

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022-2023

N° 44

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Marion BARONNET

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

26 juin 2023

**RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT D'UN VACCIN PRÉVENTIF CONTRE LE VIRUS
DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH) : RÉSULTATS DES PRINCIPAUX ESSAIS
D'EFFICACITÉ, DIFFICULTÉS ET ESPOIRS**

JURY

Président : Docteur BRAND Denys, Professeur, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Tours

Membres :

Docteur BARIN Francis, Pharmacien, Professeur Émérite, Faculté de Pharmacie, Tours

Docteur BENAZIZI Mathilde, Pharmacien, Tours

ANNEE : 2022 - 2023
Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER,
M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD**

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIE	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE

DOUZIECH-EYROLLES
DUMAS
GERMON
GLEVAREC
HERVE-AUBERT
JUSTE

Laurence
Jean-François
Stéphanie
Gaëlle
Katel
Matthieu

AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

LAJOIE
LANOUE
MARC
MAVEL
OUDIN
POUPET
PASQUALIN
PRIE
SOUCE
TAUBER
VELGE-ROUSSEL
VERCOILLIE
VERGOTE
VIERRON
ZHANG

Laurie
Arnaud
Jillian
Sylvie
Audrey
Cyril
Côme
Gildas
Martin
Clovis
Florence
Johnny
Jackie
Emilie
Bei-Li

MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
CHIMIE THERAPEUTIQUE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PHARMACOLOGIE
CHIMIE ORGANIQUE
CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD
FOUCAULT
MARLET

Laura
Amélie
Julien

PHARMACIE CLINIQUE
HEMATOLOGIE
MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN
RAMDANI
TULOUP

Pierre
Yanis
Vianney

BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
IMMUNOLOGIE
PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE
MEHENNI
VERGER

Dyhia
Lyes
Alexis

CHIMIE ORGANIQUE
CHIMIE ANALYTIQUE
PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN
GERBIER (contrat enseig)

Susan
Soledad

ANGLAIS
ANGLAIS

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD
MEVELEC
MOIRE

Mathieu
Marie-Noëlle
Nathalie

INRAE
INRAE
INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :01/09/2023

L'étudiant
Marion BARONNET

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier toutes les personnes qui m'ont aidée dans l'élaboration de cette thèse :

A Monsieur Denys Brand, pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury, je tiens à vous remercier pour l'intérêt que vous portez à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Monsieur Francis Barin, pour votre accompagnement, votre rigueur et vos encouragements à chaque étape de ce long travail. Je vous remercie également pour vos nombreuses relectures, vos commentaires et suggestions toujours constructives. Vos conseils avisés m'ont été d'une grande aide et m'ont permis d'orienter la rédaction de cette thèse. Je vous en suis reconnaissante et vous prie d'accepter l'expression de mes sincères remerciements et ma plus grande gratitude.

A Madame Mathilde Benazizi, membre de ce jury mais avant tout amie, pour tes conseils, ton amitié, et tous ces moments partagés au cours de nos études. Je te remercie de me faire l'honneur d'être présente en ce jour, et de tenir un rôle si cher à mes yeux.

A mes parents bien-aimés, Philippe et Valérie, à vous Papa et Maman, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour toutes ces années à m'avoir encouragé, guidé, soutenu, souvent réconforté, pour ces moments difficiles où vous étiez toujours présents, et pour tous les moments de joie que nous avons toujours partagés ensemble. Chaque grande étape de ma vie et chaque réussite accomplie a été possible grâce à vous. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout l'amour que vous m'avez donné et pour votre soutien sans fail, au quotidien. Si j'en suis là où j'en suis aujourd'hui, c'est uniquement grâce à vous, alors merci !

A mon frère, Thomas, pour ton soutien, tes encouragements tout au long de mes études et pour ta bienveillance et l'écoute dont tu as toujours fait preuve au quotidien. Je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi en tant que grand frère, tu as toujours su me protéger et prendre soin de moi. Merci aussi pour ces nombreux trajets jusqu'à Tours qui ont rendu mes dimanches soir plus joyeux. Merci d'avoir toujours été là pour moi mon petit frère.

A mon copain, Thomas, pour ton amour, ton soutien et qui a su être l'épaule sur laquelle me reposer de temps en temps. Merci pour tous ces moments heureux partagés ensemble, qui ont su me remonter le moral dans les moments les plus difficiles et qui ont contribué à mon bonheur le reste du temps. Voilà un projet qui se finit aujourd'hui, mais il y en aura d'autres.

A ma grand-mère, Arlette, pour ta présence, ces nombreux samedis passés ensemble, tes appels réguliers, ton soutien et ta gentillesse.

A mon grand-père, Jean-Claude, pour ta présence, ton soutien et qui a toujours une petite anecdote à me raconter et le mot pour me faire rire.

A mes plus proches amis de la fac de Tours, Elisa, Mathilde, Clémence, Béni et Arthus, qui ont su rendre ces années si belles, joyeuses et surtout inoubliables. On a vécu de grandes choses au cours nos études, et j'espère que l'on continuera à en vivre ensemble.

A mes amies du Master de Paris, Camille et Manon, merci pour les moments partagés lors de cette année de Master : les déjeuners et pauses sur la terrasse du toit de l'immeuble lors des semaines en entreprise et nos pauses goûter chez Cyril en sortant des cours. Vous faites parties de chacun de mes plus beaux souvenirs de cette année-là.

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES ABREVIATIONS	10
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	12
Introduction.....	13
I. Généralités.....	13
A. Vaccins : définitions et objectifs	13
B. Mécanismes immunologiques et approches vaccinales	14
C. Les différents types de vaccins.....	16
1. Vaccins vivants atténués	17
2. Vaccins inactivés	17
3. Vaccins monovalents et polyvalents.....	18
4. Vaccins combinés.....	18
D. Nouvelles approches vaccinales.....	19
1. Vaccins à vecteurs	20
a) Vaccins à vecteur viral répliquant et non répliquant	20
b) Vaccins à vecteur bactérien	21
2. Vaccins sous-unitaires.....	21
a) Vaccin à sous-unités protéiques	22
b) Vaccins à pseudo-particules virales (vaccins recombinants)	22
c) Les anatoxines	23
3. Vaccins peptidiques.....	23
4. Vaccins polysaccharidiques	23
a) Vaccins polysaccharidiques non conjugués	23
b) Vaccins polysaccharidiques conjugués	24
5. Vaccins génétiques	24
a) Vaccins à ADN	25
b) Vaccins à ARNm	25
II. Le VIH : un virus aux problématiques multiples	26
A. Généralités	26
1. Histoire et origine du VIH.....	26
2. Epidémiologie	27
3. Taxonomie, organisation génomique et structure.....	28

B. Physiopathologie.....	30
1. Cellules cibles du virus	31
2. Cycle de réplication	31
3. De l'infection au stade SIDA.....	33
a) Primo-infection	34
b) Phase de latence clinique asymptomatique	34
c) Stade SIDA	34
C. Problématique du VIH.....	35
1. Evolution et diversité virale.....	36
2. Diversité génétique.....	37
D. Nécessité d'un vaccin dans la prévention du risque infectieux	40
1. Contrôle et réduction des infections au VIH : enrayer la pandémie	40
2. Stimulation de la mémoire immunitaire pour induire une protection efficace face au virus.....	41
3. Cibler la capacité de mutation du VIH	45
III. Les essais cliniques.....	46
A. Déroulement et organisation des essais cliniques	47
1. Les différentes phases d'un essai clinique	48
a) Phase I.....	48
b) Phase IIa et IIb	48
c) Phase III	48
d) Phase IV.....	49
2. Les acteurs des essais cliniques	49
a) Promoteur	49
b) Investigateur.....	49
c) Personnes se prêtant à la Recherche Clinique	50
B. Principaux essais cliniques de vaccination contre les infections au VIH et résultats d'efficacité	50
1. Essai "VAX004" (1998-2002) et "VAX003" (1999-2002).....	51
a) Matériels et Méthodes	52
b) Résultat d'efficacité	53
2. Essai "STEP" (2004-2007) et "Phambili" (2007)	54
a) Matériels et méthodes.....	54
b) Résultats d'efficacité	55
3. Essai "RV144" (2003-2009).....	57

a) Matériels et méthodes	57
b) Résultats d'efficacité	58
4. Essai "HVTN 505" (2009-2013)	61
a) Matériels et méthodes	61
b) Résultats d'efficacité	62
5. Essai "Uhambo" ("HVTN702") (2016-2021)	64
a) Matériels et Méthodes	65
b) Résultats d'efficacité	66
6. Essai "Imbokodo" ("HVTN 705/HPX 2008") (2017- 2021)	67
a) Matériels et méthodes	68
b) Résultats d'efficacité	68
Conclusion.....	70
Bibliographie.....	72

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	Anticorps
ADN	Acide Désoxyribonucléique
Ag	Antigène
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN(m)	Acide Ribonucléique (messenger)
BCR	B Cell Receptor
bNAb	broadly Neutralizing Antibodies
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène
CRF	Circulating Recombinant Form
Ig	Immunoglobuline
ITT	Intention To Treat
LB	Lymphocyte B
LT	Lymphocyte T
NK	Natural Killer
PAMPs	Pathogen Associated Molecular Pattern
PNB	Polynucléaire Basophile
PNE	Polynucléaire Eosinophile
PNN	Polynucléaire Neutrophile
PreP	Pre-exposure Prophylaxis
PRR	Patter Recognition Recepteur
RR	Risque Relatif
SI	Système Immunitaire
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
TasP	Treatment as Prevention
TCR	T Cell Receptor
TPE	Traitement Post-Exposition
UFR	Unique Recombinant Form
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLP	Virus-Like Particules

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Réponse immunitaire induite par la vaccination (Andrew J. Pollard, Else M. Bijker ; Nature Review Immunology ; 2021 ; (6))	16
Figure 2 : Mécanisme d'action des vaccins vivants atténués et inactivés (Eden Callaway ; Nature Reviews Immunology ; 2020 ; (7))	18
Figure 3 : Les différentes technologies pour le développement des vaccins (Rino Rappuoli, Christian W.Mandl, Steven Black, Ennio De Gregorio ; Nature Reviews Immunology ; 2011 ; (11))	19
Figure 4 : Mécanisme d'action des vaccins à vecteur viral (https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/Comment-fonctionne-un-vaccin-a-vecteur-viral ; (15))	21
Figure 5 : Mécanisme d'action des vaccins protéiques et à pseudo-particules virales (Eden Callaway ; Nature Reviews Immunology ; 2020 ; (7))	22
Figure 6 : Réponse immunitaire induite par les vaccins polysaccharidiques non conjugués (Andrew J. Pollard, Else M. Bijker ; Nature Review Immunology ; 2021 ; (6))	23
Figure 7 : Réponse immunitaire induite par les vaccins polysaccharidiques conjugués à une protéine (Andrew J. Pollard, Else M. Bijker ; Nature Review Immunology ; 2021 ; (6))	24
Figure 8 : Mécanisme d'action des vaccins à ADN et ARNm (Eden Callaway ; Nature Reviews Immunology ; 2020 ; (7))	25
Figure 9 : Structure du VIH (Andra Fortner, Octavian Bucur ; Discoverues (Craiova) ; 2022 ; (30))	29
Figure 10 : Organisation génomique du VIH (Nathalie Chazal ; John Libbey Eurotext ; 2005 ; (31))	30
Figure 11 : Cycle de réplication du VIH (Alan Engelman, Peter Cherepanov ; Nature Reviews Immunology ; 2012 ; (33))	31
Figure 12 : Fusion du VIH avec les cellules hôtes (Robert E. Lodge, Jean-Luc Darlix, Eric A. Cohen ; Med Sci (Paris) ; 1998 ; (34))	32
Figure 13 : Evolution de l'infection au VIH (Hassan M. Naif ; Infectious Disease Report ; 2013 ; (35))	35
Figure 14 : Pression de sélection du SI et échappement immunitaire des variants du VIH (Karl Stefic, Mélanie Bouvin-Pley, Martine Braibant, Francis Barin ; Vaccines ; 2019 ; (40))	37
Figure 15 : Arbre phylogénétique du VIH construit à partir des génomes des SIV (Brian T. Foley, Thomas Leitner, Dimitrios Paraskevis, Martine Peeters ; Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious disease ; 2016 ; (43))	38
Figure 16 : Arbre phylogénétique du groupe M du VIH-1 (Brian T. Foley, Thomas Leitner, Dimitrios Paraskevis, Martine Peeters ; Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious disease ; 2016 ; (43))	39
Figure 17 : Mécanisme d'action des bNAbs pour empêcher la transmission virale de cellules en cellules (Marine Malbec, Hugo Mouquet, Olivier Schwartz ; Med Sci (Paris) ; 2014 ; (51)) ...	42
Figure 18: Représentation des sites majeurs ciblés par les bNAbs, appelés « sites de vulnérabilité », sur l'enveloppe virale du VIH (Karl Stefic, Francis Barin ; Vaccines ; 2019 ; (52))	44
Figure 19 : Les différentes étapes de développement d'un médicament (https://toolbox.eupati.eu/resources/fabrication-dun-medicament-etape-10-gestion-du-cycle-de-vie/?lang=fr) ; (69))	47
Figure 20 : Charge virale des participants à 3 mois après la détection de l'infection au VIH dans l'étude STEP (Susan Buchbinder, Devan V Mehrotra ; Lancet ; 2008 ; (80))	55

Figure 21 : Charge virale des participants masculins à 3 mois après détection de l'infection au VIH dans l'étude Phambili (Glenda Gray, Susan Buchbinder, Ann Duerr ; Current opinion in HIV and AIDS ; 2010 ; (78)).....	55
Figure 22: Représentation de la charge virale chez les personnes infectées par le VIH-1 pendant l'étude dans le groupe expérimental et placebo au cours du temps (M. Robb, S. Rerks-Ngarm et al ; The Lancet Infectious Disease, 2012 ;(93))	60
Figure 23: Représentation des infections cumulatives au VIH-1 dans l'étude HVTN 505 du Jour 0 au Mois 24 dans la population à l'étude en intention de traiter (M.S Hammer, M. Sobieszczyk et al ; New England Journal of Medicine ; 2013 ; (97))	63
Figure 24 : Charge virale 10 à 20 semaines après le diagnostic d'infection au VIH entre les deux bras dans l'étude HVTN 505 dans la population en intention de traiter (M.S Hammer, M. Sobieszczyk et al ; New England Journal of Medicine ; 2013 ; (97)).....	64
Figure 25 : Stratégie de développement de bNAb chez l'humain (B.F Haynes et al ; Nature Reviews Immunology ; 2023 ; 108)	71

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Principaux essais d'efficacité de vaccination contre le VIH (Adapté d'après Lelievre JD, Vaccin VIH état de l'art Livre AFRAVIH 2020 (72)).....	51
Tableau 2 : Taux d'infection au VIH à la fin de l'étude VAX004 et VAX003 dans la population à l'étude en intention de traiter (The rgp120 HIV vaccine Study Group ; The Journal of Infectious Diseases ; 2005 ; (74)) ; (P. Pitisuttithum et al ; The Journal of Infectious Diseases ; 2006 ; (75)).....	53
Tableau 3: Risque Relatif des infections au VIH dans les sous-groupes de population masculine définis par des facteurs de risque démographiques dans l'étude STEP (Susan Buchbinder, Devan V Mehrotra et al ; Lancet ; 2008 ; (80))	57
Tableau 4 : Taux d'infection au VIH à la fin de l'étude RV144 et efficacité du vaccin dans la population à l'étude en intention de traiter (U.S. Army Medical Research and Development Command ; Clinical Trial Registration ; 2019 ; (89)) ; (S. Rerks-Ngarm, P. Pitisuttithum et al ; New England Journal of Medicine ; 2009 ; (90))	59
Tableau 5 : Taux d'infection au VIH à la fin de l'étude RV144 et efficacité du vaccin dans l'analyse per protocole (U.S. Army Medical Research and Development Command ; Clinical Trial Registration ; 2019 ; (89)) ; (S. Rerks-Ngarm, P. Pitisuttithum et al ; New England Journal of Medicine ; 2009 ; (90)).....	59
Tableau 6 : Incidence annuelle du VIH à la fin de l'étude HVTN 505 (Mois 24) dans la population à l'étude en intention de traiter (M.S Hammer, M. Sobieszczyk et al ; New England Journal of Medicine ; 2013 ; (97))	63
Tableau 7 : Taux d'infection au VIH de l'étude HVTN 702 sur la période de suivi du Mois 0 au Mois 24 dans la population en intention de traiter (E.Gray et al. ; New England Journal of Medicine ; 2021 ; (100)).....	66
Tableau 8 : Taux d'infection au VIH de l'étude HVTN 702 sur la période de suivi du Mois 0 au Mois 36 dans la population en intention de traiter (E.Gray et al. ; New England Journal of Medicine ; 2021 ; (100)).....	67
Tableau 9 : Taux d'infection au VIH à la fin de l'étude HVTN 705 / HPX 2008 dans la population en intention de traiter (https://www.jnj.com/johnson-johnson-and-global-partners-announce-results-from-phase-2b-imbokodo-hiv-vaccine-clinical-trial-in-young-women-in-sub-saharan-africa ; (105)).....	69

Introduction

La vaccination est un enjeu majeur de Santé Publique. Cela a notamment permis d'éradiquer la variole dans le monde en mai 1980 à la suite d'une campagne à l'échelle mondiale alors que cette maladie a tué des millions de personnes pendant plus de 3000 ans (1). Selon l'OMS, la vaccination permettrait d'éviter chaque année entre 3,5 et 5 millions de décès dû à la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la rougeole et d'autres maladies mortelles qui touchent notamment les enfants (2). Cependant, certains agents infectieux dont des virus comme le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) continuent de se développer de manière importante dans la population mondiale et représentent toujours un risque élevé de mortalité.

I. Généralités

L'histoire de la vaccination commence au 18^{ème} siècle alors que le virus de la variole est à l'origine de la pandémie du siècle. À la même époque, un autre virus, le virus de la vaccine, est responsable de la variole de la vache. Un médecin anglais, Edward Jenner, se rend compte que les fermières en contact avec des vaches atteintes de la vaccine ne contractent pas la variole. Suite à cette observation, Edward Jenner inocule le virus de la vaccine à un enfant sain, l'enfant présente alors des lésions bénignes mais quelques mois plus tard, Jenner lui injecte le virus de la variole et l'enfant ne présente aucun signe clinique, il ne développe pas la maladie : il est immunisé. Ainsi, en 1796, Edward Jenner invente le principe de la vaccination.

Au 19^{ème} siècle, Pasteur reprend les travaux de Jenner en inoculant à des poules de vieilles cultures de choléra qu'il avait laissé dans son laboratoire. Les poules développent la maladie mais ne meurent pas. Il invente par la suite le terme de « vaccin » en l'honneur des travaux de Jenner portant sur le virus de la « vaccine » et définit la vaccination par le fait d'inoculer « des germes affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui préserve de la maladie mortelle ».

Pasteur crée ainsi les premiers vaccins atténués chez l'animal puis chez l'Homme avec le vaccin contre la rage. Ses travaux reposent sur la méthode d'atténuation de la virulence, c'est-à-dire rendre l'agent infectieux plus faible et donc moins pathogène notamment en l'injectant et en le prélevant d'espèce en espèce pour le rendre moins virulent (3).

A. Vaccins : définitions et objectifs

La vaccination est définie par l'OMS comme un moyen simple, sûr et efficace de protéger des maladies dangereuses, avant d'être en contact avec ces affections. Elle utilise les défenses naturelles de l'organisme pour créer une résistance à des infections spécifiques et renforcer le système immunitaire (4).

Les vaccins, quant à eux, se définissent par le fait de stimuler le système immunitaire en induisant une réponse immunitaire spécifique pratiquement aussi forte que celle qui fait suite à une infection naturelle. Les vaccins sont constitués de formes atténuées ou tuées des agents infectieux, voire de composés ou de substances produites par ces agents, et ne provoquent pas la maladie elle-même (4).

Les vaccins ont principalement un objectif préventif en développant une protection spécifique vis-à-vis d'un agent infectieux avant une exposition naturelle à cet agent, cela permet de prévenir l'apparition future d'une maladie ou bien de réduire sa sévérité. Les vaccins peuvent également avoir un objectif thérapeutique.

De manière générale, ils permettent au système immunitaire (SI) de reconnaître un pathogène donné, de le cibler et de produire des anticorps (Ac) et des cellules immunitaires dirigés spécifiquement contre celui-ci. Le SI agit donc plus efficacement et plus rapidement contre le pathogène lorsqu'il le rencontrera par la suite grâce à la mémoire immunitaire. Ils permettent de réduire l'incidence, la morbidité et la mortalité liées à certaines maladies.

B. Mécanismes immunologiques et approches vaccinales

Pour comprendre le fonctionnement des vaccins, il faut tout d'abord comprendre le fonctionnement du SI.

Un pathogène possède des Ag qui lui sont propres ainsi que des structures ou motifs spécifiques appelés *Pathogen Associated Molecular Pattern* (PAMPs).

Nos tissus contiennent des macrophages et des cellules dendritiques qui vont entraîner la réponse immunitaire innée si elles détectent un pathogène par leurs récepteurs appelés *Pattern Recognition Recepteur* (PRR) ou récepteurs de reconnaissance de motifs. Le complexe PAMPs-PRR active la réponse immunitaire innée. Ces cellules sont capables de phagocytose en internalisant l'agent infectieux afin d'éviter sa prolifération, et sont également capables de recruter d'autres cellules de l'immunité comme les polynucléaires neutrophiles (PNN), éosinophiles (PNE), basophiles (PNB) et les cellules Natural Killer (NK) cytotoxiques. Le système du complément est également activé pour participer à la destruction du pathogène. Une grande partie des pathogènes sont ainsi détruits par la réponse immunitaire innée. Cependant, ce système a une efficacité relative et ne possède pas de mémoire immunitaire. Il ne permet donc pas de reconnaître ultérieurement l'agent infectieux qu'il a éliminé. La réponse innée contribue à stimuler la réponse immunitaire adaptative (cellulaire et humorale) qui elle, est spécifique de l'agent infectieux, et va se mettre en place.

En effet, l'Ag peut migrer vers les organes lymphoïdes (rate, amygdales, ganglions lymphatiques) sous forme libre ou bien internalisée dans les cellules dendritiques ou macrophages qui ont phagocyté l'Ag et sont alors des Cellules Présentatrice d'Ag (CPA). Les CPA présentent les Ag à leur surface via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les organes lymphoïdes sont riches en lymphocytes : Lymphocytes B (LB) et Lymphocytes T (LT). Ces lymphocytes ont tous deux des récepteurs d'Ag à leur surface qui ne reconnaissent qu'une structure moléculaire unique propre à un agent pathogène mais ils ne reconnaissent pas le même type d'Ag. Les LB reconnaissent les Ag sous forme soluble par leur récepteur de surface *B Cell Receptor* (BCR) tandis que les LT possède des récepteurs de surface *T Cell Receptor* (TCR) capable de reconnaître l'Ag fragmenté appelé épitope que les CPA lui présentent. Les récepteurs de surface BCR et TCR sont spécifiques d'un pathogène donné.

L'étape de reconnaissance entre l'Ag et le lymphocyte via son BCR ou TCR entraîne ensuite une étape de prolifération du lymphocyte B ou T pour donner des clones capables de reconnaître l'Ag donné. Puis les LB et les LT se différencient lors de l'étape de différenciation où ils acquièrent des fonctions effectrices.

Les LB sont responsables de la réponse humorale, ils se différencient en plasmocytes qui ont la capacité de sécréter une forme soluble du récepteur appelé Ac qui va neutraliser l'Ag ou bien recruter d'autres cellules spécifiques capables de phagocyter l'Ag. Les Ac sont des immunoglobulines (Ig) que l'on peut classer en 5 classes (5):

- IgM : elle est la première des Ig à intervenir dans la réponse immunitaire, elle reflète une exposition aiguë à un agent pathogène. L'IgM possède une grande capacité à se lier à l'Ag et lyse efficacement les pathogènes, ce sont également des anticorps capables d'agglutiner les micro-organismes et entraîne leur élimination.
- IgG : elle est la plus abondante dans le sérum et reflète en général une infection ancienne. Elle a une affinité importante pour les monocytes et macrophages via le fragment Fc et favorise l'internalisation de l'Ag dans ces cellules, ce qui facilite la phagocytose du pathogène par les cellules et entraîne sa dégradation.
- IgA : cette classe est très présente dans les muqueuses et permet leur protection face aux agressions des pathogènes en les neutralisant ou en empêchant leur liaison à la surface des muqueuses.
- IgD : son rôle n'est pas bien défini. Elle est présente à la surface des LB et agit comme un récepteur pour l'Ag, elles semblent participer à la stimulation et l'activation des LB.
- IgE : Les IgE sont associées aux réactions allergiques et d'hypersensibilité. Via leur fragment Fc, elles ont une affinité élevée pour les mastocytes, PNB, et PNE et permet notamment la sécrétion d'histamine, un médiateur de l'inflammation.

Quant aux LT, ils sont responsables de la réponse cellulaire, et peuvent présenter à leur surface deux types de molécules : la molécule CD4 ou la molécule CD8.

- Les LT CD4 se différencient en LT CD4+ qui reconnaissent les Ag présentés par les molécules de classe II du CMH situé à leur surface des CPA et des LB. Une fois l'Ag reconnu, ils ont pour fonction de produire des cytokines qui vont induire la prolifération des LT CD4+ et LT CD8+ et vont permettre la différenciation des LB en plasmocytes et donc joue un rôle dans la stimulation de la réponse immunitaire adaptative. Ils sont également appelés LT auxiliaires.
- Les LT CD8 se différencient en LT CD8+. Ils reconnaissent les Ag présentés par les molécules du CMH de classe I à la surface des cellules. Les LT CD8+ ont une fonction de cytotoxicité, capable de tuer d'autres cellules. Ils sont également appelés LT cytotoxiques.

Enfin, une partie des LB et des LT est également différenciée en lymphocytes mémoires, qui restent en réserve dans les organes lymphoïdes secondaires, prêts à reconnaître les Ag. Cette différenciation est relativement lente et nécessite plusieurs mois. Ainsi, lorsque les lymphocytes rencontrent à nouveau un Ag, les lymphocytes B et T mettront moins de temps à proliférer et se différencier. Cette mémoire immunitaire permet au SI d'être plus efficace et plus rapide lors de la 2ème rencontre puisque le taux de LB et de LT sera plus important et se fera en quelques jours contre plusieurs

semaines lors de la primo-infection. C'est la réponse anamnестique. C'est en partie sur ce principe que fonctionnent les vaccins (Figure 1).

On comprend ainsi la gravité du VIH responsable du SIDA puisque ce virus détruit les LT CD4+ et empêche ainsi le fonctionnement efficace de tout le SI.

Les vaccins permettent de présenter l'Ag ou une partie de l'Ag au SI pour qu'il puisse constituer des lymphocytes mémoires en réserve et lui permettre de mettre en place de manière plus rapide et plus efficace ses défenses spécifiques lorsqu'il rencontrera à nouveau le pathogène (Figure 1)(6).

