

Analysis of the determinants and modelisation of the post- vaccination immune response in experimental vaccine strategies

Edouard Lhomme

► **To cite this version:**

Edouard Lhomme. Analysis of the determinants and modelisation of the post- vaccination immune response in experimental vaccine strategies. Santé publique et épidémiologie. Université de bordeaux, 2019. English. tel-02430642

HAL Id: tel-02430642

<https://hal.inria.fr/tel-02430642>

Submitted on 7 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

*THESIS SUBMITTED IN FULFILMENT OF THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
DOCTOR OF BORDEAUX UNIVERSITY*

Ecole doctorale Sociétés, Politique, Santé Publique
Graduate School: Societies, Politics, Public Health
Mention : Santé Publique / *Public Health*
Option : Epidémiologie / *Epidemiology*

Par / *By* Edouard LHOMME

**ANALYSE DES DETERMINANTS ET MODELISATION DE LA REPOSE IMMUNITAIRE
POST-VACCINATION DANS LES STRATEGIES VACCINALES EXPERIMENTALES**

***ANALYSIS OF THE DETERMINANTS AND MODELISATION OF THE POST-
VACCINATION IMMUNE RESPONSE IN EXPERIMENTAL VACCINE STRATEGIES***

Sous la direction de / *Under the supervision of* : Dr Laura RICHERT

Soutenue le 25 novembre 2019 / *Defended on 25 November 2019*

Membres du Jury / *Members of the PhD committee*

Mme Béhazine COMBADIÈRE, Director of research, Inserm U1135, Paris.....*President/Chair*
Mme Marie REILLY, Professor, Karolinska Institute, Stockholm.....*Rapporteur/Main Examiner*
M. Niel HENS, Professor, University of Antwerp, Anvers.....*Rapporteur/Main Examiner*
Mme Sarah WALKER, Professor, UCL, London.....*Membre/Member*
M. Rodolphe THIÉBAUT, PU-PH, Inserm U1219, Bordeaux.....*Membre invité/Invited member*
Mme Laura RICHERT, MCU-PH, Inserm U1219, Bordeaux.....*Directeur de Thèse/PhD supervisor*

Remerciements/Acknowledgements

Au Docteur Laura RICHERT

Un immense merci pour m'avoir proposé ce projet passionnant, de m'avoir guidé, de ta disponibilité, de ta bienveillance, ainsi que de m'avoir fait confiance. C'est un honneur pour moi d'avoir réalisé ce travail sous ta direction. Cela a été un très grand plaisir de travailler ensemble ces dernières années et je suis extrêmement ravi que nous puissions continuer les années à venir sur de nouveaux projets.

Au Professeur Rodolphe THIEBAUT

Merci pour tes conseils avisés, de ton soutien depuis mon arrivée dans l'équipe et ton enthousiasme communicatif pour la recherche. Sois assuré de toute ma reconnaissance, c'est à la fois un honneur, un plaisir et une chance de pouvoir continuer à travailler avec toi.

A Béhazine COMBADIÈRE

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en venant à Bordeaux pour présider le jury de cette thèse. Soyez assurée de toute ma gratitude pour l'intérêt que vous portez à ce travail. C'est pour moi un grand plaisir que vous jugiez ce travail et que vous y apportiez votre œil expert dans le champ de l'immunité vaccinale.

To Professor Marie REILLY

I am very grateful that you accepted to judge my thesis as one of the main examiners. Your great experience in epidemiology and biostatistic will certainly provide me elements to improve my thinking on the subject. Thank you for coming to Bordeaux for the defense.

To Professor Niel HENS

I would like to express my great gratitude and for accepting to judge my thesis as one of the main examiners. Your great experience in mathematical and statistical methods in infectious disease epidemiology will be very relevant to get your thoughts on this work.

To Professor Sarah WALKER

It is a great honor that you accepted to judge my thesis and thank you very much for travelling to Bordeaux for the defense. This will be a real pleasure to meet you again, this is the opportunity for me to thank you for the fruitful collaboration on CHAPAS 3 during my time in London. It is an honor for me to benefit once again from your great knowledge in infectious diseases and statistics. I am looking forward to exchanging with you on this subject.

