

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

UNION-DISCIPLINE-TRAVAIL

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE : 2012-2013

N° : 1550/13

THÈSE

PRÉSENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR

M. TSOBANOGLOU CHRISTOS-BRUNO

**REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR
LA RECHERCHE VACCINALE
CONTRE L'INFECTION À VIH/SIDA**

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

COMPOSITION DU JURY :

PRÉSIDENT : Monsieur KOUADIO Kouakou Luc, Professeur titulaire

DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur INWOLEY André, Maître de Conférence Agrégé

ASSESEURS : Monsieur DEMBELE Bamory, Maître-assistant

Monsieur OUASSA Timothée, Maître-assistant

ADMINISTRATION
ET PERSONNEL
ENSEIGNANT
DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES

HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †

ADMINISTRATION

Directeur	Professeur ATINDEHOU Eugène
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Monsieur BLAY Koffi
Secrétaire Principal Adjoint	Madame AKE Kouadio Api Eugénie
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

PROFESSEURS TITULAIRES

Mme	AKE Michèle	Chimie Analytique
M	ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme	KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM	KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
	MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mme	ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacologie
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
	DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
Mme	AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	KABLAN Brou Jérôme	Pharmacologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU SIRANSY N.	Pharmacologie
MM	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUATTARA Mahama	Chimie thérapeutique
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
MM	YAPI Ange Désiré	Chimie organique, chimie thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

MAITRES DE CONFERENCES (CAMES)

M.	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale
----	--------------------	-----------------

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M.	DIAFOUKA François	Biochimie et Biologie de la Reproduction
----	-------------------	--

MAITRES ASSISTANTS

MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
Mme	BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
MM	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	EZOULIN Miezan Jean Marc	Toxicologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Minérale
Mme	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
Mme	SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique
MM	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

ASSISTANTS

MM	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
Mme	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
Mme	AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
MM	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie
Mme	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
	DALLY Laba	Galénique
Mlle	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie

Mlle	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mlle	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
Mmes	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mlle	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
Mme	LEKADOU KORE Sylvie	Santé Publique
MM	MANDA Pierre	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Galénique
Mmes	N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca J.	Hématologie
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques biophysique
	SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

ENSEIGNANTS VACATAIRES DES AUTRES UFR**PROFESSEUR**

M.	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
M	DIAINE Charles	Biophysique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
MM.	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	YAO N'Dri	Pathologie Médicale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

ENSEIGNANTS VACATAIRES NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie.
	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie

OKPEKON Aboua Timothée

Chimie Analytique, Chimie Générale.

Mme PAYNE Marie

Santé Publique

**COMPOSITION DES LABORATOIRES
ET DEPARTEMENTS DE L'UFR DES
SCIENCES PHARMACEUTIQUES
ET BIOLOGIQUES**

BACTERIOLOGIE VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeur	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître Assistante
	OUASSA Timothée	Maître Assistant
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

**BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA
REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégée
	AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégée
	DIAFOUKA François	Maître de Conférences
	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Maître de Conférences Agrégée
Docteurs	YAYO Sagou Eric	Maître Assistant
	KONAN Konan Jean Louis	Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante

BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
------------	---------------	---

Professeurs	INWOLEY Kokou André	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DEMBELE Bamory	Maitre-assistant
	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Assistant
	AYE YAYO Mireille	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.	Assistante
	SANGARE Mahawa	Assistant
YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant	

CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
	AKE Michèle	Professeur Titulaire
	YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire
Docteurs	AMIN N'cho Christophe	Maître Assistant
	BONY Nicaise François	Maître Assistant
	GBASSI K. Gildas	Maître Assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
		Chef de Département

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant

PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie	Maître Assistante
	DJOHAN Vincent	Maître Assistant
	ANGORA Kpongbo Etienne	Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Assistant
	KONATE Abibatou	Assistante
	VANGA ABO Henriette	Assistante

PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteurs	AMARI Antoine Serge G.	Maître Assistant
	AKA-ANY Grah Armelle A.S.	Assistante
	DALLY Laba Ismaël	Assistant
	N'GUESSAN Alain	Assistant

PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGIE,

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Assistant

FOFIE N'Guessan Bra Yvette Assistante

OUAYOGODE-AKOUBET Aminata Assistante

PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ANATOMIE, EMBRYOLOGIE ET PHYSIOLOGIE HUMAINES

Professeurs	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé
		Chef de Département
	ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AMICHIA Attoumou M	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Assistante
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire
		Chef de Département par intérim
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Assistante

SANTÉ PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
		Chef de département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien	Maître de Conférences Agrégé
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître Assistant
	EZOULIN Miézan Jean Marc	Maître Assistant

SACKOU KOUAKOU J.	Maître Assistante
DIAKITE Aissata	Assistante
HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
LEKADOU KORE Sylvie	Assistante
MANDA Pierre	Assistant
SANGARE TIGORI B.	Assistante
YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante

DEDICACES

Je dédie cette thèse

A Dieu

Dieu d'Abraham d'Isaac et Jacob, le Jéhovah de ma vie.

Rien ne se fait si ce n'est Toi qui le permets.

**Car l'Eternel Dieu est un soleil
et un bouclier, l'Eternel donne
la grâce et la gloire, Il ne
refuse aucun bien à ceux qui
marchent dans l'intégrité.**

**L'Eternel des armées !
Heureux l'homme qui se confie
en Toi !**

Psaumes 84,12-13

A mon père

Je ne me souviens que de très peu de choses de toi, tu nous as quittés très tôt.

Ce jour spécial tant attendu est enfin arrivé.

Une pensée pour toi pour que tu sois fier de moi.

Que ce travail honore ta mémoire... ton rêve se réalise maintenant.

A ma mère

Toi qui t'es tant battue pour moi.

Tu t'es montrée ferme quand il le fallait comme un père : tu as à la fois été père et mère pour moi.

Que Dieu comble ton cœur de mère, qu'Il te bénisse à travers ma thèse.

A mes frères et sœurs

Merci pour votre soutien et vos conseils, vous avez toujours été présents.

Acceptez ce travail comme un gage de reconnaissance.

A Andy Duval

Ma sœur, ma meilleure amie, mon épouse.

Ces mots ne peuvent exprimer exactement ce que mon cœur ressent pour toi en ce jour béni !

Le ciel t'a envoyé à moi comme s'il m'offrait des ailes.

Reçois cette thèse, symbole de mon amour et de mon affection.

A Marine Duval

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je te porte ma petite soeur. Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A Liliane Malfray

Ton cœur a toujours été disposé pour panser mes peines, encourager mes projets et me guider vers le chemin de la vérité.

Merci pour tous tes conseils.

Accepte par ce mémoire l'expression de mon amour et de ma tendresse filiale.

A Marie-Thérèse Gonsales

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi ma "nanan".

A Mike Danon

Grand est le bien que tu fais à mon âme, par ta voix, tes textes et ta simplicité.

Artiste dans la peau. Pour toi mon jumeau.

Merci pour ce que tu es dans ma vie.

Au Dr Al Nyobe

Tu as eu à partager les moments les plus difficiles de ma vie.

Ta présence me reconforte. Tu es un frangin merveilleux.

REMERCIEMENTS

Au Pr Inwoley André

Merci pour l'opportunité que vous m'avez donné, en me permettant de présenter ce sujet.

Toutes vos critiques, m'ont permis de mener à bien ce projet et d'améliorer mes méthodes de synthèse et de recherche.

Vous êtes un modèle dans le travail bien fait.

Je vous transmets mes sincères remerciements.

Que Dieu vous comble de bonheur.

A Peter Malfray

Grand merci à toi, qui m'as toujours soutenu comme un père.

A Sophie Tsobanoglou

Tu as toujours pris soin de moi comme une mère.

Tu es une grande sœur merveilleuse.

Merci pour ton soutien et ta présence chaque jour dans ma vie.

A Hélène Tsobanoglou épouse Kacou

Très présente dans la douceur et dans la tendresse

Merci pour ce que tu es, tout simplement.

Les mots ne pourront pas traduire.

Au Dr Kodja Guy Vincent

Tes prières et tes conseils m'ont été d'une grande aide.

Que le Seigneur guide tes pas et te fortifie.

A Hiram Anet

Mon frère et ami de longue date merci du fond du cœur pour ta présence.

A Orphélie Thalmas

Merci pour ton grand cœur et ton amitié si fraternelle et précieuse.

A Gilles-emmanuel Thalmas

Merci mon frère pour ton amitié, ta sympathie et surtout ta joie si débordante.

A la famille Gonsales

Aujourd'hui est un jour de joie que je voudrais célébrer avec vous, qui m'avez ouvert les portes de votre cœur et de votre maison, comme à votre propre fils.

Que Dieu lui-même prenne soin de chacun de vous.

A mes amis d'ici et d'ailleurs, à tous ceux qui m'ont apporté de l'aide, qu'elle soit morale, matérielle et/ou financière et dont je n'ai pas cité de noms....

...Grand merci de tout cœur.

*A nos Maîtres et Juges,
nous sollicitons votre
indulgence*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY.

Monsieur le Professeur KOUADIO KOUAKOU LUC

- **Professeur titulaire d'hydrologie et de santé publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;**
- **Chef du laboratoire d'analyses médicales et du service de contrôle des eaux de l'Institut National d'Hygiène Publique ;**
- **Responsable du D.E.U d'Homéopathie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;**
- **Ancien Vice-doyen chargé de la pédagogie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;**
- **Responsable de la maîtrise de la santé publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.**

Cher Maître,

Vos qualités et votre goût du travail bien fait ne sont plus à démontrer.

Merci de nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce travail.

Recevez à travers ces mots, notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur INWOLEY KOKOU ANDRE

- **Professeur Agrégé d'Immunologie au Département de Biologie Générale, Hématologie et Immunologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;**
- **Vice-Doyen chargé de la pédagogie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;**
- **Responsable de l'Unité d'Immunologie au Centre de Diagnostic et de Recherche sur le VIH/SIDA et les infections opportunistes (CeDReS) au CHU de Treichville ;**
- **Docteur de l'Université Paris VII, option Immunologie ;**
- **Pharmacien, Biologiste des Hôpitaux ;**
- **Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan.**

Cher Maître,

Vos conseils et votre suivi nous ont permis de mener à bien ce travail de recherche.

Nous avons apprécié vos grandes qualités intellectuelles et votre sérénité.

Recevez très sincèrement l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Puisse ce travail nous honorer. Infiniment merci.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur DEMBELE BAMORY

- **Maître-assistant à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques;**
- **Biologiste des Hôpitaux au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) ;**
- **PhD en immunologie.**

Cher Maître,

Nous avons bénéficié de vos conseils de votre attention, et de votre encadrement dans la réalisation de cette thèse.

Veillez trouvez ici, l'expression de notre profonde considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur OUASSA TIMOTHEE

- **Maître-assistant à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;**
- **Pharmacien Hospitalier universitaire au CeDReS du CHU de Treichville ;**
- **Biologiste des Hôpitaux.**

Cher Maître,

Vous nous avez impressionné par vos connaissances et votre humilité.

Votre présence dans ce jury est un moyen pour nous d'exprimer notre respect et nos remerciements.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	XXIX
LISTES DES TABLEAUX.....	XXX
ABREVIATIONS.....	XXXI
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES.....	4
CHAPITRE I : L'INFECTION A VIH/sida.....	5
I.DEFINITION ET HISTORIQUE.....	6
I.1.DEFINITION	6
I.2.HISTORIQUE.....	6
II.EPIDEMIOLOGIE	6
II.1.REPARTITION MONDIALE.....	6
II.2.MODE DE TRANSMISSION	8
III.CARACTERISTIQUES VIROLOGIQUES.....	9
III.1.TAXONOMIE.....	9
III.2.STRUCTURE DU VIH-1	9
IV.PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION A VIH.....	12
IV.1.CELLULES CIBLES , RECEPTEURS.....	12
IV.2.CYCLE DE REPLICATION	12
IV. 3.EVOLUTION DE L'INFECTION VIRALE	14
V.DIAGNOSTIC	15
V.1.DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	15
V.2.DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	16

VI.TRAITEMENT DE L'INFECTION A VIH	19
VII.PREVENTION DE L'INFECTION A VIH	21
CHAPITRE II : LA VACCINATION.....	22
I.DEFINITION	23
II.HISTORIQUE	23
III.LES BASES IMMUNOLOGIQUES DE LA VACCINATION	25
IV.PROPRIETES REQUISES DES VACCINS	26
V.CLASSIFICATION DES VACCINS	28
DEUXIEME PARTIE : LA RECHERCHE VACCINALE	34
I.MATERIEL ET METHODES	35
I.1.CADRE, TYPE ET DUREE DE L'ETUDE	35
II.MATERIEL	35
III.METHODES	36
III.1.LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	36
III.2.LA GESTION DES DOCUMENTS.....	37
III.3.RANGEMENTS ET COMPILATION DES DONNEES.....	37
RESULTATS	38
I.LES BASES DE LA RECHERCHE VACCINALE ANTI-VIH	39
I.1.LA CONNAISSANCE DU VIRUS	39
I.2.L'EXISTENCE D'UNE IMMUNITE ANTIVIRALE.....	39
I.3.LES NOUVEAUX MODES DE PRODUCTION DES VACCINS	40
II.LES ESSAIS DE PHASE I.....	40
III.LES ESSAIS DE PHASE II.....	41

III.1.ESSAI ANRS VAC 18.....	41
III.2.ESSAI HIVNET 026.....	46
III.3.ESSAI IAVI 010	51
III.4.ESSAI AVEG 202/HIVNET 014.....	54
III.5.ESSAI HVTN 502/MERCK 023	60
IV.ESSAI DE PHASE III	65
IV.1.ESSAI VAX004.....	65
IV.2.ESSAI VAX003.....	70
IV.3.ESSAI THAI	75
V.LES ESSAIS EN COURS.....	81
DISCUSSION.....	82
I.LES ESSAIS CLINIQUES	83
I.1.LES STRATEGIES VACCINALES	83
I.2.ETATS DES ESSAIS	84
II.LES DEFIS DANS L'ELABORATION VACCINALE ANTI-VIH.....	85
II.1.ELEMENTS LIES A LA PHYSIOLOGIE	86
II.2.LE FINANCEMENT.....	86
II.3.LES CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	87
III.LES PERSPECTIVES	87
CONCLUSION.....	89
RECOMMANDATIONS.....	90
REFERENCES	92
ANNEXES	105

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition mondiale des personnes vivants avec le VIH.....	7
Figure 2 : Structure du VIH-1	11
Figure 3: Cycle de replication du VIH.....	13
Figure 4 : Phases évolutives de l'infection à VIH	15
Figure 5 : Les réponses TCD8 déterminées par ELISPOT (INF- γ) (étude ANRS VAC 18)	44
Figure 6 : Titres d'anticorps neutralisants (étude HIVNET 026)	50
Figure 7 : Comparaison des réponses T cytotoxiques entre vaccin et placebo (étude AVEG 202/HIVNET 014)	57
Figure 8: Titres d'anticorps en fonction de la stratégie d'administration du vaccin (étude AVEG 202/HIVNET 014).....	58
Figure 9 : Titres d'anticorps évalués après une stratégie prime boost dans deux sous population d'individus immunisés au vCP205 et naif au vCP205 (étude AVEG 202/HIVNET 014)	59
Figure 10 : Présentation de l'essai Step	61
Figure 11 : Taux d'incidence du VIH (%) (étude Step).....	64
Figure 12 : Charges virales mesurées après la détection de l'infection chez des sujets Masculins en fonction des titres d'Ad5 (étude Step)	65
Figure 13 : Schéma de l'essai VAX 004.....	68
Figure 14 : Schéma de l'essai VAX 003.....	71
Figure 15 : Estimation du taux d'infection cumulé (étude VAX 003)	74
Figure 16 : Réponses à anticorps de type IgG chez les sujets vaccinés infectés et non infectés (essai Thaï).....	79
Figure 17 : Taux d'infection chez les sujets vaccinés vs sujets placebo (essai Thaï)	80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification CDC 1993 pour adulte et adolescents.....	16
Tableau II : Schéma thérapeutique utilisé chez l'adulte et chez l'adolescent sans particularités	20
Tableau III : Quelques dates de l'histoire des vaccins.....	24
Tableau IV : Vaccins évalués en phase I.....	40
Tableau V : Vaccins évalués en phase II.....	41
Tableau VI : Réponses TCD4 détectées par lymphoprolifération (étude ANRS VAC 18)	45
Tableau VII : Protocole d'immunisation de l'essai HIVNET 026.....	47
Tableau VIII : Réponses immunes (étude HIVNET 026).....	49
Tableau IX : Protocole d'immunisation de l'essai IAVI-010	52
Tableau X : Réactions locales en relation avec la voie d'administration et le dosage du MVA.VIH A (étude IAVI 010).....	53
Tableau XI : Protocole d'immunisation de l'essai AVEG 202/HIVNET 014....	55
Tableau XII : Taux de réponses T cellulaires et titres moyens chez des sujets vaccinés de sexe masculin (essai Step)	63
Tableau XIII : Vaccins évalués en phase III	66
Tableau XIV:Réponses cellulaires spécifiques anti-Env(étude VAX 004).....	69
Tableau XV : Taux d'incidence cumulé à VIH-1(étude VAX 003)	73
Tableau XVI : Analyse de l'immunogénicité (essai Thai)	78
Tableau XVII : Essai de phase II en cours.....	81

ABREVIATIONS

ADCC: Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ARN: Acide Ribonucléique

CRA: Chromium Release Assay

CTL: Cytotoxic T Lymphocytes

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ELISPOT: Enzyme-Linked Immunospot

TAHA: Traitement Antirétroviral Hautement Actif

INNRT: Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase reverse

INRT: Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase reverse

LAV: Lymphadenopathy Associated Virus

LPA: Lymphoproliferation Assay

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

ONUSIDA: Organisation des Nations Unis chargée du Sida

PCR: Polymerase Chain Reaction

PVVIH: Personnes vivant avec le VIH

RT: Reverse Transcriptase

VIS: Virus de l'Immunodéficience Simienne

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA) est une des maladies infectieuses virales les plus mortelles au monde. Il sévit partout dans le monde. Selon ONUSIDA 2012, le nombre de personnes vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est estimé à 34 millions [98].

Avec l'avènement des thérapies antirétrovirales très actives (TAHA), la morbidité et la mortalité associées à l'infection VIH/sida ont été considérablement réduites [76,98].

Cependant, les effets bénéfiques des TAHA peuvent être assez variables[29].

Des facteurs tels que la résistance aux médicaments, la toxicité, et l'inobservance sont associés à une mauvaise réponse clinique aux traitements [86].

D'autre part, leur utilisation dans les pays en développement est faible du fait de leur coût élevé et de leur faible disponibilité. Il est donc nécessaire de rechercher des alternatives thérapeutiques, capables de contrôler l'infection virale de façon durable et soutenue. Le meilleur espoir est le développement d'un vaccin sûr, efficace, accessible, et permettant de protéger contre le VIH.

En effet, les progrès dans la recherche vaccinale et l'efficacité d'un certain nombre de vaccins antiviraux ont été largement démontrés [1], au point que des programmes de vaccination ont permis l'éradication mondiale de la variole et la réduction importante de l'incidence de la poliomyélite. De nombreux vaccins tels que ceux contre la rougeole ou l'hépatite B sont actuellement disponibles et efficaces. De plus, de récents progrès en biologie ont fait apparaître de nouvelles approches de production de vaccins et laissent espérer la mise au point de nouveaux vaccins plus sûrs [56, 84, 85].

C'est dans ce contexte que s'est développée la recherche vaccinale contre le VIH. Ainsi plusieurs candidats vaccinaux ont vu le jour, utilisant diverses approches [56].

Malgré les nombreuses ressources engagées sur les recherches, aucun vaccin n'est disponible sur le marché.

L'objectif de notre étude était de réaliser une revue de la littérature concernant la recherche vaccinale anti-VIH-1.

Les objectifs spécifiques étaient :

- Expliquer les fondements et les orientations de la recherche vaccinale anti-VIH/sida

- Décrire les résultats des essais cliniques réalisés
- Identifier les obstacles et les défis de la recherche vaccinale anti-VIH
- Préciser les perspectives de la recherche vaccinale anti-VIH

PREMIÈRE PARTIE :

GÉNÉRALITÉS

CHAPITRE I :

L'INFECTION À VIH/SIDA

I. DEFINITION ET HISTORIQUE

I.1. Définition

L'infection par le VIH est due à la pénétration dans un organisme humain du virus transmis par voie sexuelle, par voie sanguine ou par voie materno-foetale. Elle se traduit par un effondrement progressif des défenses immunitaires lié à la destruction par le virus, de cellules essentielles du système immunitaire, les lymphocytes TCD4, entraînant une destruction massive de ces cellules ou les rendant inefficaces. Cette maladie se rencontre partout dans le monde.

I.2. Historique

Les premiers cas de sida ont été décrits aux Etats Unis en 1981, caractérisés par des signes d'immunosuppression [6].

A ce moment-là on ne parlait pas encore de sida, mais plutôt de « gay syndrome », car initialement identifié chez des homosexuels.

L'équipe de l'Institut Pasteur (MONTAGNIER et BARRE-SINOUSI), publie en 1983 la première description du virus responsable du sida, appelé à l'époque « Lymphadenopathy Associated Virus » ou LAV [6, 51, 52].

En fin 1983, la preuve a été faite que le virus LAV (futur VIH-1 dans la nomenclature), rétrovirus humain, était bien l'agent du sida.

En 1985, le LAV-2 (futur VIH-2 dans la nomenclature) a été isolé chez un patient originaire d'Afrique de l'Ouest [65], par l'équipe de virologie de l'hôpital Claude Bernard, sous la direction de Françoise Brun-Vézinet.

II. EPIDEMIOLOGIE

II.1. Répartition mondiale

Le nombre de personnes vivant avec le VIH/sida dans le monde entier est estimé à 34 millions, avec 2,5 millions de nouvelles infections et 1,7 million de décès en 2011.

L'infection à VIH/sida constitue donc un véritable problème de santé publique. Une estimation globale par l'ONUSIDA 2012 montre la répercussion mondiale du sida sur la population par continent.

La figure 1 nous présente ces chiffres [98].

En Côte d'Ivoire, les premiers cas d'infection ont été observés au Centre Hospitalier Universitaire de Treichville en 1985. La Côte d'Ivoire fait partie des pays de l'Afrique de l'ouest les plus touchés par la pandémie, avec 360000 personnes vivant avec le VIH et 23000 décès en 2011.

Selon l'EIS (Enquête sur les Indicateurs du Sida), la prévalence du VIH au sein de la population ivoirienne était de 4,7% en 2005. Elle est passée de 3,4% en 2009 à 3% en 2011[98].

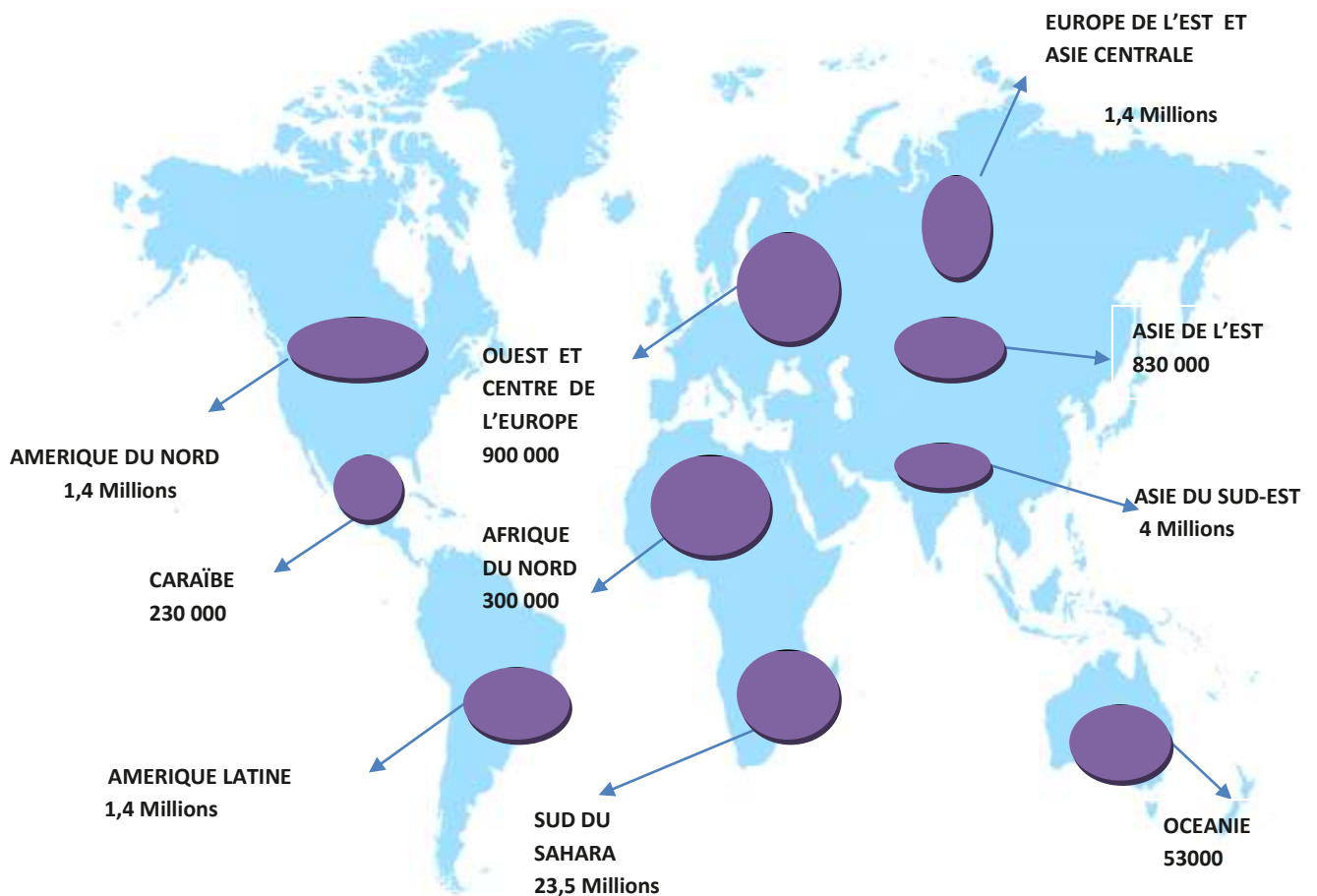


Figure 1 : Répartition mondiale des personnes vivants avec le VIH [98]

II.2. Mode de transmission

Il existe trois modes de transmission du VIH: la transmission par voie sexuelle, la transmission par voie sanguine, la transmission de la mère à l'enfant [93].

II.2.1. Transmission sexuelle

L'infection à VIH est la première infection sexuellement transmissible (IST). Ce mode de transmission représente dans le monde plus de 80% des infections et plus de 90% en Afrique.

II.2.2. Transmission sanguine

La transmission par voie sanguine comprend :

- *La toxicomanie intraveineuse*

La toxicomanie intraveineuse est un mode fréquent de contamination.

Elle se remarque par le partage de seringues ou d'aiguilles ou d'autres matériels souillés par du sang contaminé.

- *La transfusion sanguine*

Le risque de contamination par la transfusion sanguine est presque réduite à néant grâce au dépistage des donneurs. Mais il existe un risque à cause de la période pré-sérologique de l'infection, surtout en cas de forte prévalence VIH et si la sensibilité des tests est insuffisante.

II.2.3. La transmission de la mère à l'enfant

La transmission a lieu, soit pendant la grossesse par voie placentaire, soit au cours de l'accouchement ou encore lors de l'allaitement.

III. CARACTERISTIQUES VIROLOGIQUES

III.1. Taxonomie

Le VIH est un lentivirus appartenant à la famille des Retroviridae. Les rétrovirus sont des virus à acide ribonucléique (ARN) enveloppés, caractérisés par la présence d'une protéine particulière appelée transcriptase inverse ou reverse transcriptase (RT) [4, 57, 90].