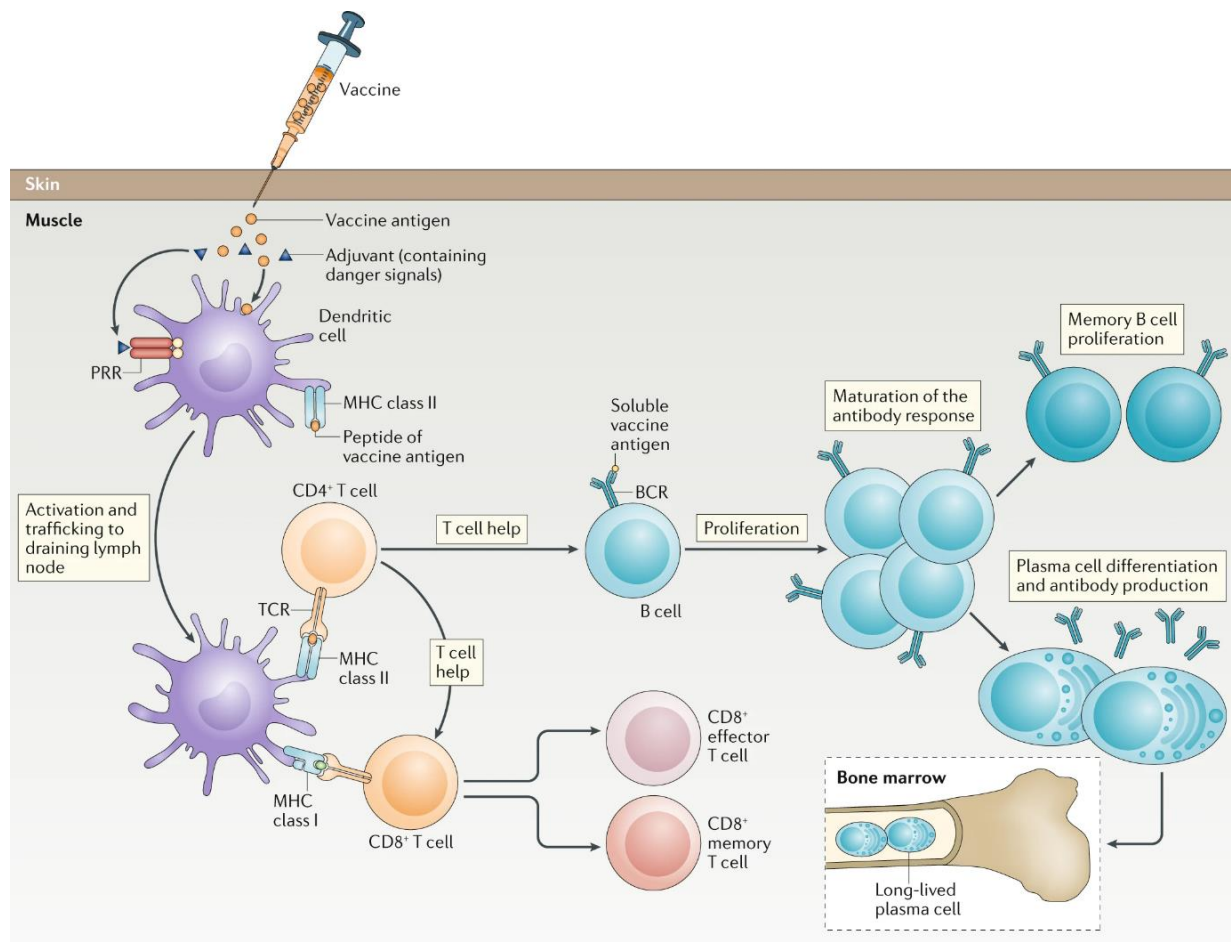


Figure 1 : Réponse immunitaire induite par la vaccination (Andrew J. Pollard, Else M. Bijker ; Nature Review Immunology ; 2021 ; (6))

C. Les différents types de vaccins

Différents types de vaccins existent. Ils se différencient par leur formulation (présence ou non d'adjuvant), leur fabrication, leur mode d'administration mais également par la forme physique du ou des agents infectieux qu'ils contiennent, leur immunogénicité c'est-à-dire leur capacité à produire une réponse immunitaire spécifique à un Ag, et par le type de cellules produit lors de la réponse immunitaire car tous les vaccins n'induisent pas la même réponse immunitaire. C'est pourquoi certains vaccins auront besoin d'être injectés à un intervalle régulier afin de conserver et garantir leur efficacité préventive contre la maladie, autrement dit des rappels vaccinaux, et d'autres seront

injectés une fois, en général dans l'enfance, et garantirons une immunité efficace pour toute la vie de la personne vaccinée, même si cette dernière notion mérite d'être pondérée.

La voie d'administration et la présence ou non d'adjuvant jouent également un rôle sur l'intensité et le type de réactions immunitaires développées.

1. Vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont composés d'agents infectieux vivants mais dont la virulence a été atténuée en réduisant et stabilisant sa capacité à se multiplier (Figure 2)(7). Il s'agit du type de vaccin inventé par Pasteur avec son vaccin contre la rage. La méthode Pasteurienne consiste à multiplier un agent infectieux en culture et faire des passages successifs de culture en culture ou d'espèce en espèce pour obtenir des mutants faiblement pathogènes. Aujourd'hui, l'atténuation de l'agent infectieux se fait également par délétions ou modifications des gènes responsables de la virulence (8). Ce type de vaccin mime l'immunité naturelle en activant l'immunité innée, là où d'autres vaccins ont besoin d'adjuvants pour avoir la même réaction, et l'immunité adaptative. Ainsi, ces vaccins sont capables d'induire une réponse immunitaire pratiquement aussi forte celle qui fait suite à une infection naturelle en se répliquant suffisamment chez un hôte immunocompétent et en provoquant peu ou pas de manifestations pathologiques de la maladie. Une expression clinique de la maladie est possible mais moins sévère que la maladie elle-même.

Les vaccins vivants atténués entraînent une immunité prolongée et efficace car la réponse immunitaire est plus importante et plus persistante en raison de la forte réplication de l'agent infectieux. Ainsi, une ou deux injections de ces vaccins entraîne une immunité durable à vie.

Cependant, le pathogène, bien qu'atténué, peut toujours se multiplier. Il existe donc un risque infectieux chez les personnes immunodéprimés qui sont moins aptes à lutter contre celui-ci. Ils ne peuvent donc pas être administrés à n'importe quel individu. De plus des mutations réverses avec retour à la virulence sont possibles et nécessitent une surveillance de l'évolution de la souche vaccinale.

Enfin, il n'est pas toujours possible d'atténuer un germe en préservant ses propriétés immunogènes, ce type de vaccin ne peut donc pas être décliné pour tous les agents infectieux.

2. Vaccins inactivés

Les vaccins inactivés ou inertes contiennent des pathogènes tués qui peuvent être des agents infectieux entiers (particules virales, corps bactérien) ou une partie des agents (Figure 2). Le pathogène est tué, chimiquement et/ou thermiquement. La réponse immunitaire est moins intense que pour les vaccins vivants atténués car le pathogène ne prolifère pas et a donc perdu sa capacité à induire une forte réponse. Ils ont pour avantage de ne présenter aucun risque infectieux puisque le pathogène est tué et peuvent être utilisés chez les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes. Seules des réactions d'intolérance ou d'hypersensibilité peuvent apparaître.

Ces vaccins stimulent la réponse humorale par activation des LB avec production d'IgG et la réponse cellulaire par production de LT CD4+ mais la réponse cytotoxique LT CD8+ est moins intense (9). Ainsi, ils contiennent généralement des adjuvants pour augmenter leur pouvoir immunogène et être efficaces. De même, la mémoire immunitaire est de plus courte durée et plusieurs injections (doses de rappel) sont nécessaires afin de garantir une immunité durable.(10)

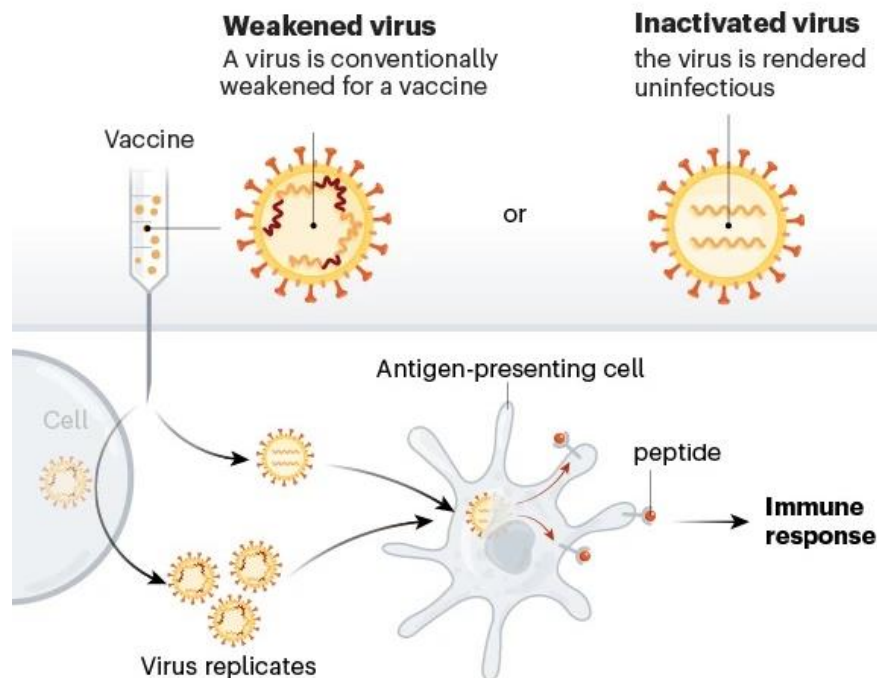


Figure 2 : Mécanisme d'action des vaccins vivants atténués et inactivés (Eden Callaway ; Nature Reviews Immunology ; 2020 ; (7))

3. Vaccins monovalents et polyvalents

Un vaccin monovalent est un vaccin constitué d'un Ag unique afin de protéger contre une maladie donnée.

Un vaccin polyvalent cible plusieurs sérotypes d'un même agent infectieux. Il protège contre plusieurs sous-types d'un virus ou d'une bactérie provoquant une même maladie.

4. Vaccins combinés

Les vaccins combinés ou en association renferment plusieurs Ag donnés de différents agents infectieux. Ce type de vaccin permet d'immuniser contre plusieurs maladies en une seule fois.

D. Nouvelles approches vaccinales

Les techniques de fabrication des premiers vaccins vivants atténués et inactivés ne suffisent plus à répondre aux besoins d'aujourd'hui et ne permettent pas de cibler des pathogènes complexes. En effet, ils ont permis de contrôler de nombreuses infections et ils constituent la base des connaissances en vaccinologie mais de nouveaux enjeux sont apparus au cours des dernières décennies. Le vieillissement de la population et la notion de populations à risques nécessitent d'améliorer l'immunogénicité des vaccins et leur efficacité. De plus, l'émergence de nouvelles épidémies, le développement de l'antibiorésistance, l'identification du rôle de certains agents infectieux en cancérologie (papillomavirus), et la lutte contre le paludisme, le VIH et la tuberculose imposent de revoir les approches vaccinales classiques utilisées auparavant et les dépasser afin de développer de nouveaux vaccins qui répondraient à ces enjeux. Les recherches immunologiques et les connaissances grandissantes concernant l'interaction du SI et du pathogène, le génome des agents infectieux et le développement de nouvelles techniques de fabrication par synthèse ou génie génétique ouvrent la voie à de nouvelles approches vaccinales.

Les 20 dernières années ont permis de produire de nouveaux types de vaccins grâce aux avancées technologiques dans le développement des vaccins contre des pathogènes qui ne pouvaient être ciblés efficacement auparavant avec l'approche empirique de Pasteur (Figure 3). Parmi ces nouvelles approches, on compte notamment les techniques de l'ADN recombinant, la glycoconjugaison, la vaccinologie inverse ou bien les vaccins ADN et ARN. Grâce au développement des technologies utilisées en vaccinologie, les vaccins de demain seront efficaces contre de nombreux pathogènes, capables d'améliorer la sécurité et l'efficacité des vaccins déjà existants et pourront être de nouvelles cibles thérapeutiques contre les maladies infectieuses ou des cancers contre lesquels il n'y a encore aucun traitement efficace (11). Ils représentent un espoir dans la découverte d'un vaccin contre le VIH.

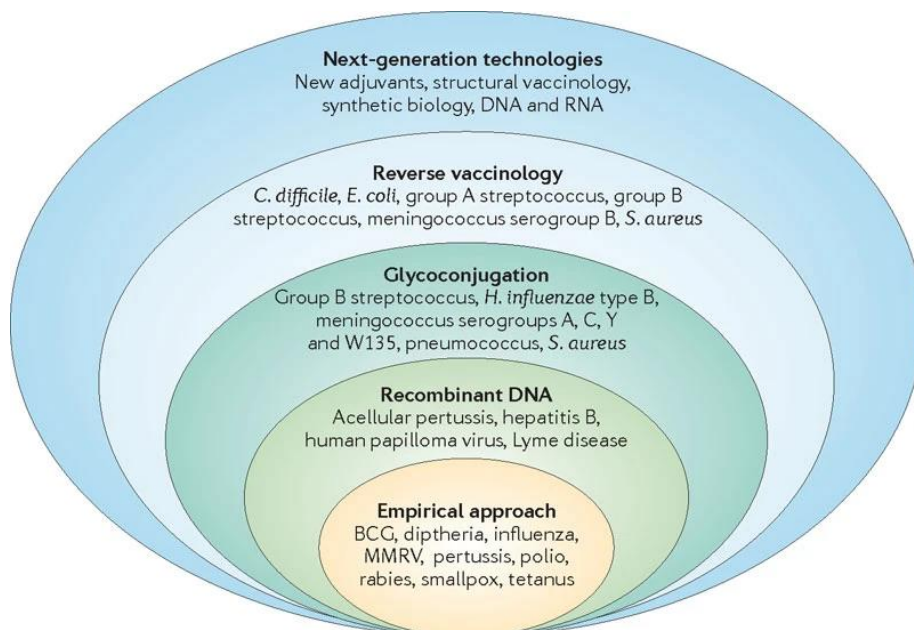


Figure 3 : Les différentes technologies pour le développement des vaccins (Rino Rappuoli, Christian W. Mandl, Steven Black, Ennio De Gregorio ; *Nature Reviews Immunology* ; 2011 ; (11))

1. Vaccins à vecteurs

Les vaccins à vecteurs utilisent un virus ou une bactérie inoffensif ou rendu inoffensif pour l'homme en intégrant une partie du matériel génétique du pathogène contre lequel on veut induire une immunité, dans le génome du vecteur (12). Ces vaccins ont pour avantage de simuler une infection naturelle et ne nécessitent pas d'adjuvant pour être efficaces.

a) Vaccins à vecteur viral répliquant et non répliquant

Le vecteur utilisé dans ce type de vaccin est un virus. Une partie du matériel génétique du virus vecteur a été modifié pour introduire un gène spécifique du pathogène contre lequel on veut induire une immunité (Figure 4).

Il existe deux types de vaccins à vecteur viral (13) :

- A vecteur viral dit « répliquant » : capable de se répliquer dans la cellule, plus efficace pour l'activation des réponses immunes mais peut présenter des risques de pathogénicité résiduelle et de dissémination.
- A vecteur viral dit « non répliquant » : incapable de se répliquer car les gènes responsables de la réplication ont été supprimés, présente une meilleure innocuité et une absence de risque de dissémination.

Le virus vecteur entre dans les cellules afin de se répliquer ou d'exprimer certains gènes. Le gène ajouté au vecteur permet alors la synthèse d'une protéine spécifique du pathogène. Cette protéine est présentée au SI et une cascade d'activation du SI se met en place afin de produire une réponse spécifique contre cet Ag. Dans le cas du vecteur viral répliquant, en plus de produire une ou des protéines spécifiques de l'Ag vaccinal, le virus va également produire des copies de lui-même, ce qui permettra d'« infecter » d'autres cellules et produire davantage d'antigènes cibles (12,13). En fonction du type de vecteur viral utilisé, la réponse immunitaire induite peut différer mais de manière générale, ces vaccins induisent une réponse humorale efficace et cellulaire avec activation des LT CD4+ et LT CD8+ (14).

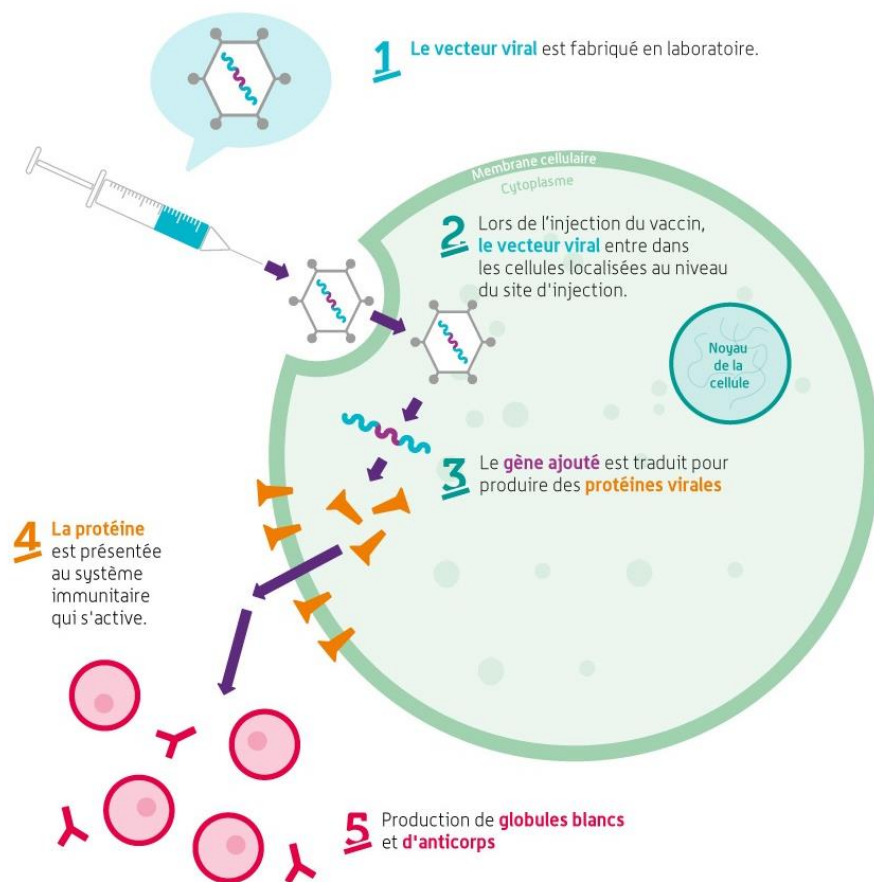


Figure 4 : Mécanisme d'action des vaccins à vecteur viral (<https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/Comment-fonctionne-un-vaccin-a-vecteur-viral/>; (15))

b) Vaccins à vecteur bactérien

Le vecteur utilisé est une bactérie. Comme pour les vecteurs viraux, un gène du pathogène cible est introduit dans l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) de la bactérie. L'ADN introduit dans la bactérie permet la production d'un Ag spécifique qui sera reconnu par le SI, et induira une réponse immunitaire efficace de type humorale (LB) et cellulaire avec activation des LT CD4+ et LT CD8+ en fonction du vecteur utilisé (12).

2. Vaccins sous-unitaires

Les vaccins sous-unitaires ne contiennent pas le pathogène entier, ils sont seulement composés d'une partie du pathogène. Ainsi, ils ne contiennent aucune partie « vivante » et ne présentent aucun risque infectieux. Cependant, ils présentent quelques inconvénients. En effet, les sous-unités composant ces vaccins sont rapidement dégradées, induisent peu de réponses cellulaires LT CD8+, font peu intervenir les cellules présentatrices d'Ag et doivent être utilisées en grande quantité pour induire une réponse immunitaire (14). Ainsi, des adjuvants sont nécessaires pour augmenter leur immunogénicité et leur efficacité.

a) Vaccin à sous-unités protéiques

La protéine peut être recueillie à partir du pathogène lui-même ou bien peut être produite par une cellule (procaryote ou eucaryote) dont on a modifié le matériel génétique afin de lui faire produire la protéine voulue (vaccin recombinant). La protéine d'un virus ou d'une bactérie est inoculée et le SI la reconnaît comme un corps étranger ce qui initie une réponse immunitaire (Figure 5)(7).

Ces vaccins contiennent en général des protéines de surface qui, lors d'une infection naturelle permettent aux virus ou bactéries de se fixer sur les cellules humaines et de les infecter pour favoriser leur développement. La réponse protectrice post-vaccinale est essentiellement conférée par les anticorps qui empêchent l'agent infectieux de se fixer aux cellules ou tissus cibles (16).

b) Vaccins à pseudo-particules virales (vaccins recombinants)

La protéine d'intérêt est produite par une cellule (procaryote ou eucaryote) dont le matériel génétique a été modifié pour introduire le gène permettant de produire cette protéine. Les protéines produites (par exemple : protéines d'enveloppe pour le virus de l'hépatite B, protéines de capsid pour les papillomavirus) s'assemblent en pseudo-particules virales aussi appelées *Virus-Like Particules* (VLP), dépourvues de matériel génétique. Les VLP n'ont pas de pouvoir réplcatif et sont donc non-infectieuses. Ces pseudo-particules virales sont purifiées et administrées pour produire une réponse immunitaire contre le pathogène (Figure 5). Ils sont plus immunogènes que les vaccins protéiques classiques car les VLP ont une structure comparable aux particules virales rencontrées lors d'une infection naturelle. Ainsi, il y a production de LB et LT CD4+ mais ils peuvent également induire une stimulation des LT CD8+ (10).

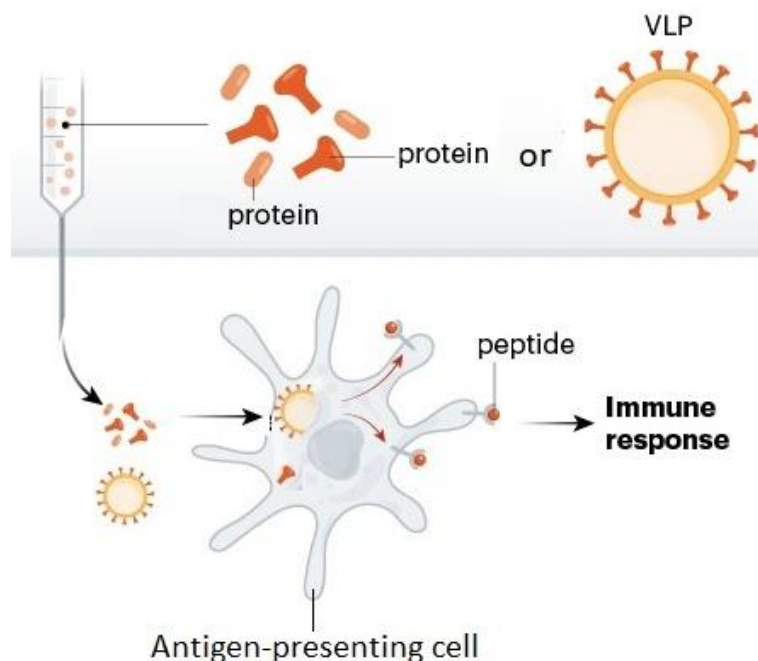


Figure 5 : Mécanisme d'action des vaccins protéiques et à pseudo-particules virales (Eden Callaway ; *Nature Reviews Immunology* ; 2020 ; (7))

c) Les anatoxines

Les toxines bactériennes sont des substances toxiques et antigéniques composant certaines bactéries (endotoxines) ou bien sécrétées (exotoxines) qui ont une action sur le lieu d'infection ou alors à distance. Les vaccins à base d'anatoxines sont composés de toxines bactériennes purifiées et rendues inactives par une action physique (chaleur) et/ou chimique (formol). Elles perdent de leur toxicité mais gardent en partie leur immunogénicité et produisent donc une réponse immunitaire lors de la reconnaissance par le SI. Des adjuvants sont toutefois nécessaires pour augmenter leur immunogénicité. Les anatoxines produisent une réponse immunitaire cellulaire avec production de lymphocytes T auxiliaires (LT CD4+) et des LB et LT mémoires. Après injections de rappel, il y a production d'IgG protectrices et une activation cellulaire durable (16).

3. Vaccins peptidiques

Les vaccins peptidiques contiennent la protéine du pathogène mais la protéine est fragmentée et est donc sous forme de peptide (un polymère d'acides aminés plus ou moins long). Le peptide est présenté par les cellules dendritiques aux LT CD8+ ce qui les stimule et active leur multiplication. Les LB sont également stimulés et induisent la production d'Ac. Ces vaccins nécessitent cependant l'ajout d'un adjuvant afin d'augmenter leur immunogénicité. De nombreuses recherches sont actuellement en cours pour utiliser ces vaccins en cancérologie afin que les LT cytotoxiques reconnaissent des peptides spécifiques des tumeurs (17).

4. Vaccins polysaccharidiques

Les vaccins polysaccharidiques (ou polysaccharidiques) sont des vaccins antibactériens constitués de polysaccharides spécifiques composant la capsule bactérienne et qui ont un pouvoir antigénique et immunogénique.

a) Vaccins polysaccharidiques non conjugués

Seuls les polysaccharides des capsules bactériennes sont injectés. Ces polysaccharides induisent essentiellement une réponse des LB avec production d'IgM et IgG spécifiques (Figure 6)(16). Ils induisent une réponse humorale indépendante d'une réaction cellulaire (réponse T-indépendante) mais sont souvent insuffisamment immunogènes notamment chez les enfants de moins de deux ans et nécessitent d'être conjugués (10).

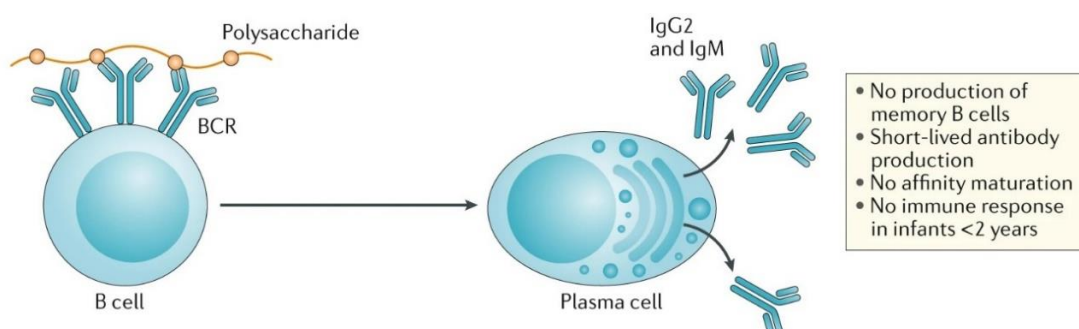


Figure 6 : Réponse immunitaire induite par les vaccins polysaccharidiques non conjugués (Andrew J. Pollard, Else M. Bijker ; Nature Review Immunology ; 2021 ; (6))

b) Vaccins polysaccharidiques conjugués

Les vaccins conjugués sont utilisés afin de produire une réponse immunitaire suffisante et efficace dans le cas des vaccins polysaccharidiques. Le couplage du polysaccharide à une protéine permet de stimuler les LT CD4⁺ et LT CD8⁺, les LT participent ensuite à la différenciation des LB qui produisent des IgG (Figure 7) (6,16). De ce fait, cela modifie la nature de la réponse immunitaire en la rendant dépendante des LT et améliore l'immunogénicité. La mémoire immunitaire est plus efficace et prolongée car les LT et LB interviennent lors de la réponse immune. Ces vaccins sont notamment utilisés chez les enfants de moins de 2 ans (10).

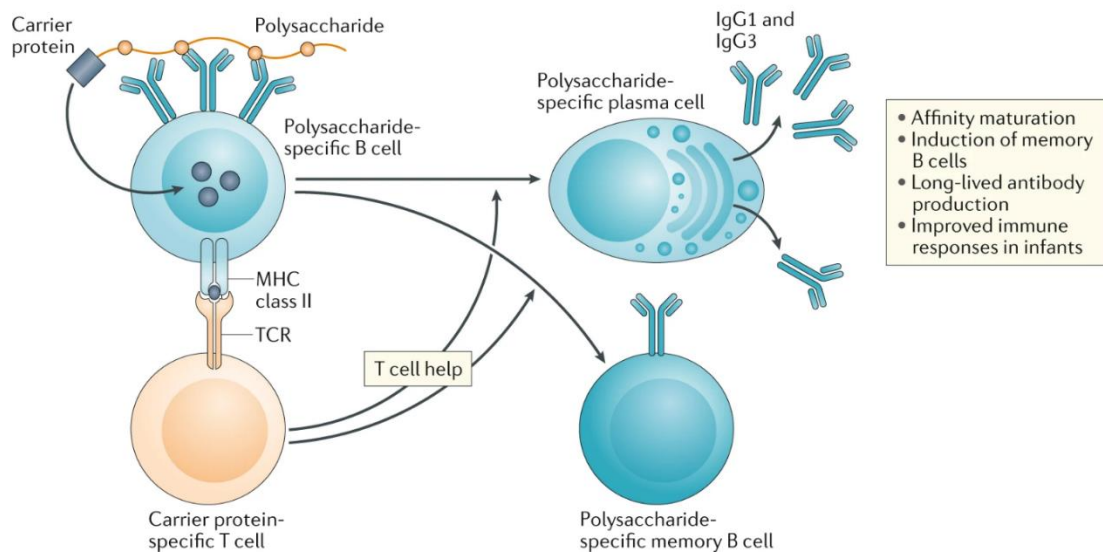


Figure 7 : Réponse immunitaire induite par les vaccins polysaccharidiques conjugués à une protéine (Andrew J. Pollard, Else M. Bijker ; Nature Review Immunology ; 2021 ; (6))

5. Vaccins génétiques

Il s'agit de vaccins reposant sur l'utilisation directe d'acides nucléiques (ADN ou ARNm=Acide Ribonucléique messenger) qui, lorsqu'ils rentrent dans une cellule hôte, produisent les protéines associées. En effet, l'ADN est une molécule double brin qui se trouve dans le noyau, il est transcrit en ARNm, une molécule simple brin plus petite que l'ADN mais correspondant aux mêmes séquences génétiques que l'ADN, puis l'ARNm migre vers le cytoplasme où il sera traduit par les ribosomes en protéines. La principale différence entre ces deux vaccins réside dans les compartiments cellulaires où ces molécules doivent parvenir pour être actives : le noyau pour l'ADN et le cytoplasme pour l'ARNm. Dans les deux cas, le génome est préalablement modifié en laboratoire dans le but de produire des protéines spécifiques du pathogène contre lequel on veut développer une immunité (18). La cellule produit ainsi les protéines et les cellules du SI reconnaissent ces protéines comme un corps étranger (Figure 8) (7,18).

