

Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

F.M.P.O.S

Année universitaire:2009-2010

N°...../.....

TITRE

Vaccins anti-VIH: Revue de la littérature

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 13...../03...../2010 devant le jury de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

Par M. Oumar Koné

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (**DIPLÔME D'ETAT**)

JURY

Président : Pr Flabou BOUGOUDOGO

Membres : Dr Souleymane DIALLO

Dr Ousmane KOÏTA

Co-directrice : Dr Annie De GROOT

Directeur de Thèse : Pr Sounkalo DAO

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2008-2009

ADMINISTRATION

DOYEN:

Anatole TOUNKARA

Professeur

1^{er} ASSESSEUR:

Drissa DIALLO

Maitre de conférences agrégé

2^{ème} ASSESSEUR:

Sékou SIDIBE

Maitre de conférences

SECRETAIRE PRINCIPAL:

Yénimégué Albert DEMBELE

Professeur

AGENT COMPTABLE:

Mme COULIBALY Fatoumata TALL

Contrôleur des finances

PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA

Ophtalmologie

Mr Bocar SALL

Orthopédie – Traumatologie - Secourisme

Mr Yaya FOFANA

Hématologie

Mr Mamadou L. TRAORE

Chirurgie Générale

Mr Balla COULIBALY

Pédiatrie

Mr Mamadou DEMBELE

Chirurgie Générale

Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-entérologie
Mr Mamadou M Keita	Pédiatrie
Mr Siné Bayo	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Sidi Yaya Simaga	Santé Publique, Chef de D.E.R
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine interne
Mr Boukassoum HAÏDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

▪ **D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES**

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie, Chef de D.E.R.
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	ORL
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale Chef de D.E.R
Mr Abdel Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie-Réanimation

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sekou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Tieman COULIBALY	Orthopédie-Traumatologie
Mme TRAORE J THOMAS	Ophthalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Nouhoum ONGOÏBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale

4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie- Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophthalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophthalmologie

Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie - Traumatologie
Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
Mr Mady MAKALOU	Orthopédie/ Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/ Obstétrique
Mme Djénéba DOUMBIA	Anesthésie / Réanimation
Mr Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Mohamed KEITA	ORL
Mr Bouraïma MAIGA	Gynécologie/ Obstétrique
Mr Niani Mounkoro	Gynécologie/ Obstétrique
Mr Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie / Réanimation
Mr Moustapha TOURE	Gynécologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie-Mycologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie - Chef de D.E.R.
Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdourahamane S. MAÏGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Mamadou KONE	Physiologie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie – Virologie
Mr Amagana DOLO	Parasitologie

3. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sékou F. M. TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie – Biologie Animale
Mr Ibrahim I. MAÏGA	Bactériologie – Virologie

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie
Mr Souleymane DIALLO	Bactériologie/ Virologie
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie pathologie
Mr Lassana DOUMBIA	Chimie Organique
Mr Mounirou Baby	Hématologie
Mr Mahamadou A Théra	Parasitologie
Mr Gimogo DOLO	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Mouctar DIALLO	Biologie/ Parasitologie
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie-Moléculaire Médicale
Mr Boubacar TRAORE	Parasitologie – Mycologie

4. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOKO

Mr Djbril SANGARE Entomologie-Moléculaire Médicale

Mr Bocary Y Sacko Biochimie

Mr Mamadou Ba Biologie/ Parasitologie entomologie médicale

Mr Moussa FANE Parasitologie entomologie

▪ D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Mamadou K. TOURE Cardiologie

Mr Mahamane MAÏGA Néphrologie

Mr Baba KOUMARE Psychiatrie- **Chef de D.E.R.**

Mr Moussa TRAORE Neurologie

Mr Issa TRAORE Radiologie

Mr Hamar A. TRAORE Médecine Interne

Mr Dapa Aly DIALLO Hématologie

Mr Moussa Y. MAIGA Gastro-entérologie-Hépatologie

Mr Somita KEITA Dermato-Léprologie

Mr Boubacar DIALLO Cardiologie

Mr Toumani SIDIBE Pédiatrie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Bah KEITA Pneumo-Phtisiologie

Mr Abdel Kader TRAORE Médecine Interne

Mr Siaka SIDIBE Radiologie

Mr Mamadou DEMBELE Médecine Interne

Mme SIDIBE Assa TRAORE Endocrinologie

Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr Daouda K Minta	Maladies Infectieuses

3. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Sahare FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mme Diarra Assétou SOUCKO	Médecine interne
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Idrissa A. CISSE	Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Anselme KONATE	Hépto-gastro-entérologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépto-gastro-entérologie
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie

Mr Sounkalo DAO Maladies infectieuses

Mr Cheick Oumar Guinto Neurologie

▪ **D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

1. PROFESSEURS

Mr Gaoussou KANOUTE Chimie Analytique **Chef de D.E.R**

Mr Ousmane DOUMBIA Pharmacie Chimique

Mr Elimane MARIKO Pharmacologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Drissa DIALLO Matières médicales

Mne Rokia SANOGO Pharmacognosie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Alou KEITA Galénique

Mr Benoît Y. KOUMARE Chimie analytique

Mr Ababacar I. MAÏGA Toxicologie

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Yaya KANE Galénique

Mr Saibou MAIGA Législation

Mr Ousmane KOITA Parasitologie Moléculaire

Mr Yaya COULIBALY Législation

D.E.R. SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sanoussi KONATE Santé Publique Chef de DER

2. MAÎTRE DE CONFERENCES

Mr Moussa A. MAÏGA Santé Publique

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE Santé Publique

Mr Adama DIAWARA Santé Publique

Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique

Mr Massambou SACKO Santé Publique

Mr Alassane A. DICKO Santé Publique

Mr Mamadou Souncalo Traoré Santé Publique

Mr Samba DIOP Anthropologie Médicale

Mr Seydou DOUMBIA Epidémiologie

Mr Akory Ag IKNANE Santé Publique

4. ASSISTANTS

Mr Oumar THIERO Biostatistique

Mr Seydou Diarra Anthropologie Médicale

▪ CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA Botanique

Mr Bouba DIARRA Bactériologie

Mr Salikou SANOGO Physique

Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAÏGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Lassine SIDIBE	Chimie-Organique

▪ **ENSEIGNANTS EN MISSION**

Pr. Doudou BA	Bromatologie
Pr. Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr. Eric PICHARD	Pathologie Infectieuse
Pr. Mounirou CISSE	Hydrologie
Pr. Amadou Papa DIOP	Biochimie
Pr.Lamine GAYE	Physiologie

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

A

Allah

Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, toutes les louanges t'appartiennent.

Que ta bénédiction soit sur notre Prophète (psL), sur ces compagnons et sur tous ceux qui le suivent sur le bon chemin.

La seule véritable force qui crée, guide, protège, console et ne demande que peu de choses en retour à savoir la reconnaissance de son unicité et la dévotion pour elle, la compassion, la bienfaisance et la justice pour les hommes.

Je vous rends grâce pour votre apport à la réalisation de ce travail et m'en remets à vous pour les challenges à venir.

Oh mon seigneur ! Permet moi de tirer un profit licite de ce travail et accorde-moi le savoir, la sagesse et les vertus qui rendront utile à l'humanité mon bref passage sur terre.

Seigneur fait que ma vie et mes actions soient conformes à tes préceptes.

Raffermit ma foi.

Je dédie cette Thèse à :

A Mon Père Moussa Koné

Je suis fier d'avoir reçu de toi une éducation de qualité. Tu m'as inculqué le sens du courage, de la persévérance et de la justice dans l'accomplissement du travail bien fait. Ton soutien matériel et moral ne m'ont jamais fait défaut. Cher père, reçois à travers ce modeste travail l'expression de toute mon affection. Que Dieu te donne longue vie afin de bénéficier du fruit de ce travail.

A MA Mère Kindia Konaté

Chère mère, je te dédie ce travail pour tout l'amour et pour tout le sacrifice consenti pour mon éducation. Educatrice exemplaire, tu nous as appris à accepter et aimer les autres avec leurs différences. Tu as cultivé en nous la tolérance, l'amour du prochain avec tendresse et affection et tu as souhaité que nous soyons à ton image.

Jamais nous ne saurons te rendre un hommage à la hauteur de tes efforts consentis pour notre éducation. Merci pour tout le soutien tant moral et financier que tu as eu à nous accordé.

Que Dieu te prête longue vie, pleine de santé et de bonheur afin que nous puissions profiter de ta sagesse. Reçois ici toute ma modestie et mon attachement indéfectible. Je m'excuse pour toutes les fois où j'ai fauté.

Ta combativité ton amour pour ta famille ont fait de toi une femme modèle, une mère adorable. Tu seras mon miroir de tous les jours.

Trouve dans ce travail l'expression de mon plus grand respect.

Merci d'avoir fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui.

A mes frères et sœurs :

Souleymane Koné dit Papus, Mahamadou dit Papa, Sidiki dit GAL, Ibrahim dit Ibro, Assitan, Mah, Coumba dite Coucou, Mariam Koné dite Iya (Tjiwara)

Disponibilité, attention, compréhension, soutien moral, vous avez été exemplaire pour moi en partageant tous mes soucis et en n'épargnant aucun effort pour me voir réussir.

J'ai bénéficié de vos nombreuses contributions dans le cadre de la solidarité familiale. Qu'ALLAH renforce les liens sacrés qui nous unissent, car ce travail est le résultat de votre précieux soutien. Il est un devoir pour nous dans l'honneur, la dignité et le respect d'être à la hauteur de nos admirables. Que ce travail soit le gage de mon amour et de mon affection indéfectible, qu'il puisse nous encourager à nous entraider les uns les autres pour consolider l'unité familiale si indispensable.

A mes oncles et tantes de la famille Koné et Konaté

Trouvez dans cette thèse un témoignage de mon attachement et de ma profonde reconnaissance.

A ma grande mère maternelle : Namissa Keïta dite Mah

Tu m'as tant chouchoutée, j'espère rester digne de toi et que Dieu te garde aussi longtemps que possible au près de nous. Je vous remercie pour toutes les bénédictions que vous m'avez offertes pendant mon parcours universitaire.

Soit sûre, je n'oublierai guère tout ce que vous avez fait pour moi.

A feux mes grands parents paternels : M'Pegué Koné, Mah Sidibé

Ce travail vous honore également. Paix à vos âmes.

A feu mon grand père maternel: Lamine Konaté

Ce travail vous honore aussi. Que Dieu t'accorde sa GRACE. Paix à votre âme.

A feu mon oncle : Madou Koné

Dors en paix.

REMERCIEMENTS

Seigneur, je te rends grâce, de m'avoir donné la faculté d'accomplir cette œuvre selon ta volonté.

A Dr Anne S. De Groot (Professeur de biotechnologie au département des sciences de la vie et de la terre; Directrice scientifique de la Fondation GAIA):

J'ai été très honoré de travailler sur le sujet vaccin anti-VIH. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée en acceptant que je présente ce travail. Je souhaite pour vous, plein succès et bonne continuation dans toutes vos entreprises.

A tous les internes du LBMA : Merci pour votre assistance et surtout restez assidus et courageux. Ainsi va la vie !

A tous les malades du SIDA : surtout ne perdez pas la foi, tant qu'il y a la vie, il y a l'espoir.

AU Projet GAIA Vaccine/MALI : Merci pour tous ce que vous faites pour la population Malienne en matière de vaccination contre le VIH/SIDA.

A mon tonton et ma tante : Amadou Konkoyiri COLIBALY et son épouse Salimata Keïta

La sagesse des hommes est contenue dans des proverbes. Les mots me manquent pour vous remercier.

A la future mère de mes enfants Adam Touré

Chère bien aimée : Ce travail est le tien, car il est le fruit de ton amour. Les mots me manquent pour te remercier. Que Dieu nous donne longue vie pour que nous puissions évoluer ensemble dans le bonheur, dans la sérénité et dans la paix.

A sa sœur jumelle Awa Touré

Ton courage, ton sens du respect pour la personne humaine m'ont beaucoup séduit. Je garderai toujours à l'esprit les moments que nous avons eu à passé ensemble à la faculté de médecine.

A mes amis et camarades membres de l'académie

Dr Doumbia Modibo dit Van, Charles Dara, Kalidou Bane, Salif Koné, Dr karamoko Ibrahim, Dr Sogodogo Tiémoko, Mohamed Diakité dit Modiak, Soldat, Raymond, Souleymane dit Norbert.

Vous avez cultivé en moi le sens de l'amitié. Ensemble nous avons enduré la souffrance et les difficultés. Merci pour vos conseils pour la réalisation de ce travail. Trouvez en ce travail ma profonde gratitude. Qu'Allah Le Tout Puissant préserve d'avantage nos liens amicaux.

A mes aînés : Dr Jean Paul Dembélé, Dr Jacob Dara, Dr Nouhoum Guindo, Dr Amadou Koné, Dr Hama Diallo, Dr Ichaka Koné, Madou Ka

Plus que jamais, je ne vous oublierai. Vous m'avez accueilli, supporté, considéré comme votre frère.

Cadets, amis et camarades de la Faculté

Bouba, Diouman Kansaye, Ami Dabo, Bourama Nimagua, Kia, Daikè, Oumar Malla, Gaoussou, Ismael Coulibaly, Papou, Konaté, Zou,

La chambre 104 : Bocoum, Hadisa, Mimi, Ya, Ruth, Habi, Coucou, Mariam, Kodjo, Alima

Trouvez dans cette thèse un témoignage de mon attachement et de ma profonde reconnaissance. Je ne vous oublierai jamais.

A mes amis du centre de Langue

Sitan Traoré dite Mah, Fatoumata Coulibaly, Diassana, Moussa, Keïta, Maimouna Diallo.

A toutes mes tantes : Nian, Kaniba Konaté, Ba Coumbafing, Awa Keïta, Namarama Keïta, Natèneba, Awa S Traoré, Mariam Danté, Nagnouman, Fantaba.

Je vous remercie pour toutes les bénédictions que vous m'avez offertes pendant mon parcours universitaire.

A mes cousins et cousines:

A la famille Koné à Kati : N'Pégué Koné, Sekou, Fanta, Magnini, Oumouni, Djènèni, Modibo, Sidiki, Warazié ;

A la famille Coulibaly à Kalaban-coro: Assitan, Ramata, Youssouf, Fatoumata, Kadidiatou dite Mafitini, Tomas, Yacouba, Adama, Kalilou dit George, Batoma Konaté et Salif Keïta,

A la famille Sidibé à hamdallaye: Kamissa Sidibé, Sékouba, Abrié, Fatoumata

A la famille Doumbia à Koulikoro : Sayon, Batoma, Tah, Tiékoroba

Vous m'avez tous soutenu. Que nos liens se resserrent d'avantage.

Que DIEU veille sur nos familles. Amen.

Au corps professoral et au décanat de la FMPOS :

Chers maîtres, recevez notre reconnaissance pour le savoir et le savoir faire transmis. Nous espérons avec votre bénédiction les utiliser pour servir dignement notre nation et le monde entier.

A la deuxième promotion du numerus clausus :

Merci pour la confiance placée en moi. Je ne vous oublierai jamais et le combat continue. Bonne chance pour la nouvelle carrière.

A tous mes collègues et camarades de lutte des différents comités AEEM qui se sont succédés 2003- 2010.

A tous les membres de la grande famille RASERE de la FMPOS.

Vous avez été ma seconde famille, dans ma vie estudiantine.

A tous les autres états major de la FMPOS.

A tous les membres du club Alioune Blondebeye de la FMPOS.

A tous les membres de l'Amicale des Etudiants Ressortissants de la 3^{ème} Région et Sympathisants (ADERS) de la FMPOS.

A tous les membres de l'Association des Etudiants en Santé du Cercle de Koutiala et Sympathisants (AESACKS).

Au Comité Universitaire pour la Coordination des Arts Martiaux (CUCAM)

Aux pratiquants de TAE-KWON-DO à la FMPOS : Mr Fouss, Mr Lass, Mr Tiémoko, Mr Diabaté, Mr Cheick, Mr Koné.

Pour le respect, l'amitié, la confiance et la compréhension que vous m'avez témoignées.

A certains cadets de la grande famille RASERE : Almami, Marcel, MALLE, BAH, Hamallah FALL, Moussa DIABATE, Mami, Anta, Sali, Rokia DIARRA

Au groupe L.G : Ballo, Plea, Gueye, Adama CLY, Youba.

Au Winners de la Famille RASERE : Nassira Keïta(Miss), Dior Thiam, Nafissa, Awa, Adam, Sanata Koné

A la coordination nationale des thésards

Merci pour le soutien dans le combat pour la vérité.

A un des amis de Koutiala : Mahamoud Konaté

Avec toi j'ai senti la chaleur de la vraie amitié. Merci pour le soutien et la compréhension. Recevez ici toute ma sympathie et mon profond attachement.

A mes anciens encadreurs : Grâce à vous j'ai atteint ce niveau, vous avez guidé mes premiers pas et aujourd'hui j'ai retrouvé le chemin vers le succès, merci infiniment.

Au peuple malien : Vous m'avez tout donné sans rien demandé au retour. Je crois en vous et je suis si fier d'appartenir à ce brave peuple.

A tous ceux qui de loin ou de près ont contribué directement ou indirectement à la réalisation de ce travail ainsi qu'à tous ceux qui ont été involontairement omis.

HOMMAGES
AUX
MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Présent du jury :

Pr Flabou BOUGOUDOGO

Professeur en bactériologie et virologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odontostomatologie ;

Directeur général de l'Institut National de Recherche en Santé Publique(INRSP) ;

Chevalier de l'ordre national de mérite de la santé

Cher Maître,

Nous avons apprécié la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury, malgré vos multiples occupations. Votre générosité, courage, et votre savoir de transmettre font de vous un enseignant hors paires aimé par les étudiants.

Votre présence dans ce jury rehausse le niveau de ce travail.

Veillez accepter, cher Maître, tous nos remerciements et notre profonde reconnaissance.

A notre maître et juge

Dr Souleymane DIALLO

- **Maitre assistant en bactériologie-virologie à la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie ;**
- **Colonel des forces armées du Mali ;**
- **Chef de service du laboratoire du CHU-Gabriel Touré.**

Cher maître,

Nous sommes très touchés par votre simplicité, votre disponibilité et également par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Nous sommes très honorés de pouvoir bénéficier de votre apport pour l'amélioration de la qualité de cette thèse.

Veillez recevoir ici cher maitre l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

A notre maître et co-directrice :

Dr Anne S De GROOT

Professeur de biotechnologie au département des sciences de la vie et de la terre

Fondatrice de la compagnie Epivax

Directrice du laboratoire de l'institut pour l'immunologie et l'informatique à l'université de Rhode Island ;

Directrice scientifique de la Fondation GAIA en Providence et Bamako ;

Chère Maître,

Femme aux multiples qualités scientifiques et humaines, votre courage, et votre rigueur scientifique font de vous une enseignante émérite ;

Ce travail est le témoignage de la confiance que vous avez placée en nous. Nous avons été séduits par votre simplicité, votre amour pour le travail

bienfait, votre foi religieuse et, votre souci constant de la bonne formation des étudiants.

Il est alors le vôtre. Vous nous avez appris la bonne pratique de l'art.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A notre maître et juge :

Dr Ousmane KOÏTA

- Responsable du laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée de la Faculté des Sciences et Techniques (FAST) ;
- Directeur adjoint du programme de recherche NIAID/NIH/FMPOS sur le SIDA et la Tuberculose ;
- Chargé de cours de Biologie Moléculaire à la FAST.
- Maître assistant à la FMPOS

Cher maître,

Si nous avons apprécié votre détermination et votre rigueur dans le travail, ce sont surtout votre courtoisie et bonté naturelle qui ont le plus retenu notre attention. Merci de nous honorer de votre présence dans ce jury et veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A notre maître et directeur de thèse :

Pr Sounkalo DAO

Maitre de conférences

Membre de la société française de maladies infectieuses et tropicales

Président de la société malienne des Pathologies infectieuses et tropicales (SOMAPIT)

Investigateur clinique au Centre de Recherche et de formation sur le VIH/TB (SEREFO)

Enseignant chercheur à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (F.M.P.O.S)

Cher maître,

Vous nous avez fait un honneur en nous confiant ce travail.

Depuis les premiers cours d'infectiologie, nous avons pu apprécier la clarté et la précision de votre enseignement.

Vos qualités humaines font de vous un médecin respecté.

Votre esprit méthodique, vos qualités de pédagogue, votre rigueur scientifique, votre accueil toujours courtois et affectif, votre humanisme et votre modestie force respect et incite à l'admiration ;

Par ailleurs, nous vous prions d'accepter nos excuses pour toutes les fois où nous n'avons pas été à la hauteur de votre mission.

Veillez recevoir, cher Maître toutes notre considération et profonde gratitude.

ABREVIATIONS

- AAVP : Programme Africain de Vaccination contre le SIDA
- AAV : Adéno-Associated Virus
- ALSAC: American Lebanese Syrian Associated Charities
- ALVAC: Albany vaccine
- AVEG: AIDS Vaccine Evaluation Group
- CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- CNRS: Centre National de la Recherche Scientifique
- CTL : Lymphocytes T CD8+ Cytotoxiques
- EDSM : Enquête Démographique et Sanitaire du MALI
- FNUAP : Fonds des Nations Unies d'Aides aux Populations
- GAIA : Global Alliance to Immunize Against AIDS
- HIVNET: HIV Vaccine Network
- HPTN: HIV Préventive Trial Network
- IDT: Effort de Recherche Vaccinale Dessau-Tornau
- INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- KAVI : Kenya AIDS Vaccine Initiative
- MRC : Medical Research Council
- IST : Infections Sexuellement Transmissibles
- MVA : Modified Vaccinia Virus Ankara
- NYVAC : New-York Vaccine
- PACTG : Paediatric AIDS Clinical Trial Group
- PNUD: Programme des Nations Unies pour le Développement
- PVD : Pays en voie de Développement
- SAAVI : South Africa AIDS Vaccine Initiative
- SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
- SFV :Semliki Forest Virus
- UNSW : University of New South Wales
- VEE: Venezuela Equine virus Encephalitis
- VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine
- VIS: Virus de l'Immunodéficience Simienne
- VLP: Virus Like Particle

TABLES DES MATIERES

Introduction.....	1
Objectifs.....	3
Généralités.....	4
1-L'infection au VIH/SIDA.....	4
1-1.Définition.....	4
1-2.Histoire d'une découverte	4
1-3.Epidémiologie.....	7
1-4.Caractères généraux et classification des rétrovirus.....	8
1-5.Propriétés structurales des VIH.....	8
1-6.Biologie du VIH.....	12
1-7.La variabilité génétique.....	19
1-8.Les mutations aléatoires fréquentes.....	21
1-9.Les recombinaisons génétiques.....	22
1-10.Physiopathologie de l'infection a VIH.....	23
1-11.Mode de transmission.....	24
1-12.Pathogénie.....	25
1-13.Quelques aspects sur les manifestations cliniques.....	26
1-14.Défense de l'hôte contre le VIH.....	28
1-15. Diagnostic biologique de l'infection.....	28
1-16.Prévention	29
2.Vaccinologie.....	30
2-1. Généralités sur les vaccins et leur recherche.....	30
2-2. les différents types de vaccins.....	38
2-2-1.Les vaccins traditionnels	38

2-2-2.Les vaccins de génie génétique.....	39
2-3. Etapes et aspects règlementaires de la recherche vaccinale.....	43
▪ Chronologie des vaccins anti-VIH.....	52
METHODOLOGIE.....	110
Résultats.....	112
1.Les différents types de candidat-vaccins anti-VIH.....	112
2.Etats de la mise au point des vaccins	128
3.Les essais cliniques : désespoirs et réussites.....	128
I. Les vaccins préventifs.....	134
II. Vaccins thérapeutiques.....	135
COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS.....	138
CONCLUSION.....	143
RECOMMANDATIONS.....	145
REFERENCE.....	148
RESUME.....	157
ANNEXE.....	161

INTRODUCTION :

L'infection au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est sans nul doute l'un des grands problèmes de santé publique que l'humanité ait connu au cours de ces deux dernières décennies **[2]**.

Maladie extraordinaire par son caractère socio-économique, culturel et politique, l'infection à VIH inflige une perte énorme dans les pays en voie de développement qui, à peine parviennent à subvenir aux besoins les plus essentiels de leurs populations. Sa prise en charge difficile et le coût élevé des anti-rétroviraux (ARV) restent un défi majeur dans la lutte contre ce fléau **[5]**.

Au plan mondial, selon le dernier rapport de l'ONUSIDA sur l'épidémie de l'infection au VIH, près de 33 millions de personnes vivent avec le VIH en fin 2008 dont 70% d'entre elles vivent en Afrique Subsaharienne. La même année, on a enregistré 2,7 millions de nouvelles infections et 2 millions de décès dus à l'infection du VIH **[1]**.

En dépit des progrès réalisés tant sur le plan de la prévention que sur celui du traitement, le meilleur espoir de prévenir et de vaincre le VIH/SIDA réside dans la mise au point, l'homologation, la diffusion d'un vaccin préventif efficace.

Cependant la variabilité génétique du VIH constitue l'un des plus gros obstacles à la mise au point d'un vaccin anti-VIH **[2]**.

L'initiative internationale pour un vaccin contre le SIDA a noté récemment que les dépenses mondiales au titre de la recherche sur les vaccins anti-VIH s'établissaient à un montant compris entre US \$500 millions et US \$600 millions, ce qui ne représente que 10 % des dépenses totales consacrées à la recherche sur les autres aspects du VIH/SIDA **[112]**.

Vingt ans après, la découverte du VIH, la recherche vaccinale est toujours d'actualité. Elle suscite de nombreuses interrogations scientifiques, économiques, politiques et éthiques. Ils font l'objet de nombreux travaux

théoriques et pratiques ; de conception et d'évaluation qui mobilisent les communautés scientifiques et politiques **[3]**.

L'entreprise s'est heurtée à des obstacles considérables qui tiennent d'abord à la physiopathologie de l'interaction hôte-pathogène et notamment à l'intégration du virus sous forme de provirus dans les cellules T CD4+mémoires qui en constituent un réservoir qu'on ne parvient pas à purger. Un autre obstacle est celui de l'immense variabilité génétique du virus, dont on connaît deux types (HIV-1 et HIV-2), trois groupes pour le HIV-1 (M, N et O), neuf sous-types dans le groupe M : A, B, C, D, F, G, H, J, K et quelques 35 formes hybrides dites «CRF» (circulating recombinant forms) résultant de la recombinaison de deux sous-types entre eux (CRF A/E, A/G, B/C, ...).

La multiplication du virus au sein de l'organisme s'accompagne d'un fort taux d'erreurs génétiques. Le virus se maintient donc dans l'organisme sous forme d'une population naturelle de mutants viraux constituant une «quasi-espèce» virale d'où peuvent émerger à tout instant des mutants d'échappement aux anticorps neutralisants ou aux lymphocytes T cytotoxiques (CTL), ou aussi des mutants résistants aux antirétroviraux (ARV). Le phénomène d'échappement immunologique est une constante dans l'infection à VIH **[113]**.

Le développement des vaccins anti-VIH soulève donc de nombreuses questions fondamentales et non résolues, qui portent en particulier sur le choix du type de vaccin, celui des antigènes à y inclure, et le type de réponses immunitaires qu'il faudrait parvenir à induire pour que le vaccin soit efficace **[114]**.

Eu égard ce qui précède, la présente étude vise à faire une mise au point sur la recherche dans le domaine de la vaccinologie contre le VIH.

Objectifs :

Objectif général

Faire le point de la recherche de vaccins contre le VIH/SIDA.

Objectifs Spécifiques

1-Décrire les concepts et candidat-vaccins à l'étude ;

2-Faire le bilan des études cliniques et précliniques ;

Généralités

1- Infection à VIH

1-1. Définition :

Le SIDA est la forme la plus grave de l'infection VIH, qui attaque le système immunitaire et le détruit progressivement. [5]

Les expressions suivantes s'appliquent à différentes étapes de l'infection par le VIH :

- **Infection à VIH** : En adoptant un train de vie équilibrée avec les Anti-Retro Viraux (ARV) et à des consultations médicales, la personne séropositive peut demeurer à un état cliniquement stable durant de nombreuses années.

- **SIDA** : C'est une conséquence grave de l'infection par le VIH et constitue la manifestation finale de la destruction du système immunitaire.

1-2. Histoire d'une découverte

Los Angeles 1980, le Dr Joël Weisman remarque que la plupart de ses patients sont atteints depuis quelques mois d'un même syndrome accompagné de poussées de fièvre, d'amaigrissement, de diarrhée chronique et de muguet oral et anal. Dans l'impossibilité d'établir un diagnostic précis, il envoie ses malades dont l'état s'aggrave dans le service du Dr Michael Gottlieb au centre hospitalier de l'université de Californie. Les analyses de sang révèlent une disparition des globules blancs et on établit qu'il s'agit d'une maladie qui s'attaque aux défenses immunitaires. L'un après l'autre, les malades développent la pneumocystose et décèdent malgré la chimiothérapie.

En mai 1981 après l'apparition de nouveaux cas, le Dr Gottlieb alerte le CDC à qui il avait été déjà rapporté des cas similaires en provenance de San Francisco et de New York. Le 5 juin, la première annonce officielle de la maladie est faite et le 3 juillet, le « New-york Times » rend publique

l'information. A la fin de cette année, les services sanitaires des USA, indiquent avoir recensé 159 cas, tous ayant eu des rapports homosexuels [6]

Pour désigner la nouvelle maladie, le terme savant de GRID « Gay Related Immune Deficiency » sera d'usage dans les milieux scientifiques jusqu'à l'été 1982, date à laquelle les sigles officiels AIDS et SIDA feront leur apparition pour se répandre par la suite.

La découverte en 1981 des signes de la maladie chez un homme hétérosexuel et une femme tous deux toxicomanes, puis l'infection d'hémophiles américains vers la fin 1982 après transfusion sanguine apportèrent la preuve qu'il s'agissait d'une infection virale se transmettant par contact sexuel et par sang. Ceci avait suffi pour mettre en branle de nombreuses équipes scientifiques qui se lancèrent à la poursuite du nouveau virus.

On accusa au départ les virus à ADN du groupe herpès, en particulier le cytomégalo virus et le virus d' Epstein Barr qui avaient été retrouvés chez de nombreux patients atteints du SIDA. Mais aucune différence n'ayant pu être établie entre les isolats et les souches classiques, ces virus furent identifiés non comme la cause du déficit immunitaire, mais plutôt comme les agents opportunistes [7].

Les équipes américaines des Docteur Robert Gallo du NIH de Bethesda aux USA et Myron Essex qui avaient mis en évidence les premiers rétrovirus humains HTLV (Humain T-cell Leukemia virus) 1 et 2, s'appuyant sur les enquêtes séro-épidémiologiques montrant la présence d'anticorps anti-VIH-1 chez certains malades et frappés par le fait que le HTLV-1 avait un tropisme préférentiel pour les lymphocytes T du système immunitaire, postulèrent que ce virus ou un proche variant était agent causal du SIDA [8].

En France, les biologistes de l'institut Pasteur : Luc Montagnier, Françoise Barré Sinoussi et Jean Claude Cherman se lancèrent à la recherche d'un type nouveau de rétrovirus à partir de la culture de cellules extraites de ganglion d'une personne atteinte du SIDA. Ils isolèrent un virus qu'ils

nommèrent LAV (Lymphadenopathy Associated Virus). La découverte française est publiée le 20 mai 1983 ; les chercheurs poursuivirent leurs études, caractérisèrent le LAV, établirent son rôle dans le SIDA et les lymphadénopathies [8].

Quatorze mois après la découverte du LAV précisément le 24 avril 1984, le Dr Robert Gallo annonce l'isolement et la caractérisation d'un rétrovirus très proche du LAV qu'il baptise HTLV-3.

Quelques mois après Jay Levy à San Francisco fait à son tour l'annonce de la découverte d'un virus très proche du LAV qu'il nomme ARV (Aids-Related-Virus). Dans la foulée de nombreux isolats viraux seront tenus pour responsables du SIDA jusqu'à la caractérisation par clonage et séquençage de différents isolats dont ceux du LAV, du HTLV-3 et du ARV. Ces travaux mirent en évidence les éléments :

- le LAV est différent des virus HTLV-1 et HTLV-2,
- le LAV et le HTLV-3 sont identiques,
- le LAV et des variations locales qui ne modifient pas cependant son organisation génétique et ses propriétés biologiques.

L'identité HTLV-3, LAV va entraîner une polémique franco-américaine au sujet de la paternité de la découverte de l'agent causal du SIDA et au sujet de la dénomination. On fit usage des acronymes LAV/HTLV-3 (recommandé par l'OMS) et HTLV-3/LAV (adopté par le gouvernement américain et les revues scientifiques anglophones) jusqu'en 1986 date à laquelle une commission de nomenclature virologique introduisit le sigle international HIV (Human Immunodeficiency Virus) ou VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine).

En mars 1987, un accord politico-scientifique accordait la paternité de la découverte du VIH aux biologistes Américains et Français avec pour conséquence le partage entre eux des royalties découlant de cette découverte.

Depuis ce jour, de nombreuses avancées furent obtenues notamment : le développement industriel des tests de diagnostic, la mise au point des premières molécules antirétrovirales et l'espoir d'avoir un jour un vaccin efficace pour enrayer ce fléau qu'est le SIDA.

1-3.EPIDEMIOLOGIE

En 2008 sur le plan mondial l'ONU/SIDA estime le nombre de personnes infectées à 33 millions, avec 2,7 millions de nouvelles infections et 2 millions de décès dans l'année. [3]

L'Afrique subsaharienne est de loin la région la plus touchée par le VIH/SIDA (22 millions de personnes infectées) suivie par l'Asie.