Il existe deux types de VIH :

- Le VIH 1, plus virulent et cosmopolite, est divisé en quatre groupes : Major (M) c'est-à-dire majoritaire avec dix sous types (de A à K), Outler (O), N (non M et non O) et le P.
- Le VIH 2, moins virulent, initialement découvert en Guinée-Bissau, est surtout retrouvé en Afrique de l'Ouest et classé en cinq sous types de A à G.

III.2. Structure du VIH-1

Nous avons de l'extérieur vers l'intérieur : l'enveloppe, la capsid, et les enzymes (figure 2).

- L'enveloppe est constituée d'une double couche lipidique, semblable aux membranes cellulaires. Elle possède à sa surface des glycoprotéines :

La glycoprotéine de 120 kilo daltons (kDA) ou gp 120 est une protéine de surface aussi appelée SU gp 120. C'est cette molécule qui va interagir avec les récepteurs CD4.

La glycoprotéine de 41 kDA ou gp 41 est une protéine transmembranaire aussi appelée TR gp 41. Elle est particulièrement impliquée dans la pénétration de la capsid virale dans la cellule hôte.

- La capsid virale interne, ou nucléocapsid est la partie du virus qui va s'intégrer au cytoplasme de la cellule hôte. C'est une coque protéique rigide, qui est caractéristique du virus. Elle est formée d'une couche de protéines p24 ou CA p24 (CA pour capsid).
- Les enzymes qui sont aux nombres de trois, et spécifiques des rétrovirus :
 - La reverse transcriptase permet la transformation de l'ARN en ADN.

- L'endonucléase ou l'intégrase est à l'origine de l'insertion de l'ADN proviral dans le génome de la cellule hôte.
- Une protéase indispensable à la maturation des virions [16, 77].

Le génome viral comprend deux sous-unités identiques d'ARN. Chaque ARN est constitué d'environ 9000 nucléotides qui correspondent : aux gènes Gag (« group antigen »), Pol (« polymerase »), Env (« enveloppe »), qui codent pour la synthèse des protéines structurales du virus.

Le gène Gag code pour l'ensemble des protéines du « core ».

Le gène Pol code pour les enzymes de réplication (transcriptase inverse, intégrase, protéase).

Le gène Env code pour les glycoprotéines de l'enveloppe (gp 120, gp 41).

Cependant, l'organisation génomique du VIH est plus complexe que celle des rétrovirus classiques, puisqu'il contient six gènes de régulation supplémentaires qui codent pour des protéines de régulation : vif, vpr, tat, rev, vpu, nef [93].

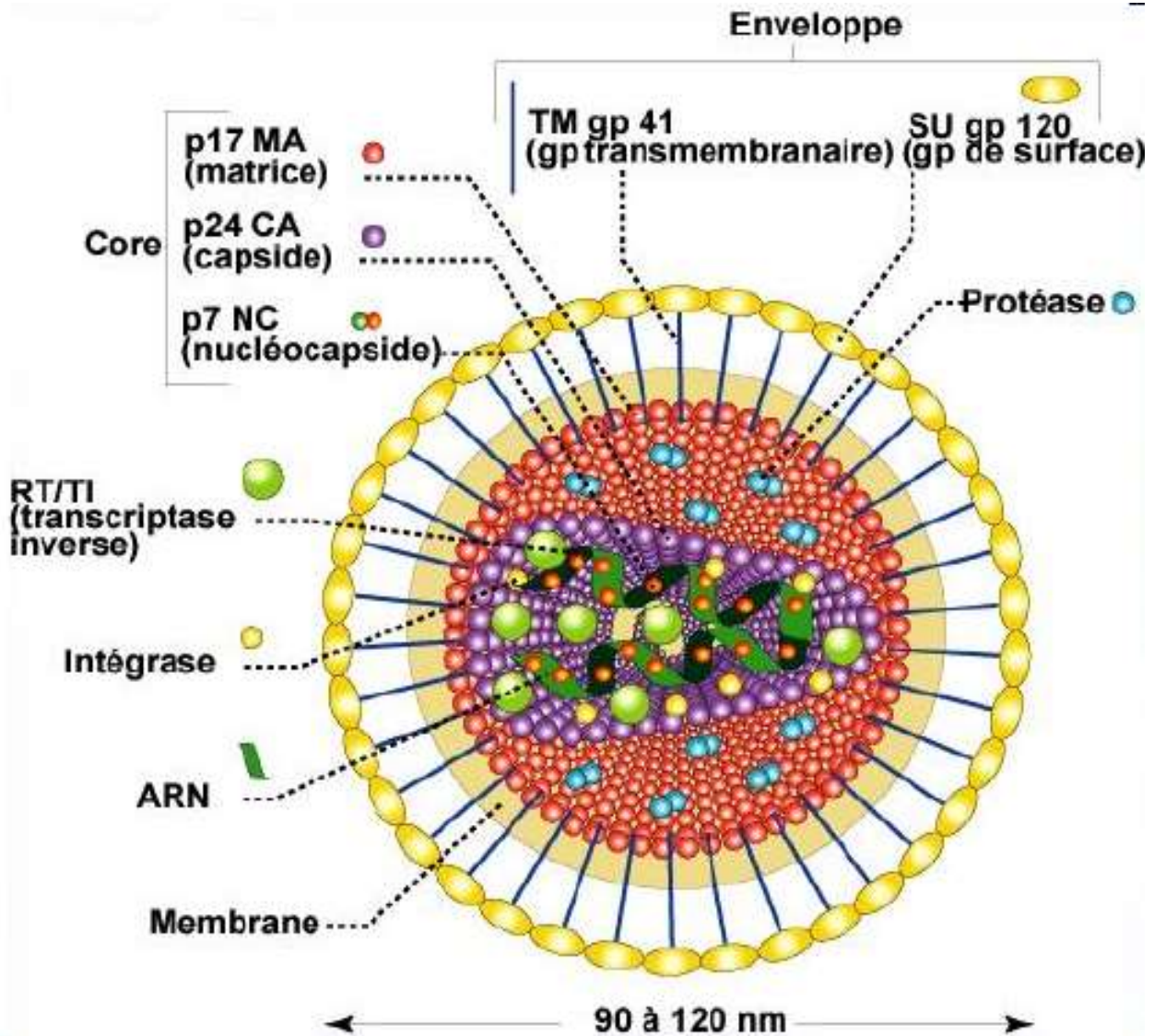


Figure 2: Structure du VIH-1 [57]

IV. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION A VIH

IV.1. Cellules cibles, récepteurs

La molécule CD4 constitue le premier récepteur du VIH. Elle est exprimée en forte quantité à la surface des lymphocytes T auxiliaires et à un moindre degré sur les cellules présentatrices d'antigènes : monocytes, macrophages, cellules dendritiques et cellules de langerhans. La molécule CD4 fonctionne comme un récepteur de haute affinité pour la gp120 du VIH mais les corécepteurs tels que CCR5 et CXCR4 sont nécessaires à la pénétration du virus dans la cellule hôte. Ces corécepteurs sont des récepteurs de chémokines. Les chémokines sont des molécules proches des cytokines, qui ont pour fonction d'attirer les cellules immunocompétentes aux sites de la réponse immunitaire et de la réaction inflammatoire. Les virus à tropisme macrophagique utilisent le récepteur β chémokine : CCR5, et les virus à tropisme T utilisent le récepteur α : CCR4 (fusine) [52].

IV.2. Cycle de réplication

Une fois dans l'organisme, le VIH se fixe sur certaines cellules en l'occurrence les lymphocytes T4, les monocytes /macrophages et les cellules dendritiques. Il se fixe sur les récepteurs CD4 et les corécepteurs. L'enveloppe du VIH va fusionner avec la membrane de la cellule hôte et déverser ses enzymes et son matériel génétique dans le cytoplasme de la cellule. Puis, la transcriptase inverse transforme l'ARN viral en ADN double brin tandis que l'intégrase incorpore ce double brin dans le génome de la cellule infectée. Lorsque celle-ci se multiplie, elle produit des protéines et de l'ARN viral à partir de l'ADN intégré ou provirus. La protéase par la suite, découpe les protéines virales synthétisées, qui assemblées à l'ARN viral, vont former de nouvelles particules virales infectieuses qui bourgeonnent à la surface de la cellule infectée et se détachent pour infecter d'autres cellules [16].

La figure 3 résume les étapes de la réplication du VIH [5, 88].

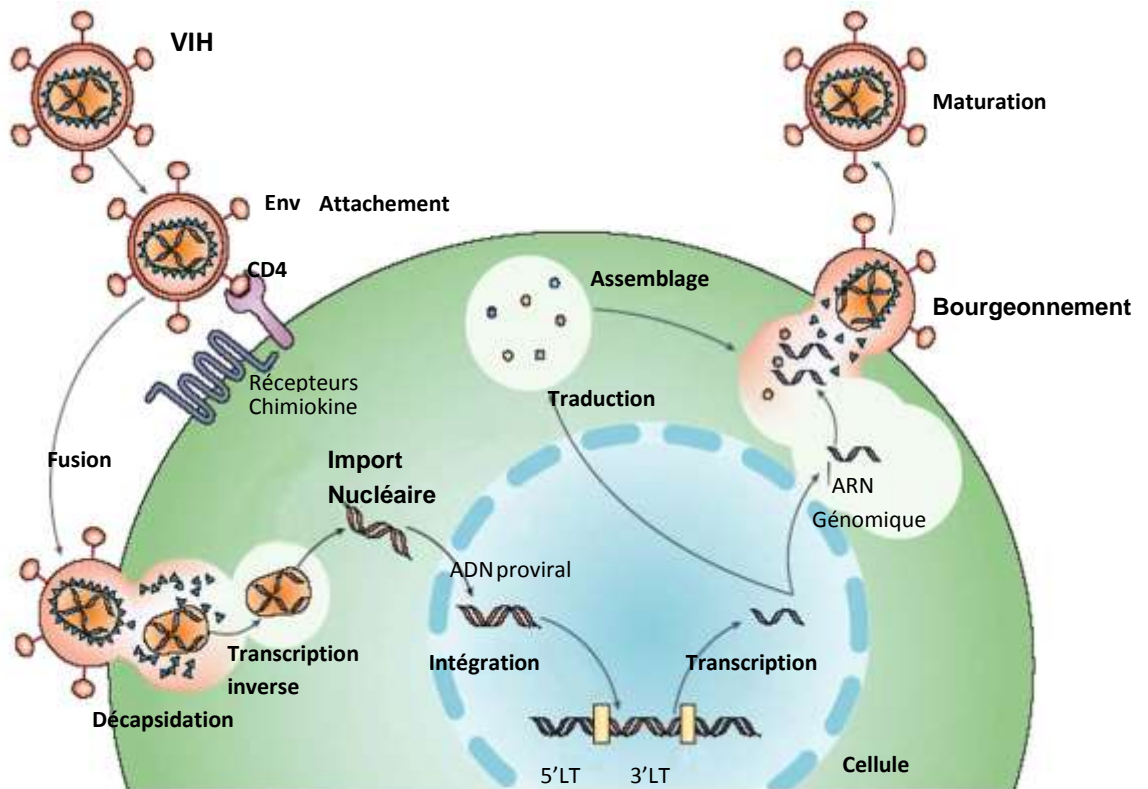


Figure 3 : Cycle de réplication du VIH [88]

IV.3. Evolution de l'infection virale

Il existe quatre phases : (figure 4)

- La phase de primo-infection
- La phase de latence ou phase asymptomatique
- La phase de pré-sida
- La phase de sida avéré

L'évolution clinique de l'infection à VIH est basée sur différentes phases. Elle aboutit à une déficience immunitaire [93].

- La première phase se caractérise par une chute rapide mais transitoire du taux de cellule T4, avec des taux restant habituellement à la limite inférieure de la normale et une forte augmentation concomitante de la charge virale.

Le retour complet ou partiel à la normale constitue probablement une valeur pronostique. En effet, une lymphopénie absolue entre 200 et 500 lymphocytes T4/mm³ peut dans 2% des cas persister et aboutir au développement rapide d'un sida, définissant ainsi la catégorie des patients progressseurs à court terme.

- La deuxième phase peut aller de quelques mois à plus de dix ans. Elle présente une diminution progressive du taux de lymphocytes T4, qui passe en dessous des limites normales.

L'absence de déplétion T4 et de progression clinique à long terme, supérieure à 8 ans, survenant dans moins de 7% des cas d'infection à VIH-1, définit la catégorie des progressseurs à long terme.

- La troisième phase correspond à la phase de décélération de la maladie et ceci en dehors de tout traitement. Elle est caractérisée par un brusque infléchissement de la pente de déplétion des cellules TCD4. 50% des sujets entre 200 et 350 mm³ atteignent un taux de 200 CD4/ mm³ en 24 à 30 mois, précédant la survenue de sida de 6 à 18 mois.

- La quatrième phase est la conséquence de la déplétion lymphocytaire. Elle se caractérise par l'apparition d'infection opportunistes et se termine par la cachexie puis la mort [17].

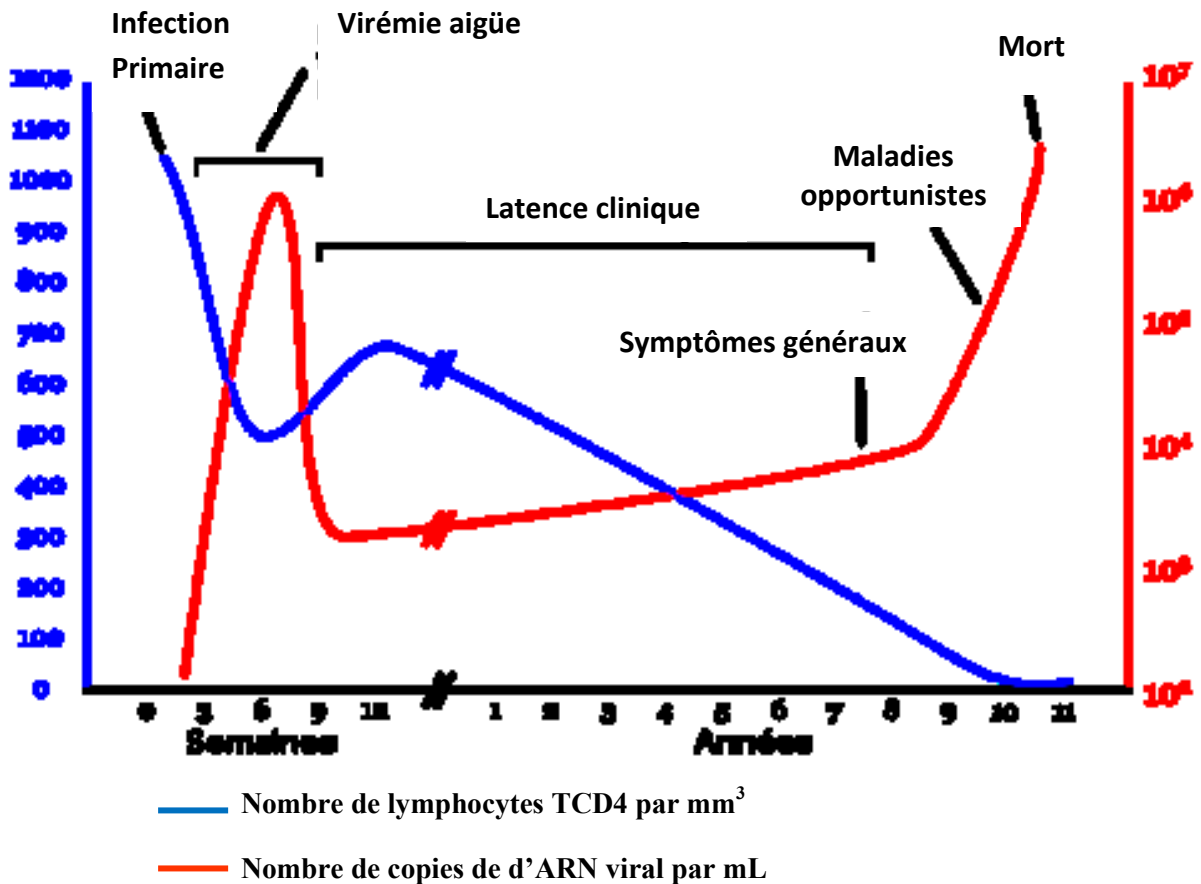


Figure 4 : Phases évolutives de l'infection à VIH [30]

V. DIAGNOSTIC

V.1. Diagnostic clinique

Il existe deux classifications de l'infection à VIH chez l'adulte :

- La classification CDC (center for disease control) 1993 classe les patients en trois catégories en fonction de leurs signes cliniques (tableau I) [19]
- La classification OMS (Organisation Mondial de la Santé) 2006 classe les patients en 4 stades cliniques de gravité croissante (annexe 1) [75].

Tableau I : Classification CDC 1993 pour adultes et adolescents [19]

	(A)	(B)	(C)
Nombre de CD4/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatique • Primo-infection • lymphadénopathie 	<ul style="list-style-type: none"> • symptomatique • sans critère A ou C 	<ul style="list-style-type: none"> • Sida
> 500	A1	B 1	C1
200-499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

V.2. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique est à deux volets :

- Le diagnostic direct : qui détecte le virus lui-même ou ses composantes
- Le diagnostic indirect : qui recherche les anticorps dirigés contre les virus

V.2.1. Le diagnostic direct

V.2.1.1. La biologie moléculaire

C'est une technique qui permet de mettre en évidence le matériel génétique du VIH, aussi bien l'ARN des virus circulants que l'ADN proviral intégré dans la cellule hôte.

Les techniques de biologie moléculaire passent en général par une amplification du matériel génétique, par une réaction de polymérisation en chaînes ou polymerase chain reaction (PCR) avec une détection des amplicons par des sondes marquées [92, 95].

Cette technique est intéressante car elle est utilisée pour :

- La détermination des séquences génétiques du virus
- Le dépistage pédiatrique précoce de l'infection à VIH
- L'étude des résistances aux antirétroviraux

V.2.1.2. L'isolement viral

Cette technique a le mérite historique d'avoir servi à identifier le VIH et de contribuer à fournir des données essentielles pour la compréhension et le traitement de la maladie. L'isolement des souches virales permet en effet de suivre l'évolution génétique, d'étudier ses caractères épidémiologiques, de définir ses sites de multiplication dans l'organisme humain, de contribuer à une évaluation pronostique de l'infection et enfin de vérifier que les médicaments antiviraux administrés sont actifs [31].

V.2.1.3. L'antigénémie P24

Sa détection peut être réalisée par un test ELISA sandwich.

Lors de la primo-infection, un pic d'antigénémie précède la séroconversion d'environ une à deux semaines.

Ainsi, l'association de la détection de l'antigénémie au dépistage des anticorps permet de faire un diagnostic précoce de l'infection après une exposition chez les enfants nés de mères infectées.

V.2.2. Le diagnostic indirect

Il permet de mettre en évidence les anticorps produits par un sujet qui est entré en contact avec le VIH, par l'utilisation de tests de dépistage qui peuvent être réalisés par plusieurs méthodes et combinés dans plusieurs stratégies.

V.2.2.1. Les tests ELISA

Ce sont des tests utilisant des réactions immuno-enzymatiques en phase solide. La réaction antigène-anticorps est révélée par une coloration obtenue par l'action d'un substrat sur une enzyme. Ils sont largement utilisés en raison de leur capacité à analyser des nombres élevés d'échantillons, en particulier dans les centres de contrôle du sang.

Les tests ELISA peuvent être classés en fonction de plusieurs critères :

- En fonction de l'antigène.

- En fonction du mode de révélation de l'anticorps : (ELISA indirecte, ELISA sandwich, ELISA par compétition).
- En fonction du type d'anticorps recherché.

V.2.2.2. Le Western Blot (WB)

Cette technique permet la détection des anticorps dirigés contre les protéines virales spécifiques. Les protéines virales purifiées sont séparées par électrophorèse sur gel de Poly-Acrylamide Sulfate de sodium dodecyl (SDS-PAGE) et ensuite transférées sur un support qui est une bandelette de nylon ou de nitrocellulose, constituant la phase solide. Les protéines virales apparaissent sous forme de bandes spécifiques sur la bandelette qui permettra de rechercher les anticorps au cours d'une réaction immuno-enzymatique indirecte. En effet, le sérum du patient est incubé avec la bandelette ; après lavage, un anticorps anti-immunoglobuline humaine couplé à une enzyme et son substrat correspondant, sont rajoutés pour révéler la liaison des anticorps à chacune des protéines virales. Le profil d'anticorps présents dans l'échantillon permet une interprétation du résultat avec des critères de l'OMS ou du CDC.

Selon l'OMS, un échantillon est dit positif pour l'infection à VIH lorsqu'il contient des anticorps dirigés contre au moins deux protéines d'enveloppe.

Selon le CDC, un échantillon est dit positif pour l'infection au VIH lorsqu'il contient des anticorps dirigés contre une protéine d'enveloppe et une protéine du génome viral Gag ou Pol.

V.2.2.3. Les tests rapides

Les tests rapides sont des tests de réalisation simple ne nécessitant pas d'équipement supplémentaire ni de personnel très qualifié. Ils permettent d'obtenir un résultat en moins de 30 minutes, avec un coût de revient réduit. Ils sont donc très adaptés à un dépistage de masse et utilisables dans les laboratoires périphériques.

Ils peuvent être classés selon le support et le principe utilisé.

- **Selon le support**

Il existe 3 principaux supports : les cassettes ou savonnettes (exemple: Genie III HIV-1/HIV-2® de BIORAD) ; les bandelettes (exemple : Determine® de ALERE) et les

autres types de support tels que les lames (exemple : Capillus® de CAMBRIDGE BIOTECH).

- **Selon le principe**

On distingue les réactions d'agglutination et les réactions d'immuno-marquage.

Dans les réactions d'agglutination, les antigènes du VIH sont fixés sur des particules de latex ou des hématies. Une réaction positive se traduit par la formation d'agglutinats visibles à l'œil nu.

Les réactions d'immuno-marquage diffèrent selon le type de migration et le mode de révélation de la réaction antigène-anticorps.

VI. TRAITEMENT DE L'INFECTION A VIH

Malgré l'évolution des recherches sur le VIH, il est encore impossible d'éradiquer le virus chez le sujet infecté. Le but de la chimiothérapie anti-VIH est de rendre indétectable la charge virale et de restaurer l'immunité.

Les cibles des médicaments antirétroviraux sont : la reverse transcriptase, la protéase et plus récemment, l'entrée du virus dans la cellule [52].

Ainsi nous avons :

- **Les inhibiteurs de la reverse transcriptase**

Ils sont constitués :

*D'inhibiteurs nucléosidiques (INRT):

Zidovudine (AZT), Stavudine (D4T), Lamivudine (3TC), Abacavir (ABC), Ténofovir (TDF), Emtricitabine (FTC), Didanosine (Ddi).

*D'inhibiteurs non nucléosidiques (INNRT) :

Efavirenz (EFV), Névirapine (NVP), Etravirine (ETV) qui sont inactifs sur le VIH-2 [3].

- **Les inhibiteurs de la protéase ou les antiprotéases (IP)**

Exemples : Saquinavir (SQV), Indinavir (IDV), Lopinavir(LPV), Ritonavir (RTV).

- **Les inhibiteurs de fusion**

Dans cette classe, seule l'Enfurvitide dans FUZEON[®] est actuellement mise sur le marché.

- **Les inhibiteurs du corécepteur CCR5**

Maraviroc dans CELSENTRI[®]

- **les inhibiteurs de l'intégrase**

Il existe actuellement sur le marché : le Raltégravir dans ISENTRESS[®] et l'Elvitégravir.

En Côte d'Ivoire, le traitement antirétroviral est initié chez tous les sujets symptomatiques, et chez les sujets asymptomatiques dont le taux de CD₄ est inférieur à 350/mm³. Le tableau II résume les schémas thérapeutiques adoptés par le Ministère de la Santé et de la lutte contre le sida en Mai 2012 [26].

Tableau II: Schéma thérapeutique utilisé chez l'adulte et chez l'adolescent sans particularités.

Indication	Première ligne		Deuxième ligne	
	VIIH-1	VIIH-2/VIIH Dual	VIIH-1	VIIH-2/VIIH Dual
Sérotypage				
Traitement	AZT+3TC+NVP	AZT+3TC+LPV/RTV	TDF+3TC+LPV/RTV	Centres de références

VII. PREVENTION DE L'INFECTION A VIH

La prévention de l'infection peut se faire par :

- La sensibilisation pour une responsabilisation dans le comportement sexuel par des campagnes d'éducation sanitaire de masse ou ciblées, même si celles-ci se heurtent quelque fois à des barrages socioculturels. L'objectif étant d'aboutir à la fidélité dans les couples, à l'abstinence et à l'utilisation de préservatifs masculins et féminins.
- La sécurisation des dons de sang et d'organes par le dépistage systématique des produits prélevés chez un donneur en utilisant des tests très sensibles.
- L'utilisation de matériels d'injection à usage unique.
- La prévention de la transmission mère-enfant du VIH par le dépistage du VIH chez les femmes enceintes avec l'administration d'antirétroviraux aux femmes enceintes dépistées positives ainsi qu'à leur enfant [20].

Cette mesure doit être couplée, soit à l'allaitement maternel exclusif, soit à l'allaitement artificiel.

- Le traitement en post-exposition du personnel soignant, victime d'un accident d'exposition aux produits biologiques.

CHAPITRE II :

LA VACCINATION

I. DEFINITION

La vaccination anti-infectieuse consiste à introduire chez un individu une préparation antigénique dérivée ou similaire à l'agent infectieux, afin d'induire une réponse immunitaire capable de le protéger contre l'infection naturelle ou d'en atténuer les conséquences. Cette immunoprophylaxie active spécifique est efficace et son application à une population en fait un moyen de prévention des maladies infectieuses très utile en santé publique [1].

II. HISTORIQUE

L'idée de la vaccination est ancienne et remonte à la variolisation. Cette pratique asiatique consistait en l'inoculation volontaire de croutes de sujets varioleux en vue de se protéger contre la variole [7].

EDWARD Jenner en 1798 a utilisé la vaccine (poxvirus bovin) pour prévenir la variole : ce fut la première immunisation rationnelle organisée.

PASTEUR Louis en 1885 produit en laboratoire, le premier vaccin expérimental qu'est le vaccin contre la rage.

Par la suite, de nombreux autres vaccins ont été produits.

Le tableau III présente certaines dates historiques importantes dans la recherche vaccinale.

Tableau III : Quelques dates de l'histoire des vaccins [1, 43]

Année	Vaccin développé
1798	Variole
1885	Rage
1896	Typhoïde, choléra
1923	Anatoxine diphtérique
1926	Anatoxine tétanique
1927	BCG
1936	Fièvre jaune
1945	Grippe
1955	Poliomyélite
1963	Rougeole
1967	Oreillons
1969	Rubéole
1980	<i>Haemophilus influenzae</i> b conjugué
1981	Hépatite B
1992	Encéphalite japonaise
1995	Varicelle, hépatite A
1998	Rotavirus
2006-2007	Papillomavirus (USA)

III. LES BASES IMMUNOLOGIQUES DE LA VACCINATION

L'immunité est la capacité à ne pas payer le « tribut » pathologique de l'infection. Les processus qui permettent de protéger l'individu des infections s'intègrent dans le système immunitaire, qui a la capacité de distinguer le « soi » du « non-soi » et de contribuer à maintenir l'intégrité de l'organisme.

Le système immunitaire reconnaît les substances étrangères (antigènes) qui sont immunogènes car activant diverses réactions immunitaires dont certaines sont protectrices par leur capacité à neutraliser l'agent infectieux ou son pouvoir pathogène. Les vaccins miment certaines des caractéristiques immunogènes des agents infectieux en induisant les mêmes défenses immunitaires protectrices avant tout contact avec l'agent pathogène.

La vaccination exploite la mémoire du système immunitaire dont la réactivité est plus grande lors d'un contact ultérieur avec l'agent infectieux permettant de prévenir des manifestations pathologiques [1, 43].

