

REPUBLIQUE DU MALI  
UN PEUPLE – UN BUT – UNE FOI .

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

UNIVERSITE DE BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE

**THESE**

Année universitaire : 2003 - 2004

N° 24.....

Présentée en vue de l'obtention du

**DOCTORAT EN PHARMACIE**  
(diplôme d'état)

**THEME**

**INFECTION A VIH/SIDA :  
LE POINT SUR LA RECHERCHE VACCINALE**

Présentée et soutenue publiquement le .....décembre 2003

Par

**CISSE BAZOUMANA IBRAHIMA**

**JURY**

PRESIDENT DU JURY : Professeur ANATOLE TOUNKARA  
MEMBRE : Professeur FLABOU BOUGOUDOGO  
MEMBRE : Docteur OUSMANE KOITA  
DIRECTEUR DE THESE : Professeur ABDEL-KADER TRAORE

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

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2003 - 2004

### ADMINISTRATION

DOYEN : MOUSSA TRAORE - PROFESSEUR  
1<sup>er</sup> ASSESSEUR : MASSA SANOGO - MAÎTRE DE CONFERENCES  
2<sup>ème</sup> ASSESSEUR : GANGALY DIALLO - MAÎTRE DE CONFERENCES AGREGÉ  
SECRETAIRE PRINCIPAL : YENIMEGUE ALBERT DEMBELE - MAÎTRE DE CONFERENCES AGREGÉ  
AGENT COMPTABLE : YEHIYA HIMINE MAÏGA - CONTRÔLEUR DU TRÉSOR

### PROFESSEURS HONORAIRES

|                         |                                       |
|-------------------------|---------------------------------------|
| Mr Alou BA :            | Ophtalmologie                         |
| Bocar SALL :            | Orthopédie Traumatologie - Secourisme |
| Mouleymane SANGARE :    | Pneumo-phtisiologie                   |
| Yaya FOFANA :           | Hématologie                           |
| Amadou L. TRAORE :      | Chirurgie Générale                    |
| Abdou COULIBALY :       | Pédiatrie                             |
| Amadou DEMBELE :        | Chirurgie Générale                    |
| Amadou KOUMARE :        | Pharmacognosie                        |
| Amadou TOURE :          | Pédiatrie                             |
| Amadou Nouhoum DIALLO : | Médecine interne                      |
| Mr Aly GUINDO :         | Gastro-Entérologie                    |

### 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                        |

##### 2. MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

|                                  |                          |
|----------------------------------|--------------------------|
| Mr Abdoulaye DIALLO :            | Ophtalmologie            |
| Mr Djibril SANGARE :             | Chirurgie Générale       |
| Mr Abdel Kader TRAORE dit DIOP : | Chirurgie Générale       |
| Mr Alhousseini Ag MOHAMED :      | O.R.L.                   |
| Mr Abdoulaye DIALLO :            | Anesthésie - Réanimation |
| Mr Gangaly DIALLO :              | Chirurgie Viscérale      |

### 3. MAITRES DE CONFERENCES

|                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| Mme SY Aïda SOW :  | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Salif DIAKITE : | Gynéco-Obstétrique |

### 4. MAÎTRES ASSISTANTS

|                                  |                    |
|----------------------------------|--------------------|
| Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE : | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Mamadou TRAORE :              | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Sadio YENA :                  | Chirurgie Générale |
| Mr Filifing SISSOKO :            | Chirurgie Générale |
| Mr Issa DIARRA :                 | Gynéco-Obstétrique |

### 5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

|                          |                               |
|--------------------------|-------------------------------|
| Mr Mamadou L. DIOMBANA : | Stomatologie                  |
| Mr Sékou SIDIBE :        | Orthopédie - Traumatologie    |
| Mr Abdoulaye DIALLO :    | Anesthésie - Réanimation      |
| Mr Tiéman COULIBALY :    | Orthopédie - Traumatologie    |
| Mme TRAORE J. THOMAS :   | Ophthalmologie                |
| Mr Ouhoum ONGOÏBA :      | Anatomie & Chirurgie Générale |
| Mr Oufon OUATTARA :      | Urologie                      |
| Mr Ouhoum Zié SANOGO :   | Chirurgie Générale            |
| Mr Ouhoum SANGARE :      | Orthopédie - Traumatologie    |
| Mr Ouf COULIBALY :       | Anesthésie - Réanimation      |
| Mr Karim TIMBO :         | O.R.L.                        |
| Mr Ouhoum Fanta KONIPO : | O.R.L.                        |
| Mr Ouhoum BAMANI :       | Ophthalmologie                |
| Mr Ouhoum SACKO :        | Ophthalmologie                |
| Mr Ouhoum ALWATA :       | Orthopédie - Traumatologie    |

### SCIENCES FONDAMENTALES

#### ENSEIGNEMENTS

|                       |                                            |
|-----------------------|--------------------------------------------|
| Mr Ouhoum DIALLO :    | Chimie Générale & Minérale                 |
| Mr Bréhima KOUMARE :  | Bactériologie - Virologie                  |
| Mr Siné BAYO :        | Anatomie - Pathologie - Histoembryologie   |
| Mr Gaoussou KANOUTE : | Chimie Analytique                          |
| Mr Yéya T. TOURE :    | Biologie                                   |
| Mr Amadou DIALLO :    | Biologie                                   |
| Mr Moussa HARAMA :    | Chimie Organique                           |
| Mr Ogobara DOUMBO :   | Parasitologie - Mycologie - Chef de D.E.R. |

### 2. MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

|                               |                           |
|-------------------------------|---------------------------|
| Mr Yénimégué Albert DEMBELE : | Chimie Organique          |
| Mr Anatole TOUNKARA :         | Immunologie               |
| Mr Amadou TOURE :             | Histoembryologie          |
| Mr Flabou BOUGOUDOGO :        | Bactériologie - Virologie |

### 3. MAÎTRES DE CONFERENCES

|                           |                   |
|---------------------------|-------------------|
| Mr Bakary M. CISSE :      | Biochimie         |
| Mr Abdrahamane S. MAÏGA : | Parasitologie     |
| Mr Adama DIARRA :         | Physiologie       |
| Mr Mamadou KONE :         | Physiologie       |
| Mr Massa SANOGO :         | Chimie Analytique |

### 4. MAÎTRES ASSISTANTS

|                           |                                |
|---------------------------|--------------------------------|
| Mr Mahamadou CISSE :      | Biologie                       |
| Mr Sékou F. M. TRAORE :   | Entomologie médicale           |
| Mr Abdoulaye DABO :       | Malacologie – Biologie Animale |
| Mr Abdrahamane TOUNKARA : | Biochimie                      |
| Mr Ibrahim I. MAÏGA :     | Bactériologie – Virologie      |
| Mr Benoît KOUMARE :       | Chimie Analytique              |
| Mr Moussa Issa DIARRA :   | Parasitologie                  |
| Mr Amagana DOLO :         | Biophysique                    |
| Mr Kaourou DOUCOURE :     | Biologie                       |

### ASSISTANTS

|                       |               |
|-----------------------|---------------|
| Mr Hirou BABY :       | Hématologie   |
| Mr Mamadou A. THERA : | Parasitologie |

### DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

#### ESSEURS

|                         |                              |
|-------------------------|------------------------------|
| Mr Abdoulaye Ag RHALY : | Médecine Interne             |
| Mr Mamadou K. TOURE :   | Cardiologie                  |
| Mr Abdrahamane MAÏGA :  | Néphrologie                  |
| Mr Benoît KOUMARE :     | Psychiatrie – Chef de D.E.R. |
| Mr Massa TRAORE :       | Neurologie                   |
| Mr Sékou TRAORE :       | Radiologie                   |
| Mr Mamadou M. KEITA :   | Pédiatrie                    |
| Mr Abdou A. TRAORE :    | Médecine Interne             |
| Mr Seydou DIALLO :      | Hématologie                  |

### S DE CONFERENCES AGREGES

|                         |                     |
|-------------------------|---------------------|
| Mr SIDIBE :             | Pédiatrie           |
| Mr A :                  | Pneumo-Phtisiologie |
| Mr DIALLO :             | Cardiologie         |
| Mr ITA :                | Dermato-Léprologie  |
| Mr Moussa I. MAÏGA :    | Gastro-Entérologie  |
| Mr Abdel Kader TRAORE : | Médecine Interne    |
| Mr Siaka SIDIBE :       | Radiologie          |

## MAÎTRES ASSISTANTS

|                           |                     |
|---------------------------|---------------------|
| Mr Mamadou DEMBELE :      | Médecine Interne    |
| Mr Mamady KANE :          | Radiologie          |
| Mr Tatiana KEITA :        | Pédiatrie           |
| Mr Diankiné KAYENTAO :    | Pneumo-Phtisiologie |
| Mme TRAORE Mariam SYLLA : | Pédiatrie           |
| Mr Adama D. KEITA :       | Radiologie          |
| Mme SIDIBE Assa TRAORE :  | Endocrinologie      |
| Mme Habibatou DIAWARA :   | Dermatologie        |

## 4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

|                         |                    |
|-------------------------|--------------------|
| Mr Bou DIAKITE :        | Psychiatrie        |
| Mr Bougouzié SANOGO :   | Gastro-Entérologie |
| Mr Saharé FONGORO :     | Néphrologie        |
| Mr Bakoroba COULIBALY : | Psychiatrie        |
| Mr Kassoum SANOGO :     | Cardiologie        |
| Mr Seydou DIAKITE :     | Cardiologie        |
| Mahamadou B. CISSE :    | Pédiatrie          |
| Arouna TOGORA :         | Psychiatrie        |

## MAÎTRE

|                |            |
|----------------|------------|
| Oumar GUINTO : | Neurologie |
|----------------|------------|

## S SCIENCES PHARMACEUTIQUES

## MAÎTRE

|                            |             |
|----------------------------|-------------|
| Mr Boubacar Sidiki CISSE : | Toxicologie |
|----------------------------|-------------|

## 2. MAÎTRES DE CONFÉRENCES AGREGÉS

|                      |                    |
|----------------------|--------------------|
| Mr Arouna KEITA † :  | Matière Médicale   |
| Mr Ousmane DOUMBIA : | Pharmacie Chimique |

## 3. MAÎTRES DE CONFÉRENCES

|                         |                                |
|-------------------------|--------------------------------|
| Mr Boukassoum HAÏDARA : | Législation                    |
| Mr Elimane MARIKO :     | Pharmacologie – Chef de D.E.R. |

## 4. MAÎTRES ASSISTANTS

|                        |                    |
|------------------------|--------------------|
| Mr Drissa DIALLO :     | Matières Médicales |
| Mr Alou KEITA :        | Galénique          |
| Mr Ababacar I. MAÏGA : | Toxicologie        |
| Mr Yaya KANE :         | Galénique          |

## D.E.R. SANTE PUBLIQUE

### 1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA : Santé Publique – Chef de D.E.R.

### 2. MAÎTRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAÏGA : Santé Publique

### 3. MAÎTRE DE CONFERENCES

Mr Sanoussi KONATE : Santé Publique

### 4. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE : Santé Publique

Mr Adama DIAWARA : Santé Publique

Hamadou SANGHO : Santé Publique

Massambou SACKO : Santé Publique

## ES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

|                        |                      |
|------------------------|----------------------|
| o DIARRA :             | Botanique            |
| DIARRA :               | Bactériologie        |
| o SANOGO :             | Physique             |
| Y. SACKO :             | Biochimie            |
| car KANTE :            | Galénique            |
| mane GUINDO :          | Gestion              |
| IBELE Sira DIARRA :    | Mathématiques        |
| o DIARRA :             | Nutrition            |
| IGA Fatoumata SOKONA : | Hygiène du Milieu    |
| a COULIBALY :          | Mathématiques        |
| nadou TRAORE :         | Génétique            |
| ymane COULIBALY :      | Psychologie Médicale |
| COULIBALY :            | Législation          |
| a SANOGO :             | Pharmacognosie       |

## ANTS EN MISSION

|             |                        |
|-------------|------------------------|
| BA :        | Bromatologie           |
| r FAYE :    | Pharmacodynamie        |
| CHARD :     | Pathologie Infectieuse |
| ou CISS :   | Hydrologie             |
| Papa DIOP : | Biochimie              |



**DEDICACES  
ET  
REMERCIEMENTS**



dédie cette thèse à...



H

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

Mercis grâce pour ton apport à la réalisation de ce travail et m'en remets à  
tes challenges à venir.

O Seigneur ! Permet moi de tirer un profit licite de ce travail et accorde  
l'inspiration, la sagesse et les vertus qui rendront utiles à l'humanité mon bref  
séjour sur terre.

Que tu fasses en sorte que ma vie et mes actions soient conformes à tes préceptes.

**MON PERE**    *CISSE IBRAHIMA*

PAPA voici le travail. Ton travail. Tu l'as souhaité, je l'ai fait. C'est le témoignage de ce que tes conseils éclairés sont mis en application. Que le Tout Puissant ALLAH m'offre tous les jours l'occasion de me rendre digne de toi . Sois assuré de ma reconnaissance et sache que ton fils t'admire. Merci PAPA, merci pour l'exemple.

**MA MERE**    *COULIBALY SALIMATA K. CISSE*

Tu n'as ménagé aucun effort pour que j'arrive à ce niveau. Malgré la distance et les années, ton affection n'a jamais fait défaut, tes prières m'ont sans cesse accompagnées, ta spontanéité m'a toujours réconforté dans les moments les plus difficiles. Maman, ton dévouement pour tes enfants rassure. Sois l'assurance de mon amour et de mon entière disponibilité. ALLAH te garde longtemps à nos côtés.

**CEURS**    *MARIAM, KADIZATOU*

Je remercie pleinement de la délicatesse et de l'attention particulière que vous m'avez toujours eu à mon égard. Votre soutien sincère et sans faille me comble. Continuez de faire régner la bonne humeur et l'harmonie dans la famille. MAMIE, vous m'êtes très chères et je vous aime.

**MES PETITS FRERES**    *CHEICK, KAZANA, ABDOU-RAHAMANE*

Je vous remercie de m'avoir beaucoup manqué. Dans l'espoir que ces années n'ont en rien altéré notre unité, partagez je vous prie ma joie et croyez en mes bonnes intentions. Je suis à vous.

**MON GRAND FRERE**    *MARC-ANTOINE*

Que nos liens de sang fassent de nous des complices dans la vie. Merci Antou pour ton soutien.

**MES ONCLES**

Je vous remercie vivement et vous prie d'accepter mes sentiments de profond respect.

### MES TANTES

Veuillez croire à mon souvenir le plus cordial.

### MES GRANDS PARENTS

Je vous embrasse affectueusement.

### MES COUSINS ET COUSINES

Partageons ensemble ces moments de grande joie à l'arrivée desquels vous avez contribué. Autant que vous êtes, recevez l'expression de ma profonde gratitude.

### MES BEAUX-FRERES

Tous mes respects

### FAMILLE TRAORE : ENFANTS ET COUSINS

Acceptant comme un des vôtres, vous m'avez évité la solitude. Que les moments que nous avons passés ensemble renforcent les liens de fraternité désormais les familles Cissé et Traoré.

### DIABY DAOUDA

Je garde un très bon souvenir de ces années passées ensemble. Ton pragmatisme est admirable et je suis allé à l'école de ton esprit d'initiative.

Merci Dao, merci mon frère.

### IBRAH, DON FOF, KARIM, MAOULID, FATOU S, BALKISSA, BOUBA

Vous appartenez au cercle restreint de ceux que j'ai régulièrement fréquenté au Mali. Maintenons les liens que nous avons tissés. Croyez à ma sincère amitié.

### MES CONNAISSANCES DU VILLAGE DU POINT

*LA COMMUNATE DJIBOUTIENNE, MODIBO, DIAKITE et AUTRES*

La cohabitation et les échanges avec vous m'ont pleinement satisfait.

### M<sup>LLE</sup> AISSATA TRAORE

J'y crois fermement. Sois assurée de ma très sincère affection.

**SADDAM, PAPARE, ADIARATOU, Dr ADIARATOU, KALAPO,  
Vié DIALL**

A la Pharmacie MIEUX-VIVRE où nous avons collaboré, j'ai beaucoup appris à vos côtés. Vos qualités professionnelles et humaines sont exemplaires. Croyez en mon souvenir le plus cordial.

**AWA, IBRAHIM ET YA**

Merci pour tout. On garde le contact.

**LA PROMOTION 1997 – 2002**

J'espère que la bonne ambiance qui a caractérisé nos relations durant ces années nous permettra de tisser des relations professionnelles saines et fécondes. Bonne chance à tous.

**LIEEMA**

...e l'ISLAM avance et que sa cause soit valablement défendue en milieu  
... et estudiantin

**COMPATRIOTES**

Grâce à vous le pays n'était pas loin.  
Ne perdons jamais de vue l'objectif que nous nous sommes assignés en venant au Mali. La Côte d'Ivoire et l'Afrique attendent que nous mettions en pratique le savoir et le savoir faire que nous avons acquis.

**TOUS CEUX QUI NE SONT PAS MENTIONNES**

L'oubli est notre compagnon de tous les jours, veuillez trouver dans ces lignes l'assurance de mes bons souvenirs.

**TOUS LES MALADES DU VIH/SIDA**

Afin que l'objectif des vaccins partout et pour tous soit une réalité dans les plus brefs délais. L'espoir fait vivre.

“ Nous accordons largement à tous, à ceux ci et à ceux là, les dons de ton seigneur. Les dons de ton seigneur ne sont refusés à personne. ”

CORAN Sourate XVII, Verset 20

es remerciements à...

**TOUT LE PEUPLE MALIEN**, pour son hospitalité, sa simplicité et son humanisme.

**AUX CORPS ADMINISTRATIF ET ENSEIGNANT DE LA FMPOS**, pour l'encadrement et la formation.

**TONTON SOUMAILA TRAORE**, pour l'accueil et le cadre familiale qui m'a été offert. Merci tonton pour toute l'attention que tu m'a accordé. J'en garde un très bon souvenir.

**TANTIE AISSATA BA TRAORE**, pour ta disponibilité et ta sollicitude. L'attention maternelle que j'ai trouvé auprès de toi m'a beaucoup apporté. J'ai apprécié ta compassion. Sois assurée de ma profonde gratitude et de mon entière disponibilité.

**TON COULIBALY SEYDOU (TONTON COOL)**, pour le réconfort spirituel que j'ai trouvé auprès de toi. Tonton, tu es vraiment cool.

**SIAKA**, pour l'aide dont tu ne m'as jamais privé. Très sincèrement je ta gentillesse. Tonton, j'en garde un très bon souvenir. Merci.

**MOUSSA GOURO**, pour l'attention que vous m'avez accordé. Votre bonté. Votre simplicité m'épate. Grâce à vous j'ai appris sans dans une atmosphère saine. Recevez là l'expression de mon infinieance.

**ELLE DIAWARA**, pour les services combien appréciables que vous m'avez rendus. Trouvez ici l'expression de ma reconnaissance.

**MA TRAORE**, pour votre contribution à l'élaboration de ce travail. que je ne l'oublierai pas.

**DOU TRAORE**, pour vos conseils d'ânés. Votre aide a été très utile.

**N MEITE ET TANTIE SANATA**, pour tout ce que faites pour moi. Dans les USA, vous avez toujours répondu de façon quantitative et qualitative à mes sollicitations.

**M<sup>me</sup> COUMBA TOURE**, pour l'aide inestimable que vous m'avez apportée sans même me connaître. Profonde gratitude.

A  
NOS MAITRES  
ET JUGES

 A notre Maître et président du jury

## **Le Professeur Anatole Tounkara**

- ⇒ *Maître de Conférence agrégé d'immunologie ;*
- ⇒ *Directeur du Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) ;*
- ⇒ *Chargé de cours à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS)*
- ⇒ *Directeur du programme de recherche NIAID/NIH/FMPOS sur le SIDA et la Tuberculose.*

Cher maître, en nous faisant l'honneur de présider ce jury malgré vos multiples occupations, vous confirmez tout le bien que nous pensons de vous. Votre savoir et vos qualités scientifiques nous ont séduit durant ces années. Nous prions cher maître, d'accepter nos remerciements.

 A notre maître et juge

## **Le Professeur Flabou Bougoudogo**

- ⇒ *Professeur agrégé en Bactériologie-Virologie.*
- ⇒ *Directeur Général de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP).*
- ⇒ *Consultant auprès de l'OMS pour la surveillance des résistances bactériologiques.*

Nous sommes très honorés par votre présence dans ce jury. Vous avez bien voulu prendre un peu de votre temps si précieux et si bien planifié pour juger ce travail. Nous vous en remercions très sincèrement.



 A notre Maître et juge

### **Le Docteur Ousmane KOITA**

- ⇒ *Responsable du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée (LBMA) 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.*

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

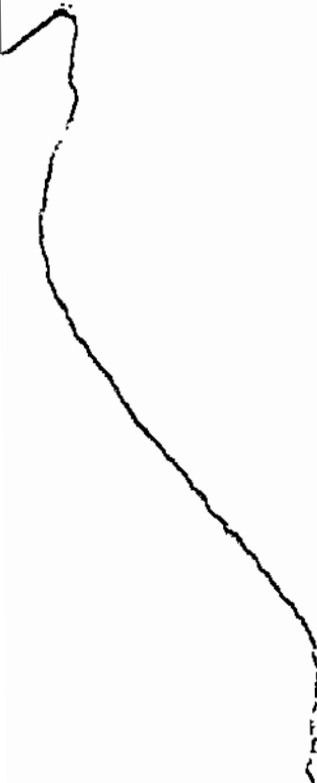
 A notre Maître et directeur de thèse

### **Le Professeur Abdel-kader Traoré**

- ⇒ *Maître de conférence agrégé en médecine interne*
- ⇒ *Diplômé en communication scientifique médicale*
- ⇒ *Chargé de cours de sémiologie et d'endocrinologie à la FMPOS*
- ⇒ *Directeur du Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM).*

Deux années durant, nous vous avons côtoyé. Entre vos cours, vos voyages, vos responsabilités administratives et familiales, vous avez su nous orienter vers les meilleurs choix à faire. Ce ne fut pas toujours facile pour nous mais nous avons su prendre notre mal en patience.

Au nom du Tout Puissant Allah, recevez, vous et votre famille, l'expression de nos sentiments de profonde gratitude. Nous formulons pour vous des vœux de succès dans toutes vos initiatives.



# ABBREVIATIONS

# ***ABREVIATIONS***

- **ABL** : Advanced Bioscience Laboratories
- **ADARC** : Aaron Diamond AIDS Research Center
- **ADN** : Acide Desoxyribonucleique
- **ALSAC** : American Lebanese Syrian Associated Charities
- **ALVAC** : Albany vaccine
- **ARN** : Acide Ribonucleique
- **AVG** : AIDS Vaccine Evaluation Group
- **B** : Bacille Calmette-Guerin
- **CNRS** : Centre National de la Recherche Scientifique
- **EDSM** : Enquête Démographique et Sanitaire du MALI
- **FNUAP** : Fonds des Nations Unies d'Aides aux Populations
- **GAIA** : Global Alliance to Immunize againsy AIDS
- **HIVNET** : HIV Vaccine Network
- **HPTN** : HIV Preventive Trial Network
- **IDT** : Effort de recherche vaccinale Dessau-Tornau
- **INSERM** : Institut National de la Sante et de la recherche Medicale
- **MRC** : Medical Research Council
- **MST** : Maladies Sexuellement Transmissibles
- **MVA** : Modified Vaccinia virus Ankara
- **NYVAC** : New-York Vaccine
- **ONG** : Organisations Non Gouvernementales
- **PACTG** : Paediatric AIDS Clinical Trial Group
- **PNUD** : Programme des Nations Unies pour le dévelonnement

- **PVD** : Pays en Voie de Developpement
- **SIDA** : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
- **SFV** : Semliki Forest Virus
- **UNSW** : Univerity of New South Wales
- **UE** : Union Europeenne
- **UNICEF** : United Nations International Children Emergency Fund
- **UNESCO** : United Nations Education, Science and Culture organization
- **USA** : United States of America
- **VEE** : Venezuela Equine virus Encephalitis
- VLP** : Virus Like Particle
- VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- VIS** : Virus de l'Immunodéficience Simienne

# SOMMAIRE

# ***SOMMAIRE***

|                                                                  |          |
|------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>INTRODUCTION.....</b>                                         | <b>3</b> |
| <b>OBJECTIFS.....</b>                                            | <b>6</b> |
| <b>GENERALITES.....</b>                                          | <b>8</b> |
| 1- GENRALITES SUR L'INFECTION A<br>VIH/SIDA.....                 | 8        |
| 1.1- Le point épidémiologique.....                               | 8        |
| 1.2- Définition et classification.....                           | 11       |
| 1.3- Eléments d'histoire naturelle.....                          | 13       |
| 1.4- Les virus de l'immunodéficience humaine.....                | 15       |
| 1.4.1- Histoire d'une découverte.....                            | 15       |
| 1.4.2- Caractères généraux et classification des rétrovirus..... | 16       |
| 1.4.3- Propriétés structurales des VIH.....                      | 17       |
| 1.4.4- Propriétés biologiques des VIH.....                       | 20       |
| 1.4.5- Classification des VIH.....                               | 21       |
| 1.4.5.1- Le VIH-1.....                                           | 21       |
| 1.4.5.2- Le VIH-2.....                                           | 23       |
| 1.4.6- La variabilité génétique et ses conséquences.....         | 23       |
| 1.4.7- Répartition géographique des VIH.....                     | 24       |

2.3.4- La question fondamentale de l'éthique.....42

2.3.5- Utilisation des vaccins : objectifs, stratégies et résultats.....44

### 3- ASPECTS PARTICULIERS DE LA RECHERCHE DES VACCINS VIH.....45

3.1- Les obstacles.....47

3.2- Les exigences.....50

### **METHODOLOGIE.....53**

### **RESULTATS.....56**

#### 1- LES DIFFERENTS TYPES DE CANDIDAT-VACCINS ANTI-VIH .....56

1.1- Les protéines virales.....56

1.2- Les candidat-vaccins vivants atténués.....56

1.3- Les candidat-vaccins tués ou inactivés.....57

1.4- Les candidat-vaccins à ADN.....58

1.5- Les candidat-vaccins peptidiques.....59

1.6- les pseudovirions et les VLP.....59

1.7- Les candidat-vaccins à vecteur.....59

1.7.1- les vecteurs viraux.....59

1.7.2- Les vecteurs bactériens.....61

1.7.3- Les autres vecteurs.....62

1.8- Les réplicons.....63

1.9- La primo-vaccination / rappel ou “ prime-boost ”.....63

1.10- Les adjuvants..... 63

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| 2- GÉNÉRALITES SUR LES VACCINS ET<br>LEUR RECHERCHE.....                  | 26 |
| 2.1- Principes généraux et bases immunologiques<br>de la vaccination..... | 27 |
| 2.1.1- Dynamique de la formation des Anticorps.....                       | 29 |
| 2.1.2- Les facteurs intervenant dans la réponse vaccinale.....            | 31 |
| 2.2- Les différents types de vaccins.....                                 | 32 |
| 2.2.1- Les vaccins traditionnels.....                                     | 32 |
| 2.2.1.1- Les vaccins vivants atténués.....                                | 32 |
| 2.2.1.2- Les vaccins tués ou inactivés.....                               | 33 |
| 2.2.1.3-les Vaccins antitoxiques (anatoxines vaccaniques).....            | 33 |
| 2.2.1.4- les Vaccins Polysaccharidiques.....                              | 33 |
| 2.2.2- Les vaccins du génie génétique.....                                | 34 |
| 2.2.2.1- Les vaccins «sous-unité ».....                                   | 34 |
| 2.2.2.2- Les vaccins vivants recombinants.....                            | 34 |
| 2.2.2.3- Les vaccins à ADN.....                                           | 35 |
| 2.2.2.4- Les vaccins de synthèse.....                                     | 36 |
| 2.3- Etapes et aspects réglementaires de la recherche<br>vaccinale .....  | 37 |
| 2.3.1- La recherche et le développement.....                              | 37 |
| 2.3.1.1- La recherche fondamentale.....                                   | 37 |
| 2.3.1.2- Le développement pré-clinique.....                               | 38 |
| 2.3.1.3- Le développement clinique.....                                   | 39 |
| 2.3.2- L'évaluation.....                                                  | 40 |
| 2.3.2.1- L'évaluation pré-clinique.....                                   | 40 |
| 2.3.2.2- L'évaluation clinique.....                                       | 41 |
| 2.3.3- L'homologation .....                                               | 42 |



|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2- ETAT DE LA MISE AU POINT<br>DES VACCINS.....                                  | 66 |
| 2.1- Les études pré cliniques.....                                               | 66 |
| 2.2- Les études cliniques.....                                                   | 67 |
| 2.3- Les vaccins préventifs.....                                                 | 69 |
| 2.4- Les vaccins thérapeutiques.....                                             | 71 |
| 2.5- Les vaccins néonataux.....                                                  | 74 |
| 3- LES STRUCTURES ENGAGEES DANS LA<br>RECHERCHE.....                             | 76 |
| 3.1- Les structures majeures.....                                                | 77 |
| 3.1.1- L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).....                            | 77 |
| 3.1.2- Le programme commun des Nations Unies contre le<br>SIDA (ONUSIDA).....    | 78 |
| 3.1.3- L'initiative pour les vaccins contre le VIH (HVI).....                    | 80 |
| 3.1.4- L'Initiative International pour les Vaccins contre le<br>SIDA (IAVI)..... | 80 |
| 3.1.5- L'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS).....                   | 81 |
| 3.1.6- L'Institut National de la Santé (NIH).....                                | 83 |
| 3.1.7- Les centres pour le contrôle des maladies (CDC).....                      | 86 |
| 3.1.8- L'effort Européen pour les vaccins contre le SIDA<br>(EUROVAC).....       | 87 |
| 3.1.9- L'Institut militaire de recherches Walter Reed (WRAIR).....               | 88 |
| 3.1.10- Le réseau pour les essais de vaccins contre le VIH<br>(HVTN).....        | 89 |
| 3.1.11- GAIA vaccine .....                                                       | 90 |
| 3.2- Les structures de financement.....                                          | 91 |

|                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2.1- La Banque Mondiale.....                                                          | 92  |
| 3.2.2- Le fonds mondial de lutte contre la tuberculose,<br>le SIDA et le paludisme..... | 93  |
| 3.2.3- Le gouvernement Américain.....                                                   | 94  |
| 3.3- Les structures de plaidoyer et d'activisme.....                                    | 95  |
| 3.3.1- Le AVAC ( AidsVaccines Advocacy Coalition).....                                  | 95  |
| 3.3.2- L'ICASO (International Council of AIDS Service<br>Organization).....             | 95  |
| 3.4- L'industrie pharmaceutique.....                                                    | 96  |
| 3.4.1- APOLLON.....                                                                     | 96  |
| 3.4.2- AURAGEN .....                                                                    | 96  |
| 3.4.3- BRISTOL-MYERS SQUIBB (BMS).....                                                  | 97  |
| 3.4.4- BRITISH BIOTECH .....                                                            | 97  |
| 3.4.5- CEL-SCI CORPORATION / VIRAL TECHNOLOGIES..                                       | 97  |
| 3.4.6- CHIRON.....                                                                      | 98  |
| 3.4.7- GENENTECH / VAXGEN.....                                                          | 98  |
| 3.4.8- IMMUNE RESPONSE CORPORATION (IRC).....                                           | 98  |
| 3.4.9- IMMUNO AG / BAXTER INTERNATIONAL .....                                           | 99  |
| 3.4.10- MERCK .....                                                                     | 99  |
| 3.4.11- MICROGENESYS.....                                                               | 99  |
| 3.4.12- PMC/ AVENTIS PASTEURS.....                                                      | 100 |
| 3.4.13- SMITHKLINE BEECHAM (SKB).....                                                   | 100 |
| 3.4.14- THERION BIOLOGICS.....                                                          | 100 |
| 3.4.15- UNITED BIOMEDICA Inc. (UBI).....                                                | 100 |
| 3.4.16- VIRUS RESEARCH INSTITUT (VRI).....                                              | 101 |
| 3.4.17- WLPV / AHP.....                                                                 | 101 |

|                                                |     |
|------------------------------------------------|-----|
| 3.5- Universités et centres de recherches..... | 103 |
|------------------------------------------------|-----|

|                                                                    |            |
|--------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>4- LES PVD ET LES PAYS AFRICAINS DANS<br/>LA RECHERCHE.....</b> | <b>103</b> |
|--------------------------------------------------------------------|------------|

|                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------|-----|
| 4.1- La stratégie Africaine pour un vaccin contre le VIH... | 105 |
|-------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.2- le programme Africain pour les vaccines contre le<br>SIDA (AAVP)..... | 106 |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|

|                                                            |     |
|------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3- Les acteurs de la recherche vaccinale en Afrique..... | 108 |
|------------------------------------------------------------|-----|

|                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.4- L'exemple de trois PVD dans recherche des vaccins<br>contre le VIH/SIDA : la Thaïlande, le Kenya et<br>l'Afrique du sud ..... | 109 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 4.4.1- La Thaïlande..... | 109 |
|--------------------------|-----|

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| 4.4.2- Le Kenya ..... | 111 |
|-----------------------|-----|

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| 4.4.3- L'Afrique du sud..... | 112 |
|------------------------------|-----|

|                                        |            |
|----------------------------------------|------------|
| <b>COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....</b> | <b>114</b> |
|----------------------------------------|------------|

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| <b>RECOMMANDATIONS.....</b> | <b>119</b> |
|-----------------------------|------------|

|                        |            |
|------------------------|------------|
| <b>CONCLUSION.....</b> | <b>123</b> |
|------------------------|------------|

|                                         |            |
|-----------------------------------------|------------|
| <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b> | <b>125</b> |
|-----------------------------------------|------------|

|                      |            |
|----------------------|------------|
| <b>ANNEXES .....</b> | <b>143</b> |
|----------------------|------------|

# INTRODUCTION

*« Nature is never truly conquered.*

*The human retroviruses and their intricate relationship  
with the human cell are but one example of that fact.*

*Indeed, perhaps conquest is the wrong metaphor to describe  
our relationship to nature, which not only surrounds but in  
the deepest sense also constitutes our being »*

**ROBERT GALLO**

Découvreur de 1<sup>er</sup> Rétrovirus Humain

# INTRODUCTION

L'apparition entre 1981 et 1982 des premiers cas cliniques, suivie en 1983 de l'identification de l'agent pathogène de l'infection à VIH/SIDA a entraîné dans les années qui ont suivi un formidable effort de recherche en vue d'arrêter la progression de cette maladie qui se présente aujourd'hui comme l'une des plus menaçante pour la stabilité des individus et des états à travers le monde entier.

De la biologie à la clinique en passant par l'épidémiologie et la thérapeutique, les efforts ont abouti à des résultats qui ont permis de mieux comprendre l'infection et de faire des prévisions quant à sa maîtrise et à son éventuelle éradication.

Au plan biologique, les progrès de la virologie, la microbiologie, et l'immunologie ont permis de mettre en évidence les propriétés biologiques et structurales des VIH, d'élaborer des techniques de diagnostic, d'identifier les anomalies virologiques et immunologiques liées à l'infection.

Au plan clinique, les observations des spécialistes ont permis de définir l'infection et de mettre en évidence ses différents stades d'évolution ainsi que les particularités qui s'y rapportent.

Au plan épidémiologique, la récolte des données à travers le monde a abouti à l'identification des modes et voies de transmission de l'infection, des populations et comportements à risque, ainsi qu'à l'estimation régulière de l'incidence, de la prévalence et de la mortalité due à l'infection.

Au plan thérapeutique, le traitement des maladies opportunistes et l'introduction des antiretroviraux ont considérablement amélioré le confort de vie des malades et prolongé leur vie.

De très importantes avancées ont ainsi été réalisées dans la lutte contre l'infection à VIH/SIDA. Elles ont radicalement bouleversé la prise en charge des malades dans le sens d'un pronostic vital moins triste.

Cependant, force est de constater que malgré les résultats obtenus, la maladie demeure un sujet de préoccupation majeur du fait des nombreuses victimes dont elle est responsable. Il existe de ce fait un besoin urgent de trouver une solution au péril que fait peser le VIH/SIDA sur les populations. A ce titre, les vaccins, eu égard à leurs bons résultats dans la lutte contre les maladies cristallisent les espoirs de faire reculer l'épidémie dans les délais les plus brefs.

La vaccination contre le VIH a été envisagée dès les premières années de description de l'infection et son agent pathogène. Si à l'origine il s'agissait de mettre au point un vaccin préventif, aujourd'hui on pense aussi à un vaccin thérapeutique et à un vaccin néonatal.

Vingt ans après, les vaccins contre le VIH/SIDA sont toujours à l'ordre du jour international. Ils suscitent de nombreuses interrogations scientifiques, économiques, politiques et éthiques. Ils font l'objet de nombreux travaux théoriques et pratiques de conception et d'évaluation. Ils mobilisent des scientifiques, des communautés, des gouvernements, des institutions et laboratoires privés et publics.

Dans ce contexte, nous nous proposons de faire la lumière sur l'état d'avancement de la recherche des vaccins contre le VIH/SIDA afin de savoir qui fait quoi, où et avec quel moyen.

# OBJECTIFS



## **OBJECTIFS**

### **OBJECTIF GENERAL**

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

### **OBJECTIFS SPECIFIQUES**

- 1/ Décrire et caractériser les concepts et candidat-vaccins à l'étude.
- 2/ Faire le bilan des études cliniques et pré cliniques.
- 3/ Identifier et localiser les structures engagées dans la recherche ainsi que les sources de financement.
- 4/ Apprécier l'état d'implication dans la recherche des pays africains en particulier et des pays en voie de développement en général.
- 5/ Donner une orientation générale sur les aspects scientifiques, légaux, éthiques et politiques de la mise au point des vaccins contre le VIH/SIDA.

# GENERALITES

# GENERALITES

## 1- GENERALITES SUR L'INFECTION A VIH/SIDA

### 1.1- Le point épidémiologique

Selon le dernier rapport de L'ONUSIDA (1), l'épidémie mondiale de VIH/SIDA a tué plus de 3 millions de personnes en 2003 et on estime que 5 millions de personnes ont contracté le VIH cette même année – ce qui porte à 40 millions le nombre de personnes vivant avec le virus dans le monde.

Plus de vingt ans après l'apparition des premiers cas, l'infection à VIH/SIDA confirme son rang de quatrième maladie la plus meurtrière au monde occupé depuis 2001(2). Aucune région ne lui échappe et la tendance générale n'est pas à la régression.

L'Afrique subsaharienne est de loin la région la plus touchée avec 26,6 millions de personnes vivant avec le virus, 3,2 millions de nouvelles infections et 2,3 millions de décès en 2003 (1). Dans cette région, des taux de prévalence alarmants (supérieurs à 30 %) ont été relevés dans plusieurs zones (1, 2).

Dans la région Asie et pacifique, le nombre de malades du VIH/SIDA est passé de 7,1 millions en 2001 (2) à 7,4 millions en 2003 (1). Le VIH/SIDA y a tué au moins 500000 personnes en 2003 (1).

Les données disponibles sur le moyen orient et l'Afrique du nord indiquent que 45000 personnes sont décédées du VIH/SIDA et que 55000 nouvelles infections se sont produites en 2003, ce qui porte à 600000 le nombre de personnes vivant avec le virus (1).

En Europe orientale et en Asie centrale, quelques 230000 nouvelles infections ont eu lieu en 2003, ce qui porte à 1,5 millions le nombre de personnes qui vivent avec le virus dans la région (1).

Dans les pays à revenu élevé d'Amérique et d'Europe, 80000 nouvelles infections se sont produites en 2003. Là bas, 1,6 millions de personnes vivent avec le VIH (1). L'introduction des thérapies antiretrovirales y a permis un net recul de la mortalité liée à l'épidémie. La tendance y est à la stabilisation, mais on observe un glissement de l'épidémie vers les populations marginalisées qui n'ont pas toujours accès aux soins et à l'information (1).

En Amérique latine et dans les caraïbes, plus de 2 millions d'adultes et d'enfants y vivent avec le VIH. Ce chiffre comprend les quelques 200000 personnes ayant contracté le virus en 2003 (1). Dans la région, le VIH/SIDA a tué au moins 100000 personnes au cours de la même période – soit le plus fort tribut payé à la maladie après l'Afrique subsaharienne et l'Asie (1).

Au Mali, la première enquête de séroprévalence a été réalisée en 1987. Elle avait donné une prévalence de 1 % dans les capitales régionales et dans le district de Bamako et 40 % parmi les prostituées des centres urbains (3).

En 1992, une seconde enquête de séroprévalence réalisée par le Programme National de Lutte contre le Sida (PNLS) a donné un taux d'infection par le VIH de l'ordre de 3 % pour l'ensemble de la population sexuellement active. La région la plus atteinte était celle de Sikasso (avec une prévalence d'environ 5 % chez les femmes enceintes et de 73 % parmi les prostituées). La prévalence la plus faible a été observée à Gao et Tombouctou (2 %) (3).

En 1994, une étude financée par la Banque mondiale a donné une prévalence du VIH chez les femmes enceintes de 4,4 % à Bamako, 4,5 % à Sikasso et 2,1 % à Mopti et une prévalence chez les prostituées de 55 % à Bamako, 72 % à Sikasso et 21 % à Mopti (3).

En 1997, on considérait que la prévalence était de 2,5 % chez les femmes enceintes de Bamako et, la même année, elle était estimée à 32 % chez des prostituées encadrées par une ONG de Bamako (3).

En 1999, une étude financée par le Projet Santé, Population et Hydraulique Rurale (PSPHR) et réalisée par le PNLS et l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP) a montré que la séroprévalence du VIH chez les femmes enceintes était de 3,5 % à Sikasso, 3,2 % à Mopti et 0,6% à Koulikoro. Chez les prostituées elle était de 33,3 % à Mopti et de 16,6 % à Koulikoro (3).

En 2000, le PNLS, avec l'appui du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et de l'INRSP a réalisé une étude en vue de déterminer la prévalence des IST et de l'infection par le VIH et les comportements qui y sont associés au sein de cinq groupes à haut et moyen risque dans les régions de Sikasso, Ségou, Mopti, Kayes et Gao et dans le district de Bamako. Cette étude a révélé une séroprévalence, pour l'ensemble des sites, de 29,7 % chez les prostituées, 6,7 % chez les vendeuses ambulantes, 5,7 % chez les revendeurs de billets dans les gares routières (coxeurs), 4,1 % chez les camionneurs et 1,7 % chez les aides familiales (bonnes) (3).

En 2001, le taux de prévalence national était de 1,7 % pour l'ensemble des femmes et des hommes (3, 4, 5). Les études menées dans le cadre de EDSM-III en 2001 ont révélé que ce taux cachait des variations significatives de la prévalence en fonction du sexe, de la région et de l'âge comme illustré dans les tableaux I et II.

En 2001, l'épidémie de VIH/SIDA a occasionné au Mali la mort de 11000 personnes et elle a rendu 70000 enfants orphelins (4, 5).

**TABLEAU I** : répartition par sexe et par région de la prévalence de l'infection à VIH/SIDA au Mali selon EDSM-III (3)

| Régions    | Femmes<br>n=3864 | Hommes<br>n=2971 | Total<br>n=6846 |
|------------|------------------|------------------|-----------------|
| Bamako     | 2,4 %            | 2,7 %            | 2,5 %           |
| Gao        | 0 %              | 1,6 %            | 0,6 %           |
| Kayes      | 2,4 %            | 1,3 %            | 1,9 %           |
| Kidal      | 0 %              | 0 %              | 1,5 %           |
| Koulikoro  | 2,4 %            | 1,3 %            | 1,9 %           |
| Mopti      | 1,7 %            | 1 %              | 1,4 %           |
| Ségou      | 2,5 %            | 1,4 %            | 2 %             |
| Sikasso    | 1,4 %            | 0,4 %            | 1 %             |
| Tombouctou | 1,1 %            | 0,3 %            | 0,8 %           |
| Total      | 2 %              | 1,3 %            | 1,7 %           |

**TABLEAU II** : répartition par tranches d'âge et par sexe de la prévalence de l'infection à VIH/SIDA au Mali selon EDSM-III (3)

| Tranches d'âge | Femmes | Hommes |
|----------------|--------|--------|
| 15-19          | 1,1 %  | 0,2 %  |
| 20-24          | 1,6 %  | 0,3 %  |
| 25-29          | 3,2 %  | 1,7 %  |
| 30-34          | 3,2 %  | 3,8 %  |
| 35-39          | 2,8 %  | 1,1 %  |
| 40-44          | 1,1 %  | 1,7 %  |
| 45-49          | 0,7 %  | 2,3 %  |
| +50            | -      | 1,4 %  |

## **1.2- Définition et classification**

La première définition de l'infection à VIH/SIDA a été établie en 1982 par les CDC (6). Elle reprenait en grande partie les manifestations observées chez les premiers patients et, ce qui était rapporté au cours d'affections semblant avoir des rapports avec le phénomène.

La mise en évidence en 1983 du VIH et le développement d'une sérologie fiable à partir de 1985 ont permis d'actualiser et d'élargir cette définition et en tirer une seconde (7).

Les deux premières définitions impliquant l'usage de moyens dont ne disposent pas toujours les PVD et particulièrement les pays africains, une définition fut élaborée à leur intention en 1986 : c'est la définition de Bangui (8). En 1987, la nécessité de n'avoir qu'une seule définition emmena les CDC et l'OMS à élaborer une autre définition, la troisième (9).

A côté de ces définitions très utiles pour le suivi épidémiologique, différentes classifications ont été proposées, répartissant les patients dans des groupes homogènes en rapport avec les manifestations de l'infection. On distingue :

- la classification du WRAIR (10) ;
- la classification CDC de 1986 qui répartit les patients en quatre groupes s'excluent mutuellement (Tableau III) (11). Sa révision de 1993 distingue trois catégories cliniques (Tableau IV) (12) ;
- la classification OMS de 1990 qui propose de classer les patients en quatre stades cliniques de gravité croissante (11).

**TABEAU III** : classification des manifestations de l'infection à VIH/SIDA  
(CDC 1986) (11)

**I/ primo-infection**

Séroconversion prouvée, asymptomatique

**II/ sains symptômes cliniques**

IIA : sujets sans anomalies biologiques

IIB : sujets avec anomalies biologiques (anémie, leucopénie, lymphopénie, lymphopénie CD4, thrombopénie, hypergammaglobulinémie)

**III/ Présence, pendant au moins trois mois de ganglions, d'au moins 1 cm de Diamètre, dans au moins deux aires extra-inguinales**

IIIA : sujets sans anomalies biologiques

IIIB : sujets avec anomalies biologiques (anémie, leucopénie, lymphopénie, lymphopénie CD4, thrombopénie, hypergammaglobulinémie)

**IV/ Symptomatiques** (Le groupe IV se divise en 5 sous-groupes ne s'excluant pas)

**A/ signes généraux**

Un ou plusieurs signes parmi :

- fièvre durant plus d'un mois
- amaigrissement non désiré de plus de 10%
- diarrhée durant plus d'un mois

**B/ signes neurologiques**

B1 : atteinte centrale (méningite, encéphalite, myélopathie)

B2 : neuropathie périphérique

**C/ infections opportunistes**

C1 : infection parmi pneumocystose, cryptosporidiose, toxoplasmose cérébrale, isosporose, candidose oesophagienne, bronchique ou pulmonaire, cryptococcose, histoplasmosse disséminée, herpès cutanéomuqueux chronique, herpès virose digestive, respiratoire ou disséminée, leucoencéphalite multifocale progressive.

C2 : autres infections parmi leucoplasie chevelue de la cavité buccale, zona, Candidose buccale, nocardiose.