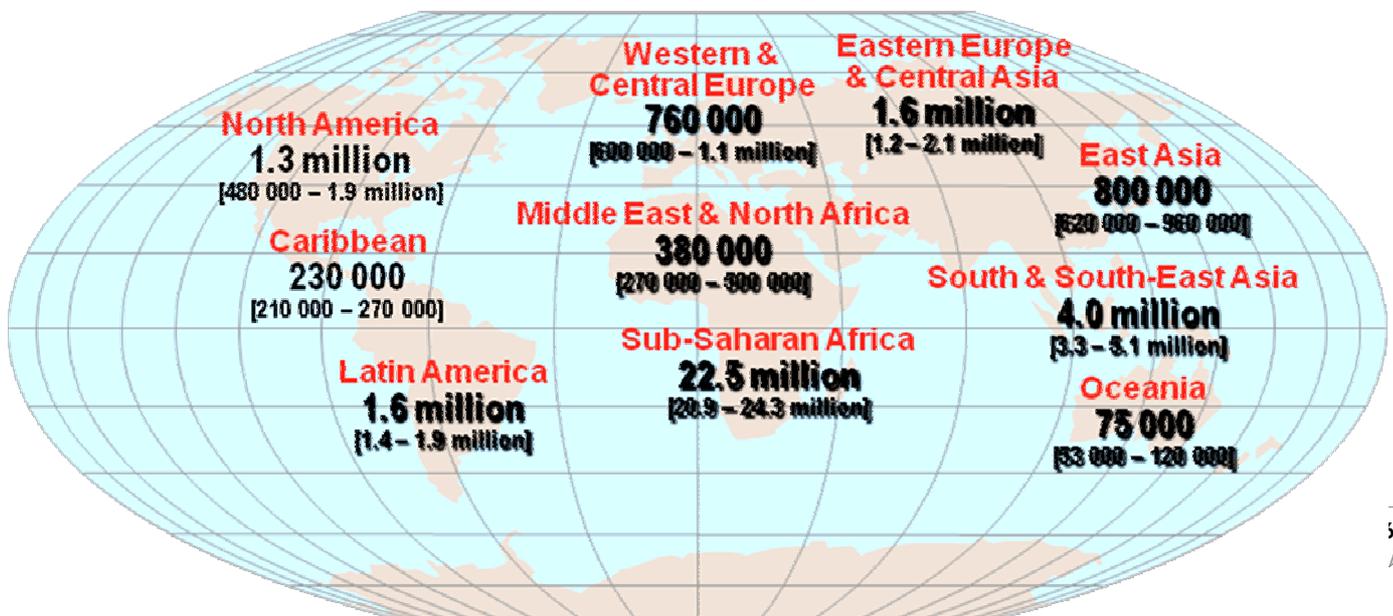
Au Mali les résultats de la dernière étude de séroprévalence de l'infection à VIH réalisée en 2006 dans la population générale adulte au cours de l'Enquête Démographique et Santé (EDS IV), ont montré une baisse du taux de prévalence du sida de 1,7% à 1,3%. [4]

L'analyse montre que la tranche d'âge la plus atteinte se situe entre 30-34 ans (3,9%), ce qui peut faire craindre une explosion d'épidémie. [4]

Au Mali le taux de fréquentation des structures sanitaires reste faible. La majorité de la population est illettrée et vit en dessous du seuil de pauvreté.

Figure 1 : carte de répartition de la prévalence du VIH

Source : [115]



1-4. Caractères généraux et classification des Rétrovirus

Le terme Rétrovirus désigne le nom générique des virus appartenant à la famille des Retroviridae. Ils sont connus de longue date en pathologie vétérinaire : le premier, découvert en 1910 est le virus du sarcome de Rous, responsable de leucémie chez les poulets.

En 1980 l'équipe du Dr Gallo aux USA isole le premier Rétrovirus humain : le HTLV-1.

Les ressources ont en commun certaines caractéristiques. Leur matériel génétique est constitué d'ARN qui, sous l'action d'une enzyme (la transcriptase inverse) donnera un ADN double brin, complémentaire de l'ARN viral, dans la cellule infectée par le rétrovirus. L'ADN néoformé possède à chaque extrémité une même séquence répétitive de taille variable dite LTR (Long Terminal Repeat), qui peut s'intégrer de façon stable dans l'ADN de la cellule et devenir un provirus [9].

Les Rétrovirus sont classés en trois sous-familles [10] :

- Les oncovirinae (Oncovirus) dont le virus du sarcome de Rous. Ils sont responsables de tumeurs ou de leucémies ;
- Les Spumavirinae (Spumavirus) isolés dans les cultures cellulaires humaines et animales, mais dont les implications en pathologie ne sont pas connues ;
- Les lentivirinae (Lentivirus) dont le VIH 1 et 2 ainsi que les Virus de l'Immunodéficience Simienne (VIS). Ils entraînent des infections lentes toujours mortelles.

1-5- Propriétés structurales des VIH (figure1).

Les VIH sont des virus enveloppés de 90 à 120 nm de diamètre. Ils apparaissent comme ayant une forme sphérique cernée par une enveloppe faite d'une couche lipidique à la surface de laquelle sortent des boutons au nombre théorique de 72 selon le modèle idéal proposé par Gelderblom [11]. Dans les conditions de culture identique, il n'apparaît pas de différence de dimension entre les projections des VIH-1 et VIH-2

Le génome des VIH compte plus de 9700 nucléotides encadrés aux extrémités 5' et 3' par des séquences LTR (Long Terminal Repeat). A l'intérieur de ce génome on distingue les gènes dits classiques (gag, Pol et env) et les gènes dits supplémentaires (tat, nef, vif, rev, vpr, vpu, vpx).

Les gènes classiques

Ils codent pour les protéines de structure.

- Le gène gag est à l'origine de trois protéines constitutives de core : p17/p18

Nucléoprotéine N terminale, p24/P24 P24 Protéine majeure, p13/P15/

Nucléoprotéine C terminale elle-même clivée en deux protéines p9 et p6

- Les gènes Pol code pour différentes enzymes viral qui sont respectivement de l'extrémité N terminale à l'extrémité C terminale :
 - La protéase P10
 - La transcriptase inverse sous deux formes p64 /67 et p51/53
 - L'endonucléase/Intégrase

- Le gène env code pour un précurseur glycosylé de poids moléculaire 160 kd clivé dans le cytoplasme cellulaire en deux glycoprotéines (gp) :

La gp112/120 (couramment gp120), glycoprotéine d'enveloppe comportant 53 kd de protéine et 65 kd de carbohydrates.

Les structures correspondantes à cette glycoprotéine sont des boutons hérissant la surface du virus. Ces boutons permettent la liaison aux récepteurs CD4.

La gp120 contient des régions en boucles constantes et variables qui contribueraient à la protection du virus contre les réponses immunitaires.

Les régions constantes sont au nombre de cinq, désignées par C1, C2, C3, C4, C5. Les régions variables sont aussi au nombre de cinq et désignées par V1, V2, V3, V4, V5.

- La gp41, glycoprotéine transmembranaire permet l'amarrage intra-membranaire de la gp120. Elle joue un rôle dans la vision cellulaire.

Chez le VIH-2, la gp41 à une taille variant de 32 kd à 40 /41kd tout comme le Vis [12].

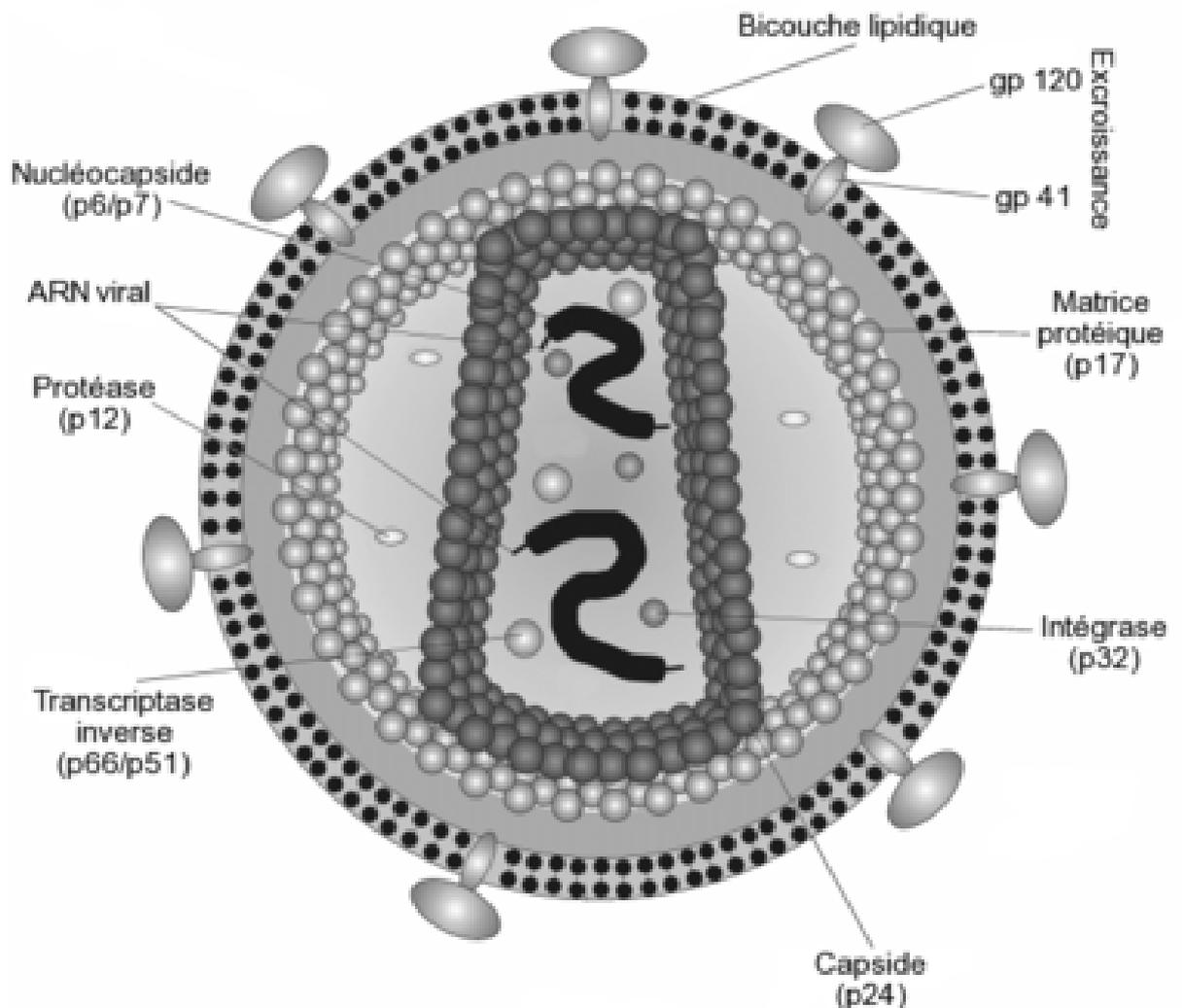


Figure 2 : la structure du virus de l'immunodéficience humaine, Wikipédia, l'encyclopédie libre.

Les gènes supplémentaires

Ils codent pour les protéines de régulation.

Les gènes tat, Rev, nef, vif, vpr sont communs au VIH-1 alors que le gène vpx se trouve chez le VIH -2 et certaines souches de Vis [13] :

- Le gène tat (trans activateur) augmente l'excrétion des gènes viraux. Il est à l'origine de la protéine tat un activateur de réplication. Il est alcalisé dans le noyau.
- Le gène Rev (régulation de l'expression du viron) exerce une fonction de régulation différentielle. Il code pour la protéine Rev grâce à deux séquences nucléotidiques éloignées, chacune ayant un rôle distinct ; l'une étant inhibitrice, l'autre désinhibitrice **[13]**.
- Le gène nef (négative regulatory factor) serait responsable de la latence du virus .Il code pour la protéine nef dont la séquence cible est située au début du génome viral dans les LTR. Cette séquence inhibe toute les transcriptions, y compris la sienne.
- Le gène vif (virus infectivity factor) détermine le pouvoir infectant du virus Il intervient dans la réplication virale .Il code pour la protéine vif qui augmente l'infectivité des virus. Les virus sans vif sont perturbés au niveau des dernières étapes de l'infection et infectent moins les cellules.
- Le gène vpr (viral protein r) code pour une protéine incorporée dans le virion .cette protéine agit avec la protéine p6 du gag et est à localiser au niveau du noyau. Les fonctions de la protéine vpr sont : d'orienter les complexes de pré intégration vers le noyau, d'arrêter la croissance de cellules infectées la trans activation des gènes cellulaires et l'induction de la différenciation cellulaire **[18]**.

Le gène vpu (viral protein u) retrouvé uniquement chez les VIH -1 et certains Vis. La protéine vpu est une protéine de type 1 a deux fonctions : Dégradation du CD4 dans le réticulum endoplasmique et augmentation du nombre de virions libérés des cellules infectées (réplication assemblage maturation) des virions **[18]**.

Le gène vpx (viral protein x) retrouvé uniquement chez le VIH-2. Son rôle exact du gène n'est pas encore bien élucidé. Chez les VIS (les lignées qui en sont pourvues) ; le gène vpx est nécessaire pour la réplication normale.

L'évolution vers le SIDA et la mort lors des infections animales à VIS peuvent se rencontrer en absence des gènes vpr ou vpx **[18]**.

L'homologue de ce gène chez le VIH-1 serait le gène vpr.

1-6. Biologie du VIH

La découverte clinique du SIDA, les premières investigations biologiques ont permis de mettre en évidence une lymphopénie T. Rapidement, il est apparu que le VIH avait une prédilection pour les lymphocytes CD4+. Chez l'homme, la plupart des cellules qui participent à la réponse immunitaire expriment la molécule CD4 et sont donc les cibles du VIH [14].

Les structures de surface de VIH jouent un rôle primordial dans la première étape de fixation et ancrage des virus chez les récepteurs cellulaires.

Les deux glycoprotéines gp 120 et gp 41 sont directement impliqués dans ces processus.

La gp 120 permet la fixation de la molécule CD4. On distingue à son niveau plusieurs zones distinctes :

- un site creux reconnaissant le récepteur CD4.
- une boucle qui est l'une des régions les plus variables d'une souche à autre de VIH ; elle joue un rôle dans l'infection et la fusion.

La gp41 outre le fait qu'elle permet l'amarrage de la gp120 à la participation virale joue après l'étape de reconnaissance gp120-CD4, un rôle de perforation de la cellule réceptrice, participant ainsi à la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire.

A coté de l'interaction gp120-CD4, les chémokines CCR5 et CXCR4 exprimé à la surface des lymphocytes CD4 et des macrophages jouent un rôle de co-récepteurs et coopèrent avec la molécule CD4 pour permettre l'entrée du virus dans la cellule. De façon un peu schématique on distingue les virus à tropisme macrophagique dits **R5**, utilisant le corécepteur CCR5 et le virus à tropisme T dits **X4** utilisant le corécepteur CXCR4. Au cours de l'infection par le VIH, il existe une utilisation préférentielle initiale des CCR5 puis des CXCR4. D'autres récepteurs ont été identifiés, mais ils jouent un rôle mineur : CCR3, CCR2 et CX3CR1 [19].

Après fixation, le virus intègre la cellule par un mécanisme d'endocytose, (plus qu'une simple fusion) [14] aboutissant à l'injection du core dans le cytoplasme de la cellule hôte où il peut rester quiescent ou au contraire réaliser son cycle de réplication qui consiste en deux étapes : la 1^{ère} allant de

la pénétration virale à intégration d'une copie d'ADN : l'intégration génomique, la 2^{ème} conduisant à la production de particules virales : le cycle productif.

1-6-1. Génome du provirus :

Le génome viral est transformé dans le cytoplasme de la cellule infectée en une seule copie d'ADN double brin grâce à la TI. Cette rétrotranscription suit un mécanisme très complexe et aboutit à la création des LTR aux extrémités de l'ADN complémentaire (cADN). Après circularisations ce dernier migre dans le noyau et intègre le génome cellulaire. Les LTR sont constitués des régions U3, R, U5 et permettent l'insertion du virus dans l'ADN génomique et contiennent des séquences nécessaires à la transcription du provirus. Bien que ces séquences soient identiques, elles ne jouent pas le même rôle selon qu'on les retrouve à l'extrémité 5' ou 3' :

- au niveau de l'extrémité 5' le LTR joue le rôle de promoteur fort de transcription ; on y retrouve : CAAT box, TATA box, le site d'initiation de la transcription et un enhanceur ;
- au niveau de l'extrémité 3' le LTR est un promoteur non spécifique capable d'activer tout gène endogène ou non situé à proximité.

1-6-2. Cellules cibles du VIH et Réservoirs cellulaires : [15, 16]

Les cellules cibles du VIH sont caractérisées par la présence, à leur surface du récepteur CD4, sur lequel viendra se fixer le virus. Deux groupes de cellules ont été répertoriés ; les lymphocytes T CD4⁺ et les cellules présentatrices de l'antigène. La disparition progressive des lymphocytes T CD4⁺ est la marque du SIDA. La grande majorité de la réplication virale (99%) se passe dans ces cellules activées dans les organes lymphoïdes et les autres tissus libérant dans le plasma des virions dont la demi-vie est estimée à quelques heures. Les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) sont les monocytes sanguins, les macrophages tissulaires et les cellules dendritiques. Ces dernières sont présentes dans le thymus, la peau (cellules de

Langherans), les muqueuses, les organes lymphoïdes, le système nerveux central et le sang périphérique.

1-6-3. Cycle de réplication

Les cellules cibles du VIH sont celles présentant des récepteurs CD4 à leur surface. Ainsi, les lymphocytes T CD4+, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules microgliales cérébrales peuvent être infectées par le VIH [17]. Ainsi, la réplication virale a lieu dans plusieurs tissus.

La réplication du virus se déroule en plusieurs étapes : (figures 2 et 3).

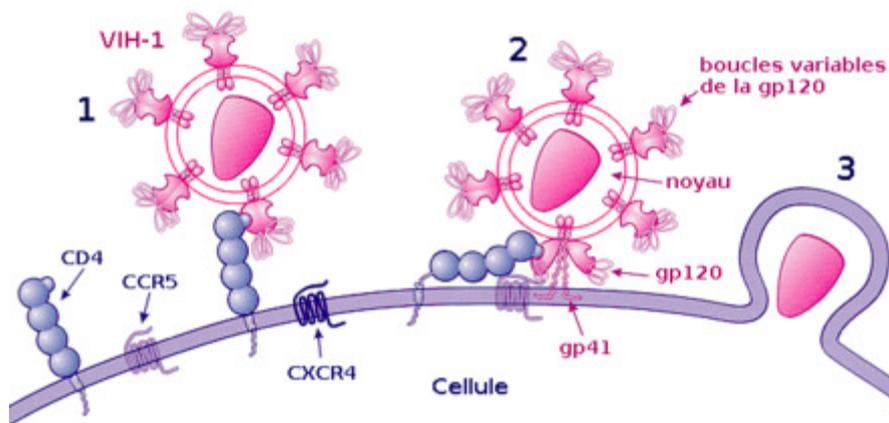


Figure 3: processus d'attachement du VIH www.googleimage 25 /11 /2009.

- * Fixation de la gp120 au récepteur CD4
- * Fixation d'une boucle variable de la gp120 aux co-récepteurs et fixation de la gp41 sur la membrane cellulaire
- * Pénétration dans la cellule.

a. La fixation ou attachement à une cellule

Cette étape repose sur une reconnaissance entre les protéines de la surface virale gp120 et les récepteurs CD4 de la cellule cible. Après l'union avec un récepteur CD4, gp120 change de conformation et est attiré vers un co-récepteur devant, également être présent à côté de la molécule CD4. Plus

d'une dizaine de co-récepteurs ont été identifiés, mais les principaux sont CXCR4 pour les lymphocytes T CD4+ et CCR5 pour les macrophages [18].

b. La fusion, la pénétration et la décapsidation

C'est la seconde étape de l'infection, intervenant juste après l'union de gp120 avec le corécepteur. Cette union libère la protéine gp41, qui se fixe sur la membrane cytoplasmique. Par repli sur elle-même, la gp41 attire l'enveloppe virale vers la membrane cytoplasmique, puis la fusion des membranes cellulaire et virale a lieu grâce à un peptide de fusion présent dans gp41. La capsid du VIH pénètre alors dans le cytoplasme de la cellule ; une fois à l'intérieur de la cellule, elle se désagrège, libérant les deux brins d'ARN et les enzymes qu'elle contenait.

Ainsi, la protéine gp120 est responsable de l'attachement et la gp41 de la fusion, puis de la pénétration au sein de la cellule.

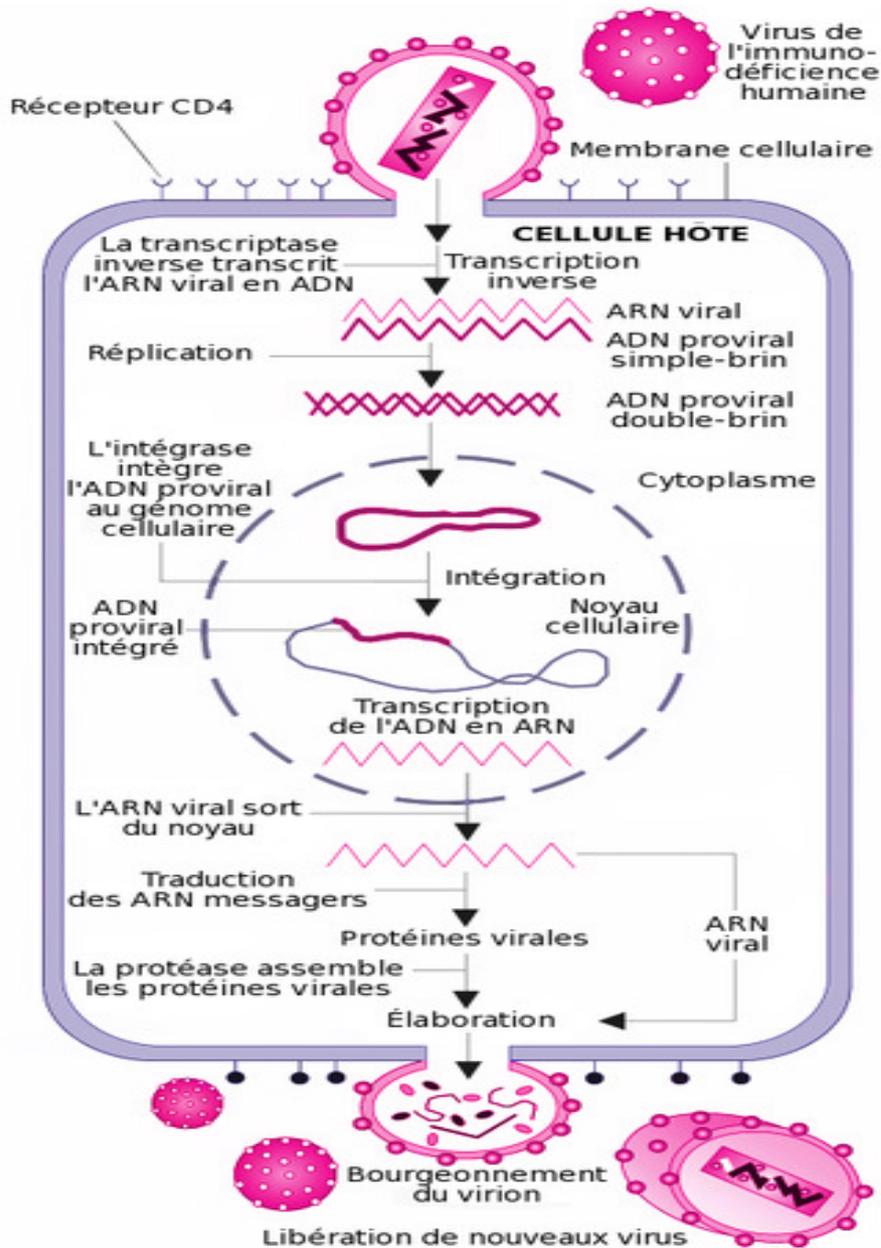


Figure 3 : cycle de réplication du virus de l'immunodéficience humaine.

www.googleimage 25 /11 /2009.

c. La transcription inverse

Cette étape est spécifique aux rétrovirus. Ces derniers ayant pour génome de l'ARN et non de l'ADN, une opération de rétrotranscription, "convertissant" l'ARN viral en ADN viral est nécessaire, car seul de l'ADN peut être intégré dans le génome de la cellule cible. Cette rétrotranscription est réalisée par l'enzyme la transcriptase inverse, une ADN polymérase ARN-dépendante. La

transcriptase inverse parcourt l'ARN viral et le transcrit en une première molécule d'ADN simple-chaîne, ou ADN brin(-). Pendant cette synthèse, l'ARN matrice est dégradé par une activité ribonucléase H portée par la transcriptase inverse. La dégradation de l'ARN est totale, sauf pour deux courtes séquences riches en purines appelées séquences PPT (poly-purine tracts). Ces deux courtes séquences vont servir d'amorces à la transcriptase inverse pour la synthèse du second brin d'ADN, le brin(+), en utilisant l'ADN brin(-) comme matrice. L'ADN final est une molécule bicaténaire aussi appelée ADN à double-brin. Une particularité de la transcriptase inverse est de ne pas être fidèle dans sa transcription et de souvent faire des erreurs. C'est la raison pour laquelle le VIH a une très grande variabilité génétique.

d. L'intégration

L'ADN bicaténaire pénètre dans le noyau cellulaire, selon un processus actif encore mal compris. Cet import nucléaire constitue une particularité propre aux lentivirus qui sont, de fait, capables d'infecter des cellules en phase stationnaire, c'est-à-dire dont le noyau est intact. Pour ce faire, l'ADN bicaténaire est, à ce moment du cycle, étroitement associé à l'intégrase et d'autres composants protéiques viraux et cellulaires, dans un complexe appelé complexe de pré-intégration. Ce complexe possède la capacité d'interagir avec des éléments de la membrane nucléaire, pour traverser cette membrane et accéder à la chromatine cellulaire. L'ADN s'intègre ensuite au hasard dans le génome de la cellule cible, sous l'effet de l'enzyme intégrase.

e. La formation d'un ARN messenger

Les deux brins d'ADN de la cellule « s'écartent » localement sous l'effet de l'ARN polymérase. Des bases azotées libres du noyau viennent prendre la complémentarité de la séquence et se polymérisent en une chaîne monobrin, l'ARNm (messenger).

f. L'épissage

L'ARNm ainsi obtenu est hétérogène. En effet, il est constitué d'une succession d'introns (parties non codantes) et d'exons (parties codantes). Cet ARNm doit subir une maturation pour pouvoir être lu par les ribosomes. Se passe alors une excision des introns, pour ne laisser que les exons.

g. La traduction de l'ARN

Une fois sorti du noyau par l'un des pores nucléaires, l'ARNm est lu par les ribosomes du RER (réticulum endoplasmique rugueux). L'ARNm vient en fait se glisser entre les deux sous-unités du ribosome. A chaque codon (groupe de trois nucléotides) de l'ARNm, le ribosome attribue un acide aminé. Les différents acides aminés se polymérisent au fur et à mesure de la lecture. Un codon initiateur AUG (Adénine-Uracile-Guanine) fera débiter la synthèse, tandis qu'un codon stop (UAA ; UGA ; UAG) en marquera la fin.

h. Maturation

Elle a lieu dans l'appareil de Golgi : les polypeptides ainsi formés ne sont pas encore opérationnels. Ils doivent subir une maturation dans l'appareil de Golgi.

i. L'assemblage

Les protéines de structure du virus (matrice, capsid et nucléocapsid) sont produites sous forme de poly-protéines. Lorsqu'elles sortent du Golgi, les différentes protéines sont liées entre elles. Les protéines sont transportées vers la membrane où elles rejoignent les glycoprotéines virales membranaires. Des ARN viraux rejoignent les protéines virales. Les protéines de structure s'assemblent pour former la capsid et la matrice, englobant cet ensemble.

j. Le bourgeonnement

La capsid sort de la cellule infectée en arrachant une partie de la membrane cellulaire (à laquelle ont été préalablement fixées les protéines virales de surface (gp120 et gp41)).

k. La maturation des virus

Une protéase virale doit couper les liens qui unissent les différentes protéines de structure (matrice, capsid et nucléocapsid), pour que les virions soient infectieux. Suite aux coupures, les virions sont prêts à infecter de nouvelles cellules.

1-7. La variabilité génétique

Le VIH est un virus qui a une très importante variabilité génétique et présente ainsi une très grande diversité. Deux types ont été découverts :

- VIH-1, le plus présent dans le monde
- VIH-2, moins contagieux que VIH-1. Il sévit principalement en Afrique de l'Ouest. Il comprend le VIH-2A et le VIH-2B.

Au sein de chaque type existent plusieurs groupes qui, à leur tour, comportent des sous-types.

Depuis 1998, le VIH-1 est classé en trois groupes **[19]** auquel s'ajoute un quatrième découvert en 2009 **[20]** :

- groupe M (pour major group)
- groupe O (pour outlier group)
- groupe N (pour non-M, non-O group)
- groupe P

Les trois premiers groupes (les M, O et N) sont proches du VIScpz infectant le chimpanzé et correspondraient chacun à une transmission indépendante

du chimpanzé à l'Homme [21]. Le dernier groupe (le P) cependant est proche du VIS infectant le gorille (VISgor) [20].

Le groupe M prédomine largement avec plus de 40 millions de personnes contaminées, contre un peu plus de 500 pour le groupe O et seulement 7 pour le groupe N [21]. Non seulement le groupe M est de loin le groupe le plus important en nombre de personnes contaminées, mais il est également celui qui est le plus répandu de par le monde, en étant présent sur tous les continents, alors que les autres groupes sont uniquement présents en Afrique centrale [22].

Le groupe M comprend neuf sous-types ou clades (de A à D, de F à H, J et enfin K). S'ajoutent plusieurs formes recombinantes (en anglais Circulating Recombinant Form ou CRF), qui ont pour origine la multiple infection d'une cellule par des sous-types différents, ce qui entraîne des mélanges dans le génome viral.

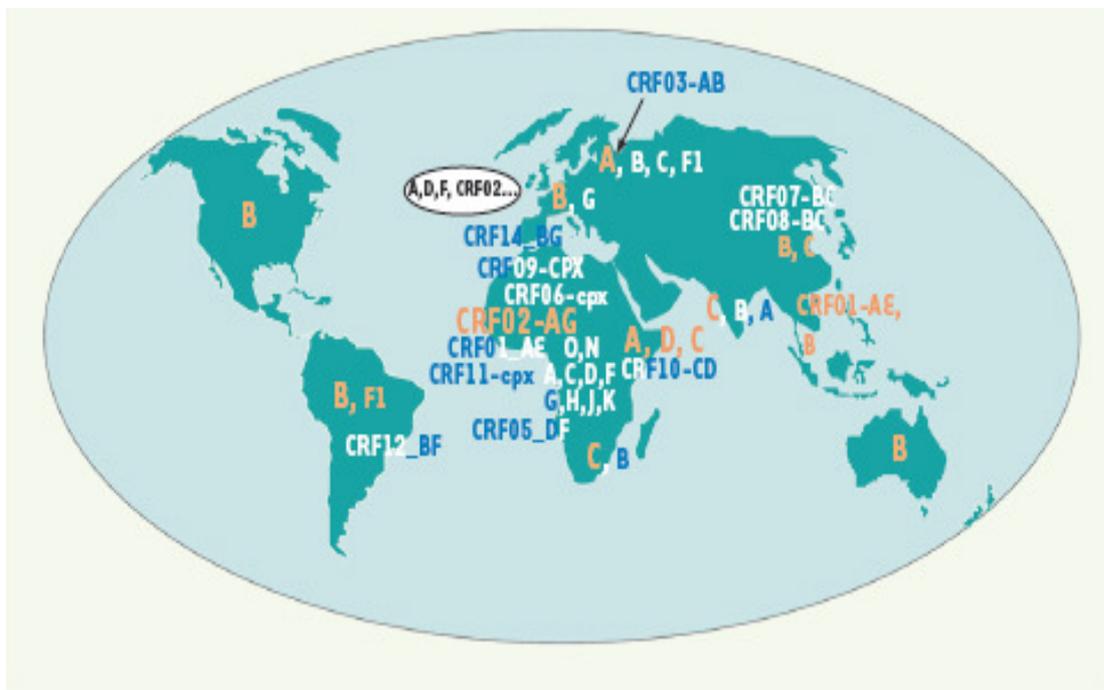


Figure 4: carte représentant la distribution géographique des sous-types du VIH-1 [117].

*** Origine de la variabilité**

L'apparition de nouvelles variantes génétiques est due à un processus d'évolution, dont les mécanismes sont semblables à ceux qui expliquent l'évolution de toute espèce vivante. La seule différence est que l'évolution du VIH est extrêmement rapide, ce qui a conduit au grand nombre de variantes actuelles. On explique cette grande variabilité génétique du VIH par plusieurs causes :

Bien que la variabilité génétique au sein d'un même groupe ne semble pas modifier, de manière significative, la pathogénicité ni la progression de l'infection, elle pose tout de même de sérieux problèmes pour la mise au point d'un vaccin efficace sur tous les groupes et souches du VIH, pour les mesures de la charge virale et dans certains cas particuliers de test VIH [24]. Dans ce dernier cas, c'est ainsi que les tests de dépistage basés sur des antigènes du VIH-1 de sous-type B et du VIH-2 de sous-type A, peuvent présenter une sensibilité moindre pour la reconnaissance des autres sous-types, particulièrement lors de la primo-infection ou d'une infection par des variants comme les VIH-1 du groupe O [25].

1-8. Des mutations aléatoires fréquentes

Chez les VIH, le taux de mutations est très important : plus de mille fois plus important que dans le génome d'un humain. En voici les raisons :

- la transcriptase inverse qui permet au VIH de se répliquer est une enzyme ne possédant pas de mécanisme de détection des erreurs de transcription. Les erreurs sont donc fréquentes et ont été estimées à une, tous les 1 700 à 10 000 nucléotides produits. Comme le génome du VIH est composé d'un peu moins de 10 000 nucléotides, il y a approximativement entre une et 10 mutations à chaque cycle viral

[26, 27] ;

- le nombre important de virions produits, qui est de l'ordre de 10 000 par jour pour chaque virion infectant une cellule [26]. Au sein de l'organisme entier, tous les deux jours, de 10^9 à 10^{10} virions sont renouvelés [27]. En théorie, on peut donc prévoir que chacun de ces nouveaux virions portent des mutations différentes.

Ainsi, dans un seul organisme infecté, il y a déjà plusieurs variantes génétiques, représentant ainsi une quasi-espèce virale.

La variabilité du génome viral n'est pas la même pour tous les gènes, certains sont plus enclins à varier que d'autres. C'est ainsi que le gène env est le plus variable (c'est justement lui qui code les protéines de surface gp41 et gp120), alors que le gène pol est le plus conservé [28].

1-9. Les recombinaisons génétiques

Lorsqu'une cellule est infectée par deux virions génétiquement différents, les séquences peuvent se recombiner, ce qui donne naissance à des formes recombinantes. Ce processus, aléatoire, est favorisé par les comportements à risque, parce qu'ils augmentent la probabilité de contaminations multiples chez une même personne.

