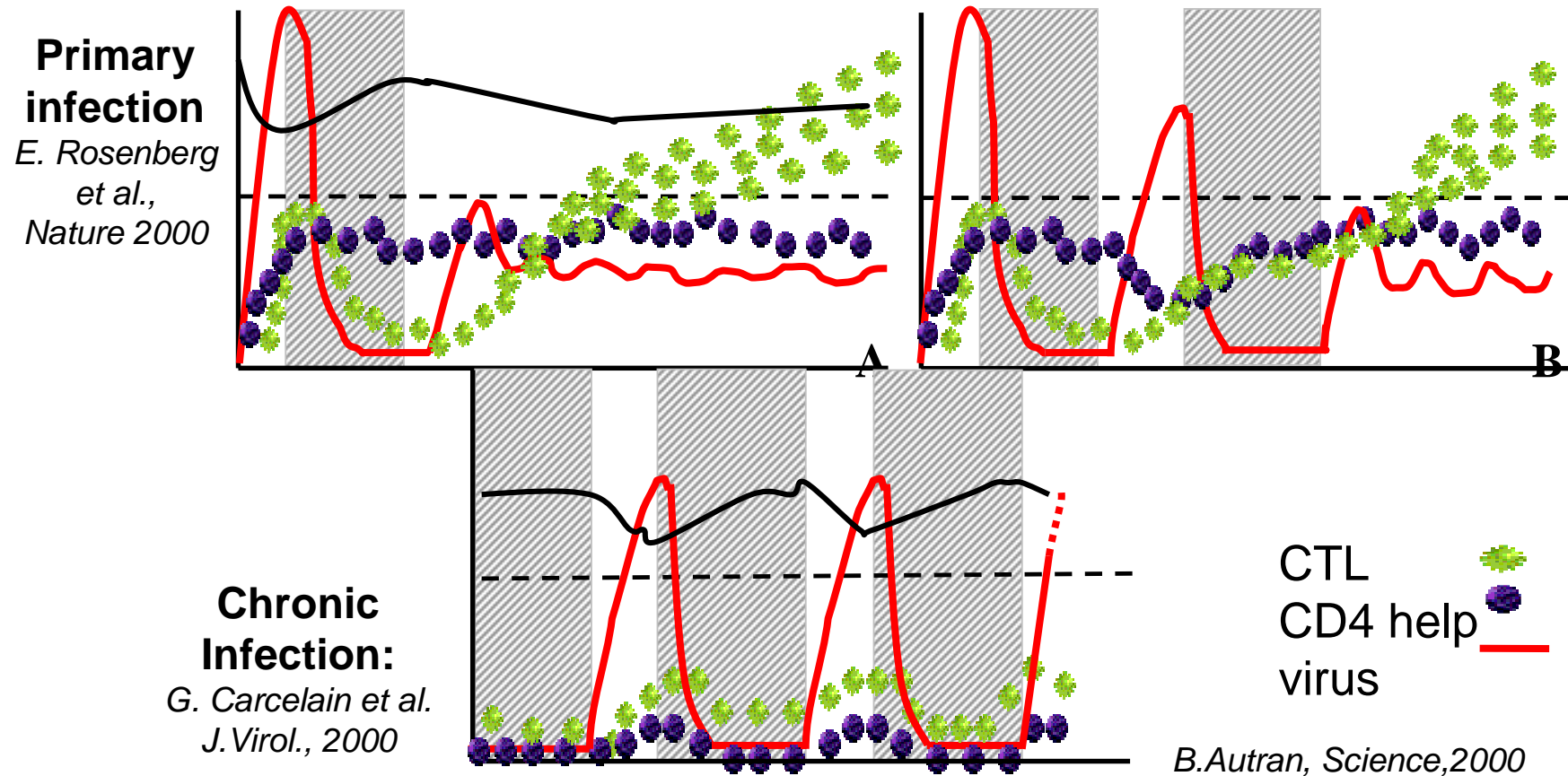
Amplification transitoire mais elimination rapide des réponses CD4 Th1 anti-HIV au cours des STI