**D/ affections malignes parmi :**

- sarcome de kaposi
- lymphome malin non hodgkinien
- lymphome malin cérébral isolé

**E/ Autres manifestations :**

- pneumopathie lymphoïde interstitielle chronique
- manifestation ne pouvant être classées dans un des groupes précédents

Dans un délai de quelques semaines à quelques mois après la contamination, la réponse humorale est détectable. Les anticorps dirigés contre l'enveloppe du VIH apparaissent en premier, puis rapidement, ceux dirigés contre les autres protéines virales. L'étude systématique de l'activité neutralisante de ces anticorps a permis de montrer qu'ils sont en grande partie dirigés contre la région hyper variable, appelée boucle V3 du virus. Cependant, si le taux de ces anticorps augmente rapidement pour atteindre des titres élevés, les études ont montré que quelques mois après, bien que ces anticorps étaient présents, le virus que l'on peut isoler du patient n'est plus sensible à leur activité neutralisante (14). L'apparition d'autres anticorps neutralisants reconnaissant des épitopes conformationnels de l'enveloppe du virus sont impliqués dans la reconnaissance du récepteur de CD4+. Contrairement aux anticorps dirigés contre V3 ils auraient la capacité de neutraliser tous les isolats viraux puisque ceux-ci se fixent au CD4. Seulement, ces anticorps apparaissent trop tard et à des taux trop faibles pour éradiquer l'infection (14).

On observe rapidement une réponse immunitaire à médiation cellulaire en particulier manifestée par la génération de lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre les différentes protéines virales. De nombreux groupes de recherche analysent en détail cette réponse cytotoxique ainsi que la réponse proliférative contre les protéines d'enveloppe du virus. La réponse cellulaire spécifique semble décliner au cours de la progression du déficit immunitaire. Cependant, on ne peut établir de corrélation entre les variations de ce type de réponse immunitaire et l'évolution clinique ou biologique de l'infection par le VIH, pas plus qu'avec une efficacité vaccinale.

Les anticorps anti-VIH peuvent participer à des réactions de cytotoxicité cellulaire médiées par des anticorps (ADCC). Ils peuvent donc contribuer à la destruction des cellules infectées, tout comme les cellules tueuses naturelles.

Les lymphocytes CD8+ des patients infectés par le VIH peuvent inhiber efficacement la réplication de ce virus dans les lymphocytes CD4 in vitro, cela en l'absence de cytolysse. Cependant, l'activation de ces cellules dépend en partie de lymphokines sécrétées par les lymphocytes CD4+, et leurs fonctions sont donc altérées au cours de la progression du déficit immunitaire.

Ces différents types de phénomènes (apoptose, production d'anticorps, cytotoxicité cellulaire) contribueraient à un certain contrôle de l'infection in vivo (14).



## 1.4- Les virus de l'immunodéficience humaine

### 1.4.1- Histoire d'une découverte

Los Angeles 1980, le Dr Joël Weisman remarque que la plus part de ses patients sont atteints depuis quelques mois d'un même syndrome accompagné de poussées de fièvres, 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 les CDC à qui il avait été déjà rapporté des cas similaires en provenance de San Francisco et 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 (15). 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 le 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 Cyclomégalovirus et le virus de 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 des agents opportunistes (16).

Les équipes américaines des docteurs 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 très proche variant était l'agent causal du SIDA (16).

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 (Lymphadénopathy Associated Virus). La découverte française est publiée le 20 mai 1983 ; les chercheurs poursuivirent leurs études, caractérisèrent le LAV et établirent son rôle dans le SIDA et les lymphadénopathies (15).

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 Lewis 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 suivants :

- le LAV est différent des virus HTLV-1 et HTLV-2,
- le LAV et le HTLV-3 sont identiques,
- le LAV a 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 sa 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 Français et Américains avec pour conséquence le partage entre eux des royalties découlant de cette découverte. Cet accord eut lieu quelques mois après la découverte en 1986 par les chercheurs Français du CNRS, de L'INSERM et de l'Institut Pasteur du VIH-2.

#### 1.4.2- 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 Rétrovirus 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 (16).

Les Rétrovirus sont classés en trois sous-familles (12) :

- 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 n'est pas connue ;
- les *Lentivirinae* (Lentivirus) dont les VIH 1 et 2 ainsi que le VIS. Ils entraînent des infections lentes toujours mortelles.

### 1.4.3- Propriétés structurales des VIH

Les VIH sont des virus enveloppés de 80 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 (17). 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, rev, vif, vpr, vpu, vpx).

#### Les gènes classiques

Ils codent pour les protéines de structure.

- le gène gag est à l'origine de trois protéines constitutives du core : p17 / p18 nucléoprotéine N terminale, p24/p25 protéine majeure, p13/p15 nucléoprotéine C terminale elle-même clivée en 2 protéines p9 et p6
- Le gène pol code pour différentes enzymes virales 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 p34

- Le gène *env* code pour un précurseur glycosylé de poids moléculaire 160 Kd clivé dans le cytoplasme par une protéase cellulaire en deux glycoprotéines (gp) :
  - la gp110/120 (couramment gp120), glycoprotéine d'enveloppe comportant 53 kd de protéines et 65 kd de carbohydrates.

Les structures correspondant 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 et C5. Les régions variables sont elles aussi au nombre de cinq et désignées par V1, V2, V3, V4, et V5.

- la gp41, glycoprotéine transmembranaire permet l'amarrage intramembranaire de la gp120. Elle joue un rôle dans la fusion cellulaire. Chez le VIH-2, la gp41 a une taille variant de 32 kd à 40/41 kd tout comme le VIS (13).

### Les gènes supplémentaires

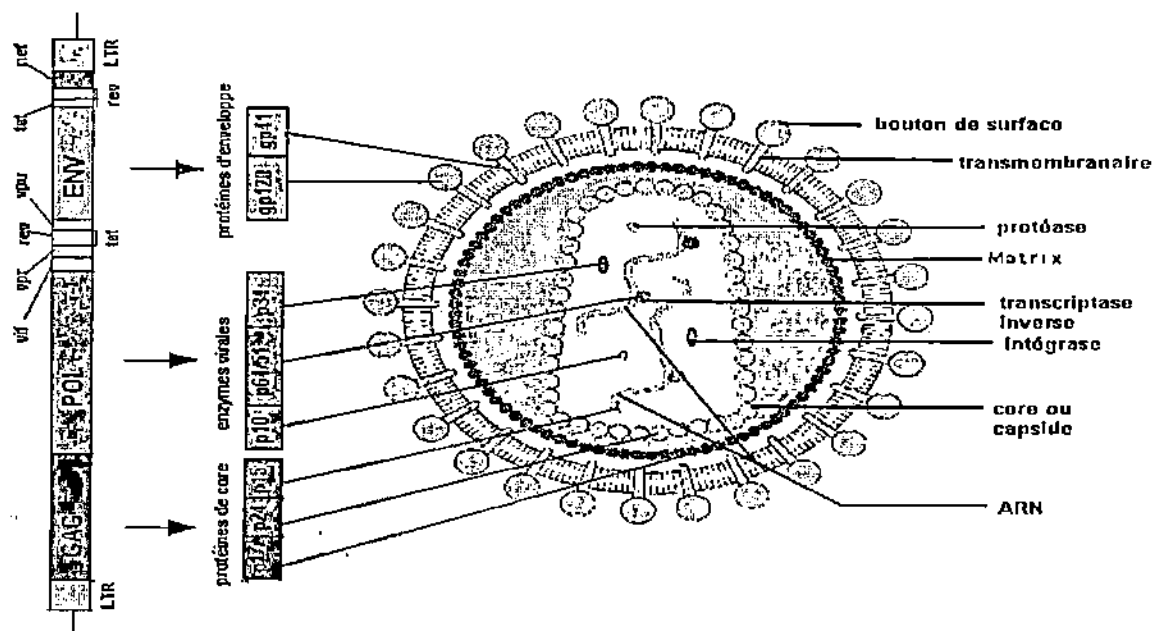
Ils codent pour les protéines de régulation.

Les gènes *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* sont communs au VIH-1 et au VIH-2. Le gène *vpu* n'est présent que chez le VIH-1 alors que le gène *vpx* se retrouve chez le VIH-2 et certaines souches de VIS (13).

- Le gène *tat* (trans activateur) augmente l'expression des gènes viraux. Il est à l'origine de la protéine *tat* un activateur de réplication. Il est localisé dans le noyau.
- Le gène *rev* (régulation de l'expression du virion) 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* (negative 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 la transcription, 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 localisée 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 des cellules infectées, la transactivation des gènes cellulaires, et l'induction de la différenciation cellulaire (18).
- Le gène vpu (viral protéin u) retrouvé uniquement chez les VIH-1 et certains VIS. La protéine vpu est une protéine de membrane type I a deux fonctions : dégradation des 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 une réplication normale. L'évolution vers le SIDA et la mort lors des infections animales à VIS peut se rencontrer en absence des gènes vpr ou vpx (18).  
L'homologue de ce gène chez le VIH-1 serait le gène vpr.

La figure 1 présente la structure du VIH-1 en mettant en évidence les positions relatives des gènes et leurs produits ainsi que les structures virales auxquelles elles sont liées.



**FIGURE 1** : Structure et génome du VIH

#### **1.4.4- Propriétés biologiques des VIH**

Dès 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 des VIH (14).

Les structures de surface des VIH jouent un rôle primordial dans la première étape de fixation et ancrage des virus sur les récepteurs cellulaires. Les deux glycoprotéines gp120 et gp41 sont directement impliquées dans ces processus.

La gp120 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 l'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 particule 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 côté de l'interaction gp120-CD4, les chemokines CCR5 et CXCR4 exprimées à la surface des lymphocytes CD4 et des macrophages jouent un rôle de co-récepteur 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 co-récepteur CCR5 et les virus à tropisme T dits X4 utilisant le co-récepteur 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<sup>ère</sup> allant de la pénétration virale à l'intégration d'une copie d'ADN : l'intégration génomique, la 2<sup>ème</sup> conduisant à la production de particules virales : le cycle productif.

### 1.4.5- Classification des VIH

Le VIH-1 étant le plus répandu dans le monde et le plus étudié, sa classification est la mieux élaborée. Elle distingue les virus purs des virus recombinants. Les études ont permis de répartir les virus purs en groupes au sein desquels on retrouve des sous-types, eux mêmes divisés en sous-groupes (20).

#### 1.4.5.1- Le VIH-1

##### Les groupes

On distingue trois groupes, M (Major), N (Nouveau ou encore non O non M) et O (Outlier) (20).

Les souches des groupes M représentent de loin la majorité des souches circulantes.

Les virus du groupe O ont seulement 50 % d'homologie au niveau de l'enveloppe avec les souches des autres groupes (21). Ces virus ne représentent qu'une minorité des souches circulantes. Ils sont surtout retrouvés en Afrique centrale et plus précisément au Cameroun où ils représentent 2 % à 3 % des VIH-1 et, à un moindre degré on les rencontre dans les pays limitrophes (22).

Le groupe N a été très récemment identifié chez deux patients camerounais (23). L'analyse phylogénétique de la souche appartenant à ce groupe (YB30) montre que, pour les gènes gag, pol et la moitié de vif, YB30 représente une lignée indépendante quoique proche du groupe M. Par contre pour l'autre moitié de vif, pour env et nef, YB30 est proche d'une souche isolée chez un chimpanzé (VIS<sub>cpzus</sub>). YB30 apparaît aussi comme un recombinant entre lignées virales divergentes du groupe VIH-1/VIS<sub>cpz</sub> (20).

##### Les sous-types

A partir de l'analyse des séquences de l'enveloppe, le groupe M a été divisé en 11 sous types désignés de A à K (20). Il est probable que d'autres sous types soient décrits, le sous-type K ayant été décrit en 1999 (24).

Les critères permettant de définir un (nouveau) sous-type sont très stricts. Le génome complet d'au moins 3 isolats sans lien épidémiologique doit être séquencé. Ces isolats doivent se ressembler entre eux sur l'ensemble du génome dans l'analyse avec d'autres sous-types existants (20).

Avec ces critères, on distingue actuellement 9 sous-types purs du VIH-1 : A, B, C, D, F, G, H, J, K ; il faut cependant noter que, pour le sous-type G, la région des gènes accessoires présente une forte homologie avec le sous-type A (20).

### Les sous-groupes

A partir de l'analyse partielle du génome des régions gag et env, le sous-type F (VIH-1 groupe M) a été subdivisé en 3 sous-groupes appelés F1, F2, F3 (25).

Nous n'avons pas eu d'informations sur d'autres sous-groupes à l'intérieur des sous-types identifiés.

### Les formes circulantes recombinantes (CRF)

La propriété des souches de VIH-1 de se recombiner et de générer des génomes mosaïques est un paramètre important de l'évolution virale. De nombreux cas ont été décrits. Certains sont uniques ou limités à un foyer épidémiologique, d'autres au contraire jouent un rôle majeur dans l'épidémie et représentent des formes recombinantes majeures. Il a été proposé de distinguer ces virus recombinants sous le vocable anglais de Circulating Recombinants forms ou CRF (26). Les CRF jouent un rôle majeur dans l'épidémie.

Différents CRF ont été couramment décrits : AE-CM240 (recombinant entre les sous-types A et E et identification de la souche prototype) en Asie du sud-est, AGI-IBNG en Afrique, AGI-CY032 à Chypre et en Grèce, AB-KAL153 en Russie chez les toxicomanes.

De la même façon que pour les virus purs, des critères stricts ont été proposés pour définir les CRF. Au moins 3 isolats, sans lien épidémiologique, entièrement séquencés, ne présentant d'homologies qu'entre eux avec de plus les mêmes points de recombinaisons entre sous-types.

Toutes les souches E séquencées sont ainsi des virus recombinants (20). Ces virus sont E dans l'enveloppe mais la région cytoplasmique de la gp 41 est A ; les séquences gag et pol sont principalement A, alors qu'au niveau des gènes régulateurs et du LTR, il s'agit d'un génome mosaïque A/E. La souche parentale non recombinante de E n'a pas encore été décrite.

A partir de l'analyse de séquences des régions gag et env, la souche VIH-1 IBGN provenant d'Ibadan a initialement été décrite comme un sous-groupe à l'intérieur du sous-type A (27). La séquence du génome complet de souches appartenant aux sous-types A et G a permis de montrer que ce virus était en fait un virus mosaïque très complexe présentant des séquences A et G (26). Ce virus particulier a été retrouvé au Nigeria, à Djibouti et en Afrique de l'Est.

De la même façon, l'analyse du génome de la souche I prototype a montré qu'il s'agit d'un virus recombinant dans des parties du génome autres que l'enveloppe impliquant des séquences A et G. Tout comme pour E la souche parentale I n'a pas été retrouvée. Enfin, un virus recombinant impliquant les sous-types A, G, I



et J a récemment été décrit au Burkina Faso (BFP90), au Mali (95 ML84) ainsi qu'au Nigeria et au Sénégal (28).

#### 1.4.5.2- Le VIH-2

Comme pour le VIH-1, la variabilité génétique a été mise en évidence dans les souches de VIH-2 (29, 30) ; mais force est de reconnaître que cette variabilité est beaucoup moins importante ici que chez VIH-1. Seulement deux sous-types ont été identifiés et caractérisés convenablement à savoir A et B (31).

D'autres études indiquent l'existence de quatre autres sous-types (C, D, E et F), mais les différentes tentatives d'isolement et de séquençage des souches ont été infructueuses (32, 33).

Ainsi, le sous-type A est de loin le plus rencontré et le mieux étudié. On le retrouve principalement en Afrique de l'Ouest (34, 35). Une récente étude fait cependant état de la prédominance du sous type B en cote d'Ivoire (36).

Contrairement au VIH-1, l'impact des différents sous-types de VIH-2 sur l'épidémiologie, la pathogenèse et la transmissibilité de la maladie n'est pas encore très bien connu.

#### 1.4.6- La variabilité génétique et ses conséquences

L'importante hétérogénéité des VIH est la résultante à la fois d'une rapide réplication virale chez une personne infectée et d'un taux élevé d'erreurs dans la substitution nucléotidique lors de l'étape de la transcription inverse (37).

On a pu estimer que le taux est d'environ une erreur pour 100 nucléotides et qu'en moyenne 50 % des virus sont renouvelés toutes les 60 heures (38, 39). De plus les différentes souches de VIH-1 peuvent également se recombiner entre elles, phénomènes à l'origine d'importantes modifications génétiques (40).

Actuellement, les 2 types viraux majeurs, représentés par le VIH-1 et le VIH-2, résulteraient de 2 transmissions zoonotiques différentes à partir du chimpanzé pour le premier (41) et de *Sooty mangabey* pour le deuxième (42, 43).

Le VIH-2 fait l'objet de très peu d'études. Sa diffusion est beaucoup plus limitée que le VIH-1. Il est essentiellement présent en Afrique de l'Ouest.

- La variabilité génétique des VIH est un des nombreux obstacles auxquels les scientifiques sont confrontés. Ses conséquences sur les tests de diagnostic, les traitements antirétroviraux, la transmissibilité, la pathogenèse et la vaccination sont les plus mentionnées.

Différentes études concernant les tests de mesure de la charge virale ont montré que ceux présents sur le marché ne pouvaient pas détecter ou quantifier de façon correcte certains sous-types (44, 45).

Des études *in vitro* ont montré que le VIH-2 et le VIH-1 du groupe O sont naturellement résistants aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (46). A l'intérieur du groupe M, certaines souches appartenant au sous-type G semblent moins sensibles aux inhibiteurs de protéase (47).

D'une façon très claire, il existe une différence de transmissibilité à la fois sexuelle et verticale (mère/enfant) entre les virus VIH-1 et VIH-2 (48, 49).

La plupart des vaccins en développement utilisent comme base antigénique le sous-type B alors que l'importance de ces candidat-vaccins à engendrer des réactions croisées vis à vis des autres sous-types est encore peu connue. Une étude conduite en Thaïlande a montré que les anticorps de neutralisation étaient spécifiques (50). Par contre d'autres études ont montré qu'il n'y avait pas de correspondance entre sérotypes de neutralisation et sous-types génétiques (51). De la même façon, plusieurs études ont montré qu'il existait une réponse croisée entre sous-types (52).

#### 1.4.7- Répartition géographique des VIH

L'étude de la distribution géographique des VIH-1 et VIH-2 est un puissant marqueur épidémiologique.

Le VIH-1 a une distribution très hétérogène selon laquelle on constate la prédominance des sous -types A et C suivies par le recombinant A/E puis le sous-type B ( Figure 2).

En Europe et en Amérique du Nord , le sous-type B est largement prédominant. Ce sous-type circule aussi en Amérique du sud où on note la présence du recombinant B/F notamment au Brésil et en Argentine.

En Asie, le sous-type C diffuse très rapidement en Inde où la présence des sous-types A, B et C ainsi que du recombinant A/C a été signalée. Dans les pays du sud-est et en Thaïlande, la présence du recombinant A/E a été largement documentée. En Chine, suite à l'introduction des sous types B et C, un recombinant B/C a été identifié. De même en Russie, la circulation des sous-types A et B a vu l'émergence d'un recombinant A/B responsable d'une diffusion explosive parmi les toxicomanes intraveineux de Kaliningrad.

En Afrique, la présence de la plupart des variants du VIH-1 a été mise en évidence et c'est là bas que le nombre le plus élevé et la plus grande variété de CRF a été signalée (20).

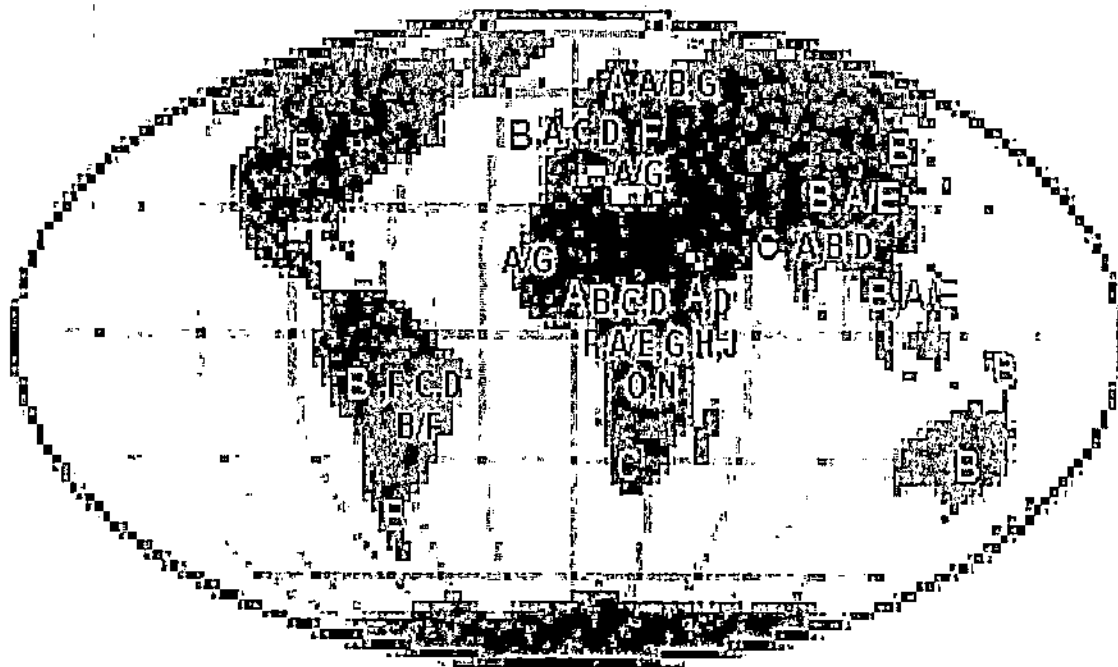
Le sous-type C diffuse très rapidement en Afrique de l'Est et du sud. Le sous-type A est prédominant en Afrique de l'Ouest et Centrale avec cependant un gradient de décroissance (80 % à 50 % des souches circulantes) de l'Ouest vers le centre (République Démocratique du Congo) (20).

La plus importante diversité génétique est observée dans les pays d'Afrique Centrale où tous les sous-types connus ont été décrits. Le sous-type D est retrouvé en Afrique Centrale et de l'Est avec une prévalence allant de 5 % à plus de 40 % des souches circulantes. Le sous type G a été retrouvé dans la plupart des pays d'Afrique Centrale et de l'Ouest alors que la distribution des sous-types F, H, J, K et du recombinant A/E semble plus limitée à l'Afrique centrale.

Plus de 20% des virus présents dans un pays où co-circulent différents sous-types seraient des virus recombinants, toutefois la prévalence de ces recombinants diffère d'un pays à un autre de 10 % à 25 % au Sénégal à près de 30 % des souches étudiées au Nigeria où seuls deux sous types génétiques circulent majoritairement aux côtés de très nombreuses formes de recombinaison génétique A/G décrites (20).

Au Mali, les sous types A et G sont les plus fréquemment rencontrés chez les professionnels du sexe (53) aux côtés du recombinant 95 ML84 (28).

Pour ce qui est du VIH-2, c'est en Afrique de l'Ouest que le plus grand nombre de personnes infectées a été documenté (54). Cette région constitue la zone du monde où la prévalence du VIH-2 est la plus élevée et serait le point de départ de ce second virus vers le Portugal, le Mozambique, l'Angola, le sud-ouest Indien et le Brésil où la présence du virus a été aussi mise en évidence (31, 55). Selon certaines études encore le VIH-2 serait présent dans d'autres contrées d'Afrique, d'Europe d'Amérique et d'Asie du centre est bien que son expansion y soit beaucoup plus limitée (56).



**FIGURE 2 :** Répartition mondiale des sous-types de VIH-1 et les recombinants.

## 2- GENERALITES SUR LES VACCINS ET LEUR RECHERCHE

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.

L'administration d'un vaccin (par voie orale) ou son inoculation (par voie parentérale) confère à l'individu vacciné une protection contre une 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 conçus et testés 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- 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 la contracter à nouveau. La résistance à une récurrence était bien connue pour des maladies comme la peste et la variole (57).

La variole est à l'origine des premières méthodes rationnelles de protection contre la maladie. Son observation avait indiqué qu'il n'y avait jamais de récurrences chez un sujet 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 préleva la sérosité (ou lymph) des pustules et on l'inocula 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 (vaccine ou variole de la vache). Il entreprit des expériences pour pratiquer des inoculations contrôlées de cette vaccine : la vaccination.

Il a fallu attendre presque un siècle pour pouvoir aborder et comprendre le problème de la vaccination, et cela grâce à LOUIS PASTEUR qui après une série de travaux sur le choléra des poules en 1879, immunisa en 1881, des moutons contre le charbon, au cours de l'expérience historique de Pouilly le fort (57). Là, il avait compris qu'il s'agissait d'un principe général aussi décida-t-il de l'étendre et d'appliquer les termes de Vaccins et de Vaccination aux autres agents immunisants et procédés, en déclarant solennellement que ces 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 (57). Il utilisa un vaccin cultivé sur moelle de lapin ayant fait ses preuves chez 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 de techniques modernes de sorte qu'à côté des vaccins traditionnels, d'autres types de vaccins ont vu le jour grâce notamment 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 le sujet traité. Les substances actives pouvant induire l'immunité sont les antigènes et les principaux éléments de la réponse immunitaire sont les anticorps. L'introduction d'un antigène dans l'organisme déclenche une réponse immunitaire qui peut être double : humoral et/ou cellulaire. La réponse immunitaire suppose une reconnaissance 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 monocyttaire, 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 certains antigènes pour les rendre reconnaissables par les lymphocytes. Ils interviennent comme modérateurs de la coopération entre les lymphocytes T et B.
- Ils participent à la réponse immunitaire grâce à des produits de sécrétions actifs sur les lymphocytes T : les prostaglandines  $E_2$  ( $PGE_2$ ) qui ont un effet suppressor de la réponse immune ; l'interleukine 1 ( $IL_1$ ) susceptible d'activer certaines fonctions des cellules T de façon non spécifique.

Les macrophages reçoivent des informations des lymphocytes T par l'intermédiaire des lymphokines qui leur confèrent une activité cytostatique ou suppressive. Ils peuvent être cytotoxiques, capables de tuer spontanément certaines cellules cancéreuses, constituant une fraction des cellules tueuses (Natural killer). Le message antigénique 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 sécrètent 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 anamnestiques, 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 marqueur de différenciation CD4) à fonction « *helper* » qui coopèrent 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 les « *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 le facteur 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.

### 2.1.1- 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 anamnestique due à la présence des cellules sensibilisées ayant gardé en mémoire l'antigène.

La réponse primaire : Elle est observée après la 1<sup>ère</sup> injection vaccinale par opposition aux réactions secondaires qui sont observées lors de la répétition des injections. Schématiquement on peut distinguer trois périodes (58):

- 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 un temps variable, allant de 4 jours à 4 semaines (58).
- 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 de 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 qui 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 cellules sécrétrices 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 des 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 et aussi du rythme des stimulations (rappels).



## 2.1.2- Les facteurs intervenant dans la réponse vaccinale

L'efficacité d'un vaccin dépend de plusieurs facteurs (58) :

- 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 l'hôte interviennent parmi lesquels l'âge, la constitution génétique, l'état nutritionnel, la présence d'une pathologie concomitante (58).

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'autres, 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 de 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 adsorption 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 autre. 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'injections 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'antigènes et un plus petit 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**

#### **2.2.1.1- 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).

### 2.2.1.2- 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 1897 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 (58).

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)

### 2.2.1.3-les Vaccins antitoxiques (anatoxines vaccaniques)

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 vaccaniques 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.

### 2.2.1.4- Les Vaccins Polysaccharidiques

Les polysaccharides ou polyploïdes 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 (58).

## 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 vaccin dont (59) : 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.

### 2.2.2.1- 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 correspondant 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 (59).

### 2.2.2.2- 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 (60).

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 *canarypox* (61, 62).

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 (59).

D'une manière générale, les vaccins vivants recombinants sont de bons inducteurs de l'immunité cellulaire (réponses de type Th1) mais de moins bons inducteurs d'immunité humorale (Th2) (59). On a donc imaginé de les utiliser comme vaccin vivant recombinants 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) (61).

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) (62).

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 des 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 (63). 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 *Listeria monocytogenes* comme vecteurs.

### 2.2.2.3- 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 (60, 64, 65). Au lieu de faire appel à des antigènes qu'il faut produire en masse, purifier, contrôler et adjuver, ce procédé permet d'inoculer des plasmides comportant les gènes codant pour les protéines voulues, placés sous le contrôle d'un promoteur approprié (en général, celui du cytomégalovirus) (59). Les résultats pré-cliniques obtenus chez la souris avec plusieurs antigènes, notamment ceux du virus de la grippe ont été extrêmement prometteurs (59); 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 (IL<sub>2</sub>) et d'interférons  $\gamma$  ainsi que la synthèse d'anticorps d'isotype IgG<sub>2</sub>. Dans le même

temps, ils semblent capables d'induire des effecteurs de la réponse immunitaire cellulaire (Th1) (59).

De nombreux essais sont en cours, utilisant l'ADN seul en combinaison avec des vaccins vivants recombinants dont ceux à base de vecteurs *pox* (66).

#### 2.2.2.4- Les vaccins de synthèse

La production de la masse antigénique nécessaire à la production d'un vaccin viral est souvent difficile car certains virus se cultivent mal. De plus, les sources habituelles des protéines antigéniques sont des animaux ou des cellules animales, ce qui soulève certaines difficultés relatives au coût ou 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 (57). 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'espairs 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 conserver leur fonctionnalité immunologique ; les épitopes discontinus ne sont pas reproductibles par un simple enchaînement d'acides aminés. Par ailleurs, on obtient de bonnes réponses d'anticorps à un épitope donné que si on le combine à un épitope reconnu par les cellules T auxiliaires 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 auxiliaire (59).

Une des applications les plus intéressantes des vaccins de synthèse est leur emploi sous forme de lipopeptides (67). Ceux ci sont des peptides de synthèse souvent assez longs (de 30 à 40 acides aminés ou plus), qu'on a prolongé à leur extrémité d'un ou plusieurs chaînes d'acides 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 seuls ou combinés à 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 (59).

## **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 du 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**

#### **2.3.1.1- La recherche fondamentale**

C'est l'étape de génération de l'idée et de conception du vaccin. A partir des sciences fondamentales et au moyen d'instruments de laboratoire conformes aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) (annexe 4), 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.

### 2.3.1.2- Le développement pré-clinique

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

**TABLEAU V** : Résumé des études pré cliniques de sécurité recommandées au cours du développement d'un nouveau d'un nouveau vaccin.

|                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| *Etude de la tolérance locale et évaluation de l'hypersensibilité                                                                                                                                                             |
| *Etude de la fonction immunitaire : production d'anticorps spécifiques et non spécifiques,<br>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 :<br>- interactions médicamenteuses<br>- sensibilité de populations particulières<br>- paramètres pharmacocinétique<br>- sécurité sur un modèle adéquat d'infection chez l'animal |

Source : Bussières et coll. - 1995 (68).

Les informations obtenues dans cette étape doivent permettre d'améliorer le ou les candidat-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 (68) :

- « 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'évaluation 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 épitopique, 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.

### **2.3.1.3- Le développement clinique**

Il se déroule traditionnellement en trois phases :

- La phase I consiste en l'étude de la tolérance locale et systémique (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.
- La phase III est celle de la recherche d'efficacité en temps 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 VI est un résumé de ces différentes étapes.

**TABLEAU VI** : Phases des études cliniques pour le développement d'un Nouveau médicament.

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

Source : Kopecko – 1997 (68)

### 2.3.2- L'évaluation

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

#### 2.3.2.I- L'évaluation pré clinique

Selon Bussières et coll., (68) les aspects les plus sensibles touchant à l'évaluation dans le cadre de l'évaluation pré clinique des vaccins concernent le choix de la souche de référence et les models 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) (68). 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 tels difficultés consiste en la vérification de l'efficacité *in vitro* et *in vivo* (si possible) sur des souches sauvages, différentes le plus souvent de la souche ayant permis la sélection du candidat-vaccins (68).

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 model animal pertinent. Le singe (chimpanzé), model 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.

### 2.3.2.2- 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 principes essentiels : la comparaison du groupe traité à un groupe témoin, le test statistique, le tirage au sort (randomisation) et les procédures à l'aveugle (simple et double aveugle) (69).

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'évaluation 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) (Annexe 3) et des bonnes pratiques de fabrication (BPF) (annexe 5).
- Quant aux aspects éthiques, l'intérêt scientifique ne doit pas occulter le

fait qu'il doive exister un intérêt thérapeutique pour l'individu lors de la progression dans les 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 sa 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- La question fondamentale de l'éthique

L'exigence de qualité, d'efficacité et 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 pharmaceutique doit être guidée par deux principes éthiques. Le premier d'ordre scientifique exige objectivité et honnêteté dans la démarche avec pour orientation des normes et pour finalité 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 médicale fut signé en 1947 par le tribunal de Nuremberg avec le code du même nom (70).

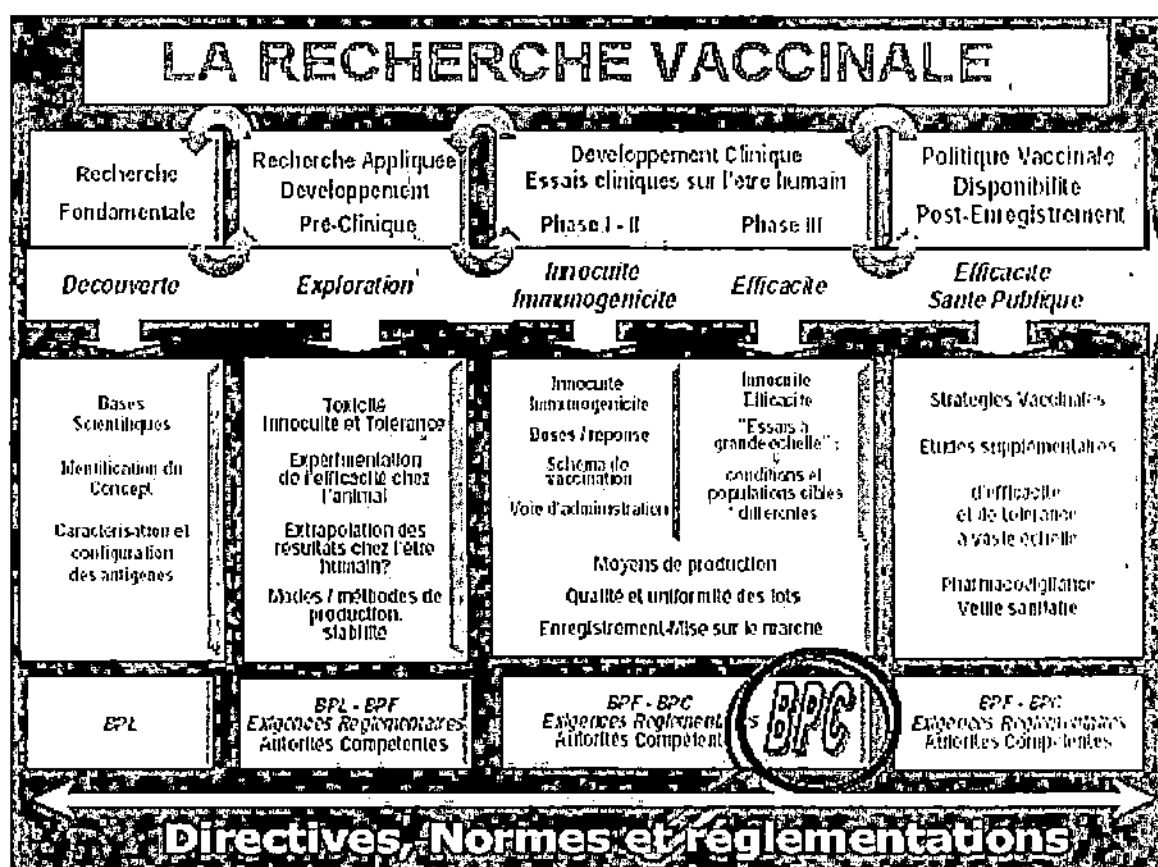
Le code de Nuremberg autorisait l'expérimentation chez l'homme mais l'assortissait de dix conditions fortes dont la première était l'obligation du consentement. D'autres textes vinrent compléter ce code parmi lesquels la déclaration de Helsinki (annexe 1) qui introduisait la notion de comités d'éthique.

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 postula 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 (70). Il proclama le « devoir d'essai » puis déclarait 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 aux essais 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 bénéfice / risque doit être satisfaisant aussi bien pour les volontaires sains que pour les malades participant 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. Le manquement à l'une dispense de l'étude des suivantes.

Au Mali, le Comité National d'Ethique pour la Santé et les Sciences de la vie (CNESS) a vu le jour le 22 avril 2002 (71). 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 (71).



**FIGURE 3 :** La recherche vaccinale : directives, normes et réglementations  
(Source : ONUSIDA)

### 2.3.5- 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 transmission dans une zone donnée ; elle n'exclut pas l'importation 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 (57). 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 (57).

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 passent par : la mise en place d'un programme de surveillance exhaustive de la maladie (détection et confirmation, évaluation du coût en vies 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 aux plans humains et socio-économiques.

### 3- ASPECTS PARTICULIERS DE LA RECHERCHE DES VACCINS VIH

Il existe un besoin urgent d'agir efficacement contre l'infection à VIH/SIDA. Sur tous les continents, cette affection décime les populations, lacère le tissu social, menace l'économie et ralentit le développement des pays. Son coût humain est ahurissant: plus de 60 Millions de personnes infectées, au moins 22 millions de morts depuis le début de l'épidémie et, sur les 40 millions de personnes vivants avec le virus en 2001, un tiers ont entre 15 et 24 ans. Dans les pays les plus touchés, de fortes baisses de l'espérance de vie commencent à se produire. Les taux de mortalité infantiles y sont en hausse (2).

Le VIH/SIDA entraîne à travers le monde un cycle d'appauvrissement des individus, des ménages, des entreprises et des états. Tous les secteurs d'activités économiques, toutes les couches sociales sont affectés, les pauvres étant ceux qui souffrent le plus.

La croissance annuelle par habitant de la moitié des pays d'Afrique subsaharienne baisse de 0,5% à 1,2% à cause de l'infection. D'ici 2010, le PIB

(Produit Intérieur Brut) par habitant dans les pays les plus touchés pourrait chuter de 8% et la consommation par habitant tomber plus bas (2).

Les entreprises dans tous les domaines sont confrontées à des coûts accrus de formation, d'assurance, d'allocation, d'absentéisme et de maladie. Les insuffisances de main-d'œuvre sont devenues plus nombreuses qu'avant. En milieu rural, 7 Millions de travailleurs agricoles sont morts de causes liées à l'infection depuis 1985 ; 16 millions de plus pourraient mourir dans les 20 prochaines années (2). Dans de telles conditions, la production agricole ne pourra être maintenue. Les risques de pénuries alimentaires et de famine à grande échelle existent pour beaucoup de pays.

Du fait des difficultés économiques survenues ces deux dernières décennies, 3/4 de la population de l'Afrique subsaharienne doit survivre avec moins de 2 dollars ; l'épidémie aggrave généralement cette situation.

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 outre 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 (72) :

- 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 vaccinations notamment dans les PVD, avec un minimum d'infrastructures ;
- induire une protection contre les divers variants 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 (73), en terme 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 antiretroviraux, 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 (74) et de l'enfant au cours de l'allaitement (75). Les nourrissons nés de mères infectées par le VIH courent le risque d'être infectés à la naissance et pendant 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 clinique à leur niveau prend 4 à 10 mois alors que chez les adultes il faut 4 à 10 ans) (76).

### **3.1- Les obstacles**

Pour atteindre leurs objectifs, les investigateurs doivent trouver les réponses aux problèmes qui se posent à eux. Les principaux, d'ordre scientifique, sont en rapport avec le type de réponse immunitaire susceptible d'induire une protection contre le virus, avec l'extrême variabilité génétique des virus et enfin avec les modèles animaux nécessaires à l'expérimentation (77,78).

Les virus capables d'être prévenus par vaccination sont des microbes qui peuvent eux-mêmes être contrôlés par le système immunitaire. Or, les VIH se distinguent des autres virus par leur capacité à parasiter le système immunitaire et à en perturber son fonctionnement. Ils induisent une infection chronique persistante et productive pendant des années alors que les vaccins antiviraux habituels sont dirigés contre les infections aiguës. Dans la majorité des cas, le système immunitaire est inefficace, ne pouvant éliminer le virus ni arrêter la progression de l'infection vers le SIDA maladie. Le VIH parvient très rapidement (en quelques minutes à une demi-heure) dans les cellules sanctuaires situées sous les muqueuses (du foie et de la rate entre autre). A partir de cet instant, il est capable de transiter de cellules en cellules, sans passer par le plasma et donc sans être accessible à une neutralisation par anticorps.

En réponse à ces particularités, les chercheurs mentionnent la nécessité de détruire rapidement les premières cellules infectées par l'action des cellules

Tueuses aussi importantes que les anticorps neutralisants. Cela nécessite une réponse immunitaire rapide et, pour ne pas dépasser les capacités de destruction de ces cellules une double réponse (humorale et cellulaire) serait nécessaire. Cette réponse doit susciter une mémoire immunitaire permettant une réponse immunitaire à un niveau élevé très longtemps. De plus il faudrait probablement que la réponse soit active au niveau des muqueuses pour empêcher le virus de pénétrer dans l'organisme (79). Comment y parvenir, et avec quel type de vaccin ?

D'autre part, il n'est possible d'envisager un vaccin que s'il peut protéger contre un nombre suffisant de variants viraux. Du fait de l'extrême variabilité des VIH, il semble impossible d'arriver à un vaccin universel et les études en vue de répondre à la question de savoir si la variabilité génétique induit une variabilité immunologique sont en cours. La possibilité d'immuniser à la fois contre toutes les séquences communes à tous les VIH est à établir, de même l'immunisation contre les séquences de référence ausein d'un groupe. Dans le cas contraire, il sera nécessaire de mettre au point un vaccin pour chacun des variants génétiques (80). Ce faisant, il faudrait prévenir la production d'anticorps qui ne protègent pas du virus mais au contraire en facilitent la pénétration car, de la variabilité génétique, il n'est pas impossible que des anticorps neutralisants pour certains isolats puissent être facilitant pour d'autres (81).

Les vaccins contre le VIH/sida comme tous les autres vaccins disponibles doivent faire la preuve de leur efficacité sur des animaux (les modèles animaux). Pour l'infection à VIH/SIDA, le nombre de modèles reste limité. Le chimpanzé et ou le gibbon dont l'expérimentation est limitée par leur rareté, leur coût et leur protection en tant qu'espèces peuvent s'infecter par le VIH, mais il n'apparaît pas de maladie. Le macaque lui peut être infecté par un virus spécifique différent de celui qui menace l'homme, le VIS. Malgré les différences virologiques, l'infection à VIS est proche de l'infection à VIH et conduit à un SIDA chez les macaques. Cette voie fait l'objet de nombreuses études.

Les essais de phase I au cours de l'expérimentation chez l'homme sont relativement simples et n'exposent pas à des risques très importants du fait du petit nombre de participants. Il en est de même pour la phase II. Pour ce qui est de la phase III, les choses se présentent autrement.

A la 11<sup>ème</sup> conférence sur le SIDA à Vancouver en 1996, il fut question de la nécessité de poursuivre et approfondir la recherche fondamentale avant de procéder à des essais de phase III (82). Les discussions y avaient opposés les partisans du « plus de recherche fondamentale et contre les essais précipités » à leurs collègues favorables aux essais dans les délais les plus brefs. Les premiers défendaient la nécessité d'une approche scientifique rationnelle établissant la

faisabilité d'un vaccin avant l'idée de se lancer dans des essais vaccinaux «pour voir». Pour les seconds, l'expérience vaccinale contre d'autres pathologies comme la poliomyélite ayant montré que les vaccins pouvaient «marcher» alors que les bases scientifiques de leur efficacité ne sont pas établies entièrement, il était utile de procéder à des essais sur l'homme (82). Les bases de la réflexion sur le moment propice à la réalisation des essais cliniques, notamment ceux de phase III étant jetées, de nombreuses communications sur le thème ont été mises à la disposition des chercheurs et, recherche fondamentale et essais vaccinaux furent conduits de façon synchrone tel que préconisé par le Dr José Esparza (83), avec pour résultat l'obtention de réelles avancées dans la recherche des vaccins contre le VIH. Ces avancées s'expriment en terme d'identification des difficultés majeures, d'identification des concepts vaccinaux les plus prometteurs, de définition des critères de passage aux essais cliniques de phase I, II et III (annexes 7 et 8), de constitution des cohortes (Annexe 6), de prise en charge des participants aux essais et d'identification des sites d'essais

D'autre part, la conduite des essais vaccinaux doit se faire selon un certain nombre de considérations épidémiologiques. Les candidat-vaccins doivent faire la preuve de leur efficacité sur différents types de population dans les pays développés et dans les PVD (83). C'est pourquoi dès 1990 l'OMS a procédé à l'identification des sites potentiels d'essais (84). En 1991, à travers son GPA, 14 pays d'Afrique, d'Asie et d'Amérique Latine ont été visités pour évaluer les capacités qu'ils avaient pour ce qui est de la conduite des essais vaccinaux (84, 85). Cela a abouti au choix en 1992 de 4 pays (Brésil, Rwanda, Thaïlande et

Ouganda) devant abriter des centres de recherche vaccinale sur la base de plans nationaux (84). Les critères de sélection de ces sites incluaient outre les considérations épidémiologiques, la disponibilité de laboratoires adaptés à la conduite de telles études. Ces considérations épidémiologiques veulent que les essais soient réalisés au sein de populations où l'incidence de la maladie est relativement élevée (83). Ainsi, une incidence de plus 2% pourrait permettre d'enrôler 1600 participants pour une étude d'efficacité proche de 70 %. Pour 4% d'incidence on prévoit 800 participants et 300 pour une incidence de 10 % (83). Les essais dans certains pays nécessitent une incidence comprise entre 2 % et 3 % pour ce qui est la participation des femmes enceintes (86), et 5 % à 10 % pour les prostituées (87). Les populations des pays non identifiés comme cibles pour participer aux études, du fait de la faible incidence de l'infection peuvent avoir une importance dans le futur, spécialement si l'incidence des autres IST y est particulièrement élevée (83).

Enfin, les essais de phase I et II nécessitant des infrastructures et une logistique scientifique de haute technologie dont tous les pays ne disposent pas ; il a été

admis qu'ils se déroulent là où ils sont le plus sûrement réalisables, si possible, simultanément avec les sites où on prévoit faire les essais de phase III.

### **3.2- 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 scientifiquement 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 des garanties de protection des participants (83, 88). Pour ce faire, les considérations éthiques (annexe 2) devront être abordées et clairement discutées au sein des 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 des essais 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 à conserver, transporter les isolats 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 dollars pour arriver à un vaccin (89) ; 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 d'informations, le renforcement de l'action des comités scientifiques et éthiques (90). Une telle participation procure les avantages suivants (88):

- l'obtention d'informations sur les croyances en matière de santé et sur le niveau 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'intervention destinés à diminuer les risques ;
- l'initiation de méthodes efficaces de dissémination des informations sur les essais et leurs 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 de travaux pour l'estimation réelle de la demande en vaccin et l'élaboration de plans équitables pour assurer leur accessibilité lorsqu'ils seront disponibles (annexe 9).