Il y a ensuite un processus de sélection naturelle. Les erreurs de transcription et les recombinaisons produisent de nombreux virions différents les uns des autres. La plupart de ces mutations entraînent la production de virions incapables de se répliquer correctement, ce qui les destine à disparaître. Cette importante disparition de virions est compensée par le grand nombre de virions produits. Parmi les virions survivants, certains ont pour particularité d'être plus résistants aux attaques des défenses immunitaires. Cela a pour conséquence de les rendre mieux adaptés à leur milieu et, finalement, seuls les virions résistants sont présents dans l'organisme. Cela mène, à plus ou moins court terme, à une inefficacité des défenses immunitaires, provoquant l'état immunodéprimé de

l'organisme si le taux de lymphocytes CD4+ est trop bas. Les études ont montré qu'au Mali il y a des recombinaisons CRF 02_AG.

La prise d'un traitement médicamenteux par les patients infectés par le VIH entraîne également une sélection au sein de la population virale. Ceci favorise la transmission des virions mutants les plus résistants aux médicaments. Pour contrer cette adaptation des VIH, les multithérapies visent à « attaquer » le VIH sur plusieurs facettes à la fois, et ainsi à limiter les possibilités du virus de s'adapter à son milieu.

- **Origines multiples**

La multiplicité temporelle des passages du VIScpz à l'Homme est la raison de l'existence des différents groupes du VIH-1. Il en est de même pour le VIH-2, dont l'ancêtre est le VISsmm.

1-10. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION AU VIH

Comment agit le VIH ?

Le VIH détruit le système immunitaire, rendant ainsi l'organisme vulnérable à diverses infections.

Les cellules cibles du VIH

- T CD4
- Monocytes/macrophages
- Cellules dendritiques des ganglions
- Cellules de Langherans
- Cellules micro-gliales du cerveau.

1-10-1. Mécanisme des troubles immunologiques:

Dès la primo-infection, le virus se réplique activement, et dans l'organisme s'établit précocement des réservoirs viraux qui échappent à la reconnaissance du système immunitaire.

Le VIH induit chez l'hôte récepteur des réponses immunes spécifiques qui contrôlent seulement partiellement l'infection. L'extrême variabilité du virus chez un même individu impose au système immunitaire une réadaptation constante de la réponse immune qui diminue cependant avec l'évolution de l'infection. Cette variabilité virale réduit en outre de façon majeure les possibilités d'immuno- intervention et de vaccination.

Ces réponses immunitaires sont :

- Humorales : avec la production d'anticorps dirigés contre toutes les protéines du VIH. Ils sont détectés par ELISA et Western- Blot. Ils sont la preuve de l'infection VIH.
- Cellulaires : Elles sont médiées par les lymphocytes T CD4+ et par les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques (CTL) qui représentent l'un des mécanismes principaux de lutte antivirale. [29]

1-10-2. Mécanisme des troubles cliniques:

L'activation chronique du système immunitaire sans être capable de contrôler durablement l'infection, favorise la réplication du VIH. Celui-ci échappe progressivement aux défenses qui lui sont présentées et augmente progressivement sa charge virale suivant ainsi régulièrement son action immunosuppressive jusqu'au SIDA et à la mort. [30]

1-11. MODES DE TRANSMISSION :

Il y a trois façons pour le VIH de se transmettre d'un sujet à un autre : transmission sexuelle, transmission sanguine et transmission verticale.

a. Transmission sexuelle

L'infection par le VIH est la première infection sexuellement transmissible (IST). Ce mode de transmission représente dans le monde plus de 80 % des infections directes [31].

En Afrique la transmission est essentiellement hétérosexuelle, contrairement à l'Occident et aux Etats-Unis d'Amérique où elle est homosexuelle. Les pratiques uro-génitales ou oro-anales ne sont pas sans risque [32].

b. Transmission sanguine et dérivés

Ce mode de transmission est mis en jeu en cas de consommation de drogues injectables, de transfusion de sang et produits dérivés contaminés, et d'accidents d'exposition au sang chez les professionnels de santé [31].

Le virus est retrouvé dans toutes les sécrétions génitales au niveau de différentes cellules ; il ne vit pas en dehors des cellules, il se transmet par échange des sécrétions génitales lors des rapports sexuels par voie génitale ou anale. La transmission au niveau de la bouche est possible mais n'est pas prouvée, elle n'est pas possible par voie digestive, sauf chez le nouveau-né. [32]

c. Transmission verticale

La période de transmission se situe au dernier trimestre de la grossesse, lors de l'accouchement et par l'allaitement au sein.

La transmission est favorisée par l'état de la mère (stade avancé, immunodépression) et l'état du placenta (infections associées) [33].

1-12. Pathogénie :

La cible du virus est essentiellement le lymphocyte T auxiliaire responsable de l'induction de la réponse immunitaire. Le virus peut être détecté 2 jours après dans les ganglions lymphatiques iliaques et 5 jours après dans la culture du plasma. La conséquence de l'infection par le VIH est le dysfonctionnement et la déplétion des lymphocytes CD4 [34].

➤ Pathogénèse de l'infection humaine :

L'infection par le VIH se caractérise par un déficit immunitaire tant quantitatif que qualitatif de l'immunité cellulaire, plus particulièrement des lymphocytes T CD4+. Le mécanisme de destruction de ces cellules n'est pas parfaitement connu mais on peut l'expliquer par : [15]

- la lyse directe des cellules infectées par un effet cytopathogène ;

- la lyse par les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques (CTL) des Lymphocytes T CD4+ non infectés mais porteurs passifs à leur surface de glycoprotéine d'enveloppe ;
- les phénomènes d'apoptose (mort cellulaire programmée) lors de la stimulation antigénique de cellules ayant été préalablement en contact avec des antigènes viraux ;
- l'anergie des cellules due à une hyperstimulation cellulaire.

1-13. Quelques aspects sur les manifestations cliniques

L'évolution de l'infection permet de distinguer trois stades [35]: la primo-infection, le stade asymptomatique et le SIDA.

a. Le stade de primo-infection :

C'est la phase de l'infection aiguë, elle survient en général 2 à 4 semaines après exposition au virus. Elle s'accompagne d'un pic de virémie, une diminution du nombre de lymphocytes CD4+ et une augmentation des CD8+. La diminution spontanée de la charge virale est due à la réponse immune T spécifique [15]. A ce stade de l'infection, la présence du virus peut être mise en évidence par la détection de l'antigène p24 [36]. La recherche d'anticorps anti-VIH est souvent négative, mais le sujet est déjà infectant. La primo-infection est le plus souvent inaperçue dans 50 à 90% des cas [37], ou se manifeste par des symptômes légers (syndrome pseudo-grippal, syndrome mononucléosique, etc) qui disparaissent rapidement et spontanément [38].

b. Stade asymptomatique : [39]

C'est la phase chronique de durée variable dite de latence clinique, pouvant s'étendre sur plusieurs années (10 ans environ en l'absence de traitement). La réplication virale montre une stabilité apparente alors qu'elle est particulièrement active dans les tissus lymphoïdes. Le sujet déjà contaminé ne présente pas de signes ressentis, visibles ou palpables, mais il reste infectant. A ce stade la virémie est faible et la personne est dite séropositive.

c. Le stade SIDA :

C'est la phase finale ou phase d'immunodépression allant de quelques mois à peu d'années. On observe une augmentation de la charge virale suivie de la chute du nombre de lymphocytes CD4+. Les manifestations cliniques apparaissent avec l'invasion de l'individu par les agents opportunistes.

Cependant l'Histoire naturelle de l'infection peut varier d'un individu à un autre ; en effet 5% des personnes infectées sont des asymptomatiques à long terme ou " Long Term non Progressors" avec une préservation relative de l'immunité adaptative à médiation cellulaire ; les autres (5-10%) sont des progresseurs rapides. De nombreuses études ont tenté d'identifier les facteurs de risque de progression de la maladie et deux facteurs ont été distingués [15]; les facteurs liés à l'hôte, et ceux liés au virus.

- Les facteurs génétiques et immunologiques de l'hôte, on peut citer entre autres :

➤ le polymorphisme génétique des co-récepteurs viraux ; la délétion de 32 pb au niveau de deux allèles du gène CCR5 rend inopérant ce corécepteur. Les individus homozygotes pour cette délétion constituent 1% de la population dite caucasienne et ont une résistance à l'infection alors que l'évolution serait ralentie chez les hétérozygotes (15-20% des caucasiens) [40]. De même, la substitution d'AA en position 64 au niveau du gène CCR2 provoquerait un ralentissement de la maladie de 2-4 ans [41]. Cependant ces mutations ne peuvent à elles seules résoudre la question de susceptibilité-résistance au VIH car il y a des sujets hautement exposés et non porteurs de délétion qui semblent être réfractaires à l'infection ;

- certains haplotypes HLA de classe I ;
- la qualité et la persistance de la réponse cellulaire ;
- le taux de β -chémokines sécrétés.

- Les facteurs viraux sont : Le tropisme, la taille de l'inoculum, l'ampleur de la réplication virale lors de la primo-infection, souches virales atténuées du fait de la délétion de certains gènes.

1-14. Défense de l'hôte contre le VIH : (Effet d'IFN- γ sur la réponse immunitaire cellulaire)

L'IFN- γ est un facteur soluble appartenant à la grande famille des cytokines. Il est sécrété par les lymphocytes T activés notamment les lymphocytes T auxiliaires (Th1) en réponse à une stimulation antigénique. C'est un inhibiteur de la réplication virale *in vitro*. Il confère un état de résistance à l'infection en ralentissant la progression de la maladie :

- par l'activation des antigènes HLA à la surface des cellules d'où une augmentation de la présentation antigénique,
- par l'activation des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques (CTL).
- par l'Induction d'une réponse Th1 vis- à- vis du virus.

Le taux d'IFN- γ produit par les Th1 est inversement corrélé à la réplication virale et constitue aujourd'hui l'un des meilleurs indicateurs d'une réponse immune efficace [41].

1-15. Diagnostic biologique de l'infection: [43]

Tests du diagnostic sérologique :

- La méthode immuno-enzymatique (ELISA), est utilisée en 1re intention. Tout test positif en ELISA doit être confirmé par une méthode de référence.
- Le Western Blot, est considéré comme positif lorsqu'il existe une protéine interne du virus (anti-p24) et un anticorps dirigé contre une protéine d'enveloppe (anti-gp41, anti-gp120 ou anti-gp160).

Quantification du virus:

Cela se fait par la charge virale plasmatique, c'est un facteur prédictif de l'évolution de la maladie et aussi un élément fondamental de la surveillance thérapeutique.

Le suivi biologique:

Le suivi biologique doit évaluer le nombre de lymphocyte CD4 (pourcentage et valeur absolue) et la charge virale plasmatique.

Tests de résistance :

Les tests génotypiques, devenus une pratique courante dans les pays développés permettent de détecter les mutations associées à une résistance aux ARV. Leur intérêt principal est d'aider au choix thérapeutique de nouvelles molécules en cas d'échec thérapeutique.

1-16. PREVENTION : [16]

En absence de vaccin efficace contre le VIH, des stratégies préventives collectives et individuelles sont nécessaires pour réduire le risque de contamination:

- prévention de la transmission sexuelle par l'éducation et l'information et par la promotion de l'utilisation des préservatifs :

- abstinence permanente
- fidélité mutuelle constante de deux(2) personnes séronégatives du VIH
- préservatif masculin ou féminin

- prévention de la transmission mère-enfant par l'intervention thérapeutique en cours de grossesse, durant l'accouchement et le suivi de l'enfant pendant les six premières semaines de la vie :

- dépistage prénuptial du VIH
- éviter les grossesses non désirées
- ARV à partir de la 28^{ème} semaine de la grossesse
- ARV du nouveau-né
- Allaitement artificiel absolu d'enfants nés de mères séropositives au VIH
 - prévention de la transmission sanguine
- dépistage systématique chez les donneurs de sang, de sperme, de tissus ou d'organes ;

- inactivation des dérivés plasmatiques (produits stables dérivés du sang)
- prévention de la transmission lors de l'échange de seringues chez les toxicomanes et lutte contre la toxicomanie ;
- prévention de la transmission aux personnels médicaux et paramédicaux reposant sur les mesures d'hygiène classiques (appliquées à toutes maladies infectieuses transmises par le sang ou tout autre liquide biologique).
- usage unique de matériel coupant ou piquant
- utilisation de matériels à usage unique pour tous les actes invasifs médicaux ou stérilisation préalable.

2- VACCINOLOGIE

2-1. GENERALITES SUR LES VACCINS ET LEUR RECHERCHE

2-1-1. Définition

Les vaccins sont des préparations élaborées à partir d'un agent infectieux que l'on a altéré ou inactivé ou que l'on a obtenu à partir de la synthèse de certains de ses éléments essentiels en vue de susciter après introduction dans l'organisme, des mécanismes de défense spécifiques établissant sans danger un état de résistance contre l'agent infectieux pour une période allant de quelques mois à plusieurs années [116].

L'administration d'un vaccin (par voie orale) ou son inoculation (par voie parentérale) confère à l'individu vacciné une protection contre la maladie déterminée (la vaccination préventive) ou elle combat une maladie en évolution en augmentant la résistance de l'organisme (la vaccination curative).

La mise à disposition d'un vaccin (recherche vaccinale) est un long processus d'investigation scientifique au cours duquel sont conçues et testées de nombreuses préparations vaccinales ou candidat-vaccins jusqu'à obtention d'un produit répondant à des critères de sécurité, d'efficacité et de qualité optimum.

2-1-2.Principes généraux et bases immunologiques de la vaccination

Il est apparu aux premiers hommes que certaines maladies ne frappaient qu'une fois : si la première atteinte était surmontée, il n'y avait plus de risque de contracter à nouveau. La résistance à une récurrence était bien connue pour des maladies comme la peste et la variole [44].

La variole est à l'origine des premières méthodes rationnelles de protection contre la maladie. Son observation n'avait jamais eu une récurrence chez les sujets qui en avait échappé et l'idée était venue en Chine, il y a plus de mille ans, de simuler la primo-infection en choisissant un cas bénin de variole. On prélève la sérosité (ou lymphé) des pustules et on l'inocule par scarification à des sujets sains : La variolisation. Sa pratique malgré de graves inconvénients (contamination bactérienne, virale et recouvrement de la virulence, se propagea jusqu'en 1796 date à laquelle EDWARD JENNER eut l'idée de mettre à profit l'observation fortuite de la protection contre la variole des sujets ayant contracté le cow-pox (vaccin ou variole de la vache). Il entreprit le principe général aussi décida-t-il d'étendre et d'appliquer les termes de vaccination aux autres agents immunisants et procédés, en déclarant solennellement que ses désignations devaient être adoptées en hommage à JENNER. L'étape décisive de la vaccination fut franchie lorsqu'en 1885, Pasteur appliqua pour la première fois, au petit JOSEPH MESTER sévèrement mordu par un chien, le premier traitement antirabique en post exposition [45]. Il utilisa un vaccin cultivé sur la moelle de lapin ayant fait sa preuve chez le chien, Les années suivantes, ont vu l'application des principes énoncés par Pasteur à de très nombreuses maladies humaines. La tendance se poursuit aujourd'hui par l'extension à de nouveaux agents infectieux, avec l'utilisation des techniques modernes de sorte qu'à côté des vaccins traditionnels, d'autres types de vaccins ont vu le jour grâce aux applications du génie génétique.

Le principe même de la vaccination est de reproduire artificiellement, avant l'exposition au risque, l'état d'immunité qui suit la maladie en copiant la nature par des moyens n'entraînant pas de danger pour les sujets traités. Les substances activées pouvant induire l'immunité sont les antigènes et les principaux éléments de la réponse immunitaire sont des anticorps.

L'introduction d'un antigène dans l'organisme déclenche une réponse immunitaire qui peut être double : humorale et/ou cellulaire. La réponse immunitaire suppose une connaissance par le système immunitaire de la substance antigénique et la sélection d'un certain nombre de cellules immunologiquement compétentes, aptes à organiser cette réponse.

Schématiquement deux types de cellules interviennent dans la réponse immunologique : les macrophages et les lymphocytes.

Les macrophages sont des cellules issues de la lignée monocytaire, jouant un rôle important dans le déclenchement et aussi dans l'expression des réponses immunitaires, en dehors de toute spécificité antigénique. Ils sont importants dans la digestion de l'antigène et interviennent à plusieurs niveaux :

- Ils sont capables de transformer certaines antigènes pour les rendre reconnaissables par les lymphocytes T et B.
- Ils participent à la réponse immunitaire grâce à des produits de sécrétions actifs sur les lymphocytes T : les prostaglandines E₂ (PGE₂) qui ont un effet suppresseur de la réponse immune ; l'interleukine 1 (IL₁) susceptible d'activer certaines fonctions des cellules T de la façon non spécifique.

Les macrophages reçoivent des informations des lymphocytes T par l'intermédiaire des lymphokines qui leur confèrent une activité cytoplasmique ou suppressive. Ils peuvent être cytotoxiques, capables de tuer spontanément certaines cellules cancéreuses, constituant une fraction des cellules tueuses (Naturel killer). Le message anti génétique libéré par les macrophages est immédiatement capté par les lymphocytes dont les cellules souches se trouvent dans la moelle.

Les lymphocytes représentent le composant spécifique cellulaire du système immunitaire. Cette spécificité leur est conférée par l'existence de récepteurs spécifiques de l'antigène sur leur surface membranaire. On distingue deux

catégories : les lymphocytes T et B, séparés par de multiples sous catégories. Les lymphocytes T sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire qui est à l'origine des processus d'hypersensibilité retardée. Leur différenciation dépend du thymus où leur passage se fait sous l'action de facteurs hormonaux. Ils portent à leur surface des antigènes spécifiques. Ils ne portent, ni, ne secrètent de grandes quantités d'immunoglobulines et, agissent par contacts cellulaires directs. En fonction de leur durée de vie, on distingue : les lymphocytes à courte durée de vie (4 à 5 jours en moyenne) et ceux à longue durée de vie dits lymphocytes mémoires qui jouent un rôle important dans les réponses anamnétiques, lors des rappels. En fonction des antigènes de surface on distingue d'une part les lymphocytes T4 ou CD4 (portant les antigènes de surfaces ou marqueurs de différenciations CD4) à la fonction « *helper* » qui coopère avec les lymphocytes B pour la production d'immunoglobulines. D'autre part, on a les lymphocytes T8 ou CD8 (portant les antigènes de surface ou marqueurs de différenciation CD8) qui comprennent :

-Les lymphocytes T suppresseurs régulant de manière négative la production des immunoglobulines par les lymphocytes B.

-Les lymphocytes T cytotoxiques capables de tuer directement les cellules exprimant des antigènes différents.

-Une troisième catégorie des lymphocytes T est constituée par « Natural Killer », non spécifiques dans leur action.

Lorsqu'ils sont stimulés par l'antigène, les lymphocytes T déclenchent certaines réactions métaboliques et la production de divers médiateurs biologiquement actifs, collectivement appelés lymphokines. Parmi les activateurs de ces lymphokines on peut citer les facteurs de perméabilité capillaire, le facteur chimiotactique, le facteur d'activation des macrophages, le facteur cytotoxique ainsi que l'interféron.

Les lymphocytes B sont uniquement d'origine médullaire chez l'homme. Leur durée de vie est courte, de l'ordre de 4 à 5 jours. Ils prolifèrent sous l'influence des stimulations antigéniques qui induisent la formation

d'anticorps spécifiques. Ils se différencient en plasmocytes hautement spécialisés dans la synthèse et l'excrétion des anticorps. Les plasmocytes secrètent et libèrent selon les cas, les différents types d'anticorps ou immunoglobulines (Ig) : IgM, IgG, IgA, IgD, IgE. Ces immunoglobulines remplissent de nombreuses fonctions de protection dont celles de neutralisation des virus, de lyse ou opsonisation de certains micro-organismes, ce qui permet une phagocytose plus efficace parfois de concert avec le système du complément.

2-1-3. Dynamique de la formation des anticorps

L'injection d'un vaccin pour la première fois entraîne après une période de latence plus ou moins longue, la production d'anticorps à un taux faible. Lors d'un contact ultérieur, avec le même antigène, la réponse est particulièrement rapide et intense ; il s'agit alors d'une réaction anamnétique due à la présence des cellules sensibilisées ayant gardé en mémoire l'antigène.

La réponse primaire : Elle est observée après la 1^{ère} injection vaccinale par opposition aux réactions secondaires qui sont observées lors de la répétition des injections. Schématiquement on peut distinguer trois périodes [45] :

- Une période de latence qui se situe entre l'injection vaccinale et l'apparition des anticorps sériques. Cette période varie entre 24 heures et deux semaines, en fonction du développement du système immunitaire du sujet, ainsi qu'en fonction de la nature, de la forme et de la dose de l'antigène utilisé.
- Une période de croissance qui commence dès la fin de la période de latence. On observe une augmentation exponentielle du taux d'anticorps ; elle atteint son maximum en temps variable, allant de 4 jours à 4 semaines [45].
- Une période de décroissance qui fait suite à la précédente.

Après avoir atteint sa concentration maximale, le taux des anticorps décline d'abord rapidement puis lentement.

Cette période de décroissance est plus ou moins longue ; elle dépend à la fois du taux de synthèse des anticorps et leur dégradation ainsi que de leur quantité et de leur qualité.

La réponse secondaire : la réintroduction de l'antigène après un délai convenable déclenche une réponse de type secondaire, caractérisée à la fois par la rapidité d'apparition des anticorps spécifiques et la quantité importante des anticorps sécrétés, ils sont d'emblée de type IgG. Le taux d'anticorps est atteint en quelques jours. La phase de croissance reste exponentielle et plus rapide, alors que la phase de décroissance est plus prolongée. On note par ailleurs une baisse momentanée du taux des anticorps, suivie d'une autre ascension si la deuxième injection intervient avant la disparition des anticorps induits par la première injection. Les anticorps vont persister beaucoup plus longtemps, parfois indéfiniment.

Le fait important de la réponse secondaire est lié à la présence d'une population de lymphocytes à mémoire qui sont stimulés par la molécule immunogène et se différencient en cellule sécrétrice d'anticorps. Les phénomènes de mémoire immunologiques existent pour les deux types de lymphocytes T et B. La réponse secondaire s'observe avec un maximum d'intensité, lors de stimulations ultérieures, si l'on augmente les doses d'antigènes.

La mémoire immunologique persiste très longtemps même quand la concentration sérique d'anticorps est descendue en dessous du seuil de détection. Elle dépend de la qualité, de la quantité de l'antigène ainsi du rythme des stimulations (rappels).

2-1-4. Les facteurs intervenants dans la réponse vaccinale

L'efficacité d'un vaccin dépend de plusieurs facteurs [45] :

- la présence ou l'absence d'anticorps maternels,
- la nature et la dose d'antigène administrée,
- le mode d'administration,

- l'utilisation ou non d'adjuvants.

D'autres facteurs liés à la l'hôte interviennent parmi lesquels l'âge, la constitution génétique, l'état nutritionnel, la présence d'une pathologie concomitante [45].

Les anticorps présents à la naissance sont essentiellement des IgG d'origine maternelle. Ces anticorps disparaissent chez certains enfants dès 5 mois tandis que chez d'autre, un taux faible peut persister jusqu'à 9 mois, parfois au-delà ; il existe une corrélation entre le titre d'anticorps transmis et sa persistance au cours des premiers mois de la vie et c'est pourquoi l'âge de la vaccination chez l'enfant doit tenir compte de la disparition des anticorps passifs maternels, surtout pour les vaccins vivants atténués. De plus la détermination de cet âge doit se faire en tenant compte d'une part de l'épidémiologie des maladies, de la période de vie où l'enfant y est le plus exposé et la plus ou moins grande aptitude de l'enfant à réagir à la stimulation vaccinale.

La première qualité d'un bon vaccin est d'être fortement antigénique d'où la nécessité pour les laboratoires de production, de procéder à une sélection des souches les plus antigéniques. Par ailleurs, la qualité antigénique des vaccins varie dans une très large mesure selon qu'ils sont constitués de germes vivants atténués ou inactivés.

La dose d'antigène administrée peut influencer la réponse en anticorps, provoquant un état de tolérance spécifique vis-à-vis de ce même antigène lors d'une infection ultérieure.

Le mode de préparation du vaccin est également à prendre en considération, et, selon que l'antigène vaccinal serait à l'état brut ou modifié par absorption sur un adjuvant, la réponse sera différente.

Les injections vaccinales disponibles à l'heure actuelle sont faites à l'épaule ou dans la région sus scapulaire ou à la face externe du bras dans la région deltoïdienne par voie sous cutanée ou dans la fesse par voie intramusculaire. Ces deux sites constituent le mode habituel d'introduction de nombreux

vaccins : coqueluche, diphtérie, poliomyélite, choléra, grippe, rougeole, rubéole entre autres. La voie intradermique est surtout réservée au BCG et utilisable pour les vaccinations anticholérique et antidiphtérique. L'administration de l'antigène par la voie sous-cutanée ou intradermique entraîne une forte réponse immunitaire alors que la voie intraveineuse, surtout à fortes doses n'est pas très immunogène, et peut même induire un état de tolérance. La voie buccale est présentement utilisée pour le vaccin poliomyélitique vivant atténué.

L'immunisation active prophylactique doit avoir des effets de longue durée. Pour des raisons pratiques et économiques, elle doit être obtenue avec un nombre minimal d'injection et, dans certains cas, pour renforcer l'effet immunogène, il faut avoir recours à des moyens particuliers tels les adjuvants que l'on injecte avec l'antigène.

Les adjuvants potentialisent de façon non spécifique les réponses immunitaires, permettant d'obtenir aussi des titres plus élevés d'anticorps avec une quantité plus faible d'antigène et un plus grand nombre de doses. Ils ont une activité immunostimulante sans être immunogène. D'autre part, ils peuvent modifier l'immunogénicité de l'antigène en se fixant passivement sur lui et exercer une activité stimulante sur la prolifération des lymphocytes T et sur les macrophages avec augmentation du pouvoir de phagocytose. Les adjuvants les plus largement utilisés sont les composés d'alumine (l'hydroxyde et le phosphate d'alumine).

2-2. Les différents types de vaccins

2-2-1. Les vaccins traditionnels

a. Les vaccins vivants atténués

Ils dérivent des travaux de Pasteur et sont constitués par des agents qui ont gardé leur pouvoir infectieux mais atténué. L'agent vaccinal se multiplie dans l'organisme du vacciné et c'est l'antigène constitué par la masse de bactéries ou de produits du virus qui induit l'immunité. Ils sont basés sur un compromis entre la capacité de se multiplier, (importante pour leur efficacité) et l'absence de pouvoir pathogène, (essentielle pour leur sécurité). Les réactions secondaires en rapport avec ce type de vaccin peuvent dépendre du degré d'atténuation du vaccin et de la sensibilité individuelle du sujet récepteur. La stabilité des souches utilisées est le facteur essentiel pour la sécurité de l'utilisation de tels vaccins.

On cite comme exemples les vaccins contre la fièvre jaune, la rougeole et la poliomyélite (vaccin oral).

b. Les vaccins tués ou inactivés

Ils sont constitués de virus ou de bactéries cultivés en masse et inactivés par des traitements appropriés (formol, bêta propiolactone, phénol, chaleur, rayons UV...). C'est la quantité d'antigène qui induit l'immunité. C'est l'Anglais WRIGHT qui démontra en 1927 que si l'on injectait une quantité suffisante de germes tués, on pouvait obtenir la production d'anticorps et aussi une résistance de l'organisme à l'infection. Ce principe fut d'abord appliqué à la typhoïde puis au choléra et à la coqueluche [45].

Ces préparations sont inertes et ne peuvent provoquer que de faibles réactions d'intolérance ou d'hypersensibilité ou encore une réaction fébrile temporaire. On a comme exemple le vaccin contre la poliomyélite (vaccin injectable Salk).

c. Les vaccins antitoxiques (anatoxines vacciniques)

Certaines bactéries sécrètent des toxines qui sont responsables de la maladie. Les anticorps produits contre les toxines empêchent l'apparition de la maladie.

Les anatoxines vacciniques sont des toxines inactivées par le formol. Elles ont perdu leur toxicité mais demeurent immunogènes. Lorsqu'elles sont injectées, elles stimulent la production d'anticorps capables de neutraliser les toxines produites par le germe. Ce type de vaccin est utilisé pour le tétanos, la diphtérie et le botulisme.

d. Les vaccins Polysaccharidiques

Les polysaccharides ou polypléides sont des substances que l'on peut extraire de la capsule de certaines bactéries et qui sont immunogènes, provoquant la formation d'anticorps protecteurs.

Les vaccins Polysaccharidiques sont développés à partir de polysaccharides purifiés de la capsule. Plusieurs types capsulaires peuvent être incorporés pour induire l'apparition d'anticorps correspondants aux divers types de bactéries. Les polysaccharides étant très peu immunogènes chez l'enfant de moins de 2 ans, ils sont associés à des protéines porteuses pour renforcer leur activité immunogène ; les vaccins antiméningococcique, et antipneumococcique ; sont les seuls représentants de ce type de vaccin [45].

2-2-2. Les vaccins du génie génétique

L'avènement du génie génétique et son développement spectaculaire dans le dernier quart de siècle ont conduit à de nouvelles perspectives vaccinales. La production d'un vaccin par génie génétique présente l'avantage de produire des vaccins extrêmement purs dont le coût devrait être plus faible et le rythme de production plus rapide que dans le cas des vaccins traditionnels. Ainsi, les techniques de recombinaison génétique ont permis de développer de nouveaux types de vaccins dont [46] : les vaccins « sous unité », les vaccins vivants recombinants, les vaccins à ADN nu, les vaccins de synthèse.

Certains de ces vaccins restent encore du domaine expérimental, avec des résultats relativement satisfaisants, tandis que d'autres sont appliqués dans un but préventif et ont montré leur efficacité sérologique et épidémiologique notamment dans des essais de phase I / II des vaccins VIH.

a. Les vaccins « sous-unité »

Par les techniques de recombinaisons génétiques, on dissèque les gènes. On établit leur séquence, on les modifie par mutagenèse ou on les inactive. Ces techniques permettent de sélectionner un gène, de l'introduire avec les signaux nécessaires à son expression (grâce à des vecteurs appropriés), dans des bactéries, des levures ou des cellules animales en culture qui synthétiseront de grandes quantités de la protéine antigénique correspondante qui, une fois purifiée, sera formulée en vaccin « sous-unité ». C'est ainsi que les vaccins contre l'hépatite B sont constitués d'antigènes de surface du virus (HBs) produit par des levures ou des cellules de mammifères [46].

b. Les vaccins vivants recombinants

Une fois qu'on dispose d'une souche de virus atténuée, on peut non seulement l'utiliser comme vaccin contre la maladie dont elle est responsable à l'état sauvage, mais aussi comme vecteur pour la constitution de vaccins vivants recombinants en lui insérant les gènes étrangers qui codent pour les antigènes contre lesquels on veut induire une réponse immunitaire [47].

Les vecteurs les plus utilisés jusqu'ici pour la conception des vaccins vivants recombinants sont les *poxvirus*, en particulier le virus de la vaccine et ses souches atténuées (souches MVA, NYVAC...), ainsi que les avipox (Fowlpox) et le canay pox [48, 49].

Les vecteurs *pox* ont une propriété remarquable : ils sensibilisent efficacement le système immunitaire lors de l'injection de rappels ultérieurs avec des vaccins sous-unité [46].

D'une manière générale, les vaccins vivants recombinants sont de bons inducteurs de l'immunité cellulaire (réponse de type Th1) mais de moins bons indicateurs d'immunité humorale (Th2) [46]. On a donc imaginé de les

utiliser comme vaccin vivant recombinant pour sensibiliser le système immunitaire et induire une réponse d'immunité cellulaire, et de les faire suivre, dans un deuxième temps, par des rappels avec un vaccin à base d'antigène inerte pour stimuler la réponse humorale. On appelle cette combinaison « prime-boost » (Primo-vaccination rappels) [48].

La vaccination contre le VIH expérimente cette approche avec un canarypox recombinant vivant exprimant divers antigènes du virus, puis des rappels avec un vaccin sous-unité constitué de glycoprotéines d'enveloppe (gp 120) [49].

Des virus autres que les poxvirus peuvent aussi être utilisés comme vecteurs : picornavirus (poliovirus), flavivirus (souche atténuée du virus de la fièvre jaune), alphavirus, parvovirus, adénovirus. Dans l'ensemble, leur capacité d'insertion est beaucoup plus réduite que celle des poxvirus. Les alphavirus (virus de l'encéphalite équine du Vénézuéla) sont intéressants car on sait en dériver des vecteurs défectifs, incapables de former les particules virales et donc dépourvus de pouvoir pathogène mais pourtant capables de répliquer à haut titre leur matériel génétique dans la cellule qu'ils infectent [50].

Ce sont des vecteurs auto-réplicatifs (réplicons) qui amplifient le message dont ils sont porteurs, et montrent, de ce fait une forte capacité d'expression. Dans le monde bactérien, outre les entérobactéries (salmonelles ou shigelles), il faut signaler l'utilisation du BCG et de listéria monocytogènes comme vecteurs.

c. Les vaccins à ADN

A côté des vaccins vivants recombinants, une retombée très spectaculaire du génie génétique dans le domaine des vaccins est la vaccination par ADN [47, 51, 52]. Au lieu de faire appel à des antigènes qu'il faut produire en masse, purifier, contrôler et adjuver, ce procédé permet d'inoculer les plasmides comportant des gènes codant pour les protéines voulues, placés sous le contrôle d'un promoteur approprié (en général, celui du cytomégalovirus)

[46]. Les résultats précliniques obtenus chez la souris avec plusieurs antigènes, notamment ceux du virus de la grippe ont été extrêmement prometteurs [46] ; Cependant l'innocuité, la faisabilité et l'efficacité des vaccins à ADN reste encore à démontrer, même si l'on sait, à nos jours qu'ils provoquent préférentiellement la formation de CTL et la production d'interleukine 2 (IL2) et d'interférons γ ainsi que la synthèse d'anticorps d'isotype IgG₂. Dans le même temps, ils semblent capables d'introduire des effecteurs de la réponse immunitaire cellulaire (Th1) [46].