Je remercie les personnes qui ont contribué à ce travail :

- Equipe SISTM : Boris Hejblum pour son aide précieuse sur les aspects statistiques et sa disponibilité, Lise Mandigny, Chloé Pasin
- Immunitoring plateforme du VRI : Aurélie Wiedemann, Christine Lacabaratz, au Pr Yves Levy, pour leur expertise immunologique qui a enrichi les réflexions dans le cadre de cette thèse, pour leur accueil à l'hôpital Mondor et la découverte des ICS
- L'ensemble de l'équipe PREVAC, de Bordeaux, Paris, en Guinée et d'ailleurs, qui aura été un formidable projet fil rouge de ces trois dernières années. Merci à Moses Badio pour sa collaboration dans la rédaction du protocole.
- Aux participants des essais HVTN 068, LIGHT et VRI01, et PREVAC, ainsi qu'à leurs investigateurs sans lesquels les exemples d'application dans cette thèse n'auraient pas été possibles.
- Merci également à toutes les autres personnes qui m'ont aidées de près ou de loin pour réaliser ce projet.

Merci à toutes les personnes qui ont contribué à ma formation, et mon épanouissement dans mon début d'activité professionnelle (et non citées précédemment) :

- Au Professeur Geneviève Chêne, pour tout ce que vous m'avez apporté, de votre soutien tout au long de mon parcours professionnel et votre confiance, et en vous souhaitant tous mes vœux de réussite pour vos nouvelles fonctions à la tête de Santé Publique France,
- A toutes les personnes qui ont contribué à ma formation au cours de mon internat, du CPIAS Nouvelle Aquitaine, Simone Mathoulin-Pelissier et l'équipe de l'UREC de l'Institut Bergonié, Renaud Bessellère de l'HIA Robert Picqué, Robin Callard, Nigel Klein et l'équipe de l'Institute of Child Health de London, et Christophe Tzourio et l'équipe I-Share/Espace santé étudiant,
- Aux enseignants de l'ISPED,
- A l'ensemble des nombreux collègues de l'équipe SISTM et l'équipe de l'USMR, du CMG-EC et de la plateforme EUCLID/F-CRIN avec qui je suis ravi de continuer l'aventure.

A tous les internes de santé publique de Bordeaux, DOM-TOM et d'ailleurs croisés au cours de mon internat et les thésards de l'ISPED pour notamment la bonne ambiance qui a régné pendant toutes ces années que nous avons partagées. Aux collègues et amis croisés lors de mes différentes activités associatives, à l'AIHB, l'AISPB, Jeunes Médecins, et Aquithealth/WDMH pour le travail commun, le partage d'expériences professionnelles, et leur amitié. Mes collègues et amis AHU Eric, Sébastien, Florence. To Diana for sharing my office and for the support.

A tous mes amis, de Poitiers, Bordeaux et d'ailleurs, notamment Nath, Jean-Marc, Guilhem, Dimso, Benoit, Remi, Lassina, Duc, Kevin, Pierre-Antoine, David, et Thomas.

A ma famille, pour leur soutien bénéfique tout au long de ces années.

Résumé

Les essais cliniques de vaccins posent des défis méthodologiques particuliers, principalement liés à la spécificité du développement des vaccins, les schémas des essais cliniques, de l'absence d'un corrélat de protection validé et de la complexité des techniques immunologiques évaluant l'immunogénicité des candidats vaccins. Celles-ci nécessitent des recherches méthodologiques pour définir les méthodes les plus appropriées. Cette thèse porte sur la recherche méthodologique visant à optimiser les méthodes utilisées dans le développement clinique des vaccins, notamment pour proposer et développer des méthodes statistiques de modélisation de l'immunogénicité, en prenant comme exemple les essais cliniques des vaccins contre le VIH et le virus Ebola.

Nous avons d'abord étudié la dynamique des réponses immunitaires après la vaccination et montré qu'il faudrait tenir compte des temps de mesure précoce dans les futurs essais cliniques pour mieux comprendre le rôle des lymphocytes T CD4 auxiliaires et évaluer leur rôle prédictif dans la réponse immunitaire aux vaccins. Ensuite, nous avons développé une nouvelle approche de modélisation bivariée pour l'analyse de la réponse cellulaire mesurée par la technique de cytométrie en flux de marquage des cytokines intracellulaires (ICS). Cette nouvelle méthode a montré de très bonnes performances statistiques et devrait devenir la nouvelle méthode statistique standard pour les analyses ICS dans les essais vaccinaux. Ce travail aura un impact direct sur l'évaluation de la réponse du ICS dans les essais cliniques de vaccins.

En ce qui concerne la réponse humorale, nous avons montré qu'il subsiste des incertitudes importantes sur les déterminants de la réponse anticorps après une vaccination préventive contre le virus Ebola. Cela met l'accent sur l'intérêt d'harmoniser les méthodes de mesure et les schémas d'étude. De plus, il indique le besoin de mettre en place des essais cliniques randomisés à bras multiples sur le vaccin contre le virus Ebola pour une comparaison précise de l'immunogénicité entre les différentes stratégies vaccinales.