Une fois dans l'organisme le vaccin va induire une réponse à médiation humorale et cellulaire.

Au cours de la réponse humorale, les lymphocytes B activés se transforment en plasmocytes qui produisent les anticorps qui sont spécifiques de l'élément étranger identifié. Ainsi, un vaccin est spécifique à une maladie et pas à une autre. Cette production d'anticorps diminue progressivement dans un délai plus ou moins long, déterminant la durée d'efficacité du vaccin. La reconnaissance de l'antigène par l'anticorps déclenche une série de mécanismes immunologiques aboutissant à l'élimination ou à l'inhibition de ce dernier. Ce sont :

- La neutralisation de l'antigène par inhibition de la mobilité, de la toxicité et de la diffusion de celui-ci
- L'activation du système du complément qui aboutit à la lyse cellulaire à travers le complexe d'attaque membranaire (CAM)
- L'opsonisation pour faciliter la phagocytose
- L'induction du phénomène d'ADCC (Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps) par les cellules NK

Au cours de la réponse cellulaire, les cellules immunocompétentes dont l'action peut être spécifiques ou non de l'antigène, agissent par la phagocytose (cellules phagocytaires), le phénomène d'ADCC (cellules NK) et la cytotoxicité directe (lymphocytes T).

A la fin de la réponse immunitaire, il y a une production de cellules mémoires qui seront capables ultérieurement de reconnaître le même antigène et de réagir de façon précoce et plus intense grâce à la mise en œuvre de la réponse secondaire ou anamnésique. Cette mémoire immunologique persiste très longtemps, même quand la concentration sérique d'anticorps est en dessous du seuil de détection [2].

IV. PROPRIETES REQUISES DES VACCINS

Toutes les préparations vaccinales doivent respecter un certain nombre de critères qui sont :

- L'immunogénicité : la capacité d'un vaccin à induire une bonne réponse immunitaire.
- L'innocuité : elle se réfère aux effets indésirables néfastes post-vaccinaux.
- L'efficacité vaccinale : elle mesure la protection conférée par le vaccin dans une population à l'aide d'observations faites sur le terrain selon des méthodes épidémiologiques, c'est-à-dire par la comparaison de l'incidence de la maladie chez des sujets vaccinés et chez des sujets non vaccinés.

Comme pour les autres médicaments, avant la mise sur le marché des vaccins, des essais cliniques sont effectués [55] :

→ Essai de phase I (Innocuité)

Cette phase a pour but d'évaluer l'innocuité et permet d'avoir une idée sur l'immunogénicité de la préparation vaccinale. Il s'agit de la première évaluation chez l'humain. Les essais de phase I sont réalisés généralement sur un nombre limité d'adultes sains (entre 20 et 100 sujets).

→ Essai de phase II

C'est la phase dite d'immunogénicité et porte sur plusieurs centaines de sujets. En plus de la détermination exacte de la dose à administrer, elle établit l'innocuité du vaccin.

La phase IIa : est effectuée sur un petit nombre de participants et le rapport bénéfice/tolérance est vérifié afin de s'assurer que les effets indésirables ne sont pas importants. Cette phase établit la dose du vaccin optimale qui va produire des réactions immunitaires suffisantes.

La phase IIb : ("Preuve de concept"), c'est un essai de phase IIa poussé, elle est effectué sur un plus grand nombre de participants, jusqu'à 3000. L'exploitation des données donne déjà une bonne idée sur l'efficacité du vaccin.

→ Essai de phase III : (Efficacité et bénéfice/risque)

Un vaccin qui obtient de bons résultats dans le cadre des essais de phase II, est soumis par la suite à une évaluation de phase III dite d'efficacité. L'on recrute entre 5000 et 10000 personnes.

Il s'agit de l'évaluation de l'efficacité réalisée sur une population plus grande naturellement exposée à l'infection. Il s'agit des études "pivot" qui sont censées permettre, à terme, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

→ Essai de phase IV

Après délivrance d'AMM, des études cliniques de phase IV mettront en évidence les effets secondaires. Ces derniers sont recensés grâce au système de pharmacovigilance qui permet de notifier ces effets secondaires.

V. CLASSIFICATION DES VACCINS

Les vaccins sont classés en deux catégories:

- Les vaccins classiques
- Les nouveaux vaccins [1].

V.1. Les vaccins classiques

V.1.1. Vaccins à base d'organismes pathogènes entiers

V.1.1.1. Les vaccins atténués ou vaccins vivants

✓ Mode d'obtention

Les micro-organismes peuvent être atténués de sorte qu'ils perdent leur pathogénicité, mais conservent leur capacité de croissance transitoire au sein d'un hôte inoculé. L'atténuation est obtenue après passage régulier de l'agent pathogène dans des conditions inhabituelles. Cette culture va sélectionner des mutants non pathogènes.

✓ Avantages

- Ces vaccins sont doués d'une bonne immunogénicité et ne nécessitent qu'une seule dose d'immunisation
- Peu onéreux
- Ils induisent une protection durable

✓ Inconvénients

- Il existe une possibilité de reversion en une forme virulente
- Contre-indiqué chez les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés
- Leur conservation est difficile ce qui nécessite une chaîne de froid

✓ Exemples

- Le Bacille de Calmette-Guérin (BCG)
- Le vaccin Sabin oral contre la poliomyélite
- Le vaccin anti rougeoleux
- Le vaccin contre les diarrhées infantiles à rotavirus

- Le vaccin contre le choléra.

V.1.1.2. Les vaccins inactivés ou vaccins tués

✓ Mode d'obtention

Une fois les agents infectieux isolés et identifiés, on les multiplie en très grand nombre avant de les détruire c'est-à-dire, d'inactiver leur pouvoir pathogène par la chaleur, les rayons γ et le formaldéhyde.

✓ Avantages

- Incapable de répliquer chez l'homme
- Absence de reversion
- Ils possèdent une bonne stabilité thermique

✓ Inconvénients

- L'inactivation par la chaleur n'est généralement pas satisfaisante car elle provoque une large dénaturation des protéines.
- Ces vaccins induisent une réponse à anticorps à prédominance humorale et sont moins efficaces dans l'induction d'une immunité à médiation cellulaire et d'une réponse à IgA sécrétoire.
- Nécessite des rappels.

✓ Exemples

- Le vaccin contre la rubéole
- Le vaccin contre la rage
- Le vaccin contre la grippe
- Le vaccin contre l'hépatite A
- Le vaccin contre la peste
- Le vaccin contre la coqueluche

V.1.2. Vaccins à base de sous-unités macromoléculaires

Ces vaccins sont constitués de macromolécules spécifiques dérivés des pathogènes.

V.1.2.1. Les anatoxines ou toxoïdes

✓ Mode d'obtention

Vaccins préparés en purifiant l'exotoxine bactérienne, puis en l'inactivant avec le formaldéhyde ou par la chaleur pour former des toxoïdes ou anatoxines.

✓ Avantages

La vaccination avec le toxoïde induit des anticorps antitoxoïdes qui sont eux aussi capables de se lier à la toxine et neutraliser ses effets.

✓ Inconvénients

- Possibilité d'inactivation partielle
- Faible immunogénicité
- Nécessite des rappels

✓ Exemples

- Le vaccin contre la diphtérie
- Le vaccin contre le tétanos

V.1.2.2. Les polysaccharides

✓ Mode d'obtention

Obtenues par purification de polysaccharides antigéniques.

✓ Avantages

- Bonne innocuité
- Ils facilitent la phagocytose des agents infectieux

✓ Inconvénients

Faible immunogénicité du fait de l'activation thymo-indépendante des lymphocytes B par les polysaccharides capsulaires.

✓ Exemples

- Le vaccin contre *Streptococcus pneumoniae*
- Le vaccin contre *Neisseria meningitidis*
- *Haemophilus influenzae* de type b

V.2. Les nouveaux vaccins

V.2.1. Vaccins à base d'antigènes recombinants

Cette approche bien qu'ancienne, est utilisée pour la formulation de candidats vaccins anti-VIH.

✓ Mode d'obtention

Ces vaccins sont obtenus par clonage des gènes codants pour les antigènes de surface des pathogènes. Ces antigènes sont transférés dans un vecteur qui va produire plusieurs copies d'antigènes recombinants.

✓ Avantages

- L'épitope protecteur est produit directement.
- Aucun risque de reversion
- Excellente purification

✓ Inconvénients

- L'immunogénicité est faible.
- Possibilité d'allergie
- Rappels et adjuvants obligatoires

✓ Exemple

Le vaccin contre l'hépatite B

V.2.2. Les peptides synthétiques

✓ Mode d'obtention

Les séquences peptidiques représentant les domaines antigéniques importants de l'agent pathogène sont synthétisées par voie chimique.

✓ Avantages

- Ils peuvent être produits à large échelle
- Bonne innocuité
- Très immunogènes

✓ Inconvénients

- il est difficile de susciter à la fois une immunité humorale et une immunité cellulaire car la plupart des peptides synthétiques produits jusqu'ici correspondent à des épitopes de cellules B immunodominants.
- Une configuration spatiale correcte des peptides est aussi difficile à obtenir artificiellement, ce qui peut diminuer l'immunogénicité de ce type de vaccin.

✓ Exemples

Les vaccins multivalents à bases de peptides synthétiques comme ceux contre la grippe, le VIH, l'hépatite B et le vaccin contre le paludisme.

A ce jour, il n'existe aucune préparation vaccinale à base de peptides synthétiques sur le marché.

V.2.3. Vaccins à base de vecteurs recombinants

✓ Mode d'obtention

Ces vaccins sont obtenus par insertion des gènes immunodominants codants pour des antigènes dans un plasmide. Ces antigènes plasmidiques sont transférés dans un vecteur vivant (virus ou bactérie ayant une faible virulence) qui exprimera les antigènes à sa surface.

Les vecteurs viraux les plus utilisés dans la recherche vaccinale anti-VIH sont :

L'ALVAC : c'est un Canarypox, virus aviaire de la famille du virus de la vaccine (Poxvirus). Il est responsable de la variole du canari. Ce virus peut pénétrer dans les cellules humaines mais il est incapable de se multiplier et de survivre, aussi il est utilisé comme vecteur pour faire pénétrer des gènes utiles.

Le MVA : (Virus Modifié d'Ankara), c'est un Poxvirus qui est incapable de se multiplier dans les cellules humaines.

L'Adénovirus : c'est un virus à ADN dont certaines souches peuvent infecter l'homme. Le pouvoir pathogène des adénovirus s'exerce principalement sur l'appareil respiratoire.

Il y a aussi des vecteurs bactériens, comme : les salmonelles et *Listeria monocytogenes* qui sont utilisés.

✓ Avantages

- Ces vaccins peuvent être multivalents
- Risque de reversion nul

✓ Inconvénients

- Cout élevé
- Vaccin toujours au stade expérimental

V.2.4. Vaccins à ADN

✓ Mode d'obtention

Inoculation d'un plasmide contenant de l'ADN codant pour les protéines vaccinales.

Dans les cellules cibles, l'ADN est traduit en protéine ou peptide antigénique.

✓ Avantages

- Mode d'obtention relativement simple et peu coûteux
- Ne nécessite pas la chaîne de froid
- Production de nombreux anticorps

✓ Inconvénients

- Possibilité d'induction de tolérance ou d'auto-immunité
- Risque d'intégration de l'ADN dans les cellules cibles de l'organisme
- Vaccin toujours au stade expérimental

DEUXIÈME PARTIE :

LA RECHERCHE VACCINALE ANTI-VIH-1

I. MATERIEL ET METHODES

I.1. Cadre, type et durée de l'étude

Notre étude a été initiée par le Département d'Immunologie/Hématologie de l'Unité de Formation et de Recherche (UFR) des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (SPB) de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY.

Notre étude est une revue de la littérature qui décrit l'état d'avancement de la recherche vaccinale contre l'infection à VIH/sida.

Cette étude s'est étendue de 2010 à 2013.

II. MATERIEL

Les sources d'informations étaient : des sites internet et des revues scientifiques.

Les sites internet :

➤ Les sites d'institutions :

IAVI: International AIDS Vaccine Initiative « www.iavi.org »

OMS: Organisation Mondiale de la Santé « www.who.org »

ONUSIDA: Organisation des Nations Unis chargée du Sida « www.unaids.org »

➤ Bases de données bibliographiques médicales :

INIST: Institut de l'Information Scientifique et Technique « www.inist.fr »

PUBMED: www.pubmed.gov

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
« www.medline.com »

➤ Sites généralistes :

ALL THE WEB: www.altheweb.com

GOOGLE: www.google.com

Les revues scientifiques :

- SCIENCES
- NATURE
- SCIENCES ET VIE
- AIDS
- VACCINE
- MEDECINE
- JOURNAL OF MEDECINE
- LANCET
- JOURNAL OF VIROLOGY
- JOURNAL OF INFECTIOLOGY
- IMPACT MEDECINE
- MEDECINE TROPICALE
- IAVI REPORT
- NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE
- JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES
- ANNUAL REVIEW OF IMMUNOLOGY

III. METHODES**III.1. La recherche documentaire**

Notre recherche a débuté au campus numérique francophone à l'antenne de l'Agence Universitaire Francophone (A.U.F.) au sein de l'Université Félix HOUPHOUËT-BOIGNY et aussi à la bibliothèque de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

Sur internet, nous avons utilisé des mots clés pour la recherche documentaire. Les étapes de la recherche ont consisté à choisir puis à regrouper une série de mots clés combinés en autant d'étapes que nécessaires à l'aide des opérateurs booléens “ ET ” “ OU ” “ SAUF ” citons :

- AIDS (SIDA)
- VACCINE (VACCIN)

- HIV (VIH)
- ANTI VACCINE IMMUNITY (IMMUNITE ANTI-VACCINALE)
- CLINICAL TRIAL (ESSAI CLINIQUE)
- IMMUNITY (IMMUNITE)

III.2. La gestion des documents

Nous avons obtenu des documents gratuits sur internet en passant par Pubmed et HINARI (OMS).

Nous avons aussi fait des commandes d'articles à l'A.U.F. et sur les sites des principaux journaux ci-dessus cités.

III.3. Rangement et compilation des données

Nous avons classé les données recueillies en fonction des thématiques :

- Généralités sur le VIH et les vaccins
- Les candidats vaccins VIH
- Les essais cliniques
- Les perspectives

RÉSULTATS

I. LES BASES DE LA RECHERCHE VACCINALE ANTI-VIH

Depuis la découverte du sida, un certain nombre d'éléments ont permis de justifier les recherches pour la réalisation d'un vaccin contre le VIH/sida. Ce sont : la connaissance du virus, l'existence d'une immunité antivirale et les nouveaux modes de production des vaccins.

I.1. La connaissance du virus

La première vague de résultats (1983-1994) concernant cette pathologie a permis d'identifier le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) comme responsable du sida.

Les recherches sur la structure du VIH ont permis la découverte d'éléments structuraux immunogènes [69].

I.2. L'existence d'une immunité antivirale

Au cours de la primo infection, la virémie diminue, quand le taux de lymphocytes T cytotoxiques et d'anticorps anti-VIH augmente.

Les trois éléments qui contribuent au développement des vaccins sont : la présence d'une réponse cellulaire, la présence d'une réponse humorale qui peut être systémique ou muqueuse et la mémoire immunologique.

Sur l'immunité muqueuse, des études récentes ont montré l'existence d'anticorps dans les sécrétions cervico-vaginales de femmes, qui restaient séronégatives en dépit de rapports non protégés répétés avec un partenaire séropositif. La production d'Ig A sécrétoire était capable de bloquer la transcytose du virus [37, 60, 66].

Grâce à des anticorps monoclonaux humains neutralisants, l'identification et la caractérisation des épitopes de neutralisation du VIH ont été effectuées [78].

Des travaux réalisés sur la base d'un vaccin atténué, utilisant comme modèle animal le singe [28], ont montré la production d'anticorps neutralisants [72], conférant aux animaux une protection efficace contre une épreuve virulente ultérieure avec des souches de SIV pathogènes.

I.3. Les nouveaux modes de production des vaccins

Devant l'impossibilité d'utiliser dans la recherche vaccinale les concepts anciens, de nouvelles approches ont vu le jour [56]. Ces approches ont été décrites dans les généralités aux pages 31 à 33.

II. LES ESSAIS DE PHASE I

Ce sont des essais d'innocuité, de tolérance et d'immunogénicité effectués avec 175 prototypes (Tableau IV et annexe 2).

Parmi tous les prototypes réalisés seulement 19% (33/175) des vaccins anti-VIH évalués en phase I ont eu des résultats satisfaisants autorisant leur accès à des essais de phase II.

Tableau IV : Vaccins évalués en phase I

TYPES DE VACCINS	NOMBRE DE CANDIDATS VACCINS	CONTINENTS D'EVALUATION	PERIODES
ADN	21	Amérique Asie Europe Afrique	2000-2007
PROTEINE	41	Amérique Asie Europe	1991-2007
VACCINS RECOMBINANTS	113	Amérique Asie Europe Afrique	1988-2009

III. LES ESSAIS DE PHASE II

Il y a eu trente-trois (33) essais de phase II issus de différentes stratégies vaccinales, qui sont présentés dans le tableau V et à l'annexe 3.

Tableau V : Vaccins évalués en phase II

TYPES DE VACCINS	NOMBRE DE CANDIDATS VACCINS	CONTINENTS D'EVALUATION	PERIODES
ADN	1	Europe	2004
PROTEINE	4	Amérique Europe	1993-2003
VACCINS RECOMBINANTS	28	Amérique Asie Europe Afrique	1997-2009

Parmi ces essais, nous rapportons ci-dessous les résultats de 5 prototypes : ANRS VAC 18, HIVNET 026, IAVI-010, AVEG 202/HIVNET 014, HVTN 502/Merck 023.

III.1. Essai : ANRS VAC 18

III.1.1. Présentation

Cet essai visait à comparer l'immunogénicité de trois doses du lipopeptide LIPO-5. Ce lipopeptide est constitué de cinq peptides du VIH-1 associés chacun à une chaîne lipidique dérivant de l'acide palmitoléique [61].

Les peptides utilisés dans l'élaboration du LIPO-5 sont issus des séquences génétiques Gag, Pol, et Nef. Les peptides sont respectivement : G3 : Gag 17-35, G2 : Gag 253-284 ; P : Pol 325-355 ; N1 : Nef 66-97, N2 : Nef 116-145 [94].

Le placebo quant à lui était constitué d'un millilitre de solution glucosée isotonique à 5%.

III.1.2. Méthodes

III.1.2.1. Protocole d'immunisation

Le LIPO-5 a été administré par randomisation à 130 volontaires sains, à faible risque d'infection au VIH-1 dont l'âge était compris entre 21 et 55 ans.

Quatre groupes ont été formés en fonction des doses vaccinales indiquées ci-dessous:

- Le groupe 1 constitué de 31 volontaires a reçu 50mg de LIPO-5
- Le groupe 2 constitué de 33 volontaires a reçu 150mg de LIPO-5
- Le groupe 3 constitué de 34 volontaires a reçu 500mg de LIPO-5 et
- Le groupe 4 constitué de 32 volontaires a reçu le placebo.

Chaque sujet a reçu une dose vaccinale dans le deltoïde aux semaines : 0, 4, 12, et 24.

III.1.2.2. Méthodes d'évaluation

III.1.2.2.1. L'innocuité

Les observations ont été faites 30 minutes puis deux semaines après chaque injection. Les informations concernant les effets adverses ont été recueillies tout au long de l'essai.

III.1.2.2.2. L'immunogénicité

Les réponses immunes ont été évaluées par ELISPOT et lymphoprolifération sur PBMC de 24 heures avant la première injection, 2 semaines après chaque injection, puis à la semaine 48 (soit un an après la dernière injection).

III.1.3. Résultats

Les résultats de cet essai ont porté sur l'innocuité et l'immunogénicité [94].

III.1.3.1. L'innocuité

Les réactions observées étaient doses dépendantes.

Les réactions locales répertoriées étaient significativement plus élevées dans le groupe ayant reçu le LIPO-5 que dans le groupe placebo. Les effets locaux, s'ils existaient, étaient de faible intensité et disparaissaient spontanément.

Les réactions systémiques étaient peu nombreuses, avec très peu de réactions sévères. Aucune différence n'a été observée entre les groupes vaccinés et le groupe placebo.

III.1.3.2. L'immunogénicité

L'administration du vaccin a généré des réponses cellulaires TCD8⁺ et TCD4⁺ spécifiques anti-VIH-1.

Dans le groupe placebo, les réponses ont été très faibles par rapport à l'ensemble des groupes vaccinés. Il n'a été observé aucune différence entre les groupes vaccinés quelque soit la dose de lipopeptide administrée (figure 5a).

Les réponses TCD8 et TCD4 spécifiques dirigées contre les séquences peptidiques étaient élevées dans les groupes vaccinés avec une prédominance pour le peptide Gag 253-284 (figure 5b).

Environ 32,3% des sujets ont développé une réponse contre au moins deux peptides (IC_{95%} [23,3 - 42,5]).

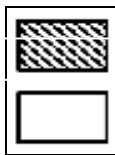
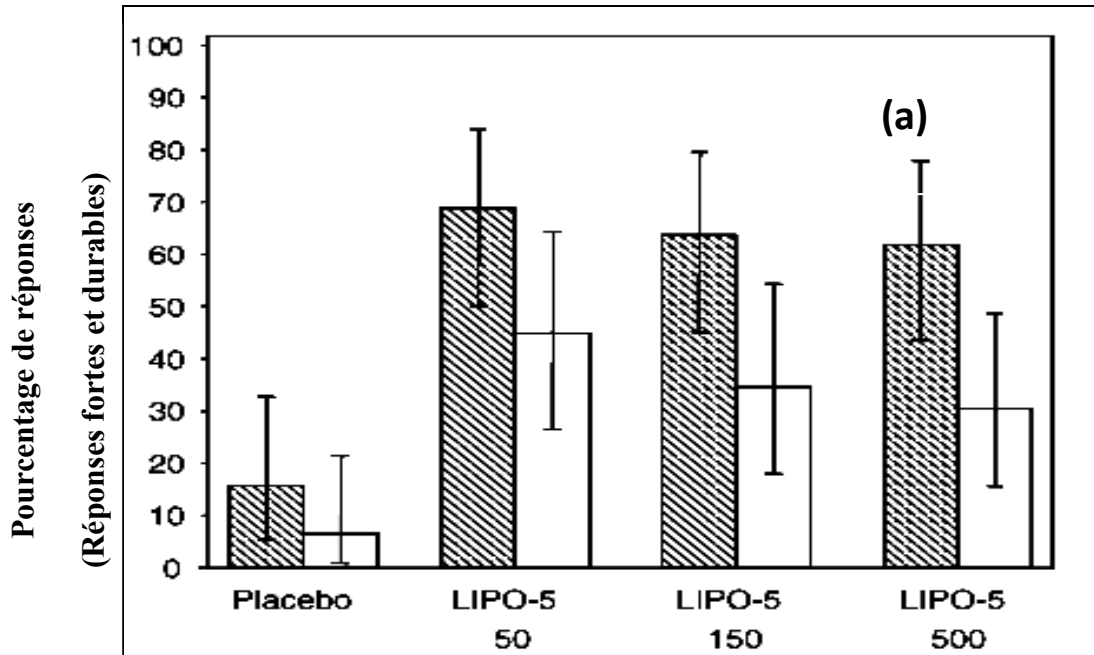
Les réponses TCD4 étaient fortes mais de moindre importance comparées aux réponses TCD8 (tableau VI et figure 5).

III.1.4. Conclusion

L'essai a montré que l'innocuité de la préparation vaccinale était bonne quelque soit la dose de lipopeptides administrée.

Le vaccin était capable d'induire de fortes réponses anti-VIH-1 aussi bien TCD4 que TCD8.

Les réponses cellulaires observées étaient similaires pour les trois différents dosages de lipopeptides.



Réponses cellulaires : semaine 48

Réponses cellulaires de la semaine 2 à la semaine 26

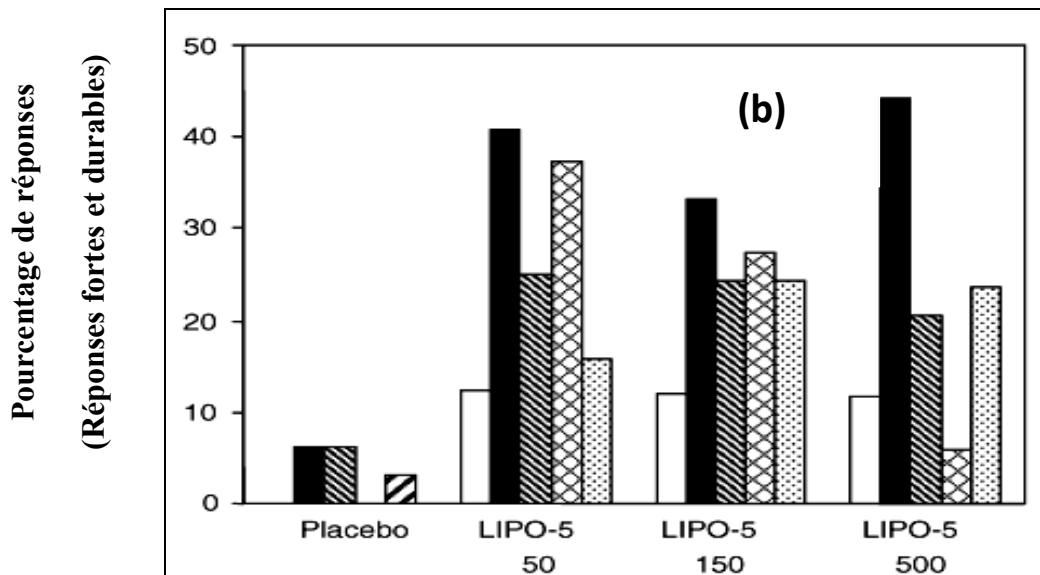


Figure 5 : Les réponses TCD8 déterminées par ELISPOT
 (étude ANRS VAC 18) [94]

Tableau VI : Réponses TCD4 détectées par lymphoprolifération (étude ANRS VAC 18) [94]

SEMAINES	PLACEBO n=32	LIPO-5/50 n=32	LIPO-5/150 n=33	LIPO-5/500 n=34
Semaine 2	2/30 (6,7%)	1/32 (3,1%)	1/32 (3,1%)	1/32 (3,1%)
Semaine 6	0/31 (0%)	5/32 (15,6%)	14/33 (42,4%)	9/33 (27,3%)
Semaine 14	0/29 (0%)	9/31(29%)	10/32 (31,3%)	10/32 (31,3%)
Semaine 26	0/31 (0%)	5/30 (16,7%)	9/33 (27,3%)	5/34 (14,7%)
Semaine 48	1/31 (3,2%)	4/30 (13,3%)	5/31 (16,1%)	4/33 (12,1%)
Réponses TCD4 au-delà de la semaine 26 (réponses soutenues)	2 (6,3%)	15 (46,9%)	18 (54,6%)	15 (44,1%)

III.2. Essai : HIVNET 026

III.2.1. Présentation

L'essai HIVNET 026 a combiné deux vaccins recombinants :

l'ALVACvCP1452 et le MN rgp120.

L'ALVACvCP1452 est un vaccin vivant recombinant. C'est un Canarypox qui a été utilisé comme vecteur du VIH-1 exprimant les produits des gènes Gag, Env, Pol et Nef pour susciter des réponses CTL. Il contient aussi une séquence codant pour les protéines E3L et K3L du virus de la vaccine connue pour inhiber l'apoptose des cellules infectées [8, 64, 96].

Le MN rgp120 est un vaccin à antigène recombinant conçu à base de glycoprotéines d'enveloppe provenant de la souche MN du VIH-1 associé à l'adjuvant alun.

Deux placebos ont été utilisés pour l'étude : le placebo ALVAC et le placebo rgp120.

Le placebo ALVAC a été formulé à partir du virus ALVAC stabilisé puis reconstitué avec une solution saline.