# METHODOLOGIE

## METHODOLOGIE

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

Nous avons procédé à la récolte et l'exploitation des informations à l'intérieur de divers documents (livres, thèses, revues médicales, rapports de conférences, colloques et travaux d'experts) obtenus :

- dans les bibliothèques :
  - bibliothèque de la faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS) du MALI,
  - bibliothèque de la représentation de l'OMS au MALI
  - bibliothèque du centre culturel Français de Bamako,
  - bibliothèque du campus numérique de Bamako,
- à partir des systèmes bibliographiques informatisés CD-ROM et INTERNET
- auprès des représentations de l'ONUSIDA :
  - secrétariat général, par le biais de Mme Coumba Touré à Genève
  - représentation pour le MALI
  - représentation régionale pour l'Afrique du centre et de l'Ouest
- auprès du AVAC,
- auprès de l'IAVI,
- auprès des laboratoires GSK (glaxo Smithkline)
- auprès du Laboratoire National Los Alamos (LANL) aux USA (New Mexico)

Ces informations qui datent de la période de 1981 à 2002 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



*« S'il est terrifiant de penser que la vie puisse être à  
la merci de la multiplication de ces infiniment petits,  
il est consolant aussi d'espérer que la science ne restera  
pas toujours impuissante devant de tels ennemis »*

**LOUIS PASTEUR**

Fondateur de la microbiologie médicale.

# RESULTATS

## 1- LES DIFFERENTS TYPES DE CANDIDAT-VACCINS ANTI-VIH

A la poursuite des vaccins contre le VIH, les scientifiques ont élaboré de nombreux concepts et candidat-vaccins. Certains sont restés au stade théoriques, d'autres ont pu être évalués en laboratoire, d'autres 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.

Ces différents types de candidat-vaccins anti-VIH portent sur : les protéines virales, les virus vivants atténués, les virus tués ou inactivés, l'ADN, les peptides viraux, les pseudovirions, les VLP, les vecteurs vaccinaux, les réplicons, la primo-vaccination / rappel, et les adjuvants.

### 1.1- Les protéines virales

Les premiers efforts pour induire une réponse immunitaire contre le VIH ont utilisé les protéines d'enveloppe gp120, gp160 et gp41 avec une attention particulière pour la gp120 puisque très immunogène et pouvant servir de cible aux réactions immunitaires à médiation cellulaire ou humorale.

Obtenue par purification ou par génie génétique, la gp120 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 (91,92). A l'heure actuelle, le vaccin expérimental le plus avancé dans les essais d'évaluation clinique est une préparation à base de gp120 : les candidat-vaccins AIDSVAX® (annexe 14).

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) (92)

### 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 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 (72).

Les chercheurs de l'université de HARVARD ont procédé chez des animaux à des tests, d'un second vaccin vivant atténué contre le VIS, sans gène nef (91,93) 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.

En effet, selon cette étude, un groupe d'individus originaires de Sydney serait porteur d'une souche de VIH dépourvue du gène nef avec pour conséquence, une charge virale et un taux de CD4 maintenus à un niveau jugé normal pendant 16 ans (91). Malgré ces résultats, il n'existait aucun candidat-vaccin à l'étude chez l'homme en fin 2002.

### 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 risques d'inactivation incomplète des germes utilisés dans ces préparations ont fait surface lorsqu'il s'est agit du VIH. D'autre part, les chercheurs ont mis en évidence l'existence de risques de perturbation de la structure des épitopes de neutralisation du virus lorsqu'on lui applique les procédés d'inactivation utilisés pour préparer de tels vaccins (72). Les préparations vaccinales de ce type, outre les études pré cliniques, 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 (91). Quoiqu'il en soit beaucoup de chercheurs pensent que cette approche est réalisable avec le VIH.

Dans le cadre de la vaccination thérapeutique, un vaccin inactivé VIH est à l'étude chez les personnes infectées, il est connu sous le nom de REMUNE® (73).

## 1.4- Les candidat-vaccins à ADN

Ils combinent un ou plusieurs gènes et/ou segment de gène dans un ADN nu. Leur injection en IM ou SC conduit à l'incorporation de cet ADN dans les cellules avec pour conséquence la production d'antigène, suivie de l'induction d'une réponse immunitaire.

Les essais chez les souris ont été concluants avec la production de CTL selon les travaux de Wang B. et al. (94). De plus, l'induction d'une réponse immunitaire à la fois humorale et cellulaire a été obtenue selon une autre étude dirigée par Wang B (95). Une réponse immunitaire mucoale, toujours chez des primates non humains a aussi été obtenue (96).

Ces cinq dernières années, de nombreux candidat-vaccins de ce type ont été proposés (tableau VII) et les chercheurs ont fait des réelles avancées pour démontrer leur innocuité. Des études portent toujours sur cet aspect de la sécurité car les vaccins basés sur l'ADN ont dit-on un avenir assez prometteur pour la vaccination du futur.

Les chercheurs ont ainsi procédé à l'assemblage de nouvelles séquences d'ADN qu'ils ont combiné avec des adjuvants et d'autres vaccins. Les investigations sont aussi en cours pour déterminer les doses et les voies d'administration ainsi que les schémas d'immunisation qui pourraient rendre optimale et sûre la réponse immunitaire contre le VIH après inoculation d'un vaccin à base d'ADN.

**TABLEAU VII** : candidat-vaccins à ADN

| GENES                  | VIH               | 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           |

Source: (92)

## 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. Une réponse immunitaire humorale et cellulaire semble pouvoir être obtenue mais très restreinte et non protectrice; les facteurs de cette réponse étant incomplètement connus.

La plupart des 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 (91).

## 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 VLP (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 (97).

## 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 utilisé comme vecteur pour exprimer les gènes du VIH (98). Il offre une grande aptitude à 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 (99).

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

- le MVA, un variant de la vaccine, développé en vue d'éradiquer les smallpox (100). 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 (101). En outre un autre MVA exprimant les gènes gag et pol a entraîné une réduction de la virémie plasmatique (101,102).
- le NYVAC, un produit de la recherche de 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 (92). Les études faites dans cette université suggèrent l'utilisation du fowlpox en rappel a 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 vcp300, vCP205 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) (103) a été proposé pour induire une réaction chez l'homme les résultats sont attendus.

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 (104). Les préparations à base de VSV exprimant les gènes env ont induit la production d'anticorps neutralisants chez des animaux (105).

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 des ces animaux contre l'infection à VIS (106). La capacité des 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 (92).

Les flavivirus : des études portent sur des virus atténués de la fièvre jaune pour en tirer des vecteurs vaccinaux anti-VIH (107). 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 on en tire une protection immunitaire élevée et de longue durée (92).

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 (109,110).

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 maintenir des anticorps contre l'enveloppe pendant 4 mois (92).

Les adénovirus : ces virus sont importants pour être capables d'induire une immunité aussi bien mucoale que systémique après administration orale (72). Des préparations vaccinales utilisant ces virus comme vecteur ont été testées (110) 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 (111).

Les salmonelles : utilisées pour exprimer la gp120, ils sont capables d'induire des anticorps chez les souris mais la présence de CTL n'a pas été détectée (111). Un vecteur *Salmonella typhi* exprimant la protéine env est déjà en cours 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 (112).

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 (NIID) 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 (113).

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

### 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 VIII:** Candidat-vaccins à base de poxvirus

| VECTEURS  | 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                      | Souches 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 : (92)



## 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 (92).

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

Le 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 (92).

## 1.9- 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 d'un rappel par un d'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.

## 1.10- 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 (114).

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 IX) 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 (114) :

- les adjuvants porteurs (comme l'alun ou les émulsions), qui servent de véhicule aux antigènes et rendent 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.

D'autre part, 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/CTL. On peut remplacer les dérivés détoxifiés de la toxine du choléra par des cytokines pro-inflammatoires (114).

**TABLEAU IX** : Différents adjuvants utilisés dans les préparations Vaccinales à l'étude.

| DESIGNATION | Composition                                                                          |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| ALUM        | Gel d'hydroxyde et de phosphate d'aluminium                                          |
| CFA         | Complete Freund's Adjuvant                                                           |
| DOC         | Deoxycholate                                                                         |
| GM-CSF      | Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor                                     |
| IFA         | Incomplete Freund's Adjuvant, huile minérale + 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 ISA720                                                                          |
| MPL         | Lipide A détoxifié, un composant des endotoxines lipopolysaccharidiques bactériennes |
| MPL-A       | Lipide A bactérien dans une émulsion de squalène à 0.25%                             |
| MPL-AF      | Voir MPL                                                                             |
| MTP-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 extraite 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 : (114)

**TABLEAU X:** Récapitulatif des caractéristiques des différents types de candidats vaccins anti-VIH

| CONCEPTS ET APPROCHES          | AVANTAGES                                                                           | INCOVENIENTS                                                                | COMMENTAIRES                                                                    |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PROTEINES VIRALES</b>       | - Innocuité établie<br>- Simples à préparer                                         |                                                                             | Au moins 20 candidats-vaccin à l'essai sur l'homme dont 2 en phase III          |
| <b>VIRUS VIVANTS ATTENUÉS</b>  | - bonne protection chez les animaux                                                 | - Risque potentiel d'infection                                              | Pas encore de tests chez l'homme                                                |
| <b>VIRUS TUÉS OU INACTIVES</b> | - Présentent les protéines de surface dans leur conformation naturelle              | - Risque d'activation du virus<br>- production en grande quantité difficile | Aucun essai chez l'homme                                                        |
| <b>ADN</b>                     | - Simples à préparer<br>- pas chers                                                 | - Faible immunité induite<br>- Potentiellement dangereux                    | Au moins 5 candidats-vaccin à l'étude chez l'homme -plusieurs essais de phase I |
| <b>PEPTIDES</b>                | - Simples à préparer<br>- Pas chers<br>- innocuité ?                                | - Faible immunité induite<br>- stabilité ?                                  |                                                                                 |
| <b>VECTEURS BACTÉRIENS</b>     | - Simples à préparer<br>- pas chers<br>- innocuité ?                                | - usage limité du matériel génétique<br>- stabilité ?                       | Plusieurs essais de phase I                                                     |
| <b>VECTEURS VIRAUX</b>         | -possibilité de contrôler la quantité et la qualité des protéines virales           | - usage limité du matériel génétique<br>- stabilité ?                       |                                                                                 |
| <b>PSEUDOVIRION ET VLP</b>     | -Présentent les protéines de surface dans des conformations relativement naturelles | - difficiles à produire                                                     | Essais de phase I                                                               |
| <b>REPLICONS</b>               | - innocuité ?<br>- possibilité d'insérer plusieurs gènes                            | -difficiles à préparer                                                      |                                                                                 |

Source : (97)

Une répartition en trois générations de candidat-vaccins VIH est proposée par certains auteurs (76, 80). 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 leur entrée 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 (Annexe 12). 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 (115, 116), procurant des informations sur l'innocuité et l'immunogénicité des candidat-vaccins ainsi que sur divers aspects de la conduite des essais cliniques.

### 2.1- Les études pré cliniques

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 entre 1996 et 1999 (116).

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 exposées aux antigènes ainsi qu'à celle des CTL dirigés contre les épitopes des VIH. La mise au point de nouveaux tests dont le test ELISPOT (Enzyme Linked Immunospot, une autre version de l'ELISA) permet de détecter et dénombrer les cellules productrices

d'interféron gamma ou de cytokines en réponse à la stimulation de peptides spécifiques (117).

La mise en évidence de l'importance du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) et les restrictions moléculaires reliant les épitopes de CTL aux molécules de classe I (détectées et dénombrées par cytométrie de flux) a permis d'avoir plus d'informations sur l'induction de la réponse chez les animaux et, d'établir les bases d'éventuelles applications à l'homme (118).

Les avancées sur les questions en rapport avec le type de réponse immunitaire (humorale ou cellulaire) à induire ou à rendre plus efficace, ne sont que modestes avec la mise en évidence de certains éléments de cette réponse ainsi que les mécanismes qui y sont rattachés. Les interactions entre le système immunitaire et les différents sous-types de VIH, l'influence de certains paramètres (dose, type d'antigène, rappel) dans l'apparition ou l'absence de réponse immunitaire anti-VIH ont ainsi été mieux appréhendés.

Dans le même temps, les études pré cliniques ont permis de concevoir de nouvelles approches vaccinales et d'améliorer celles déjà existantes.

Les similitudes entre VIH et VIS ont conduit à l'élaboration de vaccins expérimentaux anti-VIS dont l'administration aux singes a été envisagée pour palier au déficit de modèles animaux concernant le VIH.

## 2.2- 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 (118). Les souches de virus dont on a exprimé les glycoprotéines sont les souches LAI, MN ou SF2 appartenant au 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'on pouvait faire à l'homme (119,120).

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 co-récepteurs viraux (CCR5 et CCR3) et des ligands naturels qui leur sont associés, (chémokines)

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 contacts fréquents, non protégés avec des sujets infectés : les « long term processors ». 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 de mettre en action diverses réactions d'immunité cellulaire. Ce phénomène a été décrit pour la première fois par SHEARER et CLERICI (118) chez les partenaires séronégatifs dans les couples homosexuels discordants. On l'a retrouvé chez des prostituées en Guinée-Bissau et au Kenya ainsi que chez des 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 fréquence et la force 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 a emmené à explorer les possibilités offertes par les lipopeptides qui ont fait la preuve de leur immunogénicité à travers l'induction de CTL (121).

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 (122).

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 un ou plusieurs gènes sont très prometteurs. La vaccine atténuée exprimant la gp160 a donné de bons résultats. D'autres vaccins recombinants exprimant les protéines env, gag, pol ont été évalués. Elles ont induit des anticorps neutralisants et des 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 (123, 124).

## 2.3- 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. Les premiers mécanismes de protection contre les virus sont en rapport avec les anticorps neutralisants produits par les lymphocytes B et l'activité cytotoxique ADCC induite par les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> (125). De plus, il y a la présence d'éléments solubles produits par les cellules T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> activées, qui ont une activité antivirale pouvant influencer la différenciation, l'expansion et la durée de la réponse cellulaire T (125).

Les anticorps sont les seuls éléments de la réponse immunitaires capables de neutraliser une particule virale lors de son entrée initiale dans la cellule et les seuls associés à la protection que confère tous les vaccins ayant actuellement une AMM. Le taux de ces anticorps peut être maintenu à un niveau élevé dans le sérum et les sécrétions muqueuses et peut être présent au moment même de l'infection. Par contre, les cellules T ne reconnaissent les virus que lorsque l'infection est déjà établie et requièrent quelques jours pour être activés. C'est en cela que les chercheurs considèrent que les anticorps neutralisants sont de très grande importance pour induire une immunité efficace capable de prévenir l'infection ou de réduire le nombre de virus lors de l'infection initiale et par conséquent le nombre de cellules infectées.

Les cellules T reconnaissent les cellules infectées par le virus à travers une interaction spécifique entre le récepteur de la cellule T et 8 à 10 acides aminés (épitopes) des antigènes viraux présentés aux molécules du CMH. Cela signifie que le CMH peut reconnaître chez un individu donné des épitopes particuliers et ne pas faire de même chez un autre en fonction de ce son patrimoine génétique en rapport avec ces molécules. Ainsi, les individus semblent avoir une aptitude variable pour ce qui est de la reconnaissance des antigènes du VIH-1 (125). C'est ce constat qui a emmené les chercheurs à établir un répertoire des épitopes susceptibles d'induire une réponse anti-VIH. Ces épitopes sont évalués au cours d'essais cliniques et pré cliniques pour susciter une réponse significative, diminuer les risques d'absence de réponse et, sélectionner les épitopes dominants (125).

D'autre part, le problème que pose l'invasion des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> par le VIH-1 n'a pas encore trouvé de solution bien que l'on ait mis en évidence chez ces cellules une aptitude à lyser les cellules infectées et à produire des cytokines antivirales dont le rôle majeur réside dans l'établissement de la réponse immunitaire en établissant un micro environnement favorable (125).

Pour le VIH, et d'autres virus, l'induction des cytokines de type 1 (IL<sub>12</sub>, IL<sub>2</sub> et IFN) est plus intéressante pour obtenir une protection que celle des cytokines de

type 2 (IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub>, IL<sub>13</sub>). En cela, l'utilisation des vecteurs vaccinaux et des adjuvants autres que l'alum (favorable aux cytokines type 2) est avantageux.

Les principales informations découlant des différents essais cliniques déjà réalisés et se rapportant à l'induction des anticorps sont :

- les anticorps induits par les candidat-vaccins à base de gp120 induisent peu d'anticorps, mais ces anticorps sont plus importants que ceux obtenus avec les candidat-vaccins à base de gp160 (126, 127, 128).
- les antigènes produits à partir de cellules de mammifères induisent une plus grande quantité d'anticorps neutralisants contre les virus TCLA (T Cell Line Adapted) comparativement à ceux produits à partir de champignons et de bactéries (127, 128, 129, 130).
- pour un protocole d'immunisation de 4 doses d'un candidat vaccin utilisant les glycoprotéines d'enveloppe, l'induction d'anticorps est plus importante lorsque l'on met entre les doses un intervalle de quelques mois (127, 128) ; entre 3 et 4 mois au moins.
- une administration rapide (chaque mois) d'un candidat vaccin à base de gp120 seule donne comme résultat une diminution de la réponse immunitaire après le quatrième mois (127).
- la demi-vie des antigènes spécifiques induits par le vaccin est inférieure à 3 mois chez les sujets ayant reçu seulement la gp120, sans lien avec le nombre de doses et, elle est prolongée lorsque l'administration de gp120 est précédée par celle d'un vecteur poxvirus (125).
- les effets de la dose d'antigène sur le taux d'anticorps produits sont en rapport avec le type d'adjuvant utilisé (122).
- les candidat-vaccins à base de peptides sont faiblement immunogènes avec une exception ; ceux où le peptide est un complexe contenant les épitopes des régions en boucle C4 et V3.
- l'utilisation de la vaccine recombinante induit des anticorps plus efficaces lorsque son administration est suivie d'un rappel par une glycoprotéine d'enveloppe (131, 132).
- le taux d'anticorps anti-VIH produits après administration d'un canarypox est faible, mais un rappel avec des protéines d'enveloppe induit des anticorps spécifiques à un taux et une qualité comparables à ceux obtenus par l'administration de protéines d'enveloppe seules (133, 134).

L'induction d'une réponse CTL CD8<sup>+</sup> a été le premier objectif visé par les essais cliniques au milieu de l'année 1990 (125). Les principaux résultats de ces investigations sont les suivants :

- la vaccine recombinante exprimant les glycoprotéines d'enveloppe seules ou contenant de multiples antigènes a pu induire une réponse CTL CD8<sup>+</sup> de longue durée chez certains sujets (131, 135, 136, 137)
- les CTL CD8<sup>+</sup> spécifiques peuvent être détectés chez la majorité des sujets



- ayant reçus un poxvirus recombinant. Leur activité étant mise en évidence pendant une période supérieure à 18 mois.
- les protéines d'enveloppe peuvent induire des CTL CD4+ mais rarement induire des CTL CD8+ lorsqu'ils sont formulés avec de nouveaux adjuvants (127, 138)
  - au cours d'une étude impliquant un candidat-vaccin VLP-gag-Ty sans alum, une réponse CTL CD8+ a été détectée chez un petit nombre de participants.

Aujourd'hui les efforts sont en train de se faire dans le sens de l'identification des épitopes inducteurs de réponse immunitaire faisant intervenir les CTL, les cellules « T helper » et des anticorps produits par les lymphocytes B.

La recherche de vaccins préventifs est la plus intense. Les résultats des travaux qui concernent ce type de vaccin servent aussi à l'élaboration des autres types de vaccins.

## 2.4- 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 (73) 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 thérapeutiques 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 /mm<sup>3</sup> consécutive à l'administration d'un vaccin thérapeutique serait le signe d'un bon traitement et d'une diminution de la charge virale si, cette augmentation était maintenue pendant au moins 48 semaines (73).

Plusieurs vaccins thérapeutiques expérimentaux ont été proposés et testés :

- la REMUNE<sup>®</sup>, 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 / mm<sup>3</sup> et une charge virale autour de 953 copies /ml après administration de REMUNE 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 (73).  
Un autre canarypox ALVAC (vCP 205) a été administré à des volontaires sains avec ou sans rappel d'une autre préparation contenant le peptide p24 E- V3 (Salomon-Ceron et al, 1999). Il en est ressorti 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 (73).
- le NYVAC, vecteur dont l'essentiel des travaux le concernant portent sur les animaux. L'administration des vaccins expérimentaux à 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 rgp160 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 l'administration vaccin expérimental associé à des ARV (Redfield et al., 1991; Wahren et al., 1994 ; Concorde Coordinating Committee, 1994).

Le potentiel de gp160 a surtout été étudié avec le candidat-vaccin VAXSYN qui s'est avéré immunogène (Orentas et *al.*, 1990 ; Dolin et *al.*, 1991), et sûr (Redfield et *al.*, 1991) après les premières études de phase I. Pour ce qui est de l'efficacité, Tsoukas et *al.*, 1998 (73) rapportant les résultats d'une étude, n'ont pas trouvé de différence significative de l'évolution de la maladie chez les sujets ayant reçu le candidat-vaccin et chez ceux sous placebo.

- l'ADN chez les souris et les singes a permis de mettre en évidence l'aptitude de la vaccination à base d'ADN, à induire des antigènes spécifiques contre le VIH-1 (Lu et *al.*, 1995 ; wang et *al.*, 1995a, b ; Boyer et *al.*, 1996).

L'importance des candidat-vaccins à base d'ADN a été mise en évidence depuis les études réalisées sur les chimpanzés infectés à qui l'on a injecté un ADN exprimant les protéines env et rev du VIH-1 (Boyer et *al.*, 1997).

Chez ces animaux, on n'a pas observé une la présence d'anticorps et la diminution de la charge virale.

Les premiers résultats d'essais d'ADN utilisé comme vaccin thérapeutique chez l'homme ont été publiés en 1998 (Calarota et *al.*, 1998; Mac Gregor et *al.*, 1998).

Les études chez l'homme et l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité ni d'effets secondaires liés à l'usage de ce type de préparation vaccinale.

Selon une de ces études (Calarota et *al.*, 1998), sur neuf participants ayant reçu un ADN contenant les gènes nef, rev ou tat, trois ont répondu favorablement après une période de six mois. Des cellules mémoires ont été détectées chez tous les volontaires, et une réponse cytotoxique spécifique a été observée chez huit d'entre eux. La durée de la réponse a été brève chez trois volontaires.

Dans une étude effectuée sur des singes avec une préparation du même type que précédemment (Mac Gregor et *al.*, 1998), quelques variations ont été mises en évidence, en rapport avec l'activité cytotoxique dirigée contre la gp160 comme cela a été le cas avec l'augmentation de l'activité des anticorps anti-gp120 (Mac Gregor et *al.*, 1998 ; Boyer et *al.*, 1999). Une prolifération de lymphocytes spécifiques dirigés contre l'enveloppe virale a été observée chez tous les sujets et, chez trois d'entre eux à qui on avait administré les doses les plus élevées, on a mis en évidence une augmentation des MIP-1 $\alpha$  dans le sérum sans changements significatifs de la charge virale et des CD4+.

Ces études suggèrent la grande aptitude de ces préparations à induire la production d'anticorps spécifiques mais requièrent une plus grande exploration de l'efficacité

- le candidat-vaccin p24-VLP, préparation à base de particules du VIH contenant les protéines p24 et p17. L'une des premières études (Peters et *al.*, 1997) portant sur un candidat-vaccin de ce type administré à des

volontaires séropositifs, a mis en évidence l'immunogénicité et la sécurité de cette préparation vaccinale. Cependant, dans une autre étude (Kelleher et *al.*, 1998) il n'a pas été possible de montrer l'efficacité.

L'utilisation de la p24-VLP seule ou associée à la zidovudine n'a pas permis d'observer des modifications significatives de la réponse immunitaire, des CD4 et de la charge virale des 61 participants à l'étude, au bout de 12 mois.

## 2.5- Les vaccins néonataux

Les investigations en faveur d'une vaccination néonatale n'ont pas beaucoup évolué. La mise au point de ces vaccins pressentis pour prévenir et lutter contre l'infection chez l'enfant né de mère séropositive bénéficie cependant du soutien de la EGPAF (Elisabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation) en tant que co-sponsor avec le NIAID et le OAR (Office of AIDS research) aux USA où des candidat-vaccins pour immunoprophylaxie anti-VIH chez les nouveaux-nés sont en cours de développement. En dehors de la firme Aventis Pasteur qui participe à la réalisation d'un essai de candidat-vaccin (essai HPTN 027), l'industrie ne s'est pas encore véritablement impliquée, bien que les préparations déjà testées ou prévues pour l'être chez les nouveau-nés utilisent le fruit des travaux de leurs laboratoires de recherche. Ainsi, les vecteurs vaccinaux (canarypox ALVAC, MVA, fowlpox) et l'ADN sont utilisés dans des candidat-vaccins dont les essais d'évaluation ont été planifiés (tableau XI).

Les préparations utilisant les protéines d'enveloppe gp120 et gp160 ont été évaluées aux USA au cours d'essais de phase I chez des nourrissons sains nés de mère séropositive (PACTG 230) et chez des nourrissons et des enfants séropositifs.

Le premier essai clinique d'un candidat-vaccin néonatal a débuté en 1993.

L'essai HPTN 027 planifié depuis 1999 doit être conduit en Ouganda. Il a pris du retard avec la suspension de ses travaux dont la reprise est liée aux résultats de l'essai PACTG 326 en cours de réalisation.

L'essai de l'Ouganda n'est pas le seul à avoir pris du retard. Un autre, le PACTG 1033 devant évaluer un candidat-vaccin thérapeutique chez des bébés sous ARV a lui aussi pris du retard à cause de la réglementation en vigueur aux USA où la FDA veille rigoureusement à ce que les investigateurs apportent toutes les garanties d'innocuité et d'immunogénicité avant que les essais sur l'homme ne débutent.

A ces retards, s'ajoute la difficulté de trouver aux USA et en Europe des sujets infectés et non infectés pour la constitution des cohortes d'évaluation, cela à

cause de l'efficacité des ARV dans la prévention de l'infection de la mère à l'enfant.

Ces constats ont fait dire à certains chercheurs présents à la rencontre d'octobre 2002 organisée par la EGPAF à Seattle sur le thème de la vaccination néonatale anti-VIH, que la recherche de ces vaccins pourrait se délocaliser dans d'autres parties du monde, notamment dans les PVD (139).

Au plan des résultats obtenus lors des essais déjà réalisés, les scientifiques avaient observé une réponse croisée entre sous-type de VIH lors des travaux préliminaires de l'essai HPTN 027 (139).

A la conférence de Seattle, les chercheurs de l'université de Rochester ont présenté des données jusque là non encore publiées d'une étude réalisée conjointement avec l'essai PACTG 230 et portant sur un vecteur canarypox (ALVAC vCP205) testé chez 20 nourrissons sains. Dans cette étude, ils avaient mis en évidence, des réponses immunitaires (prolifération lymphocytaire et CTL) similaires à celles obtenues chez les adultes (139).

La recherche sur les animaux, menée à l'université Davis de Californie a présenté les résultats de ses récents travaux sur les singes (SIV<sub>mac251</sub>) : des candidat-vaccins à base de vecteurs canarypox (ALVAC) et MVA auraient protégé certains animaux contre l'infection à VIS lorsqu'on les utilisait ensemble (139).

Les chercheurs de l'université du Natal en Afrique du sud et de la Harvard Medical School aux USA ont eux aussi présenté leurs travaux portant sur l'utilisation des anticorps monoclonaux obtenus à partir de différents épitopes de VIH, pour bloquer la transmission du virus de la mère à l'enfant. Ces travaux devraient se poursuivre avec l'enrôlement de bébés séropositifs pour une étude comparative avec les résultats d'un essai réalisé sur des adultes eux aussi infectés. Les données sur l'innocuité de cette approche chez des bébés sains sont disponibles.

Cette approche dite d'immunisation passive pourrait procurer aux nouveau-nés une protection durant la période qui sépare l'administration d'un vaccin néonatal et l'apparition de la réponse immunitaire (139). Elle a déjà fait ses preuves chez des bébés singes.

Pour ce qui est de la délivrance des vaccins néonataux, les scientifiques pensent que le problème sera différent du cas des vaccins qui seront utilisés chez les adultes, cela à cause de la disponibilité dans de nombreux pays, d'infrastructures et de moyens logistiques actuellement utilisés pour d'autres vaccins.

**TABLEAU XI :** Aperçu des essais de candidat-vaccins néonataux

| Essais planifiés                                                                                                                                 | Vaccins                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HPTN 027<br>Phase I d'un Vaccin préventif, portant sur 40 nourrissons ougandais infectés par leur mère                                           | ALVAC vCP1521 (sous-type E)                                                                                                                                                      |
| PACTG 1033<br>Phase I d'un candidat-vaccin thérapeutique utilisant la primo-vaccination rappel. L'étude doit porter sur 16 à 20 enfants sous ARV | MVA (gag, pol, env, nef, rev, tat) (B) + Vaccine Fowlpox (gag, pol, env, nef, rev, tat) (B) (préparés par Therion)<br>Une version utilisant le sous-type C est en cours d'étude. |
| Protocole #TBA<br>Phase I d'un vaccin ADN thérapeutique impliquant 18 enfants (3 ans et plus) sous ARV                                           | Dermavir, vaccin à base d'ADN (sous-type B)<br>Avec tous les gènes du VIH sauf celui de l'intégrase                                                                              |
| <b>ESSAI EN COURS</b>                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                  |
| PACTG 326<br>Phase I d'un vaccin préventif sur des nourrissons sains nés de mère séropositive (USA)                                              | Groupe 1 : ALVAC vCP205 (2 doses)<br>Groupe 2 : ALVAC vCP1452+/-gp120 B/B                                                                                                        |
| <b>ESSAI A POURSUIVRE (en attente)</b>                                                                                                           |                                                                                                                                                                                  |
| PACTG 230<br>Phase I d'un vaccin préventif, impliquant des nourrissons nés de mères séropositives USA)                                           | Groupe 1: gp120 (SF2) (Chiron)<br>Groupe 2 :gp120 (MN) (Genentech)                                                                                                               |
| PACTG 218<br>Phase I d'un vaccin thérapeutique chez des nourrissons et des enfants séropositifs (USA)                                            | Groupe 1 :SF2 (Chiron)<br>Groupe 2 :gp120 (MN) (Genentech)<br>Groupe 3 :gp160 (MycroGenSys)                                                                                      |

Source : (139)

### 3- LES STRUCTURES ENGAGEES DANS LA RECHERCHE

La stratégie mondiale de lutte contre le VIH/SIDA a été à l'origine élaborée par l'OMS en 1985-1986, puis approuvée par la 40<sup>ème</sup> assemblée mondiale de la santé en mai 1987 et, par l'assemblée générale des nations unies en octobre de la même année. Elle a constitué depuis le grand cadre de la

réponse mondiale à l'épidémie, réponse que l'OMS dirige et coordonne en vertu du mandat que les nations unies lui ont confié.

Elargie et actualisée en 1991, la stratégie a été de nouveau approuvée en janvier 1992 pour prévenir l'infection, réduire son impact personnel et social, mobiliser et unifier les efforts nationaux et internationaux de lutte.

Le cadre stratégique mondial ainsi établi doit permettre à chaque programme de lutte de se fixer ses propres objectifs, choisir et exécuter les activités et interventions les mieux adaptées à sa situation.

Les objectifs et les principes directeurs de la stratégie mondiale sur le VIH/SIDA s'appliquent à toutes les actions entreprises aux niveaux national et international, communautaire, politiques, religieux, publiques et privés. L'un des quatre principes de la stratégie se rapporte aux méthodes de prévention et de traitement qui sauvent les vies ainsi qu'aux résultats des découvertes scientifiques qui doivent être mis à la disposition de tous, de manière équitable et acceptable sur le plan financier. Pour y parvenir et conformément au besoin de vaccin efficace et sûr, les scientifiques se sont résolument investis dans la recherche de vaccins contre le VIH/SIDA. Au sein de réseaux et autres types de regroupements nationaux et internationaux ils explorent les voies et moyens pouvant servir la cause des vaccins anti-VIH. Des investigations scientifiques au plaidoyer, en passant par la recherche de financement et la coordination des initiatives, diverses structures se sont impliquées dans la recherche.

### **3.1- Les structures majeures**

#### **3.1.1- L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**

L'OMS est la structure des nations unies qui coordonne depuis sa création en 1948, les programmes de santé publique au niveau mondial. Elle a pour objectif de promouvoir la santé pour tous en apportant à toutes les populations le meilleur état de santé possible. Ses activités incluent le renforcement des capacités des systèmes de santé et le soutien aux initiatives communautaires. En outre, elle contribue à faciliter l'accessibilité des traitements à travers des négociations avec les firmes pharmaceutique et tous les partenaires de l'industrie du médicament.

En 1986, il fut créé au sein de l'OMS, un programme spécial sur le VIH/SIDA dirigé par un comité de recherche biomédicale que présidait le Docteur Geoffrey Schild (140). Ce programme deviendra en 1987 le programme global sur le sida (GPA : Global Program on AIDS) au sein duquel fut créée une unité de recherche de vaccin dirigée par un comité de recherche ayant à sa tête le Docteur Hans Wigzell.

A travers le GPA l'OMS a initié des travaux de recherche, d'isolation et de caractérisation des souches de VIH circulant dans le monde. Elle a procédé à des études socio-épidémiologiques et comportementales, ainsi qu'à l'identification de PVD pouvant servir de sites pour l'évaluation des candidat-vaccins anti-VIH (84).

Les activités du GPA ont permis de poser les bases de la collaboration scientifique entre pays riches et pays pauvres.

A la création de l'ONUSIDA en 1996, l'OMS sans se décharger des questions relatives au VIH/SIDA confiera à cette dernière une part importante de la coordination de la réponse mondiale contre l'infection à VIH. Ces deux organisations des nations unies uniront leurs expertises pour rendre plus efficace la lutte contre la maladie.

### **3.1.2- Le programme commun des Nations Unies contre le SIDA (ONUSIDA)**

En vue de renforcer les actions de l'OMS face à une épidémie de plus en plus menaçante, les nations unies susciterent en 1996 la création d'un programme commun de lutte contre le SIDA: l'ONUSIDA à l'origine crée avec la participation de six autres organisations onusiennes (UNICEF, UNESCO, PNUD, FNUAP, OMS, Banque mondiale) en tant que co-sponsors de son action (139).

De sa création à nos jours, L'ONUSIDA est devenu l'artisan principal de la lutte contre le VIH/SIDA. Elle initie, soutien, renforce et coordonne les activités par la mise en commun des ressources de ses partenaires.

En 2000, l'organisation disposait d'un budget de 60 millions de dollars US provenant en grande partie des dons. En 1998 le plus grand donateur fut les USA avec 15 millions de dollars, suivi des Pays-Bas, du royaume uni, de la Suède, la Norvège et le Danemark, sans oublier les apports de pays moins nantis tels que l'Afrique du sud, la Thaïlande et la chine.

Le secrétariat de l'ONUSIDA est basé à Genève où siègent les représentants d'au moins 22 gouvernements, d'organisations et d'associations de personnes vivantes avec le VIH.

Les activités de l'ONUSIDA sont orientées vers la jeunesse, les populations hautement vulnérables, la prévention de la transmission mère-enfant, la mobilisation des individus et des communautés, la recherche vaccinale, les régions défavorisées du monde.

L'ONUSIDA dispose de représentations dans de nombreux pays du monde, particulièrement là où l'épidémie fait le plus de ravages. Ces représentations appuient les initiatives nationales et constituent des groupes thématiques de travail. Ainsi, entre janvier 1998 et mai 1999, 87 pays ont bénéficié de l'appui



de l'ONUSIDA et, jusqu'en avril 1999, se sont 132 groupes thématiques qui ont été initiés dans 155 pays (140).

A la création de l'ONUSIDA, le programme du GPA était déjà en cours d'exécution et, il fut adopté et poursuivi par la nouvelle structure jusqu'en 1999. Une équipe de travail ainsi qu'un comité consultatif sur les vaccins furent constitués en 1997; en 1998, les vaccins contre le VIH/SIDA furent identifiés comme étant l'une des cinq priorités de l'ONUSIDA.

Dès 1997, de concert avec l'OMS, l'ONUSIDA avait commencé la promotion de nouvelles approches vaccinales contre le VIH avec le soutien du gouvernement japonais (113).

A sa première rencontre d'avril 1997, le comité consultatif sur les vaccins de l'organisation avait pour faire avancer la recherche vaccinale fait les recommandations suivantes :

- renforcer la collecte, l'échange et l'analyse des données sur l'infection et le virus
- créer des réseaux de collaboration entre les scientifiques
- apporter aide et assistance aux PVD
- identifier les barrières à légales et éthiques
- renforcer auprès des états et des communautés le plaidoyer

Durant cette période, les activités du GPA furent poursuivies par l'ONUSIDA dont celles en faveur des plans nationaux de recherche vaccinale et celles en faveur de l'isolation et la caractérisation des VIH.

A partir de 2000 et ce jusqu'en 2001, l'ONUSIDA s'attela à l'exécution de son programme d'activité issu des travaux de son comité consultatif réuni à Genève les 14,15, et 16 juin 1999. Ce programme prévoyait plus d'engagement du comité consultatif dans la promotion et le soutien des programmes et plans de développement et d'évaluation des vaccins. Il suggérait aussi la préparation d'un cadre pour l'utilisation future à grande échelle et de façon équitable des vaccins lorsqu'ils seront prêts. Ce programme militait enfin en faveur du renforcement des activités de plaidoyer, de coordination, de facilitation et de mise à disposition de moyens conséquents pour une recherche plus efficiente des vaccins anti-VIH.

Dans son plan d'action 2001-2005 l'ONUSIDA prévoit renforcer, multiplier et diversifier les actions en faveur de la recherche vaccinale, les PVD étant la cible privilégiée.

### 3.1.3- l'initiative pour les vaccins contre le VIH (HVI)

Le HVI est une initiative commune de l'ONUSIDA et l'OMS en faveur des vaccins contre le VIH. Créée en janvier 2000 la structure repose sur le groupe de travail de l'OMS en charge des techniques sanitaires et pharmaceutiques HTP (Health Technology and Pharmaceutique). Sa mission est de promouvoir le développement des vaccins, faciliter leur évaluation et discuter des modalités de leur mise à disposition avec une attention particulière portée sur les PVD. Cette mission est prévue pour être accomplie à travers l'exécution d'activités dans les cinq domaines suivants :

- information, éducation
- coordination des efforts et orientation dans le sens du respect des normes et standards
- promotion des essais de candidat-vaccins dans les PVD
- facilitation des activités liées à la conduite des essais
- exploration des voies et moyens de mise à disposition des vaccins.

Ces activités sont conduites en collaboration avec divers partenaires des secteurs publics et privés de différents pays.

### 3.1.4- L'Initiative Internationale pour les Vaccins contre le SIDA (IAVI)

L'IAVI a été créée en 1996 sur l'initiative de la fondation Rockefeller. Elle est aujourd'hui soutenue financièrement par diverses fondations privées, des institutions, des individus, des communautés, des associations et des gouvernements. Sa mission est d'assurer le développement de vaccins préventifs sûrs et efficaces contre le VIH/SIDA pour une utilisation adéquate à travers le monde (140, 141). Pour cela, l'IAVI œuvre en faveur de l'accélération des progrès scientifiques, de la formation des personnels, de l'orientation des acteurs et de l'implication de l'industrie pharmaceutique. Sous la coupole d'un comité directeur international qui oriente et coordonne l'exécution de sa stratégie globale l'IAVI est suivi dans son programme scientifique par un conseil scientifique consultatif.

En 1998, l'IAVI signe deux accords de partenariat pour la constitution d'équipes de recherche dont les travaux furent récompensés (140). Ces équipes avaient développé deux candidat-vaccins l'un basé sur les épitopes de VIH sous-type A exprimés par le vecteur MVA, l'autre basé sur des séquences du sous-type C exprimées par le réplicon VEE. Ces deux candidat-vaccins avaient été étudiés dans un cadre de collaboration entre scientifiques du Royaume-uni et

du Kenya pour le premier et ceux des USA et de l'Afrique du sud pour le second (113).

Depuis sa création l'IAVI a développé de nombreux partenariats ayant abouti à l'élaboration de concepts et approches vaccinales très prometteuses en cours d'essai.

L'organisation a édité un certain nombre de documents d'information sur la recherche vaccinale dont « IAVI REPORT », un bimensuel d'information exclusivement sur la recherche vaccinale.

Le plan d'action 2002-2004 de l'IAVI est articulé autour de 4 principales activités (142) :

- identification et recensement des avancées réalisées
- renforcement de la recherche clinique avec priorité aux candidat-vaccins utilisables dans les PVD
- soumettre le plutôt possible les candidat-vaccins de première génération les plus prometteurs aux essais de phase III.
- accélérer le développement et l'évaluation pré clinique des candidat-vaccins de deuxième génération.

A ce jour, l'IAVI est l'un des investigateurs majeurs dans la recherche vaccinale en terme de partenariat et de résultats.

### 3.1.5- L'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS)

Créée en 1989 par les pouvoirs publics français, l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida est chargée de coordonner, évaluer et soutenir la recherche sur le Sida. En 1992, elle devient un groupement d'intérêt public (GIP) regroupant les structures publiques de recherche (INSERM, CNRS, Institut Pasteur) qui mettent à sa disposition les compétences de leur personnel scientifique et administratif (143). L'ANRS vient se placer au centre du dispositif français de recherche sur le VIH/SIDA en tant que cœur financier et organisationnel. A ce titre, il finance les projets et crée des liens entre les acteurs de la recherche en France et à travers le monde. L'objet du GIP ANRS est la mise en commun des connaissances et des compétences nécessaires à la construction d'un pôle d'investigation performant qui devrait permettre d'aboutir à des solutions curatives et des vaccins contre le VIH/SIDA.

L'ANRS ne possède pas de laboratoire de recherche ; son rôle n'étant pas de se substituer aux autres structures, mais plutôt d'assurer la coordination des travaux que leurs équipes entreprennent grâce au financement qu'il leur apporte.

Le budget de l'ANRS est en grande partie issu de l'aide du ministère français de la recherche. Entre 1989 et 1995, ce budget n'a pas cessé d'augmenter pour se stabiliser autour de 231 millions de francs français (143). En 1999, lorsque le

budget passa à 246 millions de francs français, 25% des crédits de l'agence furent consacrés à la recherche fondamentale et 20% à la recherche vaccinale (143).

L'agence est liée au groupe pharmaceutique PMC/Aventis Pasteur par une convention visant à rendre performant les vecteurs vaccinaux et à procéder à leur évaluation chez l'homme et chez l'animal.

L'ANRS dispose d'un réseau d'investigation dans le domaine des vaccins anti-VIH (ANRS-RIVac) comprenant au moins 13 laboratoires de recherche, 153 scientifiques repartis en plusieurs groupes thématiques d'exploration et de réflexion qui travaillent sur les thèmes tels que (113) :

- la neutralisation du VIH (8 projets explorent les possibilités d'induction des anticorps neutralisants) ;
- la facilitation (4 projets explorent la signification biologique des anticorps facilitant) ;
- l'immunité cellulaire (13 projets explorent la façon de susciter cette réponse) ;
- l'immunisation au niveau des muqueuses (6 projets explorent d'induire cette immunité).

Le programme de recherche de l'agence accorde une importance particulière à la recherche fondamentale et aux modèles animaux représentés par les macaques et les chats. Il est au stade de réalisation d'essais intermédiaires de phase I/II pour les vaccins préventifs et II/III pour les vaccins thérapeutiques (113). Il collabore avec le HVTN et l'industrie pharmaceutique à travers les firmes telles que GSK, TRANSGENE, BIOVECTOR THERAPEUTICS. Ses activités sont élargies à l'union européenne, la Côte d'Ivoire et le Sénégal entre autre.

Différentes approches vaccinales ont été soutenues par l'ANRS. Elles portent principalement sur les vecteurs (canarypox, adénovirus, MVA) et les lipopeptides, impliquant les sous-types A, B, C, D et E du VIH. En collaboration avec ses partenaires, l'ANRS a déjà soutenu de nombreux essais de phase I. En février 1999, un essai de candidat-vaccin contenant un canarypox (vCP205) a été évalué en Ouganda avec le soutien du NIH (essai HIVNET 007) (113).

En Côte d'Ivoire l'agence a procédé à l'enrôlement de volontaires susceptibles de participer aux essais vaccinaux, c'est le projet EXPOCI.

L'effort de recherche de l'ANRS se concentre sur l'induction de réactions cellulaires CD4 et CD8 fortes à partir de plusieurs épitopes, avec une mémoire immunitaire raisonnable. L'ANRS tente d'associer une réponse cellulaire à une réponse humorale à partir des muqueuses pour constituer une barrière efficace. Parmi les nouvelles acquisitions de la recherche vaccinale, l'utilisation des lipopeptides a été introduite par l'ANRS. Une première tranche d'essais a été déjà conduite pour tester différents types de lipopeptides qui diffèrent par leur structure et les épitopes qu'ils contiennent.

L'essai ANRS VAC 04 évalue l'association de six lipopeptides avec un minimum de 50 épitopes susceptibles d'induire des réponses CD8+.

L'essai ANRS VAC 10 teste six lipopeptides légèrement différents, associés à un épitope (un fragment de toxine tétanique), dans le but d'amplifier la réponse CD8+. Cet essai a en outre permis d'apprécier l'intérêt de l'association des lipopeptides à un canarypox.

L'essai ANRS VAC 12 a été préparé pour tester quatre lipopeptides différents, incluant une douzaine d'épitopes très immunogènes et associés à une autre toxine tétanique. Cet essai devait être suivi d'autres essais complémentaires pour apprécier la fréquence, la force, et la qualité de s réponses immunitaires lors de rappels pratiqués un à trois ans après la première injection.

Chez les animaux, des études ont été initiées pour identifier les modalités d'administration des lipopeptides ou pour tester de nouvelles formes de lipopeptides mises au point pour résoudre notamment les problèmes de production à grande échelle de ce type de vecteur.

D'autre part, un vecteur canarypox ALVAC (vCP 1433) a été associé à des lipopeptides pour concevoir un candidat-vaccin thérapeutique encore à l'essai.

En juillet 2002 à la conférence de Barcelone, l'ANRS a fait part de sa volonté de débiter courant 2005-2007 des essais de phase III. Pour 2002-2004, elle continuera à soutenir les essais de phase I/II de plusieurs candidat-vaccins dont (144) :

- ANRS VAC 15, une nouvelle formulation de ANRSVAC10
- ANRS VAC 16, un candidat contenant 4 lipopeptides dont on veut identifier les meilleures voies d'administration.
- ANRS VAC 17, un candidat contenant 5 lipopeptides dont on veut évaluer la capacité à induire une mémoire immunitaire
- ANRS VAC 18 un candidat contenant 5 lipopeptides (le même que précédemment) dont on veut déterminer les doses utilisables.
- ANRS VAC 14, un candidat dont on veut évaluer la capacité à induire une immunité au niveau des muqueuses.
- HVTN 042/ANRS VAC 19, candidat contenant le canarypox ALVAC et 5 lipopeptides
- les préparations de candidat associant les vecteurs NYVAC, MVA et adénovirus à des lipopeptides.

### 3.1.6- Le NIH (National Institutes of Health)

Le NIH est aux USA l'administrateur de la recherche biomédicale et comportementale. Créé depuis 1887, le NIH avec ses 27 centres et instituts est sous la tutelle du département d'état à la santé. C'est l'organe de promotion de la recherche dans les domaines des sciences du vivant avec en vue l'application

des résultats pour l'amélioration, la prolongation de la vie et à la réduction du fardeau de la maladie et de l'invalidité.

Orientant et soutenant la recherche, le NIH est impliqué dans la recherche sur le VIH/SIDA à travers le NIAID (National Institut of Allergic and Infectious Diseases), le DAIDS (Department of AIDS), le VRC (Vaccine Research Center), le HVTN (HIV Vaccines Trials Network) et, dans une moindre mesure le NCI (National Cancer Institut).