Nous avons présenté enfin la méthodologie d'un essai randomisé de phase 2 contre le virus Ebola évaluant trois stratégies vaccinales dans quatre pays d'Afrique de l'Ouest, et plus particulièrement pour finir une réflexion méthodologique et éthique sur la question de l'inclusion des personnels de l'essai dans un essai clinique vaccinale contre le virus Ebola en période non-épidémique.

Les méthodes développées dans le cadre de cette thèse contribueront à améliorer la conception et l'analyse des futurs essais vaccinaux, et pourraient également être transposées plus largement à d'autres domaines de recherche.

Mots clés : vaccin ; immunogénicité ; essai clinique ; modélisation ; VIH ; Ebola

Summary

Specific methodological challenges exist in vaccine clinical trials, due principally to specificities of vaccine development, clinical trial design, absence of validate correlate of protection, and complexities of new immunological assays for evaluating immunogenicity of vaccine candidates. These require methodological research to define the most appropriate methods. This thesis focuses on methodological research to optimize methods used in the clinical development of vaccines, especially to propose and develop statistical methods to model immunogenicity, using HIV and Ebola vaccine clinical trials as an example.

We first investigated the dynamics of the immune responses post-vaccination and showed that early sampling time points should be considered in future clinical trials to better understand the role of the early CD4 helper T cells and to evaluate their predictive role in the immune response to vaccines. Then, we developed a new bivariate modelling approach for the analysis of the cellular immune response (assessed by intracellular cytokine staining, ICS) that showed good statistical performances and should become the new statistical standard method for ICS analyses in vaccine trials. This work will have a direct impact on the assessment on the ICS response in vaccine clinical trials.

Regarding the humoral response, we showed that there are still significant uncertainties in the determinants of the antibody response after preventive vaccination against Ebola virus disease. This emphasizes the interest of harmonizing measurement methods and study designs. Furthermore, it indicates the need of randomized multi arm Ebola vaccine trials for accurate comparison of immunogenicity between different vaccine strategies.

Finally, we presented the methodology of an international randomized phase 2 trial against Ebola, and in particular a methodological and ethical reflection related to the enrollment of study personnel in Ebola vaccine trial in a non-epidemic context.

Methods developed in this thesis will contribute to improve the design and analysis of future vaccine trials, and also could be transposable more widely to other research domains.

Key words: statistical modeling; immunogenicity; vaccine; clinical trials; HIV; Ebola

Unité de recherché / *Research unit*

Bordeaux Population Health Research Center - UMR-S U1219 BPH
ISPED, Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement
Université de Bordeaux, case 11
146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

Scientific production related to the subject of the thesis

Articles

Lhomme E, Richert L, Moodie Z, Pasin C, Kalams SA, Morgan C et al. Early CD4+ T Cell Responses Are Associated with Subsequent CD8+ T Cell Responses to an rAd5-Based Prophylactic Prime-Boost HIV Vaccine Strategy. PLoS One. 2016;11(4):e0152952.

Gross L, Lhomme E, Pasin C, Richert L, Thiebaut R. Ebola vaccine development: Systematic review of pre-clinical and clinical studies, and meta-analysis of determinants of antibody response variability after vaccination. Int J Infect Dis. 2018;74:83-96.

Lhomme E, Modet C, Augier A, Faye S, Dabakuyo-Yonli TS, Levy-Marchal C, et al; PREVAC study team. Enrolling study personnel in Ebola vaccine trials: from guidelines to practice in a non-epidemic context. Trials. 2019;20(1):422.

Article under review

Lhomme E, Hejblum B, Lacabaratz C, Wiedemann A, Lelièvre JD, Levy Y, Thiébaud R, Richert L. Analyzing cellular immunogenicity in vaccine clinical trials: a new statistical method including non-specific responses for accurate estimation of vaccine efficacy.

Manuscript submitted to Journal of Immunological Methods on 8th August 2019.

Communications in conferences with a peer-review committee

Oral communications

International conference

40th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, ISCB40 2019| Leuven, Belgium

Edouard Lhomme, Boris Hejblum, Christine Lacabaratz, Aurélie Wiedemann, Jean-Daniel Lelièvre, Yves Levy, Rodolphe Thiébaud, Laura Richert. A bivariate model for accurate estimation of cellular immunogenicity in vaccine clinical trials.

UseR!, July 9-12 2019 | Toulouse, France

Boris P Hejblum, Edouard Lhomme, Christine Lacabaratz, Aurélie Wiedemann, Jean-Daniel Lelièvre, Yves Levy, Rodolphe Thiébaud, Laura Richert. VICI: a Shiny app for accurate estimation of Vaccine Induced Cellular Immunogenicity with bivariate modeling.