Le placebo rgp120 était composé d'hydroxyde d'aluminium.

III.2.2. Méthodes

III.2.2.1. Protocole d'immunisation

Cet essai a été effectué sur un échantillon de 160 volontaires séronégatifs (40 personnes par sites : Pérou, Haïti, Trinidad et Tobago, Brésil) en bon état de santé et jugés à faible risque d'infection à VIH. L'âge des participants était compris entre 18 et 60 ans.

Les deux vaccins et le placebo ont été administrés seuls ou combinés dans une stratégie « prime boost » selon le schéma présenté dans le tableau VII, ainsi trois groupes ont été constitués I, II et III.

Les injections primaires (prime) ont consisté à administrer dans le deltoïde gauche l'ALVAC ou le placebo aux mois 0, 1, 3 et 6 aux trois groupes.

Les injections d'amplification (boost) ont consisté à administrer au groupe II le MN rgp120 aux mois 3 et 6 dans le deltoïde droit [22].

III.2.2.2. Méthodes d'évaluation

III.2.2.2.1. L'innocuité

L'évaluation a été faite 30 minutes après chaque injection, le lendemain du jour de l'injection puis 7 jours après l'administration du vaccin.

Le suivi des effets indésirables a été effectué sur 18 mois.

III.2.2.2.2. L'immunogénicité

Les réponses TCD8 ont été évaluées après stimulation in vitro de cellules isolées par PBMC avec les protéines recombinantes du virus de la vaccine.

Au niveau cellulaire, les réponses CTL ont été mesurées par la méthode du relargage au chrome Cr⁵¹ ou Chromium Release Assay (CRA) et technique ELISPOT.

La réponse humorale a été évaluée par lymphoprolifération ; les anticorps anti-Gag et anticorps anti-Env ont été détectés par ELISA [21, 42, 58].

Tableau VII: Protocole d'immunisation de l'essai HIVNET 026 [22]

GROUPES	SUBSTANCES ADMINISTREES	NOMBRE DE VOLONTAIRES	IMMUNISATION (JOURS)			
			(0)	(28)	(84)	(168)
Groupe I	ALVAC seul (A)	60	A	A	A+P	A+P
Groupe II	ALVAC (A) + MN rgp120 (GP)	60	A	A	A+GP	A+GP
Groupe III	Placebo (P)	40	AP	AP	AP+P	AP+P

A= ALVAC vcp1452, GP= MN rgp120, P= placebo alun, AP= Placebo ALVAC

III.2.3. Résultats

Les résultats de cet essai ont porté sur l'innocuité et l'immunogénicité.

III.2.3.1. L'innocuité

Les réactions locales et systémiques étaient pour la plupart acceptables. Les différences observées entre les groupes étaient non significatives. Il a été rapporté quelques effets indésirables (douleurs, érythèmes, indurations au point d'injection). Ces effets étaient plus nombreux dans les groupes I et II (12% relevé dans le groupe I, 20% dans le groupe II et 5% pour le placebo) [37].

III.2.3.2. L'immunogénicité

Au niveau des réponses cellulaires, les différences observées entre les groupes placebos et vaccinés étaient non significatives (à J= 98 et J=182). Les réponses cellulaires sont restées très faibles (tableau VIII).

Les réponses à anticorps spécifiques anti-gp120 ont été plus importantes que celle dirigées contre l'antigène P24 et étaient plus élevées dans le groupe II que dans les groupes I et III à J= 98 et J= 182, $p < 0,001$ (tableau VIII et figure 6).

Les taux d'anticorps neutralisants relevés étaient beaucoup plus élevés dans le groupe II que dans les groupes I et III (figure 6).

III.2.4. Conclusion

Le vaccin a été bien toléré.

De très fortes réponses à anticorps neutralisants ont été relevées. Quant aux réponses cellulaires, elles étaient pratiquement inexistantes (aucune différence avec le groupe placebo).

Tableau VIII : Réponses immunes après la troisième et quatrième administration (étude HIVNET 026) [22]

Groupes	Période	Réponse cellulaire		Réponse humorale	
		Par CRA	par ELISPOT	ELISA Ac anti-P24 Ac anti-Gp120	
I	J 98	0/30 (0)		16/60(27)	36/60(53)
	J 182	3/34 (9)	1/45 (2)	34/57(60)	40/57(70)
	J 364			3/56(5)	7/56(13)
II	J 98	3/34 (9)		10/57(18)	50/57(88)
	J 182	1/33 (3)	4/43 (9)	27/57(47)	54/57(95)
	J 364			2/54(4)	12/54(22)
III	J 98	0/21 (0)		0/34(0)	0/34(0)
	J 182	1/22 (5)	0/31 (0)	0/39(9)	0/39(9)
	J 364			0/36(0)	1/36(3)

Groupe I= ALVAC vcp1452, Groupe II= ALVAC + MN rgp120, Groupe III= placebo alun, CRA= Chromium Release Assay

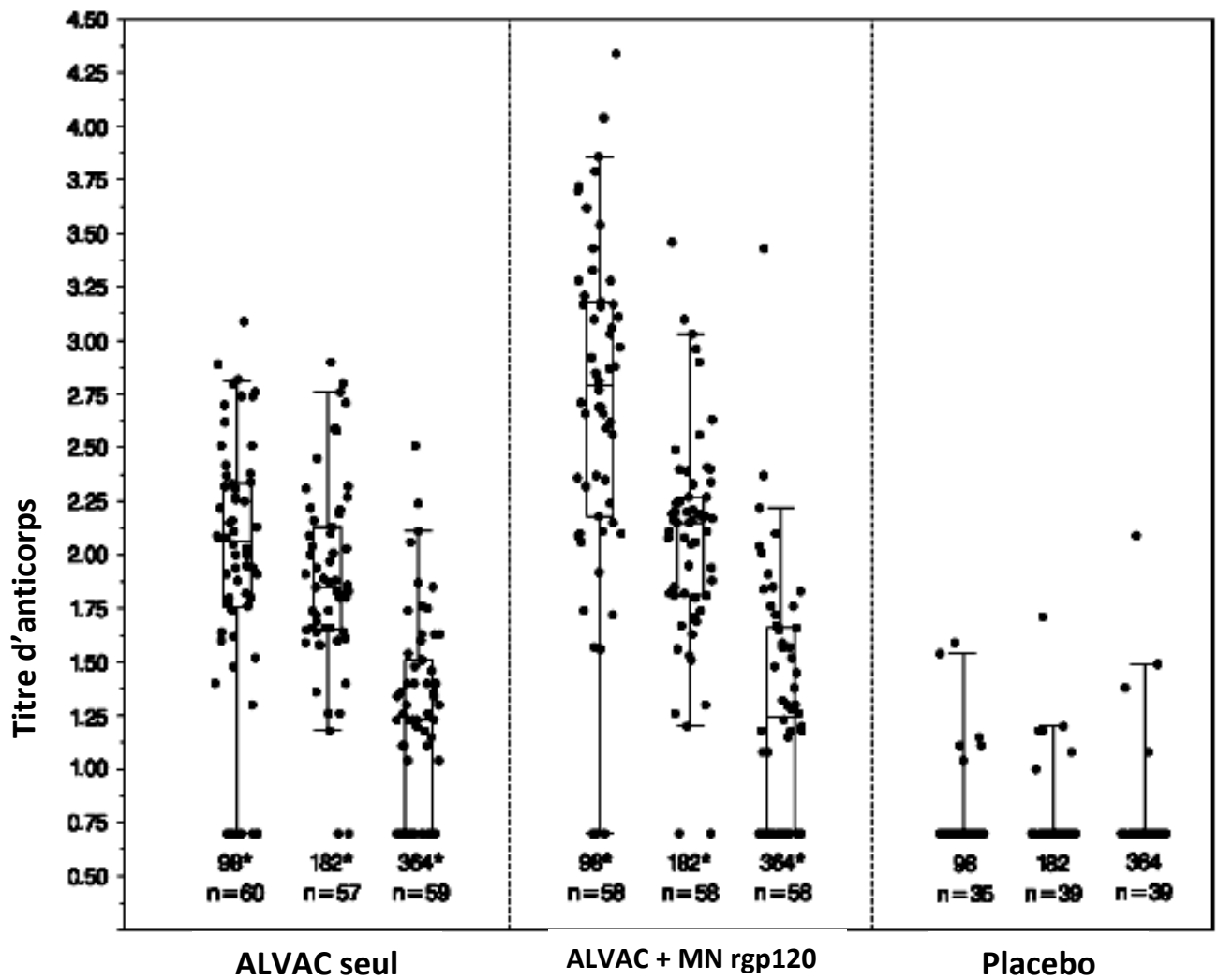


Figure 6 : Titres d'anticorps neutralisants (étude HIVNET 026) [22]

III.3. Essai : IAVI-010

III.3.1. Présentation

Le prototype était constitué de deux vaccins à antigènes recombinants : le vaccin à ADN plasmidique et le vaccin à MVA (Virus Modifié d'Ankara) exprimant les produits des gènes du VIH-1 de sous type A.

Les deux différents vecteurs portent la même séquence génétique composée de trois gènes : Gag P24, Gag P17 et un gène qui code pour des épitopes CD8 [46, 47].

Les placebos utilisés étaient des solutions tampons à base d'EDTA.

III.3.2. Méthodes

III.3.2.1. Protocole d'immunisation

L'administration du prototype a été effectuée par une stratégie « prime boost ».

Les volontaires ont été recrutés sur deux sites : au Kenya et en Angleterre. Le nombre de volontaires ayant participé à l'essai était de 115 (90 hommes et 25 femmes), dont 70 provenant de Nairobi et 45 de Londres. L'âge des volontaires était compris entre 18 et 60 ans.

Le vaccin à ADN ou le placebo a été administré à 0 et 1 mois au niveau du deltoïde, suivi du vaccin MVA ou du placebo MVA à 5 et 8 mois (Tableau IX).

Le MVA a été administré à trois doses différentes (dose faible, dose moyenne, dose élevée) [79].

III.3.2.2. Méthodes d'évaluation

III.3.2.2.1. L'innocuité

Les réactions locales et systémiques ont été relevées : 30 minutes, 60 minutes et quelques jours après la vaccination.

III.3.2.2.2. L'immunogénicité

Les réponses TCD8 ont été mesurées par ELISPOT (IFN- γ).

Tableau IX : Protocole d'immunisation de l'essai IAVI-010 [79]

Groupes	Sujets vaccinés / Sujets placebo	IMMUNISATIONS (Mois)			
		(0)	et (1)	(5)	et (8)
		ADN Voie		MVA Voie	Dosage
Groupe n° I	12/3	IM		SC	DF
Groupe n° II	12/3	IM		IM	DF
Groupe n° III	18/3	IM		ID	DM
Groupe n° IV	12/3	IM		SC	DM
Groupe n° V	12/3	IM		IM	DM
Groupe n° VI	12/3	IM		SC	DE
Groupe n° VII	12/3	IM		IM	DE

SC : voie sous-cutanée, **IM** : voie intramusculaire, **ID** : voie intradermique

DF : dose faible, **DM** : dose moyenne, **DE** : dose élevée

III.3.3. Résultats

Au cours du suivi, 92% des volontaires ont terminé l'essai et 88% d'entre eux ont reçu quatre injections.

III.3.3.1. L'innocuité

Les réactions locales et systémiques rapportées étaient très faibles et dépendantes de la dose administrée $p=0,0007$.

La voie SC présente plus de désagrement que les autres voies d'administration (tableau X) [18].

III.3.3.2. L'immunogénicité

Les réponses immunes étaient rares et faibles.

III.3.4. Conclusion

La combinaison vaccinale a permis de démontrer l'innocuité du vecteur MVA, cependant les réactions immunes observées sont restées très faibles.

Tableau X : Réactions locales en relation avec la voie d'administration et le dosage du MVA.VIH.A (étude IAVI-010) [79]

		MVA.VIH.A		
		ID	IM	SC
VOIE D'ADMINISTRATION		Réactions sévères à modérées : 44,4%	Réactions sévères à modérées : 20%	Réactions sévères à modérées : 66,7%
	DOSE	DF	DM	DE
		Réactions sévères à modérées : 21,7%	Réactions sévères à modérées : 37,8%	Réactions sévères à modérées : 69,2%

SC : voie sous-cutanée, **IM** : voie intramusculaire, **ID** : voie intradermique

DF : dose faible, **DM** : dose moyenne, **DE** : dose élevée

III.4. Essai : AVEG 202/HIVNET 014

III.4.1. Présentation

L'essai est une combinaison de deux vaccins recombinants : le Canarypox ALVAC vCP205 et le rgp120/VIH-1 SF-2.

ALVAC-HIV vCP205 est un Poxvirus qui exprime les protéines du VIH-1 provenant d'une séquence peptidique Gag, d'une protéase, de la gp120 le tout lié à une portion transmembranaire de la gp41.

Le vaccin rgp120 est une protéine recombinante dérivée de la souche SF-2 du VIH-1 provenant de l'enveloppe virale, préparée dans les cellules ovariennes de hamster et émulsionnée avec un adjuvant (MF59) dans du tampon citrate [9, 10, 24, 25, 34].

Deux placebos ont été utilisés pour l'essai : le placebo ALVAC (constitué de glycoprotéines rabiques) et le placebo rgp120 (le MF59).

III.4.2. Méthodes

III.4.2.1. Protocole d'immunisation

Cet essai a été conduit chez 150 volontaires non infectés au VIH-1. La tranche d'âge des volontaires recrutés était de : 18 à 60 ans. Les volontaires ont été stratifiés selon le risque d'acquisition au VIH (risque d'infection élevé et risque d'infection faible) [44, 54].

Les sujets ont été randomisés en huit groupes (tableau XI).

III.4.2.2. Méthodes d'évaluation

III.4.2.2.1. L'innocuité

Les sujets ont été suivis après chaque injection et sur une période de deux ans.

III.4.2.2.2. L'immunogénicité

Les réponses T cellulaires ont été mesurées par la technique de relargage au chrome 51, et par ELISPOT sur PBMC.

La réponse humorale quant à elle a été mesurée par lymphoprolifération. Les prélèvements ont été effectués chez les individus avant l'immunisation et 14 jours après la vaccination [23, 35].

Tableau XI : Protocole d'immunisation de l'essai AVEG 202/HIVNET 014 [44]

GROUPES	M 0	M 1	M 3	M 6	M 9	M 12
T1 (n = 10)	C	C	C	C	gp120	gp120
T2 (n = 11)	C	C	C	C	C	C
T3 (n = 11)	C	C		C	gp120	gp120
T4 (n = 10)	C	C		C	C	C
T5 (n = 21)	C	C	C et gp120	C et gp120	C et gp120	C et gp120
T6 (n = 21)	C	C		C et gp120	C et gp120	C et gp120
T7 (n = 21)	C et gp120	C et gp120		C et gp120	C et gp120	C et gp120
T8 (n = 21)	C et gp120	C et gp120	C et gp120	C et gp120	C et gp120	C et gp120
Placebo (n = 24)	CP ou P ou CP et P	CP ou P ou CP et P	CP ou P ou CP et P	CP ou P ou CP et P	CP ou P ou CP et P	CP ou P ou CP et P

M = mois, C = Vaccin ALVAC VIH Vcp205, gp120 = Vaccin rgp120,
CP = placebo ALVAC, P = placebo rgp120.

III.4.3. Résultats

Il y a eu un bon suivi pendant l'essai (89% des participants ont terminé l'étude) [44].

III.4.3.1. L'innocuité

L'innocuité de la préparation était bonne.

Les réactions locales et systémiques (myalgies, maux d'estomac, douleurs au point d'injection, érythèmes et indurations) étaient nombreuses dans les groupes qui ont reçu la combinaison vaccinale simultanément (groupe T7 et T8) par rapport aux sujets qui ont reçu les vaccins de façon séquencée (T1, T3, T5, T6).

III.4.3.2. L'immunogénicité

Le vaccin a suscité des réponses T cytotoxiques (figure 7).

Les réponses cellulaires ont été plus fortes chez les sujets ayant reçu plusieurs injections du vaccin.

Les titres d'anticorps neutralisants évalués tout au long de l'essai étaient significativement plus élevés dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo. Les réponses les plus fortes ont été observées chez les sujets naïfs au Canarypox et dans les groupes ayant reçu le vaccin par stratégie prime boost (figure 8 et 9).

III.4.4. Conclusion

Les vaccins ont stimulés les deux branches de l'immunité.

Des taux de réponses élevés ont été rapportés.

L'amplitude des réponses était modulée par deux variantes à savoir : l'immunisation préexistante au Canarypox et la stratégie d'immunisation.

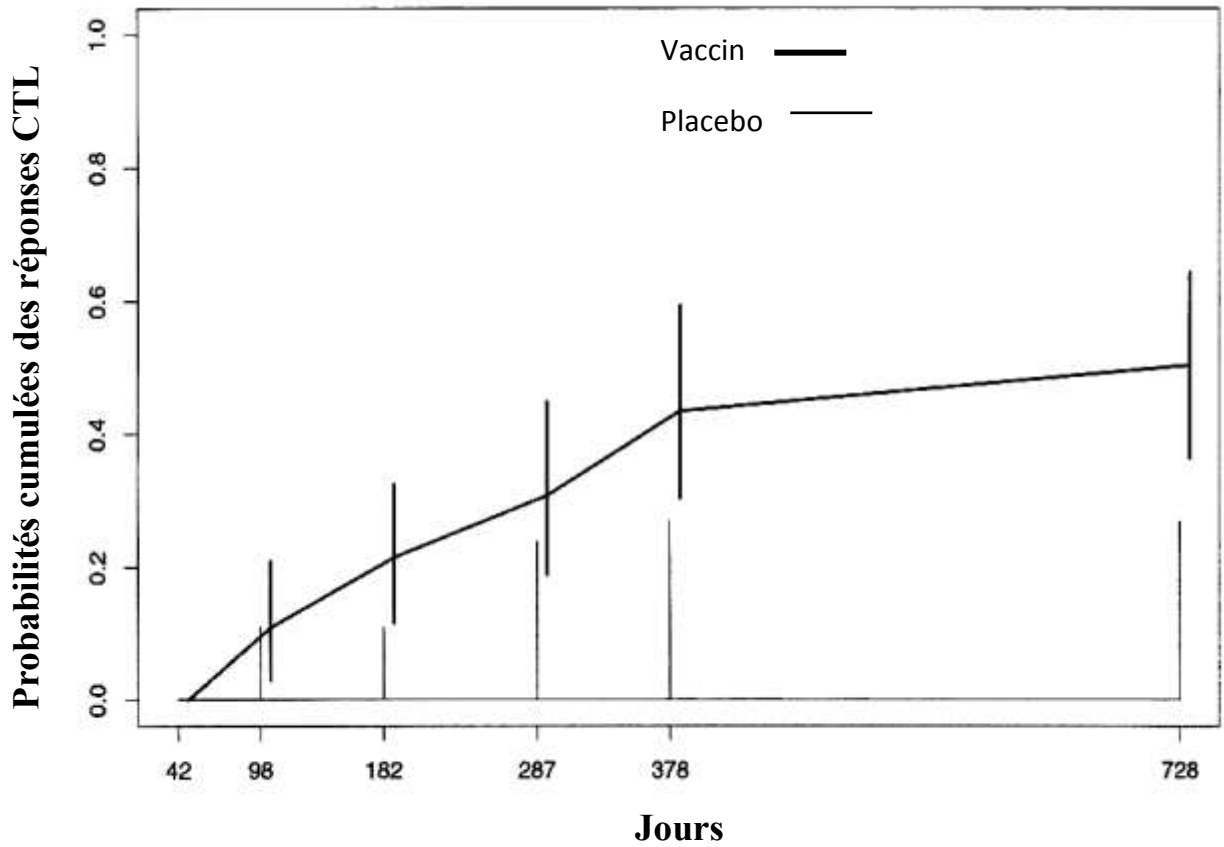


Figure 7 : Comparaison des réponses T cytotoxiques entre vaccin et placebo (étude AVEG 202/HIVNET 014) [44]

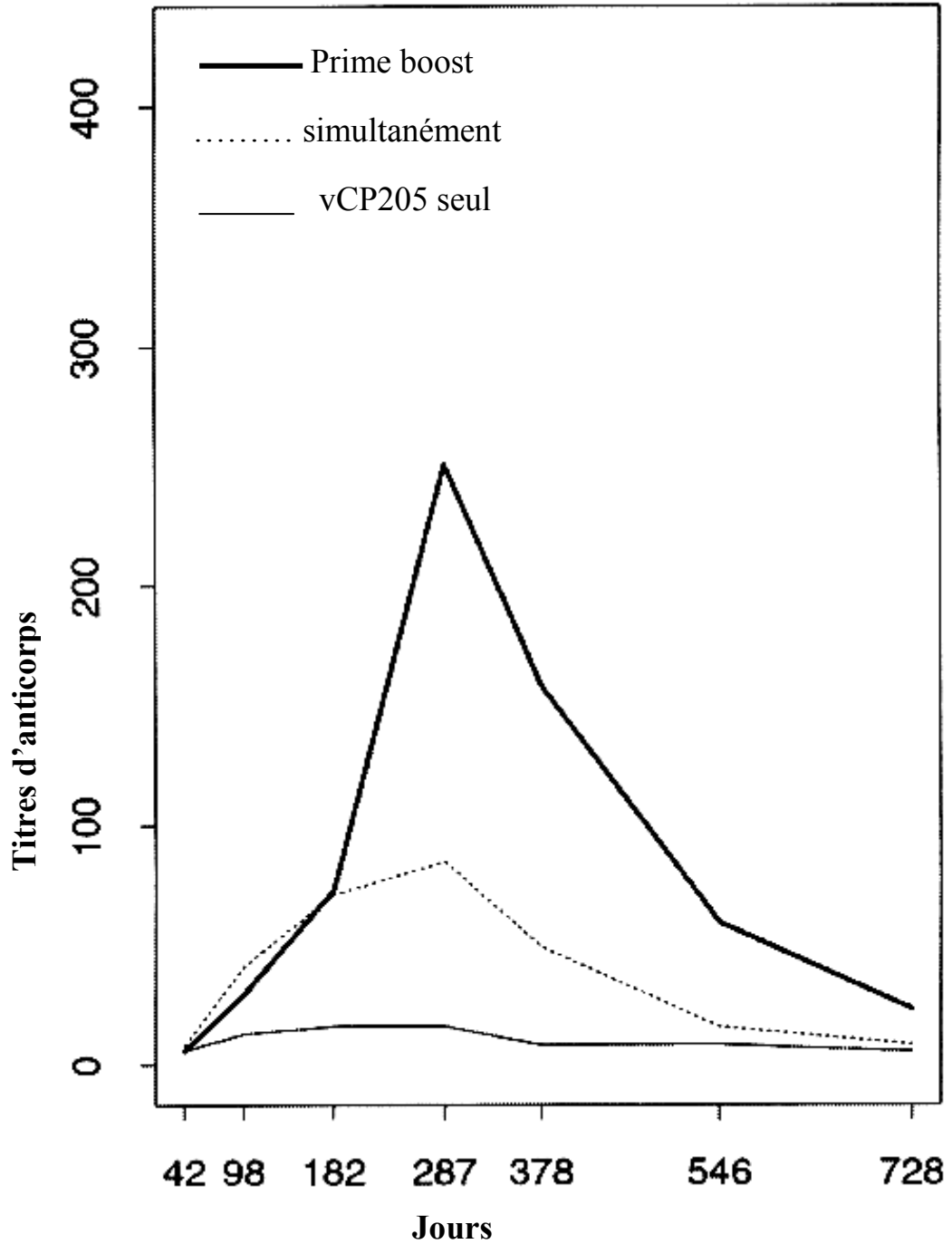


Figure 8: Titres d'anticorps en fonction de la stratégie d'administration du vaccin (étude AVEG 202/HIVNET 014) [44]

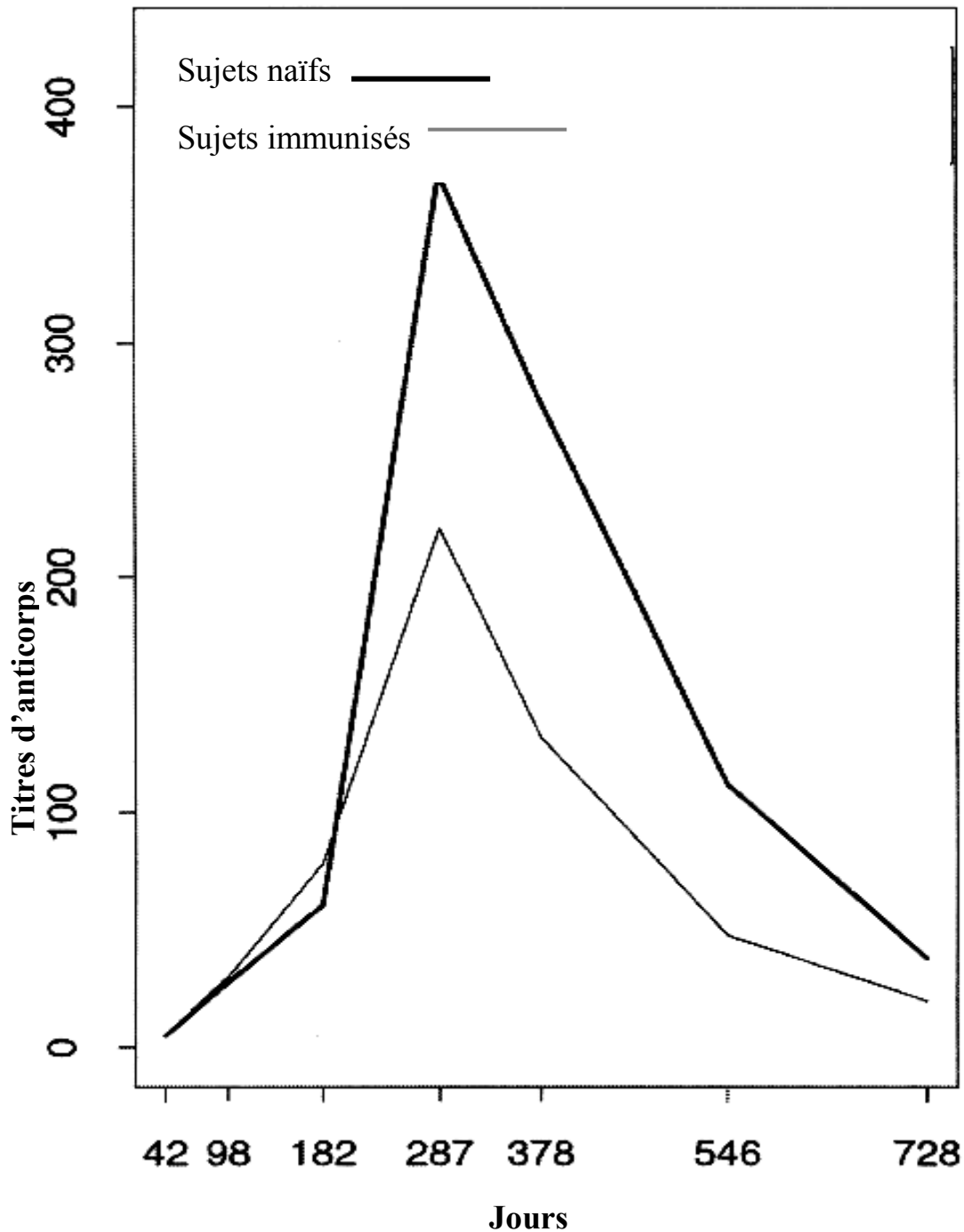


Figure 9 : Titres d'anticorps évalués après une stratégie prime boost dans deux sous-populations d'individus immunisés au vCP205 et naïfs au vCP205 (étude AVEG 202/HIVNET 014) [44]

III.5. Essai : HVTN 502/Merck 023

III.5.1. Présentation

Le prototype MRKAd5 est un vaccin à antigènes recombinants.