Les Ly CD4 Th1 sont la cible privilégiée du HIV et des CTLs anti-HIV



Interruptions des HAART



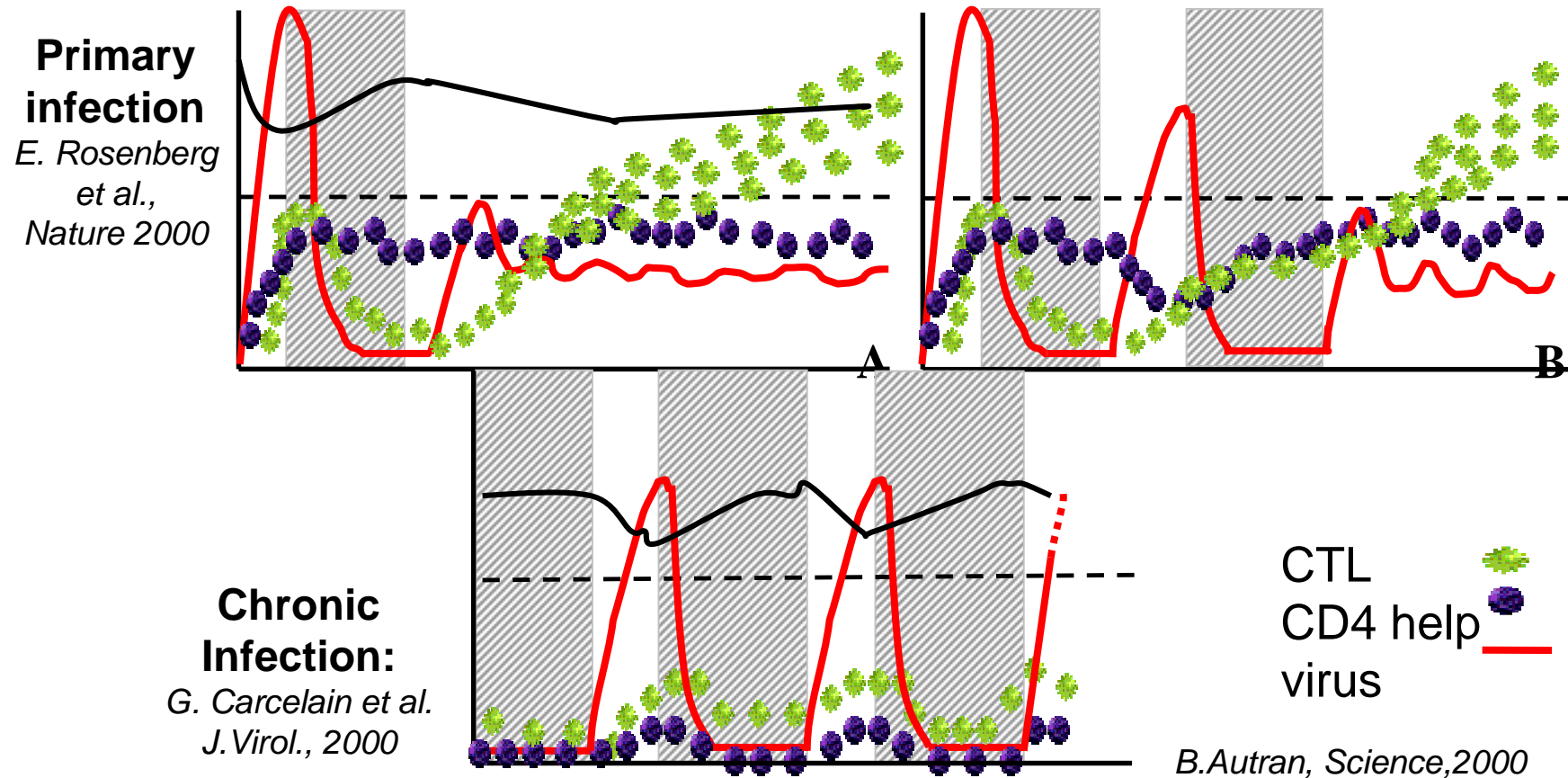
La restauration des réponses CD4 et CD8 au cours des interruptions
Thérapeutiques

Est trop faible ou trop tardive pour prévenir ou limiter
la réplication virale et la déplétion CD4

Buts des Interventions Immunes **dans l'allègement thérapeutique** **de l'infection HIV :**

- **limiter la déplétion CD4**
- **Amplifier le Contrôle Immun du HIV**

Interruptions des HAART : IL-2 peut-elle aider?