Ce type de vaccin connaît un regain d'intérêt important depuis l'apparition du COVID-19 et les vaccins ARNm développés lors de la pandémie. Cette méthode représente un espoir dans la synthèse de nouveaux vaccins contre le cancer mais des essais sont également en cours pour développer un vaccin contre le VIH.

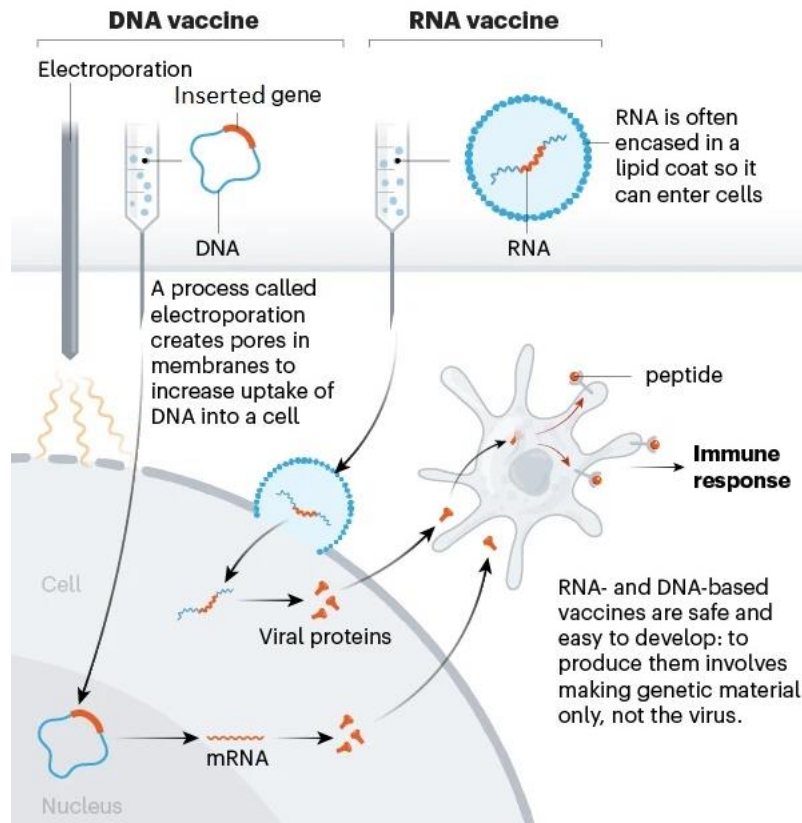


Figure 8 : Mécanisme d'action des vaccins à ADN et ARNm (Eden Callaway ; Nature Reviews Immunology ; 2020 ; (7))

a) Vaccins à ADN

Les vaccins à ADN utilisent des plasmides bactériens. Un plasmide bactérien est une molécule d'ADN circulaire que l'on utilise comme vecteur dans les vaccins à ADN afin de produire des protéines spécifiques. Une séquence du gène d'intérêt est introduite dans l'ADN plasmidique afin de produire des protéines spécifiques. Lorsque le plasmide pénètre dans la cellule, il se dirige vers le noyau où a lieu la transcription en ARNm, puis l'ARNm sort du noyau pour aller dans le cytoplasme de la cellule où il est traduit par les ribosomes en protéines. Ainsi, la cellule a synthétisé des protéines spécifiques du pathogène. Les protéines sont ensuite reconnues par le SI qui induit une réponse immunitaire de type cellulaire par production de LT CD4+ et LT CD8+ et humorale par activation des LB qui produiront des Ac (18,19).

b) Vaccins à ARNm

Les molécules d'ARNm utilisées dans ce type de vaccins sont produites *in vitro* à partir d'ADN plasmidique. Ce procédé de fabrication nécessite donc une étape supplémentaire par rapport aux vaccins à ADN (18). Contrairement à l'ADN, l'ARN ne migre pas jusqu'au noyau lors de la vaccination mais reste dans le cytoplasme. Ainsi, il ne risque pas de s'intégrer dans le génome de la cellule. Ce type de vaccin présente donc moins de risque théorique (20). Comme pour les vaccins à ADN, l'ARNm est traduit par les ribosomes dans le cytoplasme afin de produire les protéines voulues, ce qui permettra par la suite aux cellules du SI de reconnaître ces structures antigéniques et produire une réponse immunitaire ciblée. L'une des difficultés

majeures du développement des vaccins ARNm est d'identifier la formulation permettant à la fois de protéger l'ARNm qui est une molécule fragile et de pénétrer dans les cellules au point d'administration. Les vaccins à ARNm induisent une réponse immunitaire humorale par activation des LB et cellulaires par activation des LT CD4+ et LT CD8+.

II. Le VIH : un virus aux problématiques multiples

Le VIH, découvert dans les années 80, est responsable d'une des plus grandes pandémies du 20^{ème} siècle qui persiste toujours aujourd'hui, et reste l'un des problèmes majeurs de Santé Publique. Plus de quarante ans après la découverte du VIH, aucun vaccin préventif ou traitement curatif qui permettrait d'endiguer la maladie n'existe encore. Les recherches effectuées dans ces domaines se sont soldées par des échecs, car le VIH est un virus doté d'une grande capacité à échapper au SI et à l'épuiser.

Néanmoins, de nombreuses approches préventives et traitement antirétroviraux existent et permettent aux personnes infectées de vivre avec le virus et de contrôler l'infection afin de limiter sa progression. Ces traitements présentent cependant des limites dont une majeure est l'accès aux traitements qui est particulièrement difficile dans les pays en développement alors que le virus circule plus activement dans ces régions du monde. Le VIH reste de nos jours un virus mortel même si de nombreux traitements existent et la découverte d'un vaccin demeure essentielle dans la lutte contre la pandémie.

A. Généralités

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine ou VIH est un virus responsable du Syndrome d'Immunodéficience Acquise, plus communément appelé SIDA. Il s'agit d'un pathogène intracellulaire qui ne peut se répliquer seul et dévie alors la machinerie cellulaire de la cellule hôte pour produire des virions et infecter d'autres cellules. Cette pathologie est à l'origine d'une infection chronique des cellules du SI, qui entraîne leur destruction et l'apparition progressive d'une immunodépression. Sans traitement, l'infection aboutit au stade SIDA et est associée à une évolution inévitable vers le décès puisque des maladies dites « opportunistes » apparaissent telles que des pneumopathies ou des cancers.

1. Histoire et origine du VIH

En 1981, une incidence anormale de pneumocystoses et de sarcomes de Kaposi sont reportés chez des jeunes hommes homosexuels, préalablement en bonne santé, alors que ces maladies touchent habituellement des personnes âgées ou immunodéprimées. Les mêmes cas sont ensuite signalés chez les personnes utilisant des drogues injectables. On suspecte alors un virus capable de se transmettre par le sang et le sperme. Des cas similaires sont également identifiés chez des personnes hétérosexuelles ne consommant pas de drogues par voie injectable. C'est en 1983 que le VIH est identifié et isolé par un groupe de chercheurs français en oncologie virale à l'Institut Pasteur composé notamment de Luc Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi (21,22).

En mai 1986, un nouveau rétrovirus est identifié, relativement proche du précédent. On nomme alors le VIH de type 1 (VIH-1) le virus découvert en 1983, à l'origine de la plupart des infections dans le monde, et le VIH de type 2 (VIH-2) identifié en 1986, moins fréquent et responsable principalement des infections en Afrique de l'Ouest.

Il faudra attendre 1987 pour que la Zidovudine (AZT), première molécule antirétrovirale ciblant la reverse transcriptase, soit mise au point et commercialisée pour lutter contre le VIH (22).

Depuis sa découverte, de nombreuses études se sont centrées sur l'origine du VIH. Nous savons aujourd'hui que le genre *lentivirus*, dont fait partie le VIH, est capable d'infecter plusieurs espèces de mammifères dont les bovins, les félins et les primates. Des études phylogénétiques ont prouvé que le VIH est une zoonose virale apparentée au Virus d'Immunodéficience Simienne (SIV) infectant certaines espèces de primates non humains africains, parfois éloignées les unes des autres. Le SIV a été identifié dans plus de 40 espèces de primates différentes, mais la majorité des primates n'héberge qu'un seul type ou souche de SIV (23). Ainsi, des études ont prouvé que le VIH-1 est apparenté au SIV infectant les chimpanzés et les gorilles tandis que le VIH-2 est apparenté au SIV infectant les mangabeys. Des transmissions inter-espèces ont donc eu lieu entre les primates et l'homme par contact avec du sang contaminé, par des morsures, des blessures, possiblement lors de la chasse ou par consommation de viande de singe, conduisant au VIH (24).

De plus, les multiples transmissions du SIV du singe à l'Homme ont conduit à l'apparition de groupes au sein du VIH-1 et VIH-2. Le SIV du chimpanzé semble être à l'origine de deux groupes de VIH-1 chez l'homme : le groupe M et le groupe N du VIH-1. Le SIV du gorille aurait donné lieu aux groupes O et P du VIH-1. Enfin, le SIV infectant les mangabeys sont très proches des groupes A à I du VIH-2 (25). Ainsi, il y aurait eu au moins 4 événements de transmissions inter-espèces résultant aux 4 groupes de VIH-1 (M, N, O, P) ainsi que 9 groupes de VIH-2 (A, B, C, D, E, F, G, H, I) dues à au moins 9 passages inter-espèces du virus.

2. Epidémiologie

La majeure partie des infections dans le monde sont dues au VIH-1 et plus particulièrement au VIH-1 de groupe M, ce type de virus est à l'origine de la pandémie de VIH. Les infections du groupe M sont les plus importantes tandis que les autres groupes du virus ont nettement moins diffusés. En terme de prévalence dans les groupes non M, le groupe O est le plus représenté, suivi du groupe N et enfin le groupe P (24). Le VIH-1 est présent sur tous les continents et dans pratiquement tous les pays du monde.

Les infections au VIH-2 restent quant à elles localisées et seuls les groupes A et B du VIH-2 circulent activement dans la population humaine et sont considérés comme des groupes épidémiques, les autres souches sont responsables d'infections chez des patients uniques. Le groupe A est présent dans plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest, notamment au Sénégal et en Guinée alors que le groupe B est principalement localisé en Côte d'Ivoire (25,26). Dans les régions où les deux types de virus sont présents, des cas de coinfections VIH-1 et VIH-2 peuvent exister.

Selon l'Inserm, en France, plus de 98% des infections sont dues au VIH-1 (27). Les différences épidémiologiques entre les deux types de VIH seraient dues au fait que le VIH-2 serait moins virulent que le VIH-1, il aurait une réplication virale moindre par rapport au VIH-1, la charge virale étant moins importante dans le cas du VIH-2, et le système immunitaire semblerait mieux contrôler ces infections. Ainsi, les personnes infectées par le VIH-2 évoluent moins fréquemment et/ou plus lentement vers le SIDA (28).

De manière générale, la majorité des personnes infectées par le VIH se trouvent sur le continent Africain, et plus particulièrement en Afrique subsaharienne. Selon l'ONUSIDA, depuis son apparition, plus de 40 millions de personnes sont mortes du VIH, plus de 84 millions de personnes ont été infectées, 38 millions de personnes vivent actuellement avec ce virus et environ 650 000 personnes sont mortes des causes du VIH en 2021 (29). Depuis sa découverte, de nombreuses recherches ont été menées pour découvrir un traitement curatif contre ce virus mais également un vaccin préventif. Cette thèse a pour objectif de se centrer sur ce dernier point.

3. Taxonomie, organisation génomique et structure

Le VIH est un virus de la famille des *Retroviridae* du genre *lentivirus*. Son génome est constitué de deux copies d'ARN identiques de polarité positive. En partant de l'extérieur vers l'intérieur du virus, il est constitué d'une enveloppe composée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont insérées des glycoprotéines d'enveloppe, la gp120 (externe) et la gp41 (membranaire) sous forme de trimères. Sous l'enveloppe se trouve la matrice, composée de la protéine p17. Sous la matrice se trouve une capsid de forme conique et constituée de la protéine p24. Cette protéine est présente en masse dans le virus (Figure 9)(30). Ainsi, lors du diagnostic chez une personne au stade aigu de la maladie (primo-infection), la recherche de cette protéine dans le sang est recommandée. Enfin, à l'intérieur de la capsid se trouve l'ARN viral ainsi que les enzymes nécessaires à son cycle viral.

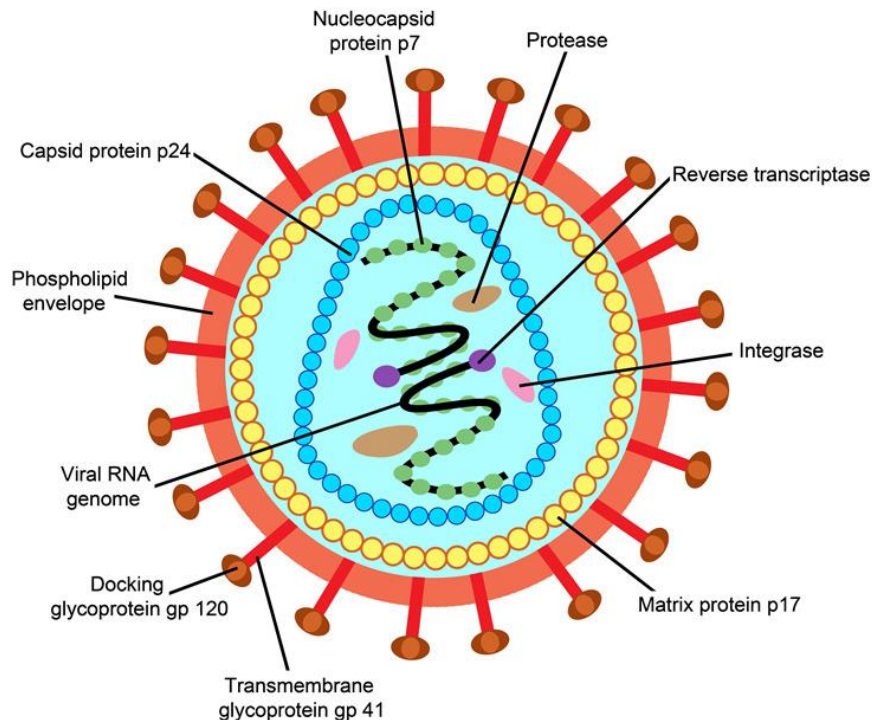


Figure 9 : Structure du VIH (Andra Fortner, Octavian Bucur ; Discoverues (Craiova) ; 2022 ; (30))

Les rétrovirus possèdent tous 3 enzymes en commun : la reverse transcriptase, l'intégrase et la protéase. L'ARN des rétrovirus n'est pas directement messager. Ainsi, l'ARN viral doit être transcrit en ADN double brin par une enzyme appelée la reverse transcriptase. L'ADN viral ainsi synthétisé s'insère dans le génome de la cellule hôte par ses deux régions longues terminales ou *LTR* (pour *Long Terminal Repeat*) grâce à l'intégrase. Le génome viral intégré au génome cellulaire est alors appelé ADN proviral. Cet ADN proviral est intégré de manière définitive. Ainsi, le virus peut faire produire à la cellule ses propres protéines virales.

Le génome de tous les rétrovirus est également composé de 3 gènes communs :

- *gag* : ce gène code pour les protéines structurales internes telles que la protéine de capside et la protéine de matrice
- *pol* : ce gène code les différentes enzymes nécessaires au cycle viral (reverse transcriptase, intégrase, protéase).
- *env* : ce gène code les protéines d'enveloppe gp120 et gp41.

En plus de ces 3 gènes, le VIH possède également des gènes supplémentaires (*vif*, *vpr*, *vpu*, *tat*, *rev* et *nef*) qui sont des éléments régulateurs ayant un rôle dans la réplication du virus et son pouvoir pathogène (Figure 10) (31). Le gène accessoire *vpu* est présent chez le VIH-1 tandis que l'on trouve le gène *vpx* chez le VIH-2.

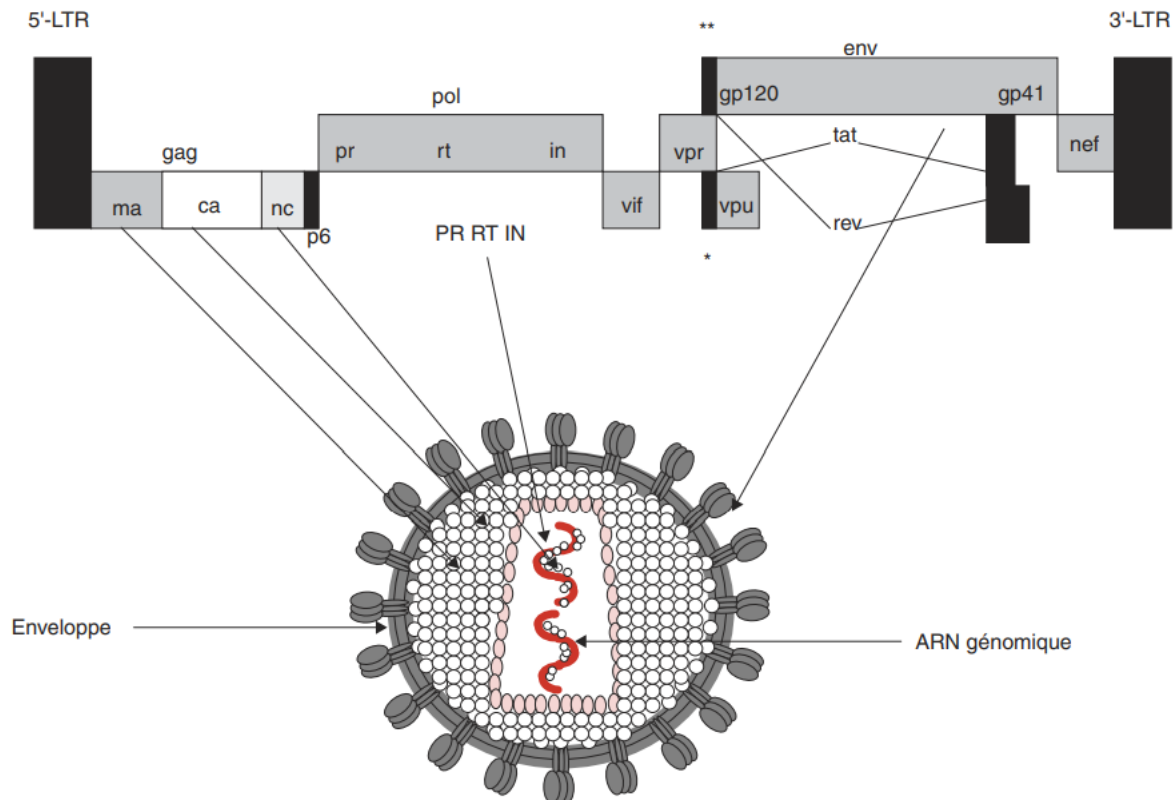


Figure 10 : Organisation génomique du VIH (Nathalie Chazal ; John Libbey Eurotext ; 2005 ; (31))

Enfin, la protéase, dernière enzyme commune aux rétrovirus, intervient à un stade tardif de la multiplication du virus. La protéase va permettre la maturation des protéines internes du virion.

B. Physiopathologie

Le VIH peut se transmettre de diverses manières par contacts étroits et non protégés avec les liquides biologiques d'une personne infectée, dès son stade précoce d'infection :

- Transmission sanguine : accident d'exposition au sang, toxicomanie, transfusion sanguine (désormais exceptionnelle du fait de techniques de dépistage puissantes chez les donateurs de sang) ...
- Transmission sexuelle (voie majoritaire) : rapports sexuels non-protégés
- Transmission mère-enfant : durant la grossesse (<5% de risques), à l'accouchement (15% de risques), ou lors de l'allaitement (15% de risques). La prise en charge de la mère séropositive enceinte est essentielle pour réduire le risque de transmission à l'enfant. Ces cas de contaminations existent toujours mais sont très rares dans les pays occidentaux du fait d'une prophylaxie très efficace.

Le risque de transmission est dépendant de l'intensité de la charge virale (nombre de copies du virus chez une personne infectée). Ainsi, il est important de traiter au plus vite les personnes contaminées afin que leur charge virale soit indétectable et ainsi limiter le risque de transmission.

1. Cellules cibles du virus

Le virus ne peut se multiplier que dans des cellules sensibles et permissives qui portent à leur surface la molécule CD4. Cette molécule CD4 est exprimée à la surface des lymphocytes T CD4⁺ (cibles privilégiées du VIH), des monocytes, des macrophages, des cellules de Langerhans et des cellules dendritiques (les CPA). Ainsi, le VIH cible l'ensemble de ces cellules et est tout particulièrement cytotytique pour les LT CD4⁺.

2. Cycle de réplication

Le virus étant essentiellement transmis par voie sexuelle, il rencontre principalement des CPA (cellules de Langerhans et macrophages) car les LT sont peu présents aux niveaux des muqueuses. Le virus se fixe aux CPA, mais se réplique peu et est peu cytotytique pour ces cellules. Il se sert alors des CPA pour migrer vers les organes lymphoïdes secondaires qui présenteront le virus aux LT CD4⁺. Le virus peut ainsi infecter les LT CD4⁺, sa cible principale, et effectuer une multiplication complète, continue, et fortement cytotytique. Le cycle de multiplication du VIH comporte plusieurs étapes (Figure 11) (32,33).

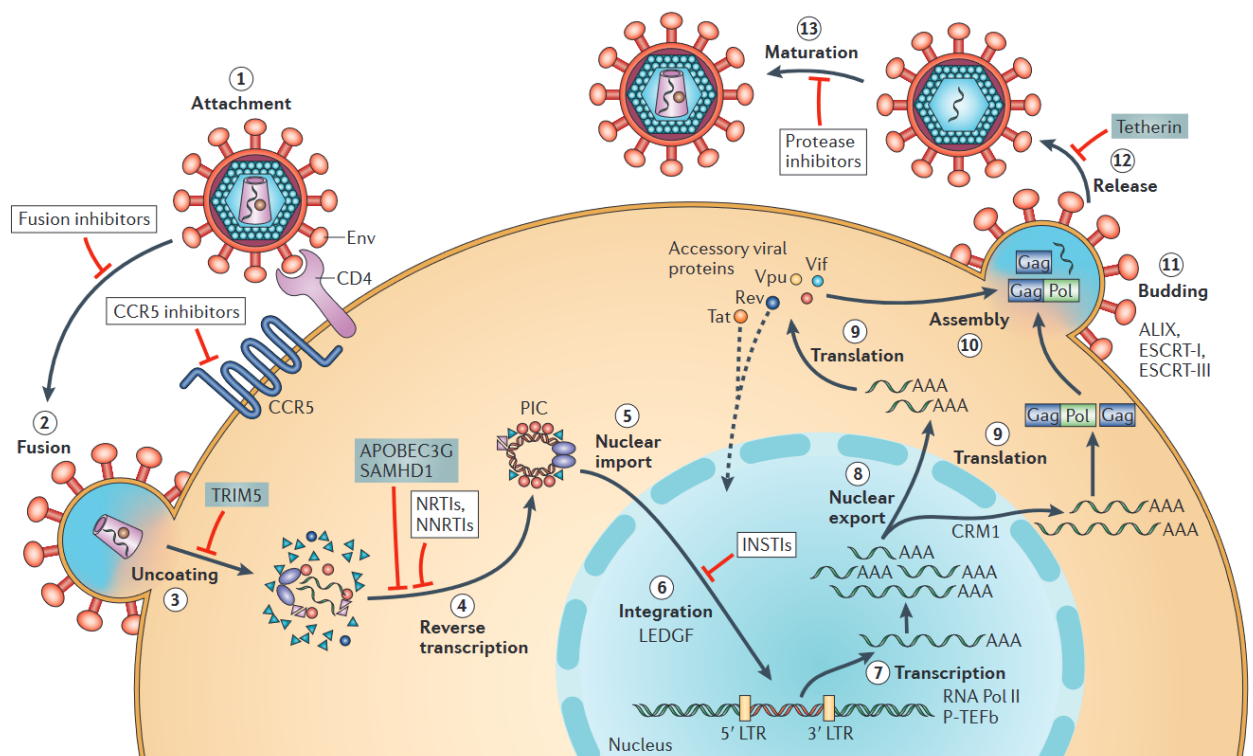


Figure 11 : Cycle de réplication du VIH (Alan Engelman, Peter Cherepanov ; *Nature Reviews Immunology* ; 2012 ; (33))

Attachement

La glycoprotéine d'enveloppe gp120 du VIH est responsable du tropisme du virus en reconnaissant et interagissant spécifiquement avec les molécules CD4 présentes à la surface des cellules hôtes. En plus de cette interaction gp120/CD4, le virus possède des corécepteurs indispensables à l'attachement du VIH à la cellule hôte.

Ces corécepteurs sont CCR5 ou CXCR4, qui sont des récepteurs de chimiokines différentes (32):

- CCR5 est exprimé majoritairement sur les monocytes, macrophages, cellules dendritiques et cellules de Langerhans,
- CXCR4 est exprimé majoritairement à la surface des LT CD4 activés.

Fusion

La liaison de la glycoprotéine d'enveloppe gp120 avec le récepteur CD4 induit un changement de conformation de la gp120 qui permet de présenter le site de liaison aux corécepteurs CXCR4 ou CCR5. Cette interaction induit un changement de conformation qui révèle la gp41 et projette alors des peptides de fusion. Ces peptides hydrophobes sont capables de s'ancrer dans les membranes lipidiques. Les glycoprotéines vont alors subir un changement de conformation aboutissant à une structure en « épingle à cheveux » qui va permettre le rapprochement de l'enveloppe membranaire virale et la membrane cytoplasmique de la cellule jusqu'à l'apparition d'un pore dans la cellule à l'origine du phénomène de fusion permettant à la capside virale de pénétrer dans la cellule (Figure 12)(33,34).

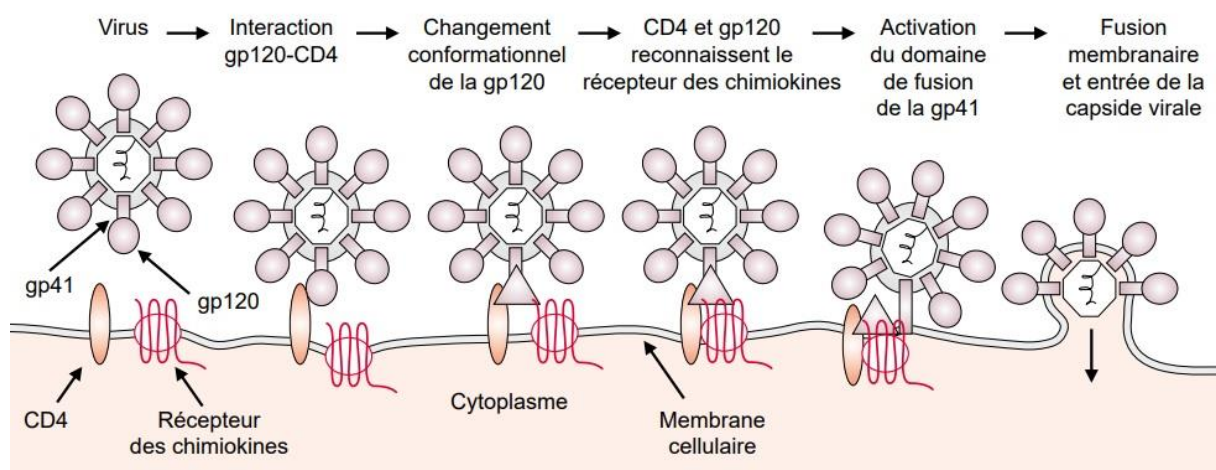


Figure 12 : Fusion du VIH avec les cellules hôtes (Robert E. Lodge, Jean-Luc Darlix, Eric A. Cohen ; Med Sci (Paris) ; 1998 ; (34))

Décapsidation

Après la fusion du virus avec la cellule hôte, la capside est libérée dans le cytoplasme, se dégrade et libère le génome du virus ainsi que ses enzymes.

Transcription inverse

Le génome est libéré dans le cytoplasme de la cellule et la reverse transcriptase virale copie alors l'ARN en ADN simple brin et hydrolyse l'ARN par son activité RNase. Cet ADN simple brin est ensuite copié en ADN double brin. Lors de la synthèse de l'ARN en ADN simple brin et de l'ADN simple brin en ADN proviral, de nombreuses erreurs surviennent conduisant à des mutations. Ainsi, les copies du virus, et donc les descendants, ne sont pas identiques au virus initial.

Intégration

L'ADN double brin formé est transporté vers le noyau de la cellule hôte où l'intégrase va permettre son intégration, au niveau de ses deux régions LTR, dans l'ADN humain de manière définitive. On parle alors d'ADN proviral.

Transcription

Sous la dépendance de protéines régulatrices, l'ADN proviral est transcrit en ARNm et en ARN génomique.

Traduction

L'ARNm est exporté vers le cytoplasme de la cellule. Il est alors traduit en protéines, dont les protéines régulatrices et les polyprotéines virales gag, gag-pol et env.

Assemblage

Les protéines et les deux brins d'ARN viraux génomiques s'assemblent au niveau des membranes de la cellule afin de former un nouveau virion.