De nombreux essais sont en cours, utilisant seul en combinaison avec des vaccins vivants recombinants dont ceux à base de vecteurs *pox* [53].

d. Les vaccins de synthèse

La production de la masse antigénique nécessaire à la production d'un vaccin sources habituelles des protéines antigéniques sont des animaux ou des cellules animales ce qui soulève certaines réalités relatives au coût et à la sécurité. La structure de beaucoup de ces antigènes, dont la reconnaissance par l'organisme récepteur induit le processus immunitaire est aujourd'hui connu : les déterminants antigéniques sont de courts segments de chaîne polypeptidique rendus complexes par les repliements et les liaisons qui constituent leur structure secondaire dans l'espace [44]. On nomme ces structures les épitopes. On peut les isoler à partir du virus ou les fabriquer par synthèse biochimique pour la production de vaccins dits de synthèse peptidique. Beaucoup d'espoirs ont été mis dans ce type de vaccin, cependant, on s'est rendu compte qu'il ne suffisait pas de disposer d'un peptide de séquence appropriée pour disposer d'un vaccin : les épitopes continus ont en effet une conformation propre qu'il faut respecter pour respecter leur fonctionnalité immunologique ; les épitopes discontinus ne sont pas reproductibles par un simple enchaînement d'acides aminés. Par ailleurs on n'obtient de bonnes réponses d'anticorps à un épitope donné que si on le combine à un épitope reconnu par les cellules T auxiliaire du système immunitaire. De même, la réponse cellulaire à un épitope de CTL nécessite le plus souvent, qu'on stimule en même temps la réponse T

auxiliaires [46]. Une des applications les plus intéressantes des vaccins de synthèse est leur emploi sous forme de lipopeptides [50]. Ceux-ci sont des peptides de synthèses souvent assez longs (de 30 à 40 acides aminés ou plus), qu'on a prolongé à leur extrémité d'un ou plusieurs chaînes d'acide gras (acide palmitique notamment) liées de façon covalente. Les lipopeptides sont internalisés par les cellules présentant l'antigène et présentés dans le contexte des antigènes d'histocompatibilité (HLA) de classe I. Ce sont donc de très bons inducteurs de réponse CTL.

Des combinaisons ADN/lipopeptides ou vaccins vivants recombinants/lipopeptides ont été conçues et paraissent particulièrement prometteuses. Plusieurs vaccins de ce type seul ou combiné à un vaccin à ADN-nu ou à un vaccin vivant recombinant sont en cours d'essai, notamment dans le cadre de l'immunothérapie active (ou vaccinothérapie).

En effet, l'on a récemment observé que l'injection répétée de vaccins à certains porteurs de maladies chroniques (hépatite) pouvait entraîner l'élimination du virus, ce qui a ouvert la voie à un nouveau champ d'application pour les vaccins. C'est le champ d'application des vaccins thérapeutiques contre le VIH [46].

2-3. Etapes et aspects réglementaires de la recherche vaccinale

La recherche vaccinale se déroule selon un ensemble de processus intégrés au cours desquels de nombreux acteurs des secteurs publics et privés aux compétences diverses, allant des sciences fondamentales à la clinique en passant par l'économie interviennent.

Les activités sont planifiées suivant un programme de recherche préalablement conçu et validé par des autorités compétentes nationales et/ou internationales qui prend en compte toutes les données sociologiques, économiques, scientifiques, technologiques et éthiques utiles à la mise au point de vaccin idéal.

Comme pour tout produit pharmaceutique, le vaccin, lorsqu'il présentera toutes les garanties de sécurité et d'efficacité nécessaires à sa

commercialisation, il devra être homologué puis distribué en fonction des besoins qui ont suscité son développement.

Dans cette partie de notre travail, les différents aspects de la recherche vaccinale que nous ferons ressortir sont :

- la recherche et le développement
- l'évaluation
- l'homologation
- l'éthique

2-3-1. La recherche et le développement

a. La recherche fondamentale [116]

C'est l'étape de génération de l'idée et de conception du vaccin. A partir des sciences fondamentales et au moyen d'instrument de laboratoire conformes aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL), les chercheurs explorent les voies possibles pour la mise au point du vaccin.

Des centaines de scientifiques des universités, des instituts de recherche, des firmes pharmaceutiques animent cette étape en s'organisant en réseaux ou non.

A la fin, après explorations de nombreux concepts et approches, seul un petit nombre sera admis pour l'étape suivante, celle du développement pré clinique.

b. Le développement préclinique

Cette étape consiste en des tests sur des cultures de cellules puis des animaux. Les concepts, devenus des candidat-vaccins sont administrés aux animaux en vue de vérifier s'ils sont sécuritaires et immunogènes (**Tableau I**). Le développement préclinique est l'étape des études pharmacologiques chez l'animal en utilisant des modèles adaptés (modèles animaux).

TABLEAU I : Résumé des études précliniques de sécurité recommandées au cours du développement d'un nouveau vaccin.

- *Etude de la tolérance locale et évaluation de l'hypersensibilité
- *Etude de la fonction immune : production d'anticorps spécifiques et non spécifiques, réponses immunes à médiation cellulaire.
- *Tolérance locale et distribution à partir du site d'injection
- *Evaluation de la toxicité liée à l'adjuvant (avec ou sans anticorps)
- *Etude de toxicité à doses multiples
- *Etude de la toxicité sur le développement (dans le cas où le vaccin devrait être administré pendant la grossesse)
- *Etude de « challenge » pour évaluer la protection contre l'infection
- *Etudes diverses adaptées aux circonstances :
 - interactions médicamenteuse
 - sensibilité de populations particulières
 - paramètres pharmacocinétique
 - sécurité sur un model adéquat d'infection chez l'animal
 - sécurité sur un model adéquat d'infection chez l'animal

Source : Bussièrès et coll. – 1995 [51].

Les informations obtenues dans cette étape doivent permettre d'améliorer le ou les candidats-vaccins et préparer le terrain pour la tenue des essais cliniques chez l'homme. C'est pourquoi, les exigences réglementaires et les structures de contrôle liées à cette étape font état d'un certain nombre de recommandations contenues dans les documents suivants [52] :

-« Note for guidance on preclinical surety évaluation of biotechnology derived pharmaceuticals » CPMP/ICM/302/95, qui englobe les produits de diagnostic à visée thérapeutique et prophylactique.

-« Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines » CPMP/465/95, qui reconnaît une spécificité à l'évolution du vaccin.

-« Note for guidance on pharmacological and biological aspects of combines Vaccines » CPMP/477/97, qui donne une définition consensuelle au terme « combines » et met en exergue l'existence d'interférences immunologiques (compétition antigénique, effet adjuvant, suppression épi-topique, altération de l'effet adjuvant).

Lorsque cette étape implique de nombreux candidat-vaccins, seuls les plus prometteurs dont l'efficacité est jugée acceptable selon des critères épidémiologiques et scientifiques seront admis pour le développement clinique.

c. Le développement clinique

Il se déroule traditionnellement en trois phases :

-La phase I consiste à l'étude de la tolérance locale et symétrique (effets indésirables). Elle initie les études préliminaires de l'immunogénicité chez l'homme.

-La phase II recueille les données de sécurité dose/efficacité (challenge) dans la population cible.

- Phase III est celle de la recherche d'efficacité en tant réel (protection).

-La phase IV dite de pharmacovigilance, permet d'affiner la connaissance du nouveau vaccin et de l'adapter ou de le retirer en cas de besoin. Elle intervient après l'homologation et la mise du vaccin sur le marché.

Les résultats des trois premières étapes s'ils sont concluants permettent au candidat-vaccin de devenir un vaccin prêt à l'usage avec la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le tableau II est un résumé de ces différentes étapes.

TABLEAU II : phases des études cliniques pour le développement d'un nouveau médicament.

PHASES	
I	<ul style="list-style-type: none"> - Essais sur un petit nombre de sujets (20 à 30) Evaluation des effets indésirables Evaluation de l'immunogénicité (parfois) Essais de vaccins pédiatriques d'abord chez l'adulte (sécurité)
II	<ul style="list-style-type: none"> - Etudes préliminaires sur l'efficacité biologique - Essais à grande échelle (plus de 100 sujets) - Inclusions concernant si possible la population cible - Etude de l'augmentation de dose, de l'immunogénicité, du rôle des adjuvants et suite de la documentation sur la sécurité - Utilisation de « challenge » si possible - Définition de la formulation et de la dose
III	<ul style="list-style-type: none"> - Essais à grande échelle (plusieurs centaines à plusieurs milliers de sujets) - Détermination de l'efficacité : essai « pivotal » randomisé en double-aveugle avec groupe témoin
IV	<ul style="list-style-type: none"> - Etude post commerciale : surveillance de la sécurité et des effets secondaires

Source : Kopecko – 1997 [55]

2-3-2. L'évaluation

Les étapes du développement clinique et préclinique sont dans le cadre d'une évaluation rigoureuse et objective que plus personne ne conteste même si d'importantes difficultés méthodologiques et parfois éthiques existent.

a. L'évaluation préclinique

Selon Bussièrès et coll., [53] les aspects les plus sensibles touchant à l'évaluation dans le cadre de l'évaluation préclinique des vaccins concernent

le choix de la souche de référence et les modèles animaux. En effet l'identification d'une souche de référence non seulement pour l'évaluation chez l'animal mais également pour les tests réalisés chez l'homme est un problème majeur. Une souche de laboratoire sur laquelle ont été réalisées les études de recherche a l'avantage d'être « standardisée » mais elle risque de ne plus être représentative de la souche sauvage et donc de la pathologie cas du VIH) [53]. Un autre problème majeur est l'existence de nombreux sérotypes. Il se pose alors le problème de validation de ces souches.

Une attitude pragmatique de résolution de telles difficultés consiste en la vérification de l'efficacité *in vitro* et *in vivo* sur des souches sauvages, différentes le plus souvent de la souche ayant permis la sélection du candidat-vaccin [55].

Les tests réalisés chez l'animal constituent le passage obligé pour l'évaluation d'effets toxiques. Ils permettent en général de bien appréhender l'efficacité potentielle d'un candidat-vaccin. La difficulté consiste à trouver un modèle animal pertinent.

Le singe (chimpanzé), modèle idéal du point de vue immunologique n'est que très faiblement accessible. En dehors de quelques espèces de petits singes, il ne reste que la souris, le rat et le lapin pour lesquels les outils d'investigation immunologiques existent.

b. L'évaluation clinique

C'est la phase III du développement clinique qui constitue l'étape cruciale de l'évaluation du médicament en général. Elle est fondée sur quatre(4) principes essentiels : la comparaison du groupe traité à un groupe témoin, le test statique, le tirage au sort (randomisation) et les procédures à l'aveugle (simple et double aveugle) [56].

D'autre part, quelques aspects critiques de l'évaluation clinique sont à souligner :

-les marqueurs cliniques biologiques permettant l'évaluation de l'efficacité protectrice ne sont pas toujours très bien déterminés pour un nouveau vaccin en particulier au début des essais cliniques. Par exemple pour une approche vaccinale thérapeutique comme celle du cancer, les critères

d'efficacité sont nuancés et ne peuvent être réduits en toute première évaluation au seul taux de survie comme c'est le cas avec la chimiothérapie. L'appréciation d'efficacité en terme de réponse immunitaire est délicate.

-Les critères d'efficacité doivent être plus clairement énoncés pour permettre une interprétation /évaluation comparative.

-Concernant les aspects sécuritaires, tout développement de produit comporte un risque qui peut être plus ou moins identifié, tout en reconnaissant que les méthodes d'évaluations peuvent ne pas être suffisamment performantes pour mettre en évidence un risque potentiel.

La gestion du risque fait partie de la recherche vaccinale. Cependant, de nombreux encadrements réglementaires existent pour assurer la sécurité avec, tout particulièrement un regard attentif sur le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC) et des bonnes pratiques de fabrication (BPF).

-Quant aux aspects éthiques, l'intérêt scientifique ne doit pas occulter le fait qu'il doit exister un intérêt thérapeutique pour l'individu lors de la progression des étapes cliniques.

Evaluer l'efficacité des médicaments est une tâche ardue utilisant une machinerie appropriée qui, même si elle a déjà fait ses preuves laisse transparaître des difficultés d'ordre méthodologique et parfois éthique. Ces difficultés sont nettement amplifiées dans le cas du VIH/SIDA.

2-3-3. L'homologation

Lorsque les promoteurs d'un nouveau vaccin estiment avoir recueilli suffisamment d'arguments en faveur de sa commercialisation, ils déposent auprès des autorités compétentes un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ce dossier doit apporter la preuve scientifique de l'efficacité du vaccin, de la bonne tolérance, mais encore satisfaire à toute une série d'obligations d'ordre réglementaire et administratif.

Les structures de délivrance des AMM sont constituées de personnalités compétentes de la pharmacie, de la toxicologie, de la pharmacologie, de la clinique.

Parmi ces structures on cite la « Food and drug administration » (FDA) aux Etats-Unis, l'Agence du médicament en France, la direction de la pharmacie et du médicament au Mali.

La délivrance d'une AMM prend en compte un certain nombre d'éléments dont le rapport efficacité / tolérance ou bénéfice / risque et, la gravité de la maladie que le vaccin a pour cible.

Ainsi, une probabilité d'obtenir de bons résultats avec un vaccin contre une infection aussi dévastatrice que le VIH/SIDA pourrait autoriser la mise sur le marché d'un vaccin bien que ses effets délétères soient connus. Un tel produit sera particulièrement suivi dans le cadre des études de phase IV.

L'AMM ouvre les portes à la commercialisation du vaccin et à sa distribution éventuelle dans un cadre de politique sanitaire national et / ou international avec ou sans la participation des acteurs de la lutte contre la maladie contre laquelle le plan de mise au point du vaccin a été élaboré.

2-3-4. Aspects éthiques

L'exigence de qualité, d'efficacité, de sécurité liée aux vaccins, ainsi que la part d'inconnu et de problèmes de conscience liée à l'expérimentation chez l'homme et chez l'animal ont fait de l'éthique une question qui doit être débattue au cours du processus de recherche vaccinale.

La mise au point d'un vaccin dans le cadre de la recherche doit être guidée par deux principes éthiques.

Le premier, d'ordre scientifique exige l'objectivité et l'honnêteté dans la démarche avec pour orientation des normes pour finaliser des résultats précis et reproductibles.

Le second, d'ordre médical a pour but le maintien et le rétablissement de la santé ainsi que le respect et le bien-être de l'individu.

L'acte de naissance du mouvement d'éthique fut signé en 1947 par le tribunal de Nuremberg avec le code du même nom [57].

Le code de Nuremberg autorisait l'expérimentation chez l'homme mais l'assortissait de dix conditions fortes dont la première était l'obligation du

consentement. D'autres textes vinrent compléter ce code parmi lesquels la déclaration de Helsinki qui introduisait la notion de comités d'éthique.

En 1983, un décret autorisait en France un comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. Ce comité d'éthique, dans un avis abordant la question des problèmes éthiques posés par les essais de nouveaux traitements chez l'homme postulat qu'il est contraire à l'éthique d'administrer un traitement dont on ne sait alors qu'on pourrait le savoir s'il est le meilleur, s'il est efficace et s'il n'est pas nocif [57]. Il proclama le « devoir d'essai » puis déclara par la suite que le recours aux volontaires sains et au tirage au sort dans les phases d'essais cliniques (respectivement I et III) n'étaient conformes à l'éthique qu'à condition de respecter un certain nombre de conditions, dont les cinq essentielles sont :

-avant tout passage à l'essai chez l'homme, obtenir les

pré-requis suffisants in vitro et sur l'animal.

- s'assurer de la valeur scientifique du projet : « tout ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique ».

- le bilan prévisionnel bénéfique / risque doit être satisfaisant aussi bien pour les volontaires sains que pour les malades participants aux essais.

- obtenir l'avis favorable d'un comité indépendant d'éthique, national, hospitalier ou autre. Ces conditions doivent être examinées l'une après l'autre.

Au Mali, le Comité National d'éthique pour la Santé et les Sciences de la vie (CNESS) a vu le jour le 22 avril 2002 [58]. C'est un organe consultatif dont la mission est de donner des avis sur des problèmes éthiques soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la médecine, de la pharmacie, de la biologie, de la santé et des autres sciences de la vie [58].

▪ **Chronologie des Vaccins anti-VIH**

1980 SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

Monde

- Etats-Unis : le professeur Robert Gallo et son équipe (National Cancer Institute) découvrent le 1er rétrovirus humain appelé Human T Cell Leukemia Virus (HTLV-I).
- Etats-Unis : au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Los Angeles, cinq malades homosexuels présentent des signes cliniques d'amaigrissement, de mycose, de fièvre, de candidose buccale et de pneumonie. Cette observation surprend parce que ce type d'infection est dite opportuniste (ne survient que quand le système immunitaire est affaibli). Ils ont une quantité anormalement basse des lymphocytes T4 dans le sang.

1981 SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

Monde

- 5 juin : après avoir reçu les dossiers médicaux des cinq malades homosexuels, décédés peu de temps avant, l'agence fédérale des « Center Of Disease Control » (Centres de Contrôle des Maladies dit CDC) - basée à Atlanta (Etats-Unis)- diffuse dans son bulletin Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), une alerte. Elle dresse, en moins de 15 jours, un bilan alarmant au sujet de 31 malades homosexuels.
- 3 juillet : suite aux 1ers cas détectés, le quotidien américain le New York Times publie un article. De son côté le MMWR publie un article sur le sarcome de Kaposi et la pneumonie à pneumocystose chez les homosexuels.
- décembre : en Afrique centrale, localisation d'un foyer épidémique dans la région des Grands Lacs, et ce, à partir d'observations faites sur des malades d'origine africaine séjournant dans des hôpitaux de Bruxelles et de Paris.
- 30 décembre : un article intitulé « qu'est-ce qui déprime l'immunité des homosexuels masculins ? » est publié dans le Quotidien du médecin.

France

- juin : 1er cas détecté d'une pathologie inconnue ; Willy Rozenbaum, chef de clinique assistant à l'Hôpital Claude Bernard (Paris), soigne un steward homosexuel pour une affection pulmonaire.
- décembre : 17 cas de Sida recensés.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde et France

- août : les acronymes* AIDS en anglais (Acquired ImunoDeficiency Syndrome) et SIDA en français (Syndrome de l'Immunodéficience Acquise) sont adoptés. (mots fabriqués avec les initiales de plusieurs mots).
- les premières études sur l'Immunodéficience Acquise montrent que cette affection se transmet par voie sexuelle et sanguine et qu'elle ne frappe pas que les homosexuels.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

Monde

- Etats-Unis : un mouvement associatif sans précédent se constitue dans le milieu homosexuel, et ce, dans la plupart des grandes villes (Gay Men's Health Crises de New York,...).

France

- 5 mai : création de l'Association des Médecins Gays (AMG), qui mit en place peu de temps après une permanence téléphonique.
- peu de militants homosexuels se mobilisent pour éviter l'épidémie, et ce, jusqu'en 1984.

INSTITUTIONS

France

- signature d'une convention entre une équipe de chercheurs et le Ministère de la Santé.

ACTIONS DE PREVENTION

France

- janvier : 1er article sur le Sida paru dans l'hebdomadaire homosexuel Gai Pied.

1982 SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

Monde

- Etats-Unis : à Denver, 1 cas de Sida déclaré démontre que cette maladie ne touche pas que les homosexuels et les toxicomanes (un père de famille qui a la particularité d'être hémophile). Les risques de transmission par le sang ou ses dérivés sont dès lors identifiés.
- Etats-Unis : 99 décès sur les 251 malades touchés par le Sida .

France

- 6 médecins français publient, dans la revue anglaise The Lancet, un article sur les infections opportunistes multiples détectées chez un malade homosexuel.
- 27 mars : les Journaux Télévisés de 20h font référence pour la première fois au « mal des homosexuels ».
- 24 juillet : le quotidien Le Figaro s'inquiète « 11 cas en France d'une maladie à laquelle on n'a pas de envie de donner un nom ».
- 48 cas de Sida recensés.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde

- Etats-Unis : le Professeur Robert Gallo, de l'Institut National du Cancer, émet l'hypothèse sur l'origine virale du Sida.

France

- mars-avril : des médecins, dont Willy Rozenbaum et Jacques Leibowitz, mettent en place un "Groupe de Travail et d'alerte Français sur le Sida dit GTFS" (en relation avec 150 médecins) qui va recenser 29 cas dont le plus ancien, diagnostiqué en 1974.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

Monde

- Grande-Bretagne (Angleterre) : création de l'association TERENCE HIGGINS TRUST.

INSTITUTIONS

France

- 15 février : le député Jacques Godfrain interpelle Jack Ralite, Ministre de la Santé, suite à un article paru dans le quotidien Le Monde au sujet du développement aux Etats-Unis d'un certain nombre d'infections.

AVANCEES SOCIALES

France

- 4 août : dépénalisation de l'homosexualité. La majorité sexuelle est portée à 15 ans pour les relations hétérosexuelles et homosexuelles.

ACTIONS DE PREVENTION

France

- 24 et 25 avril : 1er séminaire autour du Sida, organisé à Paris par l'Association des Médecins Gais (AMG).

1983 SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

Monde

- 3000 personnes atteintes du Sida.

France

- la presse se déchaîne en parlant du Sida comme un « cancer gay ».
- le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) utilise la dénomination "Sida".

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde

- janvier : la loi appelée "Orphan Drug Act" est adoptée aux Etats-Unis Elle encourage la recherche thérapeutique sur des pathologies rares, grâce à des abattements fiscaux et à la protection des brevets.
- automne : l'activité antirétrovirale de l'AZT (AZidodéoxythymidine) est mise en évidence par le Docteur Samuel Broder.

France

- 20 mai : le Professeur Luc Montagnier de l'Institut Pasteur en France (assisté de Françoise Barré-Sinoussi et de Jean-Claude Chermann) et une équipe de chercheurs de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (Willy Rozenbaum, Françoise Brun-Vezinet ; Christine Rouzioux) découvrent l'agent responsable du Sida : Lymphadenopathy Associated Virus (LAV) appelé VIH-1, à partir d'un ganglion prélevé sur un patient du professeur Marc Gentilini (Chef de Service, Hôpital Salpêtrière).
- mise au point du premier test de dépistage ELISA.
- les épidémiologistes et la presse commencent à parler de groupes particulièrement exposés : le club des quatre H (homosexuels, héroïnomanes, haïtiens, hémophiles). Cette règle va s'imposer dans tous les

esprits comme vérité absolue. Aux Etats-Unis, on parlera même de 5 H, avec les Hookers – prostitué(e)s.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

France

- automne : sous l'impulsion de Patrice Meyer, la première association de lutte contre le Sida, Vaincre le sida (VLS), voit le jour ; avec pour champ d'actions l'information et les soins à domicile auprès des malades.

INSTITUTIONS

France

- 20 juin : la Direction Générale de la Santé (DGS), dans un courrier adressé aux centres de transfusions sanguines, demande que l'on exclue du don de sang les groupes principalement exposés (le club des quatre H). Cependant cette directive a été négligée (non édition au Journal Officiel) et aurait dû faire cesser les collectes de sang en prison, du fait de la présence d'un très grand nombre de détenus toxicomanes.

- octobre : plusieurs laboratoires réussissent à maîtriser la technique de pasteurisation par chauffage permettant de rendre sains les produits sanguins destinés aux hémophiles et proposent par la suite au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) leurs services.

ACTIONS DE PREVENTION

France

- l'hebdomadaire homosexuel Gai Pied consacre, avec le peu d'informations existantes, un dossier sur le Sida.

- juin : 1ère édition de la brochure « Gais à votre santé », éditée par l'association des Médecins Gais (AMG).

- août : le Professeur Luc Montagnier écrit à Pierre Mauroy, Premier Ministre, afin d'obtenir des crédits pour développer des tests de dépistage à grande échelle.

1984 SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

Monde

- octobre : le CDC d'Atlanta (Etats-Unis) souligne dans une note internationale (transmise à l'ensemble des centres de transfusions du monde) la nécessité de n'utiliser que des produits sanguins chauffés lors de transfusions.

France

- 24 juillet : dans un article, le quotidien Le Figaro s'inquiète et signale 11 cas d'une nouvelle maladie à laquelle on n'a pas envie de donner de nom.

- des lots de sang contaminés sont distribués, alors même que les responsables du Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) avaient été informés par plusieurs laboratoires et par le CDC d'Atlanta que la pasteurisation par chauffage permettait de rendre sain les prélèvements sanguins.

- le Sida n'est plus traité uniquement sur le plan médical, mais traverse les différentes rubriques journalistiques : reportages, interviews de personnalités, dossiers de sociétés.

- 300 cas de Sida recensés

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde

- avril : le Professeur Robert Gallo expose ses travaux autour d'un virus appelé HTLV -III, que lui et ses équipes de l'Institut du Cancer Américain ont isolé en 1983. C'est le début d'une grande polémique au sujet de la paternité de la découverte du virus.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

Monde

- Etats-Unis : Mathilde Krim fonde l'AMFAR, 1ère fondation pour la recherche sur le Sida.

France

- décembre : sous l'impulsion de Daniel Defert (sociologue), de Jean Florian Mettetal (médecin) et de Frédéric Edelman (journaliste), création de l'association Aides.

1985 SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

France

- 14 juin : la presse s'inquiète du non avancé du « dossier du dépistage obligatoire ». Celui ci reste en plan sur le bureau du Ministre de la Santé.

- 1er août : le Ministre de la Santé décide du criblage systématique du sang destiné aux transfusions et à la fabrication des produits sanguins pour les hémophiles.

- prise de conscience tardive que le nombre de contaminés est très élevé.

- 573 cas de Sida recensés et environ 30000 personnes séropositives au Virus du Sida (nommé officiellement au niveau mondial VIH à partir de 1986).

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde

- les revues scientifiques, Cell puis Nature, confirment qu'il s'agit d'un seul et unique virus : les deux équipes de chercheurs ayant réussi à cloner et séquencer le génome du virus.

- février : sans attendre les résultats définitifs de l'étude en cours, les autorités sanitaires américaines annoncent que l'AZT –AZidodéoxythymidine

– (traitement initialement utilisé comme anticancéreux) sera administrée à plusieurs milliers de malades du Sida. C'est une 1^{ère} lueur d'espoir pour les malades.

France

- 23 juillet : Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des tests de dépistage développés par des laboratoires américains.

- novembre : en collaboration avec les chercheurs et médecins de l'Hôpital Claude Bernard de Paris et l'Hôpital Ega Moniz de Lisbonne, le Professeur Luc Montagnier découvre un nouveau virus appelé VIH-2. Ce virus présente des ressemblances au VIH-1, et est principalement localisé en Afrique.

- mise au point et diffusion des premiers tests de dépistage, par les équipes des Professeurs Luc Montagnier et Robert Gallo.

- Rock Hudson arrive en France pour suivre un traitement.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

France

- novembre : sous l'impulsion de Line Renaud, 1^{ère} émission TV ; les artistes se réunissent au sein de l'Association des Artistes Contre le Sida (AACS), qui aura pour mission de récolter des fonds et de les redistribuer aux autres associations.

- novembre : des médecins, des journalistes, des juristes se réunissent autour des docteurs Marcel Arrouy et Daniel Vittecoq pour fonder l'association Association de Recherche, de Communication et d'Action pour le Traitement du Sida (Arcat-Sida).

- création de l'Association de Lutte contre le Sida (ALS), 1^{ère} association de lutte contre le Sida créée à Lyon. ALS agit sur le terrain de la prévention du VIH et du soutien aux personnes touchées par le Sida.

INSTITUTIONS

Monde

- avril : 1ère conférence internationale sur le Sida, à Atlanta (Etats-Unis). Elle a réuni 3 000 participants.
- novembre : colloque international sur le Sida en Afrique, organisé à Bruxelles (Belgique).

France

- 9 mai : réunion interministérielle axée sur la question « faut-il instaurer un dépistage obligatoire pour tous les dons du sang ? ».
- 19 juin : Laurent Fabius, Premier Ministre, annonce à l'Assemblée Nationale le dépistage obligatoire sur tous les dons du sang.
- septembre : à l'initiative de Willy Rozenbaum, création du 1er réseau Ville-Hôpital à Paris.
- 1er octobre : application de la directive concernant le traitement des hémophiles ; seuls les produits sanguins préalablement chauffés (permettant d'inactiver le virus) seront désormais pris en charge par l'assurance maladie.

ACTIONS DE PREVENTION

France

- février : Aides assure une permanence téléphonique. Celle-ci donnera naissance quelques années plus tard (1990) à Sida Info Service.
- mars : en partenariat avec l'hebdomadaire homosexuel Gai Pied, Aides réalise les 1ers documents d'information en direction des homosexuels.

AVANCEES SOCIALES

France

- sous l'impulsion d'Aides, de Médecins du Monde et avec le soutien de l'OMS, 1^{ère} déclaration universelle des droits et des malades du Sida et des séropositifs.

1986

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

France

- juin : déclaration obligatoire des cas de Sida (non nominatif).
- l'hebdomadaire le Nouvel Observateur publie un article « Mon Sida » par le philosophe Jean Aron.
- 1221 cas de Sida recensés.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde

- la communauté scientifique adopte le nom de HIV en anglais (Human ImmunoDeficiency) et de VIH en français (Virus de l'ImmunoDéficiency humaine) qui remplacent les nominations LAV et HTLV III.
- il est démontré que les anticorps, développés par les personnes contaminées, n'interrompent pas l'évolution du VIH.
- l'AZT (AZidodéoxythymidine) utilisée dans la thérapie se révèle coûteuse et extrêmement toxique. En effet, on doit recourir à des transfusions sanguines très fréquentes.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

France

- 16 décembre : création de l'Association des Jeunes Contre le Sida (AJCS).

- création de l'association Aparts, qui met à la disposition des personnes séropositives au VIH et en situation précaire, des Appartements de Coordination Thérapeutique (ACT).

INSTITUTIONS

Monde

- juin : 2ème conférence internationale sur le Sida, organisée à Paris.

ACTIONS DE PREVENTION

France

- février : 1er gala de charité au profit de la lutte contre le Sida, organisé à l'Opéra de Paris.

AVANCEES SOCIALES

France

- décembre : le Sida est reconnu comme une maladie Affection longue durée qui nécessite un traitement prolongé et coûteux. Les soins liés au Sida sont pris en charge à 100 % par la Sécurité sociale.

1987

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

France

- 3037 cas de Sida recensés.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde

- mars : sous l'impulsion de l'administration Reagan (Etats-Unis) et du gouvernement Chirac (France), un accord est signé entre les deux instituts d'origine des Professeurs Luc Montagnier et Robert Gallo, concernant la paternité de la découverte du VIH et de ses royalties.

France

- mars : l'AZT (AZidodéoxythymidine) devient le premier antirétrovirale anti-VIH à obtenir une Autorisation de Mise en vente sur le Marché français.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

Monde

- mars: creation d'Act Up (Aids Coalition To Unleash Power) New York (Etats-Unis) par Larry Kramer .

France

- création, dans le 18ème arrondissement de Paris, de l'association Espoir Goutte d'Or (EGO), réseau d'entraide et de prévention (toxicomanies, vih-sida, hépatites...) auprès des toxicomanes et des personnes séropositives au VIH.

- sous l'impulsion de militants de Aides, création de l'association Santé Plaisir Gay (SPG).

INSTITUTIONS

Monde

- février : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) crée le Global Programme on AIDS (GPA), sous la Présidence de Jonathan Mann.

- juin : 3ème conférence internationale sur le Sida, organisée à Washington (États-Unis).

France

- février : sous l'égide du Ministère de la Santé, création des onze 1ers Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine (CISIH).

ACTIONS DE PREVENTION

France

- 27 janvier : sous l'impulsion de Michèle Barzach, Ministre de la Santé, la loi de 1920 (interdisant la publicité sur les moyens de contraception) est abrogée. La publicité pour les préservatifs est enfin autorisée.
- avril : 1ère campagne de prévention TV coréalisée par Aides et le Comité Français d'Education pour la Santé (CFES): "Le Sida, il ne passera pas par moi."
- mai : développement d'une prévention auprès des usagers de drogues (vente libre de seringues dans les pharmacies, kits de prévention, traitements de substitution, services d'accueil).
- septembre : Médecins du Monde ouvre la 1ère Consultation de Dépistage Anonyme et Gratuite (CDAG). Cette initiative sera reprise, par la suite, par les pouvoirs publics quelques mois après.

AVANCEES SOCIALES

France

- 10 juillet : création de l'Association de Gestion du Fond pour l'Insertion Professionnelle des Personnes Handicapées (AGEFIPH). Ce fond, financé par les entreprises qui choisissent de payer la contribution volontaire, a pour but de favoriser l'accès et le maintien dans l'emploi des personnes handicapées.

1988

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

France

- 4211 cas de Sida recensé (au 30 juin).

RECHERCHES, TRAITEMENTS

France

- 20 décembre : instauration législative des 1ers comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche médicale.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

Monde

- à l'initiative du Professeur Marc Gentilini, création de l'Organisme Pan Africaine de Lutte contre le Sida (OPALS) composé de médecins, de professionnels de santé mais aussi de personnes séropositives au VIH. Cet organisme a pour mission de prendre en charge médicalement et du point de vue psychosocial des patients vivant en Afrique.

- création d'Aides Fédération, regroupant 25 comités en France.

INSTITUTIONS

Monde

- juin : 4ème conférence internationale sur le Sida, organisée à Stockholm (Suède).
- 1er décembre : 1ère journée mondiale de lutte contre le Sida à l'initiative de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

France

- janvier : par une circulaire ministérielle, création des Centres d'Information et de Dépistage Anonyme et Gratuit (CIDAG).
- octobre : le rapport Got préconise la création d'un nouveau dispositif institutionnel de lutte contre le Sida.

ACTIONS DE PREVENTION

France

- campagne de prévention "Aujourd'hui les préservatifs préservent de tout, même du ridicule."

1989

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

France

- 8025 cas de Sida recensé.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde

- 138 souches différentes de VIH recensées.

France

- janvier : essai thérapeutique franco-britannique baptisé "Concorde". Il vise à évaluer l'efficacité de l'AZT (AZidodéoxythymidine) chez les personnes atteintes par le VIH et au stade asymptomatique.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

France

- création des associations Act Up Paris (juillet), du Centre Régional d'Information et de Prévention contre le Sida Paris (CRIPS Paris) et du Patchwork des noms. Cette dernière association a pour mission de soutenir les personnes endeuillées par le Sida, permettant aux proches des victimes d'effectuer un travail collectif de deuil à travers la réalisation de panneaux de tissu qui symbolisent la mémoire d'une personne disparue.

- création de l'association Free Anglo-American Counselling Treatment Support dit FACTS qui a pour mission de développer et d'offrir un soutien et un conseil aux personnes atteintes par le VIH, en langue étrangère (en l'occurrence en Anglais).

INSTITUTIONS

Monde

- mai : 5ème conférence internationale sur le Sida, organisée à Montréal (Canada) : pour la 1^{ère} fois, participation de malades à un congrès médical.
- 1er décembre : 2ème journée mondiale de lutte contre le Sida (les Jeunes).