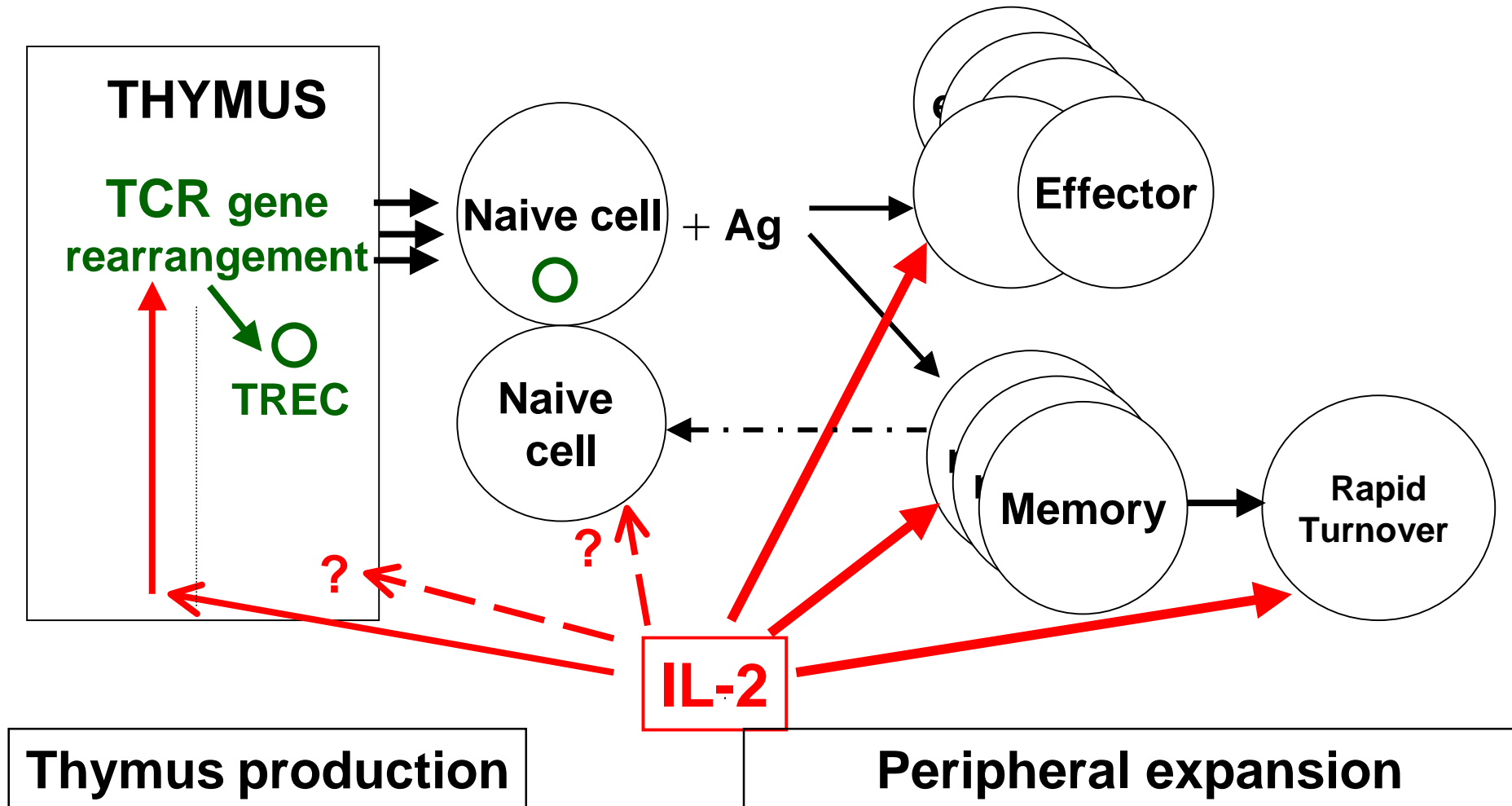


Addition d'IL-2 pendant les interruptions de traitement pour:

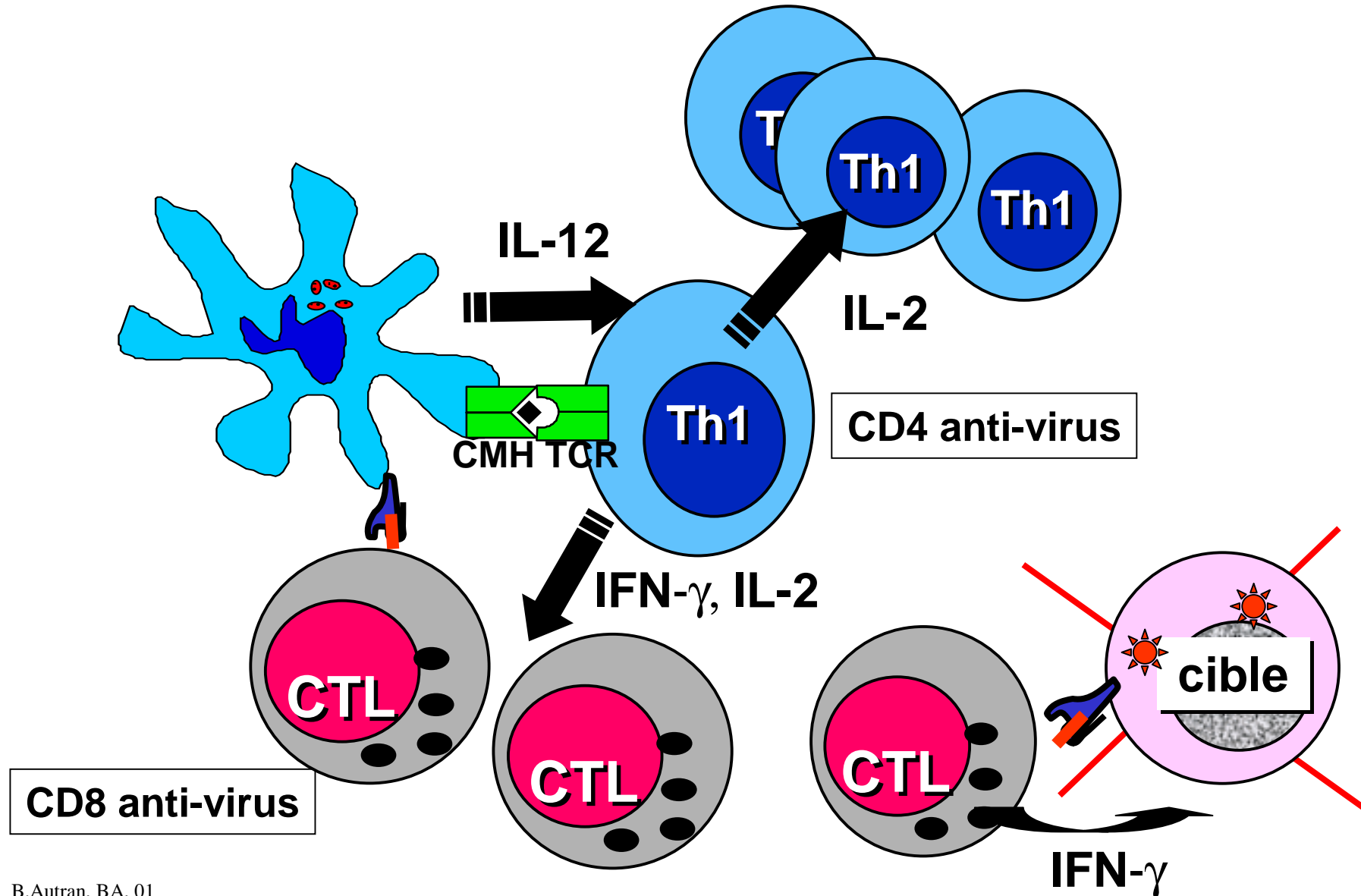
- maintenir les CD4 ou amplifier les Ly T anti- HIV et
- prolonger la période sans traitement?