Bourgeonnement

Le nouveau virion bourgeonne à la surface de la cellule en s'entourant d'une partie de la membrane.

Relargage

Le virion est libéré par la cellule.

Maturation

Les protéines contenues dans le virion sont clivées et maturées par la protéase virale pour obtenir des protéines fonctionnelles (de capsid, matrice et enzymes). Les virions deviennent alors infectieux et peuvent recommencer un nouveau cycle.

3. De l'infection au stade SIDA

Après la contamination, le virus diffuse via les CPA et gagne les organes lymphoïdes pour envahir l'organisme.

La charge virale et le taux de LT CD4+ (Figure 13, B) permettent de suivre et de prédire l'évolution de la maladie car ils sont tous deux révélateurs de stades spécifiques de la maladie. En effet, la charge virale définit la vitesse de progression, plus elle est élevée et plus la maladie progresse rapidement ; tandis que le taux de LT CD4+ reflète l'état immunologique de la personne infectée et ainsi le temps qu'il reste avant d'atteindre le stade SIDA, plus le taux est important et moins il y a de risque d'atteindre le stade SIDA à court ou moyen terme. Sans traitement antirétroviral, trois phases se succèdent dans la progression de la maladie (Figure 13, B) (32,35).

a) Primo-infection

L'infection au VIH au stade précoce se caractérise par une absence de symptômes les premiers jours suivant la contamination. Ce n'est qu'au bout de 10 jours en moyenne que le virus est détectable dans le sang, il se propage alors de manière exponentielle au cours des jours suivants et la quantité de particules virales dans le sang (charge virale ou virémie) atteint un pic autour de la quatrième semaine après l'infection avec près de 10^7 particules virales/ml de sang. Chez un sujet non infecté et immunocompétent, le taux de LT CD4+ est compris entre 700 et 1000 LT CD4+/mm³. Au cours de la primo-infection, le virus détruit les LT CD4+, leur taux pouvant atteindre 500 LT CD4+/mm³ voire moins.

C'est à ce stade de la maladie que les individus contaminés sont les plus contagieux car la charge virale est à son plus haut niveau. De plus, puisque les personnes infectées ne présentent aucun ou peu de symptômes (ceux-ci lorsqu'ils sont présents étant non spécifiques : asthénie, fièvre, adénopathies, etc...), elles ne savent pas qu'elles sont porteuses du virus.

b) Phase de latence clinique asymptomatique

Environ 1 à 2 mois après la contamination, le pic de charge virale commence à diminuer face à l'adaptation de la réponse immunitaire. En effet, les LT CD4+ et LT CD8+ limitent la progression du virus et arrivent partiellement à contrôler l'infection, la charge virale reste alors relativement stable durant cette phase et le taux de LT CD4+ peut se maintenir autour de 700 cellules/mm³. La charge virale et la progression de la maladie peuvent varier d'un individu à un autre mais la progression est relativement lente et suit toujours le même schéma. Ainsi, plusieurs années peuvent s'écouler entre la primo-infection et l'apparition des premiers symptômes de maladie avancée et d'immunodépression.

c) Stade SIDA

Les cellules du SI peuvent limiter la progression du virus pendant plusieurs années. Cependant, le SI s'épuise progressivement à cause de la destruction des cellules immunitaires engendrée par le virus. Le virus détruit progressivement et massivement les LT CD4+ et leur taux diminue constamment. La charge virale augmente intensément et le SI ne peut plus contrôler l'infection. Le SI se retrouve alors dépassé. En dessous de 200 LT CD4/mm³, la personne infectée présente une immunodépression profonde et est au stade SIDA. Le SI est alors incapable de lutter et se protéger contre des infections opportunistes telles que des pneumopathies (virales, bactériennes ou parasitaires), et des proliférations tumorales telles que lymphomes et sarcomes de Kaposi, et la personne décède des causes de ces maladies secondaires. Sans traitement, le stade SIDA survient en moyenne 8 ans après la contamination.

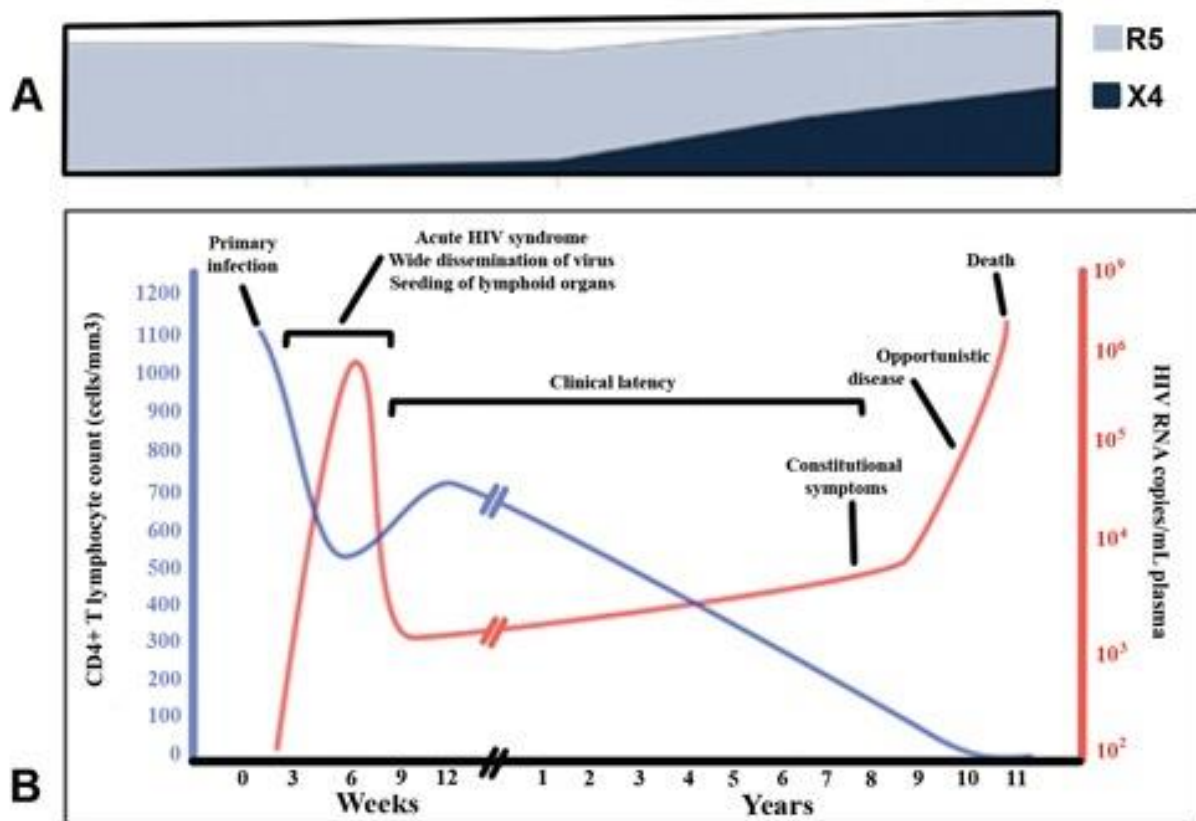


Figure 13 : Evolution de l'infection au VIH (Hassan M. Naif ; Infectious Disease Report ; 2013 ; (35))

Enfin, au début de l'infection, le virus possède une grande affinité pour le corécepteur CCR5 qui est majoritairement exprimé à la surface des CPA. On parle de virus R5. Cette affinité persiste tout au long de l'infection mais au cours de l'évolution de la maladie, le virus va acquérir une affinité plus importante pour le corécepteur CXCR4 et donc une capacité supérieure à infecter les LT CD4+, à l'origine de leur destruction de plus en plus importante au stade SIDA. On parle alors de virus X4 (Figure 13, A) (35).

C. Problématique du VIH

Le VIH est un virus complexe, son organisation génomique, son cycle de réplication et sa pathogénicité font de lui un virus redoutable. De multiples mécanismes de défense sont mis en place par le virus pour échapper au SI, ce qui complexifie la mise au point d'un vaccin préventif efficace.

En effet, le VIH est différent des autres virus pour lesquels des vaccins existent. Il provoque une infection chronique, non résolutive, qui échappe au contrôle du SI. Il cible directement les cellules immunitaires censées le combattre dans lesquelles il s'intègre, puis il colonise de manière importante les organes lymphoïdes où les LT sont concentrés, cibles préférentielles du virus. De plus, son génome est irréversiblement intégré au génome cellulaire. Enfin, la variabilité virale au sein d'un organisme infecté est considérable, dues aux nombreuses erreurs faites par la reverse transcriptase lors de la réplication donnant lieu à des mutations et à des recombinaisons (36).

L'ensemble de ces mécanismes physiologiques viraux freine ainsi la découverte d'un vaccin efficace contre ce virus, et les techniques de vaccinations classiques ne peuvent être utilisées car elles sont inefficaces. De même, les traitements actuels utilisés dans la prise en charge des personnes infectées par le virus permettent de stopper sa réplication mais ne permettent pas de l'éradiquer de l'organisme du fait de son intégration à l'ADN cellulaire, notamment dans les lymphocytes T quiescents.

1. Evolution et diversité virale

Le VIH est un virus doté d'une grande capacité évolutive. Il présente une grande diversité même au sein d'un organisme infecté. Plusieurs événements sont à l'origine de la diversité de la population virale chez un individu infecté.

Tout d'abord, le VIH pénètre dans l'organisme, il commence à infecter les cellules et initie sa multiplication. Le virus souche (dit également « variant fondateur ») ayant infecté un individu va subir des modifications durant ses cycles de réplication donnant lieu à une quasi-espèce virale composée de sous-populations découlant du même virus mais ayant subi des modifications génétiques. En effet, lors de la transcription, la reverse transcriptase effectue de nombreuses erreurs en modifiant le type de nucléotide intégré ou en sautant des nucléotides donnant lieu à des délétions dans le brin d'ADN transcrit (37). De plus, la reverse transcriptase, contrairement à d'autres ADN polymérases, ne possède pas de mécanisme de relecture pour corriger ses erreurs faites lors de la transcription. Ainsi, l'ARN viral et l'ADN parental ne sont pas identiques en tout point, certaines régions du génome se trouvant fortement conservées tandis que d'autres sont davantage sujettes aux mutations. La réplication est alors imparfaite donnant lieu à une quasi-espèce correspondant à une population génétique hétérogène (37).

La diversité est également expliquée par le nombre important de cycles de réplication effectués par le virus par jour (jusqu'à 10^9 virions produits quotidiennement) et par la persistance du virus dans l'organisme (infection chronique). Ainsi, le taux d'erreur lors de la réplication, la forte réplication quotidienne et l'infection persistant pendant plusieurs années sont les trois causes de la diversité virale (38,39).

De plus, la capacité d'adaptation du VIH lui permet de préserver cette diversité. Les erreurs introduites lors de la réplication sont tolérées par le virus et viables (39).

Enfin, les réponses immunitaires cellulaires et humorales mises en place face à l'infection sélectionnent les mutants non reconnus par le SI. En effet, dès la primo-infection, le SI reconnaît le virus et produit des Ac afin de contrer l'infection. Ces Ac sont dirigés contre une certaine population virale présente en grande quantité mais d'autres, minoritaires, échappent à leur contrôle. Une pression de sélection efficace est alors exercée spécifiquement sur le variant majoritaire. Les variants ayant ainsi échappé au SI se multiplient au sein de l'organisme et deviennent progressivement majoritaires au sein de la population virale. Le SI reconnaît alors ces variants fortement présents et développe des Ac dirigés contre ces derniers. Cependant, du fait du fort taux de réplication et du fort taux de mutations virales, de nouveaux variants minoritaires ont également été générés entre temps, qui à leur tour, ne sont pas reconnus par le SI, échappent à son contrôle et se multiplient jusqu'à ce que le SI reconnaisse cette population virale devenue majoritaire (Figure 14)(40). Le virus

évolue en réponse à la réponse immunitaire spécifique et propre à chaque individu, et en ayant constamment un temps d'avance. Ce cycle se produit en continu au sein d'un organisme infecté et favorise l'émergence de nouveaux variants. Un phénomène similaire est observé lors des résistances aux traitements antirétroviraux. Des variants, souvent initialement minoritaires, ont acquis des mutations permettant de résister au contrôle thérapeutique (37–39).

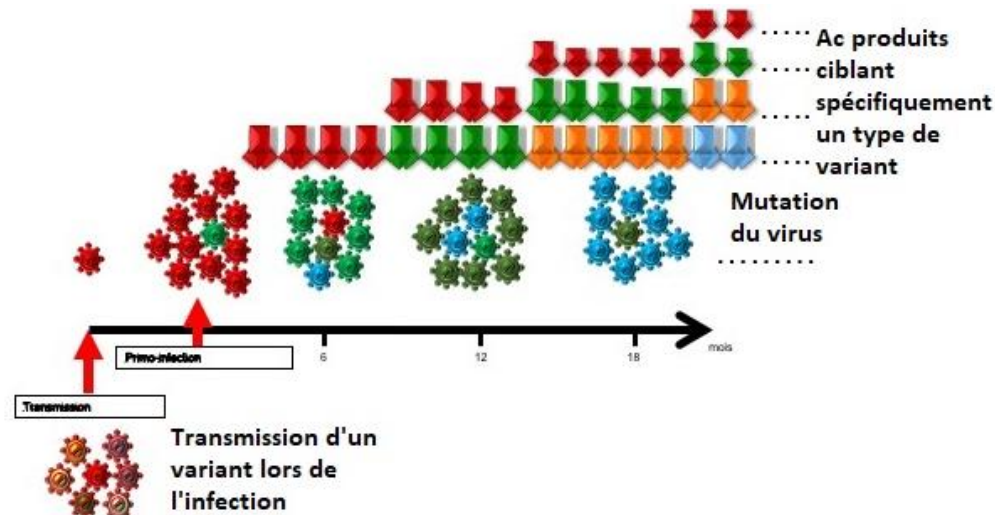


Figure 14 : Pression de sélection du SI et échappement immunitaire des variants du VIH (Karl Stefic, Mélanie Bouvin-Pley, Martine Braibant, Francis Barin ; Vaccines ; 2019 ;(40))

Ainsi, on observe des pressions de sélection immunitaires et thérapeutiques favorisant l'accumulation de mutations et donnant lieu à des quasi-espèces capables de s'adapter, de se répliquer et même de se transmettre d'individu en individu. A titre d'illustration, il a été trouvé que le VIH-1 aurait acquis, au cours du temps, une résistance de plus en plus importante aux Ac neutralisants développés par le SI des individus, cette évolution étant associée à une plus grande infectiosité (41,42), ce qui montre que le VIH est un virus adaptatif et capable de transmettre certaines de ses mutations dans la population.

2. Diversité génétique

Du fait de sa forte variabilité à l'échelle individuelle, le VIH possède également une très grande diversité génétique au niveau populationnel. Comme mentionné précédemment, il existe 2 types de VIH, le VIH-1 et le VIH-2, subdivisés en 4 groupes pour le VIH-1 qui sont les groupes M (Major), N (non-M, non-O), O (Outlier) et P ; et subdivisés en 9 groupes pour le VIH-2 (de A à I). Ces groupes correspondent aux différentes transmissions inter-espèces (Figure 15). De plus, chacun de ces groupes peut ensuite être subdivisé en sous-types (43,44).

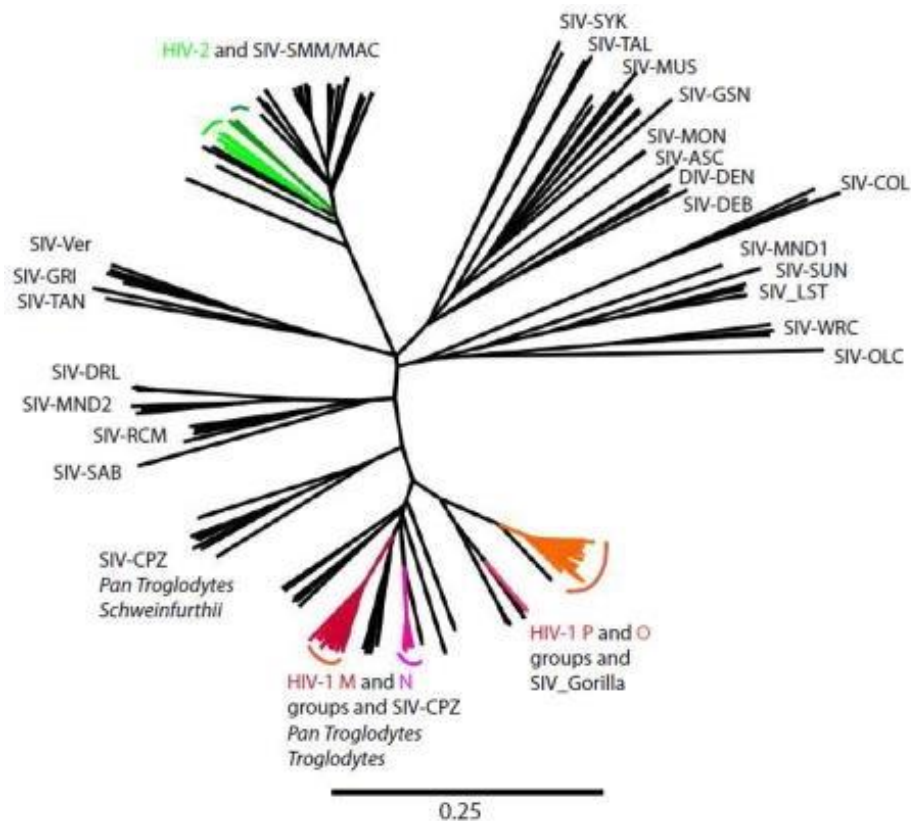


Figure 15 : Arbre phylogénétique du VIH construit à partir des génomes des SIV (Brian T. Foley, Thomas Leitner, Dimitrios Paraskevis, Martine Peeters ; *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious disease* ; 2016 ; (43))

Le groupe M du VIH-1 est le plus répandu dans le monde et à l'origine de la pandémie (39). A ce jour, 9 sous-types du groupe M (A, B, C, D, F, G, H, J, K) ont été décrits avec une prédominance du sous-type C (plus de 50% des infections mondiales) dans la population mondiale infectée, suivi des sous-types A et B. Les sous-types présentent entre eux une variabilité génétique généralement de l'ordre de 25% à 35%. Enfin, certains sous-types sont également subdivisés en sous-sous-types (Figure 16) (43,44).

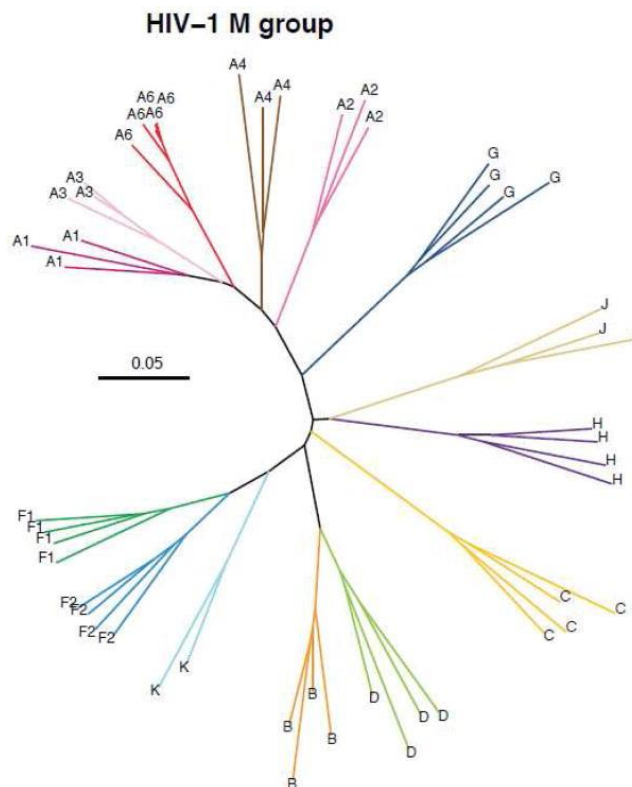


Figure 16 : Arbre phylogénétique du groupe M du VIH-1 (Brian T. Foley, Thomas Leitner, Dimitrios Paraskevis, Martine Peeters ; *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious disease* ; 2016 ; (43))

Le phénomène de recombinaison a également contribué à la diversification du virus et à son évolution. En effet, lorsqu'une personne est infectée par deux virus (ou plus) VIH-1 génétiquement différents (par co-infection ou surinfection), la reverse transcriptase peut combiner les séquences génétiques des deux virus afin d'en créer un nouveau. Le virus recombinant possède ainsi des régions du génome de la première souche du virus et de la deuxième souche formant un génome mosaïque. Des recombinaisons inter-groupes et inter-sous-types ont été observées depuis la découverte du VIH. Ces cas de recombinaisons virales sont particulièrement observés chez les personnes infectées par le VIH-1 du groupe M. De nombreuses recombinaisons ont lieu entre les sous-types du groupe M. Les recombinaisons entre les sous-types A et E (recombinaisons inter-sous-types AE) et les sous-types A et G (recombinaisons inter-sous-types AG) sont notamment très représentées dans la population mondiale (37,39,45). D'autres recombinaisons virales peuvent être à l'origine d'épidémies localisées.

Les recombinaisons virales sont classées en deux catégories (44) :

- Les Formes Recombinantes Circulantes (CRF pour *Circulating Recombinant Form*) sont des recombinaisons des génomes viraux de différents sous-types qui ont, pour bon nombre d'entre elles, diffusé suffisamment pour créer des sous-épidémies localisées, voire certaines étant devenues majoritaires dans certaines régions du monde. La catégorisation en CRF impose que ces recombinaisons doivent être observées chez au moins deux individus en dehors de tous liens familiaux. Plus de 100 CRF ont été rapportées à ce jour pour le VIH-1 et 1 CRF pour le VIH-2 (HIV Los Alamos National Laboratory, données de juillet 2022)

- Les Formes Recombinantes Uniques (URF pour *Unique Recombinant Form*) sont des recombinaisons des génomes viraux de différents sous-types qui ont été identifiées chez un seul individu ; ces recombinaisons n'ont donc pas diffusé mondialement. De nombreux URF ont été répertoriés depuis la découverte du VIH.

Ainsi, la diversité des recombinaisons virales, et en particulier la diversité des CRF, augmente la complexité du génome du VIH. Les recombinaisons et les mutations participent ainsi à l'échappement immunitaire ainsi qu'à l'échappement thérapeutique et font du VIH un virus à ce jour évolutif, difficile à contrôler et incurable (45).

D. Nécessité d'un vaccin dans la prévention du risque infectieux

Depuis 1987, de nombreux scientifiques et laboratoires pharmaceutiques se sont penchés sur l'élaboration d'un vaccin contre les infections au VIH. La découverte d'un tel vaccin, qu'il soit préventif ou thérapeutique, est un des défis et enjeux les plus importants du 21^{ème} siècle. Cela permettrait de mettre fin à la propagation du virus au sein de la population mondiale et ainsi enrayer la pandémie.

Cependant, les chercheurs se heurtent à de nombreuses difficultés. Les techniques de vaccination classiques ne sont pas envisageables : les vaccins vivants atténués notamment représentent un risque trop important du fait du risque de réversion et donc de retour à la virulence. Comme nous le verrons par la suite, les nouvelles approches vaccinales utilisées lors des essais cliniques n'ont pas montré d'efficacité ou une efficacité insuffisante (46).

1. Contrôle et réduction des infections au VIH : enrayer la pandémie

De nombreuses méthodes et techniques existent aujourd'hui pour prévenir la transmission du virus lorsqu'une personne non infectée a des rapports sexuels avec une personne infectée. Toutefois, aucune méthode ne permet de guérir ou bien d'être protégé contre le virus sans protection physique ou thérapeutique : c'est tout l'enjeu du vaccin.

L'utilisation de préservatif est la méthode la plus connue, la plus fiable et la plus efficace contre les infections sexuellement transmissibles (IST) dont l'infection au VIH. Cependant, cette méthode n'est pas toujours utilisée lors de rapports à risques.

Il existe également la méthode de prévention appelée PreP pour prophylaxie de pré-exposition (*Pre-exposure Prophylaxis*) pour les personnes non infectées. Si la prise du traitement est bien respectée, cette méthode protège quasiment aussi bien que le préservatif contre les infections au VIH. En effet, la prise d'un médicament composé de deux molécules antirétrovirales contre le VIH (Ténofovir + Emtricitabine) permet aux personnes non infectées de ne pas être contaminées lors de rapports à risque. La prise du médicament peut être continue ou « à la demande » et nécessite d'être mise en place en amont d'une exposition à risque. Cette méthode ne constitue pas un traitement d'urgence (47).

Les traitements antirétroviraux indiqués chez les personnes séropositives permettent également de réduire la charge virale dans l'organisme jusqu'à devenir indétectable. Le virus devient alors non transmissible, d'où la notion de « U=U » (*undetectable = untransmissible*). On parle de TasP pour Traitement comme Prévention (*Treatment as Prevention*). Pour cela les personnes traitées doivent être observantes et être suivies régulièrement pour s'assurer que la charge virale est indétectable et qu'elles ne peuvent pas contaminer d'autres personnes (47).

Enfin, il existe un traitement post-exposition (TPE) qui, contrairement à la PreP et au TasP, se prend après une exposition ou un rapport à risque. Ce traitement doit être mis en place relativement tôt, dans un délai maximal de 48h après une exposition à risque pour être efficace, puis la prise doit être continue pendant un mois (47).

Même si de nombreuses méthodes de prévention existent aujourd'hui, elles présentent des limites. Ces méthodes (PreP, TPE et TasP) nécessitent d'être prises selon des schémas particuliers et les patients doivent être observants dans la prise du traitement pendant toute la période recommandée. De plus, l'accès à ces méthodes n'est pas homogène dans le monde. En effet, par manque de moyens économiques, une grande partie de pays en développement n'investit pas suffisamment dans l'accès au soin, aux méthodes préventives et aux traitements contre le VIH pour permettre de limiter les transmissions dans la population. L'accès au dépistage est également limité dans ces pays, facilitant la propagation du virus.

Ainsi, on observe des différences épidémiologiques majeures au sein même de la pandémie de VIH, les principales zones épidémiques se trouvant en Afrique Australe et Orientale (48). Même si de nombreux pays font des efforts pour améliorer l'accès au soin et au dépistage, le virus continue de se propager et circule activement dans ces foyers épidémiques. Ces régions hébergent également une grande diversité virale du VIH, du fait que plusieurs types, groupes et sous-types y sont présents ce qui favorise les surinfections et les co-infections, et de ce fait, favorise la diversité génétique du virus.

Ainsi, l'ensemble de ces limites explique en partie pourquoi de nos jours la pandémie n'est toujours pas endiguée. L'enjeu est donc de contrôler les infections au VIH ainsi que de limiter sa transmission au sein de la population mondiale et l'élaboration d'un vaccin permettant à toute personne vaccinée d'être protégée contre le VIH en inhibant son entrée dans les cellules humaines, utilisé en combinaison avec les traitements et méthodes de prévention actuelles, serait en mesure de contrôler et limiter la propagation du virus dans le monde et de mettre fin à la pandémie.

2. Stimulation de la mémoire immunitaire pour induire une protection efficace face au virus

Lors d'infections virales, le SI produit des Ac dont certains, appelés Ac neutralisants, permettent de lutter contre les infections. Lors des expositions naturelles aux virus, les Ac neutralisants contribuent au contrôle des infections mais ont surtout un rôle important dans la protection vis-à-vis des réinfections. C'est pour cette raison que l'un des principaux objectifs des vaccins antiviraux est d'induire des Ac neutralisants. Au sein des Ac neutralisants, certains sont dits « Ac neutralisants à large spectre » ou

broadly neutralizing antibodies (bNAb). Les bNAb sont capables de cibler un grand nombre de souches au sein d'une espèce virale en reconnaissant les Ag viraux conservés exprimés à la surface des particules virales et/ou des cellules infectées, ils permettent ainsi la neutralisation en bloquant l'infection de nouvelles cellules ainsi que la destruction des cellules infectées en faisant appel, grâce à leur fragment Fc, à des acteurs cytotoxiques (complément, macrophages, etc...) (49,50). Ils permettent ainsi d'empêcher la transmission virale de cellules en cellules en bloquant chaque étape de la transmission (Figure 17) (51). Dans le cas de l'infection au VIH, la découverte de bNAb chez certaines personnes infectées par le VIH-1 a été une révolution et offre de nouveaux espoirs dans la conception d'un vaccin.