France

- février : suite au rapport Got, Claude Evin - Ministre de la Santé - crée le Conseil National du Sida (CNS) et l'Agence Française de Lutte contre le Sida (AFLS).
- mai : suite au rapport Got, création de l'Agence Nationale de Recherche contre le Sida (ANRS) ; Groupement d'Intérêt Public auquel participe le ministère de la Recherche, l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), l'Institut Pasteur et le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS). Cette nouvelle structure a pour mission de développer et de financer la recherche sur le Sida.

ACTIONS DE PREVENTION

France

- circulaire ministérielle autorisant la prévention du Sida à l'école.
- AFLS réalise en partenariat avec Aides et Santé Plaisir Gay (SPG), la 1ère brochure institutionnelle de prévention en direction des homosexuels.

1990

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

Monde

- 1 million de malades du Sida estimé dans le monde.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

France

- 1ers essais thérapeutiques avec la DiDanosIne ou DDI.
- idée d'associer plusieurs molécules thérapeutiques afin de bloquer la multiplication du virus.
- juin : rapport Dormont ; consensus sur les modalités d'utilisation de l'AZT (AZidodéoxythymidine) et des thérapeutiques prophylactiques de la pneumocystose chez les séropositifs asymptomatiques.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

France

- 19 juin : création du Syndicat Nationale des Entreprises Gaies (SNEG).
- créations des associations Solidarité Enfants Sida dit Sol en Si (août), Dessine-moi un mouton, les Sœurs de la Perpétuelle Indulgence.
- 13 novembre : l'association et la ligne téléphonique Sida Info Service - 05 36 66 36 - voit le jour grâce à Pierre Kneip (militant d'Aides). Quelques années plus tard, le numéro national devient le 0 800 840 800 (numéro gratuit depuis un poste fixe).
- création de l'association Diagonale Ile de France, qui a pour objectif d'aider les personnes atteintes du Sida, notamment en leur trouvant un hébergement dans un environnement médical adapté.

INSTITUTIONS

France

- création de l'Equipe Mobile d'Information et de Prévention Sida dit EMIPS, qui a pour mission d'agir dans Paris. Cette structure de la Ville de Paris s'est peu à peu ouverte aux missions d'éducation à la Santé de façon générale dans un but de prévention des conduites à risques notamment auprès des

adolescents. Elle deviendra par la suite l'Equipe Mobile d'information et de Prévention Santé.

Monde

- mars : démission du directeur du Programme mondial de lutte contre le Sida (GPA) de l'OMS.

- juin : 6ème conférence internationale sur le Sida, organisée à San Francisco (Etats-Unis).

Celle-ci est officiellement boycottée par la France en raison de la nécessité pour les séropositifs au VIH de demander un visa spécial, auprès du service de l'immigration des Etats-Unis.

- 1er décembre : 3ème journée mondiale de lutte contre le Sida (les Femmes).

ACTIONS DE PREVENTION

Monde

- Etats-Unis et dans quelques pays européens: le préservatif féminin est disponible à la vente.

France

- mars : 1ers États généraux de la séropositivité, réunissant plusieurs centaines de personnes vivant avec le VIH et leurs proches au Bataclan (Paris).

AVANCEES SOCIALES

France

- mai : 1ère proposition de loi déposée au Sénat par Jean-Luc Mélançon qui proposait "un partenariat civil". Elle ne sera finalement pas discutée.

- juin : prise en charge à 100% des frais médicaux pour les séropositifs au VIH ayant moins de 350 CD4/mm³ ou justifiables d'un traitement coûteux.

- 12 juillet : loi relative à la protection des personnes contre les discriminations en raison de leur état de santé ou de leur handicap.

1991

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

Monde

- Magic Johnson, basketteur américain, annonce sa séropositivité au VIH et joue un rôle courageux dans la manière de voir le malade.

France

- 20 novembre : présentée par Jean-Marie Cavada, émission spéciale de « La marche du siècle » (FR3) autour du thème « Transfusion sanguine : l'urgence de vérité ».

- 20165 malades du Sida recensés.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde

- mai : le Professeur Robert Gallo reconnaît que sa découverte est le fait d'une "contamination" dans un envoi de l'Institut Pasteur en septembre 1983.

France

- 8 décembre : loi relative au système des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) ; des milliers de patients peuvent bénéficier de médicaments avant leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

MOUVEMENT ASSOCIATIF

Monde

- création de l'European AIDS Treatment Group (EATG), collectif regroupant des associations de plus 29 pays.

France

- création par un petit groupe de séropositifs au VIH, de l'association Actions Traitements.
- des épidémiologistes, infectiologues, virologues, chirurgiens, médecins du travail, infirmiers... se réunissent et fondent le Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition des Soignants aux agents infectieux (GERES). Ce groupe a pour mission d'assurer la sécurité des professionnels de santé en réduisant le nombre d'Accidents d'Exposition au Sang (AES).
- création de l'association COMMENT DIRE qui se consacre au développement du counseling en France et au niveau international, plus particulièrement dans le domaine de la santé.

INSTITUTIONS

Monde

- juin : 7ème conférence internationale sur le Sida, organisée à Florence (Italie). Constat : propagation de l'épidémie.
- 1er décembre : 4ème journée mondiale de lutte contre le Sida (Unissons nos forces).

France

- avril : le directeur du Centre National des Transfusions Sanguines (CNTS) démissionne de ses fonctions suite au scandale du sang contaminé.
- 31 décembre : en créant le Fonds d'Indemnisation des Transfusés et Hémophiles (FITH), le gouvernement décide d'indemniser les hémophiles et les transfusés.
- le gouvernement français renonce à imposer un dépistage obligatoire prénuptial, prénatal et à l'occasion du service militaire.

ACTIONS DE PREVENTION

Monde

- la guerre du Golfe fait rage : les parents, des soldats américains mobilisés, accrochent des rubans jaunes aux portes de leur maison. Symbole de compassion et de solidarité, ce ruban se veut porteur d'espoir, les familles espérant revoir vivants leurs proches.

A l'initiative d'un groupe d'artistes américains le Visual Aids Artists Caucus et de Franck Moore (peintre vivant à New York aux Etats-Unis), le ruban rouge voit le jour avec l'idée que l'on pourrait le porter près du cœur pour symboliser notre solidarité avec les personnes touchées par le VIH et en souvenir des 130000 personnes décédées du Sida. Ce symbole est devenu par la suite le symbole international de la lutte contre le Sida. En France, sa taille a diminué d'année en année, passant du gros ruban au tout petit pin's voire ne plus être à la mode...curieuse coïncidence de solidarité... alors que les traitements arrivés sur le marché depuis 1998 ne ralentissent que l'évolution du virus et que la recherche n'a trouvé à l'heure actuelle aucun vaccin.

AVANCEES SOCIALES

France

- juin : convention, signée entre l'Etat et les compagnies d'assurances, garantissant l'accès des personnes séropositives au VIH à l'assurance sur les prêts immobilier.

- création, par différentes associations homosexuelles, d'un collectif pour le Contrat d'Union Civil (CUC).

1992

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

Monde

- décembre : recrudescence des cas de Tuberculose un peu partout dans le monde, liée à l'épidémie du Sida.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde

- Etats-Unis : la FDA (Food and Drug Administration) autorise la mise sur le marché américain de la stavudine (D4T), molécule expérimentale.
- Etats-Unis : l'Office of Research Integrity accuse le Professeur Robert Gallo de s'être indûment attribué la découverte du virus du Sida. L'Institut Pasteur demande une nouvelle répartition des royalties.

France

- juin : Autorisation de la Mise sur le Marché de 2 nouveaux antirétroviraux : la Didanosine (DDI) et la Didéoxycytidine (DDC).
- septembre : création du collectif TRT-5 (Traitement et Recherche Thérapeutique) à l'initiative de 5 associations de lutte contre le Sida (Actions Traitements, Act Up Paris, Aides, Vaincre Le Sida et Arcat-Sida). En collaboration avec l'ANRS, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), et les laboratoires pharmaceutiques, ce collectif permet aux malades de prendre part dans les décisions concernant les traitements et la recherche thérapeutique.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

France

- 1er octobre : sous l'impulsion de l'Association des Jeunes Contre le Sida (AJCS), création de l'association Le Kiosque Infos Sida Toxicomanie dit « Le Kiosque » et ouverture de la 1ère boutique et librairie de prévention, 6 rue Dante Paris 5ème.
- sous l'impulsion de Luc Barruet et d'Eric Elzière, création de l'association Solidarité Sida.

Antoine de Caunes en devient le Président d'honneur en 1993.

- création de l'association et du réseau Auto Support et réduction des risques parmi les Usagers de Drogues (ASUD).
- création d'ESPAS, réseau animé par des professionnels de santé afin de répondre à la demande croissante de soutien psychologique ou psychiatrique des personnes séropositives au VIH et de leurs proches (puis aux autres pathologies évolutives à caractère incertain).

INSTITUTIONS

Monde

- juillet : 8ème conférence internationale sur le Sida, organisée à Amsterdam (Pays-Bas).
- 1er décembre : 5ème journée mondiale de lutte contre le Sida (les communautés s'engagent).

ACTIONS DE PREVENTION

Monde

- Suisse : commercialisation du préservatif féminin.
- 1er colloque international « Homosexualité et Sida ».

France

- février : mise à jour du rapport Dormont surtout en matière de prise en charge des personnes séropositives au VIH.
- mars : suite aux États généraux de la séropositivité, sortie d'un livre blanc intitulé « Vivre le Sida ».
- 30 avril : Antenne 2 diffuse la 1ère émission « Sida urgence », au cours de laquelle 15 millions de Francs ont été récoltés au profit de l'aide aux malades et de la recherche.
- 1er semestre : AFLS conclue une convention avec le SNEG qui s'engage à mobiliser les établissements gays dans la prévention, à favoriser et à

participer à la formation des personnels et des patrons de ces établissements, à éditer et à diffuser du matériel de prévention.

AVANCEES SOCIALES

France

- avril : remboursement à 100 % des tests VIH en France.
- mai : face aux problèmes d'accès aux logements que rencontrent les personnes malades du Sida, création d'un Fonds Sida Solidarité Logement (sous l'impulsion de Aides, Arcat-Sida, Aparts, Vaincre le Sida, Fondation de France).
- juin : la circulaire 92-194 du ministère de l'Education nationale et envoyée à l'ensemble des établissements scolaires, indique avec fermeté qu'aucune personne atteinte par le virus du Sida ne devait être l'objet de rejet ou d'exclusion dans le cadre scolaire.
- 25 novembre : dépôt d'une proposition de loi par le député Jean-Pierre Michel, au sujet d'un Contrat d'Union Civil (CUC).

1993

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

France

- Cyril Collard, le réalisateur du film *Les nuits fauves*, meurt du Sida quelques jours avant de recevoir le César du Meilleur film.
- 30000 malades du Sida recensés.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde

- 1ers essais de vaccins potentiels testés chez l'homme: échec.
- février : l'activité de la transcriptase inverse (enzyme du virus) est détectée.

- The Lancet publie les résultats de l'essai "Concorde" : absence de bénéfice de la prescription d'AZT chez les séropositifs asymptomatiques.

France

- le rapport Dormont juge " plausible " que les futurs traitements reposent sur différentes combinaisons thérapeutiques.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

France

- ouverture de la ligne téléphonique d'écoute et d'information liée aux questions juridiques et sociales autour du VIH-sida et/ou des hépatites « Sida Info Droit : 0810636636 » (gérée par Sida Info Service).

- ouverture du dispositif « Ecoute Santé » (ligne téléphonique d'écoute, d'information), permettant à Sida Info Service de répondre à des urgences en matière de Santé Publique, à la demande du Secrétariat d'Etat à la Santé ou des différentes agences sanitaires françaises.

- création de l'association Cabiria, à Lyon, développant une action de santé communautaire sur les territoires de la prostitution lyonnaise (prévention VIH-sida, IST, toxicomanie, lutte contre les exclusions).

INSTITUTIONS

Monde

- février : le Pape Jean-Paul II insiste sur le contrôle de soi pour combattre le fléau du Sida et désavoue l'utilisation du préservatif.

- juin: 9ème conférence internationale sur le Sida, organisée à Berlin (Allemagne).

- 1er décembre : 6ème journée mondiale de lutte contre le Sida (Agissons maintenant).

ACTIONS DE PREVENTION

Monde

- campagne de prévention "Les préservatifs, aujourd'hui tout le monde dit oui."
- 4ème et dernière Marche pour la Vie.
- juillet : 1ère campagne du préservatif à 1 franc, préservatif « Tarif jeunes ». (6 millions de vendus en pharmacie)
- 1er décembre : sans autorisation, Act Up Paris habille l'Obélisque de la place de la Concorde d'un gigantesque préservatif rose (30 mètres).
- 1ère édition des brochures « Maternité et Sida », « Votre Enfant et le Sida », « Toi, le Préservatif et le Sida », « Toi, les Drogues et le Sida » réalisées par l'AJCS et Le Kiosque Infos Sida Toxicomanie.

AVANCEES SOCIALES

France

- extension de la prise en charge à 100% pour tous les séropositifs qui le demandent.

1994

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

Monde

- 1 million de cas de Sida recensé depuis le début de l'épidémie.

France

- 6600 nouveaux cas de Sida, soit au total 34287 cas, dont près de la moitié sont décédés.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde

- la découverte du Sida est officiellement attribuée à l'institut Pasteur.

France

- 8 juillet: décret renforçant la loi relative au système des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU).
- essai thérapeutique franco-américain : l'AZT (AZidodéoxythymidine) permet chez les séropositives au VIH de réduire le risque de transmission du virus de la mère au fœtus. Le traitement des femmes enceintes par antirétrovirale réduit le pourcentage de transmission du virus de la mère à l'enfant à environ 5% en France.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

France

- 17 février : sous l'impulsion de l'Association des Artistes Contre le Sida, Act Up Paris, Aides Fédération, Arcat-Sida, l'association Sidaction-Ensemble Contre le Sida (ECS) voit le jour.
- 7 avril : création à Marseille de l'association le Tipi, réseau d'entraide et d'échange de savoirs autour des hépatites, du Sida, usage de drogues... apporte une aide et un soutien aux personnes concernées.

INSTITUTIONS

Monde

- août : 10ème conférence internationale sur le Sida, organisée à Yokohama (Japon).
- 1er décembre : rencontre internationale des chefs de gouvernements à Paris, et 7ème journée mondiale de lutte contre le Sida (Famille et Sida).

France

- sur proposition du rapport du Professeur Luc Montagnier, AFLS est dissoute ; la Direction Générale de la Santé (DGS)
 - dépendant du ministère de la Santé

- reprend à sa charge la partie prévention tandis que les directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales (DASS) sont chargées de financer localement les actions de prévention menées sur le terrain par les associations.

- institution d'un Comité Interministériel de lutte contre le Sida, présidé par le Premier Ministre.

ACTIONS DE PREVENTION

France

- 7 avril : le 1er Sidaction retransmis à la télévision en partenariat avec les 7 chaînes hertziennes, permet de récolter 270 millions de francs.

- 29 mai : plus de 12000 personnes se sont rassemblées pour la 1ère Marche pour la Vie.

- 6 octobre : ouverture de la 2ème boutique de prévention du Kiosque Infos Sida Toxicomanie, 36 rue Geoffroy l'Asnier Paris 4ème.

- une étude démontre la fiabilité du préservatif féminin.

- 29 novembre : la Tour Eiffel (Paris) arbore un ruban rouge, signe de mobilisation de la Ville de Paris.

- 300000 tests sont effectués dans les Centres d'Information et de Dépistage Anonymes et Gratuits (CIDAG). Il est nécessaire de développer des tests sérologiques séparés pour détecter le VIH-1 et le VIH-2, en raison de grandes différences existantes entre les protéines qui composent ces deux virus apparentés.

1995

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

France

- 39755 cas de Sida déclarés.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

France

- septembre : les traitements par multithérapie font leur apparition, notamment les trithérapies associant deux analogues nucléosidiques et une antiprotéase.

-AZT et bithérapie : les résultats de l'essai DELTA confirment l'avantage thérapeutique des bithérapies par rapport aux monothérapies.

- arrivée sur le marché des premières antiprotéases permettant de bloquer la production de nouveau VIH dans les cellules infectées (lymphocytes T4). Afin de contrôler une pénurie de ces produits, le Conseil National du Sida (CNS) propose d'organiser un tirage au sort parmi les personnes séropositives au VIH souhaitant les tester. Cette proposition déclenche un tollé dans le milieu associatif de lutte contre le Sida. Finalement, cette proposition est rejetée par Alain Juppé, Premier Ministre.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

France

- novembre : création d'Elus Locaux Contre le Sida (ELCS) sous l'impulsion de Jean-Luc Romero.

- à Lyon, le Groupe d'Information et de Prévention du Sida en milieu Étudiant (GIPSE) qui s'était constitué quelques années avant, devient l'association Étudiants Contre Le Sida (ECLS) et a pour mission de démontrer la pertinence d'une approche ciblée sur le milieu jeune et étudiant portée par des «pairs».

- sous l'impulsion d'un groupe Les Traboules, création de l'association Couples Contre le Sida (CCS), axée sur la prévention auprès des couples libertins.

INSTITUTIONS

Monde

- avril : un programme communautaire européen, accès sur la lutte contre le Sida et les Maladies Sexuellement Transmissibles (MST), est adopté.
- 1er décembre : 8ème journée mondiale de lutte contre le Sida (Droits et devoirs : partageons).

ACTIONS DE PREVENTION

France

- plus de la moitié des lycées sont équipés de distributeurs de préservatifs
- mars : un décret autorise la distribution gratuite des seringues et aiguilles.
- 1ers plans de poche d'information et d'orientation sur le Sida et sur la Toxicomanie à Paris, réalisés par Le Kiosque Infos Sida Toxicomanie.
- 1ère mallette d'information en direction des sourds malentendants et migrants « Sida Images » réalisée avec la Mairie de Paris/ Equipe Mobile d'Information et de Prévention sur le Sida (EMIPS) et Le Kiosque Infos Sida Toxicomanie.
- 1ère campagne de prévention presse en direction des homosexuels et relayée par les médias grand public.
- 1ère édition de la brochure « Garçons entre eux : Désir, Amour et Sexualité » éditée par l'AJCS.
- 8-9 avril : 1ers Etats généraux « Homosexualité et Sida », organisés à Paris.
- avril : Sidaction récolte 40 millions de Francs en une semaine.
- 1er décembre : sous l'égide du Syndicat National des Entreprises Gaies (SNEG), des associations Aides et Act up Paris, mise en place de la 1ère

charte de bonne conduite des établissements commerciaux gais. De cette manière, ils s'engagent à promouvoir et diffuser du matériel de prévention.

AVANCEES SOCIALES

France

- mai : Aides Fédération élabore un nouveau projet autour d'un Contrat de Vie Sociale (CVS).
- 6 mai : charte du patient hospitalisé.
- juin : condamnation d'un employeur ayant licencié une personne séropositive au VIH.
- septembre : le collectif pour le CUC et AIDES Fédération décident de s'allier. Cette union donne naissance au Contrat d'Union Sociale (CUS).
- décembre : condamnation d'un employeur ayant licencié son assistant atteint par le VIH.

1996

RECHERCHES, TRAITEMENTS

France

- mars : des militants d'Actions Traitements font le voyage à New York pour acheter à leurs frais les médicaments composants les premières trithérapies.
- arrivée des trithérapies
- Autorisation de la mise sur le marché de la d4T en Europe.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

Monde

- création de l'Association Initiative Internationale de Vaccins contre le Sida, qui a pour mission de fédérer les populations mondiales afin d'élaborer et donner l'accès à des vaccins.

- création de la Fédération Nationale d'Hébergement VIH dit FNH-VIH, qui regroupe l'ensemble des associations gérant des structures d'Appartements de Coordination Thérapeutique.

France

- ouverture de la ligne téléphonique d'écoute et d'information destinée aux professionnels de santé sur les questions liées au vih-sida, aux hépatites et aux IST. « VIH Info Soignants: 0810630515» (gérée par Sida Info Service).

INSTITUTIONS

Monde

- création de Onusida (Un aids), programme commun de l'Unicef, de l'Unesco, de l'OMS, et du Programme des Nations Unies pour le Développement (PNUD) et de la Banque Mondiale.

Basée à Genève (Suisse), cette organisation a pour mission de lutter contre l'épidémie à l'échelle mondiale.

- juillet: 11ème conférence internationale sur le Sida, organisée à Vancouver (Canada).

- 1er décembre : 9ème journée mondiale de lutte contre le Sida (Unis dans l'Espoir).

France

- février : la commission sociale de la Conférence des Evêques de France reconnaît la nécessité d'utiliser des préservatifs pour lutter contre le Sida.

ACTIONS DE PREVENTION

France

- 6 juin : durant la 2ème édition du Sidaction et dans un contexte particulier (hypocrisie face au sujets sensibles interdits d'antenne pendant les heures de grandes écoutes comme les usagers de drogue, les homosexuels ; les

malades -sans traitements- présents sur le plateau suffoquant de chaleur...)
Act Up Paris s'en prend violemment à Philippe Douste-Blazy, Ministre de la Culture et de la Communication. En quelques minutes, les donateurs potentiels arrêtent d'appeler. Ce Sidaction sonne le glas des émissions uniques toutes chaînes confondues et a permis de récolter près de 65 millions de francs.

- Solidarité Sida lance la 1ère tournée de La Nuit du Zapping.

AVANCEES SOCIALES

France

- avril : vote d'une résolution au sein de l'ONU demandant aux Etats d'interdire toute discrimination liée au Sida.

- mise en place d'Aide à Domicile, soutenue par une circulaire de la DGS.

- septembre : concernant le congé long durée pour les fonctionnaires, le Sida ouvre le droit à ce congé.

- 5 décembre : suite au rapport Dormont, circulaire ministérielle fixant les modalités de prise en charge sanitaire des détenus séropositifs au VIH. Tout détenu séropositif doit pouvoir bénéficier d'un suivi médical spécialisé durant son incarcération.

1997

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

Monde

- tiers-monde: 90% des personnes infectées par le Sida y vivent, une forte extension de l'épidémie en Asie pacifique.

- 2 millions de cas de Sida recensés, 6 millions de personnes mortes depuis le début l'épidémie.

- chaque jour, 16000 nouveaux cas d'infection apparaissent, soit un cas toutes les 5 secondes.

France

- pour la première fois, le nombre de nouveaux cas de Sida parmi les hétérosexuels dépasse celui des homosexuels. Le nombre de décès est de 1033 soit 73% de moins qu'en 1995, et ce, grâce aux traitements. Baisse importante du nombre d'hospitalisations des malades. Mais des résistances aux traitements apparaissent.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde

- création d'un Fonds de Solidarité Thérapeutique International.

France

- le vaccin expérimental de l'Institut Pasteur entre en phase d'étude clinique.
- les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI) sont disponibles dans les pharmacies de la ville.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

France

- ouverture de la Ligne Azur (gérée par Sida Info Service), espace de parole à des jeunes qui éprouvent des difficultés avec leur orientation sexuelle.
- ouverture de la ligne téléphonique d'écoute, d'information et de soutien sur la santé dédiée aux détenus de l'hôpital pénitencier de Fresnes « Ligne 6» (gérée par Sida Info Service).
- ouverture de la ligne téléphonique d'écoute, d'information et de soutien « Ligne de Vie» (gérée par Sida Info Service).

- création de l'association Ikambere avec l'ouverture d'une maison accueillante permettant aux femmes séropositives au VIH de rompre l'isolement.
- création de l'association Prévention Action Santé Travail pour les Transgenres dit PASTT qui aide, soutien, accompagne et intègre les personnes Transgenres au niveau social, sanitaire et juridique. Le PASTT est très engagé dans la lutte contre le Sida et les IST auprès de la population Transgenre, française ou migrante, travailleuse du sexe ou non.
- création de l'association « Envie » à Montpellier. Cette structure, née de constats de terrain concernant les besoins des personnes atteintes par le VIH sur la région de Montpellier, est avant tout un lieu d'échange, de soutien et d'accompagnement.
- Association des Jeunes Contre le Sida (AJCS) devient Action Jeunes Conseil Santé.

INSTITUTIONS

Monde

- 1er décembre : 10^{ème} journée mondiale de lutte contre le Sida (les Enfants dans le monde marqués par le Sida).

France

- suite à son intervention sur l'égalité de l'accès aux soins en matière de lutte contre le VIH/SIDA, à la conférence d'Abidjan (CISMA), le gouvernement Jospin met en place le programme "Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau" (Esther). Avec d'autres partenaires, ce programme a pour mission de favoriser l'accès aux soins des personnes vivant avec le VIH/SIDA dans les pays en développement.

ACTIONS DE PREVENTION

France

- face au succès du dispositif de prévention la Kapoterie ®, le Kiosque Infos Sida Toxicomanie décide d'en rééditer plus de 3000, distribuées dans toutes les régions.
- - réalisation des cassettes vidéo «Prévention au féminin » et « Une contamination secrète », éditées par Quatre à Quatre et diffusées par Le Kiosque Infos Sida Toxicomanie.
- septembre : Aides Fédération, en partenariat avec d'autres associations, édite un livre destiné aux Femmes : « Histoire de Femmes ».
- novembre : 1ers Etats généraux « Femmes et infection à VIH en Europe ».

AVANCEES SOCIALES

France

- janvier : le Parti Socialiste dépose une proposition de loi relative au Contrat d'Union Sociale (CUS). Le Parti Communiste emboîtera le pas, et dépose un mois après une autre proposition de loi.
- avril : dissolution de l'Assemblée Nationale ; les propositions de loi relative au Contrat d'Union Sociale (CUS) deviennent caduques.

1998

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

Monde

- les jeunes représentent 50% des nouveaux cas de contaminations, selon l'ONUSIDA.
- 5,8 millions de personnes infectées par le virus du Sida.

France

- 49421 malades du Sida recensés.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde

- juillet : 12e conférence internationale sur le Sida, organisée à Genève (Suisse) : les participants dénoncent les inégalités Nord-Sud et veulent améliorer l'accès aux thérapies au Tiers-Monde.

France

- l'équipe du Professeur François Simon, de l'Hôpital Bichat (Paris), découvre une nouvelle souche VIH 1-N chez une femme de 40 ans décédée en 1995 à Yaoundé (Cameroun).

INSTITUTIONS

Monde

- juin: 12ème conférence internationale sur le Sida, organisée à Genève (Suisse).

- 1er décembre : 11ème journée mondiale de lutte contre le Sida (Force du changement : les Jeunes).

France

- 1er juillet : l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) voit le jour, et est placé sous la tutelle du Ministre de la Santé. INVS a pour mission de surveiller l'état de santé de l'ensemble de la population, et d'alerter les pouvoirs publics en cas de menace pour la santé publique.

ACTIONS DE PREVENTION

France

- avril : l'opération Sidaction permet de récolter 15 millions de francs.

AVANCEES SOCIALES

France

- 28 mai : proposition de loi relative à un Pacte Civil de Solidarité (PACS), fruit d'un rapprochement des trois propositions de lois déposées sous la législature de 1997.
- 9 octobre : 1ère proposition de loi du Pacte Civil de Solidarité (PACS) rejetée par l'Assemblée Nationale.

1999

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

France

- plusieurs enquêtes menées par l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) et l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) indiquent une reprise inquiétante des comportements à risque, entraînant une recrudescence des Infections Sexuellement Transmissibles (IST).
- 51400 malades du Sida recensés.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde

- fin de l'année : Bill Clinton, Président des Etats-Unis, déclare lors du sommet de l'OMS à Seattle, qu'il s'engage à faire avancer la flexibilité en matière de brevet pour les anti-rétroviraux dans les pays d'Afrique. Ce qui a permis au Brésil, de produire des génériques (afin de donner la possibilité à des milliers de malades de suivre un traitement).

France

- mise sur le marché d'une nouvelle molécule antivirale (nevirapine), moins chère et plus efficace, pour prévenir la transmission du virus de la mère à l'enfant.

- 1ers essais cliniques d'une nouvelle classe de molécules antivirales : les inhibiteurs de la fusion (exemple : le T20).

MOUVEMENT ASSOCIATIF

France

- 8 avril : signature d'un accord de fusion absorption entre l'AJCS et Le Kiosque Infos Sida Toxicomanie. Cette dernière reprenant l'ensemble des activités de l'AJCS (édition de brochures, interventions en milieu scolaire...), la boutique et librairie de prévention, rue Dante à Paris, ferme ses portes. Toutes les activités sont centralisées dans la boutique de prévention du Marais (Paris 4ème).
- 10 avril : à l'initiative du collectif des partenaires de l'association Ensemble Contre le Sida (ECS), 0création de l'Union Nationale des Associations de Lutte contre le Sida (UNALS) regroupant 9 associations nationales et locales.
- ouverture de la ligne téléphonique d'écoute, d'information et de soutien « Hépatites Info Service» (gérée par Sida Info Service).
- création de l'association Sida Mémoires.

INSTITUTIONS

Monde

- 1er décembre : 12ème journée mondiale de lutte contre le Sida (Ecouter, apprendre, vivre : les Enfants et les Jeunes en campagne contre le Sida).

ACTIONS DE PREVENTION

France

- à l'initiative du Kiosque Infos Sida Toxicomanie, et en partenariat avec le collectif IGEE, une pétition, demandant l'accessibilité à moindre coût du préservatif féminin, recueille les signatures de plusieurs personnalités du spectacle, de la politique...

- réalisation de la cassette vidéo « Prévention au féminin, enfin ! » éditée par Quatre à Quatre et diffusée par Le Kiosque Infos Sida Toxicomanie.
- mai : arrivée du préservatif féminin en France. Il faudra attendre l'an 2000 pour qu'il soit autorisé à la vente.
- juillet : Solidarité Sida organise le 1er festival « Solidays » à l'Hippodrome de Longchamp, Paris.
- octobre : édition des brochures « www.kap.ote » et de « Just know it * ! (*savoir !) », réalisées par Le Kiosque Infos Sida Toxicomanie.

AVANCEES SOCIALES

France

- juin : au cours des Etats généraux sur la Santé, Lionel Jospin annonce l'élaboration d'une loi relative aux droits des malades.
- juin : sous la pression de plusieurs associations (Act Up Paris, Aides, Arcat-Sida, Sida Info Service), le gouvernement Jospin met en place un groupe de travail sur l'accès aux assurances pour les personnes séropositives au VIH et aux personnes atteintes de pathologies graves.
- 27 juillet : adoption de la loi relative à la Couverture Maladie Universelle (CMU) et entre en vigueur le 1er janvier 2000. La CMU assure aux plus démunis une affiliation au régime de base de la Sécurité Sociale et une couverture complémentaire gratuite.
- 13 octobre : adoption de la loi relative au Pacte Civil de Solidarité (PACS).
- 15 novembre : le Pacte Civil de Solidarité (PACS) entre en vigueur.

2000

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

France

- les comportements à risque se multiplient, baisse de vigilance en particulier chez les jeunes : réapparition d'Infections Sexuellement Transmissibles (IST) disparues depuis plusieurs années (37 nouveaux cas de Syphilis).
- 31 novembre : le quotidien Le Monde publie un article intitulé « épidémie de Sida ne régresse pas en France ».
- 52399 cas de Sida recensés, et environ 39000 décès depuis le début de l'épidémie.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

France

- idée émise de faire des pauses dans les traitements anti-rétroviraux pour tenter de limiter l'apparition de souches virales résistantes.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

France

- janvier : ouverture de l'espace « Tague le mouton » à Paris par l'association Dessine moi un mouton. Ce lieu d'accueil est réservé aux adolescents concernés par le Sida (soit en étant eux-mêmes touchés ou bien l'un de leurs proches).
- ouverture d'un dispositif d'écoute et d'information en langues étrangères intégré à la ligne téléphonique « Sida Info Service ».

Monde

- mai : création de l'association Orphelins Sida International qui développe un réseau de parrains dans les pays occidentaux et plus particulièrement dans les pays européens en direction des pays très touchés par l'épidémie de Sida.

INSTITUTIONS

Monde

- juillet : 13ème conférence internationale sur le Sida, organisée à Durban (Afrique du Sud).
- 1er décembre : 13ème journée mondiale de lutte contre le Sida (les Hommes font la différence).

ACTIONS DE PREVENTION

France

- le préservatif féminin, arrivé en mai 1999, est finalement autorisé à la vente.
- campagne de prévention "Le Sida, on en meut encore."

AVANCEES SOCIALES

France

- colloque « accès, retour et maintien dans l'emploi des personnes atteintes par le VIH SIDA » organisé au Ministère de l'Emploi et de la Solidarité.

2001

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

Monde

- le nombre de Femmes contaminées dépasse celui des Hommes.
- juin : le CDC d'Atlanta (Etats-Unis) s'inquiète de la propagation du VIH chez les jeunes homosexuels.
- depuis le début de l'épidémie, 22 millions de personnes sont mortes et plus de 36 millions de personnes sont séropositives au VIH.
- 11 personnes infectées par le VIH à la minute, soit 7920 par jour.

France

- l'enquête presse gay, réalisée par l'INVS, pointe un relâchement des comportements préventifs chez les homosexuels.
- 4000 à 5000 de nouveaux cas de contaminations recensés pour l'année.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

France

- Arcat-Sida devient l'Association pour la Recherche, pour la Communication et les Actions pour l'accès aux Traitements (ARCAT).
- fusion du réseau de l'association Aides, qui devient une association nationale.

INSTITUTIONS

Monde

- création d'un Fond Global de lutte contre l'épidémie dans les pays pauvres.
- juillet : les assemblées générales de l'ONU et du G8 (organisé à Gênes), officialisent la guerre contre le Sida.
- 1er décembre : 14ème journée mondiale de lutte contre le Sida (Ca me concerne... et toi).

France

- juillet : censure par le gouvernement Jospin de la campagne d'été de prévention Sida, pour cause de pornographie.

ACTIONS DE PREVENTION

France

- 1ère tournée de la Nuit de l'Humour, organisée par Solidarité Sida.
- édition de la 1ère brochure institutionnelle (CFES ou INPES) en direction des Femmes :

AVANCEES SOCIALES

France

- les associations continuent d'alerter les pouvoirs publics sur les discriminations dont les malades du Sida sont victimes.
- 10 mai : un arrêté ministériel fixe les modalités de la prise en charge en matière d'Aide Médicale à la Procréation des personnes à risque viral aussi bien VIH, que VHC (Virus de l'Hépatite C), et VHB (Virus de l'Hépatite B).
- 15 mai : lancement de la campagne « Dessine moi un emploi », réalisée par Aides.
- août : Act Up Paris publie le 1er Guide des droits sociaux destiné aux personnes séropositives au VIH.
- 19 septembre : les compagnies d'assurances, n'étant pas soumises à la loi du 12 juillet 1990, signent la convention Belorgey qui permet l'accès à une assurance liée aux prêts consentis aux personnes séropositives au VIH.
- 16 novembre : loi relative à la lutte contre les discriminations.