Etude TILT ?

IL-2 accélère la reconstitution CD4 en agissant à tous les stades: thymus, cellules naives et mémoires



Lymphocytes CD4 et Réponses T antivirales



ILSTIM ANRS 082

- **Objectifs :**

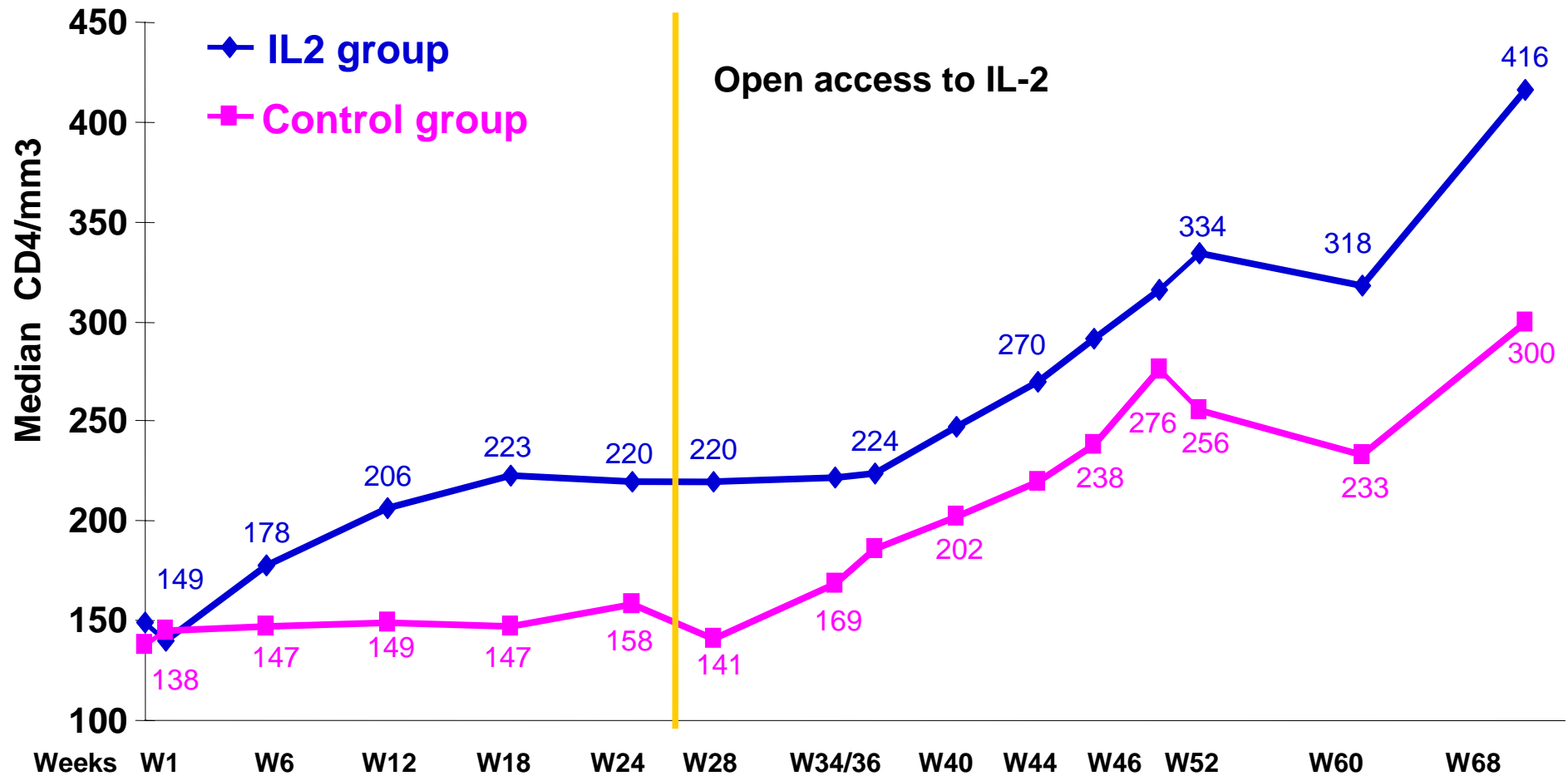
evaluer si **l'IL-2 peut accélérer la reconstitution CD4**
chez des patients :