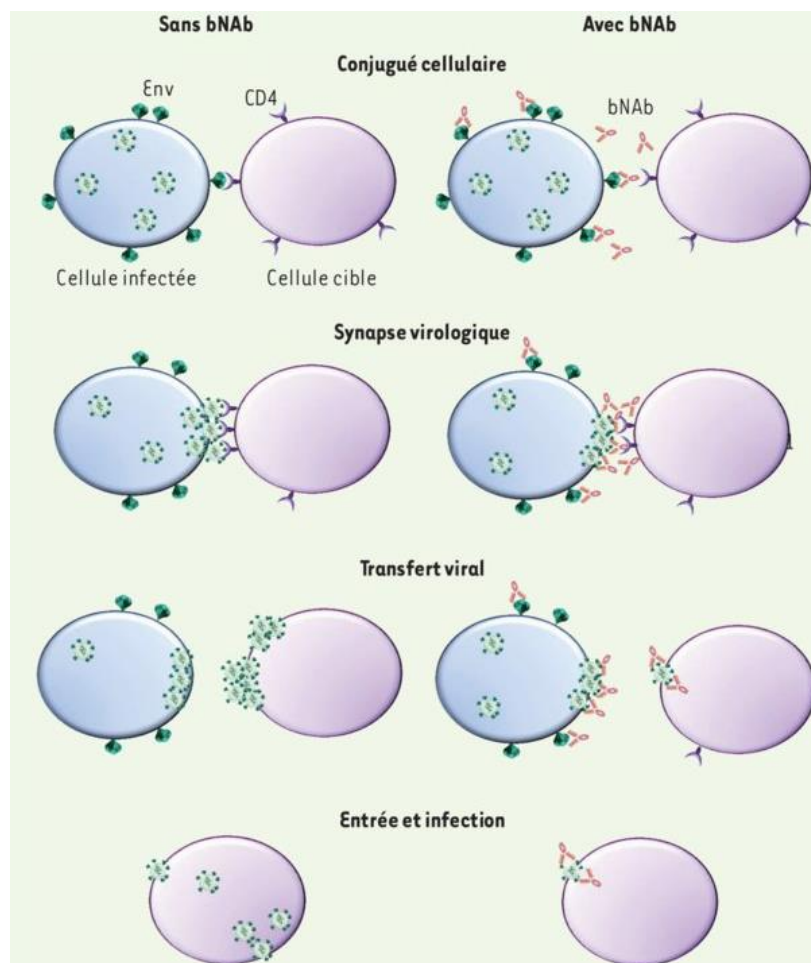


Figure 17 : Mécanisme d'action des bNAb pour empêcher la transmission virale de cellules en cellules (Marine Malbec, Hugo Mouquet, Olivier Schwartz ; Med Sci (Paris) ; 2014 ; (51))

Il a été démontré qu'environ 10% à 20% des personnes infectées par le VIH-1 produisent des Ac neutralisants à large spectre capables de neutraliser des virus de différents sous-types (51). Parmi ces patients, certains sont dits « elite neutralizers » car leurs bNAb permettent la neutralisation d'un très grand nombre de souches virales de la plupart des sous-types. Lors de l'histoire naturelle de la maladie, ces bNAb, qui apparaissent dans la plupart des cas seulement plusieurs années après l'infection, ne permettent pas de contrôler l'infection du fait de l'échappement continu du virus à la pression de sélection, comme nous l'avons indiqué précédemment dans le texte

(51,52). Par contre, de nombreuses études réalisées *in vivo* dans des modèles expérimentaux (macaques, souris humanisées) ont montré le potentiel de protection de ces bNAb s'ils sont administrés avant l'exposition au virus (protection passive). Les recherches se concentrent donc désormais sur le développement d'un vaccin contre le VIH capable de produire de tels bNAb efficaces.

La première génération d'anticorps monoclonaux humains à caractéristiques de bNAb a été obtenue à partir de clones de LB de sujets séropositifs au début des années 90. Cette première génération manquait cependant d'efficacité à la fois en termes de puissance définie par la concentration inhibitrice (CI_{50} *in vitro*) et en termes de spectre d'activité (nombre de souches de différents sous-types sensibles) relativement restreint. Le développement de nouvelles techniques (tests de neutralisation miniaturisés, sélection et isolement de LB uniques par tri cellulaire, clonage et production d'anticorps monoclonaux par recombinaison génétique) a permis d'obtenir et caractériser un grand nombre de bNAb à partir de personnes dites « elite neutralizers » depuis le début des années 2000, bien plus efficaces que ceux de première génération. Les cibles de ces Ac ont alors pu être identifiées grâce aux approches technologiques de biologie structurale (51,52).

Les bNAb ont pour cible les glycoprotéines d'enveloppe Env du VIH. Ils inhibent l'entrée du virus dans la cellule et interfèrent dans la liaison avec les récepteurs et corécepteurs ou la fusion avec les membranes cellulaires. La protéine Env est un trimère d'un hétérodimère constitué de la glycoprotéine gp120 responsable de la liaison avec le CD4 et les corécepteurs, et de la gp41 responsable de la fusion des membranes permettant l'entrée du virus dans la cellule (51,53). Les bNAb, grâce à leur fragment Fab, peuvent se fixer sur des régions du VIH appelées « sites de vulnérabilité » qui sont au nombre de 5 et couvrent les parties exposées du VIH, quelle que soit la souche (Figure 18) (49,52) :

- Le site de liaison au récepteur CD4
- La boucle variable V3 de la gp120
- Les boucles V1/V2 de la gp120
- La région située entre la gp41 et la gp120
- La région proximale de la membrane de la gp41

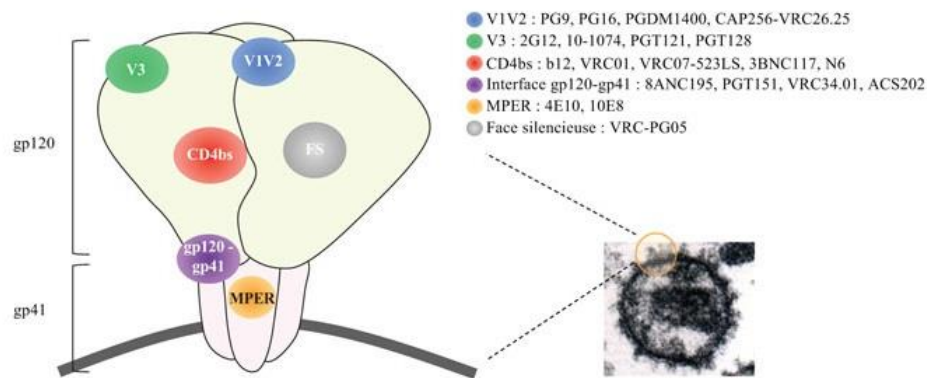


Figure 18: Représentation des sites majeurs ciblés par les bNAbs, appelés « sites de vulnérabilité », sur l'enveloppe virale du VIH (Karl Stefic, Francis Barin ; Vaccines ; 2019 ;(52))

Les modèles pré-cliniques chez le macaque et les souris humanisées ont montré une efficacité des bNAbs en prophylaxie dans bon nombre d'études (51,54). Leur potentiel en thérapie complémentaire des antirétroviraux a été également montré, les bNAbs ayant permis de contrôler et réduire transitoirement la taille du réservoir viral et d'activer des cellules effectrices par des interactions Fc-FcR (49). Toutefois, les études menées chez les modèles animaux ne sont pas représentatives des infections au VIH-1 chez l'Homme car les essais ont été réalisés sur une population virale homogène présentant moins de diversité (modèles SHIV limités en nombre de souches disponibles) (52). Ainsi, les premières études d'utilisation thérapeutique des bNAbs chez l'homme, bien que montrant une réduction transitoire significative de la virémie, ont illustré les limites de leur utilisation liées à la diversité virale chez tout individu infecté. Les bNAbs exercent une pression de sélection sur les variants résistants qui échappent à la neutralisation (55) et l'utilisation de ces bNAbs en monothérapie favorise l'apparition de variants d'échappement (49). Ainsi, tel qu'évoqué précédemment, la grande diversité virale du VIH est également un frein à l'efficacité de ces Ac. A ce jour, les bNAbs ne sont pas capables de reconnaître l'ensemble des souches virales, des mutations et des recombinaisons virales ayant lieu après l'infection. Ainsi, même s'ils sont efficaces sur certaines populations virales, ils ne sont pas efficaces sur la totalité des variants.

En prophylaxie, un vaccin polyvalent capable d'induire des bNAbs ciblant plusieurs sites de vulnérabilité du VIH-1 avec une action complémentaire serait donc nécessaire pour agir sur l'ensemble des variants et assurer une action protectrice (49,55). Ce concept a été validé récemment lors de deux essais parallèles de prophylaxie passive avec le bNAbs VRC01 réalisé chez l'homme sur plusieurs continents (56). Cet essai majeur a permis de montrer que la présence de bNAbs était efficace pour protéger de l'infection par le VIH, mais seulement si le variant était sensible à cet anticorps (57).

De nombreux essais cliniques se sont centrés sur l'induction de bNAbs mais d'autres pistes ont été également envisagées pour élaborer un vaccin efficace. Certaines équipes se concentrent notamment sur la stimulation des LT CD8+ spécifiques car il

a été démontré que les LT CD8+ ont un rôle important dans le contrôle de la réplication virale aiguë et précoce du virus dans les infections au VIH-1 (58,59).

En effet, des études menées chez le macaque rhésus ont montré que le contrôle de l'infection par le virus de l'immunodéficience simienne était directement corrélé au taux de LT CD8+ spécifiques anti-VIH (58,60). Ainsi, l'induction et la stimulation des LT CD8+ par le SI pourrait être utile pour contrôler l'infection virale. Les LT CD8+ agissent en reconnaissant les antigènes viraux à la surface des cellules infectées et en les lysant. Toutefois, les LT CD8+ exercent également une pression de sélection, permettant à des variants résistants non détectés par le SI d'échapper au contrôle (61).

3. Cibler la capacité de mutation du VIH

La découverte d'un vaccin contre le VIH est donc une nécessité pour mettre fin à la pandémie mais la grande variabilité génétique du virus est actuellement un frein majeur. A ce jour, le virus semble échapper à toutes les stratégies mises en place pour lutter contre son développement en multipliant les mutations capables de contourner le SI. Contrôler la genèse des mutations du VIH *in vivo* semble alors difficile. De plus, les vaccins contre le VIH-1 étudiés en phase d'efficacité ont été principalement spécifiques à un sous-type du virus (62) et ne ciblaient pas son entière diversité. L'enjeu est donc de concevoir des stratégies vaccinales capables d'induire des réponses immunitaires plus larges afin d'assurer une protection croisée contre différentes souches de virus.

Les études menées dans le but d'induire soit des bNAbs soit des LT CD8+ n'ont pas montré d'efficacité à ce jour, les réponses immunitaires humorales et cellulaires induites par les vaccins testés n'étant pas assez puissantes. Elles étaient dirigées seulement contre quelques épitopes dominants du VIH (63), ne ciblant pas ainsi la large population virale. Ainsi, pour faire face à cette diversité virale, les études doivent se concentrer sur le développement d'immunogènes plus efficaces.

L'une des stratégies étudiées repose sur le fait que les vaccins devraient cibler les Ag du VIH les plus conservés (tels que Gag et Pol) pour qu'ils soient en mesure d'induire une réaction immunitaire suffisamment puissante afin de garantir une protection croisée contre l'ensemble des sous-types. Les résultats obtenus jusqu'à présent n'ont pas été ceux escomptés et les vaccins testés n'ont montré que peu d'efficacité (64). L'utilisation de séquences consensus du virus ou bien de séquences ancestrales, notamment pour le gène *env*, a également été envisagée. Ces approches consistent à élaborer des séquences composées de chaînes d'acides aminés les plus courantes retrouvées chez tous les sous-types viraux ou d'identifier la séquence d'origine chez l'ancêtre commun (65). Ces vaccins sembleraient améliorer le potentiel de réactions croisées des LT (64).

Comme dans le cas d'autres pathogènes dont l'espèce est très diverse telle que le virus influenza, la possibilité de développer des vaccins polyvalents contre le VIH a également été étudiée. Le concept repose sur la possibilité d'induire la reconnaissance d'Ag multiples correspondant à plusieurs variantes d'une même protéine. Une première approche a consisté à introduire une partie du virus de chaque sous-type

dans un vaccin, tout particulièrement la protéine d'enveloppe Env qui peut présenter jusqu'à 35% de différence dans la séquence des acides aminés la composant entre chaque sous-type (40). Le vaccin polyvalent était alors composé de plusieurs variantes de la même protéine Env mais l'essai clinique réalisé sur trois immunogènes d'enveloppe de 3 groupes n'a pas démontré d'efficacité chez l'Homme (66). Une seconde approche, découlant de la première, consiste à concevoir des Ag vaccinaux pour optimiser la couverture des épitopes potentiels des LT. On parle de vaccin mosaïque dont le but est de générer des réponses immunitaires cellulaires et humorales plus importantes et plus diversifiées en reconnaissant une large population antigénique. Dans cette approche, les protéines sont conçues par programmes informatiques pour présenter plusieurs épitopes de LT provenant de plusieurs sous-types viraux et ainsi permettre une protection large. Grâce à des algorithmes, les séquences d'acides aminés composant les protéines naturelles du virus sont alors examinées, identifiées et classées afin d'exclure les séquences rares et de conserver uniquement les séquences les plus souvent retrouvées (64,65,67). Des protéines optimisant la reconnaissance de potentiels épitopes par les LT sont ainsi synthétisées en sélectionnant un nombre limité de séquences d'acides aminées. De plus, cette approche peut être combinée avec plusieurs Ag mosaïques afin de créer des vaccins mosaïques polyvalents reconnaissant des épitopes potentiels communs (62).

Ainsi, les connaissances actuelles font que le vaccin idéal contre le VIH devrait cibler largement les différents sous-types pour contrecarrer la diversité virale. Pour cela, il devra être capable notamment d'induire des bNAb ciblant plusieurs sites de vulnérabilité des glycoprotéines Env afin d'empêcher toute infection lors d'une exposition au virus et, si possible, de stimuler les réactions LT CD8+ afin de contrôler la réplication virale en détruisant les quelques cellules qui auraient été infectées.

III. Les essais cliniques

Les essais cliniques représentent une étape majeure du développement d'un médicament et un enjeu important en termes de Santé Publique. En effet, cela contribue à la mise à disposition de nouveaux médicaments capables de prévenir ou de guérir des maladies actuellement incurables.

Le Code de la Santé Publique (68) définit les essais cliniques, aussi appelés Recherches Impliquant la Personne Humaine, comme étant des « recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales qui visent à évaluer :

- les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique,
- l'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques. »

Les essais cliniques portant sur les médicaments consistent à tester un médicament, innovant ou possédant déjà une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), pour une pathologie donnée, sur des personnes humaines volontaires, saines ou bien atteintes de la pathologie pour laquelle le médicament en question est testé. Le but est d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament testé en mesurant les données

pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et élimination du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action) et thérapeutiques (efficacité).

Par la suite, une AMM peut être délivrée par les autorités réglementaires permettant ainsi la commercialisation du médicament expérimental pour une indication donnée.

Depuis la Seconde Guerre Mondiale, de nombreuses lois et réglementations encadrent désormais la pratique des essais cliniques. Un comité d'éthique évalue le risque pour le patient de participer à une recherche clinique et les agences réglementaires évaluent les documents scientifiques de l'étude.

A. Déroulement et organisation des essais cliniques

Le développement d'un médicament s'effectue en plusieurs étapes (69), la première étant la recherche fondamentale qui permet d'isoler et d'identifier une molécule d'intérêt en laboratoire. Ensuite, des études pré-cliniques ou non-cliniques sont réalisées et ont pour but d'évaluer et de contrôler l'efficacité et la toxicité de la molécule chez l'animal. Enfin, les essais cliniques suivent la phase pré-clinique et évaluent la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament expérimental.

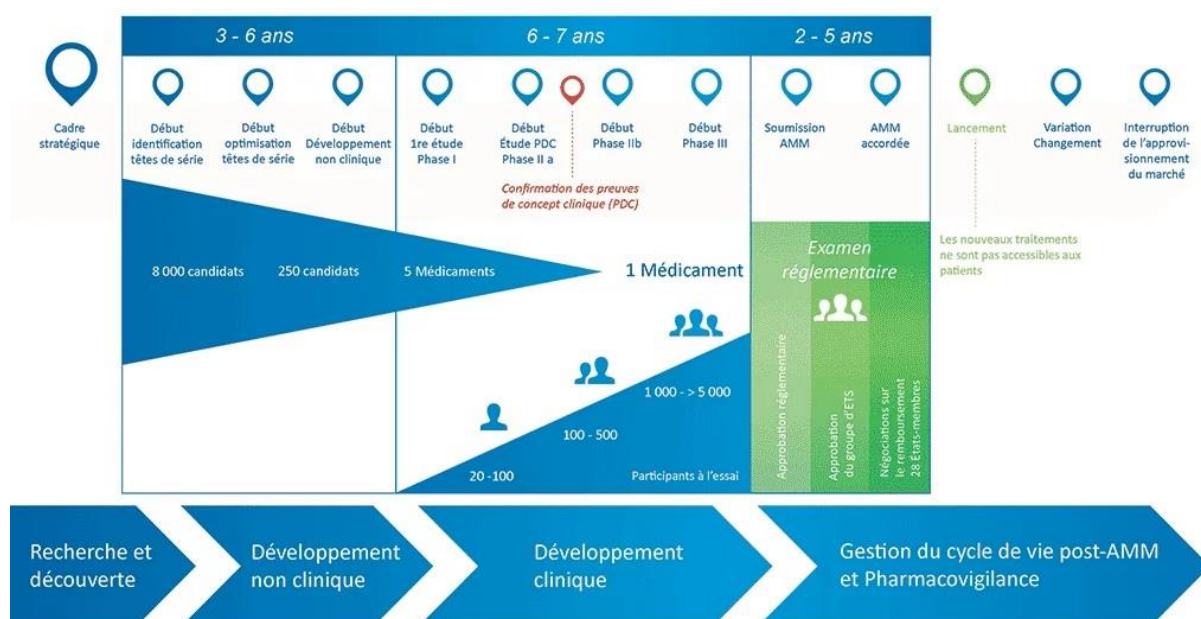


Figure 19 : Les différentes étapes de développement d'un médicament

(<https://toolbox.eupati.eu/resources/fabrication-dun-medicament-etape-10-gestion-du-cycle-de-vie/?lang=fr> ;(69))

Ces essais cliniques sont réalisés selon des schémas et méthodes définis par le protocole de l'étude. En effet, les personnes volontaires sont réparties dans des groupes de manière aléatoire (processus de randomisation), et chaque groupe reçoit un médicament différent afin d'évaluer l'efficacité du médicament étudié. En fonction de la phase, la pathologie et le schéma de l'étude, le médicament reçu par le participant peut être le médicament de l'étude ou bien un médicament de référence utilisé dans le traitement de la maladie pour laquelle l'essai est réalisé ou bien une substance inactive (placebo). On parle d'essai contrôlé dans le cas d'un groupe

« contrôle » qui reçoit un médicament de référence ou bien un placebo et d'un groupe « expérimental » qui reçoit le médicament de l'étude.

1. Les différentes phases d'un essai clinique

Les essais cliniques se déroulent en 4 phases distinctes et successives.

a) Phase I

La Phase I, aussi appelée « First In Human », est la première administration du médicament de l'étude à l'Homme. Cette phase est réalisée sur des volontaires sains dans le but d'étudier les caractéristiques pharmacocinétiques, d'évaluer la toxicité du médicament expérimental et de définir sa sécurité d'emploi. En effet, on cherche à définir la dose maximale tolérée par le patient avec le moins d'effets indésirables et déterminer la dose recommandée. On évalue également les effets indésirables. Cette phase est réalisée sur un faible nombre de volontaires, généralement entre 10 et 50 personnes saines. Dans le cas des études en cancérologie, les volontaires sont des personnes malades.

b) Phase IIa et IIb

La Phase IIa est réalisée sur un faible nombre de patients volontaires, malades ou sains. Les objectifs principaux sont d'étudier et déterminer les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du médicament expérimental afin de déterminer plus précisément le dosage. On évalue la dose minimale efficace et la dose optimale.

Les essais de Phase IIb, quant à eux, ont pour objectif d'évaluer l'efficacité du médicament expérimental sur le patient ainsi que de déterminer la posologie optimale.

c) Phase III

La Phase III est la dernière phase clinique du cycle de vie du médicament avant l'obtention de l'AMM et sa mise sur le marché. Ces essais sont réalisés sur un grand nombre de patients malades, plusieurs centaines voire des milliers de personnes, afin de représenter au mieux la diversité de la population mondiale. Cette phase est particulièrement importante et doit être réalisée dans des conditions évitant le maximum de biais pour ne pas fausser les résultats. C'est pourquoi ce sont des essais « comparatifs » ou « contrôlés » contre un traitement de référence ou bien contre placebo si aucun médicament n'existe pour la pathologie étudiée. Le choix du traitement reçu par le patient se fait par randomisation (tirage au sort) et en général ces essais sont réalisés en double aveugle, de manière à ce que ni le patient, ni le médecin de l'étude ne sache quel traitement le patient reçoit. Le but est d'évaluer les effets indésirables, l'efficacité thérapeutique ainsi que de déterminer le rapport bénéfices/risques.

d) Phase IV

Une fois que le médicament a obtenu une AMM et est commercialisé, la surveillance se poursuit en situation réelle d'utilisation. En effet, cette phase post-commercialisation est très importante car elle permet d'étudier les effets indésirables rares, inattendus et potentiellement dangereux ainsi que les complications tardives. On parle de pharmacovigilance.

2. Les acteurs des essais cliniques

De nombreux acteurs participent à la réalisation des essais cliniques. En effet, le patient est un acteur indispensable au déroulement de la recherche mais d'autres acteurs interviennent. Les professionnels de santé réalisant les essais cliniques dans les lieux de recherche travaillent en étroite collaboration avec les laboratoires pharmaceutiques, du secteur public ou privé.

a) Promoteur

Le promoteur est défini comme étant « la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique. Il peut être un laboratoire pharmaceutique (français ou étranger), un prestataire de service, une association, un établissement de soins ou une personne physique (par exemple un médecin) » (70).

En pratique, le promoteur est responsable de l'organisation, la mise en place et le suivi de la recherche. Ces éléments sont détaillés dans le protocole de l'étude. Le promoteur est responsable de l'essai et de son financement. Il est chargé de recruter les investigateurs et les équipes hospitalières qui travailleront avec lui, choisir les lieux dans lesquels l'essai se déroulera, obtenir les autorisations réglementaires nécessaires à l'initiation de l'essai clinique et déclarer les effets indésirables tout au long de la recherche. Il peut également faire appel à des prestataires de service afin de déléguer certaines de ses missions.

b) Investigateur

L'investigateur est défini comme étant « la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu » (71). L'investigateur est un professionnel de santé qui dirige et surveille la réalisation de la recherche. Lorsqu'une équipe travaille ensemble sur un essai clinique, un investigateur doit être désigné investigateur principal et sera responsable de l'équipe investigatrice. L'investigateur principal peut désigner par écrit un co-investigateur pour exercer, sous sa surveillance, des fonctions dans le cadre de la recherche et prendre des décisions importantes relatives à la recherche.

Lorsque l'essai est conduit sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne un investigateur coordinateur qui représente l'ensemble des investigateurs principaux au niveau national.

Pour les recherches cliniques portant sur un médicament, l'investigateur est obligatoirement un médecin. Pour les autres essais, l'investigateur doit être un professionnel de santé (infirmier, kinésithérapeute, dentiste...).

L'investigateur ainsi que l'équipe investigatrice travaillant avec lui (attaché de recherche clinique, technicien de recherche clinique, co-investigateurs...) sont formés aux Bonnes Pratiques Cliniques et justifient d'une expérience dans la recherche clinique.

Le promoteur et l'investigateur sont en étroite collaboration puisque l'investigateur s'engage à réaliser la recherche clinique dans son centre conformément au protocole défini par le promoteur et aux Bonnes Pratiques Cliniques.

c) Personnes se prêtant à la Recherche Clinique

La personne se prêtant à la recherche clinique désigne un volontaire, sain ou malade, étant inscrit sur le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Avant toute inclusion dans un essai, une note d'information et un formulaire de consentement sont remis au patient, lui expliquant le déroulement de l'essai, son objectif, les risques potentiels ou connus, les bénéfices attendus et ses droits. Le recueil d'un consentement libre, éclairé et exprès est nécessaire afin d'inclure un patient dans une recherche biomédicale. Le patient est libre d'accepter ou non de participer à une étude clinique. S'il n'est pas en mesure de comprendre l'essai, une personne de confiance peut prendre la décision à sa place et signera alors le consentement à sa place. De même, les personnes mineures et les femmes enceintes disposent de protections particulières.

De plus, le protocole de l'essai décrit des critères spécifiques pour l'inclusion et l'exclusion des personnes. Les critères d'inclusion permettent de sélectionner des patients de façon appropriée afin d'éviter de leur faire courir un maximum de risque. Les critères d'exclusion, quant à eux, empêchent la participation à l'étude.

En France, les participants à une recherche clinique ne sont pas rémunérés pour leur participation mais ils peuvent éventuellement être indemnisés pour les contraintes subies comme une perte de salaire lors de visite se déroulant sur des jours travaillés.

B. Principaux essais cliniques de vaccination contre les infections au VIH et résultats d'efficacité

A ce jour, très peu d'essais cliniques portant sur des vaccins préventifs contre les infections au VIH ont atteint le stade de la phase III, ayant pour but de tester l'efficacité, et aucun essai clinique n'a démontré une efficacité importante des vaccins testés. Cependant, les essais cliniques de phase IIb et III décrits dans cette partie ont tous apportés des connaissances scientifiques importantes. Nous détaillerons les résultats de chacun des essais listés dans le Tableau 1 (72).

Tableau 1: Principaux essais d'efficacité de vaccination contre le VIH (Adapté d'après Lelievre JD, Vaccin VIH état de l'art Livre AFRAVIH 2020 (72))

HHS : Hommes Homosexuels ; HRTS : Haut Risque de Transmission hétérosexuelle ; UDI : utilisateurs de drogues injectables

Essai	Date	Vaccins	Pays	Nombre de participants	Cibles immuno-logiques	Taux d'infections
VAX004	1998-2002	gp120 B/B x7 injections	Amérique du Nord, Pays-Bas	5403 (HHS + HRTS)	Ac	Vaccinés : 6,7% Placebo : 7,0%
VAX003	1999-2002	gp120 B/E x7 injections	Thaïlande	2546 (UDI)	Ac	Vaccinés : 8,4% Placebo : 8,3%
STEP	2004-2007	rAd5 (gag, pol, nef) B x3 injections	Amérique (Nord et Sud), Australie	3000 (HHS + HRTS)	LT CD8+	Vaccinés : 4,6% Placebo : 3,1%
Phambili	2007	rAd5 (gag, pol, nef) C x3 injections	Afrique du Sud	801 (HRTS)	LT CD8+	Vaccinés : 8,4% Placebo : 7%
RV144 (Essai Thaï)	2003-2009	Prime: ALVAC (gag, pol, env E) x2 injections Boost: ALVAC (gag, pol, env E) + gp120 (B/E) x2 injections	Thaïlande	16402 (population générale)	Ac	Vaccinés : 0,192% Placebo : 0,279%
HVTN 505	2009-2013	Prime: ADN (GAG, POL, NEF B) + ADN (ENV A/B/C) x3 injections Boost: Ad5 (GAG, POL B) + Ad5 (ENV A/B/C) x1 injection	Etats-Unis	2496 (HHS)	LT CD8+	Vaccinés : 2,7% Placebo : 2,1%
HVTN 702 (Uhambo)	2016-2021	Prime: ALVAC (gp120 C, protease, gag B) x2 injections Boost: ALVAC (gp120 C, protease, gag B) + gp120 (C) x4 injections	Afrique du Sud	5384 (population générale)	Ac	Vaccinés : 5,1% Placebo : 4,9%
HVTN 705 / HPX 2008 (Imbokodo)	2017-2021	Prime: Ad26.Mos4.HIV x2 injections Boost: Ad26.Mos4.HIV + gp140 (C) x2 injections	Afrique Subsaharienne	2188 (femmes)	Ac	Vaccinés : 4,7% Placebo : 5,7%

1. Essai “VAX004” (1998-2002) et “VAX003” (1999-2002)

Les essais VAX004 et VAX003 font suite aux essais cliniques de phase I et II qui avaient impliqués plus de 600 personnes et testant un vaccin AIDSVAX composé de protéines recombinantes de la gp120 du VIH-1 en association avec un adjuvant. Les résultats de ces essais avaient suggéré qu'ils étaient sûrs et efficaces (73). Les essais de phase III, VAX004 et VAX003, ont été menés par le laboratoire VaxGen.

Ces essais sont tous deux des essais de phase III, randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo (74,75).

a) Matériels et Méthodes

Les deux vaccins AIDSVAX utilisés pour ces études sont des vaccins sous-unitaires bivalents composés de protéines d'enveloppe gp120 recombinantes adsorbées sur de l'alun. Les placebos utilisés pour ces études contenaient uniquement un adjuvant à base d'alun (74,75).