Le NIH élabore, exécute et évalue divers programmes de recherche sur le VIH/SIDA. Ceux relatifs à la vaccination ont jusqu'en 1999 portés sur la recherche pré clinique, le développement clinique et la préparation d'essais d'efficacité. Ce sont (113):

- le programme d'aide à l'innovation (The Innovative Grant Program) élaboré pour favoriser l'exploration de nouveaux concepts vaccinaux en rapport avec la structure et les fonctions de l'enveloppe du VIH, les modèles animaux, l'immunité cellulaire, les vecteurs vaccinaux, les antigènes viraux, les adjuvants, les lymphocytes T mémoires et les vaccins inactivés. Ce programme finance des projets de recherche de 1 à 2 ans à hauteur de 150000 dollars.
- le programme de recherche et de conception des vaccins VIH (The HIV Vaccine Research and Design Program) en rapport avec les corrélats immunitaires de protection et les modèles animaux dans le cadre de l'évaluation pré-clinique. Il remplace l'ancien NCVDG (National Cooperative Vaccine Design Groups).
- le programme intégré de recherche pré clinique et clinique pour le développement des vaccins contre le SIDA (The Integrated Préclinical / clinical Aids Vaccine Development (IPCAVD), prévu pour encourager les activités pluridisciplinaires en faveur du perfectionnement des candidat-vaccins. Il appui les recherches pré cliniques et cliniques, fait la collecte les données utiles à la préparation et à la conduite des essais.
- le programme de développement et de production des vaccins (The Vaccine Development and Production Program). Il assiste les investigateurs dans leurs travaux en mettant à leur disposition les informations utiles.
- l'équipe de conception et de développement des vaccins (The Vaccine Design and Development Team) qui œuvre en faveur de la création de groupes d'études pour l'accélération de l'évaluation des concepts vaccinaux.

## LE NIAID

L'institut national des allergies et des maladies infectieuses est une composante du NIH, en charge de la conduite et du soutien de la recherche pour comprendre, traiter et prévenir les nombreuses affections d'origine infectieuse et allergique dont souffrent de nombreuses personnes à travers le monde.

Le NIAID occupe une place importante dans le système sanitaire des USA du fait de mandat qui l'engage à orienter ses travaux en faveur du contrôle des maladies et agents pathogènes émergents à travers le monde, sans oublier le VIH/SIDA, les MST, les maladies entériques, les maladies tropicales et l'asthme.

L'institut met à contribution son expertise dans les domaines de la génétique, l'immunologie, la recherche vaccinale et la recherche thérapeutique.

Au NIAID, l'organisation des activités distingue une recherche spécifique aux préoccupations sanitaires de la nation américaine (intramural research), et une recherche portant sur tous les autres problèmes de santé observés dans les autres parties du monde (extramural research) (145).

Pour la recherche sur le VIH/SIDA, le NIAID est investi dans toutes les phases de la recherche épidémiologique, clinique, thérapeutique et vaccinale.

Depuis 1987 l'institut a initié plusieurs études portant sur différents concepts vaccinaux issus des travaux de ses chercheurs et ceux d'autres structures encore. Plus de 3900 volontaires ont déjà été enrôlés dans pas moins de 59 essais soutenus par l'institut aux USA (55 phases I et 4 phases II) pour évaluer une trentaine de candidat-vaccins (145).

La conduite des essais d'évaluation des nouveaux moyens de lutte à l'étude au NIAID a subi une réorganisation depuis 2000, avec la création d'un réseau pour l'évaluation des vaccins (HVTN) et d'un autre pour l'évaluation des moyens autres que les vaccins (HPTN).

## LE DAIDS

Le département du SIDA du NIAID a été créé en 1986 pour apporter des réponses précises aux questions qui ont surgi avec l'apparition et l'explosion du VIH/SIDA dans le pays. De façon plus précise, le DAIDS a pour mission de mettre en place les moyens pour la compréhension, et le contrôle de l'infection à VIH, en soutenant la recherche fondamentale, thérapeutique et vaccinale, ainsi que d'autres moyens de prévention de la maladie.

Pour ce faire, le DAIDS a en charge la direction des différents programmes du NIAID relatifs au VIH/SIDA, sur lesquels les chercheurs travaillent en groupes thématiques.

Pour la recherche des vaccins contre le VIH, les programmes et/ou les groupes thématiques sont en rapport avec les thèmes tels que la conception, le développement pré clinique et clinique, la recherche des ressources, la conduite des essais, les innovations, le VIS.

Les activités du DAIDS s'inscrivent dans le grand cadre de recherche qu'offre le NIH.

## Le VRC

Le VRC a été créé au sein du NIH en vue de faciliter la recherche des vaccins anti-VIH. Initialement rattachée à la fois au NIAID, au NCI et à une autre cellule du NIH en charge de la recherche sur le VIH/SIDA, le VRC est aujourd'hui sous la coupole du NIAID seul dont il dépend directement. Les objectifs poursuivis par la création du VRC intègrent les activités de (146):

- recherche fondamentale pour mettre en évidence les corrélats immunitaires de protection
- conception et préparation de candidat-vaccins pour évaluer leur immunogénicité, leur innocuité et leur efficacité

Ces activités s'inscrivent dans un cadre de collaboration nationale et internationale entre académiciens, cliniciens et industriels des domaines clés de la recherche, le développement et l'évaluation des vaccins anti-VIH.

### **3.1.7- Le CDC (Centers for Diseases Control) d'Atlanta**

Le CDC est un ensemble de 12 centres et instituts du département d'état à la santé des USA. Leur mission est de promouvoir la bonne santé par la prévention et le contrôle des maladies et des infirmités. Implantés aux USA, les CDC sont présents dans de nombreux pays du monde où ils soutiennent des programmes de recherche portant sur des maladies, parmi lesquelles le VIH/SIDA.

En septembre 1998, une unité de recherche vaccinale est créée au sein du CDC pour conduire et coordonner un programme de recherche vaccinale aux ambitions nationales et internationales (147). Cette unité appartient au centre national du SIDA (NCA) en charge de l'épidémiologie et la prévention. Elle travaille étroitement avec le DAIDS et les structures au sein du CDC en charge des questions liées au système immunitaire et à la vaccination entre autre.

Le CDC œuvre en faveur des transferts de technologies entre les pays du Nord et du sud, afin de renforcer les capacités de recherche et d'investigation de ces derniers pour ce qui est du VIH/SIDA. On note ainsi à son actif l'ouverture de laboratoires hautement équipés en Côte D'ivoire, au Botswana, au Kenya, en Afrique du sud et en Ouganda à la recherche des réponses spécifiques aux posés par le VIH/SIDA dans ces pays et par extension dans tous les PVD (147).

Le CDC contribue au financement de la recherche, apportent une assistance logistique, scientifique et administrative aux pays et à l'ONUSIDA. Ainsi, parmi les PVD où le CDC est très sérieusement engagé dans la recherche vaccinale, la Thaïlande se trouve être le pays où le niveau d'implication est le plus remarquable puisque là bas, le programme de recherche vaccinale qu'ils



soutiennent est en train de procéder à des essais de phase III d'un candidat vaccin.

### 3.1.8- Le programme Européen pour les vaccins contre le SIDA (EUROVAC)

Entre 1999 et 2000 l'Union Européenne (UE) s'est particulièrement investie dans la recherche des vaccins contre le VIH/SIDA. C'est au cours de cette période que la commission de l'union a initié des activités en prélude à l'élaboration d'un programme européen de mise au point de ces vaccins.

Dans un premier temps, ce programme devait évaluer les capacités des européens à concevoir, développer, évaluer, fabriquer et distribuer ces vaccins, avant d'identifier les grandes orientations et les priorités à donner à un tel programme dans le cadre de l'union (113).

En 2000 les Européens arrivèrent à la création d'un programme commun à 21 laboratoires français, suisse, italiens, allemands, néerlandais, espagnols, suédois et anglais en faveur des vaccins anti-VIH : le programme EuroVac.

Le programme européen s'intéresse particulièrement aux sous types B et C du VIH-1 que l'on retrouve respectivement en Europe et en Asie. Les objectifs principaux de ce programme sont (148) :

- conduire les études de phase I de candidat-Vaccins impliquant les poxvirus et les glycoprotéines d'enveloppe.
- comparer l'immunogénicité et la tolérance des poxvirus NYVAC et MVA.
- évaluer la réponse immunitaire induite par le concept de primo-vaccination / rappel.
- améliorer la première génération des candidat-vaccins et développer de nouvelles approches vaccinales.

Les objectifs assignés au programme EuroVac ont été formulés en 7 projets de recherche suivant deux axes : le premier en rapport avec la production des vaccins (projet 2) et l'exécution des plans de vaccination (projets 3 et 4), le second lié à l'évaluation des candidat-vaccins (projets 5 à 8) chez les primates (projet 4) et chez les hommes (projet 3) (148).

Chacun de ces projets est dirigé par un éminent scientifique qui siège au sein du comité scientifique de coordination des activités sous la direction des Docteurs Marc Girard et Jaap Goudsmit eux mêmes responsables du projet 1 relatif aux orientations générales du programme Européen.

Les chercheurs espèrent débiter les premiers essais de phase I de ses candidat-vaccins en cours de développement, au printemps 2003.

### 3.1.9- L'institut militaire de recherches Walter Reed (WRAIR)

Le WRAIR est un centre de recherche rattaché au département d'état à la défense des USA et en charge de répondre aux besoins de santé des forces armées américaines ainsi que d'apporter les innovations nécessaires au bon état physique et mental des soldats.

En 1996, on comptait e au sein du personnel du département d'état à la défense des USA et dans les rangs des soldats américains, un nombre important de personnes infectées par le VIH/SIDA. Pour palier à cette situation et prévenir les risques d'aggravation le congrès américain, sur l'initiative du département d'état à la défense a autorisé l'élaboration d'un programme militaire de lutte contre l'épidémie que le WRAIR a été chargé de piloter en partenariat avec la fondation Henry Jackson (149).

Ce programme se veut être un instrument de surveillance et de mise au point des moyens capables de réduire l'impact de l'infection à VIH dans les rangs de ceux qui doivent assurer la sécurité du pays.

Au fil des années, les activités du WRAIR (avec lui, le programme militaire des USA sur le VIH/SIDA) se sont diversifiées à tel point que l'institut en est arrivé à s'investir à la fois en faveur des civils et des militaires, toujours dans le cadre de la lutte contre l'infection à VIH (113).

Outre ses unités de recherche établies aux USA, le WRAIR dispose de sites de recherche au Kenya, en Thaïlande et en Allemagne.

Ainsi, l'unité de recherche de l'armée des USA installée au Kenya est le coordinateur des activités de recherche médicale pour les trois pays que sont l'Ouganda, la Tanzanie et le Kenya. Cette unité a pour objectif de concevoir et évaluer des candidats vaccins basés sur les sous-types de VIH qui prédominent dans la région.

En Thaïlande, le WRAIR est le partenaire d'un projet de développement d'un vaccin anti-VIH utilisant le sous-type E du VIH-1. Le candidat-vaccin en question est une préparation à base de vecteur canarypox (vCP1521) administré en primo-vaccination rappel avec une gp120 provenant de chez VAXGEN

(AIDSVAX® gp120 B/E). La conduite des essais d'évaluation de l'efficacité de ce candidat-vaccin avait été annoncée pour fin 2002 mais, avec la décision du gouvernement américain de ne plus financer le projet, il y a eu un coup d'arrêt (97). Les investigateurs espèrent débiter ces essais courant 2003.

### 3.1.10- Le réseau pour les essais de vaccins contre le VIH (HVTN)

Le HVTN est un réseau de coopération scientifique en faveur des vaccins anti-VIH. Sa mission est de favoriser le développement et les essais cliniques de vaccins qui permettraient de réduire la transmission, la séroconversion et la progression du VIH/SIDA. Créé en 1999 par le DAIDS, le HVTN est le point de convergence de chercheurs de différentes structures incluant les universités, l'industrie pharmaceutique, les laboratoires qui occupent une place importante dans son organisation et ses activités. Depuis sa création, le HVTN est devenu au niveau du NIAID, l'organe central d'évaluation des résultats de la recherche thérapeutique et vaccinale (150).

Depuis 2000, date de la restructuration des réseaux de conduite des essais du NIAID, le HVTN s'est élargi avec la fusion des anciennes structures HIVNET et AVEG.

Le programme du HVTN implique de nombreux laboratoires de référence chargés d'explorer diverses voies susceptibles de conduire à l'élaboration des vaccins et d'innover en la matière. Ainsi s'intéresse t-on aux candidat-vaccins à base de protéines d'enveloppe, de vecteurs vaccinaux, d'ADN, de peptides ainsi qu'à la primo-vaccination/rappel (tableau XII).

A travers le monde, le HVTN dispose de nombreux sites d'investigations plus ou moins représentatifs de ce qui existe de sites d'évaluation des vaccins anti-VIH dans le monde (figure 4).

**TABLEAU XII:** Candidat-vaccins préventifs dans l'escarcelle du HVTN en 2002

| Candidat-Vaccins                                                                                                                  | Concepteur/ sponsor                       | Essai/lieu                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
| Micro particules d'ADN<br><i>Gag-Pol</i> / sous-type B<br><i>Gag-pol</i> / sous-type C (Chiron)<br><i>Env</i> / sous-types B et C | Chiron                                    | HVTN<br>HVTN et SAAVI<br>HVTN et SAAVI |
| V2-deletion (enveloppe)<br>sous-type B (Chiron HVTN)<br>sous-type C                                                               | Chiron                                    | HVTN                                   |
| MVA / sous-type B                                                                                                                 | Bernie Moss, Harriett, Robinson construct | HVTN                                   |
| Sous-type C                                                                                                                       | Therion                                   | HVTN                                   |
| Réplicon VEE ( <i>Gag-env-pol</i> , sous-type C)                                                                                  | ALPHAVAX                                  | HVTN, WRAIR et SAAVI                   |
| ADN, IL-12                                                                                                                        | Wyeth-Lederle                             | HVTN                                   |
| Salmonelle, <i>env</i>                                                                                                            | Université du Maryland                    | HVTN                                   |

Source : HVTN

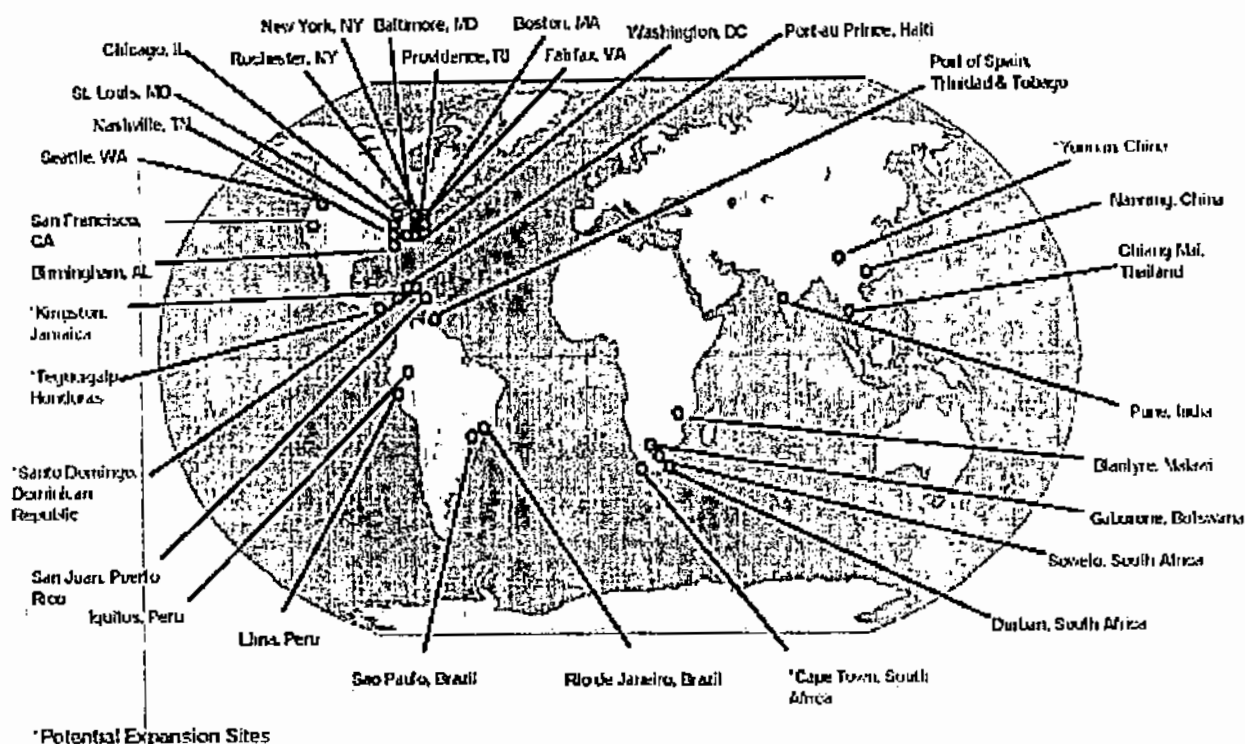


FIGURE 4 : Sites d'essais du HVTN dans le monde (Source : HVTN)

### 3.1.11- GAIA vaccine

GAIA VACCINE est un projet de recherche de vaccins contre le VIH, initié par le Dr. Annie De Groot chercheur au laboratoire de recherche sur la Tuberculose et le VIH de l'université Brown.

Ce projet œuvre à la mise au point de vaccins efficaces contre toutes les souches de VIH circulant dans le monde. Pour cela, GAIA VACCINE 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. Grâce à la technologie bioinformatique ( Epimatrix et Conservatrix) de la compagnie EpiVax le Dr. De Groot et ses collaborateurs sélectionnent ces épitopes ( 43 épitopes ont déjà été identifiés et leur immunogénicité confirmée par ELISPOT ) pour la conception d'un vaccin qui devrait être une combinaison d'ADN et d'un vecteur vaccinal (bactérien ou viral) (151).

Le projet GAIA VACCINE espère initier d'ici 4 à 5 ans les premiers essais de phase I de son candidat-vaccin, ce qui nécessitera 6 millions de dollars auxquels s'ajouteront 3,3 autres millions) (151).

L'action de GAIA VACCINE 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 soutien oeuvrent 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 (151).

Dans son programme d'activités, GAIA VACCINE prévoit (151) :

- 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 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.

### 3.2- Les structures de financement

Parmi les investisseurs financiers majeurs a l'effort international de mise au point des vaccins contre le VIH/SIDA (tableau XIII), la banque mondiale, le fonds mondial de lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme et le gouvernement américain sont cités en exemple a cause non seulement de leur contribution, mais aussi à cause des mécanismes qu'ils ont mis en place pour mobiliser et répartir les ressources financières.

**TABLEAU XIII:** Investisseurs financiers majeurs de la recherche vaccinale

| Investisseurs                               |                                                                                                                                                                               | Contributions financières            |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Gouvernements                               | Afrique du sud, Allemagne, Australie, Canada, Chine, Cuba, Danemark, France, Inde, Irlande, Italie, Japon, Kenya, Pays-Bas, Suède, Thaïlande, Royaume-Uni, Etats-Unis, autres | Entre 350 et 360 millions de dollars |
| Industrie                                   | ALPHAVAX, AVENTIS PASTEUR, LVP/AHP, CHIRON GSK, CEL-SCI, MERCK, VICAL TARGETED GENETICS, VIRAX, VAXGEN                                                                        | Entre 50 et 70 millions de dollars   |
| Partenaires multilatéraux privés et publics | UE, IAVI, OMS, ONUSIDA, Banque mondiale, autres                                                                                                                               | Entre 30 et 40 millions de dollars   |
| Organisations à but non lucratif            | Fondation Bill et Melinda Gates, Fondation pour l'enfance Elisabeth Glaser, Fondation Rockefeller, Fondation Starr, Fondation Alfred P. Sloan, autres                         |                                      |

Source : (152)

### 3.2.1- La Banque Mondiale

Elle participe à l'effort international de recherche des vaccins anti-VIH en apportant le financement et en mettant en œuvre les systèmes adéquats de financement de cette recherche. A ce titre, elle a créé en avril 1998 une commission spéciale multidisciplinaire en faveur de la recherche des vaccins contre le VIH/SIDA.

Les objectifs de cette commission sont les suivants (89):

- identifier les raisons qui expliquent la lenteur et les réticences des investisseurs privés.
- identifier les moyens de valorisation et de renforcement des marchés potentiels.
- trouver les moyens de motivation de l'industrie pharmaceutique et faciliter les accords de partenariats avec les PVD

Pour atteindre ces objectifs un certain nombre de mécanismes ont été proposés parmi lesquels on cite (89):

- la multiplication des rencontres pour instaurer le dialogue et la collaboration

entre les structures de recherche d'une part et entre les structures et les PVD désireux de s'investir dans la recherche.

- la diffusion des vraies informations aux firmes pharmaceutiques pour qu'elles se rendent compte de ce qu'il existe un réel intérêt à investir dans la recherche : identification des marchés potentiels (*Pull mechanism*).
- la mise à disposition des capitaux et la réduction voire l'annulation dans les pays de taxes et autres frais imposés aux investigateurs, de façon à réduire les coûts de la recherche (*push mechanism*).

On note à l'actif de la banque mondiale, l'octroi à l'IAVI de 200 milles dollars en 1997 et de 1 million de dollars entre 1998 et 1999. Elle siège de ce fait au sein du comité de pilotage de l'IAVI.

Selon la banque mondiale, les essais successifs de phase I, II et III d'un candidat-vaccin nécessitent respectivement 1 à 3 millions de dollars, 2 à 4 millions de dollars et 10 à 30 millions de dollars (89).

### 3.2.2- Le fonds mondial de lutte contre la tuberculose, le SIDA et le paludisme

Le Fonds mondial a été créé pour renforcer la riposte mondiale aux trois maladies qui posent les plus gros problèmes de santé dans les pays en développement : le SIDA, la tuberculose et le paludisme. L'idée d'un dispositif de financement international pour lutter contre ces maladies a été lancée pour la première fois lors du Sommet du G8 à Okinawa en juillet 2000. A la demande du Secrétaire général de l'ONU, Kofi Annan, de plusieurs chefs d'état et de gouvernement, le concept de Fonds mondial a été unanimement ratifié lors de la session spéciale de l'assemblée générale des Nations Unies sur le VIH/SIDA en juin 2001 avec un budget prévisionnel de 10 milliards de dollars US. A la date du 31 mai 2002, le Fonds mondial avait déjà mobilisé plus de 2 milliards d'engagements provenant de gouvernements de pays industrialisés comme de pays en développement, du secteur privé, de fondations et de particuliers (153).

Les objectifs d'un tel fonds sont de mobiliser davantage de ressources financières pour combattre ces trois maladies, d'orienter ces ressources là où elles font le plus défaut et de garantir qu'elles seraient utilisées de façon appropriée.

En avril 2002, il fut annoncé l'octroi d'une première série de subventions pour des programmes de lutte contre les trois maladies dans les pays gravement touchés. Un montant total de 378 millions de dollars US sur deux ans a été octroyé à 40 programmes dans 31 pays (153).

Le Fonds mondial accorde des subventions en appui à des interventions techniquement valables et d'un bon rapport coût-efficacité (y compris le renforcement des capacités d'action et des systèmes de santé) pour la prévention et le traitement, le soutien aux personnes infectées et affectées par ces maladies. Les critères d'éligibilité comprennent : l'importance de l'impact de la maladie ; la disponibilité des ressources ; la tendance générale de la propagation de la maladie en question ; la volonté politique ; et l'existence d'une instance de coordination de pays (CCM), seule instance normalement autorisée à soumettre des projets au Fonds mondial.

Le Fonds mondial a été mis en place en un laps de temps très court ; de nombreux points sont restés ainsi sans réponse au moment du premier appel à propositions. Les pays sont néanmoins parvenus à préparer des projets dans les délais, avec neuf projets approuvés. Toutefois, il est prévu d'apporter un appui mieux planifié aux pays dans la préparation des projets et d'accorder plus d'attention aux projets impliquant plusieurs pays à la fois.

Le directeur exécutif actuel du fonds est originaire du Royaume-Uni. Le Dr Richard Feachem a été élu en avril 2002 (153).

### 3.2.3- Le gouvernement Américain

En 1997, le président des USA Bill Clinton engageait son pays et le monde entier à relever le défi de mettre au point et rendre disponible un vaccin contre le VIH/SIDA dans les dix années à venir, c'est à dire jusqu'en 2007 (91).

Depuis cette date les autorités américaines ont procédé à la diversification et à l'augmentation des subventions et aides à la recherche vaccinale. Les structures telles que le NIH, le WRAIR et les CDC sont les premières bénéficiaires de ces sommes (tableau XIV) qu'elles affecteront à d'autres structures en tant que contribution du gouvernement américain à la recherche vaccinale aux USA et dans le monde entier.

**TABLEAU XIV** : Budget des agences gouvernementales des USA dans la recherche vaccinale de 1998 à 2002

|       | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002  |
|-------|------|------|------|------|-------|
| NIH   | 248  | 280  | 232  | 265  | 339,5 |
| WRAIR | 38,2 | 24,4 | 34,1 | 33   | 25    |
| CDC   | 1,1  | 3,80 | 5,25 | 6    | 7     |

Source : (154)



### 3.3- Les structures de plaidoyer et d'activisme

Toutes les structures engagées dans la recherche des vaccins VIH ont pour la plupart dans leur programme, un volet relatif au plaidoyer en faveur de ces vaccins. L'activisme est le credo des organisations de malades et ou de la société civile qui militent en faveur des vaccins pour tous et le plutôt possible. Les structures AVAC et ICASO en sont une illustration. Elles sont pourvoyeuses d'information et mobilisatrices de fonds. Elles sont les partenaires des laboratoires, des gouvernements, de l'industrie et des différentes structures de recherche qu'elles n'hésitent pas à égratigner pour donner un coup d'accélérateur à la recherche vaccinale entre autre.

#### 3.3.1- Le AVAC ( AidsVaccines Advocacy Coalition)

La coalition pour les vaccins contre le SIDA (AVAC) a été créée en 1995 elle s'engage à identifier les obstacles à la mise au point des vaccins VIH et à mener toutes les actions qui permettraient de les lever et de trouver les réponses aux interrogations que la recherche suscite avant pendant et après l'élaboration et l'exécution des programmes (155).

#### 3.3.2- L'ICASO (International Council of AIDS Service Organization)

L'ICASO est un maillon du réseau international des organismes communautaires de lutte contre le SIDA (OCLS). Sa mission est de promouvoir et soutenir le travail des OCLS à travers le monde, pour prévenir le SIDA et donner des soins et des traitements aux personnes vivants avec le VIH/SIDA avec un accent sur le renforcement de la réponse dans les communautés défavorisées (156). L'ICASO agit dans un cadre respectueux de l'égalité des hommes et de respect de leurs droits. Il suscite un travail en partenariat des structures et communautés engagées dans la recherche sur le VIH/SIDA.

Dans le cadre de la recherche vaccinale, l'ICASO a publié en juillet 2000 un document de promotion et d'incitation des organismes communautaires à une pleine participation aux travaux de recherche vaccinale (90).

Le secrétariat général de l'ICASO se trouve à Toronto au Canada à partir d'où sont coordonnées les activités des différentes antennes régionales de la structure.

### **3.4- L'industrie pharmaceutique**

#### **3.4.1- APOLLON**

Crée en 1992, la firme pharmaceutique APOLLON est une entreprise privée de biotechnologie qui développe des produits dans le domaine du génie génétique pour lutter contre l'infection à VIH, Herpès virus, HPV (Human papillonna virus), la verrue génitale, les hépatites B et C, la tuberculose, les maladies auto-immunes et les lymphomes.

En Association avec WYETH-AYERST (une division de American Home Products – AHP), APOLLON s'est impliquée dans la recherche des vaccins contre le VIH ; ses travaux portent essentiellement sur l'ADN.

Un candidat vaccin préparé à partir d'une souche de laboratoire du VIH-1 (souche MN) est en cours de développement. Il exprime les protéines d'enveloppe gp120 et gp41 ainsi que la protéine rev. L'entreprise vise le développement d'un autre vaccin utilisant un VIH-1 de sous-type E, qui serait testé en Thaïlande (157).

#### **3.4.2- AURAGEN**

Spécialisée dans la recherche anticancéreuse, AURAGEN développe des techniques de génie génétique pour la mise à disposition de vaccin contre VIH, le virus influenza, le paludisme, la dengue, la polyarthrite rhumatoïde, la rougeole. La société travaille en collaboration avec le NCI (national cancer institut) du NIH.

Le programme de recherche des vaccins contre le VIH de AURAGEN a été élaboré en 1994 avec une subvention de 2 millions de dollars de l'armée américaine. AURAGEN a déjà réalisé sur des animaux plusieurs essais de candidat-vaccins basés sur la gp120, les gènes gag et pol, ainsi que sur l'ADN.

Les candidat-vaccins de AURAGEN qui utilisent l'ADN ont induit chez les macaques Rhésus une réponse immunitaire significative. Cette réponse s'est avérée plus importante lorsque le candidat-vaccin était administré en combinaison avec d'autres candidat-vaccins utilisant des vecteurs vaccinaux ou des sous-unités protéiques. Le même résultat a été constaté avec l'adjonction d'adjuvant à la préparation.

AURAGEN continue d'explorer la voie de l'ADN et espère après des résultats plus sûrs chez les animaux, initier des essais chez les hommes (157).

### **3.4.3- BRISTOL-MYERS SQUIBB (BMS)**

BMS est une compagnie pharmaceutique particulièrement portée sur la recherche et le développement de nouveaux médicaments. Elle se consacre aux antibiotiques, aux anticancéreux, aux antidépresseurs, aux anti-hypertenseurs et aux ARV. A l'origine BMS n'avait pas de programme de recherche des vaccins VIH. C'est l'acquisition en 1986 du groupe ONCOGEN qui lui a permis de s'impliquer dans la recherche de ces vaccins. C'est l'approche de primo-vaccination/ rappel utilisant la vaccine et diverses protéines d'enveloppe du VIH-1 qui est explorée à BMS.

En 1998, BMS et ONCOGEN conduisirent les premiers essais évaluant chez l'homme la primo-vaccination /rappel. La préparation vaccinale évaluée utilisait une vaccine exprimant la protéine gp160 (157).

### **3.4.4- BRITISH BIOTECH**

Cette firme anglaise basée à Oxford développe divers produits allant des anticancéreux, aux cytokines et aux anti-inflammatoires. Son programme de recherche vaccinale anti-VIH est axé sur le développement d'un vaccin VLP contenant les protéines p17 et p24 (p24-VLP). Un prototype de ce vaccin a été testé chez des séropositifs en Europe et aux USA en temps que vaccin thérapeutique. En collaboration avec le NIH, la firme a initié en 1995 des essais de phase I/II impliquant des volontaires séronégatifs, en vue d'évaluer la l'innocuité et l'immunogénicité de l'approche p24-VLP avec ou sans adjuvant (157).

### **3.4.5- CEL-SCI CORPORATION / VIRAL TECHNOLOGIES**

Crée en 1983, cette entreprise publique de biotechnologie basée à Alexandrie dispose d'un programme de recherche de vaccin explorant la possibilité d'utiliser le peptide HGP-30 dans une préparation vaccinale. Un candidat-vaccin de ce type a été évalué au cours d'un essai de phase I chez des sujets séropositifs pour un usage thérapeutique. Ce candidat-vaccin est une reproduction synthétique d'une région antigénique de 30 acides aminés de la protéine p17, administrée avec un adjuvant (157).

### 3.4.6- CHIRON

Ce leader de la biotechnologie fait de la recherche sur le diagnostic et les thérapies en rapport avec des maladies telles que le cancer la cécité et le VIH/SIDA. Son programme de recherche sur l'ADN l'a emmené à explorer les possibilités de concevoir un vaccin contre l'hépatite C et le VIH.

Depuis 1991, CHIRON est devenu un acteur très actif de la recherche des vaccins contre le VIH. Son programme est axé sur le développement de vaccins contenant les protéines gp120, p24 et sur l'ADN.

L'entreprise est un pionnier des préparations vaccinales à base de la protéine d'enveloppe gp120 et, de nombreux candidat-vaccins utilisant la gp120 ont recours à celle issues de ses laboratoires (91).

### 3.4.7- GENENTECH / VAXGEN

La firme est à l'origine des protéines gp120 utilisée dans les candidat-vaccins AIDSVAX®.

En 1990 les chercheurs de GENENTECH rapportaient que leur gp120 était en mesure d'induire une protection chez un nombre significatif de chimpanzés. De 1991 à 1994 cette gp120 fut évaluée avec le soutien du NIH. A l'arrêt des financements du NIH, GENENTECH abandonna en partie ses travaux sur la gp120. Ils furent repris avec la création de VAXGEN (91).

A sa création, VAXGEN a été dotée de 2 millions de dollars pour commencer, puis de 18 millions de dollars pour poursuivre l'exploration des préparations à base de gp120.

En 1998 et 1999, débutèrent en Thaïlande les essais cliniques de phase III de deux candidat-vaccins issus de la recherche de GENENTECH/VAXGEN (AIDSVAX® B/E et ADSVAX® B/B) faisant de VAXGEN la première firme pharmaceutique dans la recherche des vaccins contre le VIH/SIDA (annexe 14).

### 3.4.8- IMMUNE RESPONSE CORPORATION (IRC)

L'entreprise de biotechnologie du Dr JONAS SALK a été créée pour développer des vaccins thérapeutiques contre le VIH. Elle a lancé les études de phase III de son candidat-vaccin (" Salk immunogen ") contenant un virus tué avec une délétion partielle au niveau de ses protéines d'enveloppe.

A ses débuts, IRC ne disposait pas de programme de recherche. Son intérêt pour l'approche à base de VIH inactivé date de son association avec RHONE

POULENC pour la création d'une firme commune (Immunization PRODUCTS LTD). Ce partenariat ayant pris fin assez tôt, IRC évolue seul.

### **3.4.9- IMMUNO AG / BAXTER INTERNATIONAL**

IMMUNO AG est une firme pharmaceutique suisse créée depuis 1950 et récemment vendue à la société BAXTER INTERNATIONAL. Elle s'intéresse particulièrement aux dérivés sanguins. Son programme de recherche vaccinale date de 1986 avec pour cible la gp160. Un nombre important de candidat-vaccins utilisant la gp160 a déjà été testé aux USA et en Europe depuis 1990 à partir de financements venant du NIH. Les chercheurs se sont rendus compte très vite que la gp160 était immunogène mais son utilisation était sans effet sur la charge virale et les CD4. Ceci emmena la firme à orienter ses efforts vers d'autres approches vaccinales dont celles basées sur les virus inactivés.

### **3.4.10- MERCK**

La recherche vaccinale à MERCK porte sur les hépatites A et B, les poxvirus du poulet, la pneumonie. La société développe des Vaccins à base d'ADN en partenariat avec la firme VICAL Inc. Une intense activité portant sur l'ADN a lieu au sein de cette firme.

Le programme de recherche des vaccins contre le VIH de MERCK a été élaboré lorsque la firme s'est associée à REPLIGEN en vue de développer des vaccins basés sur la boucle V3 du VIH. De plus, MERCK a développé avec la firme MEDIMMUNE, l'approche à base de vecteur BCG prévue pour exprimer les portions les plus immunogènes de la boucle V3 (157).

### **3.4.11- MICROGENESYS**

Entreprise privée de biotechnologie MICROGENESYS est à la poursuite des vaccins préventifs et thérapeutiques contre le VIH/SIDA. Entre 1984 et 1987, ses travaux ont porté sur la gp160. Actuellement, c'est à la protéine p24 qu'elle s'intéresse.

Au moins 30 essais d'évaluation des produits de MICROGENESYS ont été testés sur des humains avec le soutien du NIAID et du WRAIR.

### **3.4.12- PMC/ AVENTIS PASTEURS**

PMC (PASTEUR MERIEUX CONNAUGHT) est une filiale du groupe RHONE-POULENC. La firme développe des vaccins contre diverses maladies. En 1999 RHONE-POULENC et la firme HOESCHT ont fusionné pour créer un groupe pharmaceutique plus grand appelé AVENTIS au sein duquel PMC change de nom pour devenir AVENTIS PASTEUR.

PMC/AVENTIS PASTEUR a un programme de recherche vaccinale sur le VIH/SIDA datant de 1991. Malgré la restructuration, ce programme n'a pas véritablement changé ; il s'est adapté en fonction des découvertes scientifiques et, porte principalement sur le concept de primo-vaccination utilisant différents candidat-vaccins dont ceux à base de vecteurs vaccinaux. C'est à ce groupe que la recherche doit la mise au point des vecteurs canarypox ALVAC (Albany vaccine) et NYVAC (New York vaccine). La firme s'intéresse aux pseudovirions et a bénéficié de subventions canadiennes entre 1989 et 1994 pour intensifier ses travaux sur les peptides immunogènes du VIH.

### **3.4.13- SMITHKLINE BEECHAM (SKB)**

Ce grand groupe pharmaceutique est engagé dans la recherche des vaccins et espère apporter des solutions à plusieurs maladies dont le VIH/SIDA. Son programme de recherche de vaccinale date de 1985. Depuis 1993, on y développe des adjuvants capables d'augmenter l'immunogénicité de la gp120. Des essais de candidat-vaccins de SKB ont déjà été réalisés en Angleterre avec le soutien de la BMRC (British Medical Research Council) (140)

### **3.4.14- THERION BIOLOGICS**

Cette compagnie de biotechnologie travaille à l'élaboration de nouveaux outils de traitement et de prévention des cancers. Pour le VIH/SIDA, elle s'intéresse aux vecteurs vaccinaux. L'un de ses candidat-vaccins conçu avec le soutien du NIAID, utilise une vaccine comme véhicule des protéines env gag et pol. La firme est propriétaire des droits sur l'utilisation du VIH vivant atténué (157).

### **3.4.15- UNITED BIOMEDICA Inc. (UBI)**

Son programme de recherche des vaccins contre le VIH vise la production de vaccins à base de peptides. Un candidat vaccin utilisant les peptides de la boucle V3 associé à un adjuvant à base d'aluminium y a été conçu et, les études

cliniques qui s'y rapportent ont été initiées depuis 1993 en Chine, en Thaïlande et au Brésil.

La firme s'intéresse aux lipopeptides et aux particules virales qui pourraient optimiser la réponse immunitaire anti-VIH au niveau des muqueuses. Elle explore les méthodes susceptibles d'induire des anticorps monoclonaux capables de neutraliser assez tôt plusieurs variants de VIH dès leur irruption dans l'organisme.

### **3.4.16- VIRUS RESEARCH INSTITUT (VRI)**

Créée par le docteur Max Essex et ses collaborateurs, VRI est le concepteur du virus chimérique SHIV (VIS + VIH) capable d'infecter et de provoquer chez les singes une maladie plus ou moins semblable à l'infection à VIH (157).

### **3.4.17- WLVP / AHP**

Wyeth-Lederle Vaccine and Pediatric (WLVP) est une filiale des laboratoires Wyeth-Ayerst qui eux même font partie du groupe pharmaceutique American Home Product (AHP).

Dans son programme de recherche de vaccin contre le VIH/SIDA, WLVP/AHP s'intéresse à la gp120, à la boucle V3, aux adénovirus, à l'ADN, avec pour objectif d'induire non seulement les immunités cellulaire et humorale mais aussi une immunité au niveau des muqueuses.

**TABLEAU XV** : l'industrie pharmaceutique dans la recherche en 2002

| Firmes               | En cours de Développement                          | Phase I/II                                                        | Phase III                   | Sponsors  |
|----------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------|
| ABL                  | ADN                                                |                                                                   |                             | NIH       |
| ALPHAVAX             | VEE                                                |                                                                   |                             | NIH, IAVI |
| AVENTIS<br>PASTEUR   | Canarypox<br>Lipopeptides,<br>gp160                | vCP205<br>vCP1433<br>vCP1452<br>vCP1521<br>Lipopeptides,<br>gp160 |                             | ANRS, NIH |
| BERNA<br>BIOTECH     | MVA                                                |                                                                   |                             | IAVI, NIH |
| CHIRON               | ADN, VSV<br>Gp120, adjuvants                       |                                                                   |                             | NIH       |
| COBRA                | ADN                                                | ADN                                                               |                             | IAVI      |
| EPIMUNE              | Peptides                                           |                                                                   |                             | NIH       |
| GENVEC               | Adénovirus                                         |                                                                   |                             | NIH       |
| GSK                  | Nef-tat protéines<br>de fusion,gp120,<br>adjuvants | Nef-tat<br>protéines de<br>fusion,gp120                           |                             |           |
| IDT                  | Fowlpox, MVA                                       | Fowlpox,<br>MVA                                                   |                             | IAVI, NIH |
| MERCK                | ADN<br>Adénovirus<br>Adjuvants                     | ADN<br>Adénovirus<br>Adjuvants                                    |                             |           |
| INSTITUT<br>PASTEUR  | ADN                                                |                                                                   |                             | ANRS      |
| PROGENICS            | Protéines<br>d'enveloppe                           |                                                                   |                             | NIH       |
| PROTEIN<br>SCIENCE   | VLP (p55)                                          |                                                                   |                             | NIH       |
| TARGETED<br>GENETICS | AAV                                                |                                                                   |                             | IAVI      |
| THERION              | Vaccine                                            |                                                                   |                             | IAVI, NIH |
| VAXGEN               | gp120                                              |                                                                   | AIDSVAX B/B'<br>AIDSVAX B/E |           |
| VICAL                | ADN                                                | ADN                                                               |                             | NIH       |
| VIRAX                | ADN                                                |                                                                   |                             | NIH       |
| WYETH                | ADN, Peptides<br>Adjuvants                         | ADN                                                               |                             | NIH       |

Source : (97)



### 3.5- Universités et centres de recherches

Les universités, les hôpitaux, les centres de recherche de plusieurs pays à travers le monde contribuent à différents niveaux de chaîne de mise au point des vaccins contre le VIH /SIDA. On les retrouve ainsi au niveau de la conception des candidat-vaccins, de la conduite des essais vaccinaux, de la constitution des cohortes de volontaires. Ce sont les partenaires internes ou externes de différentes structures ou les maillons de réseaux qui conçoivent leurs activités à partir des expertises qui s'offrent à eux dans ces structures. Ils bénéficient de subventions pour répondre à des besoins précis d'innovation, d'études épidémiologiques et d'évaluation d'approches vaccinales. L'annexe 11 fait le point des universités, et autres centres de recherche associés à la recherche des vaccins contre le VIH/SIDA entre 1991 et 1998 ; on y trouve mentionnés les candidat-vaccins et les approches vaccinales à l'élaboration desquels ils ont participé.

## 4- LES PVD ET LES PAYS AFRICAINS DANS LA RECHERCHE

Particulièrement touchés par le VIH/SIDA, les PVD ne sont pas en marge de la mobilisation en faveur des vaccins. Sur l'initiative des gouvernements et d'institutions telles que l'OMS et l'ONUSIDA, certains pays se sont dotés de programmes de recherche, d'autres sont en train d'en préparer et d'autres encore soutiennent sur leur territoire diverses activités dans les domaines de la recherche fondamentale ou de la conduite des essais vaccinaux (tableau XI)

**TABLEAU XVI :** Etat de l'implication des PVD dans la recherche vaccinale

|                           | <b>PAYS AYANT<br/>CONDUIT DES<br/>ESSAIS<br/>VACCINAUX</b> | <b>PAYS AYANT UN<br/>PLAN OU UN<br/>PROGRAMME<br/>DE RECHERCHE</b> | <b>PAYS SOUTENANT<br/>DES ACTIVITES EN<br/>FAVEUR DE LA<br/>RECHERCHE</b>                                                  |
|---------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PAYS<br/>AFRICAINS</b> | Ouganda<br>Kenya<br>Afrique du sud                         | Tanzanie, Nigeria<br>Côte d'ivoire,<br>Ethiopie                    | Ethiopie, Sénégal, Mali,<br>Botswana, Zambie,<br>Rwanda, Malawi, Gabon,<br>Burkina Faso, Zimbabwe<br>Ghana, RCA, Cameroune |
| <b>AUTRES<br/>PVD</b>     | Thaïlande, Brésil,<br>Cuba, Haïti, Chine<br>Trinidad       |                                                                    |                                                                                                                            |

Depuis le début de la recherche, une trentaine de candidat-vaccins ont été testés à travers le monde, la majorité des essais ayant eu lieu dans des pays développés (97, 116, 158). A quelques exceptions près (tableaux XVII et XVIII), ces candidat-vaccins sont conçus pour lutter contre des sous-types de VIH différents de ceux qui prédominent en Afrique particulièrement et dans la majorité des PVD de façon générale. A ce jour, les recherches les plus avancées (phase III) concernent les sous-types B et E pas responsables du plus grand nombre d'infection dans ces pays.

Face aux risques de marginalisation des sous-types de VIH africains, les scientifiques se sont mobilisés pour veiller à ce que des vaccins adaptés soient développés pour le continent et, la rencontre de Nairobi des 12,13 et 14 juin 2000 a été le cadre de matérialisation de cet engagement avec l'élaboration de deux documents majeurs : « la déclaration de Nairobi » (Annexe 10) et la « la stratégie africaine pour les vaccins contre le VIH ».

Si la « déclaration de Nairobi » est un document politique et de plaidoyer appelant instamment les principales parties intéressées en Afrique et ailleurs à soutenir les activités visant à accélérer le développement de vaccins VIH en Afrique, la stratégie africaine elle, est un plan d'action dont les activités sont coordonnées par le programme Africain de vaccins contre le sida (AAVP).

**TABLEAU XVII** : Vaccins préventifs développés en Afrique, n'utilisant pas le sous-type B du VIH-1 (158).

| Concepts vaccinaux                                    | VIH-1 |          |   |   |          |   |
|-------------------------------------------------------|-------|----------|---|---|----------|---|
|                                                       | A     | CRF02-AG | C | D | CRF01-AE | G |
| Sous-unités protéiques                                | X     |          | X | X | X        |   |
| ADN                                                   | X     | X        | X | X | X        |   |
| Canarypox ALVAC<br>Vecteurs viraux<br>AVENTIS PASTEUR | X     |          |   |   |          |   |
| NYVAC<br>AVENTIS PASTEUR                              |       |          | X |   |          |   |
| MVA                                                   | X     | X        | X | X | X        |   |
| Sindbis virus vecteur<br>CHIRON                       |       | X        |   |   |          |   |
| VEE ALPHAVAX                                          |       | X        |   |   |          | X |
| Vecteur Salmonelle<br>IHV                             |       | X        | X |   |          | X |
| AAV<br>TARGETED GENETICS                              | X     | X        |   |   |          |   |
| Vecteur Adénovirus<br>MERCK, NIH / VRC                | X     | X        |   |   |          |   |

**TABLEAU XVIII:** essais vaccinaux dans les PVD

| Pays Hôte      | Collaborateurs Principaux Sponsor                                     | Approche Vaccinale / VIH                                              | Essais                 |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Ouganda        | Makérére University, Western Reserve University, NIAID                | Canarypox ( AVENTIS PASTEUR) ,Sous-type B                             | Phase I                |
|                | Johns Hopkins Univ., Makérére Univ, NIAID                             | Canarypox et gp 120                                                   |                        |
|                | Institut de virologie Humaine, Ministère de la santé, IAVI            | Salmonella et ADN                                                     | Début en mai 2001      |
|                | NIAID, US Army                                                        | Canarypox                                                             |                        |
| Kenya          | Université de Nairobi, Université Oxford, IAVI Cobra Pharmaceuticals, | Vaccin modifié, Ankara et DNA, Sous-types A et B                      | Début en mai 2001      |
| Afrique du Sud | Univ. du Natal , Univ. de CapeTown, IAVI, NIAID AlphaVax, US Army     | VEE                                                                   | Début en Décembre 2000 |
|                | Univ. de Capétown, Univ. de Stellenbosch, Univ. du Natal, SAAVI       | Vecteurs BCG, MVA et, fongique, ADN                                   | Etudes pré-cliniques   |
| Brésil         | United Biomedical Inc.                                                | Peptide boucle V3                                                     | Phase I, 1994          |
| Chine          | United Biomedical Inc.                                                | Peptide boucle V3/MN                                                  | Phase I, 1993          |
| Cuba           | Centro de Ingenier a Genetica y Biotecnologia                         | Sous-unités combinées de la boucle V3 (B)                             | Phase I, 1996          |
| Thaïlande      | United Biomedical Inc                                                 | Peptide boucle V3/ MN                                                 | Phase I, 1994          |
|                | Genetech / VaxGen                                                     | Sous-unité rgp120/ MN                                                 | Phase I, 1995          |
|                | Biocine / Chiron                                                      | Sous-unité rgp120/ SF                                                 | Phase I, 1995          |
|                | Chiron Vaccines                                                       | Sous-unités rgp120/ MN (B), rgp120/CM235 (E), et combinaison des deux | Phase II, 1997         |
|                | VaxGen                                                                | Sous-unités rgp120/ MN (B) et rgp120/ CM244 (E)                       | Phase II, 1998         |
|                | VaxGen                                                                | Sous-unités rgp120/ MN (B) et rgp120/ CM244 (E)                       | Phase III, 1999        |
| Haïti          |                                                                       | Canarypox +gp120                                                      | 2001                   |
| Trinidad       |                                                                       | Canarypox + gp120                                                     | 2001                   |

Source:(159)

#### 4.1- La stratégie Africaine pour un vaccin contre le VIH

Elle a été élaborée pour apporter la contribution de l'Afrique à la réalisation des objectifs mondiaux de développement d'un vaccin tout en

veillant à ce que des vaccins adaptés et abordables soient mis au point pour les pays africains.