- **en échec de** reconstitution CD4 ($< 200/\text{mm}^3$)
- malgré des HAART efficaces depuis > 1 year
(HIV < 1000 cp/ml)

- **2 bras, étude** ouverte, randomisée, multicentrique : 60 patients:

- IL-2 cycles: 9×10^6 U bid toutes 6 semaines x 74 semaines
- Controles : pas d'IL-2 x 24 semaines,
accès à l'IL-2 à semaine 28

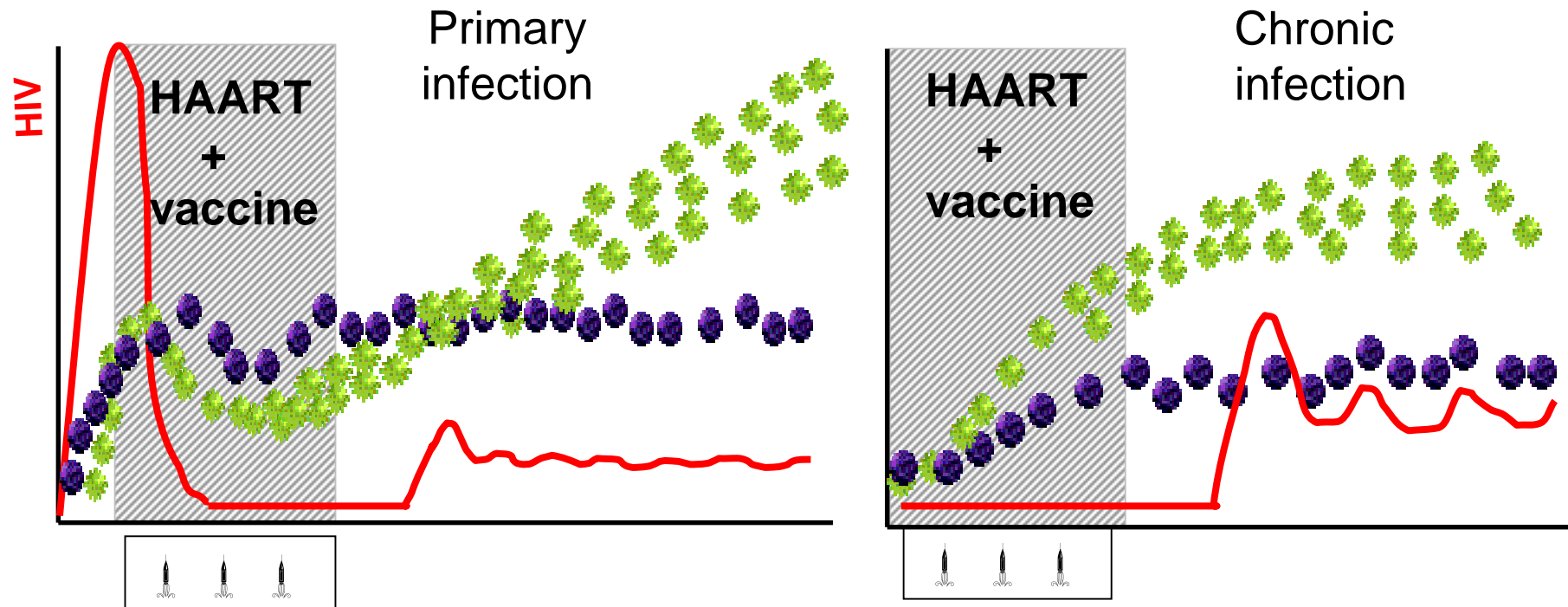
IL-2 therapy restores CD4 cell numbers in failures of immune reconstitution with HAART alone in AIDS (ILSTIM: ANRS 082)



Evolution des CD4 (modèles de régression à effets aléatoires)

	<u>No IL-2</u>	<u>IL-2</u>
Mean increase in CD4 / mm³ in 6 months	0.12 CD4/mm³/d ➔ + 20	0.55 CD4/mm³/d ➔ + 100
Time to reach	<u>No IL-2</u>	<u>IL-2</u>
• 250 CD4/mm ³	3 years	6 months
• 400 CD4/mm ³	7 years	1 year

Relancer l'Immunité anti-HIV par un vaccin sous HAART et avant les STI : Immunisation Therapeutique

