

ANRS VAC 04 (essai terminé)

Essai comparatif et randomisé de tolérance et d'immunogénicité d'un candidat vaccin lipopeptidique (3 peptides nef-LAI + 2 peptides gag-LAI + 1 peptide V3c) contre l'infection par le VIH-1 chez le volontaire adulte et séronégatif pour le VIH.

Pays organisateur	France
Nombre de centre	1
Début des inclusions	Juin 1996
Situation	Essai terminé décembre 2000
Équipe de coordination	
Investigateur principal	G. Pialoux (Hôpital Rothschild, Paris)
Immunologie cellulaire	<u>Étude des CTL</u> : E. Gomard (Hôpital Cochin, Paris) ; <u>détection des anticorps neutralisants</u> : C. Moog (INSERM U 74, Strasbourg)
Gestion de l'essai	C. Capitant (INSERN SC 10, Villejuif)
Promoteur	ANRS
Objectif	Étudier les réponses immunes et la tolérance de trois doses différentes d'un mélange de 6 lipopeptides du VIH-1 (associé ou non à l'adjuvant QS-21) chez des sujets volontaires VIH séronégatifs.
Phase	I
Méthodologie	Essai en ouvert, randomisé sur l'adjuvant de 3 doses croissantes, monocentrique.
Durée de l'étude	4 injections réparties suivant les groupes entre S0 et S48 + 1 injection de rappel à M18 (amendement N°6)
Sujets inclus	Personnes séronégatives pour le VIH, âgées de 25 à 55 ans, appartenant au réseau ANRS de volontaires pour les essais de préparation vaccinale. Non-inclusion des patients allergiques, avec des antécédents pathologiques ayant laissé des séquelles cliniques et/ou biologiques, ayant participé à un autre essai clinique relatif à l'infection par le VIH ou concernant un immunomodulateur.
Critères d'évaluation	Tolérance : clinique (locale et générale) et biologique. Efficacité : induction d'une réponse antivirale, médiée par cellules T tueuses (CTL) ; induction d'anticorps capables de neutraliser un isolat du virus porteur de la séquence V3 consensus et des souches de laboratoires (MN, SF2) appartenant au même clade B.
Nombre de volontaires	28
Candidats-vaccin utilisés	LP6 : mélange de 6 lipopeptides synthétiques soit Nef 66-97, Nef 117-147, Nef 182-205, Gag 183-214, Gag 253, Env (dose totale de LP6 : 600, 1500 et 3000 µg par voie IM) Adjuvant QS-21 : STIMULON™ QS-21 (50 µg).
Schéma de l'essai	<i>Groupe 1</i> : (600 µg) à S0, S4, S16 et S48 dans de l'adjuvant QS-21 (groupe 1A, n = 2) ou sans adjuvant (groupe 1B, n = 2) ; <i>groupe 2</i> : (1500 µg) à S2, S6, S18 et S50 dans de l'adjuvant QS-21 (groupe 2A, n = 2) ou sans adjuvant (groupe 2B, n = 2) ; <i>groupe 3</i> : (3000 µg) à S4, S8, S20 et S52 dans de l'adjuvant QS-21 (groupe 3A, n = 10) ou sans adjuvant (groupe 3B, n = 10). 1 injection de rappel (5 ^{ème} injection, 3000 µg)
Pour information	G. Pialoux Hôpital Rothschild Service des maladies infectieuses et tropicales 33 bd de Picpus 75571 Paris cedex 12 Tél. : 01 40 19 30 30 Fax : 01 40 19 30 40

A l'exception de douleurs lors de l'injection, attribuées à l'eau pour préparation vaccinale en début d'essai, la tolérance locale et systémique du mélange de 6 lipopeptides était satisfaisante. Après 3 injections, une réponse anticorps était décrite vis-à-vis de NEF, dans 11/28 cas. NEF₂ : (21/28), GAG₁ : (5/28). GAG₂ : (24/28) et ENV : (16/28). Une réponse proliférative T était observée contre au moins un peptide chez 19/25 (76%) des volontaires testés. La réponse cytotoxique (CTL) était positive et reproductible chez 54% des volontaires (13/24) avec dans 11/13 cas une forte activité lytique (>20% de lyse). Cette réponse CTL était majoritairement polyépitopique (7/13). Nous avons, dans certains cas, observé une réponse croisée contre la protéine NEF du VIH_{LAI}, VIH_{MN}, VIH Bangui et contre HIV₂ ROD.

Conclusion :

Compte tenu de son excellente tolérance, et de l'importance de la réponse CTL possiblement croisée contre des souches de clade A et contre une souche sauvage, les lipopeptides pourraient être un constituant majeur d'un futur vaccin contre le VIH. D'autres essais de phase I permettront de tester la tolérance et la réponse immune de l'association Canarypox + lipopeptides. Des essais d'immunothérapie utilisant les lipopeptides ont été programmés.

H. GAHERY-SECARD, G. PIALOUX, B. CHARMETEAU, S. SERMET, H. PONCELET, M. RAUX, A. TARTAR, JP. LEVY, H. GRAS-MASSE, JG. GUILLET

Multiepitopic B-and T cell responses induced in humans by a HIV1 lipopeptide vaccine
Journal of Virology 2000 ; 74 : 1694-1703

G. PIALOUX, H. GAHERY-SEGARD, S. SERMET, V. THOUVEREZ, H. PONCELET, S. FOURNIER, A. TARTAR, H. GRAS-MASSE, JP. LEVY, JG. GUILLET

Lipopeptides are promising vectors for the induction of cell-mediated anti-HIV immune responses in seronegative volunteers
AIDS 2001, 15 : 1-11

H. GAHERY-SECARD, G. PIALOUX, S. FIGUEIRIDO, C. IGEA;M. SURENAUD, J. GASTON, H. GRAS-MASSE, JP. LEVY, JG. GUILLET
Long-term specific immune responses induced in humans by a human immunodeficiency virus type 1 lipopeptide vaccine : characterization of CD8(+)-T-cell epitopes recognized.

Journal of Virology 2003 ; 77 : 11220-11231