Cette stratégie repose sur les principes de globalité, de transparence et de collaboration dans le cadre d'une action à long terme fondée sur le renforcement des moyens, la promotion d'une recherche respectant rigoureusement les droits de l'homme ainsi que les normes scientifiques et éthiques avec une pleine participation des communautés. Prévue pour soutenir et encourager le développement simultané de plusieurs candidat-vaccins, la stratégie a comme objectif d'effectuer au moins un essai à grande échelle de phase III d'ici 2007 (160).

Les actions de la stratégie s'inscrivent dans un cadre de promotion des vaccins sur la base du plaidoyer, de l'information et de l'éducation. Par son rôle de coordinateur des programmes de recherche, la stratégie devra contribuer à faciliter les essais par le renforcement des moyens (logistiques et financiers).

## 4.2- le AAVP (African AIDS Vaccines Program)

Initiée au lendemain de la rencontre de Nairobi, le AAVP défend et soutient tout effort de coordination pouvant contribuer au développement des vaccins contre le VIH. A travers ce programme, les chercheurs africains s'engagent à apporter leur compétence à la mise au point de vaccins anti-VIH appropriés pour l'Afrique. Le premier principe de cette stratégie comprend les objectifs suivants : inclure tous les pays africains, impliquer les organes nationaux et régionaux de lutte contre le VIH, initier une collaboration transparente et mettre en place des infrastructures durables à long terme. Le deuxième principe comprend les objectifs suivants : promouvoir la recherche qui respecte les droits de l'homme, aspirer à une grande considération éthique et scientifique s'assurer de l'adhésion totale des communautés, promouvoir le développement et l'évaluation de plusieurs concepts vaccinaux et considérer le vaccin contre le VIH comme un bien public.

Ces objectifs devront être poursuivis selon le calendrier suivant:

- 2004 : mise à disposition de candidat-vaccins adaptés à l'Afrique
- 2005 : début ou accomplissement d'au moins quatre essais de phase I/II
- 2007 : début d'au moins un essai de phase III
- 2009 : accomplissement d'au moins un essai de phase III avec élaboration d'un plan d'accès des vaccins pour l'Afrique.

Au sein du AAVP, cinq groupes thématiques de travail ont été constitués pour plancher sur différents aspects de la recherche des vaccins.

Le premier forum du AAVP organisé à Capetown les 3 et 4 juin 2002 a été l'occasion de passer en revue les buts poursuivis par ces groupes ainsi que les résultats de leurs actions sur le terrain.

Sous la direction du DR MALAKI OWILI du Kenya, secrétaire général de la Société africaine Anti-sida (SAA) et membre du comité d'orientation du AAVP le groupe en charge du plaidoyer et de la mobilisation des ressources est chargé d'élaborer des plans de communication et d'information ainsi que des stratégies de mobilisation des ressources utiles à la pérennisation des activités du programme. Une base de données pour les donateurs et une documentation en image sont déjà disponibles (160).

Dirigé par le PR SOULEYMANE M'BOUP du Sénégal, le groupe en charge des sciences biomédicales a comme objectifs : l'évaluation des capacités des laboratoires des pays africains, le renforcement de ces capacités, l'acquisition d'outils techniques plus performants et fiables, l'organisation de programmes de formation des chercheurs aux protocoles et méthodes de recherche en rapport avec le VIH/SIDA. Déjà, l'identification de cinq laboratoires a été faite (Ouganda, Kenya, Côte d'Ivoire, Nigeria, Cameroun). Des sessions de formation sont fréquemment organisées dans les domaines de l'immunologie et de la virologie (160).

Le groupe chargé de l'éthique, des lois et droits de l'homme est dirigé par le PR WILLIAM MALEGA PURO MAKGOBA président du MRC sud Africain et du comité d'orientation du AAVP. Ce groupe doit veiller au respect des normes éthiques et légales en essayant d'identifier les obstacles qui pourraient s'opposer à cela lors des différentes étapes de la recherche (160).

le groupe dénommé " plan stratégique national " est dirigé par le DR ROSEMARY MUSONDA, directeur et chef du département des sciences biomédicales au centre de recherche sur les maladies tropicales en Zambie. Il est chargé d'évaluer les politiques et plans de lutte contre le VIH/SIDA, de faciliter l'intégration de la recherche vaccinale dans ces politiques, de promouvoir la participation et l'implication active des pays africains de soutenir et susciter des initiatives de recherche des vaccins. Le groupe a à son actif l'identification de programmes de recherche qui devraient bénéficier du soutien du AAVP.

Le groupe " étude des populations " est sous la direction du PR FRED MHALU, microbiologiste de l'université de Dar es-Salaam en Tanzanie. Ses objectifs sont les suivants : faire l'inventaire des données épidémiologiques et sociologiques pour les besoins du programme, faciliter la recherche épidémiologique, sociale et comportementale, faciliter les investigations visant à identifier des sites d'essai et à constituer des cohortes de volontaires.

Au AAVP on estime qu'il faut investir au moins 233 millions de dollars pour les sept prochaines années. La répartition de ce budget est la suivante (161) :

- 45 millions pour la promotion et le développement des candidat-vaccins
- 13 millions pour renforcer les capacités des laboratoires lors des essais de phase I/II
- 35 millions pour préparer les sites devant conduire les essais de phase III
- 100 millions pour la production des candidat-vaccins
- 40 millions pour conduire un essai de phase III

### 4.3- Les acteurs de la recherche vaccinale en Afrique

L'Afrique est un cadre où de nombreuses structures de recherche vaccinale des pays développés sont représentées ou ont délocalisé certaines de leurs activités, à la recherche de vaccins spécifiques aux VIH qui y circulent ou à la recherche de sites et de cohortes pour leurs essais vaccinaux.

L'ANRS est Présent au Sénégal et en Côte d'Ivoire où des essais de phase I/II sont programmés pour être conduit courant 2003.

Les CDC ont initié en Côte d'Ivoire, en RDC, au Botswana et au Kenya, diverses activités allant du soutien logistique et technique à la préparation de sites pour la conduite d'essais notamment en Afrique de l'ouest et au Kenya. Le projet RETRO-CI en Côte d'Ivoire est le fruit de cette collaboration ; on s'y prépare à la l'évaluation d'un candidat-vaccin ADN-MVA utilisant le CRF A/G.

Le projet éthiopien néerlandais de recherche sur le SIDA (ENARP), initié en 1994 prépare des essais vaccinaux. Deux cohortes de volontaires ont déjà été constituées. A son actif, on note aussi l'organisation en Ethiopie d'une conférence sur la recherche vaccinale au cours de l'année 2000. L'ENARP est à la recherche d'autres partenaires.

L'institut Harvard est très actif en Tanzanie, au Botswana, au Sénégal au Nigeria, Zimbabwe, et en Afrique du sud. Son action au Botswana a conduit à un essai de phase I à la fin de l'année 2002.

L'IAVI a beaucoup investi dans la recherche vaccinale en Afrique où elle soutient des études de candidat-vaccins contenant les sous-types A et C du VIH. Associée au KAVI, l'IAVI est à la recherche de sites pour conduire des essais de phase III.

L'IAVI est de loin la structure dont la collaboration avec les PVD est très fructueuse. Elle a ainsi milité en faveur du partenariat de l'Afrique du sud à la firme ALPHAVAX à travers l'université de Capetown, l'institut national de virologie et le MRC sud africain, pour la production et l'évaluation de vaccins impliquant les vecteurs VEE et le sous-type C du VIH, tout comme à l'accord de collaboration entre ce pays et la firme Targeted Genetics (y compris d'autres sites d'essai en Afrique), pour développer et évaluer les candidat-vaccins à base de AAV (97). En Ouganda, c'est encore l'IAVI qui est à l'origine du partenariat entre la firme suisse Berna Biotech, l'institut de virologie humaine de l'université du Maryland et le centre ougandais de recherche virologique pour explorer la voie des candidat-vaccins impliquant les vecteurs MVA et salmonelles (97). En dehors de l'Afrique, l'IAVI a contribué à associer l'Inde à travers l'ICMR (Indian Council for Medical Research) et le ministère de la santé à la firme américaine THERION pour développer et évaluer les vecteurs MVA (97).

L'ISS, l'institut supérieur de la santé d'origine italienne intervient en Afrique du sud et au Swaziland où des études pré cliniques sont en cours. L'institut explore les modalités d'utilisation de la protéine tat dans la conception d'un vaccin VIH associée ou non à d'autres antigènes.

Avec 250 projets internationaux de recherche dans 60 pays (91, 113), le NIH est présent en Afrique directement ou à travers ses réseaux. L'Afrique du sud, le Botswana, le Malawi, la Tanzanie, l'Ouganda, la Zambie et le Zimbabwe sont quelques pays où sa présence est la plus significative.

Au Mali, le NIH intervient à travers un programme dénommé « Programme de recherche NIAID/NIH/FMPOS sur le SIDA et la tuberculose ». Ce programme lie le NIH à la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie (FMPOS) du Mali, ainsi que d'autres partenaires dont le laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée (LBMA) de la faculté des Sciences et techniques (FAST) du Mali. Dans son volet sur le SIDA, ce programme travaille à l'identification des épitopes de VIH pouvant servir à la conception d'un vaccin.

#### **4.4- L'exemple de trois PVD dans recherche des vaccins contre le VIH/SIDA : la Thaïlande, le Kenya et l'Afrique du sud**

##### **4.4.1- La Thaïlande**

Le programme thaïlandais de recherche vaccinale est issu des travaux de 1991 impliquant l'OMS, les scientifiques thaïlandais, et les responsables du ministère de la santé. En phase d'exécution depuis 1993, ce programme, outre les

initiateurs, bénéficie du soutien de l'ONUSIDA, le WRAIR, le NIH, le CDC (113). A ce jour, le programme thaïlandais de recherche des vaccins contre le VIH est un exemple de collaboration et d'efficacité puisque étant associé aux seuls essais de phase III d'un candidat-vaccin VIH réalisé depuis le début de la recherche.

Les objectifs de ce programme sont les suivants :

- élaborer une stratégie de promotion des vaccins VIH depuis leur conception jusqu'à leur développement et leur évaluation.
- rechercher et développer les infrastructures et les expertises nécessaires à la réalisation des différentes activités liées à la recherche des vaccins VIH
- initier et coordonner des activités de collaboration entre différentes structures nationales et internationales engagées dans la recherche des vaccins.

Depuis son lancement, le programme s'est intéressé à différentes activités incluant l'identification des collaborateurs (chercheurs, institutions...), la constitution des cohortes de volontaires, les études épidémiologiques et sociales, l'identification et la caractérisation des virus qui circulent dans le pays, l'organisation administrative, logistique et scientifique, la formation du personnel ainsi que la préparation des sites d'essais cliniques.

De 1994 à 1995, le programme fut associé à diverses études dans certains pays afin de permettre aux scientifiques thaïlandais de s'imprégner de l'expérience d'autres chercheurs avant de procéder à des essais chez eux.

De 1995 à 1996, il fut procédé à la préparation et la conduite des premiers essais de candidat-vaccin utilisant le sous-type B du VIH.

La période de 1996 à 1998 permis de consolider les acquis, de s'intéresser aux questions de propriété intellectuelle et de préparer la conduite d'essais vaccinaux de phase III.

Depuis 1994 date à laquelle les chercheurs thaïlandais obtinrent de l'état l'autorisation de conduire des essais de vaccin contre le VIH sur le territoire, chaque année a vu la réalisation d'au moins un essai clinique (tableau XIX), faisant de la Thaïlande le PVD le plus avancé dans la mise au point des vaccins VIH.

Plusieurs leçons ont été tirées de l'expérience thaïlandaise. Les principaux éléments à souligner sont mentionnés dans l'annexe 8.



**TABLEAU XIX:** Essais et candidat-vaccins en Thaïlande

| DATE          | PHASES D'ESSAIS | SPONSORS        | CANDIDAT-VACCINS                   |
|---------------|-----------------|-----------------|------------------------------------|
| Juin 1994     | I               | UBI             | -Préventif<br>-Peptide V3/MN       |
| Février 1995  | I/II            | GENENTECH       | -préventif<br>-gp120/MN            |
| Août 1995     | I               | CHIRON          | -préventif<br>-gp120/SF2           |
| Mars 1996     | II              | IMMUNE RESPONSE | -thérapeutique<br>-gènes multiples |
| Août 1997     | II              | IMMUNE RESPONSE | -thérapeutique<br>-gènes multiples |
| Novembre 1997 | I/II            | CHIRON          | -Préventif<br>-gp120 (E/B)         |
| 1998          | II              | VAXGEN          | -Préventif<br>-gp120 (E/B)         |
| Mars 1999     | III             | VAXGEN          | -préventif<br>-gp120 (E/B)         |

Source : (113)

#### 4.4.2- Le Kenya

L'initiative kenyane de développement de vaccins contre le VIH (KAVI) est le fruit des travaux initiés en 1980 par les chercheurs du département de microbiologie de l'Université de Nairobi. Depuis qu'il est entré dans sa phase d'exécution, ce programme est soutenu outre le département de microbiologie, par les départements de pédiatrie, médecine interne et santé publique de l'université de Nairobi, auxquels s'ajoutent l'université Oxford du Royaume-Uni et l'IAVI.

Les objectifs du KAVI sont de mettre au point des vaccins VIH préventifs qui permettraient de faire reculer la progression de la maladie au Kenya. Dans cette optique le KAVI accorde une attention particulière au sous-type A de VIH qui prédomine dans le pays. Avec plus de 2 millions de malades et 700 infections journalières, (4) le Kenya veut renforcer les méthodes de lutte contre la maladie en apportant à l'arsenal déjà existant, un vaccin efficace et sans danger.

Le KAVI a procédé à des essais de phase I pour évaluer l'immunogénicité d'un candidat-vaccin à base d'ADN (préparé au Royaume-Uni) associé à un vecteur MVA (préparé avec l'aide de l'Allemagne). Il prépare les essais de phase II de ce même candidat-vaccin. Le KAVI est en pleine phase d'exécution de son programme.

#### 4.4.3- L'Afrique du sud

L'Afrique du sud est l'un des pays les plus affecté par le VIH/SIDA en Afrique. Pour réduire l'impact de la maladie, le gouvernement a apporté son accord à la création du SAAVI (South African Aids Vaccine Initiative) en charge de la promotion et de l'organisation de la recherche des vaccins contre le VIH/SIDA dans le pays. En tant que tel, le SAAVI bénéficie du soutien du ministère de la santé, du ministère des arts, de la culture, des sciences et des technologies sans oublier la société d'électricité ESKOM. En dehors du pays, le SAAVI travaille en partenariat avec l'IAVI, le NIH, le NIAID, le HVTN, l'union européenne et est l'artisan principal des travaux liés à l'exécution des activités du AAVP (160).

Depuis sa création en 1999, c'est le MRC sud-africain qui pilote l'initiative en association avec :

- l'institut national des maladies contagieuses (NICD) en tant que laboratoire central de suivi de la recherche,
- les universités du Cap et de Stellenbosch en tant que concepteurs des candidat-vaccins
- les hôpitaux nationaux en tant qu'organe de préparation et de conduite des essais vaccinaux,
- l'université du natal en tant que responsable des questions éthiques.

L'initiative sud-africaine en faveur des vaccins contre le VIH/SIDA est encore au stade de la recherche fondamentale ; Cependant, son partenariat avec l'IAVI, sont en train de porter ses fruits avec l'exploration de divers concepts vaccinaux impliquant l'ADN, les protéines d'enveloppe, les vecteurs vaccinaux ( MVA, salmonelles, BCG, VEE ). Les préparations à base d'ADN y sont les plus avancées.

# **COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

## COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Notre étude nous a conduit à rassembler plusieurs travaux réalisés sur le thème de la recherche, le développement et l'évaluation des vaccins contre le VIH/SIDA. Nous avons eu accès à diverses publications scientifiques extraites de revues et documents spécialisés, de journaux d'informations médicales générales ainsi qu'à de nombreux rapports de séminaires, colloques et autres tables rondes touchant aux domaines de l'immunologie, de la virologie, de la vaccination, de la recherche clinique, de l'épidémiologie, de la santé publique, des droits de l'homme et de l'économie entre autres.

Il ressort de cette étude les éléments suivants :

- la solution vaccinale contre le VIH/SIDA 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/SIDA sont plus que jamais à l'ordre du jour international.

L'identification et la caractérisation du VIH-1 puis du VIH-2 (respectivement en 1983-1984 et 1986) a 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 est 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 les spécificités 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 quand 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 en 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 40 candidat-vaccins ont été testés (97,115, 116) dans approximativement 60 à 80 essais de phase I, II, et I/II (115, 116) et seulement deux essais de phase III évaluant en Thaïlande et aux USA le vaccin bivalent AIDSVAX (B/B et B/E).

L'année 2003 devrait voir se réaliser de nouveaux essais portant sur au moins 19 candidat-vaccins dont 7 à base d'ADN, 5 à base de vecteurs vaccinaux, 4 à base de protéines virales et 3 à base de lipopeptides (Annexe 13).

Dans l'ensemble, les candidat-vaccins préventifs sont les plus en vue, même si ces dernières années les candidat-vaccins thérapeutiques ont fait l'objet de plusieurs publications contrairement aux candidats vaccins néonataux très faiblement documentés. Dans ce même ordre d'idées, le VIH-1 bénéficie beaucoup plus de l'attention des chercheurs que le VIH-2.

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) (158).

Depuis les prototypes utilisant les protéines structurales de l'enveloppe (gp120, gp160, gp41), l'ADN, les vecteurs vaccinaux (vaccine, NYVAC, VEE, MVA, 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 (52, 61, 76, 95, 97, 135).

Il a ainsi été mis en évidence des réponses basées sur les anticorps neutralisants, actifs sur les isolats vaccinaux ou des variants proches, mais inactifs sur les souches sauvages (162). D'autre part, 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, chemokines et autres) des cellules CD8+ (162).

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 (77). 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, l'IAVI 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 (158). 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.

Quoiqu'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 dans l'énoncé du thème.

# RECOMMANDATIONS



## 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 fait 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 ;
- renforcer les efforts déjà réalisés dans la lutte contre l'épidémie.

### 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 ;

**A l'endroit des enseignants et des responsables de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'odonto-stomatologie (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.

# CONCLUSION

*« Les idées, ce n'est rien : tout le monde en a ;  
ce qu'il faut c'est les faire passer dans les faits »*

**LUC MONTAGNIER**  
Découvreur du LAV

## CONCLUSION

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, éthiques, économiques, géographiques et politiques.

Nous en 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 au point un ou plusieurs vaccins anti-VIH sûrs et efficaces ;
- de nombreuses structures privées et publiques 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 est 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.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**1/ ONUSIDA/OMS.**

Le point sur l'épidémie de SIDA : Décembre 2003. Genève 2003.  
[www.unaids.org](http://www.unaids.org)

**2/ ONUSIDA/OMS.**

Le point sur l'épidémie de SIDA : Décembre 2001. Genève 2001.  
[www.unaids.org](http://www.unaids.org)

**3/ Mohamed A, Isaka N, Flabou B.**

Test de dépistage du VIH. In: Cellule de Planification et de Statistique du Ministère de la Santé (CPS/MS), Direction Nationale de la Statistique et de l'Informatique (DNSI) et ORC Macro. 2002. *Enquête Démographique et de Santé au Mali 2001*. Calverton, Maryland, USA : CPS/MS, DNSI et ORC Macro. pp 279-287

**4/ ONUSIDA.**

Equipe inter-pays pour l'Afrique du centre et de l'Ouest. Tableau des estimations et données relatives au VIH / SIDA par pays fin 2001. *SAFCO*, N°06 et 07, édition Spéciale Avril-Septembre 2002 p11.

**5/ NAIDS/UNICEF/WHO.**

Mali: Epidemiological fact sheets on HIV/AIDS and sexually transmitted Infections (2002 update revised). Version électronique.  
[www.who.int/emc-hiv/fact\\_sheets/pdfs/mali\\_en.pdf](http://www.who.int/emc-hiv/fact_sheets/pdfs/mali_en.pdf)

**6/ Centers for diseases control task force on Kaposi's sarcoma and opportunistic Infections.**

Epidémiologic aspects of the current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections. *N Engl J Med*, 1982, 306: 248-252.

**7/ Centers for diseases control.**

Revision of the case definition of Acquired Immunodeficiency Syndrome for national reporting. United States MMWR 1985; 34: 373-375.

**8/ OMS.**

Deuxième meeting des centres collaborateurs de l'OMS sur la SIDA. Bull. OMS, 1986 ; 64 : 221-232.

**9/ OMS.**

Syndrome d'immunodéficience acquise, SIDA, révision 1987 de la définition CDC/OMS du cas de SIDA. *Ref Epidémio Hebdo* 1988 ; 63 : 1-8.

- 10/ **Redfield D R R, Wright D C, Tramont E.**  
The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection.  
*N Engl J Med* 1986; 314: 131-132.
- 11/ **Centers for diseases control.**  
Classification for Human T-Lymphotropic Virus type III/Lymphadenopathy  
Associated Virus infection. *Ann Int Med* 1986; 105: 234-237.
- 12/ **Fleury H J A.**  
*Virologie humaine*. 3<sup>e</sup> édition. Paris : Masson 1999. 205 p.
- 13/ **Marc R, Itoua-N'gaporo A.**  
*SIDA, infection à VIH : aspects en zone tropicale*. Ellipse /AUPELF. 336 p.
- 14/ **Kernbaum S.**  
*Le praticien face au SIDA*. 1<sup>re</sup> édition. Paris : Flammarion 1992. 269 p.
- 15/ **Mirko D G.**  
Histoire du SIDA. 2<sup>e</sup> édition. Paris : Payet 1989-1990. 2<sup>e</sup> édition. 392 p.
- 16/ **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.
- 17/ **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.
- 18/ **Carla K, Brian F, Eric F, Béatrice H, Preston M, Franciue 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.
- 19/ **Delfraissy J-F.**  
Mécanismes immunologiques et virologiques impliqués dans l'infection à  
VIH : impact des traitements. *La revue du praticien* 1999 ; 49 : 1740-1751.
- 20/ **Peeters M, Delaporte E.**  
Diversité génétique de l'infection à VIH dans le monde, et ses conséquences.  
*Médecine tropicale* 1999 ; 59. 4 bis : 449- 455.



- 21/ **Van der Harsevelde M, Decourt J, De heys R. et al.**  
Genomic cloning and complete sequence analysis of highly divergent African human immunodeficiency virus isolate. *J Virol* 1994; 68: 1586-1595.
- 22/ **Peeters M, Gueye A, M'Boup S et al.**  
Geographical distribution of HIV-1 group O viruses in Africa. *Aids* 1997 ; 11: 493-498.
- 23/ **Simon F, Mouclere P, Roques P et al.**  
Identification of a new Human Immunodeficiency virus type-1 distinct from group M and O. *Nat Med* 1998 ; 4: 1032-1037.
- 24/ **Triques K, Bourgeois A, Vidal N, et al.**  
Near full length genome sequencing of divergent African HIV-1 subtype F viruses lead to the identification of a new HIV-1 subtype designated K. In: Peeters M, Delaporte E. *Diversité génétique de l'infection à VIH dans le monde, et ses conséquences. Médecine tropicale* 1999 ; 59. 4 bis : 449- 455.
- 25/ **Triques K, Bourgeois A, Saragoste et al.**  
High diversity of HIV-1 subtype F strains in central Africa. *Virology* 1999; 259: 99-109.
- 26/ **Carr J K, Salminen M O, Albert J et al.**  
Full genome sequences of Human immunodeficiency virus type-1, subtype G and A/G recombinants. *Virology* 1998; 847: 22-31.
- 27/ **Howard T M, Rasheed S.**  
Genome structure and nucleotide sequence analysis of a new HIV type A strain from Nigeria. *Aids Res Hum Retroviruses* 1996; 12: 1413-1425.
- 28/ **Moutavon C., Biboletti-Ruchef., Robertson D. et al.**  
The identification of a complex A/G/I/J recombinant HIV-1 virus in different African countries. In: Peeters M, Delaporte E. *Diversité génétique de l'infection à VIH dans le monde, et ses conséquences. Médecine tropicale* 1999; 59. 4 bis : 449- 455.
- 29/ **Franchini G, Gurgo C, Guo H, et al.**  
Sequence of simian immunodeficiency virus and its relationships to the Human Immunodeficiency Viruses. *Nature* 1987; 398: 539-43.
- 30/ **Boeri E, Giri A, Lillo F, et al.**  
In vivo genetic variability of the Human Immunodeficiency virus type, V3

region. *J Virol* 1992 ; 66: 4546-50.

31/ **Phyllis J Kanki .**

Human Immunodeficiency virus type-2 (HIV-2). *Aids reviews* 1999 ; 1: 101- 108

32/ **Gao F, Yue L, Robertson D et al.**

Genetic diversity of Human Immunodeficiency virus type-2: evidence for distinct sequence subtypes with differences in virus biology. *J Virol* 1994; 68 : 7433-47.

33/ **Heredia A, vallejo A, Soriana V, Epstein S, Hewlett J.**

Chemokine receptors and HIV-2. *Aids* 1997 ; 11 : 1198-9.

34/ **Sankalé J-L, Salier de la tour R, Renji Fo B, et al.**

Intra-patient variability of the human immunodeficiency virus type-2 (HIV-2) Envelope V3 loop. *Aids Res Hum Retroviruses* 1995; 11; 617-23.

35/ **Xiang Z, Ariyoshi K, Wilkins A, Dras F, Whittle H, Breuer J.**

HIV type-2 pathogenicity is not related to subtype in rural Guinea Bissau. *Aids Res Hum Retroviruses* 1997 ; 13 : 501-5.

36/ **Piemazek D, Ellenberger D, Janini L, Ramos A, N'kengasong J, et al.**

Predominance of human immunodeficiency virus type-2, subtype B in Abidjan, Ivory coast. *Aids Res Hum Retroviruses* 1999; 15.

37/ **Preston B D, Poiesz B J, Leeb L A.**

Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. *Science* 1988, 282 : 1168-1171.

38/ **Weix, Ghosh S R, Taylor M E et al.**

Viral dynamics in Human Immunodeficiency Virus type-1 infection. *Nature* 1995; 373: 117-122.

39/ **Hod. D., Neumann A.V., Perelson A. S. et al.**

Rapid turn over of plasma virus and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373: 123-126.

40/ **HU W S, Tenin H M.**

Retroviral recombination and reverse transcription. *Science* 1990; 2508: 1227-1233.

41/ **Gao F, Bailes E, Robertson D. et al.**

Origin of HIV-1 in Pan Troglodytes troglodytes. *Nature* 1999; 397: 436-441.

- 42/ **Hirh V, Olmsted R, Murphery, Corb M et al.**  
An African primate lentivirus SIV<sub>sm</sub> closely related of HIV-2. *Nature* 1989; 339: 389-392.
- 43/ **Gao F, Yue L, White AT et al.**  
Human infection by genetically diverse SIV<sub>sm</sub> related HIV-2 in west Africa. *Nature* 1992; 358 : 495-499.
- 44/ **Parekh B, Philipps S, Granade T et al.**  
Impact of HIV type-1 variation on viral RNA quantitation. *Aids Res Hum Retroviruses* 1999; 15; 133-142.
- 45/ **Triques K., Coste J., Peret J-L et al.**  
Efficiency of four versions of the Amplicor HIV-1 monitor test to quantify HIV-1 from different subtypes : 3 versions (1.0, 1.0+, 1.5) with different gag primers and a prototype automated test of version 1.5. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 110-116.
- 46/ **Descamps D, Collin G, Loussert-Ajaka I et al.**  
HIV-1 group O sensitivity to antiretroviral drugs. *Aids Res Hum Retroviruses* 1995; 9: 977-978.
- 47/ **Descamps D, Collin G, Letourneur F, et al.**  
Susceptibility of Human Immunodeficiency Virus type-1 group O isolates to antiretroviral agents : in vitro phenotypics and genotypics analyses. *J Virol* 1997; 71: 8893-8898.
- 48/ **Kanki P, Travers K, M'boup S, et al.**  
Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet* 1994 ; 343 : 943-946.
- 49/ **De cock K, Adjorlolo G, Ekpini E et al.**  
Epidemiology and transmission of HIV-2, why there is no HIV-2 pandemic. *JAMA* 1993, 270: 2083-2086.
- 50/ **Mascola J, Louwagie J, Mac Cutchan F et al.**  
Two antigenically distinct subtypes of Human Immunodeficiency virus type 1: viral genotype predicts neutralization serotype. *J infect Dis* 1993 ; 169 : 4854.
- 51/ **Van Der Groen G., Nyambi P., Beinrnaert E. et al.**  
Genetic variation of HIV-1: Relevance of interclade variation to vaccine development. *Aids Res Hum Retroviruses* 1998; 14: S 211-S 221.

- 63/ **Tubelekas I, Berglund P, Fleeton M, Lilgestrom P.**  
Alphavirus expression vectors and their use as recombinants Vaccines: a mini review. *Gene* 1997; 190 : 191-195.
- 64/ **Boyer J D, Ugen K E, Wang B et al.**  
Protection of chimpanzee from high dose heterologous HIV-1 challenge by DNA vaccination. *Nat Med* 1997 ; 3 : 526-532.
- 65/ **Michel M-L.**  
Les vaccins à base d'ADN. *Virology* 1997 ; 1 : 283-290.
- 66/ **Robinson H L, Montefiori D C, Johnson R P et al.**  
Neutralizing antibody-independent containment of immunodeficiency virus challenges by DNA priming and recombinant poxviruses booster immunizations. *Nat Med.* 1999 ; 5: 526-534.
- 67/ **Vitiello A, Ishiaka, Grey H M et al.**  
Development of lipopeptide based therapeutic vaccine to treat chronic HBV infection. Introduction of a primary cytotoxic-T lymphocyte response in humans. *J Clin Invest.* 1995; 95 : 341-349.
- 68/ **Anne Pascale Gudin de Vallerin.**  
Développement des vaccins. Tests pré-cliniques et cliniques. Institut de Recherche Pierre Fabre boulogne.  
<http://disc.vjf.inserm.fr:2010/BASIS/elgis/fqmr/rapp/DDD/412.pdf>
- 69/ **Schwartz D, Aboulker J-P.**  
L'évaluation des traitements et autres moyens de lutte contre le SIDA.  
In : INSERM NATHAN, dossiers documentaires 1993. *Le médicament Naissance, vie et mort d'un produit pas comme les autres.* pp 101-106.
- 70/ **Gilles B, Eveline E, Schwartz D.**  
*Le médicament Naissance, vie et mort d'un produit pas comme les autres.*  
Paris : INSERM NATHAN, dossiers documentaires 1993. 111p.
- 71/ **Présidence de la république du Mali.**  
Décret N° 02-200/ P-RM du 22 avril 2002 portant création du Comité National d'Ethique pour la Santé et les Sciences de la vie (CNESS).
- 72/ **Johnson R P, Kalamis K.**  
The science of the HIV vaccine development. HIV Insite knowledge base chapter. May 1998. 22 p.  
<http://hivinsite.ucsf.edu/>

- 73/ **Barry S Peters.**  
HIV immunotherapeutic vaccines. Antiretroviral chemistry and Chemotherapy. *Int Med Press* 2000; 11: 311-320.
- 74/ **Esparza J, Osmanov S et al.**  
Planning for HIV vaccine trials: the world Health organization perspective. *Aids* 1991; 5 (Suppl 2) : S159-S163.
- 75/ **Emily Bass.**  
Aids vaccines and HIV transmission via breastfeeding. *IAVI report* Vol. 5. N° 8. July-Sept 2001.
- 76/ **Essex M.**  
Essais des vaccins anti-VIH sur des nouveau-nés. *Sidalerte* N° 59/60. Déc. 1996- Jan 1997. pp15-18.
- 77 **Esparza J, Bhamaraprawti N.**  
Accelerating development and future availability of HIV-1 vaccines: Why, when, where and How? *Lancet*. 2000 ; 355 : 2061-2066.
- 78 **Esparza J., Heyward WL., Osmanov J.**  
HIV vaccine development : from basic research to human trials. *AIDS* 1996; 10 (suppl A) : S123-S132.
- 79 **Levy J-P.**  
Le vaccin contre le SIDA, une course d'obstacles (interview). *Medecine Digest* 1995; Vol. XXI. N°2. ANF. pp 29-32.
- 80/ **Esparza J.**  
An HIV vaccine: How and when? *Bull. of the WHO* 2001; 79:1133-1137.
- 81/ **Patrice Debré.**  
Les traitements du SIDA. Dominos flammarion. Paris 1997.
- 82/ **INITIATIVE VACCIN ANTI-VIH.**  
Débat sur le vaccin anti-SIDA : faut-il poursuivre la recherche fondamentale avant de réaliser des essais cliniques de phase III ? Pour ou contre ? 11<sup>e</sup> conférence internationale sur le Sida, Vancouver 1996. *SIDALERTE* N° 57. Octobre 1996. pp 15-19.
- 83/ **Eparza J, Donald B.**  
Epidemiological considerations for HIV vaccine trials: the world Health organization perspective. *AIDS* 1991 ; 5 (suppl 2) : S159-S163.

84/ **Esparza J.**

Development of who sponsored field sites for HIV Vaccines evaluation. *Aids Res Hum Retroviruses* 1993 ; 9 (suppl 1) : S133-S144.

85/ **Begg N, Miller E.**

Role of epidemiology in vaccine policy. *Vaccines* 1990, 8: 180-189.

86/ **Miotti P.G, Dallabetta G, Ndovi E, Homba G, Salih A J, Chipangwi J.**

HIV-1 and pregnant women: Associated factors prevalence, estimate of incidence and role in foetal wastage in central Africa. *AIDS* 1990; 4: 733-36.

87/ **Sawanpanyalert P, Ungchusak K, Thanpraserssuk S, Akaraservi P.**

seroconversion rate and risk factors for HIV-1 infection among low-class female, sex workers in Chiang Mai, Thailand: a multi cross-sectional study. VII international conf. on Aids. Florence. June 1991 (abstract WC 3097) In: Esparza J., Saladin Osmanov et al.. *Planning for HIV vaccine trials: the World Health organization perspective*. *AIDS* 1991, 5 (Suppl 2): S159-S163.

88/ **ONUSIDA.**

Considérations éthiques dans la recherche de vaccins préventifs contre le VIH. Document d'orientation de l'ONUSIDA ; Version Française. Septembre 2001.

[www.who.int/vaccine\\_research/diseases/hiv/docs/en/JC075-EthicalCons-F.pdf](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hiv/docs/en/JC075-EthicalCons-F.pdf)

89/ **Martha A, Amie B, Geoffrey L, Sandra R.**

Accelerating an Aids vaccine for developing countries: recommendations for the World Bank. World Bank 1999.

[www.worldbank.org/aids-econ/vacc/accelerateb.pdf](http://www.worldbank.org/aids-econ/vacc/accelerateb.pdf)

90/ **ICASO.**

Développer des vaccins pour prévenir le VIH et le SIDA, introduction pour les groupes communautaires. ICASO, juillet 2000.

[www.icaso.org/icaso/vaccines/vaccfre.pdf](http://www.icaso.org/icaso/vaccines/vaccfre.pdf)

91/ **Snow Bill, ed.**

HIV vaccine handbook community perspectives on participating in research, advocacy and progress. Washington, D.C. AIDS Vaccine Advocacy Coalition. 1999.

92/ **Alan M S, James A B.**

The HIV vaccine pipeline, from preclinical to phase III. *AIDS* 2001, 15 (suppl 5): S147-S158.

- 93/ **Daniel M D, Kirchhoff F, Czajak S C et al.**  
Protective effects of a live attenuated SIV vaccine with a deletion in the nef gene. *Science* 1992 ; 258 : 1938-1941.
- 94/ **Wang B, Ugen K E, Srikantan V, et al.**  
Gene inoculation generates immune responses against Human Immunodeficiency Virus type-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4156-4160.
- 95/ **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: 102-112.
- 96/ **Wang B, Dang K, Agadjanyan M G et al.**  
Mucosal immunization with DNA vaccine induces immunoresponses against HIV-1 at a mucosal site. *Vaccine* 1997; 15: 821-825.
- 97/ **Amfar.**  
The HIV experimental vaccine directory. Vol. 4 N° 2. Summer 2002.  
Tiré de The Amfar Global Link CD-ROM.
- 98/ **Hu S L, Kosowski S G, Dalrymple J M.**  
Expression of aids virus envelope gene in recombinant vaccinia viruses. *Nature* 1986, 320: 537-540.
- 99/ **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 SIV<sub>mne</sub> in protection against homologous cloned and uncloned virus challenge in macaques. *J virol* 1999; 73: 8201-8215.
- 100/ **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.
- 101/ **Ourmanov I, Bilaska M, Hirsch V M, Montefiori D C.**  
Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing the surface gp120 of simian immunodeficiency virus (SIV) primes for a rapid neutralising antibody response to the SIV infection in Macaques. *J virol.* 2000, 74: 2960-965.

- 102/ **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. *J Virol* 2000 ; 74: 2502-2509.
- 103/ **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.
- 104/ **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.
- 105/ **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.
- 106/ **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.
- 107/ **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.
- 108/ **Gonzalo R M, Rodriquez D, Garcia-Sastre A et al.**  
Enhanced CD8+ T cell response to HIV-1 env by combined immunization with influenza and vaccinia virus recombinants. *Vaccine* 1999; 17: 887-892.
- 109/ **Ferko B, Katinger D, Grassauer 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.



- 110/ **Lubeck 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.
- 111/ **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.
- 112/ **Shata MT, Stevceva L, Ag wale S et al.**  
Recent advance with recombinant bacterial vaccine vectors. *Mol Med* 2000 ; 6: 66-71.
- 113/ **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](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hiv/policy/en/report_june_99.pdf)
- 114/ **The Jordan report 2000.**  
Accelerate development of vaccines. *DMID/NIAID/NIH* 2000. 170 p.  
<http://vaccinealliance.org/pdf/jordan2000.pdf>
- 115/ **NIAD/DAIDS.**  
The vaccine development status report. May 2000.  
[www.niaid.nih.gov/daids/vaccine/whsummurystatus.htm](http://www.niaid.nih.gov/daids/vaccine/whsummurystatus.htm)
- 116/ **Margaret I J, Florest F.**  
Progress in HIV vaccine development. Current opinion in pharmacology 2001; 1: 504-510.
- 117/ **Kumar A, weress 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.
- 118/ **M. Girard.**  
Vaccination anti-VIH : état de la question. Editorial. *Virologie* 1997; 1 (3): 191-194.
- 119/ **Hanson C V.**  
Measuring vaccine-induced HIV neutralization: report of a workshop. *Aids Res Hum Retroviruses* 1994 ; 10 : 645-8.
- 120/ **Poignard P, Klasse P J, Sattentau Q J.**  
Antibody neutralization of HIV-1. *Immunol today* 1996 ; 17: 239-46

- 121/ **Gahery-Segard H, Pialoux G, Charmeteau B, Sermet S, Poncelet 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.
- 122/ **Evans T G, Mc Elrath M J, Matthews T, Montefreri D et al.**  
QS-21 promotes an adjuvant effect allowing for subunit immunization in humans. *Vaccine* 2001; 19: 2080-2091.
- 123/ **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 gp120: a phase II study in higher-and lower risk volunteers. *J Infect Dis* 2001; 183: 1343-1352.
- 124/ **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 rgp120. *J. Infect Dis* 2001; 183: 563-570.
- 125/ **Barney S., Graham MD, PhD.**  
Clinical trials of HIV vaccines. HIV molecular immunology database 2000. I-20 – I-36 Dec 2000.  
<http://hiv-web.lanl.gov/immunology>
- 126/ **Belshe R B, Clements M L, Dolin R et al.**  
Safety and immunogenicity of a fully glycosylated recombinant gp160 Human Immunodeficiency Virus type-1 vaccine in subjects at low risk infection. *J Infect Dis* 1993 ; 168: 1387-95.
- 127/ **Graham B S, Keefer Mc, Mc Elrath M J et al.**  
Safety and immunogenicity of a candidate HIV-1 vaccine in healthy adults: recombinant glycoprotein rgp120. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 270-9.
- 128/ **Belshe R B, Graham B S, Keefer Mc et al.**  
Neutralizing antibodies to HIV-1 in seronegative volunteers immunized with recombinant gp120 from the MN strain of HIV-1. NIAID AIDS vaccine clinical trial Network. *JAMA* 1994; 272: 475-80.
- 129/ **Dolin R., Graham B S., Greenberg S B., et al.**  
The safety and immunogenicity of a human immunodeficiency virus type-1

Recombinant gp160 candidate vaccine in humans. NIAID AIDS vaccine clinical trials Network. *Ann Intern Med* 1991; 114: 119-127.

130/ **Keefer Mc, Graham B S, Mc Elrath MJ, et al.**

Safety and immunogenicity of env 2-3, a human immunodeficiency virus type-1 candidate vaccine in combination with a Novel adjuvant, MTP-PE/MFS9. *AIDS Res. Hum. Retrovirus* 1996; 12: 683-93.

131/ **Cooney EL, Mc Elrath M J, Corey L et al.**

Enhanced immunity to Human Immunodeficiency Virus envelope elicited by a combined vaccinia recombinant expressing HIV envelope and boosting with gp160 protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1882-6.

132/ **Graham B S, Matheus T J, Belshe R B et al.**

Augmentatoy of Human Immunodeficiency Virus type 1 neutralising antibody by priming with gp 160 recombinant vaccinia and boosting with rgp160 in vaccinia-naïve adults. The NIAID AIDS vaccine clinical Trials Network. *J Infect Dis* 1993 ; 167 : 533-537.

133/ **Clements-Mann M L, Matheus T J, Weinhold K et al.**

HIV-1 immune responses induced by canarypox gp160 MN, SF2 rgp120 or both vaccines in seronegative adults. *J Infection Dis* 1998; 177: 1230-1246.

134/ **Evans T G, Keefer Mc, Weinhold K, wolf M, et al.**

A canarypox vaccine expressing multiple HIV-1 genes given alone or with rgp120 elicits broad and durable CD8+ CTL responses in seronegative volunteers. *J Infect Dis* 1999 ; 180 : 290-298.

135/ **Corey L, Mc Elrath M J, Weinhold K, et al.**

Cytotoxic T cell and neutralizing antibody responses to HIV-1 envelope with a combination vaccine regimen. *J infect Dis* 1998 ; 177: 301-309.

136/ **Hammand S A, Bollinger R C, Stanhope P E et al.**

Comparative clonal analysis of human immunodeficiency virus type I (HIV-1) specific CD4 + and cytolytic T lymphocytes isolated from seronegative humans. Immunised with candidate HIV-1 vaccines. *J Exp Med* 1992 ; 176: 1531- 1542.

137/ **EL Deher N, Keefer Mc , Reichman R C et al.**

Persisting Human Immunodeficiency Virus type-1 gp160. Specific human T lymphocyte responses inducing CD8 + Cytotoxic activity after receipt of envelope vaccines. *J Infect Dis* 1993 ; 168: 306-313.

- 138/ **Stanhope P E, clements M L, Siliciano R F.**  
Human CD4 + Cytolytic T lymphocyte responses to a Human  
Immunodeficiency Virus type-1 gp160 subunit vaccine. *J. infect Dis* 1993 ;  
168 : 92-100.
- 139/ **Emily Bass.**  
Are babies in blind spot ? Pediatric workshop highlights barriers to  
neonatal HIV vaccines development. IAVI Report Vol 6 N° 6. Dec 2002 /  
Jan 2003.
- 140/ **IAVI.**  
Aids vaccine for the world: Preparing now to assure access.  
IAVI scientific blueprint, Juillet 2000.  
[www.iavi.org/pdf/Sblueprint2000.pdf](http://www.iavi.org/pdf/Sblueprint2000.pdf)
- 141/ **IAVI.**  
Scientific blueprint for AIDS vaccine development 1998.  
[www.iavi.org/about/98Sblueprint.htm](http://www.iavi.org/about/98Sblueprint.htm)
- 142/ **IAVI.**  
Improving and accelerating the clinical pipeline of aids vaccine  
candidates for use world-wide, the IAVI research agenda 2002-2004.  
Août 2002.  
[www.iavi.org/pdf/rd-agenda.pdf](http://www.iavi.org/pdf/rd-agenda.pdf)
- 143/ **Claude M'FUKA.**  
L'organisation de la recherche-développement sur le SIDA en France dans  
le cadre du réseau de R & D. Education et formations N° 59 ; Avril-Juin  
2001. pp 91-97.  
<http://cisad.adc.education.fr/reperes/telechar/rev/ef59mfu.pdf>
- 144/ **Conférence internationale sur le SIDA, Barcelone 2002.**  
[www.aids2002.org/](http://www.aids2002.org/)
- 145/ **NIH/NIAID/DAIDS.**  
[www.niaid.nih.gov/daids/vaccine](http://www.niaid.nih.gov/daids/vaccine)
- 146/ **VRC.**  
[www.niaid.nih.gov/vrc](http://www.niaid.nih.gov/vrc)
- 147/ **CDC.**  
[www.cdc.gov/](http://www.cdc.gov/)

148/ **EUROVAC.**

[www.eurovac.net/](http://www.eurovac.net/)

149/ **WRAIR.**

<http://wrair-www.army.mil>

150/ **HVTN.**

[www.hvtn.org/](http://www.hvtn.org/)

151/ **GAIA.**

[www.gaiavaccine.org](http://www.gaiavaccine.org)

152/ **World Economic Forum / IAVI.**

Delivering an AIDS vaccine ( Briefing document ).Janvier 2002.

[www.iavi.org/pdf/wef2002.pdf](http://www.iavi.org/pdf/wef2002.pdf)

153/ **Fonds mondial de lutte contre SIDA, le paludisme et la tuberculose.**

[www.globalfundatm.org/](http://www.globalfundatm.org/)

154/ **AVAC.**

Five years and counting. Science, urgency, and courage. AVAC 2002; p 35.

155/ **AVAC.**

[www.avac.org/](http://www.avac.org/)

156/ **ICASO.**

[www.icaso.org/](http://www.icaso.org/)

157/ **AVAC.**

Nine years and counting. Will we have an HIV vaccine by 2007?

AVAC 1998.

158/ **The Lancet.**

AIDS in Africa. 359; 29 juin 2002 : 2263-2267.