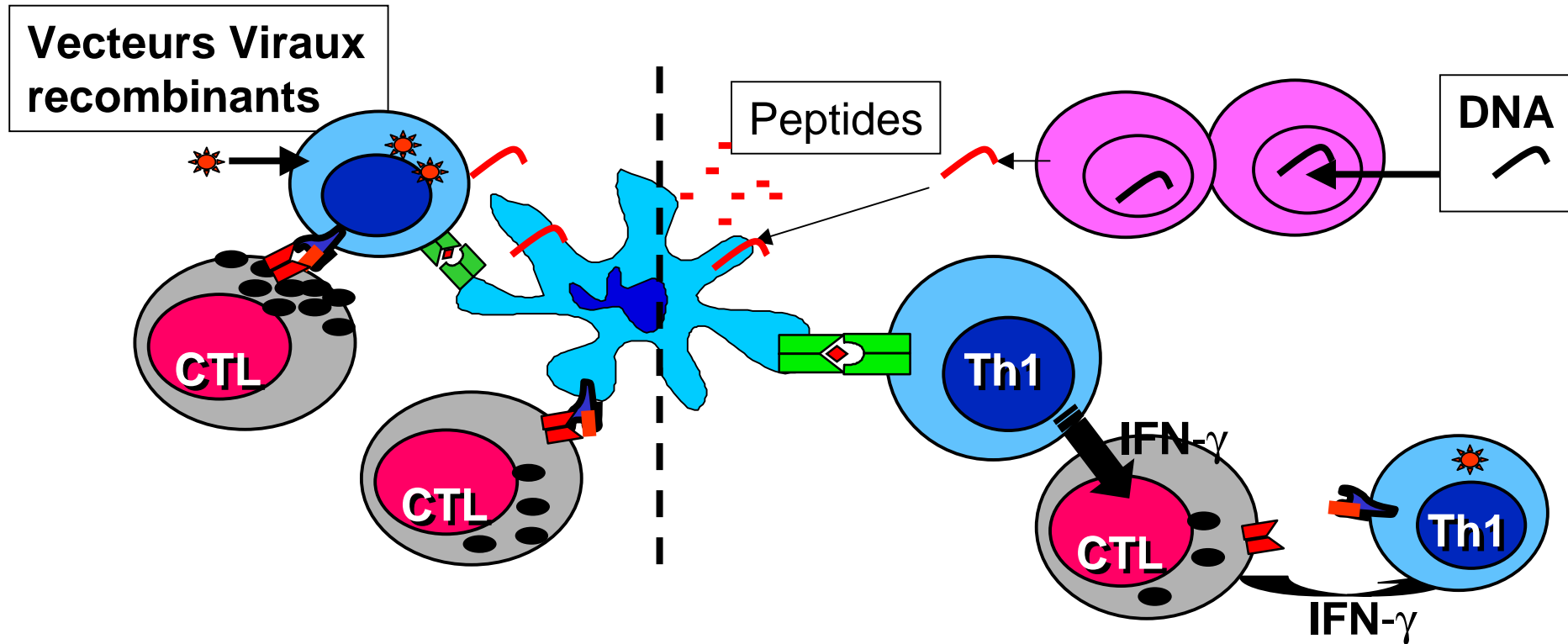


- Buts : 1) Restorer avec des Vaccins:
- Réponses CD4 Th1 plus fortes et durables
 - Réponses CD8 plus intenses et diverse
- 2) Pour prolonger le temps « SANS » Traitement

Quels Immunogènes à visée thérapeutique chez les patients ? (1)

- ◆ **Particules virales inactivées (ou protéines virales recombinantes : gp, p24, tat...)**
 - Fournissent : un large set de protéines HIV (\pm env)
 - induisent : cellules T CD4 spécifiques
 - mais : pas de CTL
- ◆ **Peptides (lipopeptides) : ANRS**
 - Fournissent : nombre + restreint d'antigènes
(sélection d'épitopes dominants: gag, nef, env, RT)
 - Testés : Volontaires sains et patients: toléré , immunogène
 - Induisent : à la fois des CTL et des CD4 Th1
mais : un répertoire étroit pouvant favoriser les
échappements viraux ?

Quels vaccins pour stimuler des CTLs et Th1 ?



- Pour induire **la transcription intense de multiple genes HIV in vivo**:
 - Vecteurs-viraux recombinants:
 - PoxV: Canary-Pox, Vaccine Attenuées: NYVAC, MVA
 - AdénoV
 - ADN nu
- Pour fournir de petits Ag viraux exogènes : peptides

Quels Immunogènes contre HIV ? (5)

◆ Adjuvants :

- ◆ pour potentialiser les cellules présentatrices d'Ag (DC) et amplifier réponses immunes

→ Phospho-lipids, co-polymères, motifs CPG :

→ Lient les Toll Recepteurs

→ Induisent : activation et production de cytokines

→ Cytokines : **IL-2** ? Pour expandre les pools de cellules T spécifiques

IL-12 ? Pour mimer l'effet des cellules dendritiques

Autres ?