2002

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

Monde

- 1052 jeunes de moins de 20 ans sont morts du Sida.

France

- un sondage réalisé auprès des appelants, de la ligne d'écoute et d'information Sida Info Droit montre que près de, 65% des personnes séropositives au VIH s'estiment discriminées.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde

- 20 décembre : 144 membres de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) ne sont pas parvenus à établir un consensus sur les modalités de l'accès aux génériques, pour les pays n'ayant pas une industrie pharmaceutique.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

France

- mars : le CRIPS Ile de France ouvre un espace d'informations (VIH Sida, les IST, les drogues...) appelé Cybercrips, et destiné aux jeunes de 13 à 25 ans. (Tour Montparnasse, Paris).

Monde

- le designer Cyrille Varet lance le concept Ithemba : par la réalisation d'objets, inspirés de cultures locales, Ithemba permet à des personnes touchées par l'exclusion, et en particulier des femmes séropositives Sud-africaines, à accéder à un revenu régulier et à retrouver une place dans la société.

INSTITUTIONS

Monde

- juillet : 14eme conférence internationale sur le Sida, organisée à Barcelone (Espagne).

- 1er décembre : 15ème journée mondiale de lutte contre le Sida (Vivre et laisser vivre ; stigmatisation et discrimination).

France

- mars : naissance du Groupement d'Intérêt Public (GIP) "Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau" (Esther).

- 4 mars : dans le cadre de la loi relative aux droits des malades, le Comité Français d'Education pour la Santé (CFES) devient l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES).

- novembre : bien que le spot des Elus Locaux Contre le Sida (plaidant en faveur de la réinsertion professionnelle des personnes séropositives) est reçu un avis favorable des représentants associatifs et politiques, le Bureau de Vérification de la Publicité (BVP) le jugeant « attentatoire au crédit de l'Etat » décide de le censurer.

ACTIONS DE PREVENTION

France

- 8 au 11 mai : Etats généraux « Homosexualité et identités : santé, vie affective, vie sociale », organisés à Paris par Aides et Sida Info Service.

- 11 mai : sous l'égide du Syndicat National des Entreprises Gaies (SNEG), des associations Aides, Act up Paris et Sida Info Service ; mise en place d'une nouvelle charte de bonne conduite des établissements commerciaux gais.

- mai à septembre : campagne d'incitation au dépistage de la syphilis dans le milieu homosexuel parisien puis extension au niveau nationale pour toute la population.

- juillet-août :

- été : Aides Provence expérimente dans un sauna parisien un nouveau mode de prévention « la réduction des risques », entraînant par la suite de vives polémiques au sein des associations de lutte contre le Sida.

AVANCEES SOCIALES

France

- 1 janvier : décret élargissant l'accès aux Appartements de Coordination Thérapeutique (ACT). Dorénavant, l'accès est possible à toutes personnes atteintes par une pathologie.
- 4 mars : loi relative aux droits des malades.
- décembre : modification de l'Aide Médicale d'Etat (AME), mettant fin à la gratuité des soins pour les bénéficiaires (en majorité, en situation précarisée).

2003

SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE

Monde

- chaque jour, 14 000 personnes sont infectées par le VIH.
- 42 millions de personnes atteintes par le VIH, dont 2,5 millions d'enfants de moins de 15 ans.
- 3 millions de personnes sont mortes du Sida.
- toutes les 10 secondes, 1 personne meurt du Sida.

France

- 150000 personnes séropositives au VIH, environ 2293 nouvelles contaminations.
- déclaration obligatoire du VIH : depuis l'avènement des trithérapies et de l'amélioration du suivi des malades, il est apparu nécessaire d'avoir une image en temps réel de l'épidémie. Tout nouveau cas de contamination par le VIH doit être déclaré.
- sur France 2, l'émission Ca se discute, (animée par Jean-Luc Delarue) consacre un dossier « Séropositivité, Sida, comment vivre avec la maladie ? »

- 16 janvier : vote d'un amendement au projet de la loi sur la sécurité intérieure permettant aux victimes de viol d'exiger que la justice soumette leur agresseur présumé à un test de dépistage VIH.
- mars à mai : une association homosexuelle de Reims lance « la chasse aux barebackers ». Cette dérive survient dans un contexte particulier : les pouvoirs publics se désengagent de la lutte contre le Sida.
- 18 juin : la cour de cassation, en charge du dossier du sang contaminé, statue sur un non lieu général.

RECHERCHES, TRAITEMENTS

Monde

- février : 10ème conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, organisée à Boston (Etats-Unis).
- juillet : 2ème conférence internationale sur le VIH et les traitements, organisée à Paris (France).
- 30 août : les pays membres de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) parviennent à un accord concernant l'accès aux médicaments génériques pour les pays n'ayant pas d'industrie pharmaceutique.

France

- échec de deux essais cliniques de vaccins.
- commercialisation du T20, traitement administré aux personnes en situation d'échec thérapeutique.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

France

- 1 mars : création de l'association ACTIF SANTE, qui a pour but de mettre en œuvre des activités et des services réalisés par et pour les personnes atteintes de maladies longues, VIH, VHC et autres.

28 mai : treize entreprises françaises d'envergure internationale créent l'association Sida Entreprise.

INSTITUTIONS

Monde

- 1er décembre : 16ème journée mondiale de lutte contre le Sida (Vivre et laisser vivre ; stigmatisation et discrimination).

France

- 18 mars : loi relative à la sécurité intérieure.
- amputation de 10% des crédits alloués à l'ANRS.

ACTIONS DE PREVENTION

France

- été : opération 12 pesos pour 2 €, organisée par le fabricant de préservatif Polidis, et soutenue par Le Kiosque Infos Sida Toxicomanie.

2004

RECHERCHES, TRAITEMENTS

France

- mars : la protéine TRIM5 Alpha est identifiée et serait responsable de l'immunité de certains singes au VIH.
- 8 juin : les membres du G8 décident de la mise en place d'un nouveau groupement pour accélérer la recherche d'un vaccin contre le VIH.
- une vingtaine d'essais cliniques programmés.

MOUVEMENT ASSOCIATIF

France

- janvier : sous l'impulsion de 5 associations françaises de lutte contre le Sida, la plate-forme « Ensemble, Luttons contre le Sida en Afrique dit ELSA » est créée, et ce, afin de fédérer des partenaires pour le développement et la coordination d'actions, de soutien et d'échanges en direction d'associations de prise en charge de personnes touchées par le Sida en Afrique.
- 11-12 mars : convention nationale de lutte contre le Sida, organisée à Paris, par Ensemble Contre le Sida.
- ouverture de la ligne d'informations et service juridique « Droits des malades : 0810515151 » (gérée par Sida Info Service).
- juin : création du collectif Warning, collectif politique de lutte contre le Sida qui souhaite recentrer la prévention en direction des homosexuels.

INSTITUTIONS

Monde

- juillet : 15ème conférence internationale sur le Sida, organisée à Bangkok (Thaïlande).
- 1er décembre : 17ème journée mondiale de lutte contre le Sida (Femmes et filles face au VIH et au Sida).

ACTIONS DE PREVENTION

France

- 7 mars : 2èmes Etats généraux « Femmes et Sida » organisés par Aides, Act Up Paris, le Mouvement Français pour le Planning Familial,
- avril : Sidaction, les 7 chaînes hertziennes se remobilisent ; 5 millions d'euros de promesses de dons.
- juin : 1ère édition de la brochure « Femmes et VIH »

- 28 juin : le tribunal de Strasbourg condamne une personne séropositive à 6 ans de prison pour avoir transmis le VIH.
- juillet : sous l'impulsion d'ELCS, un collectif d'associations de lutte contre le sida (Aides, le Crips, Sida Info Service, Elus Locaux Contre le Sida, Sidaction-Ensemble Contre le Sida, Solidarité Sida, UNALS) a déposé un dossier pour que le Sida soit considéré comme grande cause nationale pour 2005.
- septembre : publication des Actes faisant suite aux Etats généraux « Femmes et Sida ».
- 25 novembre : Jean-Pierre Raffarin, Premier Ministre, reçoit les principaux acteurs de la lutte contre le Sida, et annonce que le Sida sera « Grande cause nationale en 2005 ».
- 26 au 28 novembre : Etats généraux des personnes touchées par le VIH/Sida, organisés à Paris par Aides.

2005

INSTITUTIONS – MOUVEMENT ASSOCIATIF – RECHERCHES,
TRAITEMENTS – ACTIONS

DE PREVENTION – AVANCEES SOCIALES

France

- 26 janvier : conférence de presse de lancement « 2005 : le Sida, grande cause nationale »

2-4. Utilisation des vaccins : objectifs, stratégies et résultats

Définir un objectif, élaborer un protocole ou une stratégie pour y parvenir, le réaliser, évaluer les résultats de l'action entreprise pour en déceler les avantages et les faiblesses, améliorer les performances et réduire le coût, tels sont les éléments liés à l'utilisation des vaccins.

Parmi les objectifs, les plus ambitieux on cite l'élimination et l'éradication complète de la maladie.

- L'élimination correspond à la disparition de la maladie dans une zone donnée, si l'agent infectieux existe dans d'autres régions.
- L'élimination peut être une première étape vers l'éradication si elle est possible [44].
- L'éradication correspond à la disparition de l'infection dans tous les pays du monde, si l'agent infectieux a cessé de façon irréversible. Elle implique qu'il n'y a plus de risque d'infection ni de maladie en l'absence de vaccination [44].

L'utilisation des vaccins apporte une protection individuelle pour le sujet vacciné et une protection collective par la vaccination d'une proportion suffisante de la population menacée par la maladie visée.

De l'individu à la collectivité la définition des stratégies passe par : la mise en place d'un programme de surveillance exhaustive de maladie (détection et confirmation, évaluation du coût en vie et en argent, évaluation de l'efficacité des vaccins), par l'identification des foyers actifs et de la cible à vacciner (enfants, femmes enceintes, adolescents, adultes, personnes âgées, voyageurs).

Au plan pratique, les campagnes de vaccination, les programmes élargis de vaccination (PEV), les calendriers vaccinaux, les carnets de vaccinations sont des moyens stratégiques d'optimisation de la pratique vaccinale.

La vaccination a permis le contrôle de nombreuses maladies chez l'homme et l'animal. Elle a déjà permis d'éradiquer la variole et nous donne les moyens pour éliminer des maladies telles que la poliomyélite et la rougeole. De plus, grâce aux nouvelles acquisitions en matière de biologie moléculaire et de

biotechnologie les vaccins sont en cours de perfectionnement .De nouveaux vaccins et concepts vaccinaux sont attendus dans la lutte contre les maladies. Ils devraient permettre de réduire encore plus l'incidence de nombreuses maladies dont l'infection à VIH /SIDA et donc, de réduire leurs conséquences sur les plans humains et socio-économiques.

2-5. Aspects particuliers de la recherche des vaccins anti-VIH

Il existe un besoin urgent d'agir efficacement contre l'infection au VIH/SIDA. Sur tous les continents, cette affection décime les populations, lacère le tissu social, menace l'économie et ralentit le développement des pays.

Devant le danger représenté par l'infection à VIH/SIDA et eu égard aux succès des vaccins dans le contrôle de nombreuses maladies, les scientifiques, les autorités politiques et sanitaires du monde entier travaillent à l'élaboration de vaccins VIH qu'ils espèrent mettre au point dans les plus brefs délais.

Pour cela, ils se proposent d'œuvrer à la mise au point de vaccins préventifs, de vaccins thérapeutiques et de vaccins néonataux, avec une attention plus importante pour les premiers.

Les vaccins préventifs sont prévus pour protéger les sujets séronégatifs de l'infection et / ou de la maladie. La plupart des travaux de recherche sont faits dans ce sens. Les caractéristiques d'un tel vaccin sont les suivantes

[59] :

- prévenir la transmission par la voie des muqueuses et par voie parentérale ;
- avoir un excellent profil sécuritaire avec un risque minimum d'effets adverses ;
- s'administrer en une seule dose ;
- procurer une protection de plusieurs années ;
- avoir un prix peu élevé ;

- être stable et facile d'emploi avec possibilité d'utilisation dans les campagnes de vaccination notamment dans les PVD, avec un minimum d'infrastructures ;
- induire une protection contre les divers variant viraux à la fois afin d'éviter la mise au point d'un vaccin pour chacun d'eux.

L'idée d'introduction, d'un vaccin thérapeutique contre le VIH serait une alternative aux nombreux problèmes liés à l'utilisation des antirétroviraux [60], en termes d'intolérance et effets secondaires à court terme, de toxicité à long terme, de résistance au traitement, de difficulté d'adhésion au traitement et de coût élevé pour la majorité des malades.

Le vaccin thérapeutique est prévu pour induire des mécanismes immunitaires chez les sujets infectés de sorte que l'organisme soit à mesure de contrôler le virus et sa transmissibilité, avec pour conséquence la réduction des risques d'échec lors des traitements antirétroviraux, le ralentissement et/ou la stabilisation de la maladie.

La vaccination périnatale ou néonatale a pour but de prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant. Dans ce cas, elle devrait agir doublement, comme un agent thérapeutique chez la mère pendant qu'elle préviendrait l'infection du fœtus [61] et de l'enfant au cours de l'allaitement. Un vaccin périnatal devrait donc réduire la mortalité infantile liée au SIDA et, l'intérêt d'une telle approche résiderait dans ce que les nouveau-nés sont compétents du point de vue immunologique pour la branche cellulaire et la branche humorale de la réponse immunitaire et que la preuve de l'efficacité des vaccins serait plus facile à établir chez eux (le développement d'un SIDA cliniquement à leur niveau varie environ de 4 à 10 mois alors que chez les adultes il faut 4 à 10 ans) [62].

2-6. Les obstacles

Par sa physiologie et sa capacité à infecter le système immunitaire, le VIH élève trois ordres d'obstacles contre des vaccins.

La plupart des vaccins efficaces bloquent les virus à leur porte d'entrée ou en limitent la dissémination. Ceci s'avère particulièrement difficile pour le VIH qui pénètre dans les muqueuses en utilisant des cellules immunes, les cellules dendritiques, le conduisant au tissu lymphoïde de drainage où il infectera des lymphocytes CD4 et pourra essaimer à l'ensemble du tissu lymphoïde en 24 heures. Comment une immunité vaccinale pourrait-elle être à ce point efficace ? Ce rétrovirus s'intègre immédiatement dans les gènes des cellules immunes capables de rester des années au repos et de garder le provirus invisible aux défenses immunitaires, puis de s'activer et libérer des milliards de particules virales à l'occasion d'une activation antigénique. On peut donc comparer le VIH à un «Cheval de Troie» du système immunitaire.

Une deuxième série d'obstacles est liée à la faible efficacité des anticorps neutralisants. En effet les vaccins antiviraux efficaces protègent grâce à des anticorps, généralement neutralisants bloquant la pénétration des virus dans leurs cellules cibles. Or ces anticorps ont un accès très limité aux rares régions conservées (fixes) que sont les sites de liaison du VIH à ses récepteurs CD4 ou CCR5, le corécepteur utilisé de façon majoritaire. Quelques anticorps neutralisants protecteurs dirigés contre ces sites de liaison ont pu être isolés chez des patients, mais aucune formulation vaccinale n'a pu à ce jour induire de tels anticorps. Un premier prototype, élaboré d'après les travaux de cristallographie nord-américains, pourrait cependant être en passe de succès, mais ceci reste à confirmer.

Un troisième obstacle majeur est lié à l'exceptionnelle variabilité génétique du VIH, virus à ARN doté d'une transcriptase inverse faisant de très fréquentes erreurs de copies. La variabilité du gène de l'enveloppe du VIH d'un seul individu infecté est comparable à la variabilité du virus influenza observée en un an sur toute la planète ! On peut imaginer la gageure que cela représente pour les vaccinologues.

Ainsi, tout concourt à rendre inefficaces les stratégies vaccinales conventionnelles.

2-7. Les exigences

Il convient de fonder les essais vaccinaux sur des protocoles de recherche valables du point de vue scientifique et de formuler avec rigueur les interrogations scientifiques pertinentes. Le protocole de recherche devra de ce fait justifier scientifiquement le choix de la population étudiée, exposer clairement les risques et les bénéfices encourus par les participants, répondre aux besoins spécifiques de la population étudiée et mettre en place les garanties de protection des participants [63, 64]. Pour ce faire, les considérations éthiques devront être abordées et clairement discutées au sein de comités d'éthique notamment. Ce préalable permettra d'identifier dès le départ les dispositions pour la surveillance de la rectitude du processus de recherche et de dissémination des résultats.

Il est impératif que les vaccins contre le VIH/SIDA soient mis au point dans un contexte de respect des bonnes pratiques de laboratoires (BPL), des bonnes pratiques cliniques (BPC) et des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Pour ce faire, des équipements fiables de laboratoire avec assurance qualité sont requis tout comme les utilitaires allant des équipements de communication aux instruments de traitement des données. Une logistique adéquate ainsi que des infrastructures seront en outre nécessaires, particulièrement lors de l'essai chez l'homme. Ils prennent en compte la formation des chercheurs et du personnel pour ce qui est de la méthodologie de la recherche, et des procédures de laboratoire spécifiques aux VIH, le renforcement des capacités des laboratoires à collecter, traiter, analyser les données, et conserver, transporter les isolants de virus et les candidats vaccins.

L'exigence de résultat et les difficultés de la recherche requièrent des fonds qu'il faut mobiliser soit à partir des gouvernements, soit à partir des marchés financiers et des banques, soit à partir de donateurs au sein de la société civile et des ONG (Organisations Non Gouvernementales).

L'industrie pharmaceutique estime qu'il faut 250 millions à 500 millions de dollar pour arriver à un vaccin [65] ; vu les particularités de leur recherche,

les vaccins contre le VIH/SIDA nécessiteront beaucoup plus de fonds qu'il faudra mobiliser à tout prix.

Enfin, l'implication des communautés et la société civile à toutes les étapes de la recherche, le développement, l'évaluation et la mise à disposition des vaccins contre le VIH/SIDA est cruciale pour que les efforts soient fructueux. Des associations de malades aux religieux en passant par les ONG, les autorités, les scientifiques, les médias, cette implication consistera à l'identification des ressources, l'amorce des partenariats, l'initiation des informations, le renforcement des actions des comités scientifiques et éthiques [66]. Une telle participation procure les avantages suivants [67] :

- l'obtention d'informations sur les croyances en matière de santé et sur les niveaux de compréhension de la population à l'étude ;
- une contribution à l'élaboration du protocole de recherche ;
- une coopération à la mise en place d'un processus approprié de consentement éclairé ;
- une meilleure conception des systèmes d'interventions destinés à diminuer les risques ;
- l'initiation de méthodes efficaces de dissémination des informations sur les essais et les résultats ;
- l'établissement d'un rapport de confiance entre les chercheurs et les communautés ;
- un choix équitable des participants ;
- une meilleure prise en charge des questions éthiques ;
- l'initiation des travaux pour l'estimation réelle de la demande en vaccin et l'élaboration de plans équitables pour assurer leur accessibilité lorsqu'ils seront disponibles.

Notre étude est un bilan des travaux et résumés de travaux relatifs à la recherche des vaccins contre le VIH/SIDA dans le monde.

1- Cadre d'étude

Le vaccin VIH : s'inscrit dans la recherche vaccinale compte tenu de l'ampleur de la pandémie et dans un contexte international.

La recherche de vaccin : l'étude concerne les résultats de la recherche vaccinale au niveau mondial, plus précisément, la base scientifique du développement de vaccins VIH, les « corrélates d'immunité », les différents types de vaccins, leurs phases d'expérimentations, les succès, les faillites, et la science qui explique les résultats.

2- Type et période d'étude :

Il s'agit d'une méta-analyse des différents travaux de recherche vaccinale anti-VIH. L'étude était prospective, elle s'est déroulée pendant 6 mois entre 02 octobre au 31 décembre 2009. La période d'investigation commence en 2000 et termine en 2010. C'est la période qui commence avec la première grosse faillite (Salk Vaccin) et qui termine avec un brin d'espoir (Thai Rv144).

3- Echantillonnage : il n'était pas exhaustif incluant les études publiées et accessibles à la communauté scientifique internationale, soit un total de plus de 80 études.

4-Supports de collecte des données

Nous avons procédé à la collecte et l'exploitation des informations à l'intérieur de divers documents (livres, articles publiés, thèses, revues médicales, rapports de conférences, colloques et travaux d'experts et internet : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, obtenus.

Diagramme des activités de la thèse ou diagramme de Gantt

Périodes Activités	Octobr e	Novembr e	Décembr e	Janvie r	Février	Mars
Recherche bibliographique	+					
Rédaction préliminaire		+	+			
Corrections				+	+	
soutenance						+

Ces informations qui datent de la période de 1981 à 2009 portent sur tous les thèmes que nous avons identifiés comme représentatifs de ce qui se fait en matière de recherche de vaccins contre le VIH/SIDA et susceptibles de nous permettre d'atteindre les objectifs que nous nous sommes fixés ; elles ont fait l'objet d'un agencement qui nous a permis d'aboutir au présent résultat.

RESULTATS

1- Les différents types de candidat – vaccins anti – VIH

Les scientifiques ont élaboré de nombreux concepts et de candidat – vaccins. Certains sont restés au stade théorique, d'autres ont pu être évalués en laboratoire, d'autre encore moins nombreux, sont arrivés aux stades d'essais cliniques.

Dans cette partie, nous faisons l'inventaire des différents types de candidat – vaccins que nous avons identifiés en faisant ressortir leurs caractéristiques et leur niveau de mise au point.

TABLEAU III : caractéristiques des différents types de candidat-vaccins anti-VIH

CONCEPTS ET APPROCHES	AVANTAGES	INCONVENIENTS	Exemple
PROTEINES VIRALES	<ul style="list-style-type: none"> - Innocuité établie - Simple à préparer 	Protéines « simple » n'ont pas de bonne conformation Engage réponse immunitaire type humoral et non cellulaire	Vaxgen : AIDSvax
VIRUS VIVANTS ATTENUÉS	<ul style="list-style-type: none"> - bonne protection chez les animaux 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque potentiel d'infection 	Desrosiers nef-deleted virus
VIRUS TUÉS OU INACTIVES	<ul style="list-style-type: none"> - Présentent les protéines de Surface dans leur conformation naturelle 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de problème d'inactivation du virus - production en grande quantité -Manque d'acceptation par la personne vaccinée -difficile
ADN	<ul style="list-style-type: none"> - Simple à préparer - pas cher 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible immunité induite 	VRC (Koup) Multiclade
PEPTIDES	<ul style="list-style-type: none"> - Simple à préparer - assez chers - innocuité ? 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible immunité induite - stabilité ?
VECTEURS BACTÉRIENS	<ul style="list-style-type: none"> - Simple à préparer - assez chers - innocuité ? 	<ul style="list-style-type: none"> - usage limité du matériel génétique - stabilité ?
VECTEURS VIRAUX	<ul style="list-style-type: none"> - possibilité de contrôler la quantité et la qualité des protéines virales 	<ul style="list-style-type: none"> - usage limité du matériel génétique - stabilité ? 	Canarypox (Rv144)
PSEUDOVIRION ET VLP	<ul style="list-style-type: none"> - Présentent les protéines de Surface dans des conformations relativement naturelles 	<ul style="list-style-type: none"> - difficiles à produire
REPLICONS	<ul style="list-style-type: none"> - innocuité ? - possibilité d'insérer plusieurs gènes 	<ul style="list-style-type: none"> - difficiles à préparer

--	--	--	--

1.1- Les protéines virales

Les premiers efforts pour induire une réponse immunitaire contre le VIH ont utilisé les protéines d'enveloppe gp 120, gp 160 et gp 41 avec une attention particulière pour la gp 120 puisque très immunogène et pouvant servir de cible aux réactions immunitaires à médiation cellulaire ou humorale.

La gp 120 a été utilisée dans de nombreuses préparations vaccinales qui se sont révélées immunogènes chez les chèvres, les lapins et les chimpanzés avant leur évaluation clinique chez l'homme [69,70].

1.2- Les candidat-vaccins vivants atténués

Historiquement, les vaccins renfermant des germes vivants atténués ont fait la preuve de leur efficacité pour ce qui est d'induire et de maintenir une immunité à long terme contre les maladies telles que la rougeole la rubéole et la tuberculose. Pour le VIH, compte tenu de l'extrême variabilité du virus, la garantie d'une atténuation sans danger n'a pas encore été véritablement obtenue, leurs essais chez l'homme n'étant pas très représentatifs pour en tirer des conclusions fiables.

Chez les primates, un vaccin vivant atténué a été utilisé avec succès pour protéger ces animaux contre l'infection à VIS [71].

Les chercheurs de l'université de HARVARD ont procédé chez les animaux à des tests, d'un second vaccin vivant atténué contre le VIS, sans gène nef [69,72] en vue de déterminer le rôle de ce gène dans l'atténuation du virus et, comparativement aux résultats d'une étude cette fois en rapport avec des humains infectés après transfusion sanguine, le gène nef semble jouer un rôle non négligeable pour ce qui est d'atténuer la virulence du virus.

1.3- Les candidat-vaccins tués ou inactivés

Les virus vivants inactivés ont fait la preuve de leur efficacité dans les formulations vaccinales telles que le vaccin anti-poliomyélite SALK.

Cependant, le risque d'inactivation incomplète des germes utilisés dans ces préparations ont fait surface lorsqu'il s'est agi du VIH. D'autre part, les chercheurs ont mis en évidence l'existence de risque de perturbation de la structure des épitopes de neutralisation du virus lorsqu'on lui applique les préparations vaccinales de ce type, outre les études précliniques, n'ont pas fait l'objet d'études approfondies pour évaluer les risques liés à leur usage chez l'homme.

Des études portant sur des macaques ont donné des résultats encourageants pour ce qui est de l'utilisation d'un vaccin inactivé impliquant le VIS ; d'autres encore ont permis d'établir que l'obtention d'une protection, était basée à la fois sur ce type de préparation et sur la stimulation virale rendue plus efficace chez l'homme par rapport au singe [69].

1.4- les candidat-vaccins à ADN

L'immunité à médiation cellulaire, en particulier des réponses des cellules T cytotoxiques contre l'infection au VIH-1, joue un rôle crucial dans le contrôle de la réplication virale et la progression de la maladie. Vaccin ADN est une technologie nouvelle qui est connue pour stimuler une forte réponse cellulaire immunitaire. De nombreux vaccins à ADN ont été testés pour l'infection au VIH, mais il n'y a toujours pas de vaccin efficace contre cette infection. La formation d'un vaccin est constituée de multiples épitopes conservés et immunogènes, accroître l'efficacité du vaccin.

TABLEAU III : Candidat-vaccins à ADN [70]

GENES	VIH Sous types	CONCEPTEURS	SUPPORT DE PRODUCTION
Gag+épitopes multiples	A	Université d'oxford	IAVI
Gag	B	Merck	Merck
Gag-pol		VRC/NIAID	VRC/NIAID
Gènes multiples	B	Université Emory	NIAID
Env	B	VRC/NIAID	VRC/NIAID
Gènes multiples	B	Wyeth-lederle	NIAID
Gènes multiples	B	Chiron	NIAID
Env	Souches multiples	ABL	NIAID
Gènes multiples	B, A/E	UNSW	NIAID
Épitopes multiples	Souches multiples	EPIMUNE	NIAID
Gag-pol, env, nef	B, B/C	EUROVAC	EUROVAC
Env	Souches multiples	Saint-Jude's	NIAID/ALSAC

1.5- Les candidat-vaccins peptidiques

Cette approche est conçue pour renfermer des sous unités protéiques ; qu'il s'agisse de peptides relativement volumineux ou d'autres plus courts, ils sont connus pour être immunogènes et constituent de ce fait des sites et régions de stimulation de l'immunité anti-VIH.

Ces fragments protéiques sont produits par synthèse chimique et plus généralement par génie génétique. Les réponses immunitaires humorale et cellulaire peuvent être obtenues mais très restreintes et non protectrices; les facteurs de ces réponses étant incomplètement connus.

Beaucoup de candidat-vaccins peptidiques ont pour cible la boucle V3. Les recherches s'orientent ainsi vers l'ajout d'adjuvants de l'immunité ou la combinaison de plusieurs peptides capables d'immuniser contre diverses régions antigéniques du virus [69].

1.6- Les pseudovirions et les VLP

Il s'agit de particules virales recombinantes exprimées à l'intérieur de différentes cellules. Elles ressemblent au VIH mais ne contiennent aucun matériel génétique seulement les protéines nécessaires à l'assemblage des virions appelées pseudovirions ou VLC (en fonction des éléments viraux dont ils dérivent) ces particules, sont donc non infectieuses et les résultats de nombreuses études ont mis en évidence leur immunogénicité [76].

D'autres protéines virales (les protéines internes) sont utilisées pour concevoir des candidat-vaccins beaucoup plus immunogènes que ceux contenant les protéines d'enveloppe. On cite la protéine p55 et les peptides qui lui sont associés (p24, p17, p7 et p6) [70].

1.7- Les candidat-vaccins à vecteur

Il s'agit d'une approche vaccinale utilisant divers micro-organismes vivants (virus, bactéries, champignons) en vue de transporter vers

l'organisme un gène ou plusieurs gènes du VIH à eux incorporés. Beaucoup de vecteurs ont été déjà testés et de nombreux candidat-vaccins à base de vecteur vivant sont à l'essai.

1.7.1- Les vecteurs viraux

Le virus de la vaccine : c'est le premier virus comme vecteur pour exprimer les gènes du VIH [77]. Il offre une grande aptitude de l'expression des gènes dans une même préparation vaccinale.

L'inclusion des gènes gag et pol a permis d'augmenter l'efficacité de ce virus contre la progression de l'infection à VIS [78].

Les vecteurs poxvirus : ils sont de loin les plus utilisés dans la conception des candidat-vaccins (**tableau IV**). On distingue plusieurs types dont :

- le MVA, un variant de la vaccine, développé en vue d'éradiquer les smallpox [79].

Il a fait l'objet de nombreuses recherches et ses résultats sont assez prometteurs chez les primates, l'immunisation des macaques par un MVA-VIS a permis d'observer le maintien d'une faible répllication virale [79].

En outre un autre MVA exprimant les gènes gag et pol a entraîné une réduction de la virémie plasmatique [80,81] ;

- le NYVAC, un produit de la recherche Aventis Pasteur plus ou moins proche du MVA et dérivé du virus de la vaccine par délétion. Il a été testé au cours de nombreuses études et dans le cadre des activités du programme EUROVAC, et sera comparé au MVA.
- le Fowlpox, un rétrovirus aviaire développé par THERION et par l'université de New south Wales (UNSW) qui dirige le regroupement des universités et organisations australiennes engagées dans la recherche [70].

Les études faites dans cette université suggèrent l'utilisation du fowlpox en rappel à une injection d'un candidat- vaccins à base d'ADN.

- le Canarypox, dont les préparations vaccinales sont représentées par les candidat-vaccins ALVAC développés par AVENTIS PASTEUR avec le

soutien de l'ANRS (vCP125, vCP205, vCP305, vCP1433, vCP1452 et vCP1521). Il est de loin le vecteur pox le plus utilisé.

Les Rétrovirus : sur le modèle de Jenner, un gène vpu provenant du virus hybride SHIV (SIV/HIV) [82] a été proposé pour induire une réaction chez l'homme.

Les rhabdovirus : les virus de la stomatite vésiculaire (VSV) ont été développés comme vecteur ; ils ont déjà été utilisés pour exprimer les gènes gag et env et aussi pour l'élaboration de pseudovirions et VLP contenant les protéines d'enveloppe du VIH [83]. Les préparations à base de VSV exprimant les gènes env ont induit la production d'anticorps neutralisants chez les animaux [84].

Les picornavirus : la souche de poliovirus utilisée dans le vaccin Sabin a été proposée comme vecteur dans le cadre de la vaccination contre le VIH. Deux sérotypes de ce virus ont déjà été utilisés pour exprimer les fragments des gènes du VIS, incluant une grande partie de leur génome ; les essais d'immunisation du macaque par voie nasale ont mis en évidence une protection partielle de la majorité de ces animaux contre l'infection à VIS [85]. La capacité de ces préparations à exprimer les gènes est très limitée et les candidat-vaccins utilisant ces virus à ce jour sont des mixtures de 20 différents sérotypes exprimant 24 fragments génétiques. La complexité de ces préparations est un frein à leur évaluation et donc à leur utilisation pour la mise au point de vaccin contre le VIH [70].

Les flavivirus : des études portent sur des virus atténués de la fièvre jaune pour en tirer des vecteurs vaccinaux anti-VIH [86]. Ce type de vecteur est très intéressant parce qu'il a fait la preuve de son innocuité dans la vaccination contre la fièvre jaune. Sa production ne coûte pas très chère et l'on a tiré une protection immunitaire élevée et de longue durée [70].

Les orthomyxovirus : deux groupes de recherche ont déjà planché sur l'utilisation des virus influenza comme vecteur dans la recherche des vaccins contre le VIH [87,88].

Les herpès virus : les vecteurs HSV (Herpes Simplex Virus) ont un réel potentiel lié à leur latence et leur persistance dans l'organisme humain. Un vecteur HSV exprimant le gène env d'un VIS a déjà démontré son aptitude à induire et à maintenir des anticorps contre l'enveloppe pendant 4 mois [70].

Les adénovirus : ces virus sont importants pour être capables d'induire une immunité aussi bien mucorale que systémique après administration orale [71]. Des préparations vaccinales utilisant ces virus comme vecteur ont été testées [88] et les recherches sont toujours en cours.

1.7.2- Les vecteurs bactériens

Les bactéries peuvent être utilisées comme vecteur aussi bien que les virus. Dans la conception des vaccins contre le VIH, ils ont été d'abord utilisés pour exprimer des anticorps en rapport avec les protéines de fusion [89].

Les salmonelles : utilisées pour exprimer la gp120, elles sont capables d'induire des anticorps chez les souris mais la présence de CTL n'a pas été détectée [89]. Un vecteur *Salmonella Typhi* exprimant la protéine env est en phase d'essai; il a été ainsi mis en évidence que ces bactéries pouvaient servir comme vecteur de transport de l'ADN et cette approche s'est avérée plus immunogène que la première [90].