L'étude VAX004 utilisait un vaccin bivalent AIDSVAX B/B composé de deux protéines d'enveloppe gp120 dérivées de deux souches différentes de sous-types B du VIH-1. Cet essai a été conduit en Amérique du Nord et aux Pays-Bas chez des volontaires en bonne santé, âgés de 18 à 62 ans, ne consommant pas de drogue en intraveineuse et considérés à risque d'infection par transmission sexuelle, c'est-à-dire ayant des rapports sexuels homme-homme avec plus d'un partenaire lors des 12 derniers mois précédant l'inclusion ou bien des femmes à haut risque de transmission hétérosexuelle du VIH-1 ayant de nombreux partenaires sexuels (>5 au cours des 12 derniers mois précédant l'inclusion) ou ayant consommé du crack lors des 12 derniers mois précédant l'inclusion. La randomisation entre le groupe vaccin et le groupe placebo était d'un ratio de 2:1 (74).

L'étude VAX003 utilisait quant à elle un vaccin bivalent AIDSVAX B/E composé de deux protéines d'enveloppe gp120 provenant d'une souche du sous-type B du VIH-1 et d'une souche issue de la recombinaison inter-sous-types AE (CRF01_AE). Cette étude a été menée chez des consommateurs (hommes et femmes) de drogues injectables suivis dans des centres de substitution à la méthadone en Thaïlande. Les participants étaient âgés de 20 à 60 ans, et devaient avoir consommé de la drogue au cours de l'année écoulée. La randomisation entre le groupe recevant le vaccin et le groupe recevant le placebo était d'un ratio de 1:1 (75).

L'objectif principal de ces deux études était d'évaluer l'efficacité des vaccins. Les critères d'évaluation secondaires étaient la sécurité des vaccins et la progression de la maladie chez les personnes ayant contracté le VIH durant l'étude.

Les populations étudiées lors de ces deux études devaient justifier d'un test négatif d'infection au VIH avant toute inclusion. Ces deux vaccins ont été administrés 7 fois, par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde, aux mois 0, 1, 6, 12, 18, 24 et 30 (avec une visite de suivi au mois 36) pour l'étude VAX004 ; aux mois 0, 1, 6, 12, 18, 24 et 36 pour l'étude VAX003. A chaque visite, des conseils de prévention ont été donnés, les événements indésirables ont été reportés et des prises de sang ont été effectuées afin de déterminer le statut sérologique des participants et l'immunogénicité du vaccin. Les deux études contenaient également des questionnaires permettant de détecter les comportements à risque des participants (activité sexuelle, consommation de drogues, survenues d'autres infections sexuellement transmissibles)(74,75).

Ainsi, la durée de suivi des populations des deux études étaient de 36 mois et les personnes présentant une séroconversion au cours de ces deux essais ont été suivies pendant 24 mois après la date de diagnostic d'infection au VIH (74,75).

b) Résultat d'efficacité

Au total, 5417 personnes ont été incluses et randomisées dans l'étude VAX004 mais pour cause d'infections au VIH-1 avant les premières administrations du vaccin, seulement 5403 personnes ont participé à l'essai et ont été évaluées : 3598 personnes ont reçu le vaccin AIDSVAX B/B et 1805 personnes ont reçu le placebo (74).

L'étude VAX003 a permis d'inclure et de randomiser 2546 personnes, mais comme pour l'étude VAX004, des cas d'infections au VIH ont été détectés avant les premières administrations et finalement, 2527 personnes ont participé à l'essai et ont été évaluées : 1267 personnes ont reçu le vaccin AIDSVAX B/E et 1260 personnes ont reçu le placebo (75).

368 personnes ont été infectées par le VIH-1 dont 241 infections observées dans le groupe expérimental et 127 dans le groupe placebo lors de l'étude VAX004 et aucune réduction de l'infection n'a été observée lors de cette étude (Tableau 2)(74). Quant à VAX003, 211 personnes ont été infectées par le VIH-1 : 106 dans le groupe placebo et 105 dans le groupe vacciné par le vaccin AIDSVAX B/E (Tableau 2)(75).

Tableau 2 : Taux d'infection au VIH à la fin de l'étude VAX004 et VAX003 dans la population à l'étude en intention de traiter (The rgp120 HIV vaccine Study Group ; The Journal of Infectious Diseases ; 2005 ; (74)) ; (P. Pitisuttithum et al ; The Journal of Infectious Diseases ; 2006 ; (75))

Population	Nombre de participants total	Nombre de participants		Nombre d'infection au VIH		Taux d'infection dans la population étudiée	
		Vaccin	Placebo	Vaccin	Placebo	Vaccin	Placebo
VAX004							
Tous les participants	5403	3598	1805	241	127	6,7%	7,0%
VAX003							
Tous les participants	2527	1267	1260	106	105	8,4%	8,3%

De plus, les résultats montrent que les charges virales n'étaient significativement pas différentes entre les groupes expérimentaux et placebos aussi bien pour l'étude VAX004 que pour l'étude VAX003 (74,75). Dans l'étude VAX004, la charge virale dans le groupe vaccin était de 4,26 log₁₀ contre 4,33 log₁₀ dans le groupe placebo (74).

Les résultats montrent toutefois que les volontaires des deux essais ont présenté des Ac anti-gp120 de type IgG au bout de la troisième injection du vaccin. Des Ac ont été observés contre les boucles V1V2 de la gp120 et ces réponses immunitaires ont atteint leur pic lors de la quatrième injection. Le taux de réponse a été plus important dans l'essai VAX003 que l'essai VAX004. Des Ac dirigés contre la boucle V3 de la gp120 ont également été constatés chez 100% des vaccinés pour VAX003 et VAX004 mais ces taux n'ont pas été maintenus lors des rappels suivants chez la plupart des individus (76).

Ainsi, des Ac dirigés contre V1V2 et V3 ont été observés chez les personnes vaccinées lors des études VAX004 et VAX003 mais ces réponses n'ont pas été maintenues dans le temps (76).

En conclusion, les résultats de ces deux études n'ont montré aucune efficacité significative des vaccins AIDSVAX B/B et AIDSVAX B/E utilisant des protéines d'enveloppe recombinantes de la gp120 (74–76). Le taux d'infection des participants des groupes expérimentaux et des groupes placebos de ces deux études sont similaires, confirmant l'inefficacité de ces vaccins. Les deux vaccins candidats n'ont pas empêché l'infection par le VIH ni retarder la progression de la maladie.

2. Essai “STEP” (2004-2007) et “Phambili” (2007)

Les études STEP (HVTN 502) et Phambili (HVTN 503) font suite aux essais prometteurs réalisés chez l'animal. Les essais précliniques avaient en effet démontré une efficacité et une innocuité dans les modèles de macaques.

Ces deux études sont des essais cliniques de phase IIb, multicentriques, randomisés avec un ratio 1:1, contrôlés par placebo, et menés par le laboratoire Merck (77).

a) Matériels et méthodes

Les candidats vaccins étudiés dans ces deux études sont des vaccins à vecteur viral non répliquant composés de 3 vecteurs adénovirus de sérotype 5 (Ad5) exprimant les gènes *gag/pol/nef* du VIH-1 (77,78).

Le placebo utilisé était composé d'un diluant du vaccin sans le vecteur Ad5. L'injection du vaccin candidat et du placebo a eu lieu par voie intramusculaire (79).

L'essai STEP a été conduit en Amérique du Nord, aux Caraïbes, en Amérique du Sud et en Australie, qui sont des régions où le sous-type B du VIH-1 est prédominant. La population étudiée comprenait des hommes homosexuels et des femmes hétérosexuelles à haut risque de contracter le VIH, ayant entre 18 et 45 ans et étant séronégatifs à l'inclusion (77,78,80). Les principaux critères d'inclusion étaient le fait d'être séronégatif, d'avoir des rapports homosexuels ou hétérosexuels non protégés, avoir de nombreux partenaires sexuels, la consommation de crack plus de 3 fois au cours des 6 mois précédant l'inclusion, ou avoir des rapports sexuels contre de l'argent ou de la drogue. Des questions évaluant les risques comportementaux des participants ont été posées lors du dépistage à l'inclusion et toutes les 26 semaines par la suite. Un dépistage a eu lieu au Jour 1, aux semaines 12, 30 et 52 et toutes les 26 semaines jusqu'à la Semaine 208. Au total, 3000 personnes ont été randomisées lors de cet essai. Les volontaires ont reçu 3 doses de vaccin ou de placebo lors de l'étude : au Jour 1 (inclusion), à la Semaine 4 et à la Semaine 26. Les participants ont ensuite été suivis au Jour 1 et aux semaines 2, 4, 8, 12, 26, 30, 52 puis toutes les 26 semaines jusqu'à la Semaine 208 (80).

L'étude Phambili fait suite à l'essai STEP et a pour but de tester l'efficacité du vaccin sur le sous-type C du VIH-1, contrairement à STEP qui évaluait l'efficacité de son vaccin sur le sous-type B du VIH-1. L'étude Phambili a été menée chez 801 personnes, majoritairement hétérosexuelles, en Afrique du Sud où le sous-type C du VIH-1 est particulièrement présent et où la plupart des infections ont lieu lors de rapports hétérosexuels non protégés. Les participants étaient âgés de 18 à 35 ans (78,79). Les principaux critères d'inclusion étaient le fait d'être séronégatif, et avoir de nombreux partenaires sexuels dans les 6 mois précédant l'inclusion. Les produits de

l'étude ont été administrés aux participants en 3 injections aux mois 0, 1 et 6. Un dépistage a été effectué au Jour 1, et aux semaines 12 et 30 et tous les 6 mois. Le protocole prévoyait des visites de suivi tous les 3 mois pendant 42 mois puis à l'arrêt de l'étude (mois 42) (81,82).

Les principaux objectifs de ces deux études étaient l'évaluation de l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du vaccin contre le VIH-1 (80,81). Pour ces deux études, une évaluation du statut de circoncision a été effectuée et des conseils relatifs à la réduction des risques comportementaux ont été apportés aux participants à toutes les visites de suivi (78,81). Les participants présentant une séroconversion au cours de l'étude ont également été suivis à intervalles réguliers et le suivi des participants a continué après l'arrêt des deux études.

b) Résultats d'efficacité

L'essai STEP a été interrompu en cours d'étude en septembre 2007 à la suite de l'analyse intermédiaire effectuée par le comité indépendant de surveillance des données et de l'innocuité (DSMB : *Data Safety Monitoring Board*) qui a révélé un manque d'efficacité du vaccin candidat (77,78). L'essai Phambili, ayant commencé en janvier 2007, s'est également arrêté prématurément en septembre 2007 suite à l'arrêt de l'étude complémentaire STEP (83). Les deux vaccins n'ont en effet montré aucune protection efficace contre les infections au VIH et n'ont pas permis de réduire la charge virale des personnes infectées comparé au placebo (Figure 20 et 21) (78,80). De plus, les analyses suggèrent que les vaccins candidats ont augmenté le risque d'infection au VIH pour les personnes du groupe expérimental par rapport aux personnes du groupe placebo (78,80,81).

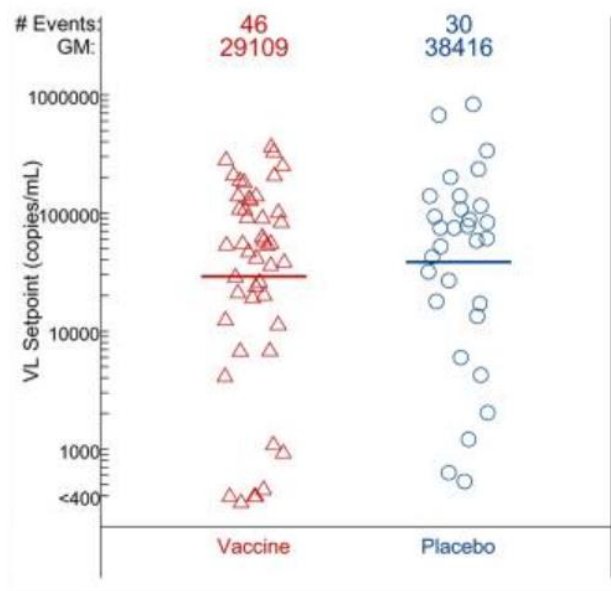


Figure 20 : Charge virale des participants à 3 mois après la détection de l'infection au VIH dans l'étude STEP (Susan Buchbinder, Devan V Mehrotra ; *Lancet* ; 2008 ; (80))

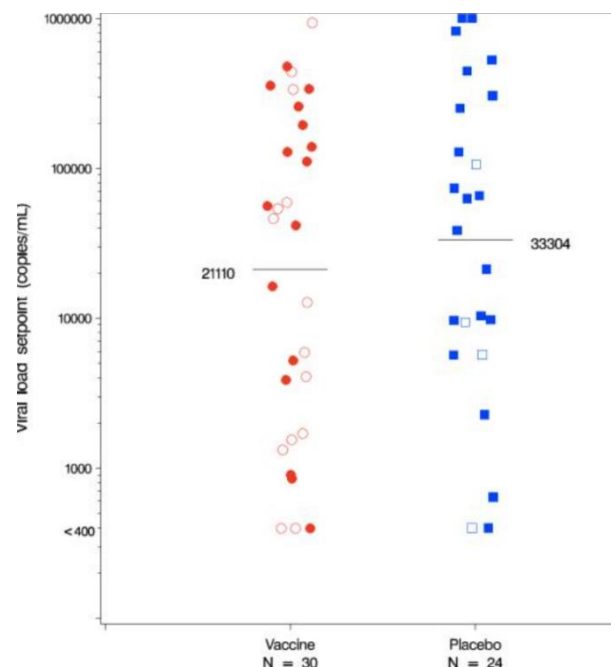


Figure 21 : Charge virale des participants masculins à 3 mois après détection de l'infection au VIH dans l'étude Phambili (Glenda Gray, Susan Buchbinder, Ann Duerr ; *Current opinion in HIV and AIDS* ; 2010 ; (78))

Ces deux essais avaient pour but de stimuler la production de LT spécifiques au VIH. En effet, une stimulation des LT CD8+ produisant des interférons γ a été observée chez 75% des vaccinés à la Semaine 8, parmi un échantillon aléatoire comprenant 25% des participants. Les réactions immunitaires étaient spécifiques de *gag*, *pol* ou *nef* avec parfois des réponses contre 1 seul, 2 ou les 3 Ag (80). Toutefois, ces réactions n'ont montré aucune protection efficace contre le virus.

De plus, la présence d'une immunité préexistante à l'Adénovirus de type 5 a pu avoir un rôle délétère chez des participants à ces deux études. En effet, les résultats de l'étude STEP montrent que les personnes possédant un taux élevé d'Ac contre l'Ad5 présentaient des réponses immunitaires LT CD8+ moindres par rapport aux personnes n'ayant jamais été infectées par l'Ad5 ou ayant été infectées et présentant de faibles taux d'Ac (84). Les résultats de ces études ont également montré que les personnes présentant des Ac préexistants contre l'Ad5 ont davantage été infectées par le VIH que les personnes ne possédant pas d'Ac contre l'Ad5 dans le groupe expérimental (78,80,81). Le Risque Relatif dans la population masculine (population en intention de traiter dans l'étude STEP) était de 2,3 chez les séropositifs à Ad5 contre 1,0 chez les séronégatifs à Ad5 (Tableau 3) (80). Il a été suggéré que les personnes positives à Ad5 développaient davantage de LT CD4+ spécifiques à l'Ad5 que les personnes négatives et que cette augmentation de LT CD4+ spécifiques à l'Ad5 a pu servir de cible pour le VIH et aurait augmenté le risque d'infection (78,85). Toutefois, cette hypothèse demeure largement controversée, d'autres études montrent qu'il n'y aucune corrélation entre la présence d'Ac Ad5 préexistant et l'augmentation du risque d'infection au VIH car des réponses LT CD4+ spécifiques à Ad5 se développant en réponse à l'administration des vaccins, les personnes séronégatives à Ad5 devenaient séropositives à Ad5 après la première administration (78). Par ailleurs, il a été démontré que les participants séronégatifs à Ad5 exprimaient davantage de LT CD4+ spécifiques à Ad5 que les séropositifs à Ad5 après la deuxième administration, les résultats étant comparables après la première administration (86). Toutefois, la présence préexistante d'Ac Ad5 pourrait avoir augmenté le risque d'infection au VIH par la formation de complexes immuns après la vaccination, le vecteur Ad5 ayant également pour cible les cellules dendritiques dont le rôle est de présenter les Ag, et celles-ci auraient ainsi pu activer les LT mémoires à Ad5 et augmenter le pool de cellules cibles du VIH (87). Les causes exactes de cette augmentation du risque d'infection au VIH-1 demeurent à ce jour encore hypothétiques.

Enfin, les hommes non circoncis participant (dans la population en intention de traiter) à ces études semblaient également être plus à risques de contracter le VIH lorsqu'ils étaient dans le groupe expérimental plutôt que dans le groupe placebo (Tableau 3), avec un Risque Relatif (RR) de 3,8 chez les hommes non circoncis contre 1,0 chez les hommes circoncis parmi les vaccinés avec le vaccin candidat. Le risque semble augmenter si on associe une immunité préexistante à Ad5 et la non-circoncision du participant.

Tableau 3: Risque Relatif des infections au VIH dans les sous-groupes de population masculine définis par des facteurs de risque démographiques dans l'étude STEP (Susan Buchbinder, Devan V Mehrotra et al ; Lancet ; 2008 ; (80))

Population	N	Nombre d'infection au VIH		Taux d'infection au VIH (% par année)		Risque Relatif (Vaccin/Placebo avec intervalle de confiance à 95%)	p-value
		Vaccin	Placebo	Vaccin	Placebo		
Ad5 - (titre ≤ 18 UI/ml)	776	20	20	4,1	4,0	1,0 [IC : 0,5 – 1,9]	0,08
Ad5 + (titre > 18 UI/ml)	1060	29	13	5,1	2,2	2,3 [IC : 1,2 – 4,3]	
Hommes Circoncis	999	26	26	4,1	4,2	1,0 [IC : 0,6 – 1,7]	0,01
Hommes non circoncis	788	22	6	5,2	1,4	3,8 [IC :1,5 – 9,3]	

Ces deux études n'ont montré aucune efficacité des vaccins étudiés, aucune différence significative n'a été démontrée entre le groupe expérimental et le groupe placebo. De plus, les analyses ont même révélé une augmentation du risque d'infection au VIH pour les personnes vaccinées avec le vaccin candidat par rapport aux personnes ayant reçu le placebo. En raison de leur manque d'efficacité, les deux études ont été arrêtées prématurément et le suivi des participants a continué après l'étude, notamment pour l'étude Phambili où une étude d'extension a été réalisée, nommée HVTN 503-S pour continuer à suivre les personnes non infectées par le VIH-1 incluses dans l'essai Phambili (88).

3. Essai "RV144" (2003-2009)

L'essai RV144, aussi connu sous le nom d'essai THAI, a été considéré comme étant l'essai le plus important dans la lutte contre le VIH et a représenté un espoir pour la découverte future d'un vaccin offrant une protection efficace contre le VIH. Il s'agit d'un essai de Phase III, multicentrique, randomisé en triple aveugle, et contrôlé par placebo (89). Cet essai a été mené par l'armée américaine (U.S. Army Medical Research and Development Command) d'octobre 2003 à juin 2009.

a) Matériels et méthodes

Cet essai a été mené avec une stratégie dite en « prime-boost », les participants du bras expérimental ont reçu deux vaccins distincts (89):

- ALVAC-HIV (vCP1521), commercialisé par Sanofi Pasteur, est un vaccin à vecteur viral non répliquant canarypox génétiquement modifié afin d'exprimer le gène *gag* et la protéase du VIH-1 de sous-type B ainsi que le gène *env* (région couvrant la gp120 du VIH-1 jusqu'à la partie d'ancrage transmembranaire de la gp41) de la souche CRF01_AE92TH023 (90,91) ;
- AIDSVAX B/E, commercialisé par Global Solution for Infectious Diseases, est un vaccin bivalent composé de protéines gp120 recombinantes de la souche MN du sous-type B du VIH-1 et de la souche CRF01_AE A244 du VIH-1. Ces protéines ont été produites en cellules ovariennes de hamster chinois (lignée CHO) et adsorbées sur de l'alun (90,91).

Le placebo utilisé pour ALVAC-HIV était un produit lyophilisé composé uniquement d'un agent stabilisant et de chlorure de sodium à 0,4% tandis que le placebo de AIDSVAX B/E était composé uniquement d'un adjuvant à base d'alun (89,90).

Les vaccins et les placebo ont été administrés par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde (89).

Les objectifs principaux de l'étude étaient l'évaluation de l'efficacité du vaccin déterminée par la diminution de l'acquisition de l'infection dans la population étudiée et la diminution de la charge virale chez les participants ayant été infectés pendant l'étude (89).

Cet essai a été mené en Thaïlande, où la forme CRF01_AE et le sous-type B du VIH-1 circulent le plus. Initialement, 16402 personnes âgées de 18 à 30 ans ont été randomisées dans l'étude. Les participants devaient justifier d'un test au VIH négatif avant leur inclusion et un test de dépistage a également été fait avant la première administration du vaccin ou du placebo aux participants. Sept personnes ont été diagnostiquées porteuses du VIH-1 avant les premières vaccinations, 16395 personnes non infectées par le VIH-1 ont été finalement randomisées et ont reçu au moins une dose du vaccin expérimental ou du placebo. La randomisation a été effectuée selon un ratio 1:1 (89).

Les participants du groupe expérimental ont reçu le vaccin ALVAC-HIV aux mois 0, 1, 3 et 6 et AIDSVAX B/E a été administré comme rappel ou « boost » aux mois 3 et 6. Les participants du groupe placebo ont reçu le placebo ALVAC-HIV aux mois 0, 1, 3 et 6 et le placebo AIDSVAX B/E aux mois 3 et 6 afin de suivre le même schéma que les personnes du groupe expérimental (89,90).

Tous les participants ont été suivis pendant 3,5 ans (42 mois) avec des visites de suivi à l'hôpital tous les 6 mois où un test de dépistage VIH a été effectué à chaque visite et des conseils comportementaux leur ont été prodigués avant et après le test. Les comportements à risque ont été reportés lors de chaque visite des participants grâce à un questionnaire d'auto-évaluation. La réactogénicité du vaccin a été rapportée par les participants par le biais d'un journal, pendant 3 jours après chaque injection de vaccin ou de placebo et les effets indésirables ont été rapportés tous les 6 mois sur la totalité de la durée de l'étude (89,90,92).

b) Résultats d'efficacité

Sur les 16395 personnes randomisées, 10064 personnes étaient des hommes soit 61,4% de la population de l'étude. A la fin de l'étude (mois 42), 125 personnes ont été infectées par le VIH dans l'analyse en intention de traiter (ITT = *Intention To Treat*): 51 personnes dans le groupe expérimental et 74 personnes dans le groupe placebo (Tableau 4)(89,90). 1593 personnes se sont retirées de l'étude avant la fin (retrait, perdus de vue, décès, etc...) (89). Ainsi, 14 678 participants ont terminé l'étude et étaient séronégatifs soit 89,5% de la population (89,90).

Tableau 4 : Taux d'infection au VIH à la fin de l'étude RV144 et efficacité du vaccin dans la population à l'étude en intention de traiter (U.S. Army Medical Research and Development Command ; Clinical Trial Registration ; 2019 ; (89)) ; (S. Rerks-Ngarm, P. Pitisuttithum et al ; New England Journal of Medicine ; 2009 ; (90))

Population	Nombre de participants total	Nombre de participants		Nombre d'infection au VIH		Efficacité du vaccin (intervalle de confiance à 95%) (P = 0,04)
		Vaccin	Placebo	Vaccin	Placebo	
Tous les participants	16395	8197	8198	51	74	31,2 % IC [1,7 – 51,8]
Hommes	10064	5033	5031	32	43	25,8 % IC [-17,3 – 53,0]
Femmes	6331	3164	3167	19	31	38,6 IC [-8,6 – 65,3]

Des analyses intermédiaires ont également montré que le vaccin présentait une efficacité de 60% à un an (intervalle de confiance à 95 % [22 – 80]) avec 12 infections au VIH rapportées dans le groupe vaccin et 30 infections dans le groupe placebo (analyse ITT) (93). Cependant, cette efficacité ne persistait pas dans le temps comme le montrent les résultats d'efficacité à 42 mois (Tableau 4).

Les résultats de l'analyse per protocole portant sur 12542 participants indiquent quant à eux que 86 infections ont été observées : 36 dans le groupe vaccin et 50 dans le groupe placebo (Tableau 5) (89,90).

Tableau 5 : Taux d'infection au VIH à la fin de l'étude RV144 et efficacité du vaccin dans l'analyse per protocole (U.S. Army Medical Research and Development Command ; Clinical Trial Registration ; 2019 ; (89)) ; (S. Rerks-Ngarm, P. Pitisuttithum et al ; New England Journal of Medicine ; 2009 ; (90))

Population	Nombre de participants total	Nombre de participants		Nombre d'infection au VIH		Efficacité du vaccin (intervalle de confiance à 95%) (P = 0,08)
		Vaccin	Placebo	Vaccin	Placebo	
Tous les participants	12542	6176	6366	36	50	26,2% IC [-4,0 – 47,9]

Ainsi, les résultats de cet essai montrent que les vaccins à l'étude présentaient une efficacité de 26,2% dans l'analyse per protocole (Tableau 5) et de 31,2% dans l'analyse en ITT (Tableau 4) à 3,5 ans soit à la fin de la période de suivi des participants (90). Toutefois, ces résultats sont à analyser avec précaution puisque seuls les résultats des analyses en ITT étaient statistiquement significatifs. En effet, la différence entre le taux d'infection du groupe vaccin et celui du groupe placebo dans l'analyse per protocole n'était pas significative (90).

Nous pouvons alors nous demander quels résultats sont à considérer pour cette étude sachant qu'une analyse per protocole inclut uniquement les sujets ayant suivi strictement le protocole tandis qu'une analyse en ITT représente l'essai en situation réelle et prend en compte tous les participants randomisés. Chacune de ces deux analyses présentent des avantages et des inconvénients. En effet, une analyse per protocole est plus précise pour déterminer la « vraie » efficacité d'un traitement car elle favorise les chances de montrer une différence entre les deux bras de l'étude mais

utilisée seule, elle peut introduire des biais car elle ne prend en compte qu'un sous-groupe de participants, qui ne sont plus forcément comparables les uns aux autres par rapport à la randomisation effectuée au début de l'étude, les critères de randomisation ne sont pas conservés dans cette analyse. Une analyse en ITT prend en compte tous les participants randomisés, qu'ils aient suivis correctement le protocole ou non, et reflète ainsi la pratique clinique réelle. L'effet de la randomisation est alors maintenu et la comparabilité des individus est conservée. Toutefois, une analyse en ITT peut représenter des résultats peu pertinents car des données sont manquantes et doivent être remplacées. Ainsi, pour les essais de supériorité, comme c'est le cas de l'essai RV144, une analyse en ITT est privilégiée mais les résultats statistiquement significatifs obtenus avec cette analyse sont généralement confirmés par des résultats également statistiquement significatifs avec une analyse per protocole afin de donner plus de puissance aux résultats d'efficacité. Dans cet essai, l'analyse per protocole ne prouve pas l'efficacité du traitement et ne peut valider les résultats obtenus en analyse en ITT. Ainsi, même si une efficacité de 31,2% dans l'analyse en ITT a été trouvée dans l'essai RV144, il faut prendre en compte le fait que ces résultats n'ont pas été validés par l'analyse per protocole, que l'efficacité est modeste et qu'une valeur de $p=0,04$ indique un risque d'erreur relativement élevé d'accepter l'hypothèse selon laquelle le vaccin a une efficacité statistiquement significative comparé au placebo.

De plus, les personnes ayant été infectées au cours de l'étude dans le groupe expérimental et dans le groupe placebo ont été suivies afin de déterminer si le vaccin avait un effet sur la charge virale précoce après l'infection. Les résultats montrent qu'il n'y a aucune différence significative sur la charge virale entre les personnes ayant reçu le vaccin et celles ayant reçu le placebo, que ce soit avec une analyse per protocole ou en ITT (Figure 22) (90,93).

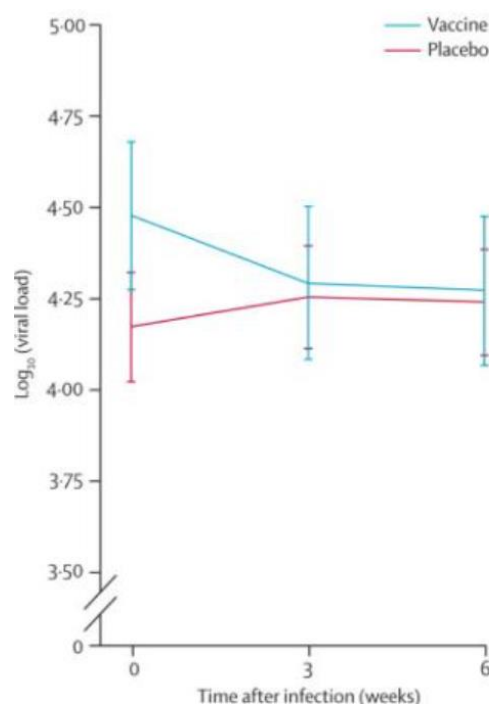


Figure 22: Représentation de la charge virale chez les personnes infectées par le VIH-1 pendant l'étude dans le groupe expérimental et placebo au cours du temps (M. Robb, S. Rerks-Ngarm et al ; The Lancet Infectious Disease, 2012 ;(93))

Le taux de LT CD4+ n'était pas non plus significativement différent entre les deux groupes étudiés (90).