Mais toxicité des cytokines

→ Recombinant **CD40-Ligand** ? Pour mimer l'effet des

Flt3-Ligand

cellules dendritiques

Quels Immunogènes contre HIV ? (2)

◆ Virus Recombinants: ex: Pox viruses aviaires

◆ Canary-pox (VCP)

déjà testé chez les macaques et > 5000 volontaires sains

phases I/II: > 500 volontaires: toléré++ , => CD4 anti-VIH (> 90%),
CD8 anti-VIH (30-50%)

phase III chez >12.000 volontaires

→ testé chez les patients infectés :

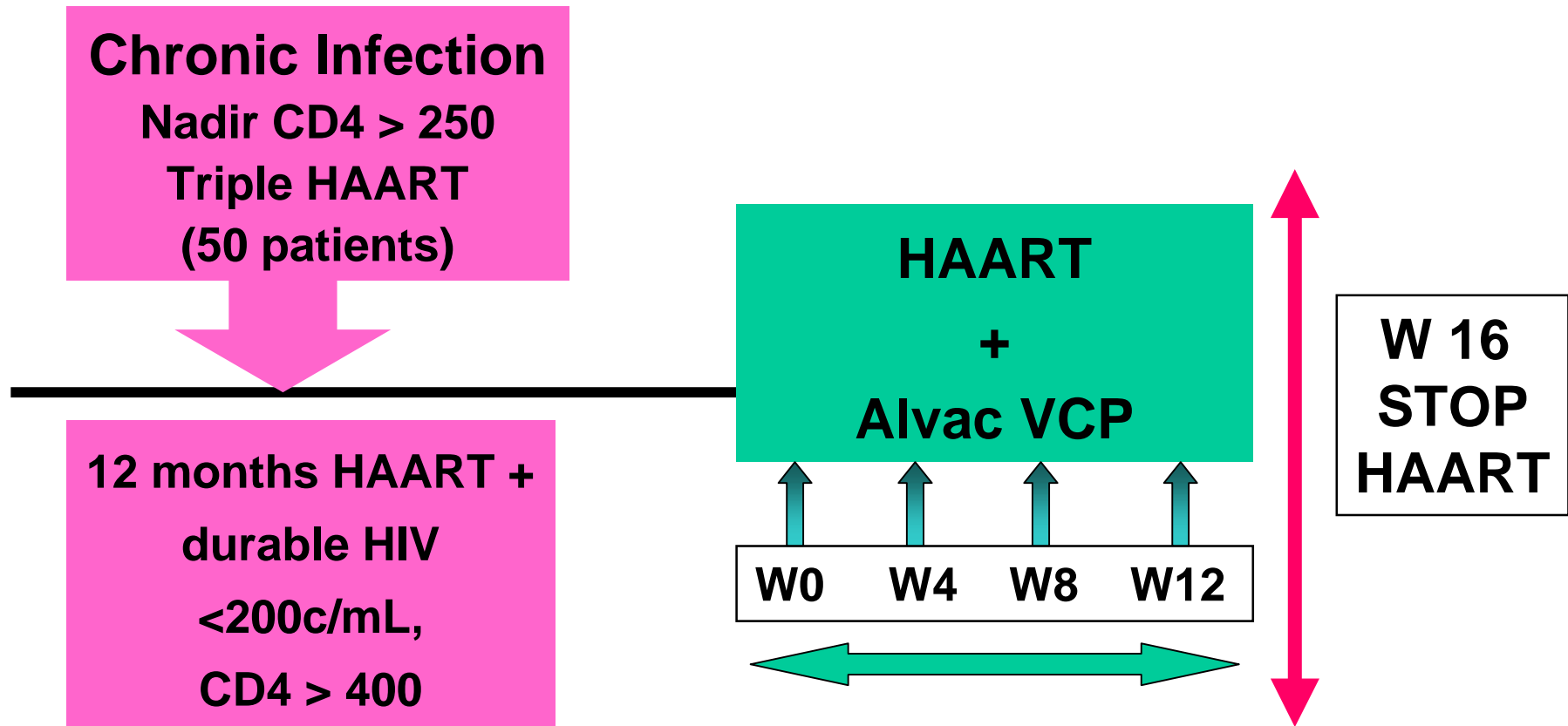
→ seul : essai ANRS Vacciter (Infection chronique)

→ combiné à - protéines (gp), (infection aigue) (M Markovitz)

- **lipopeptides et IL-2** (inf. chronique, aigue)(ANRS)