Les BCG : Une souche non virulente de *Mycobacterium bovis* s'est avérée sans danger et capable de conférer une immunité de longue durée dès la naissance, cela après administration orale et dermique à des singes. L'utilisation du BCG (Bacille de Calmette-Guerin) comme vecteur a été proposée dès 1997 par les chercheurs de l'Institut National des Maladies Infectieuses (NIIM) du Japon travaillant en collaboration avec les experts de l'OMS.

Le BCG devrait être utilisé pour préparer un vaccin exprimant les protéines de la boucle V3. Malgré ses avantages, la bactérie n'a pas bénéficié d'une attention plus importante des chercheurs en dehors des premières études [91].

Listeria monocytogènes et les shigelles sont d'autres vecteurs bactériens en cours d'études.

1.7.3- Les autres vecteurs

Les bactériophages : il s'agit de virus infectant les bactéries. Leur intérêt dans la construction des vaccins est lié à leur aptitude à se répliquer intensément. Ils peuvent être utilisés pour exprimer différents peptides antigéniques du VIH.

Les Levures : Une construction vaccinale impliquant *Saccharomyces cerevisiae* a été développée avec pour cible les cellules dendritiques, en espérant en tirer une réponse immunitaire au niveau des muqueuses.

TABLEAU IV : Candidat-vaccins à base de poxvirus

VECTEUR	GENES	VIH	CONCEPTEURS	SUPPORT DE PRODUCTION
Canarypox	Gag-pol+env	B	Aventis Pasteur	Aventis Pasteur
Canarypox	Gag-pol+env	A/E	Aventis Pasteur	Aventis Pasteur
Canarypox	Gag-pol+env	A	Aventis Pasteur	Aventis Pasteur
Vaccinia	Gag-pol, env	B	Therion	NIAID
Vaccinia	Env	Souche Multiples	Saint-jude's	ALSAC
MVA	Gag+épitopes multiples	A	OXFORD	IAVI
MVA	Gènes multiples	B	NIAID/Emory	NIAID

MVA	Gènes multiples	B	Therion	VRC/NIAID
MVA	Gènes multiples	B	WRAIR/NIAID	WRAIR/NIAID
MVA	Gènes multiples	B	Therion	NIAID
MVA	Gag-pol, env, nef	B/C	EUROVAC	EUROVAC
MVA	Gag-pol, env	B/C	ADARC	IAVI
MVA	Gènes multiples	A/G	NIAID/Emory	NIAID
MVA	Gag-pol, env, nef	B	EUROVAC	EUROVAC
MVA	Gènes multiples	C	Therion	IAVI
MVA	Gènes multiples	A/E	WRAIR/NIAID	WRAIR/NIAID
Fowlpox	Gènes multiples	B	Therion	NIAID
Fowlpox	Gènes multiples	B	UNSW	NIAID
Fowlpox	Gènes multiples	A/E	UNSW	NIAID
NYVAC	Gag-pol, env, nef	B, C	Aventis Pasteur	Aventis Pasteur

Source : [70]

1.8- Les réplicons

Conçus par génie génétique sur le modèle des vecteurs vaccinaux, les réplicons sont prévus pour incorporer davantage de protéines antigéniques. La technologie des réplicons utilise divers microorganismes de type alphavirus (VEE, SFV), adénovirus, HSV pour véhiculer plusieurs gènes. Ils sont immunogènes et sans risque de réplication des fragments viraux qu'ils contiennent [70].

Le VEE (virus de l'encéphalopathie équine) a été utilisé par la firme Alpha Vax pour concevoir deux candidat-vaccins à l'étude impliquant le gène gag seul et les gènes env et pol d'un VIH de sous-type C.

SFV (virus de la forêt Semliki), lui aussi conçu comme réplicon a été développé par Aventis Pasteur.

Un troisième Alphavirus (le virus Sindbis) est prévu pour être développé par CHIRON en vue de servir de support à un VIH de sous-types C en provenance de l'Afrique du sud.

Un AAV (Adéno-associated Virus) différent des adénovirus ayant subi une délétion de 19 chromosomes est en cours de développement [70].

1-9. Vaccins à base d'épitopes conservés

Le vaccin GAIA

GAIA vaccin est un projet de recherche de vaccins contre le VIH, initié par le Dr. Annie De Groot chercheur au laboratoire de l'institut pour l'immunologie l'informatique à l'université de Rhode Island.

Ce projet œuvre à la mise au point de vaccins efficaces contre toutes les souches de VIH circulant dans le monde. Pour cela, la directrice scientifique Dr De Groot de vaccin GAIA croit que dans le contexte actuel de l'épidémie, un vaccin anti-VIH/SIDA devrait inclure différents épitopes immunogènes du VIH-1 qui ne varient pas d'une souche à l'autre.

Le projet GAIA vaccin espère initier d'ici les prochaines années les premiers essais de phase I de son candidat-vaccin, ce qui nécessitera 6 millions de dollars auxquels s'ajouteront 3,3 autres millions) [92].

L'action de vaccin GAIA est soutenue par une fondation (GAIA Vaccine Foundation) dont la mission est de trouver les fonds nécessaires à la poursuite du projet et à la poursuite de tout autre projet de recherche du même type.

GAIA Vaccine et la fondation qui le soutient œuvrent particulièrement en faveur des PVD afin qu'ils bénéficient pleinement et de façon abordable des retombées de la recherche vaccinale. C'est pourquoi un programme de collaboration avec les chercheurs Maliens a été élaboré en vue de la sélection d'épitopes de VIH-1 au Mali [92].

Dans son programme d'activités, GAIA Vaccine prévoit [92] :

- L'identification des épitopes ;
- La conception d'un vaccin à base d'ADN incluant les épitopes ;
- La conception d'un vaccin de rappel incluant les épitopes ;
- La réalisation des tests *in vitro* et sur les souris du vaccin à base d'ADN ;
- La réalisation des tests d'innocuité
- La réalisation des premiers essais de phase I.

Une meilleure approche serait d'utiliser un consensus conservé le VIH-1 séquences selon le cas avec GAIAvaccine.org candidats contre le VIH-1 des vaccins actuellement en développement.

1-10. Consensus séquence (Bette Korber)

Une séquence consensus en effet est un virus qui intègre le modèle de l'acide aminé le plus commun trouvé à chaque emplacement au sein d'une protéine virale comme sa base.

La librairie de G* Los Alamos abrite une base de données mondiale et des informations sur le VIH virus. La base de données de Los Alamos a des informations détaillées sur la structure génétique du virus et des informations sur diverses souches et sous-types, entre autres informations. Le VIH a un talent extraordinaire pour changer rapidement, ce qui le rend difficile à contrôler. Le VIH évolue même à l'intérieur d'un seul individu pour devenir un ensemble génétiquement différent des virus. En raison de cette variabilité génétique, le développement d'un vaccin qui va attaquer les vulnérabilités communes dans plusieurs souches du virus devient extrêmement difficile.

"Lorsque nous avons examiné l'ensemble du génome du VIH-1, nous n'avons pu voir aucun avantage à utiliser une région-virus spécifique en tant que base d'un vaccin», a déclaré Brian Gaschen de la division théorique à Los Alamos et auteur principal de l'article scientifique. «Puis nous avons commencé à songer à utiliser une séquence" consensus "du virus en tant que base pour un vaccin.

Le Los Alamos équipe de recherche a recommandé d'utiliser une séquence consensus obtenue du sous-type C du virus VIH-1 en tant que base pour les vaccins dans les régions où le sous-type C est le plus répandu.

Alternativement, ils ont considéré l'aide d'un cocktail «vaccin» pour accroître l'efficacité du vaccin et de réduire les chances que le virus va se transformer en une souche résistante avant qu'il ne soit détruit.

"Nous espérons que ce travail permettra de fournir une stratégie de base pour le développement des vaccins», a déclaré Gaschen.

1.11- La primo-vaccination / rappel ou “ prime-boost ”

Les résultats de diverses modifications du mode d'administration de l'immunogène pour améliorer la réponse immune ont été présentés. L'un d'entre eux, la primo-vaccination/rappel ou « prime -boost» consiste à administrer une première dose d'un vaccin pour induire la réponse immune puis à faire suivre par rappel un second type de vaccin (booster). Cette combinaison peut induire différentes sortes de réponses immunes et/ou améliorer la réponse générale par rapport au vaccin simple.

1.12- Les adjuvants

L'utilisation simultanée d'adjuvants avec les immunogènes du VIH ou les vaccins à ADN est une piste qui suscite un grand intérêt. Certains adjuvants se sont montrés capables de modifier positivement la réponse immunitaire [93]. Il s'agit de substances dont l'ajout à un vaccin améliore ou modifie son profil de stimulation immunitaire. De nombreux adjuvants à l'étude (tableau V) sont de plus en plus puissants et sans danger en terme d'activation de l'immunité et d'effets secondaires moindres.

Il existe deux grandes familles d'adjuvants [93] :

- les adjuvants porteurs, qui servent de véhicule aux antigènes et rende le vaccin plus disponible pour les cellules du système immunitaire.
- les adjuvants de stimulation (cytokines, composants de la paroi bactérienne), qui peuvent à eux seuls lancer ou booster une réponse immune.

Des expériences préliminaires ont montré l'activité extrêmement puissante de certains lipopeptides sur la présentation de l'antigène, pour induire une réponse immunitaire dans le cas d'une vaccination par voie muqueuse ; elle nécessite des adjuvants spécifiques pour entraîner une réponse suffisante de type IgA/CLT. On peut remplacer les dérivés détoxifiés de la toxine du choléra par des cytokines pro-inflammatoires [93].

TABLEAU V : Différents adjuvants utilisés dans les préparations Vaccinales à l'étude

DESIGNATION	Composition
ALUM	Gel d'hydroxyde et phosphate d'aluminium
CFA	Complete Freund's Adjuvant
DOC	Deoxycholate
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
IFA	Incomplete freund's Adjuvant, huile minerale + mannose

	monoleate
ISA 720	Mixture d'huile naturelle métabolisable et une émulsion hautement raffinée
ISA 724	Mixture d'huile minérale et d'huile métabolisable
MDP	Threonyl muramyl dipeptide (Termutide ; N-acetylmuramyl-L-threonyl-D-Isoglutamine
MF59	Emulsion microfluide huile dans eau
Montanide	Voir ISA 720
MPL	Lipide A détoxifié, un composant des endotoxines lipopolysaccharidiques bactérienne
MPL-A	Lipide A bactérien dans une émulsion de squalence à 0,25%
MPL-AF	Voir MPL
MPL-PE	Muramyl tripeptide (MTP) linked covalently with dipalmitoyl
P40	Protein 40, extrait de <i>Corynebacterium</i>
PCPP	Polyphosphazene (PCPP), hydrogel de synthèse
PPD	Protéine purifiée extraite de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
QS-21	Saponine non toxique extrait de l'écorce de <i>Saponaria Quillaja</i>
RIBI	Voir MPL
SAF-2	Voir SAF
SAF-M	Syntex Adjuvant Formulation, émulsion huile dans eau

Source : [93]

Une répartition en trois générations de candidat-vaccins VIH est proposée par certains auteurs [62,94]. Elle distingue trois générations de candidat-vaccins :

- Ceux de première génération, basés sur les protéines d'enveloppe, dont la gp120. Ils induisent des anticorps neutralisants dont l'apparition est influencée par la variabilité génétique des VIH.
- Ceux de deuxième génération, conçus pour induire l'immunité à médiation cellulaire. Il s'agit des approches basées sur les vecteurs vaccinaux et/ou l'ADN préparés pour coder pour un ou plusieurs gènes du VIH.
- Ceux de troisième génération, basés sur les protéines de régulation non structurales telles que les protéines tat et nef. Les préparations de ce type sont en train de faire leur apparition.

Cette répartition est proposée par les partisans d'un suivi méticuleux des candidat-vaccins pour entrer dans les différentes phases d'essai clinique. Ainsi, souhaitent – ils l'évaluation de la première génération, suivie de la seconde et enfin de la troisième.

2- ETAT DE LA MISE AU POINT DES VACCINS

Différents vaccins expérimentaux ont été proposés dans le cadre de la vaccination préventive, thérapeutique et néonatale contre le VIH/SIDA. Plusieurs parmi eux ont subi les études pré - cliniques et cliniques, d'autres encore plus nombreux sont en cours de préparation dans des laboratoires. On estime qu'au moins 60 à 80 essais de phase I et II ont été réalisés [95, 96], procurant les informations sur l'innocuité et l'immunogénicité des candidat-vaccins ainsi que sur divers aspects de la conduite des essais cliniques.

3- Les essais cliniques : désespoirs et réussites

a- Merck

L'approche de la vaccination est considérée par la communauté médicale comme un des espoirs les plus brillants d'arrêter l'épidémie VIH /sida.

V520 de Merck a été l'un des vaccins les plus avancés dans le développement.

Le V520 (MRKAd5gag/pol/nef) vaccin contenait trois éléments différents à chaque dérivé d'une version affaiblie de l'adénovirus de type 5 commun virus (Ad5) et modifiée pour contenir l'un des trois produits synthétiquement VIH gènes gag, pol et nef.

Ces gènes sont retrouvés principalement dans le sous-type B du VIH et le procès s'est concentré sur des sites en Amérique du Nord et en Amérique du Sud, aux Caraïbes et en Australie où ce sous-type est parmi les plus communs.

L'espoir était que le virus vecteur adénovirus provoquerait une cellule réponse immunitaire à médiation qui stimulerait T CD8 du corps des cellules à reconnaître et à détruire les cellules infectées par le VIH.

Malheureusement, le centre multi-STEP (HVTN 502, Merck V520 Protocole 023), essai a démontré que le virus ne prévient pas l'infection par le virus ou ne réduit pas la quantité de virus dans ceux qui ont été infectés.

«Le développement d'un vaccin efficace contre le sida reste l'une des tâches les plus difficiles auxquelles fait face la médecine moderne », a déclaré le Dr Peter Kim, président de Merck Research Laboratories. L'un des problèmes majeurs associés au développement d'un vaccin contre le VIH est la capacité du virus à muter, de nombreux vaccins tombant sous le coup de sa capacité à muter.

Cette forte mutagénicité du virus a gêné un grand nombre des tentatives précédentes visant à développer des vaccins contre le VIH. L'essai STEP a été mené sur 3000 volontaires séronégatifs du VIH, âgés entre 18 et 45 ans qui ont été exposés à un risque élevé d'infection à VIH.

"Alors que nous sommes très déçus que ce candidat vaccin n'a pas démontré la protection, les données de cette étude fourniront des renseignements cruciaux sur cette maladie et le développement de vaccins futurs."

b- Vaxgen

Lors de la conférence de Barcelone en juillet 2002, la Thaïlande a annoncé le plus grand essai de vaccin préventif contre le sida. Il s'agit du seul essai de phase trois [3] mené en parallèle aux Etats-Unis et en Thaïlande par le laboratoire californien VaxGen. Au total plus de 16 000 volontaires non infectés par le virus participent à cet essai durant cinq ans. Le schéma thérapeutique prévoit l'injection d'un vaccin préparé par la firme Aventis-Pasteur (ALVAC [98]) qui suscite une réponse cellulaire, avec un rappel par un autre vaccin de la firme Vaxgen (AIDSVAX [99]) qui va engendrer une réponse humorale. Très peu de participants ont abandonné l'étude en cours de route (moins de 10 %). Cette adhésion constitue un pré requis indispensable à la qualité des travaux et si les résultats sont à la hauteur des attentes.

Cependant, cet essai suscite de nombreuses controverses : on doute de l'efficacité des anticorps produits par ce vaccin.

c- THAÏ

Comme l'équipe de procès a déclaré aujourd'hui à Bangkok, le Premier Thai-procès stimulé constaté que les taux d'infection par le VIH étaient à peu près 31 pour cent plus faibles chez les volontaires ayant reçu le vaccin par rapport à ceux ayant reçu le placebo. Il s'agit de la première preuve qu'un vaccin contre le VIH fournit un niveau de protection élevé contre l'infection du VIH. Les analyses statistiques présentées dans le cadre de cette annonce initiale soutiennent la validité de la constatation. Il est important de se rappeler que le procès était un «test de concept" étude visant à identifier les premiers signes de promesse dans un produit. Les commanditaires et les exécutants de première instance, dirigés par Military Programme de recherche et financée par les National Institutes of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), ont été clairs que des études supplémentaires seraient nécessaires pour mieux atteindre un résultat positif. Il y a maintenant un impératif de l'équipe de première instance et le domaine dans son ensemble de déterminer ce que ces mesures seront, et de les mettre en œuvre avec diligence.

Les résultats ont montré que le vaccin protège 31% des bénéficiaires pour ne pas contracter le virus. Lorsque vous ventilez les données, le vaccin a été de 40% en vigueur en bas à risque pour la population (ceux avec un nombre limité de partenaires sexuels à risque faible et aucune consommation de drogue) mais seulement 3,7% de protection offert un risque élevé dans la population [partage de seringues ou de l'activité sexuelle à haut risque]. La ventilation de ces résultats est importante car elle nous a expliquer pourquoi d'autres essais ont montré des résultats médiocres. Les essais précédents qui n'avaient pas seulement été testé le vaccin chez les individus à haut risque, tandis que le procès Thaï surtout utilisé chez les sujets à faible risque. Il se pourrait que la réponse immunitaire nécessaire pour la protection dans les populations à faible risque et ceux à haut risque, pourraient refléter la différence que nous avons vu dans les résultats de ces essais.

Il est important de noter que les deux vaccins testés dans l'essai thaïlandais contiennent des fragments synthétiques de sous-type E, l'une des souches de VIH en circulation, le plus courant en Thaïlande et en Asie du Sud. Le schéma contient également de sous-type B, qui est le plus courant en Amérique du Nord et en Europe, c'est pourquoi ce résultat des estimations du niveau de protection conférée par un vaccin qui comprend des fragments génétiques correspond au sous-type commun circulant.

Les scientifiques ne savent pas si un vaccin qui est efficace contre les souches qui se trouvent dans une zone géographique donnée sera également efficace dans d'autres domaines et contre d'autres souches du VIH.

Il existe aussi encore d'autres stratégies de vaccination contre le VIH au laboratoire et essais sur les humains. En outre, d'autres options de prévention du VIH, notamment les microbicides et la prophylaxie pré-exposition, ou PrEP, sont actuellement testées dans des essais d'efficacité, qui donneront des résultats dans les années à venir. Au cours des dernières années, les essais cliniques ont également montré que les circoncisions médicales peuvent être efficaces pour réduire le risque d'infection à VIH chez les hommes hétérosexuels.

Ce vaccin candidat thaïlandais représente la première dans laquelle nous voyons le vaccin effectivement bloquer l'initiation du virus.

A- Les études précliniques

A ce stade de la recherche, les investigations ont été très prometteuses. Le nombre de tests réalisés sur différents modèles animaux ainsi que celui des candidat-vaccins ayant évolué vers la phase I de l'évaluation clinique n'a pas cessé de croître.

Des avancées ont été réalisées sur le terrain de la compréhension de l'immunologie des VIH et des virus proches avec pour conséquence l'évaluation des différents types de réponses immunitaires. Jusqu'à ces dernières années, la réponse immunitaire était évaluée à partir de la mesure de la prolifération des cellules T exposés aux antigènes ainsi qu'à celle des CTL dirigés contre les épitopes des VIH. La mise au point de nouveaux tests dont les tests ELISPOT (Enzyme Linked immunopost, une autre version de l'ELISA) permet de détecter et de dénombrer les cellules productrices, n'ont pas véritablement permis d'identifier les corrélats immunitaires de protection liés aux VIH. Un grand pas a été cependant accompli avec l'identification, de sujets qui restent séronégatifs en dépit de contact, fréquents, non protégés avec des sujets infectés : les « long term progressors ». Chez certains de ces sujets, l'on a mis en évidence une délétion homozygote du récepteur CCR5. Chez d'autres, cette mutation n'existe pas, leur organisme est capable d'être en action de diverses réactions d'immunité cellulaire. Ce phénomène a été décrit pour la première fois par SHEARER et CLERICI [100] chez les partenaires séronégatifs dans les couples homosexuels discordants. On l'a retrouvé chez les prostitués en Guinée-Bissau et au Kenya ainsi que chez les enfants séronégatifs nés de mères séropositives. On a pu mettre en évidence chez tous ces sujets ; des réactions de prolifération lymphocytaire à des antigènes du VIH et/ou des CTL de CD8+ dirigés contre le virus. La force et les fréquences des anticorps neutralisants et des CTL induits par les peptides d'enveloppe et les protéines virales n'ont pas répondu aux attentes des chercheurs, ce qui les emmenés à

explorer les possibilités offertes par les lipopeptides qui ont fait la preuve de leur immunogénicité à travers l'induction de CTL [101]. L'utilisation des nouveaux adjuvants et des molécules de co-stimulation a elle aussi été envisagée et évaluée.

Par exemple la saponine (QS21) bien que pas très bien tolérée, a permis de réduire la dose, de gp120 utile pour induire la production d'anticorps [102]. De leur côté, les candidat-vaccins à ADN n'ont pas tout à fait donné satisfaction aux espoirs qu'ils avaient suscités lors des travaux sur les souris. Malgré cela ils restent toujours d'actualité du fait de leur grande maniabilité. Les vecteurs vaccinaux exprimant la gp160 ont donné de bons résultats. D'autres vaccines recombinantes exprimant les protéines env, gag, pol ont été évaluées. Elles ont induit des anticorps neutralisants et CTL à des taux très limités. La virulence potentielle de la vaccine chez les sujets immunodéprimés a conduit à l'introduction de nouveaux vecteurs ainsi qu'à la conception de constructions (réplicons, pseudovirions, et VLP) utilisées comme support des particules antigéniques du VIH. Elles se caractérisent par leur faible aptitude à se répliquer. Ainsi, avec les vecteurs recombinants canarypox ALVAC on a pu observer une réponse CTL chez un nombre peu élevé de sujets. L'utilisation de ces vecteurs associée à un rappel par la gp120 (la primo-vaccination / rappel) a permis d'obtenir l'induction d'anticorps neutralisants ainsi qu'une réponse « T helper » assez encourageante pour la mise au point d'un vaccin à efficacité optimale [103, 104].

Les études pré-cliniques ont permis de concevoir de nouvelles approches vaccinales et d'améliorer celles déjà existantes.

B- Les études cliniques

Les premières recherches dans la mise au point des vaccins contre le VIH/SIDA ont démontré que les glycoprotéines d'enveloppe du VIH étaient capables d'induire des anticorps neutralisants [100]. Les souches de virus dont on a exprimé les glycoprotéines sont du sous type B. On s'est ensuite

attaqué aux peptides de synthèse en rapport avec la boucle V3 particulièrement immunogènes. Les résultats des essais ont mis en évidence la présence d'anticorps qui neutralisent effectivement les différentes souches de référence mais sont incapables de neutraliser les souches sauvages isolées chez les malades, atténuant ainsi la portée et l'intérêt des extrapolations que l'ont pouvait faire à l'homme [106, 107].

Ces observations ont emmené les chercheurs à pousser davantage leurs investigations pour aboutir à la différenciation des souches de VIH en souches productrices de syncytia et souches non productrices. Les premières ayant un tropisme lymphocytaire T, les secondes un tropisme macrophagique. Ces avancées, tout comme celles concernant la découverte des récepteurs viraux (CCR5 et CCR3) et des ligands naturels qui leur sont associés, (chémokines).

I- Les vaccins préventifs

Les vaccins préventifs marchent à travers l'induction d'une mémoire immunitaire dirigée contre les antigènes présentés aux effecteurs de la réponse immunitaire dont les plus importants sont les lymphocytes **T** et **B**.

Un très grand nombre d'essais cliniques de vaccins préventifs contre le VIH/sida a déjà eu lieu depuis la fin des années 1980, dont près de 50 études cliniques de phase I, au moins 2 études de phase II et 2 de phase III. Au total, plus de 16000 volontaires ont participé à ces essais. Bien que plusieurs épitopes de neutralisation aient été identifiés sur les spicules des glycoprotéines d'enveloppe du virus, aucun des vaccins développés jusqu'ici ne s'est avéré capable d'induire des anticorps à large spectre de neutralisation actifs contre les souches sauvages du virus. Un vaccin sous-unité à base de glycoprotéine gp120, qui a été évalué dans deux études de phase III, l'une aux États-Unis et l'autre en Thaïlande, n'a montré aucun effet protecteur contre l'infection à VIH. On a montré que, dans le modèle du virus de l'immunodéficience simienne (SIV), chez le macaque, la charge virale et la vitesse d'évolution de la maladie sont contrôlées par la réponse des

lymphocytes T CD8+ (CTL) des animaux. Cette observation a conduit à développer de nouveaux types de vaccins anti-VIH capables d'induire des réponses d'immunité cellulaire. Les plus avancés parmi ceux-ci sont les vaccins vivants recombinants utilisant pour vecteur le virus de la variole du canari (Alvac), qui est en phase III en Thaïlande, un adénovirus non répliquatif de sérotype 5 (Ad5), qui est en phase II aux États-Unis et aux Antilles, ou la souche atténuée MVA du virus de la vaccine, qui a déjà fait l'objet de nombreuses études de phases I et II. Ces vaccins ont été étudiés soit tels quels, soit après avec primovaccination avec un vaccin ADN plasmidique, dans une stratégie de type prime-boost. De nombreux autres vaccins à base de vecteurs viraux ou bactériens, de pseudo-virions ou de peptides, sont aussi en cours de développement. Jusqu'ici, dans le modèle SIV, aucun de ces types de vaccins n'a protégé le macaque de l'infection consécutive à une épreuve expérimentale, mais la plupart ont permis aux animaux de mieux contrôler leur infection, ce qui se traduit par une réduction significative de leur charge virale et le maintien de leur taux de lymphocytes CD4+ circulants. Ces résultats illustrent un nouveau concept de vaccins antiviraux, celui de vaccins capables, non pas d'empêcher l'infection virale, mais d'en atténuer les conséquences cliniques en contrôlant la réplication du virus au sein de l'organisme.

II- Les vaccins thérapeutiques

L'utilisation d'un vaccin thérapeutique contre le VIH /SIDA se fonde selon certains scientifiques sur la longue période muette qui existe entre l'entrée du virus dans l'organisme et l'apparition du SIDA maladie. Cette phase asymptomatique présumerait de l'aptitude de l'organisme à contrôler même partiellement l'infection [60] bien que l'on observe une augmentation de la virémie et une diminution des CD4+.

L'apparition d'une importante réponse CTL suite à l'administration d'un candidat-vaccin à base de gp160 a été mise en évidence chez un certain nombre de malades au cours d'une étude (pantaleo et al, 1995 ; Rinaldo et

al, 1995), avec pour résultat une progression plus lente de la maladie et un taux de survie plus important.

Sur la base de ces éléments. Les scientifiques postulent que l'efficacité des vaccins thématiques est en rapport avec leur capacité à influencer les taux de CD4+ et de virus. Pour la virémie, ces vaccins devraient entraîner une diminution significative et maintenue du virus dans l'organisme ou les rendre indécélables pendant une période assez longue. Pour les CD4+, leur mesure serait un élément de contrôle des risques d'augmentation de la virémie. C'est-à-dire qu'une augmentation des CD4+ supérieure à 50 cellules /mm³ consécutive à l'administration d'un vaccin thérapeutique serait le signe d'un traitement et d'une diminution de la charge virale si, cette augmentation était maintenue pendant au moins 48 semaines [60].

Plusieurs vaccins thérapeutiques expérimentaux ont été proposés et testés :

- **la RESUME®**, une préparation à base de VIH-1 (sous-type A/G) complètement inactivé, sans gp120 et associé à un adjuvant (incomplet Freund's) à partir duquel les concepteurs espèrent obtenir une réponse immunitaire contre tous les variants génétiques du VIH.

En 1999, les résultats d'une étude de phase II (Moss et al, 1999) évaluant ce candidat-vaccin associé à des ARV furent publiés. Chez les participants à cette étude, il fut observé des taux de CD4+ autour de 586 cellules /mm³ et une charge virale autour de 953 copies/ml après administration de RESUME en IM tous les trois mois.

- le candidat ALVAC 1452, un vecteur recombinant canarypox exprimant les gènes gag, pol, env et nef du VIH-1. Il a été combiné à la gp120 dans le cadre de la vaccination thérapeutique.

Plusieurs fois testé, ce vaccin expérimental a donné comme résultat, la production de CTL chez un certain nombre de volontaires. Les chercheurs constatèrent aussi qu'avec une telle préparation, il était possible d'obtenir une réponse immunitaire croisée entre différents sous-types de VIH-1 [60].

Un autre canarypox ALVAC (VCP205) a été administré à des volontaires sains avec ou sans rappel d'une autre préparation contenant le peptide p24E-V3 (Salomon-Ceron et al, 1999). Il en ressortit la détection d'anticorps neutralisants chez 33% des volontaires sains, une activité CTL chez 33% des participants à l'étude, qui serait dirigée contre les gènes gag, env et pol, sous le contrôle des lymphocytes CD4 et CD8 à la fois [60].

- le NYVAC, vecteur dont l'essentiel des travaux le concernant portent sur les animaux. L'administration des vaccins expérimentaux à la base de NYVAC à des macaques rhésus a permis de mettre en évidence l'aptitude de ces vecteurs à susciter une protection contre l'infection à VIS dans une proportion de 1/3 des animaux vaccinés. Cette étude n'a pas mis en évidence la présence de CTL et d'anticorps anti-VIH(73). Dans une autre étude utilisant une autre préparation contenant le vecteur NYVAC, l'on a observé après administration à des animaux sous ARV, la présence de CD4 helper dirigés contre les protéines p27, gag et env du VIS d'une part et celle de CD3 et CD8 d'autre part. Ces animaux ont été choisis parmi ceux chez qui l'on a observé une diminution importante de la charge virale après administration d'ARV.

-Les protéines d'enveloppe, les essais d'immunisation par rgp1160 ont été conduits pour observer l'induction de réponses humorales et cellulaires (Redfield et al., 1991 ; Biseli et al ; 1994 ; Kundu et al., 1992 ; Wahren et al., 1994). Ils ont montré une certaine stabilité de la protéine ainsi qu'une augmentation des CD4+ suite à des ARV (Redfield et al., 1991 ; wahren et al., 1994 ; concorde coordinating committee, 1994).

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Notre étude nous a conduit à rassembler plusieurs travaux réalisés sur le thème de la recherche, le développement et l'évaluation des vaccins contre l'infection à VIH.

Il ressort de cette étude les éléments suivants :

- la solution vaccinale contre l'infection à VIH a été envisagée dès les premières heures de la découverte de l'agent causal ;
- la perspective d'une mise à disposition rapide d'un ou plusieurs vaccins sûrs et efficaces s'est vue confrontée à de nombreuses difficultés théoriques et pratiques ;
- de nombreux candidat-vaccins sont à l'étude, mais aucun vaccin n'est disponible après plus de vingt ans de recherche ;
- aujourd'hui, les vaccins contre le VIH sont plus que jamais au cœur des préoccupations scientifiques.

L'identification et la caractérisation du VIH-1 puis du VIH-2 (respectivement en 1983-1984 et 1986) ont fait naître chez les scientifiques, l'espoir de mettre au point dans les plus brefs délais (à

l'image des autres maladies virales), un vaccin contre la nouvelle maladie qui s'était déclarée avec vigueur deux ans plus tôt.

Dès les premiers travaux puis au fur et à mesure que le processus avançait, des problèmes d'un type nouveau furent identifiés, au nombre desquels on cite des barrières scientifiques, des défis logistiques, des contraintes éthiques, des exigences économiques ainsi que des besoins de collaboration.

Parmi les barrières scientifiques, on reconnaît le manque d'informations formelles sur les mécanismes ou les corrélats immunitaires de protection contre l'infection ou contre l'évolution vers la maladie d'une part, et d'autre part sur la pertinence et l'utilité des modèles animaux par rapport à la situation chez les êtres humains ainsi que les implications de la variabilité génétique et biologique du VIH en terme d'efficacité et d'universalité ou non du vaccin. Les défis logistiques sont liés à la complexité de la mise en place et de la conduite des essais cliniques notamment ceux de phase III sur l'homme. Ces essais nécessitent des études épidémiologiques et socio-comportementales importantes ainsi que des infrastructures fiables adaptées à la recherche sur le VIH/SIDA.

Pour ce qui sont des contraintes éthiques, elles sont particulièrement sensibles et importantes, puisqu'il s'agit de préoccupations légitimes auxquelles il faut apporter des réponses appropriées en tenant compte des réalités propres à chaque pays. Ces réponses prennent en compte des éléments tels que le consentement éclairé, les compensations adéquates pour les personnes enrôlées, la gestion et/ou la prise en charge d'une séropositivité induite par un candidat-vaccin.

Les exigences économiques sont en rapport avec l'importance des investissements à mobiliser pour mettre au point ces vaccins d'une part et, pour les rendre disponibles d'autre part. En effet, la nécessité d'obtenir très rapidement des résultats est liée à une exigence de financement des projets vaccinaux, du fait des besoins d'innovation en rapport avec la spécificité de la recherche sur le VIH/SIDA. D'autre part, ce financement pourra être mis

à contribution pour amortir les coûts des vaccins lorsqu'il s'agira de les mettre à la disposition des malades.

Le besoin de collaboration quant à lui, répond à un souci de coordination internationale de la recherche afin d'orienter les efforts de façon à ce que les pays pauvres et les pays nantis avancent au même rythme.

Toutes ces difficultés n'ont heureusement pas empêché la conception, l'évaluation pré-clinique et clinique de candidat-vaccins dont le nombre n'a pas cessé de croître.

Beaucoup de prototypes vaccinaux ont été proposés et évalués au laboratoire sur différents modèles animaux (chimpanzés, chats, macaques, souris..). Ils diffèrent par leur immunogénicité, leurs risques potentiels, la nature des antigènes utilisés, le type d'anticorps qu'ils induisent ainsi que par leur coût prévisionnel. On estime qu'au moins 30 à 50 candidat-vaccins ont été testés approximativement plus de 80 essais de phase I, II, et I/II **[95, 96]** et seulement deux essais de phase III évaluant en Thaïlande et aux USA le vaccin bivalent AIDSVAX (B/B et B/E).

La plupart des vaccins en développement ont vu le jour dans les pays développés d'Europe et aux USA où ont eu lieu la plupart des essais cliniques; ils sont basés pour la plupart sur les sous-types de VIH qui circulent dans ces régions (notamment le sous-type B) **[108]**.