HIV Research For Prevention, HIVR4P | Madrid 2018

Laura Richert, Aurélie Wiedemann, Odile Launay, Frederic Lucht, Isabelle Poizot-Martin, Christine Lacabaratz, Hakim Hocini, Edouard Lhomme, Claire Bauduin, Mathieu Surenaud, Lydia Guillaumat, Boris Hejblum, Solenne Delahaye, Lucile Hardel, Véronique Rieux, Elodie Rouch, Kalevi Reijonen, Yves Lévy, Rodolphe Thiebaut and Jean-Daniel Lelièvre. T-Cell and Transcriptomic Responses to Prime-Boost Strategies of 3 HIV Vaccines (MVA HIV-B; LIPO-5; GTU-MultiHIV B) - ANRS/INSERM VRI01 Trial.

Christine Lacabaratz, Claire Bauduin, Aurélie Wiedemann, Edouard Lhomme, Craig Fenwick, Emile Foucat, Valérie Boilet, Véronique Rieux, Giuseppe Pantaleo, Jean-Daniel Lelièvre, Rodolphe Thiebaut and Yves Lévy. Prime-boost combination of DNA-GTU and Lipopeptide vaccine followed by supervised treatment interruption (STI) in a therapeutic HIV Phase II randomized trial: VRI02 ANRS 149 LIGHT.

3rd Annual Conference on Ebola Vaccines, Therapeutics, Diagnostics and Survivors Care | Conakry, République de Guinée

Edouard Lhomme, Augustin Augier, Sylvain Faye, Claire Levy-Marchal, Geneviève Chêne, Abdoul Habib Beavogui, Laura Richert, and the PREVAC study group. Enrolling study personnel in Ebola vaccine trials: from guidelines to practice in a non epidemic context.

National conference (France)

13rd Conférence Francophone d'Epidemiologie Clinique (EPICLIN), 2019 | Toulouse, France
Edouard Lhomme, Boris Hejblum, Christine Lacabartz, Aurélie Wiedemann, Jean Daniel Lelièvre, Yves Levy, Rodolphe Thiébaud, Laura Richert. Evaluation de l'immunogénicité cellulaire dans les essais cliniques vaccinaux : un modèle bivarie pour mieux prendre en compte la réponse non spécifique.

Cécilia Champion, Renaud Vatrinet, Marion Bererd Camara, John McCullough, Ken Awuondo, Yeya dit Sadio Sarro, Edouard Lhomme, Laura Richert et le groupe d'étude PREVAC. Gestion en temps réel d'une base de données biologiques centralisée pour un essai clinique vaccinal de phase II multicentrique en Afrique.

11st Conférence Francophone d'Epidemiologie Clinique (EPICLIN) | Saint-Etienne, France
Lise Mandigny, Edouard Lhomme, Chloé Pasin, Laura Richert, Rodolphe Thiebaut. Facteurs associés à la réponse anticorps après vaccination contre le virus Ebola : revue systématique et méta-analyse.

Céline Colin, Matthew Kirchoff, David Vallee, Greg Thompson, Edouard Lhomme, Rodolphe Thiebaut, Jerome F. Pierson, Deborah Watson Jones, Bailah Leigh, Mark Kieh, Abdoul Habib Beavogui, Yazdan Yazdanpanah, Laura Richert, Deborah Wentworth, Geneviève Chêne, James Neaton et l'équipe projet PREVAC. Opérationnalisation de la randomisation d'un essai vaccinal en population générale africaine exemple de l'essai Prevac (Partnership for Research on Ebola VACCination).

9th Conférence Francophone d'Epidemiologie Clinique (EPICLIN) | Montpellier, France
Edouard Lhomme, Laura Richert, Steve Self, Zoe Moodie, Spyros A. Kalams, Stephen C. De Rosa, Cecilia Morgan, Rodolphe Thiébaud. Dynamique des réponses immunitaires à un vaccin préventif contre le VIH-1 : modélisation à partir d'un essai clinique vaccinal.

Poster communications

International Precision Vaccines Conference | Boston, USA

Lhomme E, Hejblum B, Lacabartz C, Wiedemann A, Lelièvre JD, Levy Y, Thiébaud R, Richert L. Analyzing cellular immunogenicity in vaccine clinical trials: a new statistical method including non-specific responses for accurate estimation of vaccine efficacy.