Il est aussi appelé vaccin trigénique parce qu'il est constitué de trois gènes: le gène Gag (souche CMA-1), le gène Pol (souche III B) et le gène Nef (souche JR-FL). Ces séquences génétiques sont véhiculés par un vecteur viral qui est un Adénovirus de type 5 (Ad5).

L'essai s'est effectué sur un plus grand échantillon et a fait l'objet de phase IIb.

Le placebo utilisé pour l'essai était une dilution du vaccin sans vecteur Ad5.

III.5.2. Méthodes

III.5.2.1. Protocole d'immunisation

L'essai a été effectué sur plusieurs sites : Etats-Unis, Caraïbes, Pérou, Canada et Australie [49, 87].

Les volontaires au nombre de 3000 personnes (hommes et femmes) ont été randomisés en deux groupes distincts en fonction de l'immunisation préexistante à l'Adénovirus de type 5 ($200 \leq \text{titres d'anticorps anti-Ad5} < 200$) (figure 10). L'âge des participants était compris entre 18 et 45 ans tous séronégatifs le jour de l'essai et ayant des comportements à risque.

Les volontaires ont reçu trois doses du vaccin MRKAd5 gag/pol/nef ou le placebo le premier jour de l'essai, un mois plus tard, puis deux ans après la première injection.

III.5.2.2. Méthodes d'évaluation

III.5.2.2.1. L'innocuité

Les sujets ont été suivis pendant deux ans.

III.5.2.2.2. L'immunogénicité

Les réponses TCD8 ont été évaluées par ELISPOT (Inf γ).

Les réponses TCD4 ont été mesurées par marquage de cytokines intracellulaires.

III.5.2.2.3. Efficacité vaccinale

Pour mesurer l'efficacité vaccinale, la détermination de la charge virale a été effectuée trois mois après le diagnostic de l'infection [14].

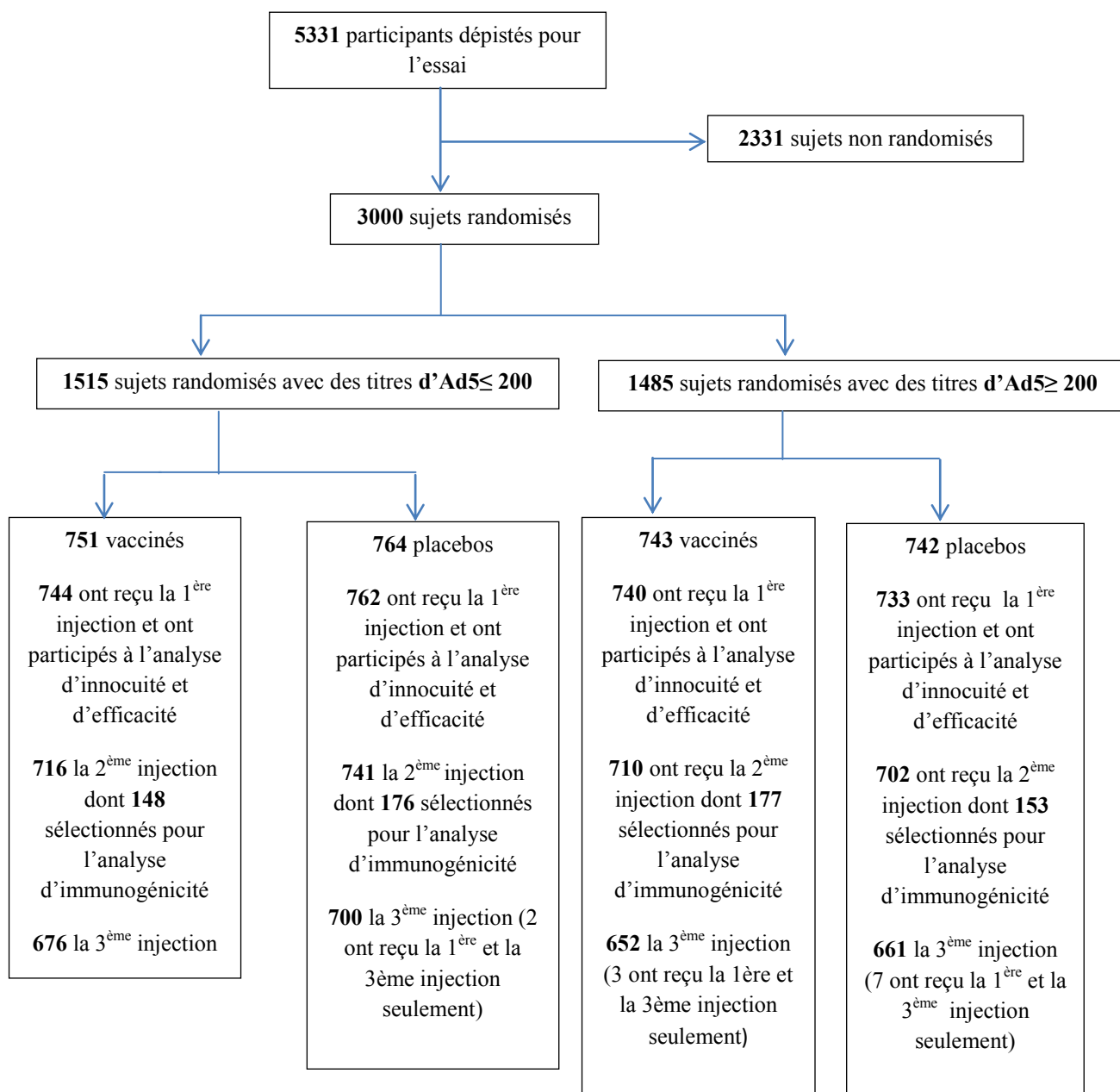


Figure 10 : Présentation de l'essai Step [15]

III.5.3. Résultats

III.5.3.1. L'innocuité

Le vaccin a été bien toléré.

Les effets relevés (douleurs au point d'injection) n'étaient pas liés au vaccin.

III.5.3.2. L'immunogénicité

L'exploitation des données recueillies a permis de montrer la présence de cellules immunocompétentes de types cellulaires dirigées contre le produit de plusieurs gènes Gag, Pol, Nef. L'amplitude des réponses comme indiquée par les titres géométriques, était plus élevée pour le gène Pol au niveau des réponses TCD8, tandis que pour les TCD4 les titres étaient plus élevés pour le Gag.

La présence des anticorps anti-Ad5 chez les sujets vaccinés, préalablement immunisés au vecteur, constitue un facteur limitant la réponse immunologique. En effet, les réponses étaient plus importantes dans les groupes ayant des titres d'anticorps anti-Ad5 très faibles (tableau XII) [15, 68].

III.5.3.3. Efficacité vaccinale

Dans l'ensemble, les taux d'infection au VIH étaient plus élevés chez les sujets à sérologie Ad5 +, comparés aux sujets naïfs ayant reçu le vaccin (tableau XII et figure 11).

Les sujets vaccinés et non circoncis étaient quatre fois plus exposés à l'infection à VIH que ceux ayant reçu le placebo. Par ailleurs, chez les sujets placebo circoncis et non circoncis, on ne remarque aucune différence au niveau des taux d'infection.

Le risque d'infection chez les hommes non circoncis était plus élevé que le risque d'infection chez les hommes ayant une immunité élevée contre l'Ad5.

Chez les sujets qui ont été infectés, les taux d'ARN étaient semblables entre les vaccinés et les placebos ($4,61 \log_{10}$ versus $4,41 \log_{10}$ copies/ml, $p=0,66$) (figure 12) [15, 68].

III.5.4. Conclusion

Au cours de l'essai, de fortes réponses cellulaires ont été décelées, cependant les facteurs comme : l'immunisation au vecteur viral (adénovirus) et la circoncision semblent moduler les réponses.

Le vaccin n'a montré aucun effet protecteur et aucune réduction au niveau de la charge virale.

Tableau XII : Taux de réponses T cellulaires et titres moyens chez des sujets vaccinés de sexe masculin (essai Step) [68].

	Titre d'Ad5 ≤18		Titre d'Ad5 >18		Titre d'Ad5 ≤200		Titre d'Ad5 >200	
	Cas (GM) n=15	Non Cas (GM) n=95	Cas (GM) n=23	Non Cas (GM) n=221	Cas (GM) n=23	Non Cas (GM) n=143	Cas (GM) n=15	Non Cas (GM) n=173
Gag	73%(516)	75%(301)	57%(216)	60%(173)	70%(410)	76%(260)	53%(193)	54%(168)
Pol	73%(875)	73%(541)	43%(335)	52%(260)	61%(686)	73%(463)	47%(292)	47%(241)
Nef	73%(374)	67%(275)	57%(210)	57%(166)	70% (358)	70%(237)	53%(165)	51%(163)
≥1 Ag	73%	83%	70%	73%	74%	86%	67%	68%
≥2 Ag	73%	74%	52%	57%	65%	75%	53%	51%
≥3 Ag	73%	58%	35%	39%	61%	58%	33%	34%

GM= titre géométrique moyen, Ag = antigène, cas = malade (VIH +), non cas = non malade (VIH -)

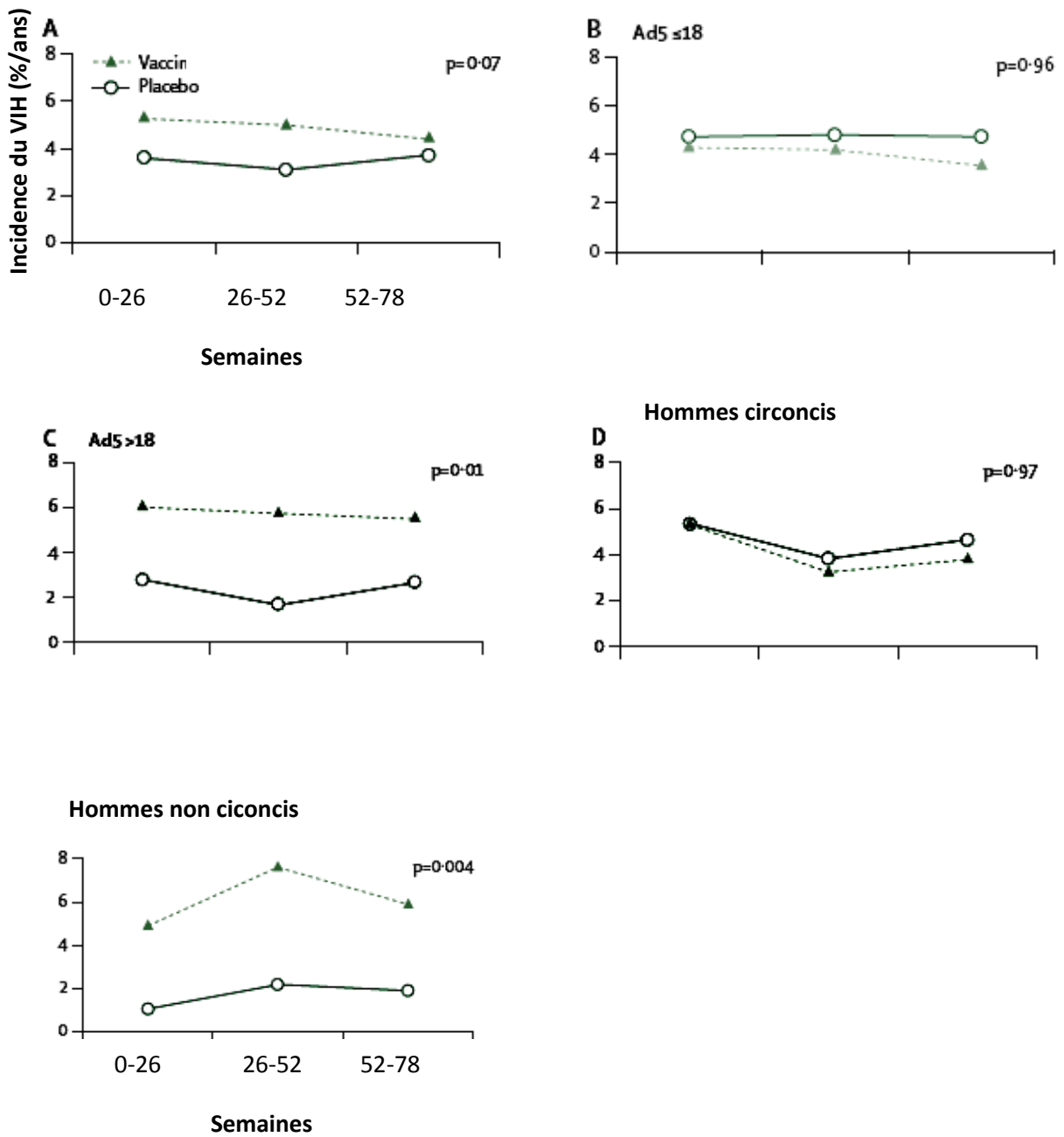
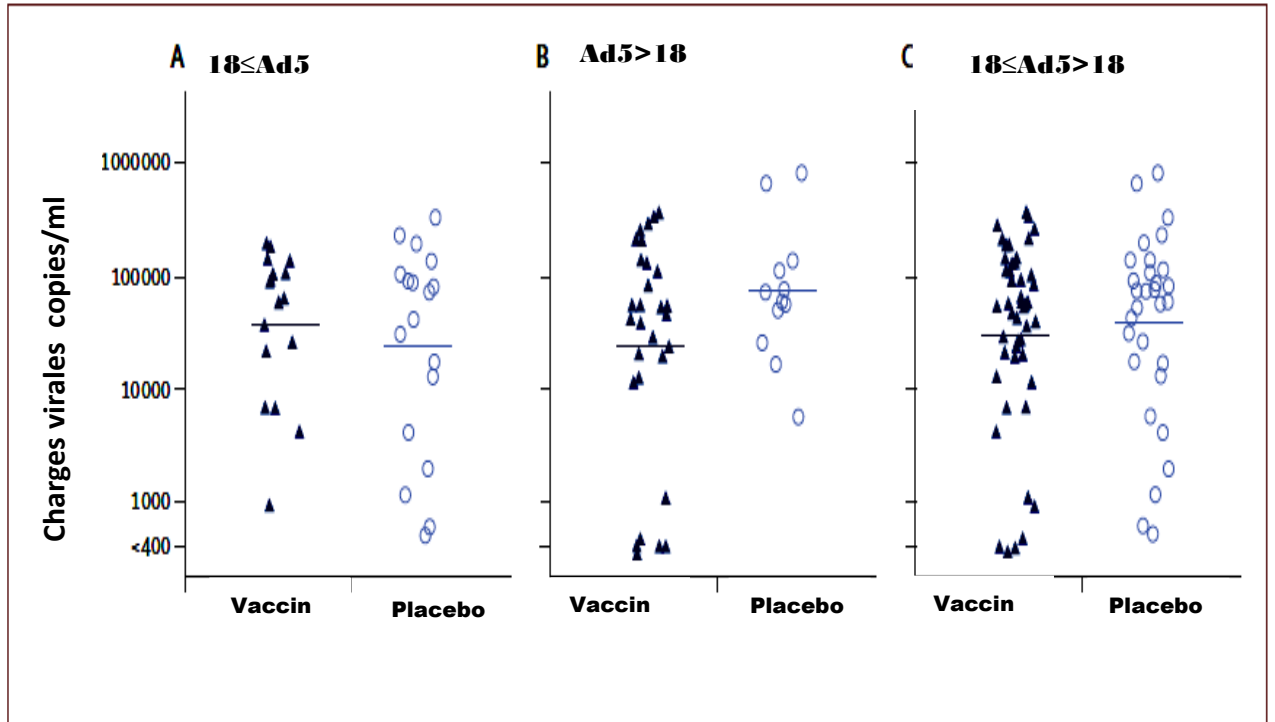


Figure 11 : Taux d'incidence du VIH (%)
(essai Step) [15]



Fig

Placebo

IV. LES ESSAIS DE PHASE III

Trois prototypes sont arrivés en phase III : ce sont VAX 004, VAX 003, et RV144 (tableau XIII).

Tableau XIII : Vaccins évalués en phase III

TYPES DE VACCINS	NOM DE L'ESSAI	NOM DU PROTOTYPE	PAYS	ANNEE	NOMBRE DE VOLONTAIRES
PROTEINE	VAX 004	AIDSVAX B/B	Canada, Porto-Rico, USA	1998	5 400
PROTEINE	VAX 003	AIDSVAX B/E	Thaïlande	1999	2 500
VECTEUR POXVIRUS / PROTEINE	RV 144	ALVAC-HIV vCP1521 / AIDSVAX gp120 B/E	Thaïlande	2003	16 403

IV.1. Essai : VAX 004

IV.1.1. Présentation

Le prototype AIDSVAX de sous type B/B a été fabriqué au moyen de protéines issues du génie génétique conçues pour être similaires à la protéine gp120.

Le vaccin se composait de deux sous unités rgp120 d'enveloppe dérivées du sous type B MN et GNE8 du VIH-1 (300µg de chaque sous unités adsorbées sur 600µg d'alun)[13].

L'essai était randomisé en double aveugle avec comme échantillon de contrôle le groupe placebo constitué d'alun.

IV.1.2. Méthodes

IV.1.2.1. Protocole d'immunisation

L'essai a été effectué chez des participants de 18 à 62 ans sains, en bonne santé.

Les sujets recrutés étaient au nombre de 7185 dont 5403 admissibles (5095 hommes et 308 femmes). Tous ayant des comportements à hauts risques d'infection au VIH-1 [48]. Les volontaires ont été randomisés, pour recevoir le vaccin ou le placebo administré 7 fois par voie intramusculaire pendant deux ans et demi, aux mois : 0, 1, 6, 12, 18, 24, et 30 (figure 13) [36].

IV.1.2.2. Méthodes d'évaluation

IV.1.2.2.1. L'innocuité

Les volontaires ont été suivis après chaque injection selon le programme d'immunisation, jusqu'à 36 mois après la dernière injection. Les événements indésirables ont été relevés à chaque étape du protocole et durant la période de suivi.

IV.1.2.2.2. L'immunogénicité

La réponse humorale a été évaluée grâce à une série de huit essais, dont sept tests ELISA et un essai cytopathogène [41, 80].

Les réponses de type TCD8+ spécifiques ont été détectés par lymphoprolifération et marquage de cytokine intracellulaire.

IV.1.2.2.3. Efficacité vaccinale

Le dépistage du VIH a été effectué par le test ELISA et confirmé par WB. La date de l'infection a été estimée par le test d'amplification des acides nucléiques ou Nucleic Acid-based amplification Testing (NAT) [41, 80]. La numération du taux de CD4 a été évaluée sur deux ans chez tous les infectés.

L'efficacité vaccinale était définie par la formule :

$$VE = (1 - \text{risque relatif d'infection}) \times 100\%$$

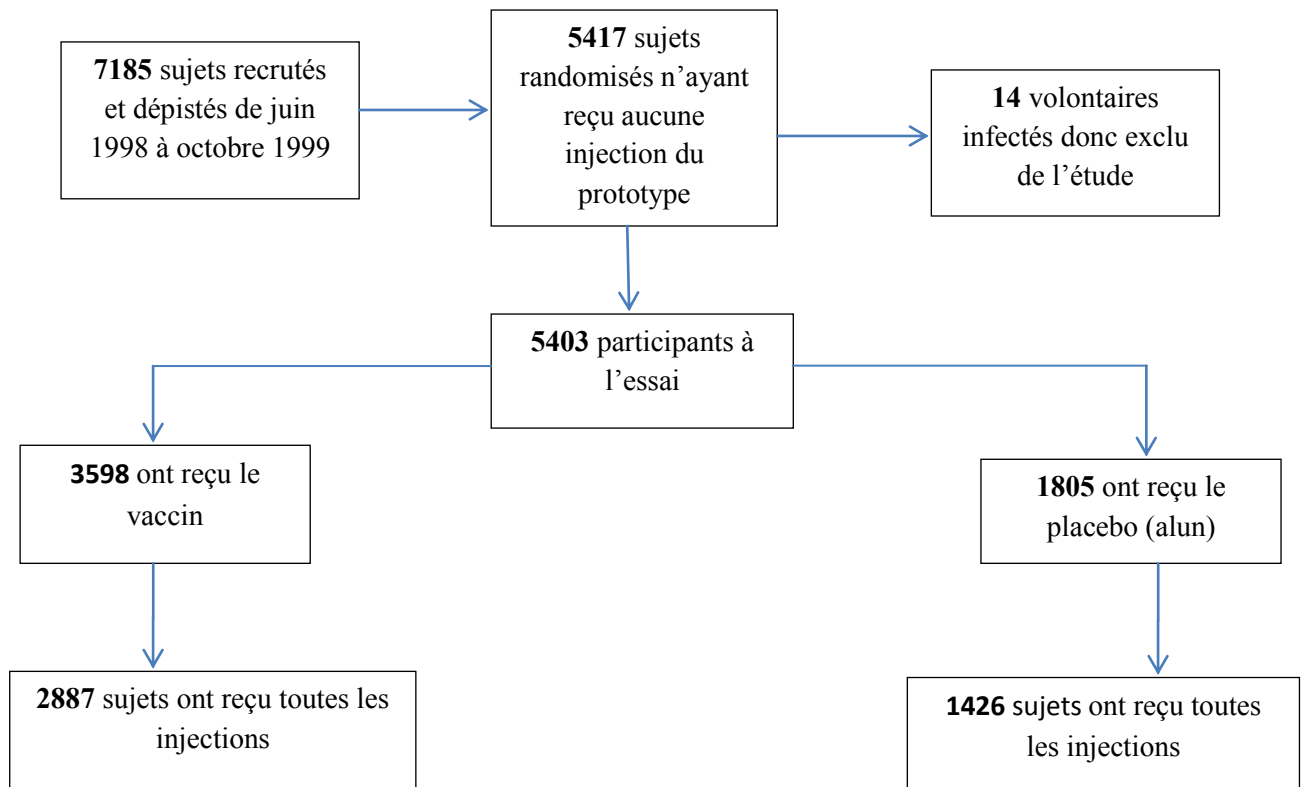


Figure 13 : Schéma de l'essai VAX 004 [36]

IV.1.3. Résultats

IV.1.3.1. L'innocuité

Le suivi était excellent.

Le vaccin a été bien toléré, la plupart des effets relevés étaient : des œdèmes, des indurations, des nodules sous-cutanées. Dans le groupe placebo, ces effets étaient pratiquement inexistantes.

IV.1.3.2. L'immunogénicité

De fortes réponses à anticorps anti-rgp120 (MN/GNE8, GNE8 V2, MN V2, GNE8 V3, MN V3, MN neutralisant, MN et GNE8 bloquant la liaison au CD4) ont été obtenues chez les vaccinés. Cependant le groupe des sujets vaccinés non infectés a présenté des

taux d'anticorps anti-GNE8 CD4 et GNE8 V3 plus élevés que dans le groupe vacciné infecté respectivement $p = 0,0045$ et $p = 0.031$ (test de Wei- Johnson).

De rares réponses T cellulaires dirigées contre la protéine Env ont été rapportées (tableau XIV) [32, 59].

IV.1.3.3. Efficacité vaccinale

Les taux d'infection entre groupe vacciné et groupe placebo étaient similaires durant les 36 mois de suivi (6,7% chez 3598 des sujets vaccinés et 7% chez 1805 placebo) avec VE estimé à 6% (IC_{95%} [-17- 24] ; $p= 0,59$) [41].

IV.1.4. Conclusion

Malgré l'induction d'une réponse immune à caractère humorale, le vaccin n'a présenté aucun effet protecteur.

**Tableau XIV : Réponses cellulaires spécifiques anti-env
(étude VAX 004) [59]**

	REPONSE CD8 N= 87	REPONSE CD4 N= 94
SUJETS NON INFECTES	7/64 (10,9%)	6/63 (9,5%)
SUJETS INFECTES	8/23 (34,8%)	7/31 (22,6%)

IV.2. Essai : VAX 003

IV.2.1. Présentation

Le prototype AIDS VAX B/E est un vaccin constitué de deux protéines recombinantes d'enveloppe de la gp120 du VIH-1 (rgp120) [11, 12, 38, 67].

Ces deux protéines proviennent :

- du sous-type B chaîne (MN) dépendant du CXCR4
- du sous-type CRF01_AE (A244) dépendant du CCR5.

IV.2.2. Méthodes

IV.2.2.1. Protocole d'immunisation

La population d'étude provenait de 17 cliniques de désintoxication à Bangkok en Thaïlande. Les volontaires étaient recrutés en fonction de plusieurs critères :

- séronégatifs avant le début de l'essai
- être ancien usager de drogue injectable
- les femmes enceintes et allaitantes étaient exclues de l'essai.

L'âge des volontaires était compris entre 20 et 60 ans. Les sujets étaient randomisés pour recevoir le vaccin ou le placebo en 7 injections par voie intramusculaire, pendant trois ans aux mois : 0, 1, 6, 12, 18, 24 et 36 (figure 14) [82].

IV.2.2.2. Méthodes d'évaluation

IV.2.2.2.1. L'innocuité

Les volontaires ont été suivis à chaque injection selon le programme d'immunisation jusqu'à 36 mois après la dernière injection.

IV.2.2.2.2. L'immunogénicité

La détermination des anticorps vaccinaux a été effectuée par technique ELISA à la dernière immunisation et deux semaines après, ce sont:

- les anticorps bloquant la liaison d'A244 au corécepteur du CD4

- Les anticorps anti-A244 V2
- les anticorps anti-A244 V3
- les anticorps anti-gp120 MN /A244
- les anticorps neutralisants MN [81]

IV.2.2.2.3. Efficacité vaccinale

A chaque visite et cela sur deux ans, la charge virale a été mesurée par RT-PCR et la numération des cellules CD4 par cytométrie de flux.

L'efficacité vaccinale a été définie comme étant :

$$VE = (1 - \text{risque relatif d'infection}) \times 100\%.$$

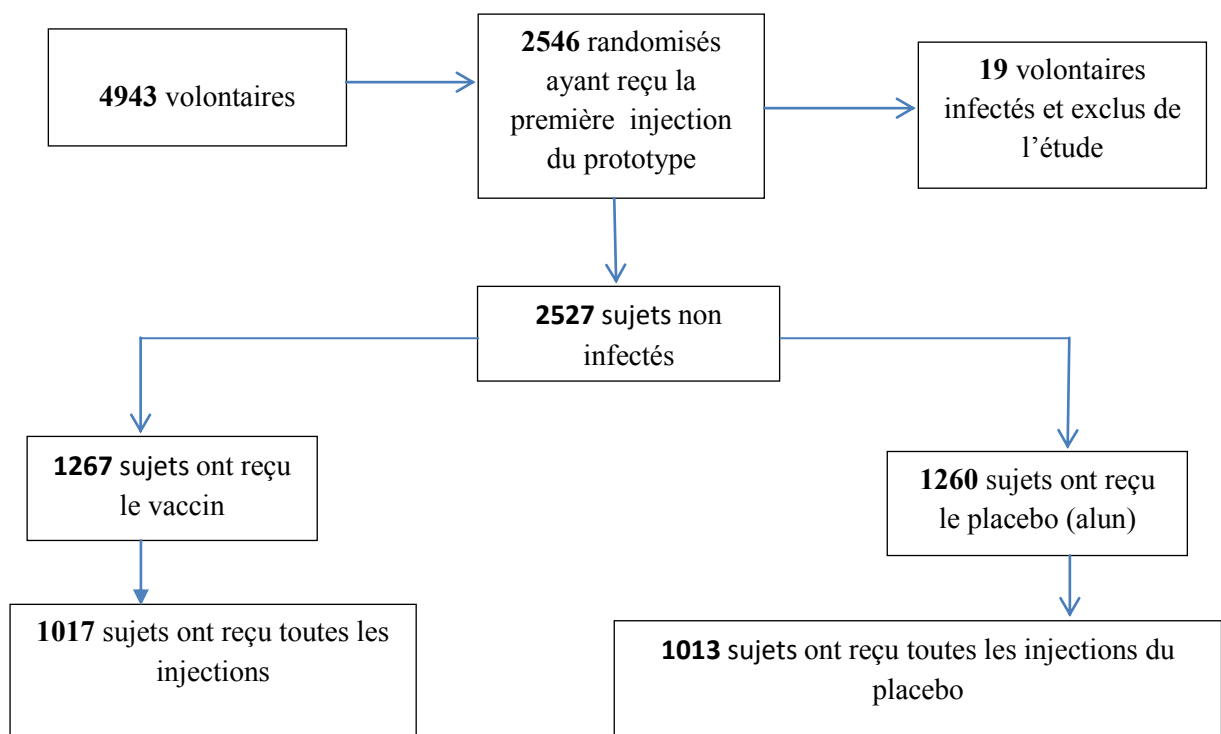


Figure 14 : Schéma de l'essai VAX 003 [82]

IV.2.3. Résultats

IV.2.3.1. L'innocuité

Il n'y a pas eu de différence entre les effets répertoriés chez les sujets vaccinés et le placebo. Ce sont pour la plupart des douleurs au point d'injection chez 902 (71,0%) vaccinés et 830 (65,7%) placebo.