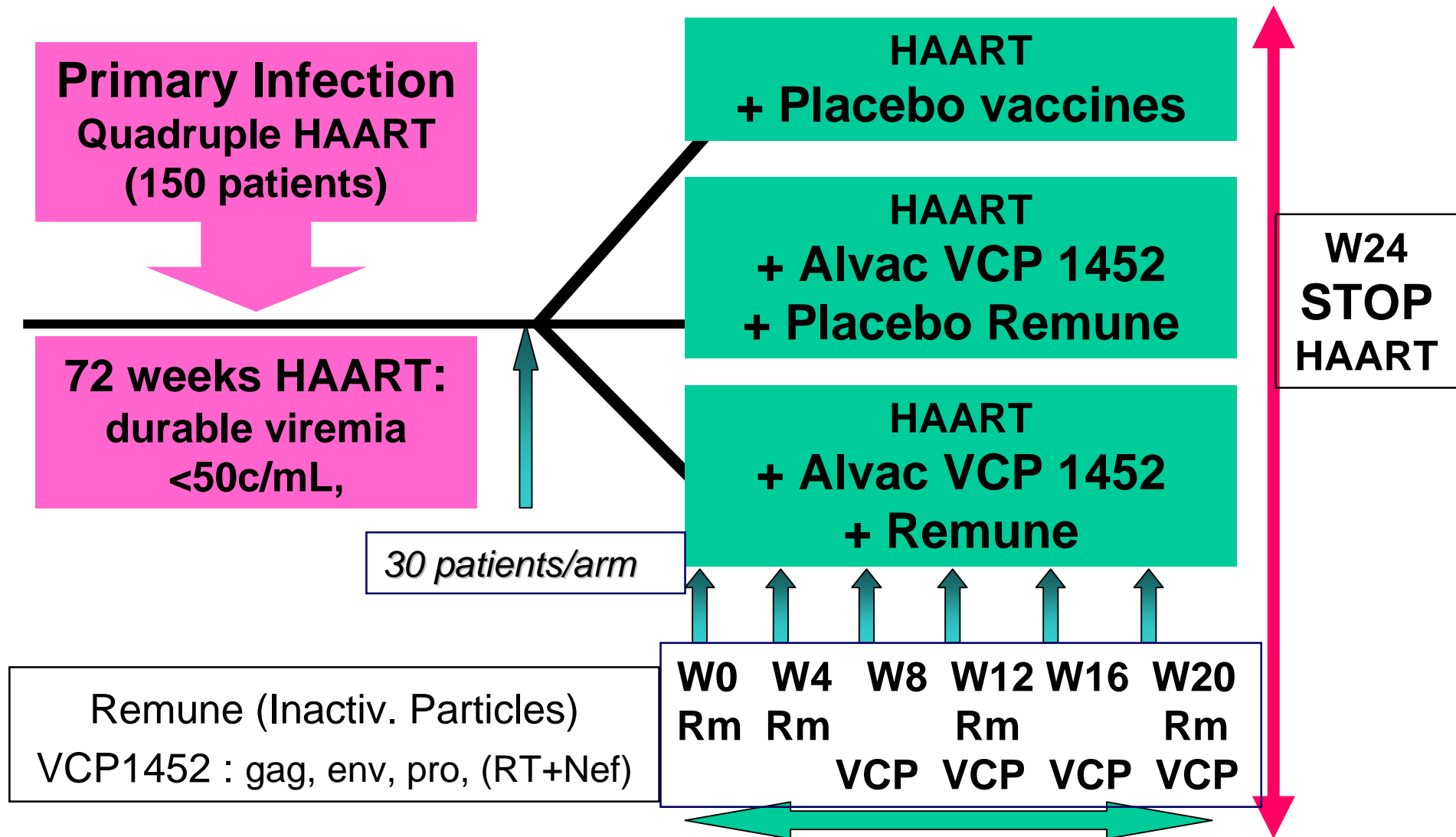
- **virus inactivé** : essai QUEST (infection aigue)

Immunisation Therapeutique en infection chronique : VACCITER, ANRS 094



- VCP 1433 : Canary-pox: HIV-LAI gag, env, (epitopes nef+RT)
- Evaluation : HIV-specific CD4 T cells: ELISpot + Proliferation assays
CD8 T cells: ELISpot /pools of peptides

Immunisation Therapeutique en primo-infection : QUEST, a GSK Multicentric study:



Immunisation Therapeutique et allègement thérapeutique ?

- **Résultats Encourageants mais modestes :**
 - Canary-pox + / - peptides + IL2**
Induit des CD4 Th1 et des CD8 anti-HIV
- L'induction de réponses CD4 anti-HIV présentes au jour de l'interruption thérapeutique sont corrélées à la durée de l'interruption en infection chronique
- Mais critères d'évaluation doivent être adaptés aux recommandations actuelles des ARV
- **Futur?**
 - Vaccins plus puissants
 - Quel type de patients cibler?



CRIV Pitié-Salpêtrière, Paris,

Immunology

G. Carcelain,
A. Samri,
L. Mollet,
E. Iglesias
G. Kamkamidze
N. Alatrakchi
Y. Sun
B. Autran and P. Debré

Infect. Dis.

R. Tubiana
C. Duvivier
MA Valantin
H. Ait Mohand
C. Katlama

Virology

V. Calvez
C. Delaugerre
K. Goulain
H. Agut

Statistics

D. Costagliola

With:

ALT ANRS : C. Rouzioux, H. Agut, I. Theodorou, JP Clauvel, D. Sicard

VACCITER : ANRS 094 study group: D. Vittecoq, PM Girard, D. Salmon, JM Molina, P.Yeni, E. Bouvet, S.Matheron, JF Delfraissy, Y Mouthon, JY Gastaut, L. Weiss

QUEST study group:

L.Perrin, Suisse, B. Hoen, France, D.Cooper, Australia; S.Kinloch, UK; PHermans, Belgium; S.Stazewsky, H Stellbrink, Germ.; H Lazzarin, Italy; C.Tsoukas, Canada;; J.Andersson, Sweden; H.McDade and L Goh : GSK