Europe Biobank Week 2019 | Lubeck, Germany

Renaud Vatrinet, Cécilia Champion, John McCullough, Yeya dit Sadio Sarro, Awa Traore, Julie Bliè, Tuda Otieno, Celine Roy, Patricia Boison, Michael Belson, Suzanne Fleck, Aurélie Wiedemann, Marion Bererd, Njoh Wissedi, Deborah Wentworth, Benjamin Hamze, Bonnie Dighero-Kemp, Djeneba Dabita, Brett Lowe, Marie Hoover, James Neaton, Inmaculada Ortega-Perez, Boni-Maxime Ale, Edouard Lhomme, Eric d'Ortenzio, Lisa Hensley and the PREVAC study team. Specimen management in the PREVAC clinical trial.

Europe Biobank Week 2018 | Antwerp, Belgium

Aurélié Wiedemann, Adam Nouveau, Marie Dechenaud, Christine Lacabartz, Edouard Lhomme, Eric D'Ortenzio, Abdoul Habib Beavogui, Yves Levy, Yazdan Yazdanpanah, Daniela Fusco. Quality parameters for Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) isolation: setting standard indicators (SI) in African low resource-settings (LRS).

Awards related to the subject to the thesis

Award by the Scientific Committee of the 13rd « Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique » (EPICLIN), Toulouse, France, 15-17 May 2019 for the oral communication « Evaluation de l'immunogénicité cellulaire dans les essais cliniques vaccinaux : un modèle bivariée pour mieux prendre en compte la réponse non spécifique ».

Table of contents

Abbreviations.....	11
Preamble.....	Erreur ! Signet non défini.
I. Introduction.....	Erreur ! Signet non défini.
Optimizing development of new vaccines.....	Erreur ! Signet non défini.
Two examples: HIV and Ebola vaccine development.....	Erreur ! Signet non défini.
Immunogenicity evaluation of candidate vaccines	Erreur ! Signet non défini.
References	Erreur ! Signet non défini.
II. Objectives and outline of the thesis	Erreur ! Signet non défini.
III. Modelling cellular immune responses	Erreur ! Signet non défini.
1. Modelling for analyzing the dynamics of the immune responses.....	Erreur ! Signet non défini.
2. Bivariate modelling for analyzing the T-cell response	Erreur ! Signet non défini.
ICS: the common methods for evaluating the T-cell response	Erreur ! Signet non défini.
Statistical methods for analyzing cellular immune responses in vaccine clinical trials	Erreur ! Signet non défini.
VICI: accurate estimation of Vaccine Induced Cellular Immunogenicity with bivariate modeling	Erreur ! Signet non défini.
.....	Erreur ! Signet non défini.
Discussion.....	Erreur ! Signet non défini.
References	Erreur ! Signet non défini.
IV. Modelling antibody responses	Erreur ! Signet non défini.
Measure of the antibody response.....	Erreur ! Signet non défini.
Factors influencing the immune response.....	Erreur ! Signet non défini.
Discussion.....	Erreur ! Signet non défini.
References	Erreur ! Signet non défini.
V. Methodology of a phase II Ebola vaccine trial.....	Erreur ! Signet non défini.
1. Protocol of Partnership for Research on Ebola VACCination (PREVAC) trial.....	Erreur ! Signet non défini.
2. Enrolling study personnel in Ebola vaccine trials: from guidelines to practice in a non-epidemic context.....	Erreur ! Signet non défini.
VI. Outlook and conclusions	Erreur ! Signet non défini.
References	Erreur ! Signet non défini.
Appendice	Erreur ! Signet non défini.
Appendix 1: List of publications and communications not related to the thesis.	Erreur ! Signet non défini.

Abbreviations

ADCC: antibody dependent cellular toxicity
ADCP: antibody dependent cellular phagocytosis
APP: Agency for the Protection of Programs
c-ART: Combination antiretroviral therapy
CCHF: Crimean-Congo haemorrhagic fever
DNA: Deoxyribonucleic Acid
DRC: Democratic Republic of Congo
ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EVD: Ebola virus disease
FANG: Filovirus Animal Non-Clinical Group
HIV: Human immunodeficiency virus
HVTN: HIV Vaccine Trials Network
ICS: Intracellular cytokine staining
ISPED: Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement | Bordeaux University's School of Public Health
MERS-CoV: Middle East respiratory syndrome coronavirus
PBMC: Peripheral blood mononuclear cell
PREVAC: Partnership for Research on Ebola Vaccination
NHP: Non-human primate
rAd5: recombinant adenoviral serotype 5
RVF: Rift Valley fever
SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome
SCHARP: Statistical Center for HIV/AIDS Research and Prevention
SISTM: Statistics In System biology and Translational Medicine
VRI: Vaccine Research Institute
WHO: World Health Organization