Le groupe vacciné a présenté une réponse immunitaire spécifique au VIH-1 avec notamment une réponse cellulaire analysée par la production d'interféron gamma (IFN γ) par les LT en présence d'antigènes du VIH-1, mais cette réaction a été très faible, tout comme la production d'anticorps neutralisants (90). Le vaccin n'a donc pas conféré de réaction immunitaire puissante. Des analyses ultérieures ont évoqué que son efficacité (modeste) pourrait être expliquée notamment par le fait que les IgG plasmatiques de certains participants ayant reçu le vaccin présentaient une forte réactivité vis-à-vis de la boucle V1/V2 de la gp120 du VIH-1. Ces études montrent en effet que cette liaison est directement corrélée à une diminution du risque d'infection au VIH (91,94,95).

Ainsi, cet essai est à ce jour le seul à avoir suggéré une possible efficacité dans la prévention de l'infection au VIH-1. Les personnes ayant reçu les vaccins à l'étude ont présenté 60% de risque en moins à 1 an d'être infectées par le virus et 31,2% de risque en moins à 3,5 ans par rapport aux personnes du groupe placebo. Cet essai a donc représenté un espoir dans la découverte d'un vaccin préventif contre le VIH. Même si cet essai a montré une efficacité modeste, de nombreuses études se sont inspirées de l'essai THAI et ont tenté de reproduire une telle efficacité. Il était cependant nécessaire de valider la pertinence des conclusions de cet essai et ce type de stratégie. C'est ce que nous verrons avec l'essai HVTN 702.

4. Essai "HVTN 505" (2009-2013)

L'essai HVTN 505 était un essai de Phase IIb, multicentrique, randomisé en double aveugle selon un ratio 1 : 1 et contrôlé par placebo. Cette étude a été conduite par le National Institute of Allergy and Infectious Diseases de mai 2009 à avril 2013 (96).

a) Matériels et méthodes

Tout comme l'essai THAI, cet essai a également été réalisé avec une stratégie « prime-boost » où deux vaccins ont été administrés aux participants, à des temps différents (96,97):

- Un vaccin à ADN plasmidique recombinant contenant 6 plasmides différents conçus pour exprimer les protéines GAG, POL, NEF du sous-type B du VIH-1 et la protéine ENV des sous-types A, B et C du VIH-1 ;
- Un vaccin à vecteur viral non répliquant composé d'un vecteur adénovirus de sérotype 5 (Ad5) recombinant exprimant les protéines GAG/POL du sous-type B du VIH-1 et la protéine ENV des sous-types A, B et C du VIH-1.

Le placebo utilisé pour le vaccin à ADN était une solution saline et le placebo du vaccin à vecteur viral était composé du diluant sans le vecteur.

Les vaccins, ainsi que les placebos, ont tous été administrés par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde.

L'objectif principal initial de cette étude était d'évaluer le taux d'abandon de l'étude entre le groupe expérimental et le groupe placebo. Initialement, le protocole de l'étude

prévoyait d'inclure 1350 personnes mais le protocole a été modifié pour inclure davantage de participants afin d'avoir un échantillon de participants suffisamment important et représentatif pour évaluer l'efficacité du vaccin dans la protection des infections au VIH-1 (97). Ainsi, le second objectif principal était d'évaluer le taux d'acquisition du VIH-1 dans le groupe expérimental comparé au groupe placebo. De plus, l'effet du vaccin sur la charge virale des participants nouvellement infectés au cours de l'étude a également été évalué (96,97).

L'essai HVTN 505 a été conduit aux Etats-Unis et incluait des hommes et des femmes transgenres âgés de 18 à 50 ans ayant des rapports sexuels avec des hommes, ayant tous eu des relations sexuelles à risques d'infection au VIH-1 au cours des 6 derniers mois précédant l'inclusion. Les participants devaient également présenter un test négatif au VIH afin de pouvoir participer à cet essai et avoir un titre d'Ac dirigés contre Ad5 faible (inférieur à 18 UI/ml). Au total, 2504 participants ont été inclus dans l'étude et ont été randomisés dans l'un des deux bras (96).

Les participants du groupe expérimental et du groupe placebo ont tous reçus le vaccin à ADN ou son placebo correspondant le jour de l'inclusion (Semaine 0), à la Semaine 4 et à la Semaine 8. Le vaccin à vecteur Ad5 ou son placebo ont été administrés à la Semaine 24. Les participants ont donc reçu 4 injections au cours de cet essai. Les patients non infectés au cours de l'étude ont été suivis pendant 24 mois avec des visites aux mois 0, 1, 2, 2 ½, 5, 6, 7 et 9 puis tous les 3 mois jusqu'à 24 mois. Après les 24 mois, les personnes non infectées ont participé à une période de surveillance de la sécurité à long terme et se sont rendues au moins une fois par an dans les centres hospitaliers pendant 5 ans après leur inscription. Un dépistage des infections au VIH-1 était réalisé à chaque visite. Les visites de suivi comportaient également un examen physique, des conseils sur la réduction des risques, un questionnaire sur les risques comportementaux et l'évaluation de l'utilisation de la méthode de prévention PreP puisqu'un traitement médicamenteux comme mesure de prévention était prévu par le protocole dans le cas de personnes négatives au VIH-1 présentant de hauts risques d'infection. Les personnes infectées par le VIH-1 au cours de l'étude ont été suivies pendant 6 mois après le diagnostic avec des visites aux Semaines 2, 4, 8, 16 et 24 où des prises de sang ont été effectuées afin de mesurer la charge virale (96,97).

b) Résultats d'efficacité

2504 personnes ont été randomisés dont 8 personnes n'ayant pas reçu le traitement car diagnostiquées positives au VIH-1 avant les premières injections. La population en ITT comprenait donc 2496 participants : 1251 personnes ont reçu les vaccins à l'étude et 1245 personnes ont reçu les placebos (96,97).

Dans la population étudiée en ITT, 72 infections au VIH-1 ont été recensées à la fin de l'étude au 24^{ème} mois : 41 dans le groupe vaccin et 31 dans le groupe placebo (Tableau 6) (Figure 23). L'incidence annuelle était de 2,7% dans le groupe ayant reçu le vaccin et de 2,1% dans le groupe placebo (Tableau 6) (97).

Tableau 6 : Incidence annuelle du VIH à la fin de l'étude HVTN 505 (Mois 24) dans la population à l'étude en intention de traiter (M.S Hammer, M. Sobieszczyk et al ; New England Journal of Medicine ; 2013 ; (97))

Population	Nombre de participants total	Nombre de participants		Nombre d'infection au VIH		Incidence annuelle (intervalle de confiance à 95%) (P = 0,28)	
		Vaccin	Placebo	Vaccin	Placebo	Vaccin	Placebo
Tous les participants	2496	1251	1245	41	31	2,7% IC [1,9 – 3,6]	2,1% IC [1,4 – 2,9]

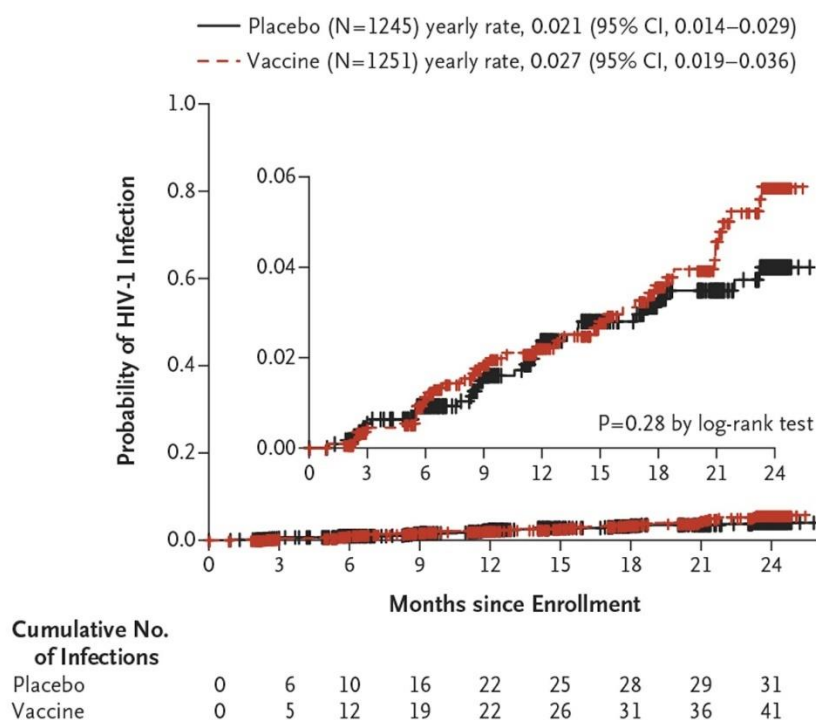


Figure 23: Représentation des infections cumulatives au VIH-1 dans l'étude HVTN 505 du Jour 0 au Mois 24 dans la population à l'étude en intention de traiter (M.S Hammer, M. Sobieszczyk et al ; New England Journal of Medicine ; 2013 ; (97))

En 2013, le comité indépendant de surveillance des données et de l'innocuité (DSMB) qui surveillait cet essai a déclaré que le schéma vaccinal était inefficace dans la prévention du risque infectieux et qu'il n'y avait aucune différence significative concernant la charge virale des participants nouvellement infectés par le virus au cours de l'étude entre le groupe expérimental et le groupe placebo. En effet, l'évaluation de la charge virale entre les deux groupes était l'un des objectifs de l'étude. Les résultats n'ont malheureusement montré aucune différence significative entre les deux groupes puisque la charge virale moyenne dans le groupe expérimental était de 4,51 log₁₀ et de 4,54 log₁₀ dans le groupe placebo (entre 33 000 et 35 000 copies/ml de sang) (Figure 24) (97).

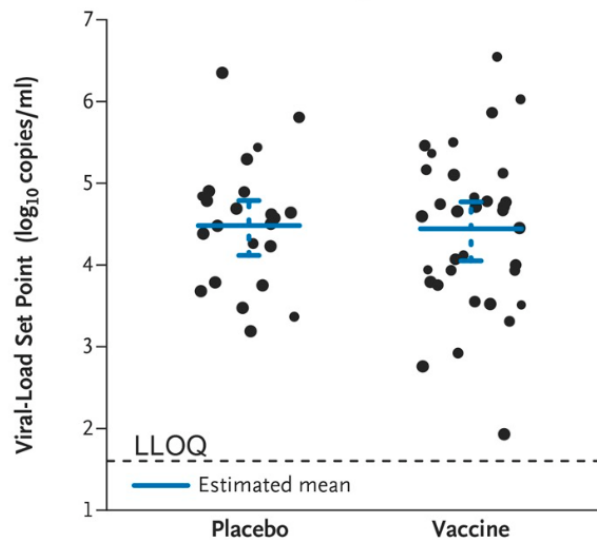


Figure 24 : Charge virale 10 à 20 semaines après le diagnostic d'infection au VIH entre les deux bras dans l'étude HVTN 505 dans la population en intention de traiter (M.S Hammer, M. Sobieszczyk et al ; New England Journal of Medicine ; 2013 ; (97))

Même si le vaccin n'a montré aucune efficacité comparé au placebo, des réponses immunitaires LT CD4+ et LT CD8+ contre au moins une protéine du VIH-1 ont été observées chez les personnes ayant reçu le vaccin à l'étude (98). De plus, parmi 40 personnes non infectées ayant reçu le vaccin, 100% ont généré des IgG liées à l'enveloppe virale des sous-types A, B et C du groupe M du VIH-1. Cependant, les taux de réponses contre la gp120 étaient faibles, et très peu d'Ac neutralisants ont été observés chez les participants (97,98).

Enfin, les résultats de cette étude ont permis de rendre compte d'une corrélation entre la réponse immunitaire spécifique anti-VIH chez les participants vaccinés et le risque d'infection au VIH-1. En effet, les personnes présentant un fort taux d'IgG spécifiques à la protéine ENV avaient un risque significativement réduit d'infection au virus comparé aux personnes développant un faible taux d'IgG spécifiques à ENV. De même, les vaccinés avec un fort taux de réponses LT CD8+ présentaient un faible risque d'infection au VIH-1 comparé aux personnes présentant de faibles taux de réponses LT CD8+ (98,99).

Malgré les réactions immunitaires observées, celles-ci n'ont pas été suffisamment puissantes et l'essai HVTN 505 n'a donc montré aucune efficacité du vaccin à l'étude sur la prévention du risque d'infection au VIH-1 ni sur la charge virale des patients nouvellement infectés au cours de l'étude. Ainsi, en avril 2013, le promoteur a décidé d'arrêter prématurément l'étude sur les conseils du comité indépendant de surveillance des données et de l'innocuité par manque d'efficacité du vaccin à l'étude. Le suivi des patients a continué jusqu'à juin 2017, comme cela avait été prévu dans le protocole, afin de suivre la sécurité à long terme.

5. Essai "Uhambo" ("HVTN702") (2016-2021)

L'essai HVTN 702, aussi appelé « Uhambo », est inspiré de l'essai RV144 mené en Thaïlande en reproduisant la conception du vaccin utilisé ainsi que le schéma de l'étude. En effet, l'essai THAI avait marqué la communauté scientifique en montrant une efficacité modeste dans la réduction du risque d'infection au VIH. Ainsi, l'essai

HVTN 702 a tenté de reproduire une efficacité identique ou supérieure à RV144 en utilisant le même vaccin ALVAC-HIV produit par Sanofi et en adoptant une stratégie en « prime-boost ». La phase I/II (HVTN100) avait également démontré la sécurité du vaccin et induit une production d'Ac comparable à l'essai RV144 (100).

« Uhambo » est un essai de phase IIb/III, multicentrique, randomisé selon un ratio 1 : 1, en double aveugle et contrôlé par placebo (100,101).

a) Matériels et Méthodes

HVTN 702 a donc utilisé une stratégie « prime-boost » utilisant deux vaccins adaptés au sous-type C du VIH-1, particulièrement présent en Afrique du Sud, le pays de l'étude (100,101):

- ALVAC-HIV (vCP2438), commercialisé par Sanofi Pasteur, est un vaccin à vecteur viral non répliquant canarypox recombinant génétiquement modifié afin d'exprimer la gp120 de la souche ZM96 de sous-type C du VIH-1, la protéase et le gène *gag* du sous-type B du VIH-1.
- Un vaccin bivalent composé de deux souches différentes de glycoprotéine d'enveloppe gp120 du sous-type C du VIH-1 avec adjuvant MF59 commercialisé par GSK (vaccin sous-type C bivalent gp120/MF59).

Le placebo utilisé était composé de chlorure de sodium à 0,9%. Les administrations des vaccins et du placebo ont été effectuées par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde (100).

L'objectif principal de cet essai était l'évaluation de l'efficacité des vaccins étudiés selon le schéma défini dans le protocole. Ainsi, le taux d'infection au VIH-1 a été observé depuis l'inclusion des patients jusqu'à 24 mois après la première vaccination. Une extension du suivi jusqu'à 36 mois a été proposée à tous les participants (101).

L'essai Uhambo a été mené en Afrique du Sud d'octobre 2016 à juin 2019 et a inclus des participants âgés de 18 à 35 ans, définis comme sexuellement actifs et considérés à haut risque d'infection au VIH. Les participants devaient également présenter un test négatif au VIH-1 et 2 afin de pouvoir participer à cet essai. Au total, 5404 personnes ont été incluses dans l'étude et ont été randomisées dans l'un des deux bras. Par ailleurs, davantage de femmes ont été incluses dans cet essai par rapport aux hommes. En effet, l'objectif de l'étude était d'avoir une population d'étude comprenant 60 à 75% de femmes. Pour participer, les femmes ne devaient pas être enceintes et devaient utiliser une méthode de contraception efficace depuis 21 jours avant l'inclusion et jusqu'à 3 mois après la dernière vaccination. Les femmes ayant débuté une grossesse au cours de l'étude ont été retirées des analyses (100,101).

En fonction du groupe dans lequel les participants ont été randomisés, le vaccin ALVAC seul ou le placebo a été administré au mois 0 (à l'inclusion) et au mois 1 suivi de 4 injections de ALVAC-HIV + vaccin sous-type C bivalent gp120/MF59 aux mois 2, 6, 12 et 18. Les participants ont effectué des visites de suivi aux mois 0, 1, 3, 6, 6 ½, 12, 12 ½, 15, 18, 18 ½, 21 jusqu'au mois 24 et tous les 3 mois par la suite jusqu'au mois 36, en acceptant l'extension du suivi. A toutes les visites (vaccination et suivi), les participants ont reçu des conseils pour réduire le risque d'infection au VIH, ils ont effectué un examen physique et rempli des questionnaires afin d'identifier les

éventuels risques comportementaux. Les femmes en âge de procréer ont également effectuées des tests de grossesse à chaque visite. Un dépistage du VIH avait lieu tous les 3 mois et un dépistage des autres IST était effectué tous les 6 mois pendant la durée de l'étude. Les participants ayant été infectés par le VIH au cours de l'essai ont été suivis pendant 6 mois à partir de la date de diagnostic. De plus, les participants avaient accès gratuitement à une prophylaxie pré- et post-exposition (100,101).

b) Résultats d'efficacité

5404 personnes ont été incluses dans cet essai, correspondant à la population per protocole. Cependant, 20 personnes ont été diagnostiquées positives au VIH-1 après la randomisation et avant les premières injections. Ainsi, la population en ITT était composée d'un total de 5384 participants. Parmi les 5384 personnes, 3773 étaient des femmes soit 70% de la population et 1611 étaient des hommes. Les participants de la population en ITT ont tous accepté de participer à la période d'extension du suivi jusqu'à 36 mois (100,101).

Les traitements prophylactiques pré- et post-exposition ont été très peu utilisés par les participants, malgré leur disponibilité.

Au cours des 24 premiers mois de suivi, 271 infections au VIH-1 sont survenues : 138 infections dans le groupe expérimental et 133 infections dans le groupe placebo (Tableau 7)(100).

Tableau 7 : Taux d'infection au VIH de l'étude HVTN 702 sur la période de suivi du Mois 0 au Mois 24 dans la population en intention de traiter (E.Gray et al. ; New England Journal of Medicine ; 2021 ; (100))

Population	Nombre de participants total	Nombre de participants		Nombre d'infection au VIH (0-24 mois)		Risque Relatif (intervalle de confiance à 95%) (P = 0,84)
		Vaccin	Placebo	Vaccin	Placebo	
Tous les participants	5384	2695	2689	138	133	1,02 IC [0,85 – 1,30]
Hommes	1611	808	803	16	16	1,03 IC [0,80 – 1,33]
Femmes	3773	1887	1886	122	117	0,99 IC [0,50 – 1,98]

Comme prévu dans le protocole, le suivi a été étendu à 12 mois supplémentaires et les participants ont tous acceptés de participer à cette extension. Ainsi, à la fin de la période de suivi de 36 mois, 294 infections ont été observées (Tableau 8), soit 23 nouvelles infections en un an dont 13 nouvelles infections dans le groupe expérimental et 10 dans le groupe placebo (100).

Tableau 8 : Taux d'infection au VIH de l'étude HVTN 702 sur la période de suivi du Mois 0 au Mois 36 dans la population en intention de traiter (E.Gray et al. ; New England Journal of Medicine ; 2021 ; (100))

Population	Nombre de participants total	Nombre de participants		Nombre d'infection au VIH (0-36 mois)		Risque Relatif (intervalle de confiance à 95%) (P = 0,84)
		Vaccin	Placebo	Vaccin	Placebo	
Tous les participants	5384	2695	2689	151	143	1,05 IC [0,83 – 1,31]

Ainsi, le taux d'infection était équivalent entre le groupe expérimental et le groupe placebo, aussi bien pour la période de suivi de 24 mois que celle de 36 mois avec des risques relatifs respectifs de 1,02 et 1,05. L'essai HVTN 702 n'a ainsi montré aucune efficacité du vaccin dans la réduction du risque d'infection au VIH-1 (100).

La charge virale des participants ayant été infectés au cours de l'étude a également été évaluée. La charge virale moyenne des participants positifs au cours de 36 mois de suivi était de 4,82 log₁₀ dans le groupe expérimental contre 4,64 log₁₀ dans le groupe placebo. Les résultats n'ont donc montré aucune différence significative de la charge virale entre les deux groupes comparatifs au cours de la période de suivi de 36 mois (100).

Ainsi, malgré un schéma vaccinal et une approche vaccinale similaire à l'étude RV144, l'essai HVTN 702 ne montre pas les mêmes résultats d'efficacité. En effet, sur les conseils du DSMB, l'essai a été arrêté prématurément le 3 février 2020 suite à la démonstration de l'inefficacité du vaccin étudié dans la prévention des infections au VIH-1 (101). L'échec de cet essai, comparé à l'essai RV144, peut être expliqué de plusieurs manières, notamment la composition du vaccin adaptée pour le sous-type C du VIH-1 qui n'est pas comparable à l'essai RV144 ou bien la diversité supérieure du sous-type C en Afrique du Sud par rapport aux sous-type B et AE en Thaïlande. Mais l'échec de HVTN 702, censé prouver et confirmer la stratégie vaccinale de l'essai RV144, remet également en cause les résultats d'efficacité du vaccin testé dans l'essai RV144, qui comme dit précédemment, sont à analyser avec précaution en fonction d'une analyse per protocole ou bien en ITT.

6. Essai "Imbokodo" ("HVTN 705/HPX 2008") (2017- 2021)

L'essai Imbokodo, aussi appelé HVTN 705/HPX 2008, a débuté en novembre 2017. Il s'agit d'une étude innovante. En effet, cette étude teste un vaccin dit « mosaïque », conçu dans le but de prévenir les infections par des souches très diverses du VIH et censé élargir le spectre des réponses immunitaires. Les essais précliniques chez les singes rhésus avaient montré l'efficacité de ce vaccin et étaient encourageants pour passer à une démonstration d'efficacité chez l'humain (102).

Imbokodo est un essai de Phase IIb, multicentrique, randomisé selon un ratio 1 : 1, en double aveugle et contrôlé par placebo mené par le promoteur Janssen Vaccines & Prevention BV (une société Johnson & Johnson) (103).

a) Matériels et méthodes

Imbokodo utilisait une stratégie « prime-boost » composée de deux vaccins (102,104):

- Un vaccin Ad26.Mos4.HIV à vecteur viral non répliquant recombinant composé d'un adénovirus de sérotype 26 (Ad26) capable d'exprimer les protéines mosaïques GAG et POL ainsi que 2 protéines mosaïques ENV du VIH-1.
- Un vaccin composé de sous-unités recombinantes de la gp140 du sous-type C du VIH-1 associé à un adjuvant (phosphate d'aluminium).

Le placebo correspondant au vaccin Ad26.Mos4.HIV ne contenaient pas de particules virales et le placebo du vaccin gp140 du sous-type C était uniquement composé d'un adjuvant à base d'alun. Les vaccins et les placebos ont tous été administrés par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde (104).

L'objectif principal de cet essai était de tester l'efficacité d'un vaccin mosaïque dans la prévention des infections au VIH-1 chez des femmes séronégatives en Afrique subsaharienne à partir d'infections au VIH-1 confirmées entre le 7^{ème} mois et le 24^{ème} mois après la randomisation. Le but était donc de comparer les infections au VIH survenues entre le 7^{ème} et le 24^{ème} mois depuis la randomisation entre le groupe vaccin et le groupe placebo (104).

L'essai a été mené dans plusieurs pays d'Afrique subsaharienne, particulièrement en Afrique du Sud, dans une population exclusivement féminine, comprenant environ 2600 personnes. Les participantes étaient âgées de 18 à 35 ans, sexuellement actives et considérées à haut risque d'infection au VIH. Pour être incluses dans cet essai, les participantes devaient présenter un test négatif au VIH ainsi qu'un test de grossesse négatif (104).

Les participantes ont reçu le vaccin Ad26.Mos4.HIV seul, ou le placebo correspondant, aux mois 0 et 3, puis la combinaison Ad26.Mos4.HIV + gp140 sous-type C/adjuvant de phosphate d'aluminium, ou le placebo correspondant, aux mois 6 et 12. Ainsi, les participantes ont reçues 4 administrations du vaccin ou du placebo au cours de cet essai (104).

Le protocole prévoyait que les participantes soient suivies pendant 57 mois, correspondant à la fin de l'étude, avec une première analyse du taux d'infection au VIH effectuée au bout de 24 mois de suivi.

b) Résultats d'efficacité

Cette étude a elle aussi été arrêtée prématurément en août 2021 faute d'efficacité notable. En effet, au total 2637 femmes ont été recrutées et 2188 femmes ont reçu le vaccin ou le placebo (population en ITT). Au cours des 24 mois de suivi, dans la population ITT, 51 des 1079 femmes du groupe expérimental ont été diagnostiquées positives au VIH et 63 infections ont été observées parmi les 1109 femmes du groupe placebo (105) soit un taux de 4,7% d'infections dans le groupe expérimental et un taux de 5,7% dans le groupe placebo. Les résultats ont montré une efficacité du vaccin de 25,2% ($p=0,14$ avec intervalle de confiance à 95% [-10,5 – 49,3]) (Tableau 9). La différence entre les deux groupes n'était donc pas statistiquement significative avec

une valeur p élevée, ne permettant pas de définir cette stratégie vaccinale comme efficace (105,106).

Tableau 9 : Taux d'infection au VIH à la fin de l'étude HVTN 705 / HPX 2008 dans la population en intention de traiter (<https://www.jnj.com/johnson-johnson-and-global-partners-announce-results-from-phase-2b-imbokodo-hiv-vaccine-clinical-trial-in-young-women-in-sub-saharan-africa> ; (105))

Population	Nombre de participants total	Nombre de participants		Nombre d'infection au VIH (0-24 mois)		Efficacité du vaccin (Intervalle de confiance à 95% avec p=0,14)
		Vaccin	Placebo	Vaccin	Placebo	
Tous les participants	2188	1079	1109	51	63	25,2% IC [-10,5 – 49,3]

Ainsi, la légère réduction du risque d'infection observé dans le groupe ayant reçu le vaccin ne peut pas être considérée comme une preuve d'efficacité, et l'essai a donc été arrêté.

L'étude s'étant terminée récemment, l'ensemble des résultats n'est pas encore disponible à ce jour. Imbokodo révélera davantage d'informations dans les années à venir mais les résultats sont décevants et permettent de conclure que ce vaccin ne peut actuellement pas être utilisé comme un moyen de protection efficace contre les infections au VIH. Les recherches se poursuivent afin de trouver un vaccin plus efficace contre le virus et un essai de phase III appelé « Mosaïco » testant un vaccin similaire à Imbokodo est mené dans une population constituée d'hommes ayant des rapports homosexuels et de transgenres à travers l'Europe et l'Amérique (107).

Conclusion

Quarante ans après la découverte du VIH et malgré de nombreuses recherches menées dans ce domaine, aucune approche vaccinale n'existe actuellement pour prévenir les infections. La grande diversité génétique et virale du virus ainsi que ses incroyables mécanismes d'adaptation pour échapper au SI expliquent les difficultés auxquelles les scientifiques doivent faire face afin de développer un vaccin efficace.

Les principaux essais cliniques menés ces dernières années dans le cadre de la recherche d'un vaccin préventif contre les infections au VIH n'ont montré que peu ou pas d'efficacité dans la prévention du risque infectieux. En effet, aucun des essais dits d'efficacité n'a montré de résultats positifs et le seul essai à avoir montré une efficacité modeste, l'essai RV144, présente certaines limites quant à l'interprétation de ses résultats en fonction de la population étudiée, comme expliqué précédemment.

Néanmoins, les données récoltées au cours de chaque essai ont permis d'élargir les connaissances scientifiques concernant le virus mais également concernant les stratégies vaccinales, les cibles du futur vaccin et cela devrait permettre d'aider à la conception de futurs essais cliniques menés dans ce domaine. Certains essais se sont d'ailleurs inspirés de la stratégie vaccinale utilisée dans l'étude RV144 en la modifiant quelque peu afin d'optimiser les résultats mais ces essais n'ont pas donné de résultats concluants.

A ce jour, de nombreux essais cliniques sont en cours afin de trouver de nouvelles stratégies vaccinales efficaces contre le VIH. Les recherches sont notamment tournées vers la production de bNAb chez les personnes vaccinées, qui permettraient au SI de lutter efficacement contre le virus. Le potentiel de protection des bNAb contre le VIH a été démontré lors d'études *in vivo* menées chez des modèles animaux (souris humanisées, macaques) et plus récemment chez l'homme. En effet, les glycoprotéines d'enveloppe du VIH-1 sont mal reconnues par le SI et les bNAb ne sont pas largement et suffisamment produits lors d'une infection ou après la vaccination (108). L'objectif serait donc de créer une immunisation chez l'Homme susceptible d'induire des bNAb dirigés spécifiquement contre un ou plusieurs épitopes du VIH avant l'exposition au virus. Ces bNAb seraient par la suite capables de reconnaître de nombreuses souches virales et de les neutraliser (108,109). La production de tel Ac est cependant un processus complexe car leur production est stimulée par la mutation progressive du virus lors de l'infection naturelle. Il serait nécessaire de stimuler le bon précurseur des LB en présentant les bons immunogènes qui induisent des bNAb puis de tenter d'élargir le spectre de l'activité neutralisante lors des rappels (Figure 25) (108,109).