Depuis les prototypes utilisant les protéines structurales de l'enveloppe (gp 120, gp160, gp41), PADN, les vecteurs vaccinaux (vaccin à NYVAC, VEE, M VA, AAV,SFV...) en passant par ceux utilisant les protéines de régulation (gag, env tat, nef..), les adjuvants et le concept de primo-vaccination/rappel, des avancées notables ont été enregistrées.

Les essais ont permis aux scientifiques d'identifier un nombre assez important de candidat-vaccins sûrs et capables de stimuler dans l'organisme des réactions contre le VIH à travers l'induction d'une immunité cellulaire et/ou humorale **[76, 109]**.

Il a ainsi été mis en évidence des réponses basées sur les anticorps neutralisants, actifs sur les isolats vaccinant ou des variants proches, mais inactifs sur les souches sauvages **[110]**.

L'existence d'anticorps monoclonaux entraînant une réponse passive a été démontrée, tout comme l'importance de la réponse des cellules T, qu'elle soit sous forme d'activité destructrice du lymphocyte T cytotoxique (CTL) ou sous forme de sécrétions de facteurs antiviraux solubles (cytokines, chémokines et autres) des cellules CD8+ **[110]**.

Ces travaux, effectués par les firmes pharmaceutiques, les laboratoires de recherche universitaires et hospitaliers, les instituts privés et publics ont contribué au renouvellement de l'optimisme né des premières années de recherche dans un contexte de mobilisation internationale sous l'impulsion d'agences gouvernementales et autres ONG internationales et/ou communautaires.

L'accent a, en outre été mis sur la nécessité de tester dans les pays en développement (là où la variabilité génétique est très souvent importante), des candidat-vaccins utilisant des immunogènes provenant de souches locales du VIH **[111]**. Dans cette optique, des programmes nationaux de recherche vaccinale ainsi que d'autres activités en rapport avec cette recherche ont vu le jour dans un certain nombre de pays Africains, en partenariat avec divers partenaires des pays développés. Ainsi: le HVTN et le NIH sponsorisent les activités au Botswana, au Malawi et en Afrique du sud, les CDC sont en Côte d'Ivoire et au Kenya, le WRAIR développe les infrastructures de recherche en Ouganda au Kenya en Tanzanie et au Cameroun, LTAVI apporte son soutien aux essais kenyans, Ougandais et sud africains , le MRC britannique appuie le Kenya pendant l'ANRS est installée en Côte d'Ivoire, au Sénégal en Afrique du sud et au Kenya pour des essais **[108]**. Parmi les programmes les plus actifs sur le continent, on cite le KAVI au Kenya, le SAAVI en Afrique du sud, sans oublier le AAVP à vocation continentale.

Malgré ces avancées, force est de constater que le vaccin contre le VIH/SIDA n'est toujours pas disponible et que les résultats obtenus ne permettent pas de dire quand est-ce qu'au moins un vaccin sûr et efficace sera disponible ? Quoi qu'il en soit, les chercheurs savent qu'il est possible de mettre au point un vaccin contre le VIH/SIDA, c'est pourquoi ils sont toujours d'actualité. Aussi, face au constat de balbutiement de la recherche traduisant l'insuffisance avérée des efforts déjà consentis, on s'attelle à mettre en place des dispositifs capables d'accélérer la recherche et préparer le terrain à recevoir les futurs vaccins et à faciliter leur accessibilité.

Grâce à l'action de structures telles que l'ONUSIDA, les efforts à fournir dans ce sens ont été répertoriés, discutés et planifiés pour être appliqués de façon à ce que le ou les vaccins arrivent au plus tôt dans un contexte où ils ne seront pas perçus comme des potions magiques auxquelles on aura recours en transgressant à souhait les règles de prévention du VIH/SIDA. Une chose est de disposer de vaccins, une autre est de s'en servir convenablement.

Enfin, le caractère très vaste de l'étude que nous avons à mener, associé aux intérêts scientifiques et financiers en jeu dans toute sorte de recherche (se traduisant par la confidentialité de nombreux travaux), limite la pertinence de certains aspects que nous avons abordés. Cette situation pourra être éclairée, nous l'espérons par d'autres études plus précises.

CONCLUSION

Au total, depuis les aspects les plus fondamentaux, les conséquences fonctionnelles de l'interaction des épitopes peptidiques avec les molécules du CMH jusqu'au transfert de ces données en recherche vaccinale, l'œuvre scientifique de Jean-Gérard Guillet témoigne d'une impressionnante cohérence.

Ces résultats devront être pris en compte dans le développement d'un vaccin. Pour prévenir une super infection, les futurs vaccins anti-VIH devront provoquer une réponse en anticorps neutralisants plus importante que celle provoquée par l'infection naturelle. C'est déjà le cas pour les vaccins contre le papillomavirus humain et l'Hépatite B, qui entraînent une production d'anticorps neutralisants égale ou supérieure à celle de l'infection naturelle.

La problématique actuelle de l'infection et de la maladie liée au VIH/SIDA se résume dans le constat suivant : une épidémie non encore maîtrisée et à croissance exponentielle dans les PVD, des moyens de prévention et de traitement pratiquement inaccessibles au plus grand nombre de personnes et une recherche vaccinale hésitante qui cristallise cependant beaucoup d'espoirs. Dans ce contexte, notre travail a permis de faire l'inventaire des connaissances sur la recherche, le développement et l'évaluation des vaccins contre le VIH/SIDA dans leurs aspects scientifiques, sociaux, techniques, économiques, géographiques et politiques.

Nous avons tiré les conclusions suivantes :

- de nombreux candidat-vaccins sont à l'étude à travers le monde mais aucun n'a encore fait preuve d'une efficacité suffisante lui permettant d'être commercialisé ;
- les études cliniques et pré-cliniques permettent de dire qu'il est possible de mettre à la disposition un ou plusieurs vaccins anti-VIH sûrs et efficaces ;
- de nombreuses structures privées et politiques sont engagées dans la recherche ;
- les PVD ne sont pas suffisamment impliqués dans la recherche ;
- la recherche est ralentie par des difficultés scientifiques, technologiques, logistiques ; éthiques, économiques ; politiques et organisationnelles ;
- la mise au point et la mise à disposition des vaccins anti-VIH sont plus que jamais à l'ordre du jour international.

Il revient aux différents acteurs de la recherche de se saisir de ces informations pour un usage qui servirait favorablement la cause d'une recherche vaccinale rapide, efficace dans tous les pays et sur tous les continents. Cela devrait se traduire par plus d'engagement sur les projets vaccinaux existants et l'initiation d'autres encore.

RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

A l'endroit des acteurs de la recherche des vaccins contre le VIH/SIDA

- favoriser le développement de programmes de recherche vaccinale dans les pays où la prévalence du VIH/SIDA est très élevée et dans ceux où l'existence de la variabilité génétique du VIH est très importante ;
- favoriser l'émergence de réseaux régionaux de recherche vaccinale ;
- réaliser au plus vite les essais d'efficacité des candidat-vaccins ayant la preuve de leur immunogénicité et de leur innocuité ;

- favoriser le renforcement des capacités de recherche des laboratoires dans les PVD par le transfert de technologies adéquates et fiables ;
- mobiliser les communautés locales à travers les associations de personnes vivant avec le VIH, les ONG, la société civile, les leaders religieux ainsi que les responsables des collectivités locales, à l'échelle des pays et à l'échelle mondiale ;
- créer un cadre propice de discussion et de respect des normes éthiques ;
- mener dès à présent les études sur les modalités de mise à disposition et d'accessibilité future des vaccins à travers le monde en général et en particulier dans les zones où la demande est la plus importante ;

A l'endroit des décideurs et autres autorités politiques et scientifiques des pays africains

- solliciter l'adhésion de tous les pays africains et rechercher leur participation active à l'effort international de mise au point des vaccins contre le VIH/SIDA ;
- établir la recherche et le développement des vaccins contre le VIH/SIDA comme une priorité pour l'Afrique ;
- susciter dans plusieurs pays (particulièrement les plus touchés), l'élaboration de programmes nationaux de recherche vaccinale ;
- soutenir plus activement les programmes nationaux de recherche vaccinale déjà existants ;
- insister en utilisant tous les mécanismes de sollicitation possibles pour que la communauté internationale soutienne le développement de candidat-vaccins basés sur les sous-types de VIH répandus en Afrique ;
- solliciter les fonds nécessaires à la production des vaccins sûrs et efficaces pour le continent.

A l'endroit des décideurs et autres autorités politiques et scientifiques du MALI

- Mettre en place des cellules nationales de réflexion sur les vaccins contre le VIH/SIDA pour l'élaboration d'un plan national de recherche vaccinale ;
- Créer un cadre de discussion dans la perspective du développement et l'évaluation des vaccins, associant les décideurs politiques et sanitaires, les bailleurs de fonds, les collectivités locales et les communautés ;
- organiser les activités de recherche incluant les études virologiques, immunologiques, cliniques, épidémiologiques et socio-comportementales en vue d'identifier les spécificités d'une telle recherche dans le pays ;
- activer et/ou créer les comités d'éthique afin de proposer un cadre éthique d'enrôlement et de protection des personnes et groupes de personnes dans les essais vaccinaux ;
- créer des laboratoires de recherche fiables par la construction d'infrastructures adéquates, l'apport de matériel performant et le renforcement ainsi que l'actualisation de la formation des personnels ;
- évaluer les coûts d'une telle recherche et identifier les sources nationales et internationales de financement ;
- solliciter des relations d'échanges et de collaboration avec les structures déjà impliquées dans la recherche aussi bien sur le continent que dans les autres pays.
- renforcer les efforts déjà réalisés dans la lutte contre l'épidémie.

A l'endroit des enseignants et des responsables de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS) du MALI

- créer un cadre propice à la participation active de la FMPOS à la recherche des vaccins contre le VIH/SIDA au MALI ;
- créer et / ou renforcer les cours théoriques et pratiques sur le thème de la vaccination ;
- proposer des sujets de thèse précis pour éclaircir davantage les différents aspects de la recherche vaccinale sur le VIH/SIDA ;
- renforcer et actualiser les capacités de nos bibliothèques ;
- faciliter l'accès des étudiants à l'outil informatique et aux bases de données informatisées de recherche.

Références

1-**ONU/SIDA**. Rapport de l'ONU/SIDA Aout 2008, 20 avenue Appia, CH-1211 Genève 27. unaids@unaids.org ou www.unaids.org ,235p

2-) **O.M.S**, Rapport de l'OMS sur la santé en 2004. WHO report on the epidemic, 1995, 27:153-157 . 1980 : 28-52

3- **ONU/SIDA et OMS**. Le point sur l'épidémie mondiale de SIDA, décembre 2008.

4- **Cisse A A**. Aspect diagnostique et thérapeutique de la tuberculose en Médecine Interne de l'hôpital du point G. Thèse Med, Bamako, 1985, N°30 : 65p

- 5- **O .M .S** . Le SIDA : Image de l'épidémie. Bull. O .M .S, Genève 1994, 67: 145-149.
- 6- **Mirko D G**. Histoire du SIDA. 2e édition. Payet 1989-1990. 2e édition.392p.
- 7- **Sonigo P, Alizon M**. Les virus VIH. In : l'objectif médical. Le SIDA. Edition Afrique noire francophone. Spécial et hors série. Décembre 1989 : pp 6-20
- 8- **Fleury H J A**. Les virus VIH. In : l'objectif médical. Le SIDA. Edition Afrique noire francophone. Spécial et hors série. Décembre 1989 : pp 6-20. Virologie humaine. 3e édition. Paris: Masson 1999. 205 p.
- 9- **Gelderblom H R, özel M, Hausmann H S, Winkel T, Pauli G et Koch MA**. Fine structure of human immunodeficiency virus (HIV), immuno-location of structural proteins and virus-cell relation. Micron and Microscopica 1988, 19: 41-60.
- 10- **Marc R, Itouna-N'gaporo A**. SIDA, infection à VIH: aspect en zone tropicale. Ellipse / AUPELF. 336 p.
- 11- **Carla K, Brian F, Eric F, Béatrice H, Preston M, Francine McC**, et al. HIV molecular immunology 2002. Theoretical biology and biophysics group T-10, Mail stop K710. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, New Mexico 87545 USA. 612 p.
- 12 et 14- **Kernbaum S**. Le praticien face au SIDA. 1re édition. Paris : Flammarion 1992. 269 p.
- 13- **Delfraissy J-F**. Mécanismes immunologiques et virologiques impliqués dans l'infection à VIH: impact des traitements. La revue du praticien 1999 ; 49 : 1740-1751.
- 15- **Hurax J-M, Agut H, Nicolas JC et al**. Traité de virologie médicale, Estem. 2003. 699p.
- 16- **Peeters M, Delaporte E**. Diversité génétique de l'infection à VIH dans le monde, et ses conséquences Médecine tropicale 1999 ; 59. 4bis : 449-455.

17- **Un article de Wikipédia, l'encyclopédie libre.** Le cycle de replication du VIH. Understanding the Slow Depletion of Memory CD4+ T Cells in HIV Infection [archive], dans la revue PLoS Medicine. www.medicine.plosjournals.org

18- Cellular Targets [archive], sur le site du National Institute of Allergy and Infectious Diseases

19- **Brun-Vézinet F, Damond F et Simon F**, « Variabilité des virus de l'immunodéficience humaine de type 1 [archive] », 13 octobre 1999, p. 2. Consulté le 20 novembre 2007

20- **Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, Oliveira F, Cordonnier F, Lemée V, Damond F, Robertson DL et Simon F**, « A new human immunodeficiency virus derived from gorillas [archive] », 2 août 2009, Nature. Mis en ligne le 2 août 2009, consulté le 3 août 2009

21- **Plantier JC**, « Informations virologiques [archive] », 2005, CHU Rouen - Unité de Virologie, p. 5. Consulté le 20 novembre 2007

22- **Plantier JC**, « Informations virologiques [archive] », 2005, CHU Rouen - Unité de Virologie, p. 7 et 8. Consulté le 20 novembre 2007 www3.chu-rouen.fr

23- **Osmanov S, Pattou C, Walker N, Schwardlander B, Esparza J**, and the WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterization, « Estimated Global Distribution and Regional Spread of HIV-1 Genetic Subtypes in the Year 2000; JAIDS 2002. Article, 44p.

24- **Brun-Vézinet F, Damond. F et Simon. F**, « Variabilité des virus de l'immunodéficience humaine de type 1 [archive] », 13 octobre 1999, p. 3. Consulté le 20 décembre 2009.

25- **Criton. C et Fener P**, « Dépistage du VIH/sida chez la femme à risque [archive] », mai 2007, Centre national de la recherche scientifique, p. 10. Consulté le 17 octobre 2009

26- Les rétrovirus [archive], dans la section. La variation prend naissance au niveau des gènes, page 11

www.anne.decoستر.free.fr/d1viro/vtelechar/vpoly/hiv05.pdf.

27- Virologie [archive], dans la section La transcriptase inverse ou rétrotranscriptase (RT), page 119

www.eao.chups.jussieu.fr/polys//viro/poly/viro.pdf

28- **Brun-Vézinet F, Damond F et Simon F**, « Variabilité des virus de l'immunodéficience humaine de type 1 [archive] », 13 octobre 1999, p. 1. Consulté le 20 novembre 2009

29- Infection à VIH et SIDA. In: CMIT, ed. E Pilly Montmaron Cy: 2M2 ed; 2006: 89.2-4, 490p

30- Infection à VIH et SIDA. In: CMIT, ed. E Pilly Montmaron Cy: 2M2 ed; 2006: 89.2-5, p492

31- **Marks JB**: Endocrine manifestations of human immunodeficiency virus (HIV) infection. Revue des rapports anatomopathologiques et clinique de la littérature concernant les endocrinopathies du SIDA. Am J Med Sci 302: 110, 1991.

32- **Rao TKS**: Human immunodeficiency virus (HIV) associated nephropathy. Revue succincte des complications rénales de la maladie due au VIH, centrée en particulier sur la néphropathie associée au VIH. Annu Rev Med 42: 391, 1991.

33- Infection à VIH et SIDA. In: CMIT, ed. E Pilly Montmaron Cy: 2M2 ed; 2006: 89.2, p484

34- **Marc Gentilini**. Médecine tropicale. Paris : Flammarion, 1993 : 317-318

- 35- **Kaplan JC, Delpech M.** Biologie Moléculaire et médecine: Les retrovirus. 2ème édition. Flammarion Paris. 2000. 790p
- 36-- **Allain J.P. et coll.** Serologic markers in early stages of human immunodeficiency virus infection in hemophiliacs, Lancet. 1986; II: 1233-1236.
- 37- **Tindall B. et coll.** Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection, Arch. Intern. Med. 1988;148: 945-949.
- 38- **Cooper D. A. et coll.** Acute AIDS retrovirus infection, Lancet. 1985; I: 537.
- 39- **Ministère de la Sante, Policy Project/USAID,** Bamako, le VIH/SIDA au Mali. Evolution et impacts sur le développement.. Janvier 2002; 54p.
- 40- **Samson M, Libert F, Doranz B J , et al.** Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR5 chemokine receptor gene, Nature. 1996; 382: 722-725.
- 41- **Smith MW, Dean M, Carrington M, et al.** Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression, Science. 1997; 277: 959-965.
- 42-- **Girard P.M., Katlama C.H., Pialoux G.** VIH, 6ème édition : Doin Paris 2004. 635p.
- 43- **Brun-Vézinet F, Damond F et Simon F.** Variabilité des virus de l'immunodéficience humaine de type 1, Journée SPE du 13 octobre 1999 à l'institut Pasteur à Paris: "Génétique et maladies infectieuses dans l'environnement tropical".
- 44- **Claude Hannoun.** La vaccination. Que sais-je ? Paris : PUF août 1999. 1 83 p.
- 45- **Nizar Ajjan.** La vaccination. 3e édition. Lyon : Institut Mérieux, 1987. 286 p.

46- Girard.M. Les vaccins antiviraux. Médecine tropicale 1999 ; 59. 4 bis : 522-526.

47- Laouni D, Pardigon N, kourisky P. Report on the International symposium on vaccinology, November 18-20, 1998 Paris organised by the académie des sciences and the Marcel Mérieux fondation. MicrolabInfect 1999 ; 1: 361-365.

48- Exscler J-L, Plotkin S A. The prime-boost concept applied to HIV preventive vaccine. AIDS 1997; 1 1 suppl. A: S127-S137.

49- Girard.M, Habel A., Chanel C. New prospects for the development of a vaccine against Human Immunodeficiency Virus type I. An overview. C RAcad Sei. Paris 1999; 322: 959-966.

60- Barry S Peters. Immunotherapeutic vaccines. Antiretroviral chemistry and Chemotherapy. Int Med Press 2000; 11:311-320.

61- Esparza J, Osmanov S et al. Planning for HIV vaccine trials: the world Health organization perspective. **Aids** 1991; 5 (Suppl 2) : S159-S163.

62- Essex M. Essais des vaccins anti-VIH sur des nouveau-nés. **Sidalerte** No 59/60. Dec. 1996- Jan 1997. ppl5-18.

63-Esparza J, Donald B. Epidemiological considerations for HIV vaccine trials: the world Health organization perspective. **AIDS** 1991 ; 5 (suppl 2) : S159-S163.

64,67/ ONUSIDA. Considérations éthiques dans la recherche de vaccins préventifs contre le VIH. Document d'orientation de PONUSIDA ; Version Française. Septembre 2001. [www.who.int/vaccine_research/diseases/hiv/docs/eiVJC075-EthlcalC\\)\ns-1:.pdf](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hiv/docs/eiVJC075-EthlcalC\)\ns-1:.pdf)

65- Martha A, Amie B, Geoffrey L, Sandra R. Accelerating an Aids vaccine.for developing countries: recommendations for the World Bank. Wolrd Bank 1999. [vvvvAv.vworldbank.orR/aids-econ/vacc/accelerateb.pdf](http://www.vvvvAv.vworldbank.orR/aids-econ/vacc/accelerateb.pdf)

66- ICASO. Développer des vaccins pour prévenir le VIH et le SIDA, introduction pour les groupes communautaires. ICASO, juillet 2000. www.icaso.orR/icaso/vaccines/vaccrre.pdf

68- Warren M. New York, 24 septembre 2009

69- Snow Bill, éd. HIV vaccine handbook community perspectives on participating in research, advocacy and progress. Washington, D.C. AIDS Vaccine Advocacy Coalition. 1999.

- 70- **Alan M S, James A B.** The HIV vaccine pipeline, from preclinical to phase III. *AIDS* 2001, 15 (suppl 5): S147-S158.
- 72- **Daniel M D, Kirchhoff F, Czajak S C et al.** Protective effects of a live attenuated SIV vaccine with a deletion in the rief gene. *Science* 1992 ; 258 : 1938-1941.
- 73- **Wan« B, Ilgen K E, Srikantan V, et al.** Inoculation generates immune responses against Human Immunodeficiency Virus type-1. *Proc Natt Acad Sci USA* 1993; 90: 4156-4160.
- 74- **Wang B, Boyer J, Srikantan V, et al.** Induction of humoral and cellular immune responses to the Human Immunodeficiency virus type-1 in non human primates by in vivo DNA inoculation. *Virology* 1995; 211: 102-1 12.
- 75- **Wang B, Dang K, Agacljanyan M G et al.** Mucosal immunization with DNA vaccine induces immunoresponscs against HIV-1 at a mucosal site. *Vaccine* 1997; 15: 821-825.
- 76- **Amfar.** The HIV experimental vaccine directory. Vol. 4 № 2. Summer 2002. Tire de The Amfar Global Link CD-ROM.
- 77- **Hu S L, Kosowski S G, Dalrymple J M.** Expression of aids virus envelope gene in recombinant vaccinia viruses. *Nature* 1986,320: 537-540.
- 78- **Polacino P S, Stallard V, Klaniecki J E. et al.** Role of immune responses against the envelope and the core antigens of simian immunodeficiency virus SIVmnc in protection against homologous cloned and uncloned virus challenge in macaques. *J viro/* 1999; 73: 8201-8215.
- 79- **Mayr A, Sticki H, Muller H K, et al.** The Smallpox vaccination strain MVA: marker, genetic structure, experience gained with the parental vaccination and behaviour in organism with a debilitated defence mechanism. *Zentbl Bacteriol Hyg B* 1978; 167: 375-390.
- 80- **Onrmanov I, Bilska M, Hirsch V M, Montcfiori D C.** Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing the surface gpl 20 of simian immunodeficiency virus (SIV) primes for a rapid neutralising antibody response to the SIV infection in Macaques. *J viro/.* 2000, 74: 2960-965.
- 81- **Seth A., Ourmanov I., Schmitz JE. et al.** Immunization with a modified vaccinia virus expressing Simian Immunodeficiency virus (SIV) gag-pol primes for an anamnestic gag specific cytotoxic T-Lymphocyte response and is associated with reduction viremia after SIV challenge. *Jviro* 2000 ; 74: 2502-2509.

- 82- **Joag S V, Liu za, Stephens E B, et al.** Oral immunization of macaques with attenuated vaccine virus induces protection against vaginally transmitted AIDS. *J Virol* 1998; 72: 9069-9078.
- 83- **Haglund K, Forman J, Krausslich HG, Rose J K.** Expression of Human Immunodeficiency Virus type-1 gag protein precursor and envelope proteins from a vesicular stomatitis virus recombinant: high-level production of virus-like particles containing HIV envelope. *Virology* 2000 ; 268: 112-121.
- 84- **Rose N F, Roberts A, Buonocore K, Rose J K.** Glycoprotein exchange vectors based on vesicular stomatitis virus allow effective boosting and generation of neutralising antibodies to a primary isolate of human immunodeficiency virus type-1. *J Virol* 2000; 74 : 10903-10910.
- 85- **Crotty S, Miller C J, Lohman B L et al.** Protection against Simian immunodeficiency virus vaginal challenge by using Sabin poliovirus vectors. *J. Virol* 2001, 75: 7435-7452.
- 86- **Mc Allister A, Arbetman A E, Mandl S et al.** Recombinant yellow fever viruses are effective therapeutic vaccines for treatment of murine experimental solid tumors and pulmonary metastase. *J Virol* 2000 ; 74: 9197-9205.
- 87- **Ferko B, Katinger D, Grassaner A et al.** Chimeric influenza virus replecting predominantly in the murine upper respiratory tract induces local immune response against human immunodeficiency virus type-1 in the genital tract. *J infect bis* 1998; 178: 1359-1368.
- 88- **Lübeck M D, Natuk R, Myagkikh M et al.** Long-term protection of chimpanzees against high-dose HIV-1 challenge induced by immunization. *Nat Med* 1997; 3: 651-658.
- 89- **Fouts T R, Tuskan R G, Chada S et al.** Construction and immunogenicity of salmonella typhimurium vaccine vectors that express HIV-1 gp120. *Vaccine* 1995; 13: 1697-1705.
- 90- **Shata MT, Stevceva L, Ag wale S et al.** Recent advance with recombinant bacterial vaccine vectors. *Mol Med* 2000 ; 6: 66-71.
- 91- **UNAIDS.** Report form the meeting of the UNAIDS vaccine adusory committee (VAC). Geneva 14-16 Juin 1999.
www.who.int/vaccine_research/diseases/hiv/policy/en/report_june_99.pdf
- 92- **GAIA.** www.gaiavaccine.org

- 93- **Jordan** report 2000. Accelerate development of vaccines. DMID/NIAID/NIH 2000. 170p. <http://vaccinealliance.org/pdf/jorclan2000.pdf>
- 94- / **Esparza J.** *An HIV vaccine: How and when?* Bull, of the WHO 2001; 79: 1 133-1 137.
- 95- **NIAD/DAIDS.** The vaccine development status report. May 2000. www.niaid.nih.gov/daids/vaccine/whsummurystatus.htm
- 96- Margaret I J, Florest F. Progress in HIV vaccine development. Current opinion in pharmacology 2001; 1: 504-510.
- 97- **Sanofi-Aventis, ALVAC-HIV**
- 98- **De très nombreuses informations** sur la mise au point, le fonctionnement et la conduite de ces essais se trouvent sur le site de la firme Vaxgen.
- 99) http://www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2001/mag0629/sa_4272_vaccinsida.htm. Fait à Kigali, ce 14 juin 2004 **par Dr TWAGIRUMUKIZA Marc** twamarc@yahoo.fr
- 100- **Girard M.** Vaccination anti-VIH : état de la question. Editorial. Virologie 1997; 1(3): 191-194.
- 101- **Gahcroy-Segard H, Pialoux G, Charmeteau B, Sermct S, Poncclct H, Raux M, Levy J-P** et al. Multiepitopic B and T-cell responses induced in humans by a Human Immunodeficiency Virus type-1 lipopeptide vaccine. J Virol 2000; 74: 1694-1703.
- 102- **Evans T G, Me Elrath M J, Matthews T, Montcfrori D** et al. QS-21 promotes an adjuvant effect allowing for subunit immunization in humans. Vaccine 2001 ; 19:2080-2091.
- 103- **Belshe R B, Stevens C, Gorse G J, Buchbinders S,** et al. Safety and immunogenicity of a canarypox-vectored Human Immunodeficiency virus type-1 vaccine with or without gpl20: a phase II study in higher- and lower risk volunteers. J Infect Dis 2001 ; 183: 1343-1352.
- 104- The AVEG 022 protocol team. Cellular and humoral immune responses to a canarypox vaccine containing Human Immunodeficiency Virus type-1 env, gag and pol in combination with rgpl20. J. Infect Dis 2001; 183: 563-570.
- 105- **Kumar A, vverss W, Tine J A, Hoffman S L,** Rogers Wo. ELISPOT assay for detection of peptide specific interferon gamma secreting cells in rhesus macaques. J Immunol Methods 2001; 247: 49-60.
- 106- **Hanson C V.** Measuring vaccine-induced HIV neutralization: report of a workshop. Aids Res Hum Retroviruses 1994 ; 10 : 645-8.
- 107- **Poignard P, Klasse P J, Sattentau Q J.** Antibody neutralization of HIV-1. Immunol today 1996 ; 17: 239-46

- 108- The Lancet. AIDS in Africa. 359; 29 juin 2002 : 2263-2267.
- 109- **Corey L, Mc Elrath MJ, Weinhold K**, et al. Cytotoxic T cell and neutralising antibody responses to HIV-1 envelope with a combination vaccine regimen. J infect Dis 1998 ; 177: 301-309.
- 111- **Esparza J, Bhamaraprawti N**. Accelerating development and future availability of HIV-1 vaccines: Why, when, where and How? Lancet. 2000 ; 355 : 2061-2066.
- 112- Recherche vaccinale www.hiv vaccine
- 113 - **GOULDER PJ, WATKINS DI - HIV and SIV CTL escape** : implications for vaccine design. Nat Rev Immunol 2004; 4 : 630-40.
- 114- **GIRARD MP, OSMANOV SK, KIENY MP - A** review of vaccine research and development : the human immunodeficiency virus (HIV). Vaccine 2006; 24 : 4062-81.
- 115- **ONUSIDA** : Rapport sur le Point de l'épidémie de sida, 2007
- 116- **CISSE A** : Infection à VIH/SIDA : le point sur la recherche vaccinale. Thèse phar Bamako, 2004 N°24, 199p
- 117 Carte du monde avec les recombinaisons génétiques. www.wikipedia 25/11/2009.

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : Koné

PRENOM : Oumar

TITRE DE LA THESE : les vaccins anti-VIH : revue de la littérature

ANNEE : 2009-2010

PAYS : Mali

Cell :(00223) 76 13 56 36

E mail : barouchok@yahoo.fr

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako

LIEU DE DEPOT : bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS).

Les mots clés : vaccins, VIH, Immunogénicité, Variabilité génétique.

Résumé :

L'infection à VIH/SIDA constitue une crise mondiale sans précédent. Ses effets sont perceptibles dans tous les pays. Malgré les moyens de prévention et de traitement disponibles, elle se fait de plus en plus menaçante notamment dans les PVD.

Dans ce contexte, la mise au point d'un ou de plusieurs vaccins sûrs et efficaces se présente comme le moyen le plus sûr de venir à bout de l'épidémie. Plus de vingt ans après le début des premiers travaux de recherche de vaccins contre le VIH/SIDA, aucun vaccin préventif, thérapeutique ou néonatal tel qu'envisagé n'est encore disponible. Mais on estime que plus de 80 essais cliniques en phase I et II ont été réalisés à travers le monde, portant sur un nombre assez important de candidat-vaccins.

A ce jour, plusieurs candidat-vaccins sont produits selon les normes de BPL, BPC et BPF. Ils concernent les sous-types A, C, D et E du VIH-1.

C'est aux USA et dans les pays développés d'Europe que la recherche des vaccins contre le VIH/SIDA est la plus active et la plus féconde à travers leurs structures de recherches publiques et privées, leurs industries pharmaceutiques. La part des PVD dans cette recherche reste encore moins significative. On sait aujourd'hui que la mise au point de ces vaccins représente une démarche conceptuelle sans précédent qui nécessite des réponses précises et adéquates aux interrogations scientifiques, technologiques, logistiques, éthiques et économiques. Elle nécessite en outre des efforts de collaboration et de coordination

des activités à l'échelle mondiale. Néanmoins le vaccin RV144 à maîtriser la progression du VIH/sida même si à présent la mise sur le marché n'est pas effective.

Donc les résultats obtenus ne permettent pas encore de prévoir à quelle date pourrait émerger au moins un vaccin sûr et efficace mais les actions sont en cours pour que cela se fasse dans les délais les plus brefs.

SAFETY DATA SHEET

SURNAME: Koné

FIRST NAME: Oumar

TITLE OF THESIS: the anti-HIV vaccines: a review of the literature

YEAR: 2009-2010

COUNTRY: Mali

CITY OF THESIS DEFENSE: Bamako

PLACE OF THESIS SUBMISSION: Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry (FMPOS).

Thèse de médecine 2010
Oumar KONE

Number phone: (00223) 76 13 56 36

E mail: barouchok@yahoo.fr

Abstract:

The HIV / AIDS is an unprecedented global crisis. Its effects are felt in all countries. Despite the means of prevention and treatment available, it is increasingly threatening especially in developing countries.

The development of one or more safe and effective vaccine is as the surest way to overcome the epidemic. Over twenty years after the start of the first research of vaccines against HIV / AIDS, no preventive vaccine, therapeutic or neonatal as envisioned is still available. But it is estimated that more than 80 clinical trials in phase I and II were made throughout the world, covering a fairly large number of candidate vaccines. To date, several candidate vaccines are produced by the standards of GLP, GCP and GMP. They relate to subtypes A, C, D and E HIV-1. It's in the U.S. and the developed countries of Europe that the search for vaccines against HIV / AIDS is the most active and most productive through their structures of public and private research, their pharmaceutical industries. The share of developing countries in this research is even less significant. We know today that the development of these vaccines represents an unprecedented conceptual approach that requires specific answers to questions and appropriate scientific, technological, logistical, ethical and economic. It also requires collaborative efforts and coordination of activities worldwide. Nevertheless, the RV144 vaccine has shown its ability to control the spread of HIV / AIDS even if now the marketing is not effective.

So the results achieved cannot yet allow people to predict when could emerge at least a safe and effective vaccine but actions are underway for this to happen as soon as possible.

ANNEXES

Droit d'auteur et de propriété

1. Les textes et les éléments graphiques leur présentation et leur assemblage figurant dans ce document sont la propriété exclusive de leurs auteurs. Ils constituent des œuvres qui sont protégées en tant que telles par l'ensemble des règles relatives à la propriété intellectuelle.

L'utilisateur du document reconnaît avoir pris connaissance, accepter et respecter ces dispositions.

2. Les textes ne peuvent être utilisés qu'à des fins personnelles. Ce droit n'est transmissible en aucune manière. Tout autre usage est soumis à autorisation préalable et expresse formulée auprès du Kiosque Infos Sida Toxicomanie. Le lecteur de ce document reconnaît avoir pris connaissance, accepter et respecter ces dispositions.

3. Toute représentation ou reproduction, même partielle, du contenu de ce document ou de l'un de ses éléments doit faire l'objet d'une demande expresse auprès du Kiosque Infos Sida toxicomanie.

4. L'extraction répétée et systématique d'éléments protégés ou non de ce document causant un préjudice quelconque au Kiosque Info Sida Toxicomanie, éditeur de ce document, notamment au regard de la Loi n° 98-536 du 1er juillet 1998 portant transposition dans le code de la propriété intellectuelle de la directive 96/9/CE du Parlement européen et du Conseil, du 11 mars 1996, concernant la protection juridique des bases de données, pourra entraîner des poursuites judiciaires.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE, je promets et je jure, au nom de l'ETRE SUPREME, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ;

je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que les considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure.