

---

**« Vaccination anti-VIH :  
où en est-on ? »**

---

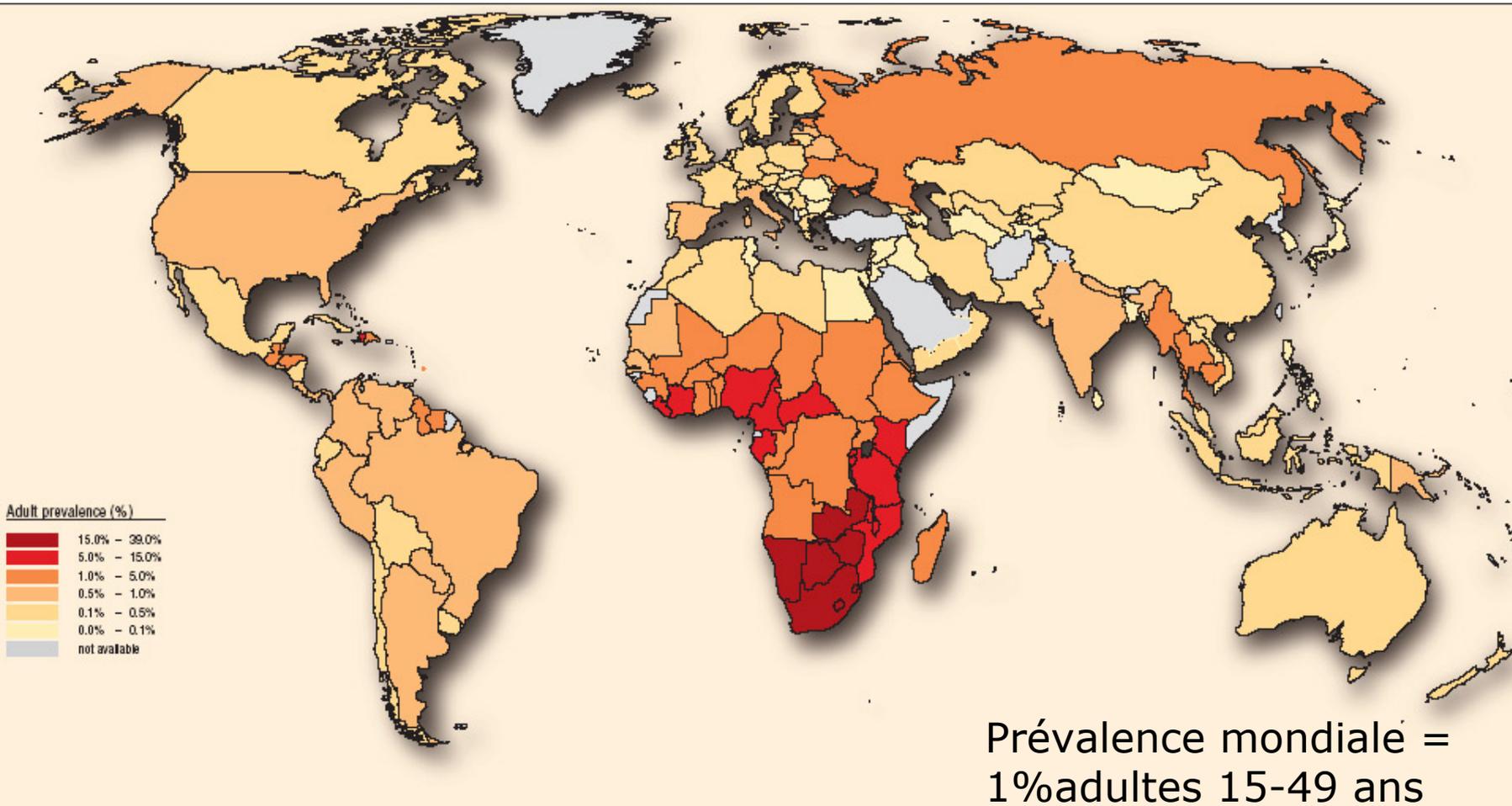
**Dr C JACOMET**

# EPIDEMIE MONDIALE

## Estimations à la fin de l'année 2005:

- **38,6 millions** personnes [33,4-46,0] vivant avec le VIH dans le monde
- **4,1 millions** personnes [3,4-6,2] infectées pendant l'année 2005
- **2,8 millions** personnes [2,4-3,3] décédées à cause du SIDA pendant l'année 2005
- **11 000 infections/jour, 8000 décès/jour**

# EPIDEMIE MONDIALE



**Fin 2005 : 38,6 millions de personnes**

# **EPIDEMIE MONDIALE**

**En 2001, adoption en session extraordinaire de l'Assemblée générale des Nations Unies (189 états membres) :**

- Déclaration d'engagement sur le VIH/SIDA**
- Objectifs détaillés**
- Délais pour la mise en place de programmes de prévention, de traitement et de prise en charge**

***Stopper et commencer à inverser  
l'épidémie mondiale d'ici à 2015***

---

RÉSULTATS À L'ÉCHELLE MONDIALE	OBJECTIF MONDIAL POUR 2005
<p><b>Total des dépenses annuelles</b></p> <p>US\$ 8 297 000 000 Fourchette estimée : US\$ 7,5 milliards – US\$ 8,5 milliards</p>	<p>US\$ 7,0 – US\$ 10,0 milliards ■ Objectif mondial atteint</p>
<p><b>Pourcentage de jeunes âgés de 15 à 24 ans qui identifient correctement les moyens de prévenir la transmission du VIH et rejettent les principales idées fausses concernant la transmission du VIH</b></p> <p><b>HOMMES</b> : 33% (Fourchette nationale : couverture 7% – 50%), (n=16) <b>FEMMES</b> : 20% (Fourchette nationale : couverture 8% – 44%), (n=17)</p>	<p>Couverture 90% ■ Aucun pays n'a atteint l'objectif</p>
<p><b>Pourcentage de femmes enceintes séropositives au VIH bénéficiant de la prophylaxie antirétrovirale</b></p> <p>9% (Fourchette nationale : couverture 1% – 59%), (n=41)</p>	<p>Couverture 80% ■ Aucun pays n'a atteint l'objectif</p>
<p><b>Pourcentage de personnes atteintes d'infection à VIH avancée bénéficiant d'une thérapie antirétrovirale</b></p> <p>20% (Fourchette nationale : couverture 1% – 100%), (n=116) 1 300 000 personnes sous traitement</p>	<p>Couverture 50% ■ 21 pays ont atteint l'objectif 3 millions ■ Objectif mondial non atteint</p>
<p><b>Pourcentage de jeunes hommes et femmes, âgés de 15 à 24 ans, qui sont infectés par le VIH</b></p> <p><b>HOMMES</b> : 1,4% (degré d'incertitude : 1,1% – 1,8%), (n=54) <b>FEMMES</b> : 3,8% (degré d'incertitude : 3,0% – 4,7%), (n=54)</p> <p><i>Il n'existe pas de données mondiales comparables pour 2001 dans ce groupe d'âge. Les progrès ne peuvent être mesurés que dans des pays individuels.</i></p>	<p>25% de réduction dans les pays les plus touchés ■ 6 des pays les plus touchés ont atteint l'objectif</p>
<p><b>Pourcentage estimé de nourrissons nés de mères infectées par le VIH qui ont été infectés, 2005</b></p> <p>26% des enfants nés de mères infectées par le VIH étaient aussi infectés (n = 33, pays les plus touchés)</p> <p><i>En 2001, 30% environ des enfants étaient infectés, On estime à 10% la baisse de la transmission du VIH entre 2001 et 2005.</i></p>	<p>Réduction de 20% ■ 11 des pays les plus touchés ont atteint l'objectif</p>

# HISTORIQUE

## La recherche vaccinale: un processus lent

Vaccins	Nombre d'années
Typhoïde	105
Coqueluche	89
Polio	47
Rougeole	42
Hépatite B	16
H. Influenza	92
<b>HIV</b>	<b>&gt; 25 ans</b>

# VACCINATION ANTI VIH. HISTORIQUE

- **Avril 1984: identification du VIH**
  - **1987: 1er essai de phase I**
  - **Février 2003: résultats du premier essai de phase 3 (Vaxgen)**
  - **2007:**
    - **pas de vaccin disponible mais avancées considérables concernant la physiopathologie virale et immunitaire**
    - **34 candidat vaccins à l'essai dans 19 pays**
-

# ABSENCE DE VACCINS EFFICACES EN 2007



**Pourquoi?**

**Des obstacles scientifiques non résolus....**

---

# OBSTACLES IMMUNOLOGIQUES

## **1. Connaissance encore insuffisante des corrélats de protection**

- anticorps neutralisants
- réponse cellulaire : TCD4+, TCD8+ = CTL
- immunité muqueuse

## **2. Les protéines d'enveloppe sont mal reconnues par le système immunitaire et présentent de nombreux isoformes d'où la difficulté de faire produire des anticorps neutralisants**

---

# OBSTACLE VIROLOGIQUE : la diversité génétique



## ➔ Groupe M (*Major*)

7 sous-types: A B C D E F G

□ Sous-types non recombinants (« purs ») :

A B C D F G H J K

□ Sous-sous-types : F1 F2

□ Formes recombinantes circulantes (CRF) :

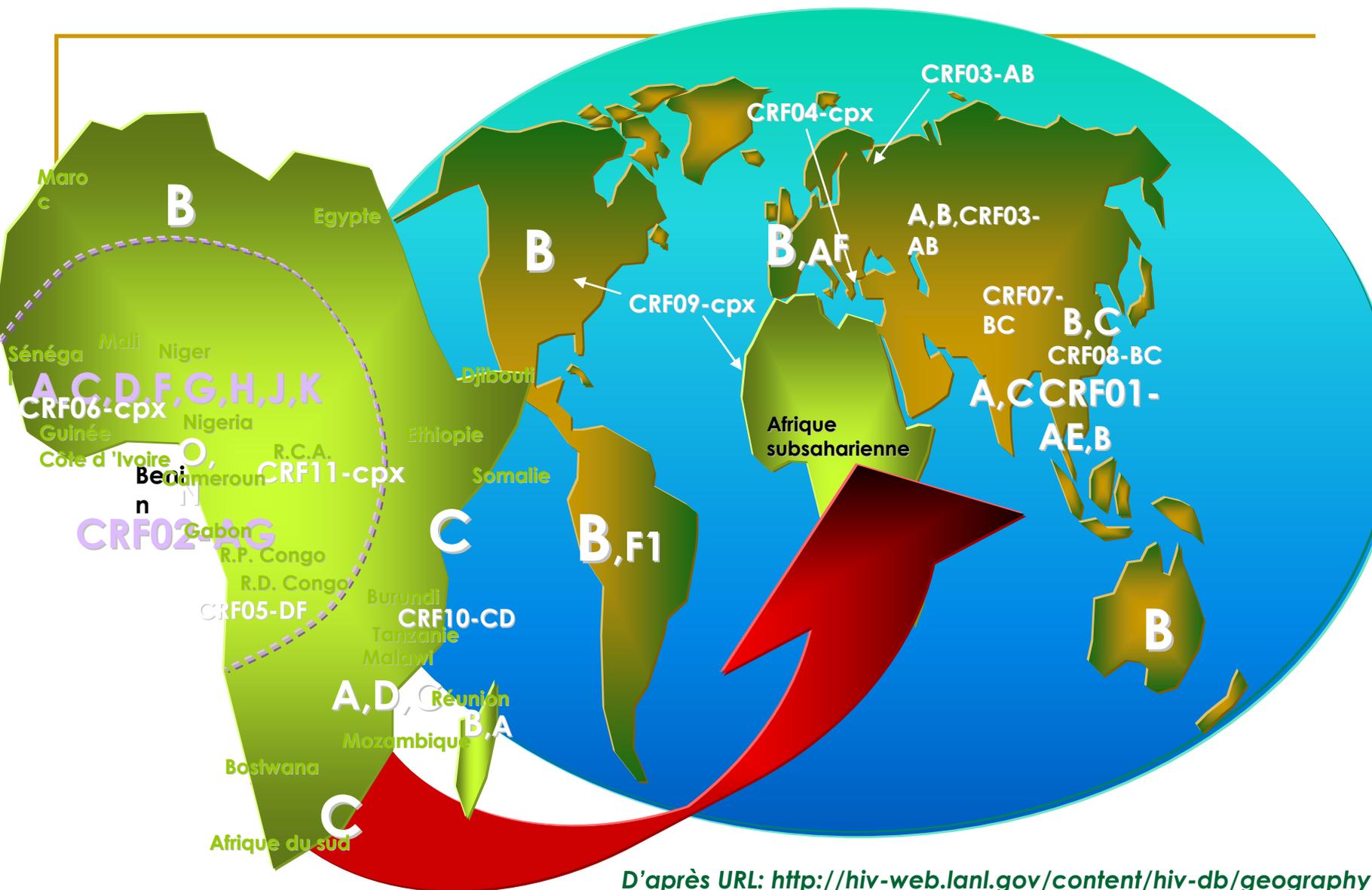
Nom	Souche de réf.	Sous-types	Nom	Souche de réf.	Sous-types
CRF01_AE	CM240	A, E	CRF08_BC	GX-6F	B', C
CRF02_AG	IbNG	A, G	CRF09_?	p2911	non publié
CRF03_AB	Kal153	A, B	CRF10_CD	TZBF061	C,D
CRF04_cpx	94CY032	A, G, H, K, U	CRF11_cpx	GR17	A, CRF01, G, J
CRF05_DF	VI1310	D, F	CRF12_BF	ARMA159	B, F
CRF06_cpx	BFP90	A, G, J, K	CRF13_cpx	non connue	A, E, G, J, U
CRF07_BC	CN54	B', C	CRF14_BG	X397	B, G

## ➔ Groupe N (*Non-M non-O*)

## ➔ Groupe O (*Outlier*)

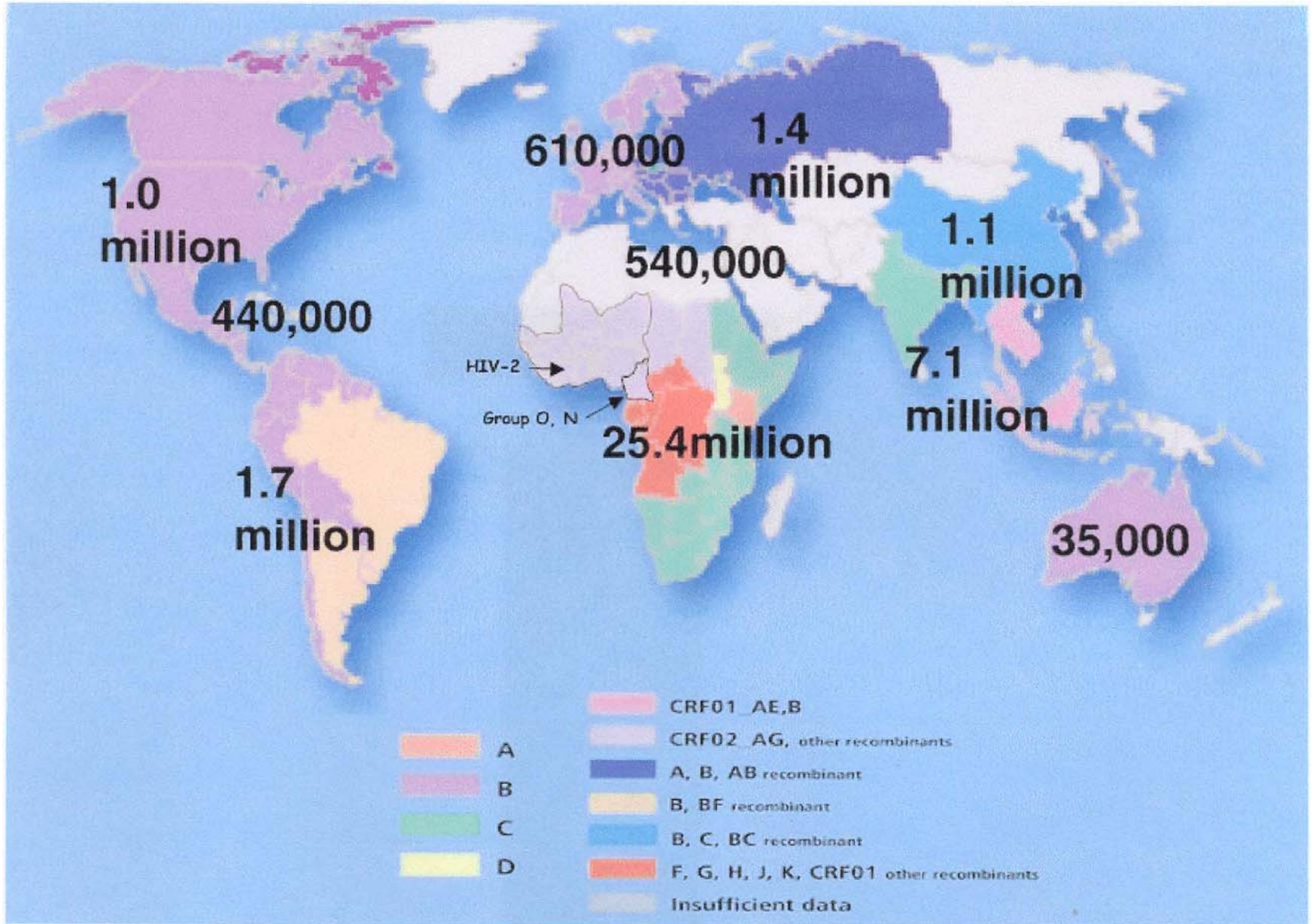
Très rares isolats  
Grande diversité génétique

# Distribution géographique des sous-types du VIH-1



D'après URL: <http://hiv-web.lanl.gov/content/hiv-db/geography>

to combine HIV Sequences: Their Role in the Global Epidemic Martine Peeters, in In Human Retroviruses and AIDS 200



**Prévalence mondiale et distribution du VIH (2004)**

# OBSTACLES SPECIFIQUES A L'INFECTION VIH

- Infection des cellules de notre défense immunitaire (*CD4+ T lymphocytes, cellules dendritiques, macrophages..*)
  - Transmission du VIH de cellule à cellule.
  - Intégration du génome viral dans celui de la cellule hôte.
  - Persistance du VIH dans la cellule hôte et dans des sites effecteurs de notre défense (*dont les muqueuses*).
-

# PEU DE MODELES ANIMAUX

- **Modèle macaque:**

- infection SIV (tester les concepts)
- infection SHIV: virus hybride env HIV/core SIV

- **Modèle chimpanzé:**

- infection VIH-1 (isolats de laboratoire)
  - infection asymptomatique
-

# CONSIDERATIONS ETHIQUES ET SOCIALES

## ❑ **Chez l'homme**

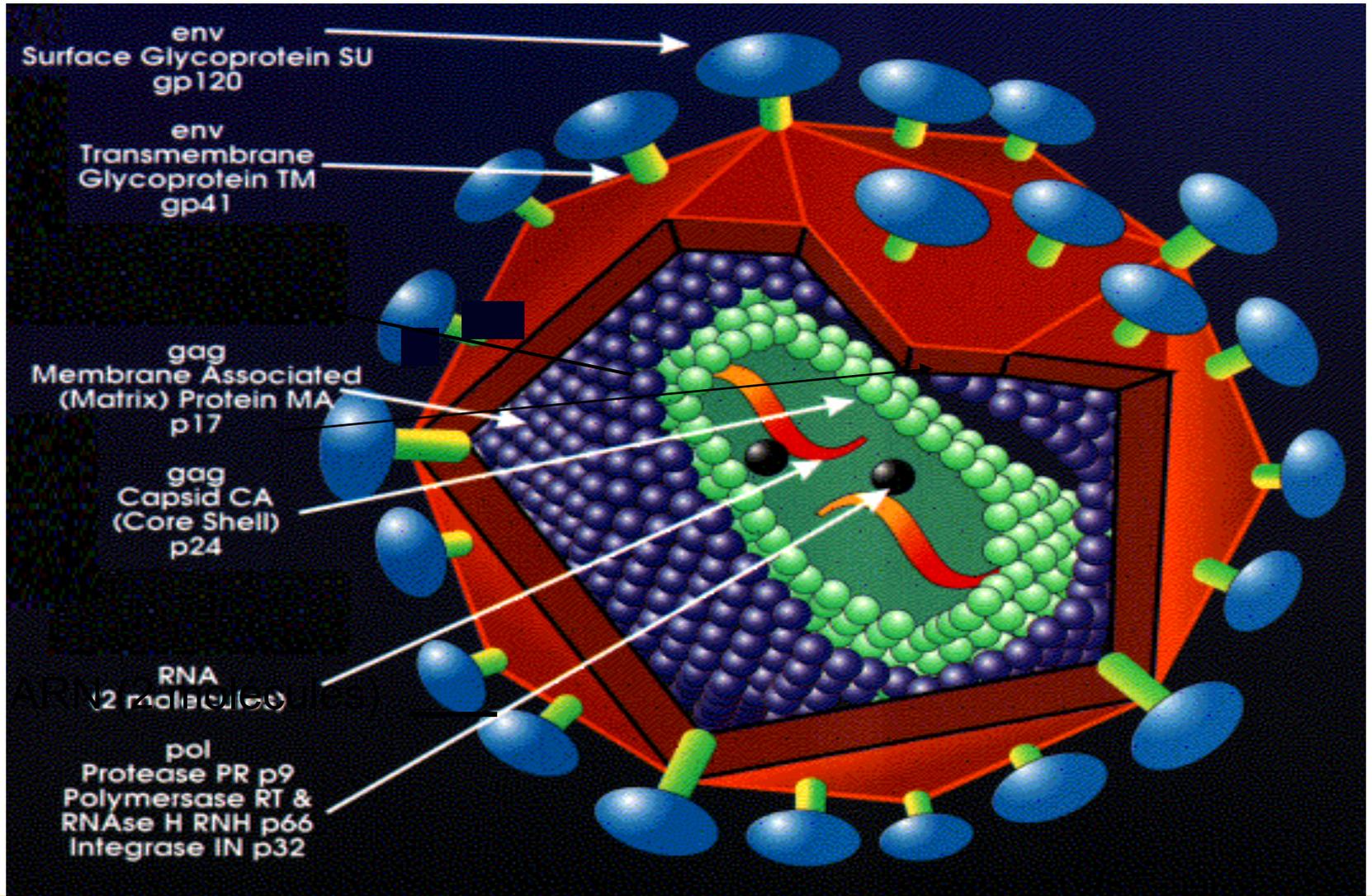
- Vaccinés = pseudo-séropositifs,
  - risque de favoriser les infections:
    - ❑ prise de risque
    - ❑ anticorps facilitants ...
-

---

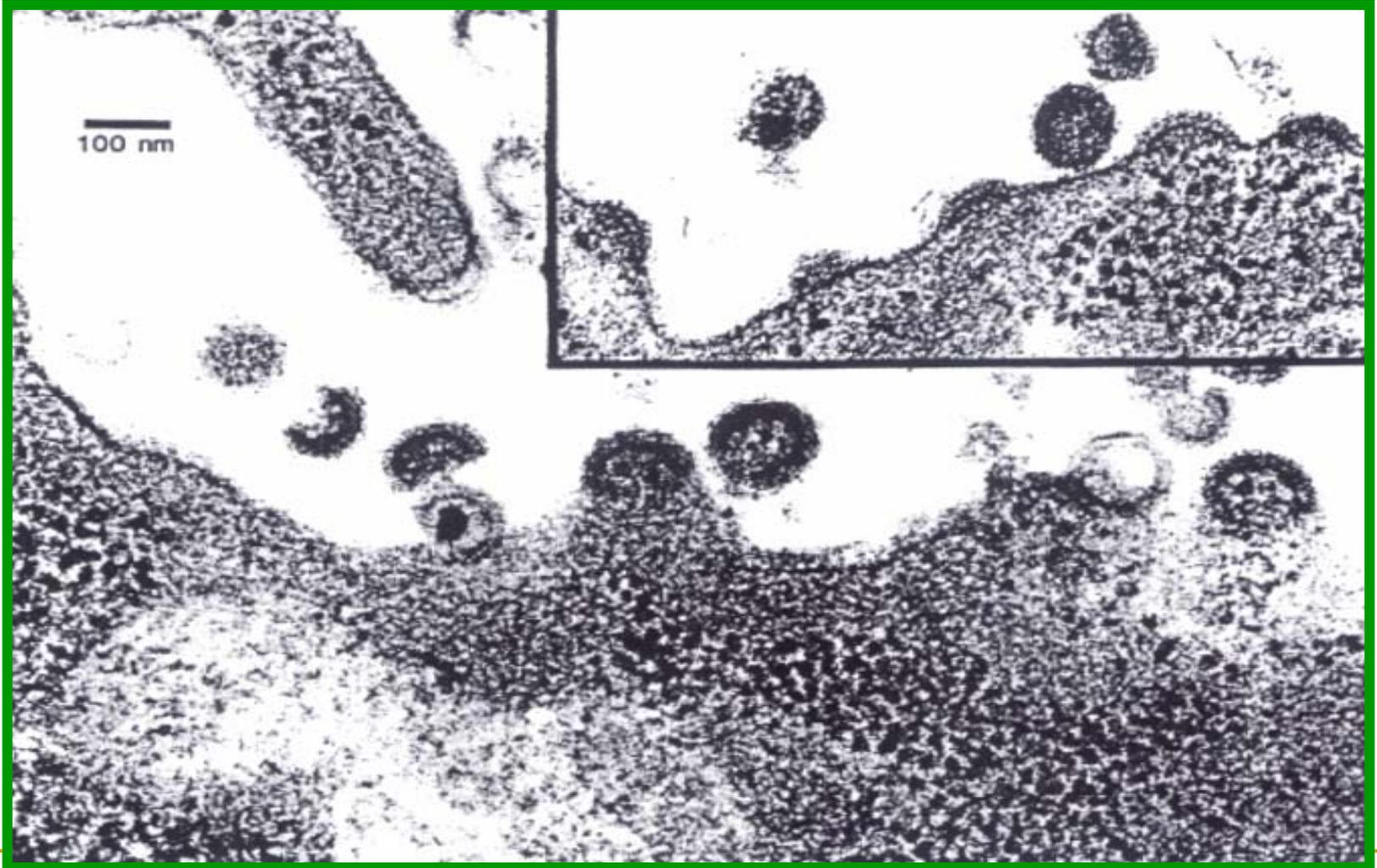
# **APPROCHES VACCINALES**

---

# HIV-1



# INFECTION DE LA CELLULE



*Barré-Sinoussi F, et al. - Science 1983 ; 220 : 868-71*

# Première approche : induction d'Anticorps neutralisants

La protéine d'enveloppe gp120 permet la fixation du VIH sur le L CD4+ et l'entrée du virus dans la cellule

---

**VACCIN : Synthèse génétique de protéines d'enveloppe recombinantes (gp120, gp160)**

---

Limites :

- Protéines d'enveloppe hypervariables ou inaccessibles
  - Régions conservées mal reconnues par le système immunitaire
-

# Deux essais de phase III débutés en 1998-1999

- **candidat-vaccins:**

- **gp120 bivalente BB (Vaxgen) USA, Canada, Pays-bas: 5400 volontaires**

- **gp120 bivalente BE (Vaxgen) Thaïlande: 2500 volontaires**

- **Absence d'efficacité des vaccins testés**

- ex : vaccin BB :**

- 7% infections parmi les 1805 sujets bras placebo**

- 6,7% infections parmi les 3598 sujets bras vaccinés**

---

# **Autre approche : Induire une immunité cellulaire par les CTL**

- **Rôle des CTL dans le contrôle de l'infection par le VIH**
    - **Apparition au cours de la primo-infection**
    - **Non progresseurs à long terme**
  
  - **Rôle des CTL spécifiques du VIH dans la prévention de l'infection par le VIH: les personnes exposées non-infectées**
    - **Postituées de Nairobi**
-

# Approches vaccinales basées sur l'induction de CTL spécifiques anti-HIV

## ■ Vecteurs viraux recombinants

- ❑ Vaccine atténuée : NYVAC, MVA
- ❑ Canarypox ou ALVAC VIH (*AVENTIS*)
- ❑ Adenovirus (MERCK)
- ❑ *Vaccin rougeole recombinant*

## ■ Plasmide ADN

- Plasmide ADN gag, env, env-gag, env-rev



## ■ Lipopeptides

- Peptides 12 à 35 AA branchés sur chaîne lipidique : nef, gag, pol... (Approche ANRS)
-

