



Agence nationale
de recherches sur le sida
101 rue de Tolbiac
75013 Paris

12 février 2003

Dossier de Presse

Vaccinothérapie : premiers résultats positifs

Communiqué de presse

Deux essais de vaccinothérapie mis en œuvre par l'ANRS montrent pour la première fois qu'il est possible d'induire une réponse immunitaire dirigée contre le VIH chez des patients séropositifs. Cette réponse immunitaire est associée à un certain degré de contrôle de la réplication virale. L'intérêt de cette nouvelle voie de recherche thérapeutique est confirmé. Les résultats sont présentés le mercredi 12 février 2003 lors de la 10^e conférence américaine sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI, Boston, 10 au 14 février 2003).

La vaccinothérapie est une voie de recherche originale dans laquelle l'ANRS s'est engagée depuis plusieurs années. Elle consiste à administrer des candidats vaccin contre le VIH à des personnes séropositives afin d'induire et/ou amplifier les réponses immunitaires anti-VIH chez des patients ayant une réplication virale contrôlée. Les préparations vaccinales sont les mêmes que celles qui sont administrées chez les personnes séronégatives pour les essais ANRS de vaccin préventif. Trois essais sont actuellement en cours : ANRS 093 (VACCIL-2), ANRS 094 (Vacciter) et ANRS 095 (PRIMOVAC). Les essais ANRS 093 et ANRS 094, dont les résultats vont être présentés à la CROI, ont été réalisés auprès de patients sous multithérapies antirétrovirales dont la charge virale était indétectable sous traitement. ANRS 093 est un essai randomisé et contrôlé : tous les patients poursuivaient leur traitement antirétroviral et la moitié d'entre eux a reçu 4 injections vaccinales associées à des cures d'interleukine-2. Dans l'essai ANRS 094, la vaccination a été administrée à l'ensemble des patients inclus.

Dans les deux cas, la période de vaccination a été suivie d'une interruption du traitement antirétroviral. Cette interruption devait permettre de déterminer la capacité du vaccin à générer une réponse immunitaire et d'évaluer la capacité de cette réponse immunitaire à contrôler la réplication virale.

Les résultats de ces deux essais montrent que la vaccination a induit chez une majorité de patients une réponse immunitaire spécifique dirigée contre le VIH. C'est la première fois qu'une telle réponse est observée chez des personnes infectées par le VIH.

Par ailleurs, les deux essais mettent en évidence une corrélation entre la réponse immunitaire et le contrôle de la réplication du VIH. C'est en effet chez les patients présentant les plus fortes réponses immunitaires que le délai d'interruption thérapeutique a été le plus long. C'est la première fois qu'une telle corrélation est établie.

Ces résultats sont particulièrement encourageants et confirment l'intérêt de poursuivre l'évaluation de la vaccinothérapie dans la prise en charge thérapeutique de l'infection par le VIH.

Les principes du vaccin thérapeutique

- L'infection par le VIH entraîne, comme toute infection, une réaction du système immunitaire par la production d'anticorps (réponse humorale) et la mobilisation de cellules tueuses (réponse cellulaire). Il a été clairement montré que la réponse du système immunitaire possède une certaine efficacité contre le VIH, notamment au début de l'infection. Cependant, chez la majorité des personnes infectées par le VIH, cette réponse disparaît progressivement.
- Les traitements antirétroviraux actuels (multithérapies) permettent une reconstitution partielle des défenses immunitaires. Il est ainsi devenu possible d'interrompre les traitements prophylactiques contre les infections opportunistes, le système immunitaire retrouvant la capacité à protéger l'organisme contre les agents responsables de ces maladies (pneumocystose, toxoplasmose, rétinite à cytomégalovirus notamment).
- En revanche, les multithérapies ne permettent pas de restaurer les défenses immunitaires dirigées contre le VIH. Au contraire, en réduisant l'exposition du système immunitaire au virus, ces traitements donnent aux cellules immunitaires l'illusion que l'infection est terminée. Les réponses immunitaires spécifiques sont ainsi mises au repos.
- La vaccinothérapie vise à induire, et/ou amplifier, les réponses immunitaires dirigées contre le virus chez les personnes infectées par le VIH.
- L'objectif de la vaccinothérapie est d'obtenir un meilleur contrôle de la réplication virale par le système immunitaire.
- Les préparations vaccinales testées actuellement par l'ANRS chez les patients infectés par le VIH sont les mêmes que celles qui sont administrées chez les personnes séronégatives pour tenter de prévenir l'infection.
- Deux types d'immunogènes sont évalués par l'ANRS : peptides ou protéines viraux, et vecteurs viraux recombinants pour des gènes du VIH. Introduits dans l'organisme, ces immunogènes sont susceptibles d'induire une réponse immunitaire spécifiquement dirigée contre le VIH.
- La vaccinothérapie pourrait permettre de réduire l'exposition des personnes infectées aux traitements antirétroviraux en autorisant des interruptions thérapeutiques à moindre risque de rebond de la réplication virale.
- Trois essais sont actuellement conduits sous l'égide de l'ANRS : VACCIL-2 (ANRS 093), VACCITER (ANRS 094) et PRIMOVAC (ANRS 095)¹.