159/ **Ministère de la santé / Projet RETRO-CI.**

Les perspectives pour la conduite d'essais vaccinaux anti-VIH en Côte d'Ivoire. Groupe de réflexion composé des Docteurs Chorba T, Sassan-Moroko M, Ekpini A-E R, Roels T, Nkengasong J, Diomandé F, Ezoua J, Eba-Aka L, N'guessan K B, Fampou T, Blibolo D. Septembre 2001.

160/ **AAVP.**

Newsletter of the African Aids vaccine programme. *AAVP News*. Issue 1

may. 2002

161/ **ONUSIDA.**

[www.unaids.org/whatsnew/press/frn/pressarc02/aavp300502.htm/](http://www.unaids.org/whatsnew/press/frn/pressarc02/aavp300502.htm/)

162/ **Projet RETRO-CI, Restek Consultants.**

Conférence internationale sur le développement et l'évaluation de candidat-vaccins anti-VIH en Côte d'Ivoire. Abidjan, 10 et 11 avril 2001. ( Rapport final). Avril 2001.

# ANNEXES

## ANNEXES

- ANNEXE 1 : La Déclaration de Helsinki
- ANNEXE 2 : Considérations éthiques dans la recherche des vaccins préventifs contre le VIH/SIDA
- ANNEXE 3 : Les bonnes pratiques cliniques (BPC)
- ANNEXE 4 : Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)
- ANNEXE 5 : Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)
- ANNEXE 6 : Mise place de cohortes pour les essais vaccinaux anti-VIH
- ANNEXE 7 : Les préparatifs pour la conduite d'essais vaccinaux anti-VIH de phase I et II
- ANNEXE 8 : Passage à la phase III des essais d'efficacité
- ANNEXE 9 : Accessibilité future des vaccins contre le VIH/SIDA
- ANNEXE 10 : La déclaration de Nairobi
- ANNEXE 11 : Liste des hôpitaux et centres de recherches avec mention des vaccins expérimentaux étudiés
- ANNEXE 12 : Liste des vaccins expérimentaux conçus depuis le début de la recherche
- ANNEXE 13 : Récents essais cliniques de candidat-vaccins préventifs
- ANNEXE 14 : A propos de AIDSVAX
- ANNEXE 15 : Répertoire des sites Internet consacrés aux vaccins contre le VIH/SIDA
- ANNEXE 16 : Dates importantes à retenir



**ANNEXE 1 : La Déclaration de Helsinki**

*La présente déclaration de Helsinki a été élaborée par l'Association Médicale Mondiale. Il s'agit d'un ensemble de principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains Elle a été adoptée par la 18<sup>ième</sup> assemblée générale de Helsinki en juin 1964 et amendée une première fois par la 29<sup>ième</sup> assemblée générale de Tokyo en octobre 1975 puis par la 35<sup>ième</sup> assemblée générale de Venise en octobre 1983, ensuite par la 41<sup>ième</sup> assemblée générale de Hongkong en septembre 1989, une quatrième fois par la 48<sup>ième</sup> assemblée générale de Somerset West (Afrique du sud) en octobre 1996 et enfin par la 52<sup>ième</sup> assemblée générale, de Edimbourg en octobre 2000.*

**INTRODUCTION**

1. La Déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association médicale mondiale, constitue une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Celle-ci comprend également les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes.
2. La mission du médecin est de promouvoir et de préserver la santé de l'être humain. Il exerce ce devoir dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.
3. Le Serment de Genève de l'Association médicale mondiale lie le médecin dans les termes suivants : "La santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code international d'éthique médicale énonce que "le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale".
4. Les progrès de la médecine sont fondés sur des recherches qui, in fine, peuvent imposer de recourir à l'expérimentation humaine.
5. Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.
6. L'objectif essentiel de la recherche médicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, ainsi que la compréhension des causes et des mécanismes des maladies. Les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, même les plus éprouvées, doivent constamment être remises en question par des recherches portant sur leur efficacité, leur efficience et leur accessibilité.
7. Dans la recherche médicale comme dans la pratique médicale courante, la mise en œuvre de la plupart des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention expose à des risques et à des contraintes.
8. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui visent à garantir le respect de tous les êtres humains et la protection de leur santé et de leurs droits. Certaines catégories de sujets sont plus vulnérables que d'autres et appellent une protection adaptée. Les besoins spécifiques des sujets défavorisés au plan économique comme au plan médical doivent être identifiés. Une attention particulière doit être portée aux personnes qui ne sont pas en mesure de donner ou de refuser elles-mêmes leur consentement, à celles qui sont susceptibles de

donner leur consentement sous la contrainte, à celles qui ne bénéficieront pas personnellement de la recherche et à celles pour lesquelles la recherche est conduite au cours d'un traitement.

9. L'investigateur doit être attentif aux dispositions éthiques, légales et réglementaires applicables à la recherche sur les sujets humains dans son propre pays ainsi qu'aux règles internationales applicables. Aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal et réglementaire ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans la présente déclaration.

## **PRINCIPES FONDAMENTAUX APPLICABLES À TOUTE FORME DE RECHERCHE MEDICALE**

10. Dans la recherche médicale, le devoir du médecin est de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne.

11. La recherche médicale sur des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement reconnus. Elle doit se fonder sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources pertinentes d'information ainsi que sur une expérimentation appropriée réalisée en laboratoire et, le cas échéant, sur l'animal.

12. Des précautions particulières doivent entourer les recherches pouvant porter atteinte à l'environnement et le bien-être des animaux utilisés au cours des recherches doit être préservé.

13. La conception et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation sur des sujets humains doivent être clairement définies dans un protocole expérimental. Ce protocole doit être soumis pour examen, commentaires, avis et, le cas échéant, pour approbation, à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ou de toute autre forme d'influence induite. Il doit respecter les lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches. Il a le droit de suivre le déroulement des études en cours. L'investigateur a l'obligation de fournir au comité des informations sur le déroulement de l'étude portant en particulier sur la survenue d'événements indésirables d'une certaine gravité. L'investigateur doit également communiquer au comité, pour examen, les informations relatives au financement, aux promoteurs, à toute appartenance à une ou des institutions, aux éventuels conflits d'intérêt ainsi qu'aux moyens d'inciter des personnes à participer à une recherche.

14. Le protocole de la recherche doit contenir une déclaration sur les implications éthiques de cette recherche. Il doit préciser que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

15. Les études sur l'être humain doivent être conduites par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent. La responsabilité à l'égard d'un sujet inclus dans une recherche doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et non au sujet, même consentant.

16. Toute étude doit être précédée d'une évaluation soigneuse du rapport entre d'une part, les risques et les contraintes et d'autre part, les avantages prévisibles pour le sujet ou d'autres personnes. Cela n'empêche pas la participation à des recherches médicales de volontaires sains. Le plan de toutes les études doit être accessible.

17. Un médecin ne doit entreprendre une étude que s'il estime que les risques sont correctement évalués et qu'ils peuvent être contrôlés de manière satisfaisante. Il doit être mis un terme à la recherche si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés ou si des preuves consistantes de résultats positifs et bénéfiques sont apportées.

18. Une étude ne peut être réalisée que si l'importance de l'objectif recherché prévaut sur les contraintes et les risques encourus par le sujet. C'est particulièrement le cas lorsqu'il s'agit d'un volontaire sain.

19. Une recherche médicale sur des êtres humains n'est légitime que si les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances réelles de bénéficier des résultats obtenus.

20. Les sujets se prêtant à des recherches médicales doivent être des volontaires informés des modalités de leur participation au projet de recherche.

21. Le droit du sujet à la protection de son intégrité doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour respecter la vie privée du sujet, la confidentialité des données le concernant et limiter les répercussions de l'étude sur son équilibre physique et psychologique.

22. Lors de toute étude, la personne se prêtant à la recherche doit être informée de manière appropriée des objectifs, méthodes, financement, conflits d'intérêts éventuels, appartenance de l'investigateur à une ou des institutions, bénéfices attendus ainsi que des risques potentiels de l'étude et des contraintes qui pourraient en résulter pour elle. Le sujet doit être informé qu'il a la faculté de ne pas participer à l'étude et qu'il est libre de revenir à tout moment sur son consentement sans crainte de préjudice. Après s'être assuré de la bonne compréhension par le sujet de l'information donnée, le médecin doit obtenir son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Lorsque le consentement ne peut être obtenu sous forme écrite, la procédure de recueil doit être formellement explicitée et reposer sur l'intervention de témoins.

23. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne à un projet de recherche, l'investigateur doit être particulièrement prudent si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou est exposé à donner son consentement sous une forme de contrainte. Il est alors souhaitable que le consentement sera sollicité par un médecin bien informé de l'étude mais n'y prenant pas part et non concerné par la relation sujet-investigateur.

24. Lorsque le sujet pressenti est juridiquement incapable, physiquement ou mentalement hors d'état de donner son consentement ou lorsqu'il s'agit d'un sujet mineur, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal en conformité avec le droit en vigueur. Ces personnes ne peuvent être incluses dans une étude que si celle-ci est indispensable à l'amélioration de la santé de la population à laquelle elles appartiennent et elle ne peut être réalisée sur des personnes aptes à donner un consentement.

25. Lorsque le sujet, bien que juridiquement incapable (un mineur par exemple), soit cependant en mesure d'exprimer son accord à la participation à l'étude, l'investigateur doit obtenir que cet accord accompagne celui du représentant légal.

26. La recherche sur des personnes dont il est impossible d'obtenir le consentement éclairé, même sous forme de procuration ou d'expression préalable d'un accord, ne doit être conduite que si l'état physique ou mental qui fait obstacle à l'obtention de ce consentement est une des

caractéristiques requises des sujets à inclure dans l'étude. Les raisons spécifiques d'inclure des sujets dans une étude en dépit de leur incapacité à donner un consentement éclairé doivent être exposées dans le protocole qui sera soumis au comité pour examen et approbation. Le protocole doit également préciser que le consentement du sujet ou de son représentant légal à maintenir sa participation à l'étude doit être obtenu le plus rapidement possible.

27. Les auteurs et les éditeurs de publications scientifiques ont des obligations d'ordre éthique. Lors de la publication des résultats d'une étude, les investigateurs doivent veiller à l'exactitude des résultats. Les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles. Le financement, l'appartenance à une ou des institutions et les éventuels conflits d'intérêt doivent être exposés dans les publications. Le compte-rendu d'une étude non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne doit pas être accepté pour publication.

### **PRINCIPES APPLICABLES À LA RECHERCHE MEDICALE CONDUITE AU COURS D'UN TRAITEMENT**

28. Le médecin ne peut mener une recherche médicale au cours d'un traitement que dans la mesure où cette recherche est justifiée par un possible intérêt diagnostique, thérapeutique ou de prévention. Quand la recherche est associée à des soins médicaux, les patients se prêtant à la recherche doivent bénéficier de règles supplémentaires de protection.

29. Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée.

30. Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montrée la supériorité.

31. Le médecin doit donner au patient une information complète sur les aspects des soins qui sont liés à des dispositions particulières du protocole de recherche. Le refus d'un patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations que le médecin entretient avec ce patient.

32. Lorsque au cours d'un traitement, les méthodes établies de prévention, de diagnostic ou de thérapeutique s'avèrent inexistantes ou insuffisamment efficaces, le médecin, avec le consentement éclairé du patient, doit pouvoir recourir à des méthodes non éprouvées ou nouvelles s'il juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade. Ces mesures doivent, dans toute la mesure du possible, faire l'objet d'une recherche destinée à évaluer leur sécurité et leur efficacité. Toute nouvelle information sera consignée et, le cas échéant, publiée. Les autres recommandations appropriées énoncées dans la présente déclaration s'appliquent.

## ANNEXE 2 : Considérations éthiques dans la recherche des vaccins contre le VIH/SIDA

*La présente annexe est un résumé du document d'orientation de l'ONUSIDA :  
« Considérations éthiques dans la recherche des vaccins préventifs contre le VIH »*

Afin d'élucider les questions éthiques et établir des forums pour ceux qui à l'heure actuelle s'occupent de vaccins contre VIH ou envisagent de s'y consacrer, le secrétariat de l'ONUSIDA a organisé des réunions à Genève (à 2 reprises), au Brésil, en Thaïlande, en Ouganda et à Washington entre 1997 et 1999. Ces réunions ont mis en présence des juristes, des activistes, des chercheurs en sciences sociales, des éthiciens, des spécialistes des vaccins, des épidémiologistes, des représentants des ONG, des personnes vivants avec le VIH/ SIDA et des personnes engagées dans la politique sanitaire.

Les objectifs de ces réunions étaient les suivants :

- Identifier et discuter les éléments spécifiques à la mise au point des vaccins préventifs contre le VIH
- Atteindre un consensus si possible, et clarifier les diverses positions dans le cas contraire.
- Accroître la faculté d'aborder ces sujets durant la recherche, en cours ou envisagée des vaccins contre le VIH.

L'ONUSIDA s'efforce, par ce document, de fournir les orientations issues des différentes consultations en espérant qu'il sera utile : aux participants potentiels aux essais cliniques, aux investigateurs, aux membres des communautés, aux représentants des gouvernements, aux sociétés pharmaceutiques, aux comités d'évaluation éthique et scientifique, impliqués dans la mise au point des vaccins préventifs contre le VIH. Il suggère non seulement des normes, mais aussi des procédés, et peut servir de cadre de référence à partir duquel les discussions pourront se poursuivre aux niveaux international, national et social.

Dans un contexte de pandémie VIH/ SIDA présentant des caractères uniques d'ordre biologique, social et géographique affectant les individus et les communautés, l'équilibre des risques et des bénéfices pour les participants potentiels au processus de mise au point des vaccins doit être recherché pour les stimuler, les impliquer et les protéger. Pour cela, les éléments suivants devront bénéficier d'une attention particulière de la part de tous les acteurs ; ce sont :

- L'existence d'un impératif éthique de rechercher le plus rapidement possible un vaccin efficace et accessible dans le monde entier, pour répondre aux besoins des populations malades et alléger le fardeau mondial de la morbidité et de la mortalité du VIH/ SIDA.
- La variabilité génétique du VIH et ses implications vis à vis du processus de mise au point des vaccins VIH, dans ses aspects en rapport avec les sous-types à utiliser et avec les populations à inclure dans les essais.
- Les programmes de recherche vaccinale impliquent plusieurs sponsors (laboratoires, firmes pharmaceutiques, ONG, gouvernements.....) dont les intérêts, les perspectives et les compétences divergent souvent de ceux des pays hôtes auxquels il faudra donner les moyens pour prendre les décisions en se fondant sur leurs propres priorités dans les domaines de la santé, du développement humain, cela sur le même pied d'égalité que les sponsors.
- La crainte et la stigmatisation liées au VIH/SIDA contre lesquels il faudra répondre en s'assurant que la communauté dans laquelle se dérouleront les travaux soit pleinement impliquée dans la conception la mise en œuvre et la dissémination des résultats de la recherche vaccinale.

Le document met en relief 18 éléments d'orientations que nous rapportons intégralement.

**Elément d'orientation 1 : Mise au point des vaccins contre le VIH.**

La gravité de la pandémie du VIH/SIDA en terme d'impact humain, social, économique et de santé publique exige que l'on consacre suffisamment de compétence et d'incitation pour encourager le plus rapidement possible la mise au point de vaccins efficaces dans des conditions éthiques satisfaisantes tant pour les pays où des essais vaccinaux pourraient se dérouler que pour les pays qui subventionnent ces essais. Les pays donateurs et les organisations internationales concernées doivent unir leurs efforts avec les autres parties prenantes pour promouvoir la mise au point de vaccins.

**Elément d'orientation 2 : Disponibilité des vaccins**

Tout vaccin préventif contre le VIH qui s'avère efficace et sans danger devra être rapidement disponible à l'ensemble des participants aux essais ainsi qu'aux autres populations encourant un risque d'infection par le VIH. Cette exigence s'applique également aux autres bénéfices et éléments de connaissance résultant des activités de recherche de vaccins contre le VIH. Il conviendra d'élaborer des plans afin d'assurer la disponibilité des vaccins dès les phases initiales de leur développement.

**Elément d'orientation 3 : Renforcement des capacités**

Il conviendra de mettre en œuvre des stratégies pour renforcer les capacités dans les pays et communautés hôtes afin qu'ils puissent exercer une auto détermination significative lors de la mise au point de vaccins, garantir la réalisation éthique et scientifique de la recherche et fonctionner sur un pied d'égalité avec les promoteurs et autres partenaires dans un processus de collaboration.

**Elément d'orientation 4 : Protocole de recherche et populations étudiées**

Pour que la recherche de vaccins contre le VIH puisse être menée de façon acceptable sur le plan de l'éthique, le protocole devra être approprié sur le plan scientifique, et le résultat escompté devra servir les intérêts de la population d'où proviennent les participants à la recherche.

**Elément d'orientation 5 : La participation de la communauté**

Afin d'assurer la qualité éthique et scientifique de la recherche envisagée, sa pertinence pour la communauté affectée et l'acceptation de celle-ci, il faudra impliquer le plus tôt possible et de manière soutenue des représentants de la communauté dans la conception, le développement, la mise en œuvre et la dissémination des résultats de la recherche de vaccins contre le VIH.

**Elément d'orientation 6 : Evaluation scientifique et ethnique**

Les essais de vaccins préventifs contre le VIH ne devront être entrepris que dans les pays et les communautés qui ont la capacité pour réaliser une évaluation éthique et scientifique adéquate, compétente, et indépendante.

**Elément d'orientation 7 : Populations vulnérables**

Le protocole de recherche, le cas échéant, décrire les contextes sociaux d'une population où l'on envisage de mener la recherche (pays ou communauté) et qui pourraient engendrer des conditions d'exploitation des participants à l'étude ou accroître leur vulnérabilité ; le protocole devra aussi décrire les étapes qui pourraient permettre de surmonter ces difficultés et de protéger la dignité, la sécurité et le bien-être des participants.

**Elément d'orientation 8 : Phases des essais cliniques**

Les phases I, II et III du développement clinique d'un vaccin préventif ont chacune leurs exigences scientifiques et leurs défis en matière d'éthique. Il faudra pour chaque phase justifier à l'avance, en termes éthiques et scientifiques, le choix de la population étudiée, quelle que soit son origine. En règle générale, les phases initiales du développement clinique des vaccins contre le VIH devront être entreprises dans les communautés les moins vulnérables aux préjudices ou à l'exploitation, d'ordinaire dans le pays sponsor. Un pays peut néanmoins choisir, pour des raisons scientifiques ou de santé publique justifiées, de procéder à quelque phase que ce soit au sein de sa propre population, pour autant que le pays puisse assurer une infrastructure scientifique et des garanties éthiques suffisantes.

**Elément d'orientation 9 : Risques potentiels**

Il conviendra de préciser dans le protocole de recherche, de manière aussi complète que cela est raisonnablement possible, la nature, l'importance et la probabilité des risques potentiels qui pourraient résulter de la participation à un essai clinique de vaccin préventif contre le VIH. Le protocole devra aussi préciser les dispositions à prendre lors de la survenue de ces risques y compris l'accès, pour les participants qui présenteraient des réactions indésirables au vaccin, au plus haut niveau de soins et traitements, l'indemnisation des dommages causés par la recherche et l'accès à un soutien psychosocial et juridique le cas échéant.

**Elément d'orientation 10 : Bénéfices**

Il conviendra que le protocole de recherche esquisse les bénéfices que les personnes participantes à des essais de vaccins préventifs contre le VIH sont en droit d'attendre du fait de leur participation. Il faudra veiller à ce que ces avantages ne soient pas présentés de façon à influencer exagérément leur liberté de choix en ce qui concerne leur participation.

**Elément d'orientation 11 : Groupe témoin**

Aussi longtemps qu'il n'existera pas de vaccin préventif efficace contre le VIH, il sera éthiquement acceptable d'avoir, pour les essais de phase III de vaccin préventif contre le VIH, recours à un placebo pour le groupe témoin. Il faudra cependant envisager le recours à l'utilisation d'un vaccin contre une maladie pertinente autre que le VIH/SIDA pour le groupe témoin là où cette approche est acceptable sur le plan scientifique et éthique.

**Elément d'orientation 12 : Consentement éclairé**

Il conviendra que chaque personne donne, lors de l'examen préalable d'éligibilité pour participer à un essai de vaccin préventif contre le VIH et avant d'être enrôlée dans l'essai, son consentement autonome et éclairé, fondé sur une information complète, exacte, transmise de façon appropriée et clairement perçue. Des efforts devront être faits pour s'assurer qu'au fur et à mesure du déroulement de l'essai, les participants continuent d'avoir une bonne compréhension de l'essai et y participent librement. Il faudra aussi obtenir un consentement éclairé, accompagné de conseil pré et post test, pour tout test VIH effectué avant, pendant et après la recherche.

**Elément d'orientation 13 : Consentement éclairé - mesures particulières**

Il conviendra de prendre des mesures particulières pour protéger les personnes dont la capacité à donner un consentement éclairé est, ou pourrait être, limitée par leur statut social ou juridique.



**Elément d'orientation 14 : Intervention pour réduire les risques d'infection**

Il conviendra de fournir des services de conseil relatifs à la réduction des risques et un accès aux méthodes de prévention à tous les participants à un essai vaccinal, avec adjonction de méthodes nouvelles au fur et à mesure qu'elles seront découvertes et validées.

**Elément d'orientation 15 : Suivi du consentement éclairé et des interventions**

Avant le commencement de l'essai, il conviendra de se mettre d'accord sur un plan de suivi pour s'assurer de l'adéquation, initiale et continue, du processus de consentement éclairé et des interventions destinées à réduire les risques notamment les activités de conseil et l'accès aux méthodes de prévention.

**Elément d'orientation 16 : Prise en charge (soins et traitements)**

La prise en charge du VIH/SIDA et des complications qui y sont associées devra être assurée pour les participants aux essais de vaccins préventifs contre le VIH, l'idéal étant d'offrir la meilleure thérapie avérée, et au minimum d'offrir le plus haut niveau de prise en charge que peut fournir le pays hôte en fonction des particularités reprises ci-après. Un dialogue entre pays ou communauté hôte et pays du sponsor devra permettre d'arriver, avant le début de l'essai, à un consensus concernant l'ensemble de la prise en charge, en tenant compte des points suivants :

- le niveau de prise en charge disponible dans le pays promoteur ;
- le plus haut niveau de prise en charge disponible dans le pays hôte ;
- le plus haut niveau de traitement disponible dans le pays hôte, y compris l'accès aux traitements antirétroviraux dans le pays hôte en dehors du contexte de recherche ;
- l'existence des infrastructures nécessaires à la prise en charge dans un contexte de recherche, et la possibilité d'utiliser ces infrastructures ;
- la durée et la pérennité potentielles de la prise en charge des personnes participant à l'essai.

**Elément d'orientation 17 : Les femmes**

Les femmes, qui sont enceintes ou peuvent le devenir, ou qui allaitent, pourraient recevoir les futurs vaccins préventifs contre le VIH et par conséquent doivent participer à des essais cliniques afin de vérifier l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins dans ces cas concrets. Au cours de cette recherche il faudra le cas échéant, fournir aux femmes l'information adéquate qui leur permettra de procéder à des choix éclairés quant aux risques qu'elles mêmes ou les enfants à naître et les nourrissons qu'elles allaitent peuvent encourir.

**Elément d'orientation 18 : Les enfants**

Les enfants compteront à l'avenir parmi les bénéficiaires potentiels de vaccins préventifs contre le VIH et il convient donc de les inclure dans les essais cliniques afin de vérifier l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins en ce qui les concerne. Il faudra s'efforcer de concevoir la mise au point de programmes vaccinaux qui couvrent les considérations spécifiques d'ordre éthique et juridique, propres aux enfants et qui protègent leur bien-être pendant leur participation.



**ANNEXE 3 : Les bonnes pratiques cliniques (BPC)**

*La présente annexe est un résumé du document : « Bonne pratiques cliniques –B PC » de Claire Patton – Markovic. Initiative OMS-ONUSIDA pour un vaccin contre le VIH.*

Les B P C sont un ensemble de procédures de gestion d'un essai clinique contenant des instructions détaillées fournissant un cadre général pour la planification, la conception, l'évaluation l'approbation, la conduite et l'analyse /rapport d'un essai clinique.

Ce sont donc des normes internationales éthiques et scientifiques qui s'appliquent aux essais cliniques. Elles doivent être conformes aux principes découlant de la déclaration de Helsinki.

Elles s'appliquent aux différentes étapes de tout essai clinique à savoir la conception, la planification, l'approbation, la notification et la réalisation des essais d'une part, le suivi, la surveillance, le monitoring, l'audit, l'inspection d'autre part, le recueil et l'analyse des données ensuite, l'élaboration du rapport et la présentation des résultats aux autorités enfin.

Elles donnent des garanties sur le droit, la sécurité, la protection du bien-être et de l'intégrité des participants à l'essai clinique, ainsi que des assurances sur la fiabilité des résultats.

Elles définissent les rôles et les responsabilités des promoteurs (sponsors), des investigateurs et leurs équipes, des comités d'éthique et des autorités gouvernementales et réglementaires

**1) Rôle et responsabilité des promoteurs / Sponsors**

Ils gèrent et / ou financent les essais ; Ils apportent les expertises requises pour la planification et la poursuite des études ainsi que pour l'élaboration du rapport final à soumettre aux autorités. Ce rapport prend en compte les aspects médicaux, bio-statistiques, gestion de données, pharmacologiques, supervision/ monitoring des essais, audits, pharmacovigilance, conception des dossiers en rapport avec l'étude.

Ils mettent donc tout en œuvre afin que l'essai soit conduit en conformité avec les règles internationales en vigueur.

**2) Rôle et responsabilité des investigateurs**

Ils sont responsables de la conduite pratique de l'essai. La qualité d'investigateur requiert des compétences scientifiques et médicales adéquates, une connaissance du protocole, du produit, des dispositions légales et exigences réglementaires en vigueur, des ressources adéquates, un personnel, des équipements et population cible prédéterminée.

Ils doivent en outre permettre aux promoteurs, au comité d'éthique et aux autorités réglementaires de vérifier, auditer et inspecter leurs travaux.

**3) Rôle et responsabilité du comité d'éthique**

En tant que organisme indépendant regroupant les représentants des professions médicales et non médicales, il est chargé de garantir la protection des participants (droit, bien-être, sécurité). Il apprécie la pertinence scientifique de l'essai, les considérations éthiques, la qualification de l'investigateur et les moyens engagés.

D'autre part le comité d'éthique à travers ses membres doit faire preuve de compétences collectives scientifiques, médicales, éthiques, psychologiques, sociales et juridiques pour évaluer valablement le protocole et suivre efficacement le processus.

#### 4) Rôle et responsabilité des autorités réglementaires

Elles fournissent le cadre juridique pour la conduite des essais. Leur consentement est nécessaire pour commencer les travaux. Elles apprécient la qualité de ces travaux par des inspections. Elles évaluent les données cliniques présentées dans le rapport d'essai clinique en vue de l'enregistrement et l'homologation du produit de la recherche. Elles procèdent aux études de pharmacovigilance.

**ANNEXE 4 : Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL)**

*La présente annexe est un résumé d'une publication de l'OCDE sur les bonnes pratiques de laboratoire, préparée dans le cadre du Programme Inter organisations pour la gestion rationnelle des produits chimiques (IOMC) :*

***Les Principes de L'OCDE de Bonnes pratiques de laboratoire (tels que révisés en 1997)***

*Direction de l'Environnement*

*Organisation de Coopération et de Développement Economiques, Paris 1998*

La législation pour le contrôle des produits chimiques se fonde, dans les pays Membres de l'OCDE, sur une démarche volontariste de prévention des risques prévoyant l'essai et l'évaluation des produits chimiques afin de déterminer leurs dangers potentiels. Une des notions de base de cette législation est que les évaluations des produits chimiques doivent s'appuyer sur des données d'essai de sécurité d'une qualité, d'une rigueur et d'une reproductibilité suffisante. Les Principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ont été mis au point pour promouvoir la qualité et la validité des données d'essai servant à établir la sûreté des produits chimiques. Il s'agit d'un concept de gestion recouvrant tout le processus de l'organisation ainsi que les conditions dans lesquelles les études de laboratoire sont planifiées, mises en œuvre, vérifiées, enregistrées et rapportées. Ces principes doivent être respectés par les installations d'essai effectuant des études destinées à être soumises à des autorités nationales aux fins d'évaluation de produits chimiques et autres usages relatifs à la protection de l'homme et de l'environnement.

Les Principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire ont été d'abord élaborés par un Groupe d'experts en matière de BPL, constitué en 1978 dans le cadre du Programme spécial sur le contrôle des produits chimiques. La réglementation des BPL pour les études de laboratoire non cliniques, publiée en 1976 par la "Food and Drug Administration" (Administration pour l'alimentation et les médicaments) aux Etats-Unis, a servi de base aux travaux du Groupe d'experts, qui était piloté par ce pays et comprenait des experts des pays et des organisations suivants : Australie, Autriche, Belgique, Canada, Danemark, Etats-Unis, France, Grèce, Italie, Japon, Norvège, Nouvelle-Zélande, Pays-Bas, République fédérale d'Allemagne, Suède, Suisse, Royaume-Uni, Commission des Communautés européennes, Organisation mondiale de la santé et Organisation internationale de normalisation (ISO).

L'application de ces Principes de BPL a été officiellement recommandée aux pays Membres par le Conseil de l'OCDE en 1981.

**Champ d'application**

Les présents Principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire devront s'appliquer aux essais de sécurité non cliniques pratiqués sur des éléments contenus dans des produits pharmaceutiques, des pesticides, des cosmétiques, des médicaments vétérinaires, des additifs pour l'alimentation humaine et animale et des produits chimiques industriels. Ces éléments soumis à des essais sont souvent des produits chimiques de synthèse, mais peuvent avoir une origine naturelle ou biologique et être des organismes vivants dans certaines circonstances. Les essais effectués sur ces éléments visent à fournir des données sur leurs propriétés et/ou leur innocuité du point de vue de la santé humaine et/ou de l'environnement.

Les études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement, couvertes par les principes de bonnes pratiques de laboratoire comprennent les recherches effectuées au laboratoire, en serre et sur le terrain.

Sauf exemption expressément prévue dans la législation nationale, les présents principes de bonnes pratiques de laboratoire s'appliquent à toutes les études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement requis par la réglementation à des fins d'homologation ou d'autorisation de produits pharmaceutiques, de pesticides, d'additifs pour l'alimentation humaine et animale, de cosmétiques, de médicaments vétérinaires et de produits analogues, ainsi qu'aux fins de la réglementation de produits chimiques industriels.

## TERMINOLOGIE

### 1. Bonnes pratiques de laboratoire

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées.

### 2. Termes relatifs à l'organisation d'une installation d'essai

*L'installation d'essai* comprend les personnes, les locaux et les équipements qui sont nécessaires à la réalisation de l'étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement. Pour les études multi-sites, réalisées sur plusieurs sites, l'installation d'essai comprend le site où se trouve le Directeur de l'étude et tous les autres sites d'essai, qui peuvent être considérés individuellement ou collectivement comme des installations d'essai.

*Le site d'essai* comprend le ou les emplacements sur lesquels une ou des phases d'une étude donnée sont réalisées.

*La direction de l'installation d'essai* comprend la ou les personnes investies de l'autorité et de la responsabilité officielle de l'organisation et du fonctionnement de l'installation d'essai, conformément aux présents Principes de bonnes pratiques de laboratoire.

*La direction du site d'essai* comprend la ou les personnes (si on en a désigné) chargées d'assurer que la ou les phases de l'étude, dont elles sont responsables, se déroulent conformément aux présents Principes de bonnes pratiques de laboratoire.

*Le donneur d'ordre* est la personne morale qui commande, parraine ou soutient une étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement.

*Le Directeur de l'étude* est la personne responsable de la conduite générale de l'étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement.

*Le Responsable principal des essais* est la personne qui, dans le cas d'une étude multi-sites, exerce, au nom du Directeur de l'étude, des responsabilités bien définies pour les phases de l'étude qui lui sont déléguées. Le Directeur de l'étude ne peut déléguer au ou aux Responsables principaux des essais sa responsabilité de la conduite générale de l'étude, s'agissant notamment d'approuver le plan de l'étude, avec ses amendements, et le rapport final, et de veiller au respect de tous les principes pertinents de bonnes pratiques de laboratoire.

*Le programme d'assurance qualité* est un système précis, englobant le personnel correspondant, qui est indépendant de la conduite de l'étude et vise à donner à la direction de

l'installation d'essai, l'assurance que les présents principes de bonnes pratiques de laboratoire sont bien respectés.

*Les modes opératoires normalisés* sont des modes opératoires étayés par des documents qui décrivent la façon de réaliser des essais ou travaux dont le détail ne figure pas normalement dans le plan de l'étude ou dans les lignes directrices pour les essais.

*Le schéma directeur* est une compilation des informations devant aider à l'évaluation de la charge de travail et au suivi des études réalisées dans une installation d'essai.

### 3. Termes relatifs à l'étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement

*Une étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement*, appelée simplement "étude" ci-après, consiste en une expérience ou un ensemble d'expériences au cours desquelles on examine un élément d'essai, au laboratoire ou dans l'environnement, en vue d'obtenir sur ses propriétés et/ou sur sa sécurité des données destinées à être soumises aux autorités réglementaires compétentes.

*Une étude à court terme* est une étude de courte durée réalisée avec des techniques courantes, largement utilisées.

*Le plan de l'étude* est un document qui définit les objectifs de l'étude et les dispositifs expérimentaux nécessaires à son déroulement, avec tout amendement éventuel.

*Un amendement au plan de l'étude* est une modification apportée délibérément à ce plan après la date du début de l'étude.

*Une déviation du plan de l'étude* est un écart non délibéré à ce plan, survenant après la date du début de l'étude.

*Le système d'essai* désigne tout système biologique, chimique ou physique ou toute combinaison de ceux-ci, qui est utilisé dans une étude.

*Les données brutes* représentent l'ensemble des comptes rendus et des documents originaux de l'installation d'essai ou des copies conformes de ceux-ci, qui résultent des observations et des travaux originaux réalisés dans le cadre d'une étude. Les données brutes peuvent aussi comporter, par exemple, des photographies, des copies sur microfilm ou sur microfiche, des données sur support informatique, des relevés d'observations sur cassette, des enregistrements automatiques de données ou tout autre moyen de conservation de données réputé capable d'assurer un stockage des informations en toute sécurité pour une certaine durée.

*Un spécimen* désigne tout matériau prélevé dans un système d'essai pour examen, analyse ou conservation.

*La date du commencement des expériences* est la date à laquelle les premières données particulières à l'étude sont obtenues.

*La date de la fin des expériences* est la dernière date à laquelle des données provenant de l'étude sont obtenues.

La date du début de l'étude est la date à laquelle le Directeur de l'étude signe le plan de l'étude.

La date de la fin de l'étude est la date à laquelle le Directeur de l'étude signe le rapport final.

#### 4. Termes relatifs à l'élément d'essai

Un élément d'essai est un article qui fait l'objet d'une étude.

Un élément de référence ("élément de contrôle") représente tout article utilisé en vue de fournir une base de comparaison avec l'élément d'essai.

Un lot représente une quantité déterminée d'un élément d'essai ou de référence qui est produite au cours d'un cycle de fabrication bien défini de façon qu'elle présente normalement un caractère uniforme et qui doit être désignée comme telle.

Un véhicule représente tout agent dont on se sert comme milieu porteur pour mélanger, disperser ou solubiliser l'élément d'essai ou de référence en vue de faciliter son administration ou son application au système d'essai.

### **DETAIL DES PRINCIPES DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE**

#### 1. Organisation et personnel de l'installation d'essai

Les BPL engagent la responsabilité des initiateurs de tout essai, des promoteurs, des exécutants, depuis les directeurs jusqu'au personnel.

#### 2. Programme d'assurance qualité

L'installation d'essai doit avoir un programme d'assurance qualité faisant appel à tout document utile, qui permette de vérifier que les études sont réalisées conformément aux présents Principes de bonnes pratiques de laboratoire.

#### 3. Installations

Par ses dimensions, sa construction et sa localisation, l'installation d'essai doit répondre aux exigences de l'étude et permettre de réduire au minimum les perturbations qui pourraient altérer la validité de l'étude. L'agencement de l'installation d'essai doit permettre une séparation suffisante des différentes activités, de manière à assurer une exécution correcte de chaque étude.

#### 4. Appareils, matériaux et réactifs.

Les appareils, notamment les systèmes informatiques validés, utilisés pour l'obtention, le stockage et la consultation des données et pour la régulation des facteurs d'environnement qui interviennent dans l'étude doivent occuper un emplacement correct, être de conception appropriée et avoir une capacité suffisante. Ils doivent en outre être périodiquement inspectés, nettoyés, entretenus et étalonnés conformément aux modes opératoires normalisés. D'autres parts, les appareils et matériaux utilisés dans une étude ne doivent pas interférer de façon préjudiciable avec les systèmes d'essai. Il faut aussi étiqueter les produits chimiques, réactifs et solutions et en mentionner la nature (avec la concentration, le cas échéant), la date d'expiration et les instructions particulières pour le stockage ; Il faut disposer d'informations sur l'origine, la date de préparation et la stabilité.

### 5. Systèmes d'essai.

L'intégrité des systèmes d'essai physiques et chimiques doit être vérifiée.

Les systèmes d'essai biologiques (animaux et végétaux) récemment reçus doivent être isolés jusqu'à ce que leur état sanitaire ait été évalué, dans le respect des règles d'humanité.

Au commencement de la phase expérimentale d'une étude, les systèmes d'essai doivent être exempts de toute maladie ou symptôme qui pourrait interférer avec l'objectif ou le déroulement de l'étude.

Les systèmes d'essai biologiques doivent être acclimatés à l'environnement d'essai. Pendant leur utilisation, les logements ou récipients des systèmes d'essai doivent être nettoyés et désinfectés à intervalles appropriés pour éviter toutes sortes d'interférences.

### 6. Modes opératoires normalisés.

Une installation d'essai doit posséder des modes opératoires normalisés écrits, approuvés par la direction de l'installation, qui doivent assurer la qualité et l'intégrité des données obtenues par cette installation. On doit disposer de modes opératoires normalisés pour les catégories suivantes d'activités de l'installation d'essai, dont la liste n'est pas limitative.

Ces modes opératoires prennent en compte des tâches précises se rapportant :

- à la réception, l'identification, l'étiquetage, la manutention, l'échantillonnage, le stockage.
- aux appareils, matériaux et réactifs
- aux enregistrements des données, établissement des rapports, stockage et consultation des données
- au système d'essai (lorsqu'il y a lieu) ; préparation du local, méthodes de réception, de transfert, de mise en place correcte, de caractérisation, d'identification et d'entretien de ce système d'essai.
- aux mécanismes d'assurance qualité

### 7. Réalisation de l'étude.

Le plan de l'étude doit comporter les renseignements suivants, dont la liste n'est pas limitative :

- Identification de l'étude, de l'élément d'essai et de l'élément de référence
- Renseignements relatifs au donneur d'ordre et à l'installation d'essai
- Dates, dont la date de l'approbation du plan de l'étude, ainsi que les dates proposées pour le début et la fin de l'expérimentation.
- Méthodes d'essai
- Points particuliers (lorsqu'il y a lieu) dont, la justification du choix du système d'essai, la caractérisation du système d'essai (la race, la variété, l'origine, le nombre d'individus, la gamme de poids, le sexe, l'âge et autres informations pertinentes), la méthode d'administration et les raisons de son choix ; les taux de dose et/ou les concentrations, ainsi que la fréquence et la durée de l'administration ou de l'application ; des renseignements détaillés sur la conception de l'expérience, qui comprennent une description du déroulement chronologique de l'étude, de tous les matériaux, méthodes et conditions, de la nature et de la fréquence des analyses, des mesures, des observations et des examens à réaliser, ainsi que des méthodes statistiques à utiliser.
- Enregistrements et comptes rendus

### 8. Réalisation de l'étude

Respecter le principe de la traçabilité, en se conformant au plan arrêté. En cas de changement, mentionner cela avec les informations qui s'y rapportent.

### 9. Etablissement du rapport sur les résultats de l'étude.

Il faut établir un rapport final pour chaque étude. Le rapport final doit donner les renseignements suivants :

- Identification de l'étude et des éléments d'essai et de référence
- Renseignements relatifs au donneur d'ordre et à l'installation d'essai.
- Dates
- Une déclaration sur le programme d'assurance qualité énumérant les types d'inspections réalisées et leurs dates, y compris la ou les phases inspectées, ainsi que les dates auxquelles chacun des résultats des inspections a été communiqué à la direction et au Directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux Responsables principaux des essais, le cas échéant. Cette déclaration servira, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes.
- Description des matériaux et des méthodes d'essai
- les résultats ; toutes les informations et les données demandées par le plan de l'étude ; un exposé des résultats, comprenant les calculs et les déterminations d'intérêt statistique ; une évaluation et un examen des résultats et, s'il y a lieu, des conclusions.
- Stockage ; le lieu où le plan de l'étude, les échantillons des éléments d'essai et de référence, les spécimens, les données brutes, ainsi que le rapport final doivent être conservés.

### 10. Stockage et conservation des archives et des matériaux.

Seront conservés dans les archives pendant la période spécifiée par les autorités compétentes :

- Le plan de l'étude, les données brutes, les échantillons des éléments d'essai et de référence, les spécimens et le rapport final de chaque étude ;
- Des rapports sur toutes les inspections réalisées conformément au programme d'assurance qualité, ainsi que les schémas directeurs ;
- Les relevés des qualifications, de la formation, de l'expérience et des descriptions des tâches du personnel ;
- Des comptes rendus et des rapports relatifs à l'entretien et à l'étalonnage de l'équipement ;
- Les documents relatifs à la validation des systèmes informatiques ;
- Le dossier chronologique de tous les modes opératoires normalisés ;
- Des comptes rendus de surveillance de l'environnement.

En l'absence d'une période de conservation requise, l'élimination définitive de tout matériel d'étude doit être étayée par des documents. Lorsque des échantillons des éléments d'essai et de référence et des spécimens sont éliminés avant l'expiration de la période de conservation requise pour quelque raison que ce soit, cette élimination doit être justifiée et étayée par des documents. Des échantillons des éléments d'essai et de référence et des spécimens ne doivent être conservés qu'aussi longtemps que la qualité de la préparation en permet l'évaluation. Le matériel conservé dans des archives sera indexé de façon à en faciliter le stockage et la consultation méthodique.



## ANNEXE 5 : Les bonnes pratiques de fabrication (BPF)

*La présente annexe est un résumé du document « Bonnes pratiques de fabrication des Médicaments à usage humain et médicaments vétérinaires », édition 1999, du volume 4 de la collection « La réglementation des médicaments dans l'Union européenne ».*

*Les différents chapitres et annexes du document abordent tous les problèmes importants posés par la fabrication et le contrôle des médicaments : personnel, locaux, matériel, matières premières, processus de fabrication, système de contrôle, système d'assurance qualité pour chaque type de médicament et autres préparations utilisées pour lutter contre les maladies humaines et animales. Nous avons sélectionné ceux qui nous édifient le plus sur la recherche vaccinale.*

*Les règles de BPF sont un ensemble de principes ayant pour objectif d'assurer une amélioration du niveau de qualité des produits pharmaceutiques sur la base de règles élémentaires à respecter lors des opérations de fabrication.*

## REGLES GENERALES

### 1/ GESTION DE LA QUALITE

#### Principe

Le titulaire d'une autorisation de fabrication doit fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système d'Assurance de la Qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept de Bonnes Pratiques de Fabrication et donc de Contrôle de la Qualité.

#### Assurance de la qualité

Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

Un système d'Assurance de la Qualité approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir que :

- les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication et des Bonnes Pratiques de Laboratoire ;
- Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les Bonnes Pratiques de Fabrication adoptées ;
- Les responsabilités de la Direction sont définies sans équivoque ;
- Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects ;
- Tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations ;
- Le produit fini a été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies ;
- Les médicaments ne sont pas vendus ou expédiés avant que la Personne Qualifiée n'ait certifié que chaque lot de production a bien été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments ;

- des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir dans la mesure du possible que le stockage, l'expédition et la manutention ultérieure des médicaments se fassent dans des conditions telles que leur qualité soit préservée pendant leur période de validité ;
- Une procédure d'auto inspection existe et/ou que des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'Assurance de la Qualité.

### Les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments

Elles constituent un des éléments de l'Assurance de la Qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

Les exigences de base des BPF sont les suivantes :

- Tout procédé de fabrication est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ; il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des médicaments répondant à leurs spécifications ;
- Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;
- Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :
  - un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
  - des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
  - du matériel et des services adéquats ;
  - des produits, récipients et étiquettes corrects ;
  - des procédures et instructions approuvées ;
  - un stockage et des moyens de transport appropriés ;
- les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux moyens fournis ;
- Les opérateurs reçoivent une formation afin de mettre correctement en œuvre les procédures ;
- des relevés sont établis, manuellement et/ou avec des appareils d'enregistrement, pendant la fabrication ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que qualitativement et quantitativement le produit obtenu est conforme à ses spécifications. Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillée et examinée ;
- des dossiers de fabrication et notamment de distribution (commerce en gros) sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot ; ils sont rédigés de façon claire et restent facilement accessibles ;
- La distribution des médicaments comporte le minimum de risques pour leur qualité ;
- Un système de rappel est organisé pour le cas où il s'avérerait nécessaire de rappeler un lot de produit ;
- les réclamations concernant les produits commercialisés sont examinées, les causes des défauts de fabrication recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne le produit défectueux lui-même mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

### Contrôle de la Qualité

Le Contrôle de la Qualité fait partie des Bonnes Pratiques de Fabrication ; il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur

qualité n'ait été jugée satisfaisante. Les exigences fondamentales du Contrôle de la Qualité sont les suivantes :

- Des installations adéquates, du personnel formé et des procédures agréées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis, et, le cas échéant, pour la surveillance des paramètres de l'environnement en ce qui concerne les Bonnes Pratiques de Fabrication ;
- Des échantillons des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis sont prélevés, selon des méthodes approuvées, par le personnel du Contrôle de la Qualité ;
- Les méthodes de contrôle sont validées ;
- des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement ; ils prouvent que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées ;
- les produits finis contiennent les principes actifs prévus dans la formule qualitative et quantitative de l'autorisation de mise sur le marché, ils ont la pureté requise, sont contenus dans l'emballage correct et sont correctement étiquetés ;
- des relevés sont établis à partir des résultats des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac et finis en vue d'être comparés aux spécifications. L'évaluation du produit comporte un examen et une revue critique des documents de fabrication, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures établies ;
- Aucun lot de produit n'est libéré pour la vente ou la distribution avant que la personne Qualifiée n'ait certifié qu'il répond aux exigences de l'Autorisation de mise sur le marché ;
- Des échantillons de référence des matières premières et des produits sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire. Le produit est conservé dans son emballage final, sauf lorsqu'il s'agit de conditionnements exceptionnellement grands.

## 2/ PERSONNEL

Le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes de Bonnes Pratiques de Fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment de donner les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée.

## 3/ LOCAUX ET EQUIPEMENT

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan et leur conception doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

## 4/ DOCUMENTS

De bons documents sont un élément essentiel du système d'assurance de la qualité. Des écrits clairs évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique d'un lot. Les spécifications, les formules de fabrication et leurs instructions, les

procédures et les différents éléments des dossiers de lots ne doivent pas contenir d'erreur et doivent être disponibles par écrit. La lisibilité des documents est d'importance capitale.

## 5/ PRODUCTION

Les opérations de production doivent suivre des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de Bonnes Pratiques de Fabrication. La production doit être menée et surveillée par des personnes compétentes. A chaque étape de la production, les produits doivent être protégés des contaminations microbiennes et autres. L'accès aux zones de fabrication doit être limité au personnel autorisé. Les produits finis doivent être maintenus en quarantaine jusqu'à la libération définitive du lot dans les conditions établies par le fabricant. Il est utile que tous les aspects de la production soient respectés à savoir le contrôle des matières premières, la manutention, l'étiquetage, les exigences de conditionnement et le stockage du produit fini.