Ces réactions étaient dues à l'usage de drogues injectables.

IV.2.3.2. L'immunogénicité

De forts taux de réponses à anticorps (A244 V2, A244 V3, A244 lié au CD4 et la souche MN neutralisant) ont été remarqués, cependant ces titres n'étaient pas différents de ceux relevés dans le groupe placebo ($p > 0,2$).

IV.2.3.3. Efficacité vaccinale

Le taux d'incidence était de 3,4 infections / 100 personnes-année ($IC_{95\%}$ [3,0 – 3,9] infections / 100 personnes- année). Avec 8,4% dans le groupe vacciné et 8,3% dans le groupe placebo correspondant à une incidence cumulée de 8,4% (tableau XV).

La protection déterminée par l'efficacité vaccinale était estimée à 0,1% ($IC_{95\%}$ [-30,8 – 23,8] ; $p=0,99$). Les taux d'infection entre le groupe vacciné et le groupe placebo étaient pratiquement similaires (Figure 15).

Aucune différence n'a été remarquée au niveau de charge virale.

IV.2.4. Conclusion

Le vaccin n'a montré aucun effet protecteur.

Tableau XV : Taux d'incidence cumulé pour le VIH-1
(étude VAX 003) [82]

	Vaccin (n= 1267) Sujets infectés/échantillon (%)	Placebo (n= 1260) Sujets infectés/échantillon (%)	Total (N= 2527)
SEXE			
Hommes	100/1191 (8,4)	101/1170 (8,6)	201/2361 (8,5)
Femmes	6/76 (7,9)	4/90 (4,4)	10/166 (6,0)
AGE			
≤ 25 ans	56/601 (9,3)	50/633 (7,9)	106/1234 (8,6)
> 25 ans	50/666 (7,5)	55/627 (8,8)	105/1293 (8,1)
NIVEAU D'ETUDE			
En dessous du primaire	3/57 (5,3)	6/70 (8,6)	9/127 (7,1)
Niveau primaire	33/358 (9,2)	34/344 (9,9)	67/702 (9,5)
Niveau secondaire	47/576 (8,2)	48/592 (8,1)	95/1168 (8,1)
Enseignement professionnel / collège	23/276 (8,3)	17/254 (6,7)	40/530 (7,5)
COMPORTEMENT			
Faible risque	43/605 (7,1)	38/595 (6,4)	81/1200 (6,8)
Haut risque	63/662 (9,5)	67/665 (10,1)	130/1327 (9,8)

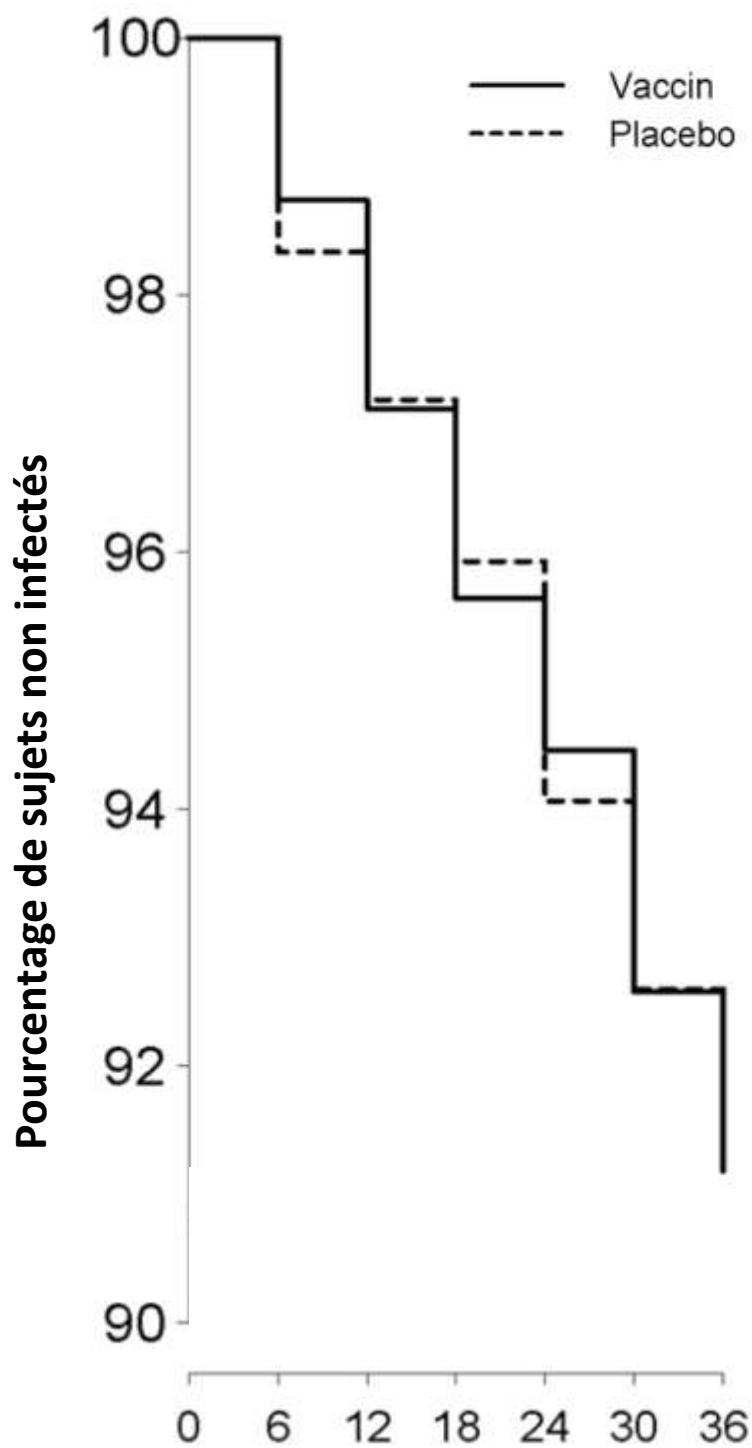


Figure 15 : Estimation du taux d'infection cumulé (étude VAX 003) [82]

IV.3. Essai : **Thaï (RV144)**

IV.3.1. Présentation

L'essai Thaï est une combinaison de deux vaccins : ALVAC-HIVvCP1521 et AIDSVAX B/E.

L'ALVAC-HIVvCP1521 est un vaccin à vecteur vivant recombinant, exprimant les antigènes gag/protéase de clade B (souche LAI) du VIH ainsi que l'enveloppe gp120 de clade E associé à la partie transmembranaire de la gp41 de la souche LAI.

L'AIDSVAX B/E est un vaccin constitué de deux protéines recombinantes de l'enveloppe virale du VIH-1 l'un de clade B (isolat MN) et l'autre de clade E (isolat CM244) associé à 600µg d'alun [63, 73].

Le placebo était constitué d'une solution saline (0,4%) contenant le stabilisateur du virus à la place de l'ALVAC (placebo ALVAC), et 600µg d'alun à la place de l'AIDSVAX (placebo AIDSVAX).

IV.3.2. Méthodes

IV.3.2.1. Protocole d'immunisation

Cet essai a été réalisé sur 16402 volontaires ayant entre 18 et 30 ans, séronégatifs le jour du démarrage de l'essai. Les sujets ont été recrutés parmi plus de 60 000 candidats, habitant les régions de Chon Buri et Rayong, dans le Sud-Est de la Thaïlande.

Ces deux régions connaissent une grave épidémie de sida depuis la fin des années 1980, avec un taux de prévalence particulièrement élevé, majoritairement causé par les sous-types B et E du VIH-1.

Les participants, pour la plupart hétérosexuels et sans comportements à risques, ont été répartis en 2 groupes : le groupe vacciné (8197) et le groupe placebo (8198).

Les injections primaires « prime » ont consisté à administrer l'ALVAC ou le placebo-ALVAC aux semaines : 0, 4, 12 et 24.

Les injections d'amplifications « boost » ont consisté à administrer AIDSVAX ou placebo-AIDSVAX aux semaines 12 et 24 [89].

IV.3.2.2. Méthodes d'évaluation

IV.3.2.2.1. L'innocuité

Les effets ont été recensés trois jours après chaque injection.

IV.3.2.2.2. L'immunogénicité

Les essais ont été réalisés sur PBMC au cours du protocole d'immunisation après chaque injection (0, 4, 12 et 24 semaines), 6 mois après la dernière injection et chaque année pendant trois ans.

Les réponses T ont été révélées par ELISPOT et par marquage de cytokine intracellulaire.

Les réponses à anticorps ont été déterminées par lymphoprolifération [27, 39, 73, 83, 97].

IV.3.3. Résultats

IV.3.3.1. L'innocuité

La plupart des réactions locales et systémiques (érythèmes, douleurs au point d'injection, indurations, nausées) liées au vaccin ont disparu trois jours après la vaccination.

Les réactions les plus sévères (rash cutané, urticaires, arthralgies et myalgies généralisés) ont été similaires dans les deux groupes.

IV.3.3.2. L'immunogénicité

La vaccination a induit des réponses spécifiques anti-VIH (réponses humorales et cellulaires). Elles étaient beaucoup plus élevées dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo avec une prédominance pour les réponses humorales. Les réponses cellulaires sont restées faibles (tableau XVI).

Des différences significatives ont été observées au niveau des réponses cellulaires dirigées contre l'enveloppe et les antigènes gp120 et p24 (32% des vaccinés contre 2% des placebos). Cependant les personnes vaccinées ont présenté très peu de réponses

cellulaires anti-gag. Par ailleurs, tous les vaccinés (99%) ont produit des anticorps anti-Env et plus de la moitié des anticorps anti-Gag, mais ceux-ci s'avèrent être des anticorps peu actifs [89].

Les derniers résultats publiés en 2012 ont montré qu'il existait des anticorps de type IgG spécifiques à une région particulière de l'enveloppe virale (V1V2).

La présence de ces anticorps spécifiques anti-Env étaient associés à des taux d'infection plus faibles chez les vaccinés, et les taux d'anticorps IgG étaient inversement proportionnels au taux d'infection (figure 16) [50, 91].

IV.3.3.3. Efficacité vaccinale

Les résultats tendent à montrer que la protection offerte diminue avec le temps. En effet, les courbes d'infection des groupes vaccinés et placebo après la vaccination, suivent un tracé parallèle et ont tendance à se stabiliser dans le temps (figure 17).

L'analyse de l'efficacité a montré 31,2 % (IC_{95%} [1,1-52,9]) ; p = 0,04, de protection dans le groupe vacciné.

Il n'y a pas eu de différence significative entre la charge virale dans le groupe vacciné et le groupe placebo. La valeur était de 4,30 log₁₀ copies par millilitre et 4,20 log₁₀ copies par millilitre respectivement (p=0,24 déterminé par le test de WILCOXON).

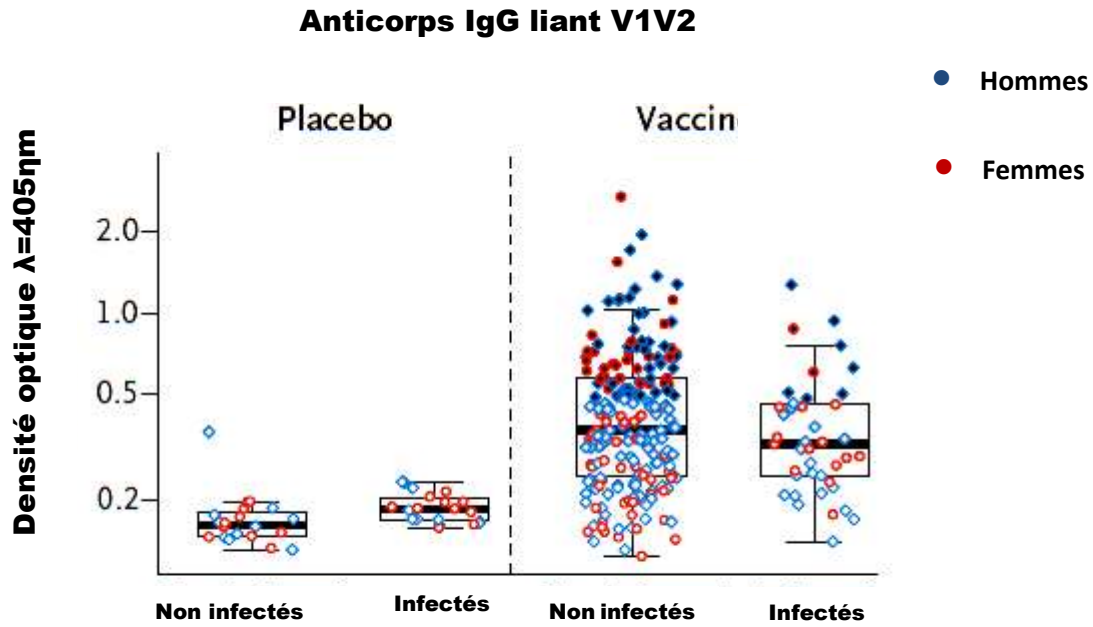
IV.3.4. Conclusion

Bien que le vaccin offre une protection modeste contre l'infection, il n'a eu aucun impact sur le développement de la maladie chez les personnes vaccinées qui ont été infectées.

L'immunogénicité générale est restée faible.

Tableau XVI : Analyse de l'immunogénicité (essai Thaï) [89]

REPONSES	VACCIN	PLACEBO
ELISPOT		
Gag	13/156 (8,3)	3/41 (7,3)
Env	25/157 (15,9)	3/41 (7,3)
Gag et Env	31/157 (19,7)	3/41 (7,3)
Marquage cytokine intracellulaire		
CD8 Gag	11/144 (7,6)	4/56 (7,1)
CD8 Env	16/144 (11,1)	8/56 (14,3)
CD4 Gag	2/144 (1,4)	0/56
CD4 Env	49/144 (34,0)	2/56 (3,6)
Anticorps liants		
Gp120 MN	140/142 (98,6)	0/58
Gp120 A244	140/142 (98,6)	0/58
P24	74/142 (52,1)	0/58
Lymphoprolifération		
Gp120 MN	62/71 (87,3)	5/25 (20,0)
Gp120 A244	64/71 (90,1)	4/25 (16,0)
P24	35/71 (49,3)	4/25 (16,0)



	Faible	moyenne	forte
Vaccinés non infectés	32,2	32,2	35,6
Vaccinés infectés	39,0	39,0	22,0

Figure 16 : Réponses à anticorps de type IgG chez les sujets vaccinés infectés et non infectés (essai Thaï) [50]

Dans cette analyse statistiquement significative, le taux d'infection à VIH augmente plus rapidement dans le groupe placebo.

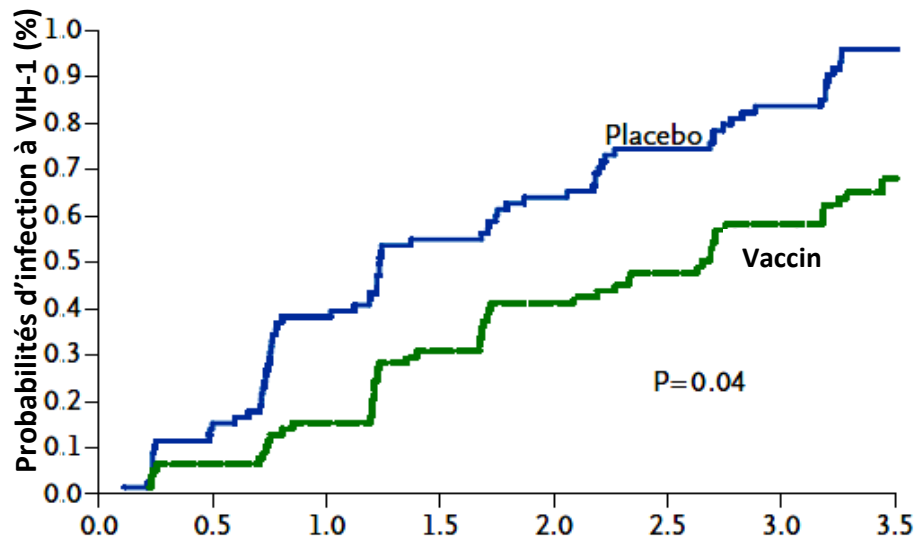


Figure 17 : Taux d'infection chez les sujets vaccinés Vs sujets placebo (essai Thai) [89]

V. LES ESSAIS EN COURS

Ce sont essentiellement des essais de phase I et II, dont les résultats ne sont pas encore publiés. Ce sont des essais réalisés à partir de prototypes déjà évalués mais avec des variantes au niveau : des vecteurs, du site d'étude et du protocole d'immunisation [53, 56, 70, 74].

Les essais de phase I sont présentés à l'annexe 4.

Le tableau XVII présente les essais de phase II.

Tableau XVII : Essais de phase II en cours

STRATEGIES	NOM DE L'ESSAI	NOM DU PROTOTYPE	SOUCHE VIH	PAYS	PERIODE	NOMBRES DE VOLONTAIRES
ADN/VECTEUR POXVIRUS	HVTN 205	pGA2/JS7 DNA/MVAHIV62	B	Pérou, USA	2009-2012	225
ADN/VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 505	VRC-HIVDNA016- 00-VP/ VRC-HIVADV014- 00-VP	A, B, C	USA	Depuis 2009 (Fin pour 2015)	2200
VECTEUR POXVIRUS/ PROTEINE	RV 305	ALVAC-HIV vCP1521/AIDS VAX B/E	B, E	Thaïlande	2012-2013	162

DISCUSSION

I. LES ESSAIS CLINIQUES

La découverte d'un vaccin contre le VIH devient de plus en plus pressante, car on estime que plus de 60 millions de personnes ont été infectées par le VIH à travers le monde, depuis le début de l'épidémie. Les taux de nouvelles infections sont en baisse (2,5 millions en fin 2011) mais restent cependant toujours élevés, surtout dans les pays en voie de développement.

La priorité de la mise au point d'un vaccin est donc évidente si l'on veut contrôler l'épidémie. Si les mesures de prévention semblent efficaces dans les pays où elles sont appliquées, elles sont loin d'être appliquées partout et n'empêchent pas la progression de l'épidémie, en particulier en Asie, en Europe de l'Est et en Afrique Subsaharienne. Seul le vaccin aura un réel impact sur cette pandémie.

I.1. Les stratégies vaccinales

L'approfondissement des connaissances sur le mécanisme de la multiplication virale du VIH, a permis d'embrasser plusieurs approches dans la recherche vaccinale.

Les premières approches ont consisté à mettre au point une immunité complètement stérilisante, visant à établir un vaccin prophylactique à anticorps neutralisant. La mise au point de ces vaccins, basés sur la stimulation de l'immunité à médiation humorale a été très critiquée, puisqu'on ne pouvait exclure l'hypothèse de possible cas de reversion.

Ces stratégies dites anciennes n'ont pas abouti.

D'autres stratégies ont été développées, définissant ainsi de nouveaux modes de production de vaccins. Cependant, la pratique vaccinale au moyen de ces nouvelles stratégies n'a montré aucune protection dans l'ensemble des prototypes testés.

Les investigations mises en place ont donc changé d'orientation. On parle de vaccin thérapeutique. Dans ce type de conception, on cherche à contenir l'infection en stimulant l'immunogénicité cellulaire (cas du BCG). Ce sont des stratégies « du tout CD8 » cependant limitées par deux éléments:

- les cellules CD8 ne font en effet qu'éliminer des cellules infectées mais n'empêchent pas la pénétration du virus

- De plus l'induction de cellules CD8 nécessite des vaccins vivants ou des fragments d'ADN nu codant pour les antigènes vaccinaux ou des peptides.

A ce jour, toutes les combinaisons basées sur la stimulation isolée des deux branches de l'immunité, ont donné des résultats médiocres. Des formulations ont donc été effectuées afin de stimuler les deux branches de l'immunité : c'est "l'ère du prime boost", qui consiste à provoquer une première immunisation à l'aide d'un vaccin, puis une deuxième avec un second vaccin différent dirigé contre les mêmes cibles.

I.2. Etats des essais

Un nombre assez important d'essais cliniques de phases I (175) et II (33) ont été réalisés jusqu'à ce jour chez des volontaires sains et des sujets séropositifs. La plupart d'entre eux ont porté sur des vaccins sous-unitaires à base de préparations de protéines d'enveloppe associées à diverses formulations adjuvantes. Les résultats ont été satisfaisants sur le plan de la tolérance, mais ont également montré qu'aucun candidat-vaccin n'avait induit de réponse CTL efficace et que les anticorps produits n'étaient pas capables de neutraliser le virus. De plus, les immunisations effectuées sur des sujets à haut risque n'ont montré aucune différence entre les groupes vaccinés et non vaccinés. Les essais mettant en œuvre des peptides synthétiques ont été aussi décevants, car ils couvrent difficilement les régions antigéniques virales. Cette approche bien que coûteuse peut induire de meilleures réponses CD8 spécifiques chez l'homme (cas du LIPO-5).

Certains essais ont utilisé des vecteurs vivants, en particulier le virus de la vaccine (MVA), et ont montré que les craintes suscitées par cette approche pour les sujets immunodéprimés étaient justifiées. En effet, les vecteurs les plus à même de permettre une bonne vaccination sont ceux qui présentent le taux de répllication le plus élevé chez l'homme, et sont donc aussi ceux qui peuvent être pathogènes.

Cette approche a été suivie avec une grande prudence. Les travaux effectués sur ces Poxvirus recombinés avec les gènes du VIH ont montré :

- une très faible immunogénicité (IAVI 010)

- des titres de cellules T CD8 limités par la présence avant toute immunisation d'anticorps neutralisants anti-vecteur (cas de l'adénovirus dans l'essai Step).

Les essais réalisés en administrant un vaccin à base d'ADN ont montré l'avantage théorique d'une capacité d'inclusion de larges fractions du génome viral, voir de plusieurs souches, et est de coût modeste. Cependant, son immunogénicité, raisonnable chez les macaques, s'est avérée modeste chez l'homme, nécessitant de fortes doses.

Une grande controverse s'est développée sur le bien-fondé d'entreprendre des essais de phase III. Les tenants de cette thèse soutiennent que c'est la condition *sine qua non* pour connaître la vraie valeur d'un vaccin pour lequel il n'existe pas de modèles animaux. Cette opinion s'est heurtée à de très nombreuses réticences, à la fois sur le principe et aussi sur les modalités de mise en œuvre.

Néanmoins, trois essais ont fait l'objet de phase III, citons :

- l'étude Vax004 effectuée aux États-Unis, avec 5 000 volontaires ayant pour partenaires sexuels des séropositifs.
- en Thaïlande, l'essai Vax003, réalisé chez 2 500 participants usagers de drogues injectables.

Les résultats de ces deux essais ont été non satisfaisants. La formulation vaccinale à base de protéines recombinantes d'enveloppe virale, a été alors combinée à un autre candidat (le Canarypox) n'ayant donné que des résultats préalables modestes : c'est l'essai Thaï.

Dans cet essai, la plupart des sujets étaient déjà immunisés à la variole ce qui tend à limiter la réponse immunologique du vaccin. L'essai Thaï a montré une réduction modeste (31 %) mais significative du taux d'infection à VIH chez les vaccinés par rapport au groupe placebo [89].

II. LES DEFIS DANS L'ELABORATION VACCINALE ANTI-VIH

Les défis à relever ont pu être identifiés à partir des contraintes qui sont : les éléments liés à la physiopathologie, le financement et les considérations éthiques.

II.1. Eléments liés à la physiopathologie

Les rétrovirus induisent habituellement des maladies aiguës qui peuvent tuer, mais guérissent dans la majorité des cas, en quelques jours ou quelques semaines. Le VIH provoque au contraire une infection chronique dont les conséquences n'apparaissent qu'au bout de dix ans en moyenne. Pour toutes les maladies contre lesquelles il existe un vaccin, l'organisme démontre une capacité spontanée à contrôler l'infection naturelle grâce à la réaction immunitaire [62].

Le système immunitaire échoue au contraire quand il s'agit du VIH.

Les vaccinations qui sont faites, le sont car les virus ne colonisent pas le système lymphoïde ou, s'ils le font, ne le colonisent que secondairement. Quant au VIH, il colonise initialement le système lymphoïde, puis tout au long de l'infection, les lymphocytes TCD4, les macrophages et les cellules dendritiques.

La transmission du VIH se fait le plus souvent par voie sexuelle, donc par voie transmucoale. Les recherches dans le domaine de la protection des muqueuses à IgA sécrétoire reste une voie à développer [71].

Le VIH présente une extraordinaire diversité génomique [33]. Plusieurs centaines de séquences de l'enveloppe sont connues et se regroupent en sept familles (A, B, C, D, E, F et O) auxquelles on tend à ajouter aujourd'hui deux autres familles (G et H). Le groupe O à lui seul semble être hétérogène. Sans oublier le rôle de la reverse transcriptase dans le mécanisme d'échappement du virus [40, 62, 64, 99].

II.2. Le financement

L'investissement global pour la recherche et le développement des techniques de prévention contre le VIH/sida est en grande partie axé sur la recherche vaccinale. Depuis 2001, l'investissement global dans la prévention contre le sida a été estimé à 8 milliards US\$, soit en moyenne un investissement annuel de 824 millions US\$. Cet effort considérable a montré l'engouement et la détermination dans la découverte du vaccin. Mais, même avec ces décaissements, le montant représente un mince investissement en comparaison avec les dépenses mondiales en santé, en éducation et en recherche. Aussi, depuis 2007 l'investissement pour la recherche du vaccin ne fait

que baisser. En effet en 2011 les fonds attribués à la recherche vaccinale étaient de 845 millions US\$, ce qui correspond à une baisse de 14 millions US\$ par rapport à 2010.

II.3. Les considérations éthiques

Les travaux pour l'élaboration d'un vaccin contre le sida présentent un potentiel social, vu le nombre de PVVIH et le nombre de décès par année. Cependant, est ce que l'ampleur de l'endémie justifie l'exposition des sujets aux différents candidats vaccinaux ?

Il se pose alors le problème de la sécurité des volontaires face aux substances à tester, ce qui constitue la plus grande limite de l'échantillonnage.

Face au danger que représente le VIH/sida et son action sur le système immunitaire, avant toute manipulation de l'échantillonnage, un ratio risque/bénéfice est calculé et permet s'il est satisfaisant (risque minimum pour bénéfice maximum) d'effectuer l'essai [45].

Les individus impliqués dans l'échantillonnage font partie d'un programme de prévention ; ce qui explique les mauvaises valeurs du ratio en général. Ce procédé permet d'éviter d'exploiter les individus vulnérables (volontaires souffrant de maladies incurables, population défavorisée).

Des subventions sont accordées aux sujets suivis dans les pays en voie de développement afin de limiter l'exploitation des plus pauvres dans ces régions.

L'utilisation des enfants dans les essais nécessite un accord parental préalable.

Les candidats qui reçoivent les prototypes vaccinaux sont sujets à des variations immunologiques de leur système immunitaire.

Chaque individu dispose d'un droit de retrait à tout moment, ce qui tend à rendre le suivi et l'interprétation des résultats difficiles.

III. LES PERSPECTIVES

Les protéines qui constituent les souches du VIH peuvent avoir des structures assez différentes, impliquant des réponses immunitaires différentes. Afin de ne pas avoir à développer un grand nombre de vaccins anti-VIH différents, il est nécessaire de choisir des protéines dont la composition ne varie pas d'un virus à l'autre. Encore faut-il que

ces protéines soient capables d'induire une réponse immunitaire protectrice. Ainsi, la réponse cellulaire dirigée contre la protéine gag du virus, était corrélée à une charge virale plus basse chez les patients infectés. On observait par contre, exactement l'opposé concernant la réponse dirigée contre la protéine pol. Les protéines virales actuellement ciblées dans les stratégies vaccinales sont les protéines gag et nef.

Devant l'impossibilité de développer des vaccins préventifs, les recherches vaccinales ont pris une toute autre tournure, c'est l'ère de la vaccinothérapie anti-VIH.

Elle consiste à développer des vaccins thérapeutiques pour contenir l'infection et rendre la charge virale indétectable. Cependant, les derniers résultats publiés de l'essai Thaï, ont donné une note d'espoir non négligeable, avec la découverte du caractère protecteur conféré par les anticorps anti-IgG, dirigés contre l'enveloppe (V1V2) du virus. Il convient alors de poursuivre les recherches afin d'améliorer la qualité des réponses immunes soit en jouant sur les sérotypes des vecteurs viraux, soit en modulant différentes combinaisons vaccinales.

L'immunité mucoale à IgA sécrétoire a permis de protéger plus de la moitié de la population féminine dans un échantillon d'étude au Kenya. Plusieurs recherches sont en cours pour le développement de microbicides vaginaux visant à empêcher l'entrée du virus par voie muqueuse. Certains essais sont en phase III et méritent d'avoir un appui financier plus soutenu puisque la transmission transmucosale reste la principale voie de contamination du VIH.

Enfin, la réalisation des futurs essais est rendue possible, grace au global commitment, qui est une coopération étroite entre les structures publiques, privés et étatiques, promoteurs de la recherche vaccinale.

CONCLUSION

Notre étude a consisté à présenter l'évolution des recherches vaccinales en matière de VIH/sida. Ainsi durant plusieurs années, se sont développés différents essais et stratégies. Il en ressort une panoplie de candidats vaccins dont 175 en phase I, 33 en phase II et 3 en phase III afin de prévenir l'infection. Il se trouve qu'après plusieurs échecs, les recherches prennent une orientation nouvelle, celle de la découverte d'un vaccin pour contenir l'infection.

La mise au point d'un vaccin contre le VIH implique toutefois d'énormes défis comme le manque de modèle animal, les mécanismes d'échappement du virus et la grande variabilité génomique du VIH. C'est un virus qui mute.

La protection d'animaux contre des maladies similaires au sida au moyen d'un vaccin a été rapportée, mais il n'a toujours pas été prouvé que ce résultat soit extrapolable à l'homme.

Malgré toutes ces étapes à franchir et tous ces défis à relever, il subsiste quelques notes d'espoir. En effet, l'essai Thaï a montré une réponse humorale et cellulaire non négligeable mais demeure toutefois insuffisante.

L'élaboration d'un vaccin efficace va au-delà de la seule recherche scientifique. Il faut encore veiller à ce que le futur vaccin soit à un prix abordable dans les pays en voie de développement, et qu'il soit facile à transporter, à stocker et à administrer.

Tous ces essais témoignent de la détermination de la lutte anti-sida et ouvrent une porte sur l'espoir de la découverte d'un vaccin permettant d'éradiquer ce fléau.

RECOMMANDATIONS

A l'issue de notre étude, nous pouvons faire les recommandations suivantes :

➤ **Aux promoteurs d'essais vaccinaux**

- Augmenter les fonds pour la recherche vaccinale anti-VIH, car ceux-ci restent insuffisants devant les exigences liées aux nouvelles stratégies d'approche vaccinale.
- Promouvoir les essais vaccinaux : faire des campagnes de sensibilisation et d'information afin de mobiliser un grand nombre de volontaires pour les essais vaccinaux.

➤ **Aux laboratoires de recherche**

- Rechercher de nouveaux vecteurs et adjuvants capables d'amplifier l'immunité induite par les différentes formulations vaccinales.
- Promouvoir le développement des vaccins thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

1. ADA G.

Vaccines and vaccination.

N Eng J Med. 2001, 345 (14): 1042-1053.

2. AMANNA IJ, CARLSON NE, SLIFKA MK.

Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens.

N Eng J Med. 2007, 357(19):1903-1915.

3. BARAMPERANYE E.

Surveillance du traitement aux Antirétroviraux p 11.

4. BARRE-SINOUSSE F.

Les VIH, rappel virologique : Guide de l'infection à VIH.

Paris : Impact Médecine, 2001.P 17-26.

5. BARRE-SINOUSSE F.

Virologie fondamentale de l'infection à VIH.

Rueil-Malmaison : Doin, 2004. P 7-8; 51p.

6. BARRE-SINOUSSE F, CHERMANN JC, REY F et al.

Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).1983.

Rev Invest Clin. 2004, 56(2): 126-129.

7. BAZIN H.

L'Histoire des vaccinations

Montrouge : John Libbey Eurotext, 2008. 471 p.

8. BEDDOWS S, LISTER S, CHEINGSONG R et al.

Comparison of the antibody repertoire generated in healthy volunteers following immunization with a monomeric recombinant gp120 construct derived from a CCR5/CXCR4-using human immunodeficiency virus type1 isolate with sera from naturally infected individuals.

J Virol. 1999,73(2): 1740–1745.

9. BELSHE RB, GORSE GJ, MULLIGAN MJ et al.

Induction of immune responses to HIV-1 by canarypox virus (ALVAC) HIV-1 and gp120 SF-2 recombinant vaccines in uninfected volunteers. NIAID AIDS Vaccine Evaluation Group.

AIDS. 1998,12(18): 2407–2415.

10. BELSHE RB, STEVENS C, GORSE GJ et al.

Safety and immunogenicity of a canarypox-vectored human immunodeficiency virus type 1 vaccine with or without gp120: a phase 2 study in higher- and lower-risk volunteers.

J Infect Dis. 2001,183(9): 1343–1352.

11. BERMAN PW.

Development of bivalent rgp120 vaccines to prevent HIV type 1 infection.

AIDS Res Hum Retroviruses.1998, 14: S277–289.

12. BERMAN PW, HUANG W, RIDDLE L et al.

Development of bivalent (B/E) vaccines able to neutralize CCR5-dependent viruses from the United States and Thailand.

Virology.1999, 265(1): 1–9.

13. BILLICH A

AIDSVAX VaxGen.

Curr Opin Investig Drugs.2004, 5(2): 214-221.

14. BRESLOW NE, DAY NE.

Statistical methods in cancer research.

Volume II—the design and analysis of cohort studies.

IARC Sci Publ. 1987, (82): 1–406.

15. BUCHBINDER SP, MEHROTRA DV, DUERR A et al.

Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial.

Lancet.2008, 372(9653): 1881–1893.

16. BUKRINSKAYA AG.

Hiv-1 assembly and maturation.

Arch Virol. 2004, 149(6): 1067-1082.

17. CARCELAIN G, AUTRAN B.

Mécanismes immunopathologiques de l'infection à VIH.

Sida.Paris : doin, 2004. P 21-38.

18. CEBERE I, DORRELL L, McSHANE H et al.

Phase I clinical trial safety of DNA- and modified virus Ankara-vectored human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) vaccines administered alone and in a prime-boost regime to healthy HIV-1-uninfected volunteers.

Vaccine.2006, 24(4) : 417–425.

19. Center for Disease Control

1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults.
MMWR.1992, 41(RR-17).

20. Center for Disease Control/Organisation Mondiale de la Santé.

Bureau régional pour l'Afrique. Directives pour l'évaluation appropriée des techniques de dépistage du VIH en Afrique. Réunion de travail, 28 Nov.-1er Déc. 2001. Zimbabwe. p 72

21. CHIEN PC JR, CHEN D, CHEN PD et al.

HIV-1-infected patients with envelope-specific lymphoproliferation or long-term nonprogression lack antibodies suppressing glycoprotein 120 antigen presentation.
J Infect Dis. 2004,189 (5) : 852–861.

22. CLEGHORN F, PAPE JW, SCHECHTER M et al.

Lessons From a Multisite International Trial in the Caribbean and South America of an HIV-1 Canarypox Vaccine (ALVAC-HIV vCP1452) With or Without Boosting With MN rgp120.
J Acquir Immune Defic Syndr. 2007, 46(2) : 222–230.

23. CLEMENTS-MANN ML, WEINHOLD K, MATTHEWS TJ et al.

Immune responses to human immunodeficiency virus (HIV) type 1 induced by canarypox expressing HIV-1MN gp120, HIV-1SF2 recombinant gp120, or both vaccines in seronegative adults. NIAID AIDS Vaccine Evaluation Group.
J Infect Dis.1998,177(5) : 1230–1246.

24. COREY L, MCELRATH MJ, WEINHOLD K et al.

Cytotoxic T cell and neutralizing antibody responses to human immunodeficiency virus type 1 envelope with a combination vaccine regimen. AIDS Vaccine Evaluation Group.
J Infect Dis.1998, 177 (2) : 301–309.

25. COREY L, MULLIGAN M, CLEMENTS-MANN ML et al.**AIDS VACCINE EVALUATION GROUP 022 PROTOCOL TEAM.**

Cellular and humoral immune responses to a canarypox vaccine containing HIV type 1 env, gag, and pro in combination with rgp120.
J Infect Dis.2001,183(4) : 563–570.

26. COTE D'IVOIRE. Ministère de la Sante et de l'hygiene Publique, PNPEC.
Abidjan.

Directives pour la prise en charge adulte et pédiatrique du VIH en cote d'ivoire. 2012. Abidjan: PNPEC, 2012, 6p.

27. CURRIER JR, KUTA EG, TURK E et al.

A panel of MHC class I restricted viral peptides for use as a quality control for vaccine trial ELISPOT assays.

J Immunol Methods.2002, 260(1-2): 157-172.

28. DANIEL MD, KIRCHHOFF F, CZAJAK SC, et al.

Protective effects of a live attenuated SIV vaccine with a deletion in the nef gene.

Science.1992, 258(5090) : 1938-1941.

29. DEEKS SG, HECHT FM, SWANSON M et al.

HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: Response to both initial and salvage therapy.

AIDS. 1999, 13 (6) : 35–43.

30. DELFRAISSY JF

Immunologic and viral mechanisms implicated in HIV infection: the impact of treatment

Rev Prat. 1999, 49(16) : 1740-1745.

31. DYCK VE, MEHEUS AZ, PIOT P.

Diagnostic au laboratoire des maladies sexuellement transmissible.

Genève: OMS, 2000.154P.

32. EMINI EA, KOFF WC.

AIDS/HIV. Developing an AIDS vaccine: need, uncertainty, hope.

Science. 2004, 304(5679):1913-1914.

33. ESPARZA J.

An HIV vaccine: how and when?

Bull World Health Organ. 2001, 79(12): 1133-1137.

34. EVANS TG, KEEFER MC, WEINHOLD KJ et al.

A canarypox vaccine expressing multiple human immunodeficiency virus type 1 genes given alone or with rgp120 elicits broad and durable CD8+ cytotoxic T lymphocyte responses in seronegative volunteers.

J Infect Dis. 1999,180 (2) : 290–298.

35. FERRARI G, HUMPHREY W, MCELRATH MJ et al.

Clade B-based HIV-1 vaccines elicit cross-clade cytotoxic T lymphocyte reactivities in uninfected volunteers.

Proc Natl Acad Sci USA.1997,94(4) :1396–1401.

36. FLYNN NM, FORTHAL DN, HARRO CD et al.

Placebo-Controlled Phase 3 Trial of a Recombinant glycoprotein 120 vaccine to Prevent HIV-1 Infection.

J Infect Dis.2005,191(5) : 654–665.

37. FOWKE KR, NAGELKERKE NJ , KIMANI J et al

Resistance to HIV-1 infection among persistently seronegative prostitutes in Nairobi, Kenya.

Lancet 1996,348(9038): 1347–135.

38. FRANCIS DP, GREGORY T, MCEL RATH MJ et al.

Advancing AIDSVAX to phase 3. Safety, immunogenicity and plans for phase 3.

AIDS Res Hum Retroviruses.1998, 14: S325–331.

39. FU TM, DUBEY SA, MEHROTRA DV et al.

Evaluation of cellular immune responses in subjects chronically infected with HIV type 1.

AIDS Res Hum Retroviruses. 2007, 23(1) : 67-76.

40. GASCHEN B, TAYLOR J, YUSIM K et al.

Diversity considerations in HIV-1 vaccine selection.

Science.2002, 296(5577) : 2354-2360.

41. GILBERT PB, PETERSON ML, FOLLMANN D et al.

Correlation between immunologic responses to a recombinant glycoprotein 120 vaccine and incidence of HIV-1 infection in a phase 3 HIV-1 preventive vaccine trial.

J Infect Dis. 2005, 191(5):666-677.

42. GOEPFERT PA, HORTON H, MCEL RATH MJ et al.

High-Dose Recombinant Canarypox vaccine expressing HIV-1 Protein, in Seronegative human Subjects.

J Infect Dis. 2005,192(7) : 1249–1259.

43. GOLDSBY RA, KINDT TJ, OSBORN BA et al.

Immunologie le cour de Janis kuby.

Science. 2002, 438-440.

44. GUPTA K, HUDGENS M, COREY L et al.

Safety and immunogenicity of a high-titered canarypox vaccine in combinaison with rgp120 in a diverse population of HIV-1-uninfected adults: AIDS Vaccine Evaluation Group Protocol 022A.

J Acquir Immune Defic Syndr.2002, 29(3): 254-261.

45. HALL AJ.

Vaccine trials and ethics.
Int J Tuberc Lung Dis. 1999, 3(9) : 745-746.

46. HANKE T, BLANCHARD TJ, SCHNEIDER J et al.

Immunogenicities of intravenous and intramuscular administrations of modified vaccinia virus Ankara-based multi-CTL epitope vaccine for human immunodeficiency virus type 1 in mice.
J Gen Virol.1998,79(Pt1): 83–90.

47. HANKE T, MCMICHAEL AJ.

Design and construction of an experimental HIV-1 vaccine for a year-2000 clinical trial in Kenya.
Nat Med.2000, 6(9) : 951–955.

48. HARRO CD, JUDSON FN, GORSE GJ et al.

Recruitment and baseline epidemiologic profile of participants in the first phase 3 HIV vaccine efficacy trials.
J Acquir Immune Defic Syndr. 2004, 37(3):1385–1392.

49. HARRO CD, ROBERTSON MN, LALLY MA et al.

Safety and immunogenicity of adenovirus-vectored near-consensus HIV type 1 clade B gag vaccines in healthy adults.
AIDS Res Hum Retroviruses. 2009,25(1):103-114.

50. HAYNES BF, GILBERT PB, MCELRATH MJ et al.

Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial.
N Engl J Med. 2012, 366(14):1275-1286.

51. HEILBRON J, GOUDSMI-TJ.

A propos de la découverte du virus du sida.
Actes de la Recherche en Sciences Sociales. 1987, 69: P 98-104.

52. HERVE J.A. Fleury.

Virologie humaine.4è ed.Paris : Masson, 2002. 245p.

53. HIV VACCINE/ trial network

Questions and answers: HVTN 505 vaccine trial
(Consulté en Avril 2013)
<www.hvtn.org>

54. HUDGENS M.

Estimating cumulative probabilities from incomplete longitudinal binary responses with application to HIV vaccine trials.

AIDS Vaccine Conference. Philadelphia, 2001.(poster 252).

55. HUDGENS MG, GILBERT PB, SELF SG.

Endpoints in vaccine trials.

Stat Methods Med Res. 2004, 13(2): 89-114.

56. IAVI

TRIALS DATABASE : IAVI report.

(Consulté en Avril 2013)

<<http://www.iavireport.org/Trials-Database/Pages/default.aspx>>

57. JACOMET C.

Guide de l'infection à VIH.

Impact Médecine.2002.p19.

58. JOHNSON DC, MCFARLAND EJ, MURESAN P et al.

Safety and immunogenicity of an HIV-1 recombinant canarypox vaccine in newborns and infants of HIV-1-infected women.

J Infect Dis. 2005,192(12) : 2129–2133.

59. JONES NG, DECAMP A, GILBERT P et al.

AIDSVAX immunization induces HIV-specific CD8+ T-cell responses in high-risk, HIV-negative volunteers who subsequently acquire HIV infection.

Vaccine. 2009, 27(7) :1136–1140.

60. KIMANI J, KAUL R, NAGELKERKE NJ et al.

Reduced rates of HIV acquisition during unprotected sex by Kenyan female sex workers predating population declines in HIV prevalence.

AIDS. 2008, 22(1):131-137.

61. KLINGUER C, DAVID D, KOUACH M et al.

Characterization of a multi-lipopeptides mixture used as an HIV-1 vaccine candidate.

Vaccine. 1999,18(3-4): 259–267.

62. LEVY JP.

Le problème d'un vaccin contre le sida.

Medecine/sciences. 1995, 11 : 407-419.

63. MAROVICH MA.

ALVAC-HIV vaccines: clinical trial experience focusing on progress in vaccine development.

Expert Rev Vaccines. 2004, 3: S99-104.

64. MASCOLA JR, SNYDER SW, WEISLOW OS et al.

Immunization with envelope subunit vaccine products elicits neutralizing antibodies against laboratory-adapted but not primary isolates of human immunodeficiency virus type 1. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Vaccine Evaluation Group.

J Infect Dis. 1996, 173(2):340–348.

65. MATHERON S, PUEYO S, DAMOND F et al.

Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected-patients: the French ANRS cohort.

AIDS. 2003, 17(18): 2593-2601.

66. MATOBA N, MAGERUS A, GEYER BC et al.

A mucosally targeted subunit vaccine candidate eliciting HIV-1 transcytosis-blocking Abs.

Proc Natl Acad Sci USA. 2004, 101(37) :13584-13589.

67. MCCUTCHAN FE, HEGERICH PA, BRENNAN TP et al.

Genetic variants of HIV-1 in Thailand.

AIDS Res Hum Retroviruses. 1992, 8(11) : 1887–1895.

68. MCELRATH MJ, DE ROSA SC, MOODIE Z et al.

HIV-1 vaccine-induced immunity in the test-of-concept Step Study: a case-cohort analysis

Lancet. 2008, 372(9653) : 1894–1905.

69. MCENERY R.

AIDS vaccine blueprint launched: a challenge to the field.

IAVI Rep. 2008, 12(4): 15.

70. MCENERY R.

HVTN 505 trial expanded to see if vaccine candidates can block HIV acquisition.

IAVI Rep. 2011, 15(4): 17.

71. MCGHEE JR, MESTECKY J, DERTZBAUGH MT et al.

The mucosal immune system: from fundamental concept to vaccine Development.

Vaccine. 1992, 10(2) : 75-88.

72. MELTON L

Lifesaving vaccine caught in an ethical minefield.
Lancet. 2000, 356(9226): 318.

73. NITAYAPHAN S, PITISUTTITHUM P, KARNASUTA C et al.

Safety and immunogenicity of an HIV subtype B and E prime-boost vaccine combination in HIV-negative Thai adults.
J Infect Dis. 2004, 190(4):702-706.

74. NIH

National institute of allergy and infectious diseases: ClinicalTrials.
(consulté en Avril 2013)

<<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00820846?term=HVTN+205&rank=2>>

75. OMS.Genève.

Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent en situation de ressources limitées : vers un accès universel : recommandations pour une approche de santé publique. Version 2006.

(Consulté en Avril 2013)

<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines_fr.pdf>

76. PALELLA FJ JR, DELANEY KM, MOORMAN et al.

Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators.
N Engl J Med. 1998, 338(13) : 853–860.

77. PANCERA M.

Structure, fonction et antigenicite des glycoproteines d'enveloppe du virus de l'immunodeficiency humaine de type 1 (VIH-1) .

Virologie. 2005, 9 : 457-472.

78. PANTOPHLET R, BURTON DR.

Gp120: target for neutralizing HIV-1 antibodies.

Annu Rev Immunol.2006, 24: 739-769.

79. PETERS BS, JAOKO W, VARDAS E et al.

Studies of a prophylactic HIV-1 vaccine candidate based on modified vaccinia virus Ankara (MVA) with and without DNA priming: effects of dosage and route on safety and immunogenicity.

Vaccine.2007, 25(11): 2120-2127.

80. PETERSON ML, GOOD JW, ZAHARIAS EM et al

Development of a novel assay to measure antigen-specific immune responses to multivalent vaccines for HIV-1. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, Alexandria, 2000 (abstract 769).

81. PITISUTTITHUM P, BERMAN PW, PHONRAT B et al.

Phase I/II study of a candidate vaccine designed against the B and E subtypes of HIV-1.

J Acquir Immune Defic Syndr. 2004, 37(1):1160–1165.

82. PITISUTTITHUM P, GILBERT P, GURWITH M et al.

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled efficacy Trial of a Bivalent Recombinant Glycoprotein 120 HIV-1 Vaccine among Injection Drug Users in Bangkok, Thailand.

J Infect Dis. 2006, 194(12):1661–1671.

83. PITISUTTITHUM P, NITAYAPHAN S, THONGCHAROEN P et al

Safety and immunogenicity of combinations of recombinant subtype E and B human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein 120 vaccines in healthy Thai adults.

J Infect Dis. 2003, 188(2):219-227.

84. PLOTKIN SA.

Vaccines, Vaccination, and Vaccinology

J Infect Dis. 2003, 187:1349-1359.

85. PLOTKIN SA, PLOTKIN SL.

The development of vaccines: how the past led to the future.

Nat Rev Microbiol. 2011, 9(12): 889-893.

86. POMERANTZ RJ.

Primary HIV-1 resistance: A new phase in the epidemic?

JAMA. 1999, 282(12):1177–1179.

87. PRIDDY FH, BROWN D, KUBLIN J et al.

Safety and immunogenicity of a replication-incompetent adenovirus type 5 HIV-1 clade B gag/pol/nef vaccine in healthy adults.

Clin Infect Dis. 2008, 46(11): 1769–1781.

88. RAMBAUT A, POSADA D, CRANDALL KA et al.

The causes and consequences of HIV evolution.

Nat Rev Genet. 2004, 5(1): 52-61.

- 89. RERKS-NGARM S, PITISUTTITHUM P, NITAYAPHAN S et al.**
 Vaccination with Alvac and Aidsvax to Prevent HIV-1 Infection in Thailand.
 N Engl J Med .2009, 361(23):2209-2220.
- 90. ROBERTSON DL ,ANDERSON JP, BRADAC JA et al.**
 HIV-1 nomenclature proposal.
 Science.2000, 288(5463): 55-56.
- 91. ROLLAND M, EDLEFSEN PT, LARSEN BB et al.**
 Increased HIV1 vaccine efficacy against viruses with genetic signatures inEnv V2.
 Nature. 2012,490(7420):417-420.
- 92. ROUZIUX C.**
 Diagnostic et suivi sérologique.
 Impact Médecine.2004, (152) : P34-36.
- 93. ROZENBAUM W.**
 Transmission VIH et epidemiologie. Guide infection à VIH.
 Impact Medecine .1993, 195 :P 16-20.
- 94. SALMON-CERON D, DURIER C, DESAINT C et al.**
 Immunogenicity and safety of an HIV-1 lipopeptide vaccine in healthy adults: a phase 2 placebo-controlled ANRS trial.
 AIDS. 2010, 24(14): 2211-2223.
- 95. SCHNEIDER V**
 Quantification génomique : application aux infections par le VIH.
 Revue Française des Laboratoires. 2003, 351 : 31-34.
- 96. TARTAGLIA J, EXCLER JL, EL HABIB R et al.**
 Canarypox virus-based vaccines: prime-boost strategies to induce cell-mediated and humoral immunity against HIV.
 AIDS Res Hum Retroviruses.1998, 14: S291–298.
- 97. THONGCHAROEN P, SURIYANON V, PARIS RM et al.**
 A phase 1/2 comparative vaccine trial of the safety and immunogenicity of a CRF01_AE (subtype E) candidate vaccine: ALVAC-HIV (vCP1521) prime with oligomeric gp160 (92TH023/LAI-DID) or bivalent gp120 (CM235/SF2) boost.
 J Acquir Immune Defic Syndr. 2007,46(1):48-55.
- 98. UNAIDS**
 Global report.
 UNAIDS Report on the global AIDS epidemic.2012.110 p.

99. ZWARTS G, LANGEDIJK H, VAN DER HOEK L et al.

Immunodominance and antigenic variation of the principal neutralization domain of HIV-1.

Virology.1991, 181(2) :481-489.

ANNEXES

ANNEXE 1**CLASSIFICATION EN STADES CLINIQUES SELON L'OMS 2006 [75]**

Stade 1	1. Patient asymptomatique, adénopathies persistantes généralisées
Stade 2	2. Perte de poids inférieur à 10% du poids corporel involontaire. 3. Dermatite séborrhéique. 4. Prurigo typique. 5. Atteinte fongique des ongles. 6. Ulcérations buccales récurrentes. 7. Chéilites angulaire (perlèche). 8. Zona. 9. Infection récidivantes des voies respiratoires supérieures.
Stade 3	10. Perte de poids supérieure ou égale à 10% du poids corporel involontaire. 11. Diarrhée chronique inexplicée pendant plus de 1 mois 12. Fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou constante) pendant plus d'un mois. 13. Candidose buccale persistante. 14. Leucoplasie chevelue buccale typique. 15. Tuberculose pulmonaire certaine ou probable dans les 2 années précédentes 16. Infections bactériennes sévères (pneumopathie, salpingite, septicémie, pyélonéphrite, prostatite). 17. Stomatite ulcéro-nécrotique aigue, gingivites ou périodontites 18. Anémie (<8g/dl), neutropénie chronique.
Stade 4	19. Syndrome cachectique lié au VIH. 20. Pneumopathie à <i>pneumocystis pneumoniae (jiroveci)</i> . 21. Tuberculose extra-pulmonaire dans les antécédents. 22. Sarcomes de Kaposi. 23. Toxoplasmose cérébrale. 24. Cryptosporidiose, accompagnée de diarrhée pendant plus d'un mois. 25. Septicémie à salmonelles non typiques récurrentes. 26. Isosporose chronique 27. Candidoses de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons. 28. Herpès cutanéomuqueux pendant plus d'un mois. 29. Mycobactériose atypique généralisée 30. Herpès viscéral quel que soit la durée, ou infection viscérale à CMV. 31. Cryptococcose extrapulmonaire 32. Lymphome (cérébral ou B non hogdkinien) ou autres tumeurs solides associées au VIH. 33. Leuco-encéphalopathie multifocale progressive ou encéphalopathie à VIH. 34. Histoplasmose ou coccidioïdomycose 35. Leishmaniose atypique disséminée 36. Cancer invasif du col utérin 37. Néphropathie ou cardiopathie symptomatique associées au VIH.

ANNEXE 2**ESSAIS DE PHASE I**

STRATEGIES	NOM DE L'ESSAI	NOM DU PROTOTYPE	PAYS	ANNEE	NOMBRES DE VOLONTAIRES
ADN	01-I-0079	VRC43032	USA	2001	21
ADN	04/400-003-04	APL400-003 GENEVAX HIV	USA		18
ADN	IAVI001	ADN.HIVA	Kenya	2000	18
ADN	IAVI002	ADN.HIVA	kenya	2001	18
ADN	FIT Biotech	GTU-Nef	Finlande	2002	14
ADN	Guangxi CDC DNA vaccine	Chinese DNA	Chine	2005	49
ADN	HVTN063	HIV-1 gag ADN	USA	2005	156
ADN	EnvADN	EnvADN	Angleterre	2005	6
ADN	HIVIS01	HIVIS-ADN	Suède	2005	40
ADN	VRC004(03-I-0022)	VRC-HIVDNA009-00-VP	USA	2002	50
ADN	HVTN044	VRC-HIVDNA009-00-VP	USA	2003	70
ADN	HVTN045	pGA2/JS7ADN	USA	2003	30
ADN	HVTN052	VRC-HIVDNA009-00-VP	USA	2003	180
ADN	HVTN060	HIV-1 gag ADN	Thaïlande/USA	2005	144
ADN	HVTN070	PENNVAX-B	USA	2007	120
ADN	IAVIC004/DHO-614	ADVAX	USA	2007	40
ADN	RV156	VRC-HIVDNA009-00-VP	Ouganda	2005	31
ADN	HVTN048	EPHIV-1090	USA	2003	42
ADN	IAVIC001	ADVAX	USA	2004	15
PROTEINE	87I-114				
PROTEINE	LFn-p24 vaccine	LFn-p24	USA	2004	18
PROTEINE	MRCV001	rgp120w61d	Angleterre	1995	30
PROTEINE	EnvPro	EnvPro	USA	2003	10
PROTEINE	ANRS VAC02	Rgp160+peptide V3 ANRS VAC02	France	1992	25
PROTEINE	ANRS VAC04	LIPO-6	France	1996	28
PROTEINE	ANRS VAC04 bis	LIPO-6	France	1998	23
PROTEINE	UBIHIV-1MN China	UBIHIV-1 Peptide Immunogen, Multivalent	Chine	1993	29
PROTEINE	SG06RS02	HIV gp140 ZM96	Angleterre	2007	30
PROTEINE	TAB9	TAB9		1996	24
PROTEINE	HVTN056	MEP	USA	2004	96

PROTEINE	ANRSVAC14	Gp120MN/LAI	France	2003	36
PROTEINE	ANRSVAC16	LPHIV1	France	2004	70
PROTEINE	ANRSVAC17	LIPO-6	France		35
PROTEINE	AVEG005A/B	Env2-3	USA	1991	64
PROTEINE	AVEG005C	Env2-3	USA	1991	14
PROTEINE	AVEG006X/VEU006	MN rgp120	USA	1991	28
PROTEINE	AVEG007A/B	rgp120/HIV-1 SF-2	USA	1991	49
PROTEINE	AVEG007C	rgp120/HIV-1 SF-2	USA	1992	14
PROTEINE	V24P1	HIVp24/MF59Vaccine	USA		40
PROTEINE	AVEG009	MN rgp120	USA	1992	57
PROTEINE	AVEG011	UBI HIV-1 Peptide Immunogen, Multivalent	USA	1993	40
PROTEINE	HVRF-380-131004	Vichrepol	Russie	2006	15
PROTEINE	AVEG013A	gp 160 Vaccine (Immuno AG)	USA	1993	24
PROTEINE	AVEG013B	gp 160 Vaccine (Immuno AG)	USA	1995	20
PROTEINE	AVEG015	rgp120/HIV-1 SF-2	USA	1993	112
PROTEINE	AVEG016	MN rgp120	USA	1993	81
PROTEINE	AVEG016A	MN rgp120	USA	1994	118
PROTEINE	AVEG016B	MN rgp120	USA	1996	37
PROTEINE	AVEG017	UBI HIV-1 Peptide Vaccine, Microparticulate Monovalent	USA	1994	28
PROTEINE	AVEG018	UBI HIV-1 Peptide Vaccine, Microparticulate Monovalent	USA	1994	32
PROTEINE	AVEG020	gp120 C4-V3	USA	1997	24
PROTEINE	AVEG021	P3C541bLipopeptide	USA	1995	30
PROTEINE	C86P1	HIV gp 140 ZM96	Londres	2006	30
PROTEINE	HGP-30 memoryresponses	HGP-30			11
PROTEINE	HVTN041	rgp120w61d	USA	2002	84
PROTEINE	AVEG023	UBI HIV-1 Peptide Immunogen, Multivalent	USA	1995	36
PROTEINE	AVEG024	rgp120/HIV-1 SF-2	USA	1995	30
VECTEUR ADENOVIRUS	MRK Ad5	Ad-5 HIV-1 gag (Merck)			48
VECTEUR ADENOVIRUS	Ad26.ENVA.01	Ad26.EnvA-01	USA	2008	48
VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 050/Merck 018	MRKAd5 HIV-1 gag	Brésil Pérou Afrique du sud USA	2003	435
VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 057	VRC-HIVDNA009-00-VP/VRC- HIVADV014-00-VP	USA	2004	70

VECTEUR ADENOVIRUS	VRC 015 (08-I-0171)	VRC-HIVADV014-00-VP	USA	2008	40
VECTEUR ADENOVIRUS	VRC 006 (04-I-0172)	VRC-HIVADV014-00-VP	USA	2004	36
VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 071	MRK Ad5	USA	2007	60
VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 054	VRC-HIVADV014-00-VP	USA	2005	48
VECTEUR ADENOVIRUS	AVEG 022	ALVAC-HIV MN120TMG strain (vCP205)	USA	1995	76
VECTEUR ADENOVIRUS	IAVI C002	ADMVA	USA	2005	48
VECTEUR ADENOVIRUS	IAVI C003	ADMVA	USA	2006	8
VECTEUR ADENOVIRUS	IAVI D001	TBC-M4	Inde	2005	32
VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 039	ALVAC vCP1452	USA	2001	110
VECTEUR ADENOVIRUS	VRC 010 (05-I-0140)	VRC-HIVADV014-00-VP	USA	2005	4
VECTEUR ADENOVIRUS	UCLA MIG-001	TBC-3B	USA	2002	12
VECTEUR ADENOVIRUS	UCLA MIG-003	ALVAC-HIV MN120TMG strain (vCP205)	USA	2003	18
VECTEUR ADENOVIRUS	RV 158	MVA-CMDR	USA Thaïlande	2005	48
VECTEUR ADENOVIRUS	PolyEnv1	PolyEnv1		1997	18
VECTEUR ADENOVIRUS	RV 138; B011	ALVAC-HIV MN120TMG strain (vCP205)	USA	2006	36
VECTEUR ADENOVIRUS	IAVI 011	MVA.HIVA	Afrique du sud Switzerland	2003	111
VECTEUR ADENOVIRUS	IAVI 003	MVA.HIVA	USA	2001	8
VECTEUR ADENOVIRUS	IAVI 004	MVA.HIVA	Nairobi	2002	18
VECTEUR ADENOVIRUS	HIVNET 007	ALVAC-HIV MN120TMG strain (vCP205)	Ouganda	1999	40
VECTEUR POXVIRUS	HIV-POL-001	MVA-mBN32	Allemagne	2006	36
VECTEUR POXVIRUS	EV01	NYVAC-C	Royaume-Uni Suisse	2003	24
VECTEUR POXVIRUS	HIVIS 02	MVA-CMDR	Suède	2006	38
VECTEUR POXVIRUS	ANRS VAC 08	ALVAC-HIV MN120TMG strain (vCP205)	France	1995	13
VECTEUR POXVIRUS	AVEG 033	ALVAC-HIV MN120TMG strain (vCP205)	USA	1998	38
VECTEUR POXVIRUS	HPTN 027	ALVAC-HIV vCP1521	Ouganda	2006	50
VECTEUR POXVIRUS	AVEG 038	ALVAC-HIV MN120TMG strain (vCP205)	USA	2000	60

VECTEUR POXVIRUS	AVEG 027	ALVAC-HIV MN120TMG strain (vCP205)	USA	1999	84
VECTEUR POXVIRUS	AVEG 012A/B	ALVAC vCP125	USA	1993	28
VECTEUR POXVIRUS	AVEG 014A/B	TBC-3B	USA	1994	18
VECTEUR POXVIRUS	AVEG 008	HIVAC	USA	1992	56
VECTEUR POXVIRUS	AVEG 002A	HIVAC	USA	1991	35
VECTEUR POXVIRUS	ANRS VAC 07	ALVAC vCP300	France	1995	20
ADN/VECTEUR POXVIRUS	HVTN 065	pGA2/JS7 DNA/MVA/HIV62	USA Angleterre	2006	120
VECTEUR ALPHAVIRUS	HVTN 059	AVX101	USA Afrique du Sud	2004	96
VIRUS LIKE PARTICLES	AVEG 019	p17/p24:Ty- VLP	USA		36
ADN /VECTEUR POXVIRUS	IAVI P001	ADVAX/TBC-M4	Inde	2009	32
BACTERIE + gp 120/ PROTEINE	AVEG 028	Salmonella typhi CVD 908-HIV-1 LAI gp 120 /MN rgp120	USA	1997	47
ADN/ VECTEUR POXVIRUS	IAVI P002	ADVAX/TBC-M4	Angleterre	2008	32
ADN/VECTEUR ADENOVIRUS	IAVI V001	VRC-HIVDNA016-00-VP/VRC-HIVADV014-00-VP		2005	114
PROTEINE/ PROTEINE	PACTG 230	AIDSVAX B/E/rgp120/HIV-1 SF-2	USA		183
ADN/VECTEUR POXVIRUS	HVTN 073	SAAVI DNA-C2/SAAVI MVA-C	USA	2009	
PROTEINE/ PROTEINE	HVTN 064	EP HIV-1043 /EP HIV-1090	USA	2006	120
ADN/PROTEINE	HVTN 049	Gag and Env DNA/PLG microparticles/Oligomeric gp140/MF59	USA	2003	96
VECTEUR POXVIRUS / PROTEINE	AVEG 029	ALVAC-HIV MN120TMG strain (vCP205)/rgp120/HIV-1 SF-2	USA	1996	35
PROTEINE/ PROTEINE	AVEG 036	MN rgp120/AIDSVAX B/E	USA	1998	60
ADN/PROTEINE	DP6-001	DP6-001DNA /DP6 protein	USA	2004	36
ADN/PROTEINE/ VECTEUR POXVIRUS	DVP-1	EnvDNA/EnvPro/PolyEnv1		2007	3
VECTEUR POXVIRUS / PROTEINE	AVEG 002	HIVAC/gp160 MN/LAI	USA	1988	54
VECTEUR ADENOVIRUS /VECTEUR POXVIRUS	MRKAd5 + ALVAC	MRK Ad5/ALVAC-HIV MN120TMG strain (vCP205)	USA	2003	

VECTEUR ADENOVIRUS /VECTEUR ADENOVIRUS	IAVI B001	Ad35-GRIN/ENV/Ad35- GRIN/ENV	USA	2009	42
ADN/VECTEUR ADENOVIRUS	VRC 008 (05-I-0148)	VRC-HIVDNA016-00-VP/ VRC-HIVADV014-00-VP	USA	2005	40
ADN/VECTEUR ADENOVIRUS	VRC 009 (05-I-0081)	VRC-HIVDNA009-00-VP/ VRC-HIVADV014-00-VP	USA	2005	32
VECTEUR POXVIRUS / VECTEUR POXVIRUS / VECTEUR POXVIRUS	AVEG 034/034A	VECTEUR POXVIRUS / VECTEUR POXVIRUS / VECTEUR POXVIRUS	USA	1998	100
VECTEUR POXVIRUS / PROTEINE	AVEG 022A	ALVAC-HIV MN120TMG strain (vCP205)/rgp120/HIV-1 SF-2	USA	1996	150
VECTEUR POXVIRUS/ PROTEINE	ANRS VAC 01	ALVAC vCP125/gp160 Vaccine (Immuno-AG)	France	1992	20
VECTEUR POXVIRUS/ VECTEUR POXVIRUS	ANRS VAC 06	ALVAC vCP125/ALVAC (vCP rage)	France	1995	16
VECTEUR POXVIRUS/ VECTEUR POXVIRUS	ANRS VAC 05	ALVAC vCP125/ALVAC (vCP rage)	France	1995	15
VECTEUR POXVIRUS/ PROTEINE	ANRS VAC 03	ALVAC-HIV MN120TMG strain (vCP205)/CLTB-36 (gp24E-V3 MN)	France	1994	30
VECTEUR POXVIRUS/ PROTEINE/ PROTEINE	ANRS VAC 10	ALVAC vCP1452/LIPO-6T/ LIPO-5	France	1999	60
VECTEUR POXVIRUS/ PROTEINE	AVEG 002B	HIVAC-1e/VaxSyn gp160 Vaccine (MicroGeneSys)	USA	1991	13
VECTEUR POXVIRUS/ PROTEINE/ PROTEINE	AVEG 014C	TBC-3B/MN rgp120	USA	1993	36
VECTEUR POXVIRUS/ PROTEINE/ PROTEINE	AVEG 010	HIVAC-1e/rgp120/HIV-1 SF- 2/MN rgp120	USA	1992	56
VECTEUR POXVIRUS/ PROTEINE	AVEG 032	ALVAC-HIV MN120TMG strain (vCP205)/rgp120/HIV-1 SF-2	USA	1999	64
ADN/VECTEUR POXVIRUS	AVEG 031	APL 400-047/ALVAC-HIV MN120TMG strain (vCP205)	USA	1997	40

VECTEUR POXVIRUS/ PROTEINE	AVEG 026	ALVAC vCP300/rgp120/HIV-1 SF-2	USA	1996	140
ADN/VECTEUR POXVIRUS	HIVIS 05	HIVIS-DNA/MVA-CMDR	Suède	2009	24
VECTEUR POXVIRUS/ VECTEUR POXVIRUS/ VECTEUR POXVIRUS	HVTN 055	TBC-M335/TBC-M358/TBC- F357	Brésil USA	2004	150
ADN/VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 069	VRC-HIVDNA009-00-VP/VRC- HIVADV014-00-VP	Angleterre	2006	90
ADN/VECTEUR POXVIRUS	HVTN 067	EP-1233/MVA-mBN32	USA	2007	108
VECTEUR ADENOVIRUS /VECTEUR ADENOVIRUS /ADN	HVTN 077	VRC-HIVADV027-00-VP/VRC- HIVADV038-00-VP/VRC- HIVDNA044-00-VP		2009	192
ADN/VECTEUR ADENOVIRUS /VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 072	VRC-HIVDNA044-00-VP/VRC- HIVADV027-00-VP/VRC- HIVADV038-00-VP	USA	2007	204
VECTEUR ADENOVIRUS – VIRUS ASSOCIÉ	IAVI A001	tgAAC09	Belgique Allemagne Inde	2003	80
VECTEUR POXVIRUS/ADN/ VECTEUR POXVIRUS	IAVI 016	MVA.HIVA/DNA.HIVA /MVA.HIVA		2004	24
ADN/VECTEUR POXVIRUS	IAVI 009	DNA.HIVA /MVA.HIVA	Ouganda	2003	50
VECTEUR POXVIRUS	IAVI 008	MVA.HIVA	Kenya	2003	
ADN/VECTEUR POXVIRUS	IAVI 005	DNA.HIVA /MVA.HIVA	USA	2001	8
ADN/VECTEUR POXVIRUS	Tiantianvaccinia HIV Vaccine	Chinese DNA /Tiantianvaccinia	Inde	2009	80
VECTEUR ADENOVIRUS /VECTEUR ADENOVIRUS	VRC 012 (07-I-0167)	VRC-HIVADV027-00-VP/VRC- HIVADV038-00-VP	USA	2007	35
ADN/VECTEUR ADENOVIRUS	VRC 011(06-I-0149)	VRC-HIVDNA016-00-VP/VRC- HIVADV014-00-VP	USA	2006	60

ADN/VECTEUR ADENOVIRUS	VRC 009 (05-I-0081)	VRC-HIVDNA009-00-VP/VRC- HIVADV014-00-VP	USA	2005	32
VECTEUR ADENOVIRUS /VECTEUR ADENOVIRUS /VECTEUR ADENOVIRUS	V526-001 MRKAd5 and MRKAd6 HIV-1	MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef/MRKAd6 /MRKAd5+6 HIV-1	USA	2005	146
ADN/VECTEUR ADENOVIRUS	RV 156A	VRC-HIVDNA009-00-VP/VRC- HIVADV014-00-VP		2007	29
VECTEUR POXVIRUS/ PROTEINE	RV 124	ALVAC-HIVMN120TMG strain (vCP205)/gp160MN/LAI-2	USA	1998	

ANNEXE 3**ESSAIS DE PHASE II**

STRATEGIES	NOM DE L'ESSAI	NOM DU PROTOTYPE	PAYS	ANNEE	VOLONTAIRES
PROTEINE	ANRS VAC 18	LIPO-5	France	2004	156
PROTEINE	UBI HIV-1MN octameric - Australia study	UBI HIV-1 Peptide Immunogène, Multivalent	Australie	1993	24
PROTEINE	UBI V106	UBI HIV-1 VACCIN PEPTIDIQUE, MICROPARTICULE MONOVALENTE	U.S.A.	1999	24
PROTEINE	F4/AS01	F4/AS01	Belgique	2007	
PROTEINE/PROTEINE	AVEG 201	rgp120/HIV-1 SF-2/MN rgp120	USA	1997	420
PROTEINE /PROTEINE	CM235gp120 et SF2gp120	CM235 (ThaiE) gp120 plus SF2(B) gp120 / rgp120/HIV-1 SF-2	Thaïlande		368
VECTEUR POXVIRUS /PROTEINE	AVEG 202/HIVNET 014	ALVAC-HIV MN120TMG (vCP205)/rgp120/HIV-1 SF-2	USA	1997	420
VECTEUR POXVIRUS /PROTEINE	HIVNET 026	ALVAC vCP1452/MN rgp120	Brésil, Haïti, Pérou,	2000	200
VECTEUR POXVIRUS /PROTEINE	ACTG 326; PACTG 326	ALVAC vCP1452/AIDS VAX B/B	U.S.A	1997	48
VECTEUR POXVIRUS/PROTEINE	HVTN 042 / ANRS VAC 19	ALVAC vCP1452/LIPO-5	USA	2004	174
VECTEUR POXVIRUS/PROTEINE	RV 135	ALVAC-HIV vCP1521/gp120 C4-V3	Thaïlande	2000	120
VECTEUR POXVIRUS/PROTEINE/ PROTEINE	RV 132	ALVAC-HIV vCP1521/gp160 THO23/LAI-DID/rgp120/HIV-1 SF-2	Thaïlande	2000	120
ADN	C060301	GTU-MultiHIV	Finlande	2004	28
ADN/VECTEUR POXVIRUS	HIVIS 03	HIVIS-ADN/MVA-CMDR	Tanzanie	2006	60
ADN/VECTEUR POXVIRUS	HVTN 205	pGA2/JS7 DNA/MVA/HIV62	U.S.A Pérou	2009	225
ADN/VECTEUR POXVIRUS	IAVI 010	DNA.HIVA /MVA.HIVA	Kenya, Londres, Ukraine	2003	115

ADN / VECTEUR POXVIRUS	TAMOVAC II	HIVIS-DNA / MVA-CMDR	Tanzanie, Mozambique		198
ADN/VECTEUR POXVIRUS	EV02 (EuroVacc 02)	ADN-C/NYVAC-C	Suisse, Angleterre	2007	
ADN/VECTEUR POXVIRUS	NCHECR-AE1	pHIS-HIV-AE/rFPV-HIV-AE	Thaïlande Australie	2007	8
ADN/VECTEUR POXVIRUS	EV03/ANRSVAC20	ADN-C/NYVAC-C	France, Suisse, Allemagne, Angleterre	2007	147
ADN / VECTEUR POXVIRUS	HIVIS06	HIVIS-DNA / MVA-CMDR	Tanzanie	2012	20
ADN/VECTEUR POXVIRUS	IAVI 006	ADN.HIVA /MVA.HIVA	USA Angleterre	2002	120
VECTEUR POXVIRUS /ADN	HVTN 203	ALVAC vCP1452/AIDS VAX B/B	USA	2000	330
ADN/VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 204	VRC-HIVDNA016-00-VP/VRC- HIVADV014-00-VP	USA	2005	480
ADN/VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 505	VRC-HIVDNA016-00-VP/VRC- HIVADV014-00-VP	USA	2009	2200
ADN/VECTEUR ADENOVIRUS	IAVI V002	VRC-HIVDNA016-00-VP/VRC- HIVADV014-00-VP	Kenya	2001	
ADN/VECTEUR ADENOVIRUS	PAVE100	VRC-HIVDNA016-00-VP / VRC-HIVADV014-00-VP	USA	2007	
ADN/VECTEUR ADENOVIRUS	RV 172	VRC-HIVDNA016-00-VP/VRC- HIVADV014-00-VP	Kenya, Uganda, Tanzanie	2005	326
VECTEUR ADENOVIRUS/ VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 068	VRC-HIVADV014-00-VP/VRC- HIVADV014-00-VP	USA	2006	66
VECTEUR ADENOVIRUS –ET VIRUS ASSOCIE	IAVI A002	tgAAC09	Afrique du Sud,Ouganda Zambie	2005	84
VECTEUR ADENOVIRUS/ VECTEUR ADENOVIRUS/ VECTEUR ADENOVIRUS	V520-027	MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef / MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef / MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef	USA	2006	
VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 502/Merck 023 (Step Study)	MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef	USA, Canada, Pérou, Haïti, Porto Rico, Australie	2005	3000
VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 503 (Phambili)	MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef	Afrique du Sud	2007	3000

ANNEXE 4**ESSAIS DE PHASE I EN COURS**

STRATEGIES	NOM DE L'ESSAI	NOM DU PROTOTYPE	PAYS	ANNEE	VOLONTAIRES
PROTEINE	Extention HVTN 073E/SAAVI 102	Sub C gp140	Afrique du sud	2011	36
PROTEINE	EuroNeut41	EN41-FPA2	Royaume -unis	2012	48
PROTEINE	DCVax-001	DCVax-001	USA	2010	
PROTEINE	Cervico-vaginal CN54gp140-hsp70 Conjugate Vaccine (TL01)	CN54gp140	Royaume-Unis	2011	
PROTEINE	Mucovac2	CN54gp140	Royaume-unis	2011	36
PROTEINE / PROTEINE	ISS P-002	Tat vaccine / HIV-1 delta-V2 Env vaccine	Italie	2011	50
PROTEINE / PROTEINE / VECTEUR ADENOVIRUS	IAVI B002	Adjuvanted GSK investigational HIV vaccine formulation 1 / Adjuvanted GSK investigational HIV vaccine formulation 2 / Ad35-GRIN	Kenya, Uganda, Zambie	2011	147
ADN	HVTN 090	VSV-Indiana HIV gag vaccine	USA		60
ADN / VSV-Indiana HIV gag vaccine	HVTN 087	HIV-MAG / VSV-Indiana HIV gag vaccine	USA		
ADN / VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 076	VRC-HIVDNA016-00-VP / VRC-HIVADV014-00-VP	USA	2011	
ADN / VECTEUR ADENOVIRUS	IAVI B004	HIV-MAG / Ad35-GRIN/ENV	Kenya, Rwanda, Uganda	2011	75
ADN / VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 082	VRC-HIVDNA016-00-VP / VRC-HIVADV014-00-VP	USA	2010	
ADN / VECTEUR ADENOVIRUS	VRC 016	VRC-HIVDNA016-00-VP / VRC-HIVADV014-00-VP	USA	2011	24
ADN / VECTEUR POXVIRUS	TAMOVAC-01-MZ	HIVIS-DNA / MVA-CMDR	Mozambique	2011	24
ADN / VECTEUR POXVIRUS	RV262	Pennvax-G / MVA-CMDR	Kenya, Tanzanie, Uganda, USA		92
ADN / VECTEUR POXVIRUS	HVTN 908	pGA2/JS7 DNA / MVA/HIV62	Pérou, USA	2009	
ADN / VECTEUR POXVIRUS	HVTN 094	GEO-D03 / MVA/HIV62	USA	2012	48
ADN / VECTEUR POXVIRUS	HVTN 073	SAAVI DNA-C2 / SAAVI MVA-C	Afrique du sud, USA	2009	
ADN / VECTEUR POXVIRUS	HIVIS 05	HIVIS-DNA / MVA-CMDR	Suède	2009	24

ADN / VECTEUR POXVIRUS	HIVIS06	HIVIS-DNA / MVA-CMDR	Tanzanie	2012	20
ADN / VECTEUR POXVIRUS	HIVIS07	HIVIS-DNA / MVA-CMDR 24	Suède	2010	48
VECTEUR ADENOVIRUS	Ad26.ENVA.01	Ad26.EnvA-01	USA	2008	48
VECTEUR ADENOVIRUS	Ad5HVR48.ENVA.01	Ad5HVR48.ENVA.01	USA	2009	48
VECTEUR ADENOVIRUS	VRC 015 (08-I-0171)	VRC-HIVADV014-00-VP	USA	2008	31
VECTEUR ADENOVIRUS / VECTEUR ADENOVIRUS	VRC 012 (07-I-0167)	VRC-HIVADV027-00-VP / VRC-HIVADV038-00-VP	USA	2007	35
VECTEUR ADENOVIRUS / VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 084	VRC-HIVADV054-00-VP / VRC-HIVADV014-00-VP	Pérou	2011	
VECTEUR ADENOVIRUS / VECTEUR ADENOVIRUS	IAVI B003	Ad26.EnvA-01 / Ad35-ENV	Kenya, Rwanda, Afrique du sud, USA	2010	218
VECTEUR ADENOVIRUS / VECTEUR ADENOVIRUS / VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 083	VRC-HIVADV038-00-VP / VRC-HIVADV052-00-VP / VRC-HIVADV027-00-VP	USA	2010	
VECTEUR ADENOVIRUS / VECTEUR ADENOVIRUS / VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 085	VRC-HIVADV014-00-VP / VRC-HIVADV038-00-VP / VRC-HIVADV052-00-VP	USA		
VECTEUR ADENOVIRUS / VECTEUR ADENOVIRUS	IAVI S001	SeV-G / Ad35-GRIN	Kenya, Rwanda, royaume-unis	2013	64
VECTEUR POXVIRUS	PedVacc001 & PedVacc002	MVA.HIVA	Gambie, Kenya	2009	48
VECTEUR POXVIRUS / VECTEUR ADENOVIRUS	HVTN 078	NYVAC-B / VRC-HIVADV038- 00-VP	Switzerland	2009	80
VECTEUR ADENOVIRUS / VECTEUR ADENOVIRUS / ADN	HVTN 077	VRC-HIVADV027-00-VP / VRC-HIVADV038-00-VP / VRC-HIVDNA044-00-VP	USA	2009	192
VECTEUR POXVIRUS / ADN / PROTEINE	HVTN 086, SAAVI 103	SAAVI MVA-C / SAAVI DNA- C2 / Oligomeric gp140/MF59	Afrique du sud	2011	184
VECTEUR ADENOVIRUS / VECTEUR POXVIRUS / ADN	HIV-CORE002	ChAdV63.HIVconsv / MVA.HIVconsv / pSG2.HIVconsv	Royaume-unis	2010	32

RESUME

Devant l'ampleur que représente l'infection à VIH/sida et les difficultés liées à la lutte contre cette pandémie, l'avènement d'un vaccin serait salulaire.

L'objectif de notre étude était de réaliser un bilan sur les travaux de recherche vaccinale réalisés depuis la découverte du VIH soit 25ans après.

Cette revue de littérature s'est appuyée sur:

- Des moteurs de recherche
- Des bases de données médicales et biologiques
- Des articles de périodiques.

Il ressort de cette analyse que :

- Plus de 200 candidats vaccin ont été évalués (175 en phase I, 33 en phase II, 3 en phase III)
- La majorité des candidats vaccins ont montré une bonne innocuité
- Certains prototypes induisent une immunité antivirale (humorale et/ou cellulaire)
- Parmi les trois vaccins évalués en phase III, seul le prototype RV144 (essai Thaï), à montré une efficacité de 31,2%. Cependant la protection était insuffisante.

Au total, aucun candidat vaccin contre l'infection à VIH/sida n'a montré une efficacité suffisante pour obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Cependant, l'essai Thaï a suscité des espoirs et pourrait être utilisé comme modèle afin d'élaborer de meilleurs prototypes.

MOTS CLES : VACCIN, VIH, ESSAI, IMMUNITE