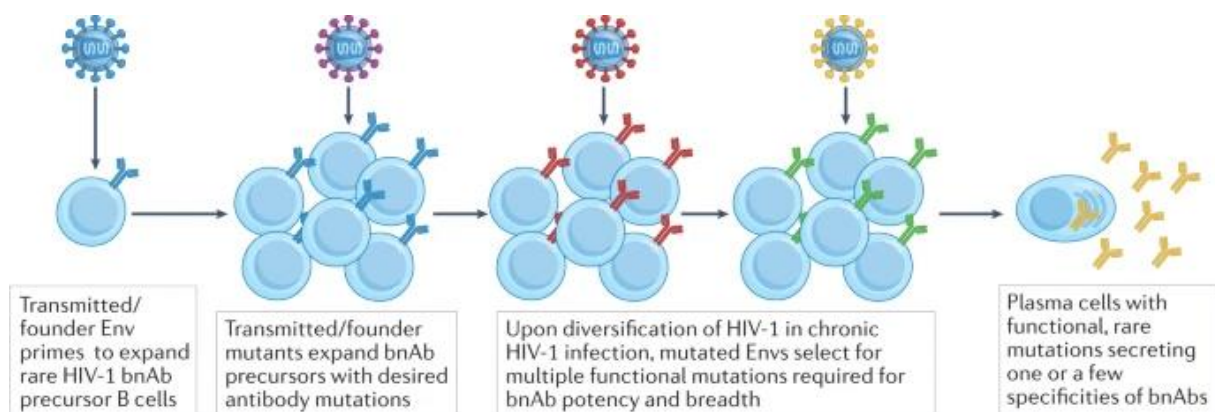


Figure 25 : Stratégie de développement de bnAb chez l'humain (B.F Haynes et al ; Nature Reviews Immunology ; 2023 ; 108)

Des études cliniques se sont également tournées vers la technologie ARNm depuis la mise sur le marché d'un grand nombre de vaccins contre le COVID-19 utilisant cette stratégie. Deux essais cliniques, IAVI G002 et HVTN 302, sont actuellement en cours et devraient apporter des connaissances nouvelles sur ce type de vaccin et son effet pour lutter contre le VIH (110).

Ainsi, aucun essai clinique mené jusqu'à présent n'a donné de résultats concluants mais les recherches se poursuivent pour le développement de nouvelles stratégies vaccinales qui pourraient être efficaces dans la prévention des infections au VIH. Les progrès scientifiques ont été considérables depuis la découverte du virus, de nombreux traitements sont actuellement disponibles et permettent aux personnes infectées de vivre avec le virus. Cependant, ces traitements sont inégalement distribués à travers le monde et ne permettent pas de réduire suffisamment le nombre d'infections, le VIH étant toujours responsable d'une pandémie associée à une forte mortalité. Il devient donc urgent de mettre au point un vaccin préventif afin d'éradiquer la pandémie et pour espérer vivre un jour dans un monde où le VIH ne serait plus un problème majeur de Santé Publique.

Bibliographie

1. Commémoration de l'éradication de la variole – un héritage chargé d'espoir pour la COVID-19 et d'autres maladies [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/08-05-2020-commemorating-smallpox-eradication-a-legacy-of-hope-for-covid-19-and-other-diseases>
2. Vaccins et vaccination [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/vaccines-and-immunization>
3. Sarlangue J. Histoire des vaccinations, de la variole à la Covid-19. *Perfect En Pédiatrie*. mars 2022;5(1):72-83.
4. Vaccins et vaccination : qu'est-ce que la vaccination ? [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination>
5. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and Function of Immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2010;125(2 0 2):S41-52.
6. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*. févr 2021;21(2):83-100.
7. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 28 avr 2020;580(7805):576-7.
8. Autran B, Combadière B, Launay O, Legrand R, Loch C, Tangy F, et al. Séance bi-académique de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie des Sciences: « Confiance et défiance vis-à-vis des vaccins ». *Bull Acad Natl Med*. 2017;201(1):259-72.
9. Sophie T. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. 2020;135.
10. Miot C, Poli C, Vinatier E, Jeannin P, Beauvillain C. Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques. *Rev Francoph Lab*. mai 2019;2019(512):42-51.
11. Rappuoli R, Mandl CW, Black S, De Gregorio E. Vaccines for the twenty-first century society. *Nat Rev Immunol*. déc 2011;11(12):865-72.
12. Leclerc C. L'apport des nouvelles technologies en vaccinologie. *médecine/sciences*. avr 2007;23(4):386-90.
13. Fischer L. Les nouvelles technologies vaccinales. *Bull Académie Vét Fr*. 2003;156(3):53-7.
14. Lelièvre JD. Les vaccins de demain. *Rev Francoph Lab*. mai 2019;2019(512):52-63.
15. Comment fonctionne un vaccin à vecteur viral ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/Comment-fonctionne-un-vaccin-a-vecteur-viral>
16. Canouï E, Launay O. Histoire et principes de la vaccination. *Rev Mal Respir*. janv 2019;36:74-81.

17. Michielin O, Rufer N, Romero P, Laurent J. Nouveautés dans l'immuno- thérapie du cancer. Rev Médicale Suisse. 2008;4.
18. Pitard B. Nanotaxi® pour les vaccins ARN et ADN. médecine/sciences. 1 oct 2019;35(10):749-52.
19. Mota-Sánchez J. Vacunas de ADN: inducción de la respuesta inmunitaria. Salud Pública México. 2009;51:s463-9.
20. Miao L, Zhang Y, Huang L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy. Mol Cancer. 25 févr 2021;20(1):41.
21. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 20 mai 1983;220(4599):868-71.
22. Sidaction [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Chrono VIH. Disponible sur: <https://www.sidaction.org/chrono-vih>
23. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. Cold Spring Harb Perspect Med. sept 2011;1(1):a006841.
24. Peeters M, Ayoub A. Origine, évolution et diversité génétique du VIH. 2019;8; Bulletin de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur, 61 (236), p. 3.
25. Visseaux B, Hingrat QL, Damond F, Charpentier C, Descamps D. Physiopathologie de l'infection par le VIH-2. Virologie. 1 sept 2019;23(5):277-91.
26. Lemey P, Pybus OG, Wang B, Saksena NK, Salemi M, Vandamme AM. Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. Proc Natl Acad Sci. 27 mai 2003;100(11):6588-92.
27. Inserm [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Sida et VIH · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sida-et-vih/>
28. de Silva TI, Cotten M, Rowland-Jones SL. HIV-2: the forgotten AIDS virus. Trends Microbiol. 1 déc 2008;16(12):588-95.
29. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
30. Fortner A, Bucur O. mRNA-based vaccine technology for HIV. Discoveries. 10(2):e150.
31. Chazal N. Assemblage, bourgeonnement et maturation du VIH1, Virologie, 2005, 9 (3), pp.215- 227. hal-02147292.
32. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. Nat Rev Dis Primer. 1 oct 2015;1(1):1-22.
33. Engelman A, Cherepanov P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. Nat Rev Microbiol. avr 2012;10(4):279-90.
34. Lodge R, Darlix J, Cohen E. L'infection par le VIH : rôle des facteurs viraux. médecine/sciences. 1998;14(2):148.
35. Naif HM. Pathogenesis of HIV Infection. Infect Dis Rep. 6 juin 2013;5(Suppl 1):e6.

36. Lévy J. Le problème d'un vaccin contre le SIDA. *médecine/sciences*. 1995;11(3):407.
37. Eberle J, Gürtler L. HIV Types, Groups, Subtypes and Recombinant Forms: Errors in Replication, Selection Pressure and Quasispecies. *Intervirology*. 2012;55(2):79-83.
38. Hu WS, Hughes SH. HIV-1 Reverse Transcription. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. oct 2012 [cité 20 nov 2022];2(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3475395/>
39. Ndung'u T, Weiss RA. On HIV diversity. *AIDS*. 19 juin 2012;26(10):1255-60.
40. Stefic K, Bouvin-Pley M, Braibant M, Barin F. Impact of HIV-1 Diversity on Its Sensitivity to Neutralization. *Vaccines*. sept 2019;7(3):74.
41. Bouvin-Pley M, Morgand M, Moreau A, Jestin P, Simonnet C, Tran L, et al. Evidence for a Continuous Drift of the HIV-1 Species towards Higher Resistance to Neutralizing Antibodies over the Course of the Epidemic. *PLOS Pathog*. 4 juill 2013;9(7):e1003477.
42. Bouvin-Pley M, Beretta M, Moreau A, Roch E, Essat A, Goujard C, et al. Evolution of the Envelope Glycoprotein of HIV-1 Clade B toward Higher Infectious Properties over the Course of the Epidemic. *J Virol*. 5 mars 2019;93(6):e01171-18.
43. Foley BT, Leitner T, Paraskevis D, Peeters M. Primate Immunodeficiency Virus Classification and Nomenclature: Review. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. déc 2016;46:150-8.
44. Bbosa N, Kaleebu P, Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. *Curr Opin HIV AIDS*. mai 2019;14(3):153-60.
45. Song H, Giorgi EE, Ganusov VV, Cai F, Athreya G, Yoon H, et al. Tracking HIV-1 recombination to resolve its contribution to HIV-1 evolution in natural infection. *Nat Commun*. 15 mai 2018;9:1928.
46. Gao Y, McKay PF, Mann JFS. Advances in HIV-1 Vaccine Development. *Viruses*. 1 avr 2018;10(4):167.
47. La PrEP [Internet]. [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.aides.org/prep>
48. Afrique orientale et australe : lancement d'un cadre d'action visant à impliquer les hommes dans la riposte au VIH [Internet]. [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: https://www.unaids.org/fr/resources/presscentre/featurestories/2022/april/20220407_new-framework-male-engagement-eastern-southern-africa
49. Bruel T, Mouquet H, Schwartz O. Des anticorps qui détruisent les cellules infectées par le VIH-1. *médecine/sciences*. 1 août 2016;32(8-9):671-4.
50. Bruel T, Guivel-Benhassine F, Amraoui S, Malbec M, Richard L, Bourdic K, et al. Elimination of HIV-1-infected cells by broadly neutralizing antibodies. *Nat Commun*. 3 mars 2016;7(1):10844.
51. Malbec M, Mouquet H, Schwartz O. Les anticorps anti-VIH-1 et la transmission virale de cellule à cellule. *médecine/sciences*. 1 mai 2014;30(5):508-10.
52. Stefic K, Barin F. Monoclonal antibodies for prevention or treatment of HIV-1 infection: what next after the first clinical trials? *Virologie*. 1 nov 2021;25(6):291-300.

53. Griffith SA, McCoy LE. To bnAb or Not to bnAb: Defining Broadly Neutralising Antibodies Against HIV-1. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cité 28 nov 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.708227>
54. Barin F, Braibant M. HIV-1 antibodies in prevention of transmission. *Curr Opin HIV AIDS*. juill 2019;14(4):273.
55. Barin F, Stefic K. Anticorps neutralisants tri-spécifiques - Une solution pour l'immunoprophylaxie ou l'immunothérapie anti-VIH ? *médecine/sciences*. 1 févr 2018;34(2):109-11.
56. Corey L, Gilbert PB, Juraska M, Montefiori DC, Morris L, Karuna ST, et al. Two Randomized Trials of Neutralizing Antibodies to Prevent HIV-1 Acquisition. *N Engl J Med*. 18 mars 2021;384(11):1003-14.
57. Barin F, Stefic K. Corrélat de protection pour la prévention de l'infection par le VIH. *médecine/sciences*. déc 2021;37(12):1178-9.
58. Edwards BH, Bansal A, Sabbaj S, Bakari J, Mulligan MJ, Goepfert PA. Magnitude of Functional CD8+ T-Cell Responses to the Gag Protein of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Correlates Inversely with Viral Load in Plasma. *J Virol*. mars 2002;76(5):2298-305.
59. Jones NA, Wei X, Flower DR, Wong M, Michor F, Saag MS, et al. Determinants of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Escape from the Primary CD8+ Cytotoxic T Lymphocyte Response. *J Exp Med*. 15 nov 2004;200(10):1243-56.
60. Betts MR, Ambrozak DR, Douek DC, Bonhoeffer S, Brenchley JM, Casazza JP, et al. Analysis of Total Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Specific CD4+ and CD8+ T-Cell Responses: Relationship to Viral Load in Untreated HIV Infection. *J Virol*. déc 2001;75(24):11983-91.
61. McMichael AJ, Rowland-Jones SL. Cellular immune responses to HIV. *Nature*. avr 2001;410(6831):980-7.
62. Hsu DC, O'Connell RJ. Progress in HIV vaccine development. *Hum Vaccines Immunother*. 10 mars 2017;13(5):1018-30.
63. Lu S, Grimes Serrano JM, Wang S. Polyvalent AIDS Vaccines. *Curr HIV Res*. déc 2010;8(8):622-9.
64. Barouch DH, Korber B. HIV-1 Vaccine Development After STEP. *Annu Rev Med*. 2010;61:153.
65. Karch CP, Burkhard P, Matyas GR, Beck Z. The diversity of HIV-1 fights against vaccine efficacy: how self-assembling protein nanoparticle technology may fight back. *Nanomed* [Internet]. 10 mars 2021 [cité 5 déc 2022]; Disponible sur: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/nnm-2020-0450>
66. Korber B, Hraber P, Wagh K, Hahn BH. Polyvalent vaccine approaches to combat HIV-1 diversity. *Immunol Rev*. janv 2017;275(1):230-44.
67. Barouch DH, O'Brien KL, Simmons NL, King SL, Abbink P, Maxfield LF, et al. Mosaic HIV-1 Vaccines Expand the Breadth and Depth of Cellular Immune Responses in Rhesus Monkeys. *Nat Med*. mars 2010;16(3):319-23.

68. Section 1 : Définitions. (Articles R1121-1 à R1121-2) - Légifrance [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190943/
69. dp_admin. EUPATI Toolbox. 2015 [cité 26 janv 2023]. Fabrication d'un médicament. Étape 10 : gestion du cycle de vie. Disponible sur:
<https://toolbox.eupati.eu/resources/fabrication-dun-medicament-etape-10-gestion-du-cycle-de-vie/?lang=fr>
70. Qu'est ce qu'un essai clinique? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur:
[https://archiveansm.integra.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/\(offset\)/4](https://archiveansm.integra.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/4)
71. Titre II : Recherches impliquant la personne humaine (Articles L1121-1 à L1128-12) - Légifrance [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006154978/
72. Livre AfraVIH [Internet]. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.livre-afravih.org/>
73. Pitisuttithum P, Berman PW, Phonrat B, Suntharasamai P, Raktham S, Srisuwanvilai LO, et al. Phase I/II Study of a Candidate Vaccine Designed Against the B and E Subtypes of HIV-1. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 sept 2004;37(1):1160.
74. The rgp120 HIV Vaccine Study Group. Placebo-Controlled Phase 3 Trial of a Recombinant Glycoprotein 120 Vaccine to Prevent HIV-1 Infection. *J Infect Dis*. mars 2005;191(5):654-65.
75. Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M, Heyward W, Martin M, van Griensven F, 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*. 15 déc 2006;194(12):1661-71.
76. Balasubramanian P, Williams C, Shapiro MB, Sinangil F, Higgins K, Nádas A, et al. Functional Antibody Response Against V1V2 and V3 of HIV gp120 in the VAX003 and VAX004 Vaccine Trials. *Sci Rep*. 11 janv 2018;8:542.
77. Johnson J, Barouch D, Baden L. Nonreplicating vectors in HIV vaccines. *Curr Opin HIV AIDS*. sept 2013;8(5):412-20.
78. Gray G, Buchbinder S, Duerr A. Overview of STEP and Phambili trial results: two phase IIb test of concept studies investigating the efficacy of MRK ad5 gag/pol/nef sub-type B HIV vaccine. *Curr Opin HIV AIDS*. sept 2010;5(5):357-61.
79. Huang Y, Follmann D, Nason M, Zhang L, Huang Y, Mehrotra DV, et al. Effect of rAd5-Vector HIV-1 Preventive Vaccines on HIV-1 Acquisition: A Participant-Level Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS ONE*. 2 sept 2015;10(9):e0136626.
80. Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, Fitzgerald DW, Mogg R, Li D, 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*. 29 nov 2008;372(9653):1881-93.

81. Gray G, Allen M, Moodie Z, Churchyard G, Bekker LG, Nchabeleng M, et al. Safety and efficacy assessment of the HVTN 503/Phambili Study: A double-blind randomized placebo-controlled test-of-concept study of a Clade B-based HIV-1 vaccine in South Africa. *Lancet Infect Dis.* juill 2011;11(7):507-15.
82. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Multicenter Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Phase IIB Test-of-Concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Three-Dose Regimen of the Clade B-based Merck Adenovirus Serotype 5 HIV-1 Gag/Pol/Nef Vaccine in HIV-1 Uninfected Adults in South Africa [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 oct [cité 31 janv 2023]. Report No.: NCT00413725. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00413725>
83. Barouch DH. Challenges in the development of an HIV-1 vaccine. *Nature.* oct 2008;455(7213):613-9.
84. McElrath MJ, De Rosa SC, Moodie Z, Dubey S, Kierstead L, Janes H, et al. HIV-1 vaccine-induced immunity in the test-of-concept Step Study: a case-cohort analysis. *Lancet.* 29 nov 2008;372(9653):1894-905.
85. Benlahrech A, Harris J, Meiser A, Papagatsias T, Hornig J, Hayes P, et al. Adenovirus vector vaccination induces expansion of memory CD4 T cells with a mucosal homing phenotype that are readily susceptible to HIV-1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 24 nov 2009;106(47):19940-5.
86. O'Brien KL, Liu J, King SL, Sun YH, Schmitz JE, Lifton MA, et al. Adenovirus-Specific Immunity Following Immunization with an Ad5 HIV-1 Vaccine Candidate in Humans. *Nat Med.* août 2009;15(8):873-5.
87. Perreau M, Pantaleo G, Kremer EJ. Activation of a dendritic cell–T cell axis by Ad5 immune complexes creates an improved environment for replication of HIV in T cells. *J Exp Med.* 11 nov 2008;205(12):2717.
88. Moodie Z, Metch B, Bekker LG, Churchyard G, Nchabeleng M, Mlisana K, et al. Continued Follow-Up of Phambili Phase 2b Randomized HIV-1 Vaccine Trial Participants Supports Increased HIV-1 Acquisition among Vaccinated Men. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 [cité 1 févr 2023];10(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569275/>
89. U.S. Army Medical Research and Development Command. A Phase III Trial of Aventis Pasteur Live Recombinant ALVAC-HIV (vCP1521) Priming With VaxGen gp120 B/E (AIDSVAX B/E) Boosting in HIV-uninfected Thai Adults [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2019 avr [cité 8 févr 2023]. Report No.: results/NCT00223080. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00223080>
90. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand. *N Engl J Med.* 3 déc 2009;361(23):2209-20.
91. Karnasuta C, Akapirat S, Madnote S, Savadsuk H, Puangkaew J, Rittiroongrad S, et al. Comparison of Antibody Responses Induced by RV144, VAX003, and VAX004 Vaccination Regimens. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1 mai 2017;33(5):410-23.
92. Pitisuttithum P, Rerks-Ngarm S, Bussaratid V, Dhitavat J, Maekanantawat W, Pungpak S, et al. Safety and Reactogenicity of Canarypox ALVAC-HIV (vCP1521) and HIV-1

- gp120 AIDSVAX B/E Vaccination in an Efficacy Trial in Thailand. PLoS ONE. 21 déc 2011;6(12):e27837.
93. Robb ML, Rerks-Ngarm S, Nitayaphan S, Pitisuttithum P, Kaewkungwal J, Kunasol P, et al. Ad hoc analysis of behavior and time as co-variables of the Thai phase III efficacy trial: RV 144. *Lancet Infect Dis.* juill 2012;12(7):531-7.
 94. Yates NL, Liao HX, Fong Y, deCamp A, Vandergrift NA, Williams WT, et al. Vaccine-Induced Env V1–V2 IgG3 Correlates with Lower HIV-1 Infection Risk and Declines Soon After Vaccination. *Sci Transl Med.* 19 mars 2014;6(228):228ra39.
 95. Zolla-Pazner S, deCamp A, Gilbert PB, Williams C, Yates NL, Williams WT, et al. Vaccine-Induced IgG Antibodies to V1V2 Regions of Multiple HIV-1 Subtypes Correlate with Decreased Risk of HIV-1 Infection. PLoS ONE. 4 févr 2014;9(2):e87572.
 96. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Phase 2b, Randomized, Placebo-Controlled Test-of-Concept Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Multiclade HIV-1 DNA Plasmid Vaccine Followed by a Multiclade HIV-1 Recombinant Adenoviral Vector Vaccine in HIV-Uninfected, Adenovirus Type 5 Neutralizing Antibody Negative, Circumcised Men and Male-to-Female (MTF) Transgender Persons, Who Have Sex With Men [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 oct [cité 14 févr 2023]. Report No.: study/NCT00865566. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00865566>
 97. Hammer SM, Sobieszczyk ME, Janes H, Karuna ST, Mulligan MJ, Grove D, et al. Efficacy Trial of a DNA/rAd5 HIV-1 Preventive Vaccine. *N Engl J Med.* 28 nov 2013;369(22):2083-92.
 98. Janes HE, Cohen KW, Frahm N, De Rosa SC, Sanchez B, Hural J, et al. Higher T-Cell Responses Induced by DNA/rAd5 HIV-1 Preventive Vaccine Are Associated With Lower HIV-1 Infection Risk in an Efficacy Trial. *J Infect Dis.* 1 mai 2017;215(9):1376-85.
 99. Fong Y, Shen X, Ashley VC, Deal A, Seaton KE, Yu C, et al. Modification of the Association Between T-Cell Immune Responses and Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection Risk by Vaccine-Induced Antibody Responses in the HVTN 505 Trial. *J Infect Dis.* 15 avr 2018;217(8):1280-8.
 100. Gray GE, Bekker LG, Laher F, Malahleha M, Allen M, Moodie Z, et al. Vaccine Efficacy of ALVAC-HIV and Bivalent Subtype C gp120–MF59 in Adults. *N Engl J Med.* 25 mars 2021;384(12):1089-100.
 101. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Pivotal Phase 2b/3 Multisite, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of ALVAC-HIV (vCP2438) and Bivalent Subtype C gp120/MF59 in Preventing HIV-1 Infection in Adults in South Africa [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 janv [cité 21 févr 2023]. Report No.: study/NCT02968849. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02968849>
 102. Gilbert PB. Ongoing Vaccine and Monoclonal Antibody HIV Prevention Efficacy Trials and Considerations for Sequel Efficacy Trial Designs. *Stat Commun Infect Dis.* 2019;11(1):20190003.
 103. Phase 2b Efficacy Trial of Mosaic HIV-1 Vaccine Regimen in African Women (Imbokodo) [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: https://www.natap.org/2022/CROI/croi_159a.htm

104. Janssen Vaccines & Prevention B.V. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2b Efficacy Study of a Heterologous Prime/Boost Vaccine Regimen of Ad26.Mos4.HIV and Aluminum Phosphate-adjuvanted Clade C gp140 in Preventing HIV-1 Infection in Adult Women in Sub-Saharan Africa [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 avr [cité 24 févr 2023]. Report No.: NCT03060629. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03060629>
105. Content Lab U.S. [Internet]. [cité 26 févr 2023]. Johnson & Johnson et ses partenaires mondiaux annoncent les résultats de l'essai clinique de phase 2b du vaccin anti-VIH Imbokodo chez les jeunes femmes d'Afrique subsaharienne | Johnson & Johnson. Disponible sur: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-and-global-partners-announce-results-from-phase-2b-imbokodo-hiv-vaccine-clinical-trial-in-young-women-in-sub-saharan-africa>
106. <https://www.eatg.org/> [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Imbokodo trial results highlight challenge of developing an HIV vaccine and urgent need for access to proven prevention tools | EATG. Disponible sur: <https://www.eatg.org/hiv-news/imbokodo-trial-results-highlight-challenge-of-developing-an-hiv-vaccine-and-urgent-need-for-access-to-proven-prevention-tools/>
107. Janssen Vaccines & Prevention B.V. A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Efficacy Study of a Heterologous Vaccine Regimen of Ad26.Mos4.HIV and Adjuvanted Clade C gp140 and Mosaic gp140 to Prevent HIV-1 Infection Among Cis-gender Men and Transgender Individuals Who Have Sex With Cis-gender Men and/or Transgender Individuals [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 févr [cité 12 mars 2023]. Report No.: NCT03964415. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03964415>
108. Haynes BF, Wiehe K, Borrow P, Saunders KO, Korber B, Wagh K, et al. Strategies for HIV-1 vaccines that induce broadly neutralizing antibodies. *Nat Rev Immunol*. mars 2023;23(3):142-58.
109. del Moral-Sánchez I, Sliepen K. Strategies for inducing effective neutralizing antibody responses against HIV-1. *Expert Rev Vaccines*. 2 déc 2019;18(11):1127-43.
110. IAVI [Internet]. [cité 14 mars 2023]. HVTN 302 begins first dosing of mRNA HIV vaccine antigens. Disponible sur: <https://www.iavi.org/news-resources/features/hvtn-302-begins-first-dosing-of-mrna-hiv-vaccine-antigens>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Marion BARONNET

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21501408

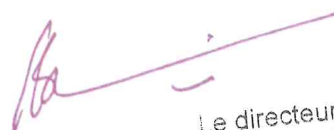
N° Thèse : 44

Nom et Prénom : BARONNET Marion

Sujet : Recherche et Développement d'un vaccin préventif contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) : Résultats des principaux essais d'efficacité, difficultés et espoirs

Tours, le : 11 août 2023

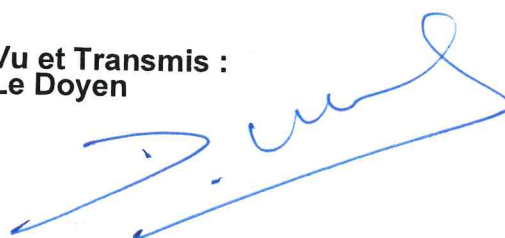
Le(s) Directeur (s) de Thèse :



Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND

Vu et Transmis :
Le Doyen



BARONNET Marion

N° 44

TITRE DE LA THÈSE

**Recherche et Développement d'un vaccin préventif contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) :
Résultats des principaux essais d'efficacité, difficultés et espoirs**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est un virus découvert en 1983 responsable d'une des plus grandes pandémies du 20ème siècle et qui demeure un problème majeur de Santé Publique. Quarante ans après sa découverte, aucun vaccin préventif efficace n'a encore été développé malgré les nombreux travaux réalisés dans ce domaine. En effet, les recherches menées jusqu'à présent se sont avérées infructueuses car le VIH est un virus doté d'une incroyable capacité d'adaptation qui lui permet d'échapper au système immunitaire jusqu'à entraîner son épuisement, permettant ainsi le développement d'infections opportunistes chez les personnes infectées, et menant au décès. Le VIH possède une grande diversité génétique et antigénique ce qui complexifie la mise en place d'un vaccin préventif efficace. Des traitements antirétroviraux permettent cependant de réduire la charge virale dans l'organisme des personnes séropositives jusqu'à devenir indétectable. L'infection est ainsi contrôlée mais ces traitements ne permettent pas de guérir et éliminer le virus de l'organisme : c'est tout l'enjeu d'un vaccin. A ce jour, plusieurs essais cliniques portant sur des vaccins préventifs contre les infections au VIH ont atteint le stade de phase III, mais aucun n'a montré une efficacité importante quel que soit le concept testé. Toutefois, les connaissances scientifiques acquises lors de chaque essai clinique permettent d'améliorer et orienter les approches qui seront utilisées lors de futures recherches. De nouveaux essais cliniques sont actuellement en cours, testant de nouvelles stratégies vaccinales notamment tournées vers la production d'anticorps neutralisants à large spectre chez les personnes vaccinées et la technologie ARNm.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA
BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

VIH – Vaccin – Recherche Clinique – Réponse Immunitaire – LT CD4+ – LT CD8+ – Anticorps –
Anticorps neutralisants à large spectre – Infection – Prévention – Innovation.

JURY

PRESIDENT :

Monsieur BRAND Denys, Pharmacien, Professeur, Doyen de la Faculté de Pharmacie de TOURS

MEMBRES :

Monsieur BARIN Francis, Pharmacien, Professeur émérite à la Faculté de Pharmacie de TOURS

Madame BENAZIZI Mathilde, Pharmacien, Sanofi - TOURS

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le 26 juin 2023, à la Faculté de Pharmacie de Tours