## 6/ FABRICATION ET ANALYSE EN SOUS-TRAITANCE

La fabrication et l'analyse en sous-traitance doivent être convenablement précisées, convenues et contrôlées en vue d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou à un produit de qualité insuffisante. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie. Le contrat doit préciser la façon selon laquelle la Personne Qualifiée, libérant chaque lot de produit destiné à la vente, exerce sa pleine responsabilité.

## 7/ RECLAMATIONS ET RAPPELS DE MEDICAMENTS

Des auto-inspections doivent être menées en vue de contrôler la mise en oeuvre et le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. Elles doivent être conduites de façon indépendante et approfondie par des personnes compétentes de la firme et désignées à cet effet.

## 8/ AUTO-INSPECTION

Des auto-inspections doivent être menées en vue de contrôler la mise en oeuvre et le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. Elles doivent être conduites de façon indépendante et approfondie par des personnes compétentes de la firme et désignées à cet effet.

## (ANNEXES)

### 1/ FABRICATION DES MEDICAMENTS STERILES

La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. La qualité dépend dans une grande mesure du savoir-faire, de la formation et du comportement du personnel impliqué. L'assurance de la qualité revêt ici une importance particulière et ce type de fabrication doit suivre scrupuleusement des méthodes de fabrication et des procédures soigneusement mises au point. La garantie de la stérilité et des autres aspects qualitatifs des médicaments ne doit pas dépendre uniquement de tests réalisés en fin de chaîne de production ou sur les produits finis.

La fabrication des médicaments stériles doit s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée.

Les différentes opérations de préparation des accessoires, de préparation du produit et de remplissage doivent être effectuées dans des locaux séparés au sein de la zone d'atmosphère contrôlée. Les opérations de fabrication sont divisées en deux catégories : premièrement, celles où la préparation est stérilisée dans son récipient final et, deuxièmement, celles qui doivent être menées de façon aseptique à certaines ou à toutes les étapes de la fabrication.

Les zones d'atmosphère contrôlée destinées à la fabrication des produits stériles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement. Aux fins de la fabrication de médicaments stériles, on distingue ordinairement quatre classes de zones à atmosphère contrôlée:

Classe A : Les points où sont réalisés des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les emplacements des bords vibrants de bouchons, les ampoules et flacons ouverts ou les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire satisfont normalement aux conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de  $0,45\text{m/s} \pm 20\%$  (valeur guide) au niveau du poste de travail.

Classe B : Dans le cas d'opérations de préparation et de remplissage aseptiques, environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.

Classes C et D : Zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

Ces classes doivent être conformes à des limites de contamination microbiologique recommandées et à des caractéristiques des particules présentes dans leur atmosphère.

Les méthodes d'asepsie et de stérilisation doivent être strictement respectées après leur validation. Elles s'appliquent au matériel, au personnel, aux locaux, ou la matière première.

Un contrôle de qualité doit être fait sur le produit fini. Il consiste en un essai de stérilité réalisé sur des échantillons représentatifs de l'ensemble du lot. Il conviendra de prêter une attention particulière à la validation et au contrôle de l'ensemble des étapes de fabrication.

## 2/ FABRICATION DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES A USAGE HUMAIN

### Champ d'application

La méthode de fabrication des médicaments biologiques joue un rôle essentiel dans la détermination des contrôles réglementaires ; la classification qui en découle fournit une bonne approche pour la définition de ces produits. La présente annexe est applicable aux produits biologiques préparés selon les méthodes de fabrication suivantes :

- Cultures de micro-organismes, à l'exclusion de celles obtenues par des techniques d'ADN recombinant ;
- Cultures de micro-organismes et de cellules, y compris celles obtenues par des techniques d'ADN recombinant ou des hybridomes ;
- Extraction à partir de tissus biologiques ;
- Propagation d'agents vivants chez l'embryon ou l'animal.

### Principe

La fabrication des médicaments biologiques soulève certains problèmes spécifiques liés à la nature des médicaments et aux procédés employés. Les modes de production, de contrôle et d'administration des médicaments biologiques rendent certaines précautions particulières nécessaires.

Contrairement aux préparations pharmaceutiques classiques qui sont fabriqués selon des techniques chimiques et physiques assurant une bonne reproductibilité, la production des médicaments biologiques fait intervenir des processus et des matériaux biologiques tels que la culture cellulaire ou l'extraction de matière d'organismes vivants. Ces processus biologiques sont, par nature, susceptibles de varier de sorte que la gamme et les propriétés des sous-produits sont variables. En outre, les matériaux utilisés dans ce type de culture offrent de bons substrats pour le développement de contaminants microbiens.

Le contrôle des médicaments biologiques fait presque toujours intervenir des techniques d'analyse biologiques qui présentent une plus grande variabilité que les déterminations physico-chimiques. Les contrôles effectués en cours de fabrication peuvent donc devenir une composante essentielle de la fabrication des médicaments biologiques.

Les personnes responsables de la production et du contrôle de qualité doivent posséder une formation adéquate dans les disciplines scientifiques pertinentes suivantes : bactériologie, biologie, biométrie, chimie, médecine, pharmacie, pharmacologie, virologie, immunologie et médecine vétérinaire, de même qu'une expérience pratique suffisante pour leur permettre d'exercer correctement leur responsabilité dans l'activité concernée.

Les locaux et matériel utilisé doivent être appropriés et, peuvent être différents voire spécifiques en fonction des besoins, selon le type de microorganisme à manipuler, de façon à conserver aux cultures leur pureté et l'absence de toute contamination par des sources extérieures et ce tout au long de leur traitement.

Des animaux sont utilisés dans la fabrication d'un certain nombre de médicaments biologiques comme par exemple le vaccin antipoliomyélitique (singes), les anti-venins de serpent (chevaux et chèvres), le vaccin antirabique (lapins, souris et hamsters) et le sérum gonadotrophine (chevaux). En outre, les animaux peuvent également être utilisés lors du contrôle de la qualité de la plupart des sérums et vaccins, par exemple le vaccin anti-coquelucheux (souris), la recherche des pyrogènes (lapins), le vaccin BCG (cobayes).

Les spécifications relatives aux matières premières biologiques peuvent nécessiter une documentation supplémentaire quant à leur source, à leur origine, à leur méthode de fabrication et aux contrôles mis en oeuvre, notamment les contrôles microbiologiques.

Les contrôles effectués en cours de fabrication jouent un rôle particulièrement important pour garantir l'uniformité de la qualité des médicaments biologiques. Ces contrôles qui sont fondamentaux pour la qualité (par exemple l'élimination virale) mais ne peuvent être effectués sur le produit fini, doivent intervenir à un stade approprié de la production.

### 3/ FABRICATION DES MEDICAMENTS DESTINES A DES ESSAIS CLINIQUES

Lors de l'adoption de la directive relative aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain, il a été convenu de mentionner que les états membres peuvent exiger le respect des principes de bonnes pratiques de fabrication au cours de la fabrication des médicaments destinés à des essais cliniques.

Certains des procédés de production des médicaments destinés à des essais cliniques qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché peuvent ne pas faire l'objet d'une validation aussi poussée que dans le cas d'une production de routine.

Le système d'assurance de la qualité conçu, mis en place et contrôlé par le fabricant doit être décrit dans des procédures écrites, gérées par le promoteur et tenant compte des principes de BPF appliqués aux médicaments destinés à des essais cliniques

Toutes les informations nécessaires à la rédaction des instructions détaillées concernant la fabrication, le conditionnement, les essais de contrôle de la qualité, la libération des lots, les conditions de stockage et/ou d'expédition doivent être consignées dans un dossier de spécification du médicament.

Pendant la phase de développement, des procédures validées ne sont pas toujours disponibles et il est alors difficile de connaître à l'avance les paramètres déterminants et les contrôles en cours de fabrication qui permettraient de les maîtriser. L'élimination/inactivation des virus et/ou d'autres impuretés d'origine biologique doit être au moins aussi poussée que pour les médicaments pourvus d'une autorisation de mise sur le marché.

Dans les études dans lesquelles un médicament destiné à des essais cliniques est comparé à un médicament commercialisé, il faut veiller à garantir l'intégrité et la qualité du produit de comparaison (forme pharmaceutique finale, articles de conditionnement, conditions de stockage, etc.). Si le produit doit subir des modifications importantes, des données doivent être disponibles (par exemple, stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité) pour prouver que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament.

Le contrôle de la qualité doit en particulier porter sur le respect des spécifications qui influencent l'efficacité des médicaments, à savoir :

- exactitude de la dose thérapeutique ou unitaire : homogénéité, uniformité du contenu ;
- libération des principes actifs : solubilité, temps de dissolution, etc. ;
- évaluation de la stabilité, si nécessaire en conditions d'essai accéléré et avec contraintes; détermination des conditions préliminaires de stockage et de la durée de conservation du médicament.

Si nécessaire, le contrôle de la qualité doit également vérifier les similitudes d'apparence, d'odeur et de goût de certains produits.

#### 4/ FABRICATION DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG OU DU PLASMA HUMAIN.

Les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains ont des caractéristiques particulières qui sont dues à la nature biologique du matériel de départ. Par exemple, des agents infectieux et particulièrement des virus peuvent contaminer ce matériel. La prévention de la contamination virale par ces produits repose donc sur le contrôle des matériels de départ et de leur origine, ainsi que sur les procédures ultérieures de fabrication, notamment l'élimination et l'inactivation des virus.

Dans la mesure où toutes les étapes de la fabrication et notamment la collecte du sang ou du plasma influent sur la qualité du produit final, la collecte du sang ou du plasma destinés à la fabrication de dérivés doit être considérée comme faisant partie du processus de fabrication et doit par conséquent s'effectuer suivant un système adéquat d'Assurance de la Qualité et selon les Bonnes Pratiques de Fabrication en vigueur.

L'assurance de la qualité doit couvrir tous les aspects de la fabrication, depuis le donneur, les poches à sang, les solutions anticoagulantes jusqu'à la collecte, le stockage, le transport, le traitement, le contrôle de la qualité et la livraison du produit fini.

Les températures de stockage spécifiées pour le sang, le plasma et les produits intermédiaires doivent être contrôlées et validées lors du transport entre les centres de collecte et les installations des fabricants ou entre les différents sites de fabrication. Les mêmes contraintes s'appliquent à la livraison de ces produits.

Chaque don de sang et de plasma ou tout produit en dérivant doit, préalablement à sa distribution et/ou son fractionnement, faire l'objet de tests et s'avérer négatif pour les marqueurs des agents de transmission spécifiques suivants :

- AgHBs, par un test sensible et validé ELISA ou RIA
- anticorps anti VIH 1 et VIH 2 ;
- anticorps contre le virus de l'hépatite C
- anticorps contre la syphilis

Les principes des BPF et les lignes directrices détaillées sont applicables à toutes les opérations exigeant l'autorisation visée à l'article 16 de la directive 75/319/CEE et à l'article 24 de la directive 81/851/CEE, telle que modifiée. Ces principes s'appliquent également à tous les processus de fabrication de médicaments à grande échelle, tels ceux se déroulant dans des hôpitaux, et à la préparation de produits destinés à des essais cliniques.



**ANNEXE 6 : Mise place de cohortes pour les essais vaccinaux anti-VIH**

*La présente annexe est extraite du rapport final de la conférence internationale d'Abidjan les 9 et 10 avril 2001 sur le thème « développement et évaluation de candidats vaccins anti-VIH en Côte d'Ivoire ». Elle résume la table ronde qui y a été organisée pour débattre des questions en rapport avec constitution des cohortes.*

*Les participants à cette table ronde étaient :*

- Madeleine Sassan-Morokro, Projet RETRO-CI, Abidjan, Côte d'Ivoire.
- Saladin Osmanov, OMS, Genève, Suisse.
- Charlotte Huet, Programme PAC-CI, Abidjan, Côte d'Ivoire.
- Alann Greenberg, CDC, Atlanta, USA.

Comme l'a dit une des participantes, « il faut aller lentement car nous sommes pressés ». La mise en place des cohortes peut paraître une procédure très longue, mais lorsqu'on examine les enjeux, les risques et les résultats attendus, il est préférable de prendre le temps nécessaire pour bien identifier les cohortes en respectant tous les critères pouvant assurer la bonne réalisation des essais. D'autres participants ne partagent pas nécessairement cette prudence, invoquant le fait qu'au fur et à mesure qu'on avance, l'expérience s'accroît et devrait permettre d'aller plus vite.

Qu'en est-il au juste lorsqu'on parle de la mise en place de cohortes pour la conduite d'essais vaccinaux. Trois sujets ont retenu l'attention : les critères, les stratégies et les cohortes éventuelles identifiées en Côte d'Ivoire.

**Critères**

Cinq critères principaux ont été mentionnés pour guider la décision de mise en place d'essais vaccinaux.

1. Critères épidémiologiques : Diverses études vont produire des informations sur la prévalence et l'incidence de l'infection à VIH au niveau du pays. En principe, les essais de phase III doivent être menés dans les populations où l'incidence est très élevée.

2. Critères socio-comportementaux : Certains groupes de population sont plus à risque pour l'infection que d'autres ( par exemple, les transporteurs et les femmes libres ).

3. Considérations éthiques : Les essais ne devraient commencer que lorsque l'on peut assurer le respect des normes éthiques, tout en prenant en compte le consentement éclairé et la confidentialité.

4. Critères concernant les infrastructures : Plusieurs dispositions sont nécessaires pour assurer le bon fonctionnement des essais et la qualité des résultats. Ceci requiert des personnels bien formés, des compétences dans la gestion des données et dans le respect des bonnes pratiques cliniques.

5. Critères au plan social : Le premier critère à ce niveau est la volonté politique de favoriser par tous les moyens la poursuite des recherches. Puis viennent ensuite le soutien des décideurs politiques et officiels en charge de la santé publique et celui des groupes communautaires et des leaders nationaux. L'engagement de tous ces responsables doit être indéfectible.

## Stratégies

Sur le plan stratégique, il est nécessaire de considérer plusieurs éléments dont les principaux sont les suivants :

1. L'interaction entre la recherche au laboratoire et les essais cliniques est un élément essentiel de toute stratégie.
2. Le développement en parallèle de plusieurs concepts de vaccin est nécessaire parce que l'on ne connaît pas d'emblée lequel sera le meilleur.
3. La nécessité de conduire simultanément plusieurs essais de vaccins anti-VIH rend souhaitable d'avoir plusieurs sites, de prendre en compte différents sous-types du VIH et de viser différentes populations.
4. Les éléments logistiques suivants doivent faire partie d'un plan stratégique : la volonté et l'engagement du gouvernement et de la communauté, l'intérêt et l'attention des médias, l'expertise en laboratoire pour les essais cliniques et l'existence d'infrastructures adéquates.

Pour mettre en forme ces éléments stratégiques, il faut concevoir un plan national de développement et d'évaluation des candidats vaccins anti-VIH en Côte d'Ivoire. Un plan stratégique national est nécessaire pour les raisons suivantes :

- Créer un consensus national afin de promouvoir et faciliter la recherche et le développement de vaccins anti-VIH.
- Clarifier les règles et procédures régissant la conduite d'essais vaccinaux de phase III.
- Expliciter la stratégie nationale de développement de la recherche vaccinale anti-VIH.
- Bâtir une capacité locale pour mener à bien des efforts à long terme.

Le succès des stratégies de développement de vaccins anti-VIH dépendra des conditions suivantes :

- Le choix judicieux des sous-types du VIH.
- Le niveau d'acceptation et de distribution des candidats vaccins.
- Le comportement des groupes à risque.
- L'objectivité des contrôles effectués.
- L'efficacité du vaccin.
- Le coût du vaccin.
- Les quantités de vaccins disponibles.

**ANNEXE 7 : Les préparatifs pour la conduite d'essais vaccinaux anti-VIH de phase I et II**

*La présente annexe est extraite du rapport final de la conférence internationale d'Abidjan les 9 et 10 avril 2001 sur le thème « développement et évaluation de candidats vaccins anti-VIH en Côte d'Ivoire ». Elle résume la communication du Dr Gilles Pialoux (MD, PhD), ANRS (AC 19), hôpital Rothschild, Paris, France.*

Au début de l'année 2001, un consensus relatif sur les pré-requis s'est établi en matière d'évaluation de candidats vaccins anti-VIH avant de débiter des essais d'efficacité de phase III. Le principal préalable à la conduite d'essais de phase III est de développer, dans le cadre des phases I et II, des stratégies permettant de choisir :

- Les différents antigènes (épitopes).
- Les souches à retenir.
- Les vecteurs.
- Les méthodologies de l'essai phase III.
- L'adjuvant.
- La voie d'injections
- Le nombre d'injections.
- Les paramètres de la réponse Immunitaire à analyser.
- Le cadre éthique de l'essai.

Les essais de phases I et II doivent permettre d'analyser la tolérance et la réponse immunitaire des candidats vaccins anti-VIH testés sur des Volontaires séronégatifs sains. L'objectif est d'obtenir une réponse immunitaire franche, croisée contre les différentes souches virales, réactive sur les isolats primaires, dotée d'une Mémoire, reproductible dans le temps et d'un sujet à l'autre, applicable à grande échelle dans la population et à moindre coût, sans effet secondaire notable et sans induction d'anticorps facilitant.

**Préparatifs pour les essais vaccinaux anti – VIH.**

- Choix des antigènes (épitopes) et de la souche virale (MN, LAI, SF2...
- Choix de vecteurs et des modèles.
- Choix de l'adjuvant (IFA, QS 21, Alum...) et de la voie d'injection.
- Choix des paramètres d'analyse de la réponse immunologique (CD4, CTL, IGA).
- Choix des volontaires (phases I – II ou III).
- Choix du cadre éthique et des sites.

Les préparatifs des essais de phases I et II nécessitent :

\* Une méthode rigoureuse de sélection de volontaires sains pouvant participer à des essais et qui garanti la protection et le respect des personnes. Quatre risques semblent devoir être circonscrits : l'apparition de perturbations sociales ou psychiques en rapport avec une séropositivité VIH, les complications dues aux injections, l'augmentation du risque d'exposition au VIH liée à la participation à l'essai et à une croyance en l'efficacité de la préparation vaccinale, et enfin le non – respect du suivi pendant et après l'essai.

\* Un plateau technique permettant l'évaluation de la réponse immunitaire (CTL, Elispot ex vivo, prolifération, analyse de la réponse Muqueuse, etc. Parallèlement, L'infrastructure

devra permettre de distinguer (dans un laboratoire de virologie) l'infection par le VIH survenue dans le cadre de l'essai et dans le suivi post – essai.

\* Un cadre éthique spécifique aux phases I et II.

D'autres parts les organismes nationaux et Internationaux responsables de ces Essais devraient, au préalable, avoir répondu à certaines questions :

- La méthodologie de l'essai a-t-elle été validée par un groupe d'experts indépendants ?
- Les chercheurs locaux sont-ils inclus dans toutes les phases de sélection et de préparation de l'essai ?
- Quelles sont les retombées en matière de santé après l'essai ?
- Quels sont les critères retenus pour l'information des volontaires ?  
Pour garantir la notion de consentement éclairé ?  
Pour Assurer une représentativité équitable des femmes et des minorités ethniques ?
- Le suivi post-essai est-il garanti, notamment afin de distinguer Contamination et immunisation ?
- Quelles sont les garanties d'accès des sites à un éventuel futur vaccin ?
- L'obtention d'un consentement éclairé est-il réalisable pour toutes les populations de l'essai ?
- Comment peut-on éviter la discrimination chez les volontaires participant aux essais et garantir leur anonymat ?

#### Sélection type de volontaires sains

- Appel public.
- Modalités de sélection préétablies.
- Neutralisation croisée intra et Inter génétique des sous – type observé dans les sérums humains.
- Critères de sélection (terrain clinique, terrain psychologique, risques, observance, Compréhension, motivation.
- Consentement éclairé.
- Principaux risques à évaluer (risque médical, risque social, risque psychologique, non-disponibilité, contamination au cours ou après l'essai par le partenaire.

#### Quel cadre éthique pour les essais vaccinaux anti –VIH ?

- Est – ce que le candidat vaccin retenu en phase III a fait ses preuves en phases I – II ?
- Quelle est la justification des essais dans les PVD : arguments immuno-virologiques, épidémiologiques ou politiques ?
- La méthodologie de l'essai a-t-elle été approuvée par les chercheurs locaux ? Par un comité indépendant ?
- Quelles seront les retombée sanitaires post-essai ?
- Quelle sera l'infrastructure durant l'essai et après ?
- Comment distinguer les immunisés des contaminés ?  
Quelles priorités d'accès faudrait-il ? Consentement éclairé ?
- Quel est le respect accordé aux minorités ?
- Quelles priorités d'accès faudrait-il accorder au vaccin si les essais de phases I/II portent leurs fruits ?
- Quels sont les moyens pour éviter toute discrimination à l'égard des volontaires ?
- Comment limiter les conflits d'intérêt durant l'essai ?

**ANNEXE 8 : Passage à la phase III des essais d'efficacité**

*La présente annexe est extraite du rapport final de la conférence internationale d'Abidjan les 9 et 10 avril 2001 sur le thème « développement et évaluation de candidats vaccins anti-VIH en Côte d'Ivoire ». Elle résume la communication du Dr Timothy Mastro, MD, chef de la section HIV Vaccine des Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), Atlanta, GA, USA.*

Il existe un besoin urgent de développer un vaccin anti-VIH sécuritaire et efficace pour contrôler l'épidémie globale du VIH qui se traduit par plus de 50 millions d'infections cumulées depuis à peine 20 ans. C'est seulement en réalisant, à grande échelle, des essais cliniques de phase III que l'on pourra savoir si un vaccin peut protéger les populations contre l'infection à VIH et contre le SIDA. Actuellement, les corrélations immunitaires de la protection humaine sont inconnues et la pertinence des modèles animaux dans la transmission et la protection chez les humains n'est pas claire.

Jusqu'à ce jour, plus de 80 essais vaccinaux anti-VIH de phases I et II ont été réalisés (y compris 12 essais dans des pays en développement), mais seulement un produit est passé à la phase III aux Etats-Unis et en Thaïlande. Ces deux essais de phase III évaluent des vaccins recombinants utilisant la protéine de l'enveloppe gp120 (AIDSVAX, VaxGen, Inc.). D'autres essais de phase III seront nécessaires pour identifier des vaccins anti-VIH sécuritaires et efficaces qui protègent largement contre diverses souches de VIH dans diverses populations du monde.

Confrontée à une épidémie du VIH en rapide expansion dans les années 1990, la Thaïlande s'est engagée activement dans le développement et l'évaluation de candidats vaccins anti-VIH. Six essais de phases I et II ont été réalisés de 1994 à 2000 dans les pays en développement et le premier essai de phase III a débuté en 1999.

Plusieurs leçons peuvent être tirées de l'expérience thaïlandaise. Les principaux éléments à souligner sont :

1. Un appui national fort et de haut niveau : le Premier Ministre thaïlandais a présidé le Comité National de Lutte contre le SIDA qui a démarré en 1991 et un sous-comité Vaccin anti-VIH a été mis sur pied.
2. Un plan national pour le Développement et l'évaluation de vaccins anti-VIH a été élaboré avec l'appui de l'OMS /ONUSIDA.
3. Des comités ont été créés pour évaluer les aspects éthique et scientifique des propositions.
4. Un système efficace de surveillance épidémiologique du SIDA et de suivi des cohortes a été mis en place.
5. Un environnement d'appui à la recherche sur la prévention existe déjà.
6. Plusieurs collaborations internationales ont été établies.
7. Des laboratoires et des services de gestion des données ont été renforcés.

Malgré le fait que l'Afrique abrite environ 75 % du total des 34 millions de personnes vivant avec le VIH et le VIH/SIDA, il n'y eut que deux essais vaccinaux de petite envergure de phases I et II. Des efforts doivent être accomplis pour mener dans un bref délai d'autres essais, y compris des essais d'efficacité de phase III. Un vaccin anti-VIH sécuritaire et efficace est l'un des plus grands espoirs de contrôler l'épidémie du VIH.

Critères pour les essais d'efficacité de phase III Pour un vaccin préventif contre le VIH :

- Ils devront enrôler plus de 2000 personnes séronégatives à risque pour l'infection à VIH.
- Ils utiliseront un contrôle placebo.
- Ils seront en en double aveugle.
- Les participants recevront des conseils sur la prévention du VIH et autres mesures préventives (exemple, le préservatif)
- Points à terme : l'infection à VIH
  - \* Baisse de la sévérité de l'infection /maladie.
  - \* Baisse de l'infectiosité.
  - \* Tolerance.

**ANNEXE 9 : Accessibilité future des vaccins contre le VIH/SIDA**

*La présente annexe est le résumé du rapport de la rencontre OMS/ONUSIDA qui a eu lieu à Genève les 2 et 3 octobre 2000.*

**OBJECTIFS DE LA RENCONTRE**

Ils furent annoncés par les Docteurs José Esparza et Julie Milstein respectivement coordinateurs du HVI et du groupe de travail sur l'accès aux technologies dans le domaine sanitaire du département biologie et vaccins de l'OMS. Tous deux sont membre du HTP (Health technology pharmaceuticals).

Ces objectifs sont les suivants :-

- Faire la revue des essais vaccinaux en cours avec un accent particulier sur les programmes et les politiques de recherche
- Identifier les obstacles à la mise à disposition des vaccins lorsqu'ils auront fait la preuve de leur efficacité.
- discuter des stratégies d'utilisation des vaccins , incluant les populations cibles et les estimations préliminaires à faire au préalable.
- Discuter des mesures à prendre pour combler les lacunes ou les insuffisances liées aux études et aux essais d'efficacité qui permettront d'aboutir à l'utilisation des vaccins
- Identifier les obstacles aux mécanismes de délivrance, production, distribution, fourniture, achat et financement des vaccins VIH.

Les participants à la consultation ont passé en revue toutes les questions liées aux vaccins VIH avant de se répartir en deux groupes de travail pour discuter de la demande des vaccins d'un côté et, de leur distribution de l'autre. Chaque groupe de travail devait après le point de la situation, faire des recommandations pour les actions futures.

**LES PARTICIPANTS**

La rencontre a réuni 29 experts de 10 pays. Elle a vu la participation des représentants de nombreuses structures impliquées dans la recherche des vaccins VIH dont ceux du AVAC, de l'IAVI, des CDC, du FDA, de la banque mondiale sans oublier le chercheurs des universités et centres de recherche, ainsi que ceux de l'industrie pharmaceutique.

**THEMES ABORDES**

Au titre des obstacles

- situation des candidat-vaccins et des plans liés à leur évaluation
- Identification des candidat-vaccins soumettre aux essais de phase III
- Régulation des essais de phase III
- Essais de pharmacovigilance
- stratégies d'exploitation des vaccins VIH
- Systèmes de délivrance des vaccins
- populations cibles
- Bénéfices liés à l'usage des vaccins
- Obstacles liés aux mœurs et coutumes

Au titre des obstacles liés aux moyens logistiques :

- Place des vaccins dans les plans de prévention du VIH/SIDA
- Place des communautés
- les sources de financement
- place du secteur privé

Au titre des scénarios de mise à disposition

- Revue des actions menées dans divers pays dont la Thaïlande, le Brésil, le Kenya, le Mexique, la Tanzanie, l'Espagne et les pays du sud de l'Europe.

Au titre des conclusions et recommandations :

- Estimation de la demande
- Stratégies de distribution

## RESUME DU RAPPORT

Les résultats des premiers essais de phase III sont attendus d'ici 2 à 3 ans. Aussi est-il impératif de commencer à planifier les modalités d'utilisation de ces vaccins. En absence d'information définitive sur les caractéristiques des candidat-vaccins de première génération, les propositions suivantes ont été faites :

- le vaccin doit avoir une efficacité au moins égale à 50%
- le vaccin ne doit pas coûter cher (dans l'ordre de 10 à 30 dollars par dose)
- le vaccin sera administré en plusieurs doses
- le vaccin devra être disponible en quantité illimitée.

Un vaccin avec un tel profil ne devrait pas convenir pour un usage général dans tous les pays et, il pourrait initialement avoir pour cible les populations à risque dans différentes régions en fonction de la situation épidémiologique.

Dans beaucoup de pays, les populations à inclure dans les programmes d'immunisation par les futurs vaccins VIH sont les drogués, les homosexuels des deux sexes, les professionnels du sexe, les hétérosexuels à risque ainsi que le personnel sanitaire notamment celui des structures de traitement du sang et ses dérivés. En Afrique du sud Sahara, les futurs programmes d'immunisation devront prendre en compte les populations dans des tranches d'âge beaucoup plus importantes que partout ailleurs.

L'élaboration de ces programmes doit être corrélée à une estimation rigoureuse du besoin (taille des populations cibles) et de la demande (type de population) en rapport avec ces vaccins.

Pour éviter de faux espoirs, il est nécessaire que ces vaccins devront être délivrés sur la base d'un message selon lequel ils constituent un des maillons de la chaîne de prévention de l'infection à VIH, et non comme une bouée de sauvetage magique.

La distribution initiale des vaccins VIH pourrait se faire à travers des campagnes de vaccination basée sur les expériences acquises en matière de vaccination contre d'autres maladies. Ces campagnes seront complexes et coûteuses, elles pourraient requérir la pleine participation et la collaboration de divers acteurs au sein des communautés tout comme le renforcement des infrastructures qui s'y rapportent.

Des efforts de motivation de l'industrie pharmaceutique seront nécessaires pour obtenir l'adhésion et l'engagement des firmes en faveur de ces régions. Des mécanismes de



financement devront être mis au point pour couvrir les coûts de production et de mise à disposition des vaccins. Les recherches devront en outre continuer pour développer de nouvelles générations de vaccins VIH plus efficaces, et, appropriés pour un usage en Afrique notamment.

L'accomplissement de ces objectifs nécessitera un véritable engagement politique de la part des gouvernants et des organisations internationales, matérialisé par des actions spécifiques et des allocations budgétaires consistantes. De plus, pour éviter le découragement, il sera nécessaire de recourir à un effort soutenu de collaboration entre les parties engagées dans le processus de mise à disposition des vaccins VIH.

## ANNEXE 10 : La déclaration de Nairobi



## DECLARATION DE NAIROBI

## Appel africain pour un vaccin contre le SIDA

**Nairobi, 14 juin 2000**

[illegible]

**Recomendamos** a partir del "manifiesto" de la pandemia de VIH/SIDA, que se han enriquecido en un nivel de solidaridad social y comunitaria.

Consentants que les données des 34 millions de personnes, selon ces auteurs, seraient traitées par l'UNESCO dans le cadre de son projet de loi sur la préservation de l'histoire de l'UNESCO. En fait, seules les données de la base de données de la bibliothèque de la UNESCO.

**Inquiets de constater** que l'impact du VIH/SIDA se pose au service des interventions avancées politiques et socio-économiques des dirigeants, chercheurs, décideurs, dirigeants, et sociétés de fondation, de régulation et d'autres sociétés en Afrique.

**Convainquez-vous qu'en 2006, c'est encore la VIH qui écarte le monde du développement et qui nous empêche de lutter contre le système de VIH/SIDA.**

**Désireux de contribuer à l'effort mondial pour l'élimination du sida et du paludisme, et de promouvoir la coopération, les échanges et l'innovation scientifique, sociale et économique, nous nous engageons à promouvoir la coopération scientifique internationale.**

[illegible]

Reconnais sans qu'il y ait de mise en point d'un zénon contre la VIII sont déjà en cours de quelques pays d'Europe, à deux stades de développement et d'investissement, et est réalisée sans prévision de renforcement d'infrastructures.

**Engagés à l'avance** des membres des communautés et la société civile pour une pleine participation aux décisions et à l'analyse des besoins et des ressources.

[illegible]

**Par conséquent, nous, participants**

**Prenez l'engagement d'adopter les pratiques commerciales éthiques recommandées par le SRI et de vous en faire connaître.**

**Nous engageons** à soutenir et à surmonter les tentatives de réduction des savoirs humains, l'histoire et les idées, aux niveaux national, régional et international.

[illegible]

**En appelons** ceux qui nous aident à rendre autonome les VMSIA pour qu'ils deviennent des réseaux autonomes de services VMSIA et relient à leurs experts, répartis dans le monde de la recherche d'informations et d'analyse, les utilisateurs des outils de recherche en ligne et Web. Ils ont la mission de nous aider à développer une communauté de chercheurs et de praticiens de la recherche d'informations et d'analyse, et de nous aider à développer une communauté de chercheurs et de praticiens de la recherche d'informations et d'analyse.

**Principais instrumentos** de apoio financeiro foram as seguintes: a) a concessão de doações de acordo com o plano da WVS/SID; b) a criação, em conjunto com o Instituto de Engenharia de Minas da WVS/SID, de um comitê de trabalho para a realização de projetos de pesquisa em áreas de interesse da WVS/SID; c) a realização de cursos de treinamento e capacitação de pessoal da WVS/SID e do Serviço regional de saúde.

**Prioris instantament** el sistema de Notificació, Vigilància i Conseqüència d'alguns dels seus organes, com el Comitè de Coordinació, el Comitè de Seguretat i el Comitè de Control, han estat reforçats. En tota l'atenció que es presta a SIDA (VIH), les organitzacions no governamentals internacionals, les fundacions i les empreses aïllades desenvolupen programes i iniciatives per combatre la infecció en les zones de l'Àfrica, el de l'Àfrica del sud i de l'Àfrica del nord, i de l'Àfrica del sud i de l'Àfrica del nord. El Comitè de Coordinació, el Comitè de Seguretat i el Comitè de Control, han estat reforçats. En tota l'atenció que es presta a SIDA (VIH), les organitzacions no governamentals internacionals, les fundacions i les empreses aïllades desenvolupen programes i iniciatives per combatre la infecció en les zones de l'Àfrica, el de l'Àfrica del sud i de l'Àfrica del nord, i de l'Àfrica del sud i de l'Àfrica del nord.

**Pris instantané** DMS DRUSBA, en vertu de la décision d'urgence d'urgence d'urgence de tous les membres du conseil d'administration, a été élu président de l'Assemblée générale de la société.



**ANNEXE 11 : Liste des hôpitaux et centres de recherches avec mention des vaccins expérimentaux étudiés**

Cette annexe extraite de the vaccine clinical trials facilities catalogue , 1990-2000 établi sur l'initiative d'un groupe de travail ( Pre-task Force on Research and development) du GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization) au cours du meeting commun avec le groupe de travail l'OMS ( WHO Intercluster Vaccine Research Initiative) les 4 et 5 novembre 1999 à Genève en Suisse.

| STRUCTURES                                                        | PAYS /<br>VILLE                     | APPROCHES<br>VACCINALES                                                                                                                                                                                                | ANNEE            |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Hôpital St Vincent,<br>Université de New south<br>Wales           | Sydney,<br>Australie                | •peptide V3 / VIH-1 MN<br>VLP-p24                                                                                                                                                                                      | 1997/1998        |
| ICPMR, Hôpital westmead,<br>Département<br>d'immunologie clinique | Wentworth-<br>ville en<br>Australie |                                                                                                                                                                                                                        |                  |
| Mc Gill Aids centre,<br>hôpital général de Montréal               | Québec<br>Canada                    | •Vaxsyn : gp160 /VIH-1 III B                                                                                                                                                                                           | 1998             |
| Hôpital saint Antoine                                             | Paris France                        | •Primo-vaccination (1)<br>rappel (2)<br>(1) rgp160<br>(2) rgp120 soluble                                                                                                                                               | 1991             |
| Université de Paris, CHU<br>Cochin                                | Paris, France                       | •Primo-vaccination (1)<br>rappel (2)<br>(1) MN/LAI rgp 160. ;(2) V3<br>MN peptide linéaire<br>•Primo-Vaccin (1) rappel (2)<br>(1) ALVAC-VIH ( vCP 205)<br>(2) p 24 E- V3 MN                                            | 1995<br><br>1999 |
| Institut Pasteur                                                  | Paris / France                      | •Primo-Vaccination (1)<br>rappel (2)<br>(1)ALVAC-VIH (vCP125) ;<br>(2) MN / LAI rgp 160<br>•Primo-vaccination (1) rappel<br>(1)vCP exprimant la gp 160 ;<br>(2) deux rappels de protéines<br>recombinantes d'enveloppe | 1995<br><br>1996 |
| Université Pierre et Marie<br>Curie                               | Paris / France                      | •Tat toxoid.                                                                                                                                                                                                           | 1998             |
| Université de Munich                                              | Allemagne                           | •Vaxsyn : rgp160 essais de<br>VIH-1 III B                                                                                                                                                                              | 1996             |
| Hanover Medical School                                            | Allemagne                           | •Idiotyp anti-CD4                                                                                                                                                                                                      | 1999             |
| Université de Rome, La<br>Sapienza                                | Italie                              | •rgp160                                                                                                                                                                                                                | 1997             |
| IRCCS Hospital Maggiore<br>et l'université d'état de<br>Milan     | Italie                              | •Tat toxoid                                                                                                                                                                                                            | 1998             |

|                                                                           |                       |                                                     |            |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------|------------|
| Service de santé municipale                                               | Amsterdam<br>Pays-Bas | •p17/p 24 : essais de Ty (VLP p24)                  | 1996       |
| Laboratoire central<br>Netherlands Red Cross<br>Blood Transfusion Service | Pays-Bas              | •p17 p24 : essais de Ty (VLP p24)                   | 1997       |
| Soder Hospital                                                            | Stockholm<br>Suède    | •rgp 160                                            | 1996       |
| Institut Karolinska                                                       | Stockholm<br>Suède    | •rgp 160                                            | 1998/1999  |
| Hôpital Universitaire de<br>Genève                                        | Suisse                | •Essais env 2-3 ( SF2)                              | 1991       |
| Institut d'immunologie et<br>allergologie de Bern                         | Suisse                | •HLA- A2 ; épitopes<br>d'ancrage des CTL + TT       | 1996       |
| Saint Mary's Hospital<br>Medical<br>School                                | Londres<br>Angleterre | •Ty p24 (VLP p24)                                   | 1993 /1997 |
| Albert Einstein college of<br>Medicine                                    | New-york<br>USA       | • V3 Conjugué à PPD.                                | 1994/1995  |
| Case Western Reserve<br>University                                        | Ohio<br>USA           | •Peptide recombinant F46<br>Couple à 2.4 DNP Ficoll | 1994       |

|                                                                      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                            |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Duke University Medical<br>center                                    | Durham/USA        | •Peptide de Synthèse de<br>l'enveloppe C4 -V3                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1998                                                       |
| Georges Washington<br>University Medical center                      | Washington<br>USA | Vaccin sous-unité : p17,<br>HGP30                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1991/1995                                                  |
| Georgetown University<br>School of<br>Medicine                       | Washington<br>VSA | •rgp160                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1992                                                       |
| Henry M. Jackson<br>Foundation                                       | Rockville,<br>USA | •rgp160                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -                                                          |
| John Hopkins University<br>School<br>Of hygiene and public<br>Health | Baltimore<br>USA  | •Primo-vaccination (1)<br>rappel (2)<br>(1)vaccin exprimant<br>l'enveloppe de VIH-1<br>(2) protéines d'enveloppe<br>purifiée<br>•Primo-vaccination (1)<br>rappel (2)<br>(1)protéines d'enveloppe<br>purifiés (rgp120 ISF2,<br>rgp 160 III B, rgp120 MN,<br>rgp 120 I III - B)<br>(2)ALVAC exprimant gp 160<br>MN/rgp 120 SF2 | 1992/1998<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>1993/1998 |
| NIH Bethesda                                                         | USA               | •rgp160 et p24<br>•Remune ( gp120, virus<br>inactivé HZ321)                                                                                                                                                                                                                                                                  | -                                                          |

|                                           |                 |                                                                                                                           |      |
|-------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| New England Medical center                | Boston USA      | •Primo-vaccination (1)<br>rappel (2)<br>(1)HIVAC-1 ;<br>(2)Baculovirus exprimant la gp160/LAI contre sous-unité gp160 LAI | 1995 |
| New-york University Medical Centre        | New-york USA    | •Vaxsyn ( rgp160 VIH-1 IIIB                                                                                               | 1996 |
| Northwestern University Medical School    | Chicago/USA     | •Remune (gp120 virus inactif, HZ321)                                                                                      | 1999 |
| Université Rockefeller                    | New-york USA    | •rgp120 ( MN et SF2                                                                                                       | 1995 |
| Saint Louis University school of Medicine | Saint Louis USA | •Vaccine exprimant la gp160                                                                                               | 1995 |
|                                           |                 | •rgp 120 / MN et IIIB                                                                                                     | 1996 |
|                                           |                 | •rgp 120 / LAI                                                                                                            | 1994 |
|                                           |                 | •rgp 120                                                                                                                  | 1996 |
|                                           |                 | •rgp 120 MN                                                                                                               | 1994 |
|                                           |                 | •Primo-vaccination (1)<br>rappel (2)<br>(1)ALVAC (2) rgp 120<br>rgp160+ alum, deoxycholate                                | 1998 |
|                                           |                 | •Primo-vaccination(1)<br>rappel (2)<br>(2) rgp160 (2) rgp120                                                              | 1999 |
|                                           |                 |                                                                                                                           |      |
| Hôpital Général de San Francisco          | USA             | •HGP-30-KLH+alum                                                                                                          | 1992 |
|                                           |                 | •gp120/SF2, env SF2 + MF59                                                                                                | 1995 |
|                                           |                 | •rgp120/SF2 + MTP-PE                                                                                                      | 1994 |

|                                              |                  |                                                                           |           |
|----------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Stanford University center for AIDS Research | USA              | •Vaxsyn (rgp 160)                                                         | -         |
| University Arkansas                          | Little Rock USA  | •rgp 160 ( NL4-3 ) et rgp120                                              | 1999      |
| Université du Maryland                       | Baltimore, USA   | •rgp160                                                                   | 1997      |
| University of North Carolina                 | Chapel hill, USA | •rgp 120/MN                                                               | 1996      |
| Université de Pennsylvanie                   | Philadelphie USA | •ADN contenant les gènes <i>Env</i> et <i>rev</i>                         | 1998      |
| Université de Rochester                      | New-york USA     | •Vaxsyn (rgp160)                                                          | 1994      |
|                                              |                  | •Vaccine rgp 160 +/- rappels (gp 160 purifié)                             | 1991/1993 |
|                                              |                  | •Canaypox exprimant de multiples gènes du VIH-1 avec ou suivi par rgp 120 | 1997      |
|                                              |                  | •Env 2-3 + MF 59+/- MTP-PE                                                | 1996      |
|                                              |                  | •rgp120 et peptide V3                                                     | 1998      |

|                                                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                          |
|--------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Université de Floride du sud                     | Tampa/ USA        | •ADN                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1998                                                     |
| Université du Texas; M.D. Anderson cancer center | Houston USA       | •Vaxsyn rgp 160                                                                                                                                                                                                                                                                    | -                                                        |
| Université de Washington                         | Seattle USA       | •Primo-vaccination (1)<br>rappel (2)<br>(1) vaccine rgp160<br>(2)VaxSyn (rgp160)<br>•rgp 160 (HIVAC-1°)<br>•Primo-vaccination(1)<br>rappel(2)<br>(1)vaccine-rgp160/LAI<br>(2)rgp120/SF2, gp120/LAI,<br>gp120 / MN ou gp160/MN                                                      | 1994<br><br>1991<br>1998                                 |
| Vanderbilt University Medical Center             | Nashville USA     | •rgp120 / MN<br>•rgp120 + MF 59 +/- MTP-PE<br>•Primo-vaccination (1)<br>rappel (2)<br>(1) HIVAC-1° (2) rgp160<br>•Primo-vaccination (1)<br>rappel (2)<br>HIVAC-1° (2) rgp160<br>(vaxsyn)<br>•Primo-vaccination (1)<br>rappel (2)<br>(1)vaccine-rgp160<br>(2) HIVAC-1°<br>•HIVAC 1° | 1995<br>1996<br><br>1994<br><br>1992<br><br>1993<br>1992 |
| Veterans Administration Medical Center           | New-york USA      | •ALVAC gp160/MN<br>et/ou rgp120/ SF2<br>•rgp120/MN ou rgp 160 MN<br>associé à un rappel de<br>canoripox<br>rgp120/ SF2                                                                                                                                                             | 1998<br>1997                                             |
| WRAIR                                            | Rockville USA     | •rgp160<br>•gp160 clonée.<br>•rgp160 ou rgp120                                                                                                                                                                                                                                     | 1994<br>1991<br>1997                                     |
| Ministère de la santé publique                   | Beijing Chine     | •Peptide de synthèse (B, MN)                                                                                                                                                                                                                                                       | 1997                                                     |
| Centro de ingenieria genetica y Biotechnologia   | La Havane Cuba    | •peptides V3                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1999                                                     |
| Chulalongkon University                          | Bangkok Thaïlande | •rgp120/MN                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1997                                                     |
| Mahidol University                               | Bangkok Thaïlande | •Remune (gp120, virus<br>motivé HZ321)                                                                                                                                                                                                                                             | 1998                                                     |

**ANNEXE 12 : Liste des vaccins expérimentaux conçus depuis le début de la recherche**

Cette annexe est extraite de « The Jordan report 2000, accelerated development of vaccines » édité par le NIAID / NIH.