¹ Le descriptif de l'essai ANRS 095 figure en annexe de ce dossier de presse.

L'essai ANRS 093 (VACCIL-2)

Cet essai concernait des patients sous multithérapie antirétrovirale depuis au moins 12 mois, avec une bonne réponse sur la charge virale (inférieure à 50 copies/ml) et sur les CD4 (supérieurs à 350/mm³) depuis plus de 6 mois.

Les patients ont été répartis par randomisation en deux groupes : dans le premier, ils ont continué à prendre leur traitement antirétroviral sans modification ; dans le second groupe, une vaccinothérapie a été associée aux antirétroviraux.

Les patients du second groupe ont reçu deux préparations vaccinales : la préparation recombinante ALVAC-VIH vCP1433² et une préparation à base de lipopeptides appelée LIPO-6T³. Cette vaccination a été pratiquée en quatre injections à quatre semaines d'intervalle. Les patients ont ensuite reçu trois cures d'interleukine-2. L'IL-2 est connue pour faire remonter le nombre de lymphocytes CD4.

Après 9 mois de traitement, les patients des deux groupes dont la charge virale était restée inférieure à 50 copies/ml ont arrêté leur multithérapie antirétrovirale. Cette interruption thérapeutique devait permettre de déterminer la capacité du vaccin à induire une réponse immunitaire et d'évaluer la capacité de cette réponse à contrôler la réplication virale.

En cas de remontée de la charge virale ou de baisse des CD4, les antirétroviraux ont été réintroduits.

70 patients ont participé à cet essai, 33 dans le groupe vaccin et 37 dans le groupe multithérapie seule. Au terme des 9 mois, 91 % d'entre eux ont interrompu tout traitement. Après trois mois d'interruption, 8 des patients vaccinés (soit 24 %) et 2 des patients du groupe contrôle (soit 5 %) étaient toujours sans traitement antirétroviraux (la différence est statistiquement significative, $p=0,027$).

Parmi les 60 patients ayant présenté un rebond de charge virale nécessitant une reprise du traitement antirétroviral, le rebond virologique est survenu plus tardivement chez les sujets vaccinés par rapport aux patients du groupe contrôle (différence statistiquement significative, $p=0,02$).

Une réponse immunitaire dirigée contre au moins un antigène du VIH a été détectée à l'issue de la période de vaccination chez 57,5 % des patients vaccinés par rapport à 25 % des patients contrôles (différence statistiquement significative, $p=0,006$).

Ces résultats indiquent que :

- La vaccinothérapie a été capable d'induire une réponse immunitaire
- La réponse immunitaire obtenue se traduit par un meilleur contrôle de la réplication du VIH.

Cet essai met par ailleurs en évidence pour la première fois une corrélation entre le niveau de la réponse immunitaire et le niveau de contrôle de la réplication du VIH. C'est en effet chez les patients présentant la meilleure réponse immunitaire induite par la vaccination que le contrôle virologique a été le plus efficace.

Cet essai a été réalisé avec le soutien des laboratoires Aventis-Pasteur et Chiron.

Investigateur coordinateur de l'essai :

Pr Yves Lévy

Hôpital Henri Mondor, Créteil.

Tél. : 01 49 81 24 55

Fax : 01 49 81 24 69

yves.levy@hmn.ap-hop-paris.fr

² L'ALVAC vCP1433 est une préparation vaccinale réalisée à partir du virus de la vaccine du canari (canarypox). Non pathogène pour l'homme, ce virus infecte les cellules humaines mais ne peut s'y répliquer. Des fragments de gènes codant pour différentes régions du VIH (protéines d'enveloppe, domaines de nef et de pol) sont introduits dans le canarypox afin d'induire une réponse immunitaire spécifique dirigée contre le VIH.

³ LIPO-6T est une préparation vaccinale à base de peptides synthétiques auxquels sont liés des lipides ; ces derniers permettent d'accroître la réaction immunitaire. La préparation contient 5 lipopeptides contenant des fragments de protéines virales gag, nef et pol, ainsi qu'un 6^e lipopeptide contenant une séquence de la toxine tétanique ; cette séquence est capable de stimuler un grand nombre de lymphocytes T.

L'essai ANRS 094 (VACCITER)

Cet essai a évalué une vaccinothérapie chez des patients bien contrôlés sous multithérapie antirétrovirale, ayant une charge virale indétectable inférieure à 200 copies/ml et des CD4 supérieurs à 400/mm³ depuis au moins un an.

La vaccinothérapie a consisté en quatre injections à un mois d'intervalle de la préparation vaccinale ALVAC-VIH vCP1433. Un mois après la dernière injection, le traitement antirétroviral était interrompu. Le but était de voir si la préparation vaccinale induisait une réponse immunitaire dirigée contre le VIH suffisamment forte pour contrôler la charge virale. Le traitement par antirétroviraux était repris en cas de remontée de la charge virale à plus de 50 000 copies pendant les 8 premières semaines puis à plus de 10 000 copies après 8 semaines, ou de baisse des CD4.

48 patients ont été inclus dans cet essai qui ont tous reçu les quatre injections.

Une réponse immunitaire spécifique dirigée contre le VIH a été observée chez une majorité des patients (61 %) au cours de la vaccination. L'induction de la réponse immunitaire est à la fois quantitative et qualitative puisqu'un élargissement du répertoire des cellules CD8 cytotoxiques a été constaté. L'intensité maximale de la réponse immunitaire est survenue après 2 injections vaccinales.

Au moment de l'analyse des données, 10 patients étaient toujours sans traitement (avec une charge virale inférieure à 10 000 copies), avec un délai médian d'interruption de 44 semaines. Pour les autres patients, la reprise du traitement antirétroviral est intervenue avec un délai médian de 6,6 semaines. Le délai avant la reprise de la multithérapie a été significativement plus long chez les patients qui présentaient une réponse immunitaire au moment de l'arrêt des antirétroviraux par rapport aux patients sans réponse immunitaire : 9,7 semaines versus 6,3 semaines (différence statistiquement significative, p=0,02). Après 20 semaines d'interruption aucun effet indésirable clinique ou toxicité biologique n'a été observé (critère d'évaluation principal de l'essai).

Ces résultats indiquent que :

- la vaccinothérapie a induit une réponse immunitaire spécifique du VIH chez une majorité des patients de l'essai.
- cette réponse est plus large, c'est à dire plus diversifiée, que la réponse naturelle.
- la réponse vaccinale maximale est obtenue après 2 injections, puis diminue avec la poursuite des injections. Ceci implique de revoir le schéma vaccinal de l'essai.
- l'existence d'une réponse immunitaire spécifiquement dirigée contre le VIH est corrélée à la durée du maintien sous traitement. Il convient toutefois de noter que le contrôle virologique reste modéré.

Cet essai a été réalisé avec le soutien des laboratoires Aventis-Pasteur.

Investigateur coordinateur de l'essai :

Pr Christine Katlama

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

Tél. : 01 42 16 01 30/42/71.

Fax : 01 42 16 01 26

christine.katlama@psl.ap-hop-paris.fr

ANNEXE

ANRS 095 (Primovac)

Cet essai, qui est en cours, concerne des patients ayant pris une multithérapie antirétrovirale peu de temps après une primo-infection par le VIH. L'objectif est de voir si, chez des patients ayant été traités de façon aussi précoce, une vaccinothérapie peut être bénéfique.

Primovac est conduit auprès de personnes sous multithérapie antirétrovirale depuis au moins 12 mois, avec une charge virale inférieure à 50 copies/ml. Les patients sont répartis en trois groupes : le groupe 1 poursuit son traitement sans modification ; le groupe 2 ajoute aux antirétroviraux une immunothérapie par IL-2 à raison de cures de cinq jours tous les deux mois ; le groupe 3 ajoute aux antirétroviraux une vaccinothérapie avec les préparations ALVAC-VIH vCP1433 et LIPO-6T suivie d'une immunothérapie par IL-2. La vaccination est pratiquée en quatre injections à intervalle de quatre semaines. L'IL-2 est administrée lors de 3 cures à intervalle de huit semaines.

Après 9 mois de suivi, le traitement antirétroviral est interrompu chez les patients dont la charge virale est restée inférieure à 50 copies/ml. Ce traitement est repris en cas de remontée de la charge virale ou de baisse des CD4.

43 patients participent à Primovac avec un suivi d'une durée de 52 semaines. Les premiers résultats de cet essai devraient être connus dans les prochains mois.

Investigateur coordinateur de l'essai :

Dr Cécile Goujard
Hôpital de Bicêtre