| Candidat-vaccin                           | Système d'expression<br>méthodes de production | VIH                         | Adjuvants                                                                                                        |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Subunits:</b>                          |                                                |                             |                                                                                                                  |
| rgp160                                    | Vaccinia/Mammalian cell                        | MN/BRU, MN/LAI,<br>MN/LAI-2 | alum, IFA,<br>polyphosphazene                                                                                    |
| rgp160 (VaxSyn TM)                        | Baculovirus/Insect cell                        | LAI                         | ± alum                                                                                                           |
| rgp160                                    | Vaccinia/Monkey kidney cell                    | IIIB (LAI)                  | alum + DOC                                                                                                       |
| rgp160                                    | Vaccinia/Monkey kidney cell                    | MN                          | alum + DOC                                                                                                       |
| rgp160                                    | Vaccinia/Mammalian cell                        | LAV (IIIB)                  | IFA, ISA724                                                                                                      |
| rgp160                                    | Vaccinia/Mammalian cell                        | LAI                         | Oil/water, 3-deacyl PCT-C 37 monophosphoryl lipid A                                                              |
| rgp160                                    | Baculovirus/Insect cell                        | MN, Thai Clade E            | alum                                                                                                             |
| rgp160, Oligomeric                        | Vaccinia/Mammalian cell                        | II IIIB (LAI)               | alum, MPL, IFA, MPL-AF, PCT-SA,M 39-43 RIBI, polyphosphazene, proteosomes, liposomes, emulsomes, cholera toxin B |
| rgp120 Bivalent Clade (AIDSVAX TM)        | Chinese hamster ovary cell                     | MN, GNE8                    | alum                                                                                                             |
| rgp120 Bivalent Clade B B/E (AIDSVAX TM)1 | Chinese hamster ovary cell                     | MN, A244                    | alum and/or QS-21                                                                                                |
| rgp120                                    | Chinese hamster ovary cell                     | MN GM-CSF                   | none, alum and/or QS-21, GM-CSF                                                                                  |
| rgp120 Bivalent Clade B/E                 | Chinese hamster ovary cell                     | SF-2, CM235                 | MF59                                                                                                             |
| rgp120                                    | Chinese hamster ovary cell                     | CM235 (Thai Clade E)        | MF59                                                                                                             |
| rgp120                                    | Chinese hamster ovary cell                     | SF2                         | Alum, MPL, liposome-encapsulated MPL with alum, MF59 ± MTP-PE, SAF-2 ± MDP                                       |
| rgp120                                    | Chinese hamster ovary cell                     | W61D                        | QS21 + MPL, alum; ± "emulsion"                                                                                   |
| rgp120                                    | Chinese hamster ovary cell                     | US4                         |                                                                                                                  |
| rgp120 (Env 2-3)                          | Yeast                                          | SF2                         | MF59 ± MTP-PE                                                                                                    |
| rgp120                                    | Chinese hamster ovary cell                     | IIIB (LAI)                  | alum                                                                                                             |
| rgp120                                    | Baculovirus/Insect cell                        | LAI                         | Oil/water, 3-deacyl monophosphoryl Lipid A                                                                       |
| rp24                                      | Yeast                                          | SF2                         | MF59                                                                                                             |
| rp24                                      | Baculovirus/Insect cell                        | LAI                         | alum                                                                                                             |
| RRT                                       | Recombination                                  |                             | cholera toxin                                                                                                    |
| RT-VCG                                    | <i>E. coli</i> plasmid/ <i>Vibrio</i>          | LAI                         | <i>V. cholera</i> ghosts (VCG)                                                                                   |



|                                                             |                                                                                  |                                         |                                                           |   |     |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---|-----|
| Tat, chemically (toxoid)                                    |                                                                                  | <i>cholera</i><br>Carboxymethylated tat | ISA 51                                                    |   |     |
| <b>DNA</b>                                                  |                                                                                  |                                         |                                                           |   |     |
| Env (gp160), rev DNA (APL 400-003; GeneVaxTM)               | Plasmid                                                                          | MN                                      | bupivacaine; injection                                    | ± | jet |
| gag + pol DNA (APL 400-047, GeneVaxTM)                      | Plasmid                                                                          | HXB2                                    | bupivacaine; injection                                    | ± | jet |
| gp160, nef ± rev ± tat DNA                                  | Plasmid                                                                          | LAI                                     |                                                           |   |     |
| gag DNA                                                     | Plasmid                                                                          | Primary HIV optimized sequence          |                                                           |   |     |
| gp120 DNA                                                   | Plasmid                                                                          | SF2, CM235 (Thai E), US4 (B)            | ± gene gun                                                |   |     |
| gp160, gp140, gp120 DNA                                     | Plasmid                                                                          | ADA                                     | ± gene gun                                                |   |     |
| gp160 DNA                                                   | Plasmid                                                                          | IIIB                                    | alpha 25 dihydroxy-<br>holecalciferol                     |   |     |
| gp120 DNA                                                   | Plasmid                                                                          | LAI                                     | ± gene gun                                                |   |     |
| env (gp160)-rev DNA                                         | Plasmid                                                                          | IIIB                                    | MPL-A, QS-21,<br>mannan-coated diC14-amidine,<br>ubenimex |   |     |
| gp 120 DNA                                                  | Plasmid                                                                          | JR-FL, HXB2, SP5, SP6                   | Bal, ± gene gun                                           |   |     |
| gp 120 DNA                                                  | Plasmid                                                                          |                                         | bupivacaine, cardiotoxin                                  |   |     |
| gp120 or rev-gp160 DNA                                      | Plasmid                                                                          | MN, LAI                                 | ± gene gun                                                |   |     |
| <b>Peptides</b>                                             |                                                                                  |                                         |                                                           |   |     |
| V3-T helper epitope peptides (PCLUS 3-18 MN, PCLUS 6-18 MN) | Synthetic chimeric                                                               | MN                                      | IFA                                                       |   |     |
| V3 sequences in single Peptide (TAB9)                       | Recombinant <i>E. coli</i>                                                       | BRVA, JY1, R150, RF, MN, LAI            | Montanide-ISA720                                          |   |     |
| C4-V3 peptides (TISP10 MN(A)) EV91                          | Synthetic chimeric                                                               | MN, RF, CAN0, EV91                      | IFA                                                       |   |     |
| p17-KLH (HGP-30WTM)                                         | Synthetic p17 peptide coupled to Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH) carrier protein | SF2                                     | alum                                                      |   |     |
| p24-V3 peptide, linear monomeric (CLTB-36)                  | Synthetic chimeric                                                               | LAI (p24), MN (V3)                      | alum or QS21                                              |   |     |
| V3-MAPS, octameric, monovalent (SynvacTM)                   | Synthetic                                                                        | MN                                      | alum                                                      |   |     |
| V3-MAPS, octameric, multivalent                             | Synthetic                                                                        | 15 strains/5 clades                     | alum                                                      |   |     |
| V3-MAPS, microparticulate, monovalent                       | Synthetic                                                                        | MN                                      | microparticulate                                          |   |     |
| V3 linear peptide                                           | Synthetic                                                                        | MN                                      | alum or IFA                                               |   |     |
| V3 peptide (RP400c)                                         | Synthetic                                                                        | MN                                      | alum                                                      |   |     |

|                                                                  |                                                             |                               |                                                               |                              |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------|
| V3-PPD, monovalent                                               | V3 peptide coupled to 5 strains PPD                         |                               |                                                               |                              |
| V3-Toxin A                                                       | V3 peptide coupled to <i>Pseudomonas aeruginosa</i> toxin A | MN                            | none                                                          |                              |
| V3 peptide coupled to <i>Mycobacterium</i> protein               | Synthetic                                                   | MN                            | 10K                                                           | <i>Mycobacterium</i> protein |
| V3 PND, p18 CTL epitopes, Th epitopes                            | Synthetic peptides                                          | LAV (LAI)                     | ISA724                                                        |                              |
| gag-lipopeptide (P34541b)                                        | Synthetic                                                   | LAI                           | lipopeptide                                                   |                              |
| gag-lipopeptide lipopeptides + nef (2), gag (2) and V3 peptides  | Synthetic                                                   | LAI                           | QS21                                                          |                              |
| gag, pol and nef (2) peptides + tetanus toxoid peptide (LIPO-6T) | Synthetic                                                   | LAI                           | none                                                          |                              |
| pol-tetanus toxoid polypeptide (CY2301)                          | Synthetic                                                   | Multiple                      | lipopeptide                                                   |                              |
| gp120, gp41, gag p7 peptides                                     | Synthetic                                                   |                               | embedded in proteosomal granules; ISA724                      |                              |
| V3-HA                                                            | Recombinant baculovirus                                     | MN                            | Influenza virus haemagglutinin (HA) alum, IFA                 |                              |
| V3 loop-T helper epitope peptides, conformationally constrained  | Synthetic                                                   |                               |                                                               |                              |
| V3-CD4 binding site-gag peptides, Multicomponent (VC1)           | Synthetic                                                   | IIIB, Thai A, Thai B, CFA LAI |                                                               |                              |
| CD4 Binding domain peptomer                                      | Synthetic, conformationally constrained                     | MN                            | alum                                                          |                              |
| gp120-derived multiple chain peptide                             | Synthetic chimeric                                          | Clade B consensus             | CFA/IFA                                                       |                              |
| gp41 Katanger epitope- Hepatitis B virus surface antigen         | Recombinant pastoris                                        | Pichia LAI                    | Hepatitis B virus surface antigen                             |                              |
| p24-hsp70 fusion protein                                         | Recombination                                               | LAI                           | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> heat shock Protein (hsp) 70 |                              |

**Peptides:**

|                                                          |                                                                                         |                                      |                                            |  |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|--|
| p24 23-mer peptides                                      | Synthetic                                                                               | Conserved sequence across clades A-G | CFA                                        |  |
| V3/gag peptide                                           | Synthetic                                                                               |                                      |                                            |  |
| gp160, gp120, gp41, p24, p17 peptides (NFU.Ac. HIV[JMI]) | HIV-1/Mammalian cell treated with detergent, formaldehyde, ultracentrifugation, acetone | GB8                                  |                                            |  |
| gag, pol, vpu, nef, rev, tat multiple CTL epitope        | Synthetic chimeric                                                                      |                                      | Lotion applied to skin or mucous membranes |  |



|                                                              |                                                                  |                             |  |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--|
| protease and pol and nef epitopes (vCP 1551)                 | canarypox                                                        |                             |  |
| ALVAC-HIV env, gag, protease and pol and nef Epitopes        | Attenuated recombina                                             | canarypox Clade A           |  |
| BCG-HIV-1 env peptides                                       | Recombinant Bacillus Calmette-Guerin                             | LAI                         |  |
| BCG-HIV-1                                                    | Recombinant Bacillus Calmette-Guerin                             | LAI                         |  |
| BCG-V3                                                       | Recombinant Bacillus Calmette-Guerin                             | LAI                         |  |
| BCG-V3 (rBCG-THA13)                                          | Recombinant Bacillus Calmette-Guerin                             | Japanese consensus, Clade E |  |
| Brucella abortus-V3                                          | RBrucella abortus-V3                                             | MN                          |  |
| Fowlpox-HIV gag, prot, pol                                   | Recombinant Fowlpox                                              |                             |  |
| Influenza HIV-1 V3                                           | Recombinant influenza virus                                      | LAI                         |  |
| Influenza gp41 Brucella Katinger epitope                     | Recombinant influenza                                            | LAI                         |  |
| Lactococcus-HIV-1-V3 peptide                                 | Fusion of V3 peptides to TT fragment C in Lactococcus lactis     | MN                          |  |
| Lactococcus HIV-1 peptides                                   | Recombinant L casei or                                           |                             |  |
| Listeria monocytogenes HIV-1 gag                             | Recombinant Listeria monocytogenes                               | LAI                         |  |
| Mengovirus-HIV-1-nef                                         | Recombinant mengovirus (attenuated M16 murine strain)            | multiple                    |  |
| Mengovirus-HIV-1 V3, C4 peptides                             | Recombinant attenuated Mengovirus                                | MN                          |  |
| Modified vaccinia Ankara (MVA)-HIV gag + multiple epitopes   | Recombinant vaccinia Ankara                                      | Modified Clade A            |  |
| Moloney murine leukemia virus-HIV-1 env, rev                 | Recombinant Moloney murine leukemia virus                        | LAI                         |  |
| Poliovirus-HIV-1                                             | Recombinant poliovirus                                           | LAI                         |  |
| Poliovirus-HIV-1 envelope Peptides                           | Recombinant poliovirus                                           | LAI                         |  |
| Poliovirus-HIV-1 env, gag or pol minireplicons, Encapsidated | Recombinant poliovirus                                           | LAI                         |  |
| Rhinovirus-HIV-1 V3, V4 peptides                             | Recombinant human rhinovirus (HRV14)                             | multiple                    |  |
| Salmonella-HIV-1 gp120 (VVG203)                              | Recombinant attenuated Salmonella typhi (CVD 908 vaccine strain) | LAI                         |  |
| Salmonella-HIV-1 gp120, p24, nef                             | Recombinant attenuated Salmonella typhi (CVD 908 vaccine strain) | LAI, MN                     |  |

|                                                                                         |      |                                                                       |                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Salmonella-HIV-1 peptide                                                                | V3   | Recombinant attenuated Salmonella typhimurium, aroA strain            | LAI                |
| Semliki forest virus-HIV-1 envelope (gp120 and p160)                                    |      | Recombinant Semliki forest                                            | LAI                |
| <b>Recombinant live vector</b>                                                          |      |                                                                       |                    |
| Vaccinia-HIV-1 gp 140                                                                   |      | Recombinant vaccinia                                                  | 23 isolates        |
| Vaccinia-HIV-1 gag, pol (TBC-3B)                                                        | env, | Recombinant vaccinia                                                  | LAI                |
| Vaccinia-gp 160 (HIVAC-1eTM)                                                            |      | Recombinant vaccinia                                                  | LAV-1 (LAI)        |
| Vaccinia-gp 160                                                                         |      | Recombinant vaccinia                                                  | LAV (IIIB)         |
| Vaccinia-HIV-1 gag, pol** (NYVAC)                                                       | env, | Attenuated recombinant vaccinia                                       | LAI, MN            |
| Venezuelan equine encephalitis virus-HIV-1 matrix/capsid coding domain of gag           |      | Recombinant Venezuelan equine encephalitis virus Replicons            | HXB2               |
| Venezuelan equine encephalitis virus-HIV-1 matrix/capsid coding domain of gag           |      | Recombinant attenuated Venezuelan equine encephalitis virus replicons | Clade C            |
| Venezuelan equine encephalitis virus-HIV-1 env, gag, pol replicons                      |      | Recombinant Venezuelan equine encephalitis virus Replicons            | Clade C            |
| Vesicular stomatitis virus- HIV-1 gp 160                                                |      | Recombinant vesicular stomatitis virus                                | 89.6               |
| <b>Cellular:</b>                                                                        |      |                                                                       |                    |
| Autologous, allogeneic Cells pulsed with HIV antigens                                   |      | Cells pulsed with rgp160 MN, gag and env peptides                     | MN                 |
| Moloney murine leukemia virus-HIV-1 env, rev vector transduced autologous fibroblasts   |      | Recombinant Moloney murine leukemia virus/ Transduction               | LAI                |
| Disrupted autologous HIV+ PBMC & plasma (DROVAC)                                        |      | Disruption of PBMC; plasma containing virions                         | Clade B            |
| Autologous CD8+ cells, killed after in vitro culture with HIV-1                         |      | Cells fixed and irradiated                                            | LAV (IIIB)         |
| Autologous cells, killed after in vitro infection with recombinant vaccinia-HIV-1 gp160 |      | Recombinant HIV-1 gp160 and irradiated vaccinia-HIV-1 gp160           | LAV (IIIB) (vv25). |

Sendai virus envelope-derived adjuvant (SDE)

|                                                                                                   |                                                                               |                          |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------|
| Autologous lymphocytes, killed after in vitro infection with recombinant and vaccinia-HIV-1 gp160 | B Recombinant HIV-1 gp 160 (vv25). Cells fixed and irradiated                 | vaccinia- LAV (IIIB)     |         |
| CD4 as immunogen                                                                                  |                                                                               |                          |         |
| rCD4                                                                                              | Recombinant protein                                                           |                          | IFA     |
| - anti-idiotypic approach                                                                         |                                                                               |                          |         |
| Anti-gp 120 (C39)                                                                                 | Murine monoclonal antibody                                                    |                          | SAF-M   |
| Plant produced                                                                                    |                                                                               |                          |         |
| Alfalfa mosaic virus-HIV-1 V3                                                                     | Recombinant mosaic virus/plants                                               | alfalfa MN virus/tobacco | CFA/IFA |
| Cowpea mosaic virus-HIV-1 gp41 (Kennedy epitope)                                                  | Recombinant mosaic virus/plants                                               | cowpea                   | LAI     |
| Cowpea mosaic virus-HIV-1 env peptides                                                            | Recombinant mosaic virus/plants                                               | cowpea                   |         |
| Live attenuated                                                                                   |                                                                               |                          |         |
| Live, attenuated HIV                                                                              | Mutations and deletions                                                       | Multiple                 |         |
|                                                                                                   | Insertion of ganciclovir susceptibility gene into HIV-1, deletion of nef gene | Multiple                 |         |
| Live, inactivatable attenuated HIV-1                                                              |                                                                               |                          |         |
| Live, attenuated Simian/Human Immunodeficiency Virus (SHIV)                                       | Recombination, mutation, deletion                                             | Multiple (SHIV)          |         |

| TRIAL# | SPONSOR;<br>MANUFACTURER | START DATE | SITES (NO.) | VACCINE | ANTIGEN | CLADE | COMMENT |
|--------|--------------------------|------------|-------------|---------|---------|-------|---------|
|--------|--------------------------|------------|-------------|---------|---------|-------|---------|

|          |        |          |                      |             |       |     |                              |
|----------|--------|----------|----------------------|-------------|-------|-----|------------------------------|
| Mar 2003 | ASG.ch | Mar 1999 | Thailand (17)        | AID-NGA D-1 | gp120 | B-E | Results expected July or 2nd |
| Mar 2003 | ASG.ch | Jun 1998 | US, PR, GAN, NL (51) | AID-NGA D-1 | gp120 | E   | Results July 2nd             |

|            |                         |          |                                                 |                               |                                           |   |                                     |
|------------|-------------------------|----------|-------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|---|-------------------------------------|
| IRVING 023 | NIAD,<br>Awards Program | Dec 2000 | USCID                                           | AMAC WCF 152,<br>AIDSWAX 1111 | ext. pag. fol<br>+ CTL episodes<br>ppl 20 | B | 2m app. ex. vac. line + repl. boost |
| IRVING 025 | NIAD,<br>Awards Program | Jun 2000 | Donat. Item,<br>Timothy and Telogo,<br>Peru (S) | AMAC WCF 152,<br>AIDSWAX 1111 | ext. pag. fol<br>+ CTL episodes<br>ppl 20 | B | 2m app. ex. vac. line + repl. boost |

|         |                          |          |        |                                      |                                            |        |                                                               |
|---------|--------------------------|----------|--------|--------------------------------------|--------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------|
| ENV 005 | ENV 3002<br>Cuba, Chile  | Apr 2002 | UK (2) | DNA HIVA<br>HVA HIVC                 | arg+25 CTL epitopes<br>arg+25 CTL epitopes | A<br>A | DNA vaccine + MVA boost                                       |
| ENV 005 | NAID<br>Austria, Morocco | Dec 1997 | US (4) | ADAC VCP205 + VCP052 +<br>ADSKAN 011 | env arg for<br>gp120                       | B<br>B | Chimpanzee vaccine + gp120 boost<br>in babies of HIV+ mothers |

| Ref      | Product             | Year     | Country    | Antigen                                              | Adjuvant                                                                                       | Response | Notes                                                              |
|----------|---------------------|----------|------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------|
| 04-0022  | NIH-AVIG-Vial       | Nov 2002 | US (I)     | ARC-HINTXNA1000-0-AP                                 | cut +<br>pgg, pof, pof                                                                         | A/B      | Dose response & breadth of responses to different adjuvants        |
| N.A.     | HT-B-2111           | Jul 2002 | Ireland    | GTU-Net DNA                                          | pgf                                                                                            | B        |                                                                    |
| IV-135   | WEAR-Aventis        | Jul 2002 | US (I)     | ADNAC VCP205                                         | cut, pgg, pof                                                                                  | B        | Responses to vaccines delivered to skin, muscle or dendritic cells |
| IVTN-001 | NIAD-GSK            | Feb 2002 | US (I)     | Netfar fusion protein + gp120                        | Net Tat and gp120                                                                              | B        | Net Tat + gp120 in AS-2A adjuvant                                  |
| IAV-001  | IAV-EWI-HIT         | Feb 2002 | Kenya (I)  | MVA-HIV                                              | pgg + 25 CTL epitopes                                                                          | A        | Single dosage                                                      |
| IVTN-009 | NIAD-Aventis        | Dec 2001 | US (II)    | ADNAC VCP152                                         | cut, pgg, pof +<br>CTL epitopes                                                                | B        | Dose response                                                      |
| IAV-005  | IAV-MIB-101         | Oct 2001 | UK (I)     | MVA-HIV                                              | pgg + 25 CTL epitopes                                                                          | A        | MVA based adjuvants (estimated) confer with DNA (IAV-001)          |
| AV-12    | ANBS-Aventis        | May 2001 | France (I) | LIPO-IT lipopeptide                                  | Gag, Pol, Nef +<br>IT CD4 epitopes                                                             | B        | New generation lipopeptide with IT CD4 epitope                     |
| IAV-003  | IAV-MIB-101         | Mar 2001 | UK (I)     | MVA-HIV                                              | pgg + 25 CTL epitopes                                                                          | A        | Single dosage                                                      |
| IAV-002  | IAV-EWI-Galen       | Feb 2001 | Kenya (I)  | DNA-HIV                                              | pgg + 25 CTL epitopes                                                                          | A        | Dose response                                                      |
| 04-0020  | NIH-AVIG-Vial       | Jun 2001 | US (I)     | ARC1902 DNA                                          | pgg, pof                                                                                       | B        | Dose response                                                      |
| IAV-001  | IAV-MIB-101a        | Aug 2000 | UK (I)     | DNA-HIV                                              | pgg + 25 CTL epitopes                                                                          | A        | Dose response                                                      |
| AVIG-038 | NIAD-Aventis        | Mar 2000 | US (I)     | ADNAC VCP205                                         | cut, pgg, pof                                                                                  | C        | Exhaustion of memory response                                      |
| N.A.     | Merck               | 2000     | US         | pgg DNA                                              | pgg                                                                                            | B        | Dose response                                                      |
| N.A.     | Merck               | 2000     | US         | MIREAS Adenovirus-5                                  | pgg                                                                                            | B        | Dose response                                                      |
| AVIG-027 | NIAD-Aventis/Vaccin | Nov 1999 | US (I)     | ADNAC VCP205 + gp120                                 | cut, pgg, pof<br>gp120                                                                         | B/B      | Responses to vaccines delivered to multiple immunization routes    |
| AVIG-10  | ANBS-Aventis        | Mar 1999 | France (I) | ADNAC VCP152 +<br>LIPO-ST or LIPO-GT<br>lipopeptides | cut, pgg, pof +<br>CTL epitopes;<br>Gag, Pol, Nef epitopes<br>IT CD4 epitope<br>(LIPO-GT only) | B/B      | Carriers + lipopeptide vaccines alone or in combination            |
| IBV-033  | Studies             | Oct 1997 | US (I)     | PolyEthyleneimine                                    | cut                                                                                            | A/B      | Dose response, combination of cross class responses                |

| N.A.    | Strain Name<br>Antigen Variant | Q1-Q2 2003 | Thailand (1)           | ADAC VCP1521 +<br>AD8VAX 10E | env,<br>gag, pol,<br>gpl20                             | E-1<br>17<br>1A-E | Phase III and<br>Clinical proof + gp120 boost                           |
|---------|--------------------------------|------------|------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| HTN 015 | NAID: AEL                      | Jan 2003   | US (3)                 | PGAZ152 DNA                  | gag, p. env, gp<br>120, gp24                           | 13                | Phase I/II trial<br>Dose response                                       |
| HTN 018 | NAID: 1pimmune                 | Q1 2003    | US (2),<br>DRCongo (1) | HP HIV-100 DNA               | CTL epitopes from<br>Gag, Pol, Vif, Nef<br>Rev and Tat | 13                | Phase I/II trial<br>Evaluation of responses to 21 conserved<br>epitopes |
| LAI 000 | LAI-KAT1383<br>Cdr1a101        | Q1 2003    | Uganda (1)             | DNA: HIVA:<br>HVA: HIVA      | gag +25 CTL epitopes<br>gag +25 CTL epitopes           | A                 | Phase I/II trial<br>DNA vaccine + MVA boost                             |
| LAI 000 | LAI-KAT1383<br>Cdr1a101        | Q1 2003    | UK (1), Kenya (1)      | DNA: HIVA:<br>HVA: HIVA      | gag +25 CTL epitopes<br>gag +25 CTL epitopes           | A                 | Phase I/II trial<br>DNA vaccine + MVA boost                             |

ANRS: Agence Nationale de Recherche sur le SIDA; AVEG: AIDS Vaccine Evaluation Group; Avenir: Avenir Pasteur; CAN: Canada; CTL: cellular T-lymphocyte; GSK: GlaxoSmithKline; HVTN: HIV Vaccine Field Network; IDT: Implication Desk on Tropical Gambit; KAVI: Kerman AIDS Vaccine Initiative; MoH: Ministry of Health (Thailand); MRC: UK Medical Research Council; NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; NL: Netherlands; PACTG: Pediatric AIDS Clinical Trials Group; PR: Puerto Rico; St. Jude: St. Jude's Children's Hospital; TH: Thailand; TMOID: US: United States; UVI: Uganda Virus Research Institute; VRC: Vaccine Research Center; WRAIR: Walter Reed Army Institute of Research

## ANNEXE 14 : A propos de AIDSVAX®

Cette annexe est un résumé des informations récoltées sur le site de la firme VaxGen, concepteur de AIDSVAX®.

<http://www.vaxgen.com>

### DESCRIPTION DE AIDSVAX®

AIDSVAX® est le nom de marque désignant les candidat-vaccins préventifs conçus par la firme VAXGEN. Ces candidat-vaccins contiennent des protéines recombinantes de synthèse (gp120) obtenues au niveau de l'enveloppe du VIH.

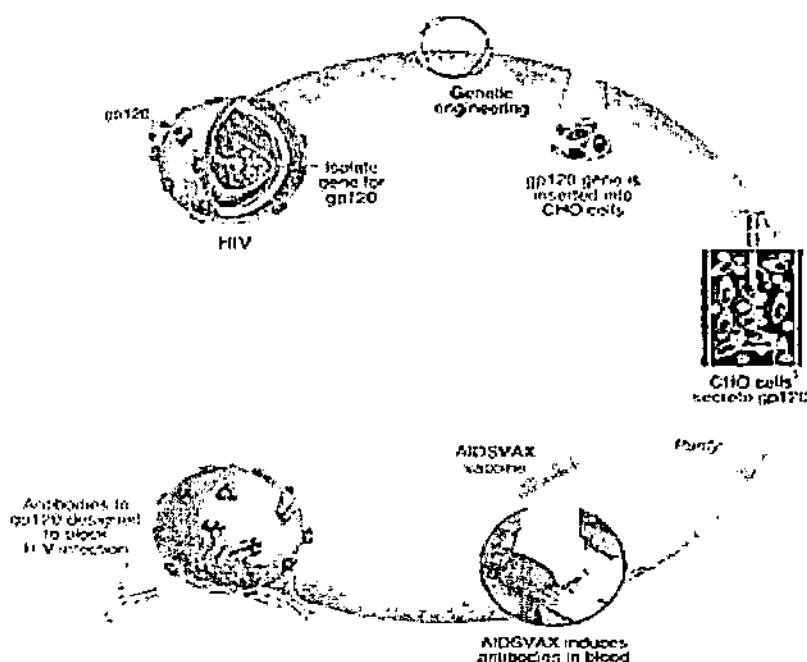
Il s'agit de vaccins bivalents composés de copies de la protéine gp120 obtenue par génie génétique. Ils visent le blocage de l'interaction entre le VIH et les sites de fixation se trouvant sur les cellules CD4+ du système immunitaire. Une fois injecté dans l'organisme, le vaccin est sensé stimuler le système immunitaire pour qu'il produise des anticorps contre le virus de sorte que le sujet ayant été vacciné soit protégé contre l'infection à VIH.

Ce sont des vaccins préventifs, donc pas adaptés aux personnes déjà infectées par le VIH.

Les candidat-vaccins AIDSVAX sont dirigés contre cinq sous-types de VIH, à savoir A, C, D (prédominant en Asie et en Amérique du sud), E (prédominant en Europe), B (prédominant en Europe et en Amérique du Nord).

Ils sont identifiés comme suit : AIDSVAX B/B et AIDSVAX B/E.

Leur conception utilise la technologie ADN. La gp120 est clonée à partir des cellules ovariennes de hamster Chinois. La figure qui suit illustre les différentes étapes de cette conception.





## LES ETUDES SUR LE CHIMPANZE

Dans un premier test, les chimpanzés furent préalablement vaccinés avec une préparation de gp120 protégeant contre une souche particulière de VIH. Ces animaux ainsi que ceux ayant reçu un placebo reçurent par la suite de fortes doses de VIH vivants issus de la même souche que ceux de la première préparation. Tous les chimpanzés vaccinés furent protégés.

Le second test a consisté à administrer aux animaux une autre souche de VIH significativement différente de la première. Le résultat fut le même : les chimpanzés vaccinés furent protégés, les autres furent infectés.

Les deux études furent dirigées par Phillip Berman, Ph.D. (VaxGen's Senior Vice President of Research and Development).

L'importance de ces travaux fut soulignée par le Dr. Jorg Eichberg qui les compara avec à 17 autres travaux du même type. On en avait conclu que seule la gp120 utilisée aujourd'hui dans la conception de AIDSVAX® protégeait réellement les chimpanzés (cette gp120 était produite par la firme Genentech).

## LES ETUDES DE PHASE I ET II

Les études de phases I et II ont mis en évidence l'innocuité et l'immunogénicité des candidat-vaccins AIDSVAX® vis à vis de diverses souches de VIH.

Deux séries d'essais de phase I et II furent conduits.

Dans un premier temps l'innocuité fut évaluée et confirmée par les travaux de Genentech. L'immunogénicité fut mise en évidence ensuite par la mise en évidence d'anticorps chez les volontaires. Les tests de laboratoires indiquèrent que ces anticorps étaient dirigés contre les souches de VIH contenues dans AIDSVAX®.

Dans un second temps on reformula AIDSVAX® en intégrant la gp120 de deux souches de VIH pour obtenir les bivalents AIDSVAX B/B et AIDSVAX B/E. Ils furent testés aux USA et en Thaïlande. L'innocuité de ces nouvelles versions fut confirmée et la présence d'une réponse immunitaire significative et de qualité fut mise en évidence.

## LES ETUDES DE PHASE III

Ces essais d'efficacité de phase III ont été conduits dans plusieurs sites d'Amérique du nord, d'Europe de l'Ouest, d'Australie et de Thaïlande. Leurs objectifs sont multiples, et doivent fournir les données utiles à l'exploitation du candidat-vaccin comme vaccin préventif de l'infection à VIH.

De façon spécifique, ils ont pour but :

- de confirmer l'immunogénicité
- d'objectiver la réduction de la charge virale
- d'observer les mécanismes immunitaires de protection

Les participants à ces essais recevront une dose de vaccin au début de l'étude puis une autre à la fin des 1<sup>ier</sup> et 6<sup>ième</sup> mois. Une injection de rappel sera administrée aux 12<sup>ième</sup>, 18<sup>ième</sup>, 24<sup>ième</sup> et 30<sup>ième</sup> mois. Les participants seront repartis au hasard en deux groupes devant recevoir AIDSVAX® ou un placebo, sans qu'ils ne soient informés. Tous seront suivis pendant au moins 36 mois et, subiront des tests de dépistage tous les six mois.

Leur recrutement s'est fait sur la base de critères éthiques et scientifiques

Au plan de l'éthique, consentement éclairé, engagement à passer un test pour confirmer qu'ils comprennent leur engagement envers cette étude, qu'ils sont aptes à recevoir positivement les mesures de counselling au sujet de la réduction des risques de transmission du VIH ainsi que les mises en garde contre toute interprétation de leur participation à l'étude comme étant une protection contre l'infection.

A plan scientifique, les critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis. Ce sont :

Critères d'inclusion :

- être séronégatif pour le VIH
- avoir entre 18 et 40 ans
- consentir à un suivi de 36 mois
- utiliser une méthode contraceptive efficace comportant une barrière
- être un homme homosexuel
- avoir eu des relations anales au cours des 12 derniers mois (exception faite des homosexuels ayant une relation monogame stable avec un partenaire séronégatif depuis plus de 12 mois)

critères d'exclusion :

- utilisateurs de drogues injectables au cours des trois dernières années
- utilisateurs d'une prophylaxie post-exposition dans les 30 jours précédant le début de l'étude
- antécédents de maladies immunosuppressives ou d'autres maladies graves
- traitement antérieur par immunomodulateurs ou vaccin anti-VIH
- traitement par immunoglobuline ou n'importe quel vaccin dans les 14 jours, ou un vaccin vivant atténué dans les 30 jours
- essai d'un traitement expérimental dans les 30 jours précédant l'étude.

|                                 | North America/Europe                                      | Thailand                      |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Participants</b>             | 5,400                                                     | 2,500                         |
| <b>Began Enrollment</b>         | June 1998                                                 | March 1999                    |
| <b>Completed Enrollment</b>     | October 1999                                              | August 2000                   |
| <b>Clinics</b>                  | U.S., 54<br>Canada, 3<br>Puerto Rico, 1<br>Netherlands, 1 | Bangkok, 17                   |
| <b>Volunteers</b>               | 5,100 gay men<br>300 women                                | 2,500 injection<br>drug users |
| <b>Trial Length</b>             | 36 months                                                 | 36 months                     |
| <b>Primary Results Expected</b> | First quarter 2003                                        | Fourth quarter 2003           |

**VaxGen Annonce les premiers résultats des études de phase III de AIDSVAX®**

BRISBANE, Calif., Feb 24, 2003 /PRNewswire-FirstCall via COMTEX/ -- VaxGen, Inc. (Nasdaq: VXGN) today announced initial results from the first of its three-year, multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trials of AIDSVAX (rgp120) to prevent HIV infection.

The study did not show a statistically significant reduction of HIV infection within the study population as a whole, which was the primary endpoint of the trial. However, the study did show a statistically significant reduction of HIV infection in certain vaccinated groups. Protection appeared to correlate with the higher level of vaccine-induced neutralizing antibodies observed in these groups, according to Michael Para, M.D., a principal investigator in the study.

The initial results reported in this news release are subject to additional analysis. A more detailed analysis is expected to be presented at the Keystone Symposia on HIV, March 29 to April 4. The full results of the trial will be reviewed with the U.S. Food and Drug Administration (FDA) over the coming months.

The results presented here are based on trial volunteers who received at least the primary course of three injections of either vaccine or placebo. Recognizing the limitations of subgroup analyses, the separate analysis of efficacy in subgroups was pre-specified in the statistical analysis plan. The statistical analysis plan was reviewed in advance by the FDA and its suggestions were incorporated prior to unblinding of the data.

- The reduction of infection among the entire sample of volunteers, including all racial groups, was 3.8% (p-value = 0.76; n = 5,009).
- There were 67% fewer HIV infections among ethnic minorities, other than Hispanic individuals, who received vaccine compared to placebo recipients (p-value <0.01; n = 498).
- There were 78% fewer HIV infections among black volunteers who received vaccine compared to placebo recipients (p-value <0.02; n = 314).

Although the subgroup sample sizes were relatively small compared to the entire study sample, the results are statistically significant. With regard to ethnic minorities in the trial, there is less than a 1% possibility that the observed difference in infection rates could have occurred by chance. There is less than a 2% possibility that the observed difference in infection rates among black volunteers could have occurred by chance. In addition to the results in those receiving three doses, the reduction in infection in individuals who received at least one dose of vaccine or placebo were similar and also statistically significant. This analysis is known as "intent-to-treat".

Trial data indicate that black and Asian volunteers appeared to produce higher levels of antibodies against HIV. White and Hispanic volunteers appeared to develop consistently lower levels of protective antibodies following vaccination. VaxGen intends to conduct additional analyses to confirm if there was a direct correlation between the level of antibodies and the prevention of infection.

The results also indicate that AIDSVAX is well tolerated and has a high safety profile. Vaccine recipients had a slightly higher rate of pain, swelling and tenderness at the injection site compared to placebo recipients.

"We intend to continue development of this vaccine through licensure, including additional studies as necessary, for use in groups in which the vaccine demonstrated a significant

reduction in infection," said Lance K. Gordon, Ph.D., chief executive officer of VaxGen. "In parallel, we will continue our work on the vaccine to make it more broadly effective."

An independent Data and Safety Monitoring Board (DSMB) consisting of prominent scientists, researchers, ethicists and a biostatistician oversaw the trial. "VaxGen's conduct of this trial lived up to the highest standards of scientific integrity," said Walter R. Dowdle, Ph.D., Chairman of the DSMB and former deputy director of the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Dowdle is one of several independent researchers who have taken part in reviewing the trial data. The CDC participated in the statistical analysis, and the resulting data were reviewed by Dowdle and four independent clinical researchers: Donald Burke, M.D., from the Johns Hopkins School of Public Health; Neil Flynn, M.D., M.P.H. from the University of California at Davis; Donald Forthal, M.D., from the University of California at Irvine; and Michael Para, M.D., from Ohio State College of Medicine.

AIDSVAX is composed of a recombinant form of the protein (gp120) on the surface of HIV and is produced in mammalian cell culture. It includes two HIV subtype B antigens: MN and GNE8. The candidate vaccine cannot cause HIV infection since it contains no genetic material from the virus. Made through recombinant DNA technology, it contains non-infectious, genetically engineered proteins (rgp120) that mimic proteins on the surface of two strains of HIV subtype B. This subtype is prevalent in North America, Europe, Australia, Japan and Puerto Rico.

"Thanks to the dedication of thousands of trial volunteers, who are the real heroes here, we have gained extraordinary new insight into how to prevent HIV," said VaxGen President and co-founder Donald P. Francis, M.D., D.Sc. "We also owe a debt of gratitude to the investigators and their staff for their commitment to the project. The results from this groundbreaking effort will provide new insights into HIV and hopefully pave the way to ever more effective vaccines."

#### About the AIDSVAX B/B Phase III Trial

VaxGen's randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial was designed in consultation with the FDA to test AIDSVAX B/B for safety and protective efficacy against the sexual transmission of HIV. The study volunteers included 5,108 men who have sex with men and 309 at-risk women, all of whom were meant to be HIV negative when they joined the trial. During the 36-month trial, a total of seven injections were administered at months 0, 1, 6, 12, 18, 24 and 30. The ratio of vaccine to placebo recipients was 2:1.

The trial was conducted in the United States, Canada, Puerto Rico and the Netherlands. Trial volunteers received regular counseling to avoid risks that could lead to HIV infection and were advised to assume that they may have received a placebo and that the vaccine might not be effective. A separate CDC study indicated that volunteers did not increase their risk behavior, and VaxGen's preliminary analysis of the trial data indicates that risk behavior was reduced in both the placebo and vaccine groups.

"If licensed, this vaccine could be an important tool to help prevent HIV infection, but it should not be considered a substitute for other risk-reducing practices," Dowdle said. "HIV prevention programs will continue to be very important."

VaxGen is nearing completion of its Phase III trial in Thailand, testing a formulation of AIDSVAX designed to protect against HIV subtypes B and E, and expects to announce results of that trial in the second half of 2003. Subtype E is prevalent in Southeast and East Asia and the Central African Republic. Unlike the AIDSVAX B/B trial, which tested the vaccine against sexual transmission of the virus, the trial in Thailand is testing the vaccine against infection acquired by injection drug use.

VaxGen is also in an early stage of developing a vaccine against HIV subtype C, prevalent in Sub-Saharan Africa, India and China. The company is committed to developing increasingly effective formulations of AIDSVAX that target all HIV subtypes.

AIDSVAX B/B Trial Statistics

Number of volunteers to complete three immunizations: 5,009

Placebo recipients: 1,679

AIDSVAX B/B recipients: 3,330

White volunteers: 4,185

Hispanic volunteers: 326

Non-white volunteers (Black, Asian, Other): 498

Black volunteers: 314

Annual study infection rate 2.7%

Approximate Efficacy (after at least 3 primary doses)

All volunteers: 3.8% (p-value = 0.76;

confidence interval: -23% to 24%)

Non-white volunteers: 67% (p-value < 0.01;

confidence interval: 30% to 84%)

Black volunteers: 78% (p-value < 0.02;

confidence interval: 29% to 93%)

## ANNEXE 15 : Sites Web traitant de la recherche des vaccins contre le VIH/SIDA

- **AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC)**  
[www.avac.org](http://www.avac.org)
- **Agence nationale de recherche sur le SIDA (ANRS)**  
[//igs-server.cnrs-mrs.fr/anrs/](http://igs-server.cnrs-mrs.fr/anrs/)
- **American Foundation for AIDS Research (amfar)**  
[www.amfar.org/td](http://www.amfar.org/td)
- **AIDS Clinical Trials Information Service (ACTIS) / AIDS Info**  
[www.actis.org](http://www.actis.org)  
[www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov)
- **Aventis Pasteur**  
[www.aventis.com/us/rnd/aids.html](http://www.aventis.com/us/rnd/aids.html)
- **African AIDS Vaccine Program (AAVP)**  
[www.who.int/entity/vaccine\\_research/diseases/hiv/aavp/en](http://www.who.int/entity/vaccine_research/diseases/hiv/aavp/en)
- **Agence mondiale pour les vaccins et la vaccination**  
[www.vaccinealliance.org](http://www.vaccinealliance.org)
- **Banque Mondiale**  
[www.worldbank.org/aidsecon/vacc/](http://www.worldbank.org/aidsecon/vacc/)
- **Centre d'informations de l'université de Californie, San Francisco (UCSF)**  
<http://hivinsite.ucsf.edu/>
- **Centers for Diseases Control (CDC)**  
[www.cdc.gov/hiv/vaccine/](http://www.cdc.gov/hiv/vaccine/)
- **Capital Area Vaccine Effort**  
[www.aidsvaccine.org/index.html](http://www.aidsvaccine.org/index.html)
- **Cent Gardes**  
[www.centgardes.com](http://www.centgardes.com)
- **European Vaccine Effort Against HIV/AIDS (EuroVac)**  
[www.eurovac.net](http://www.eurovac.net)
- **Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation (EGPAF)**  
[www.pcd aids.org](http://www.pcd aids.org)
- **Family Health International (FHI)**  
[www.fhi.org/en/aids/hivnet/hivnet.html](http://www.fhi.org/en/aids/hivnet/hivnet.html)
- **Fonds Global de Lutte contre le SIDA la Tuberculose et le Paludisme**  
[www.globalfundatm.org](http://www.globalfundatm.org)
- **GAIA VACCINE**  
[www.gaiavaccine.org](http://www.gaiavaccine.org)
- **HIV Vaccine Trials Network (HVTN)**  
[www.hvtn.org](http://www.hvtn.org)
- **International AIDS Vaccine Initiative (IAVI)**  
[www.iavi.org](http://www.iavi.org)  
[www.iavi.org/trialsdb](http://www.iavi.org/trialsdb)
- **International AIDS Economic Network (IAEN)**  
[www.iaen.org/vaccine/index.php](http://www.iaen.org/vaccine/index.php)
- **Los Alamos National Laboratory (LANL)**  
<http://hiv-web.lanl.gov/>
- **National Institut of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Division of AIDS (DAIDS)**  
[www.niaid.nih.gov/daids/vaccine](http://www.niaid.nih.gov/daids/vaccine)
- **Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**  
[www.who.int/hiv/en/](http://www.who.int/hiv/en/)  
[www.who.int/entity/vaccine\\_research/](http://www.who.int/entity/vaccine_research/)
- **Programme commun des nations unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA)**  
[www.unaids.org](http://www.unaids.org)
- **Réseau Africain de Recherche sur le SIDA (RARS)**  
[www.refer.sn/rars.htm](http://www.refer.sn/rars.htm)
- **Réseau Canadien des lois sur le VIH/SIDA-VaccinsVIH**  
[www.aidslaw.ca/maincontent/issues/vaccines](http://www.aidslaw.ca/maincontent/issues/vaccines)
- **South African AIDS Vaccine Initiative (SAAVI)**  
[www.saa vi.org.za/](http://www.saa vi.org.za/)
- **The Body**  
[www.thebody.com/treat/vaccines.html](http://www.thebody.com/treat/vaccines.html)
- **VAXGEN**  
[www.vaxgen.com](http://www.vaxgen.com)
- **WHO-UNAIDS HIV Vaccine Initiative (HVI)**  
[www.who.int/HIV-vaccines](http://www.who.int/HIV-vaccines)
- **Walter Reed Army Institut Research (WRAR)**  
<http://WRair-www.army.mil/>  
[www.hivresearch.org](http://www.hivresearch.org)

**ANNEXE 16 : Dates importantes retenir (de 1981 à 2002)****1981**

- ☞ Description des premiers cas de VIH/SIDA.

**1983**

- ☞ Isolation du vih-1.

**1984**

- ☞ Début de l'évaluation pré clinique des concepts vaccinaux a base de gp160.

**1985**

- ☞ Début de l'évaluation pré clinique du concept de primo-vaccination/rappel.

**1986**

- ☞ Découverte du vih-2.
- ☞ DANIEL ZAGURY expérimente sur lui-même une préparation vaccinale à base de gp160.

**1987**

- ☞ Début aux usa des premiers essais cliniques de phase1 d'un candidat-vaccin préventif contre le VIH (gp160).
- ☞ Début de l'évaluation pré clinique des concepts vaccinaux a base de gp120.

**1988**

- ☞ Début de l'évaluation pré clinique de l'approche a base d'ADN.
- ☞ Début de l'évaluation clinique de candidats vaccins utilisant le concept de primo- vaccination/rappel.

**1989**

- ☞ Début de l'évaluation pré clinique des vecteurs canarypox ALVAC.

**1990**

- ☞ Mise en évidence des possibilités de protéger les singes contre le VIH.

**1991**

- ☞ Début de l'évaluation clinique des approches vaccinales a base de gp120.
- ☞ L'OMS identifie 14 PVD pour abriter des sites d'évaluation des vaccins VIH.

**1992**

- ☞ La mise au point d'un vaccin VIH devient une priorité pour le gouvernement thaïlandais.
- ☞ RON DESROSIERS démontre la possibilité d'obtenir une protection des singes contre un VIH ayant subi une délétion du gène nef.

**1993**

- ☞ Début de l'évaluation clinique des concepts vaccinaux à base de cananypox ALVAC.
- ☞ Début du premier essai clinique dans un PVD (la chine).
- ☞ Lancement du plan national de recherche vaccinale VIH en thaïlandais.

1994

- Mise en évidence de l'infection des bébés singe ayant reçus des doses d'un candidat-vaccin VIH atténué.
- L'absence et les hésitations liées à la conduite des essais de phase III fait proposer des essais intermédiaires de taille moyenne (phase I/II) pour faire avancer la recherche.

1995

- Création de VAXGEN.
- L'équipe du Pr. ROBERT GALLO fait la lumière sur l'importance des chemokines et leur intérêt pour la recherche des vaccins VIH.

1996

- Conférence de Vancouver avec les premiers grands débats sur l'urgence de la mise au point des vaccins VIH.
- Début des essais de phase I/II d'un candidat-vaccin thérapeutique basé sur l'enveloppe du vih-1.

1997

- Le président américain Bill Clinton lance le défi de la mise au point d'un vaccin VIH en 2007.

1998

- Début des essais de phase III du candidat-vaccin *AIDSVAX B/B* aux USA.
- La contribution financière annuelle de la EGPAF s'élève à 6,5 millions de Dollars.

1999

- Début des essais de phase III du candidat-vaccin *AIDSVAX B/E* en Thaïlande.
- Début en Ouganda du premier essai clinique d'un candidat-vaccin VIH en Afrique (phase I/II).

2000

- Quinze pays africains s'engagent à apporter au AAVP une contribution financière annuelle de 50000 dollars.
- Publication du document de guidance de l'ONUSIDA sur les considérations éthiques liées à la recherche des vaccins contre le VIH/SIDA.

2001

- La déclaration d'engagement de l'ONU recommande l'augmentation des investissements et l'accélération de la recherche des vaccins contre le VIH/SIDA.
- Début au Kenya du premier essai clinique d'un candidat-vaccin spécifique d'un sous-type de VIH prédominant en Afrique.

2002

- Le forum économique mondial initie des débats sur le thème de la délivrance des vaccins VIH.
- Découverte des « défensines » et leur rôle dans le blocage de la réplication du VIH.
- Le premier forum du AAVP se tient à Capetown en Afrique du sud.



## **FICHE SIGNALETIQUE**

**NOM** : Cisse

**PRENOMS** : Bazoumana Ibrahima

**TITRE DE LA THESE** : Infection à VIH/SIDA : le point sur la recherche vaccinale

**ANNEE** : 2003

**PAYS** : Mali

**VILLE DE SOUTENANCE** : Bamako

**LIEU DE DEPOT** : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie ( FMPOS)

**RESUME** : 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 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 que envisagé n'est encore disponible mais on estime que 60 à 80 essais cliniques de phase I et II ont été réalisés à travers le monde, portant sur un nombre assez important de candidat-vaccins dont un seul ( le bivalent AIDSVAX B/B et B/E ) a déjà subi les essais d'efficacité de phase III. 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 recherche publique et privée, leur industrie pharmaceutique. La part des PVD dans cette recherche reste encore insignifiante.

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 posées. Elle nécessite en outre des efforts de collaboration et de coordination des activités à l'échelle mondiale.

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.

**MOTS CLES** : VIH, candidat-vaccins, BPF, BPC, BPL, éthique, essais cliniques

## LE SERMENT DE GALIEN

Je jure , en présence des maîtres de la faculté , des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique , ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur , mais aussi les règles de l'honneur , de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

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

Que les hommes m'accorde 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**