



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES

2018

THESE n° 100

THESE

pour le **DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
présentée et soutenue publiquement le 14 septembre 2018
par

Mme ACHOURI Imène

TITRE DE LA THESE

Infection à VIH : Prise en charge actuelle et perspectives de recherche

JURY

Pr GOUTELLE Sylvain - Maître de conférence universitaire - praticien
hospitalier - UCBL

Pr MORFIN SHERPA Florence - Professeur des Universités - Praticien
Hospitalier des disciplines pharmaceutiques

Mme FROBERT BLOUIN Emilie : Maître de conférences des universités -
Praticien hospitalier - UCBL

Mme SEGHIERI Sara – Pharmacienne Qualité – Boehringer Ingelheim
(Anciennement MERIAL)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Directeur : Mme Carole Charles Mérieux BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON

- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-
CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE**

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET
MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)

Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)

Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)

Madame Christelle MACHON (AHU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)

Madame Françoise FALSON (Pr)

Monsieur Hatem FESSI (Pr)

Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)

Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)

Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)

Monsieur Damien SALMON (AHU)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU – PH)

Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)

Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE
PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)

Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET
ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS
MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)

Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)

Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE,
PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)

Madame Léa PAYEN (PU-PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)

Monsieur Daniel BENZONI (Pr)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST) Madame Corinne
FEUTRIER (MCU-PAST)

Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)

Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)

Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)

Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)

Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)

Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)

Madame Florence MORFIN (PU – PH)

Monsieur Didier BLAHA (MCU)

Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)

Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)

Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)

Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)

Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)

Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements
pédagogiques**

Madame Emilie BLOND

Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Sophie ASSANT 85ème section

Monsieur Benoit BESTGEN 85ème section

Madame Marine CROZE 86ème section

Madame Mylène HONORAT MEYER 85ème section

Abréviations des titres

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

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 des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury :

- **A mon président de thèse,**

M. Sylvain GOUTELLE

Pour m’avoir fait l’honneur d’accepter la présidence de ma thèse

Soyez assuré de mon grand respect et de ma profonde reconnaissance.

- **A ma directrice de thèse,**

Mme Florence MORFIN SHERPA

Pour avoir accepté la direction de cette thèse. Pour votre disponibilité, vos conseils, et vos connaissances partagées.

Soyez assurée de ma plus sincère gratitude.

- **Au jury,**

Mme Emilie FROBERT BLOUIN

Pour avoir accepté de participer à ce jury, pour votre investissement et votre bienveillance.

Sara SEGHIERI

Pour ton soutien et ta présence tout au long de ce beau périple. Pour avoir accepté d’intégrer le jury et porté de l’intérêt à ma thèse

A ma famille,

- **A mes parents**

Pour votre amour et votre soutien inconditionnel. Pour votre éducation irréprochable. Je vous dois tout. MERCI !

- **A ma sœur, à mes frères**

Pour votre soutien, et pour notre grande complicité.

- **A mes grands-parents,**
Pour votre amour et votre constante implication dans ma vie. Pour votre soutien et votre affection sans limites.
- **A mes tantes et oncles,**
Pour votre présence et votre soutien à toutes les étapes de ma vie.
- **A mes cousines,**
Pour l'amitié qui nous lie, pour nos délires, pour nos fous rires.
- **Aux Samri-Cheurfa**
Pour votre dévouement et votre présence en toute circonstance.
- **A mes proches partis trop tôt.**
Que Dieu vous accueille dans son vaste Paradis. Reposez en paix.

A mes amis,

Pour m'avoir supporté et soutenu durant toutes ces années, pour nos délires, pour tous les bons moments passés ensemble.

Abréviations et Acronymes

- **3TC** : Lamivudine
- **ABC** : Abacavir
- **Ad** : Adénovirus
- **ADCC** : Cytotoxicité à médiation Cellulaire Dépendante des Anticorps
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **ADVIH** : Autotest de dépistage au VIH
- **AES** : Accident d'exposition au sang
- **ANRS** : Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales)
- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé
- **ARN** : Acide ribonucléique
- **ARV**: Antirétroviraux
- **ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- **ATV**: Atazanavir
- **AZT** : Zidovudine
- **ATZ** : Atazanavir
- **BIC** : Bictegravir
- **CCR5** : C-C chemokine Receptor type 5
- **CD**: Cluster of Differentiation
- **CDC** : Centers for Disease Control and prevention
- **CEGIDD** : Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic
- **COBI** : Cobicistat
- **CRF** : Formes Recombinantes Circulantes
- **CTL** : Lymphocytes Cytotoxiques
- **CVP** : Charge virale plasmatique
- **CXCR4** : C-X-C chemokine Receptor type 4
- **d4T** : Stavudine
- **DASRI** : Déchets d'Activités de Soins à risques Infectieux

- **ddl** : Didanosine
- **DRV** : Darunavir
- **DTG** : Dolutégravir
- **Env** : Enveloppe
- **EFV** : Efavirenz
- **ELISA** : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
- **ETV** : Etravirine
- **EVG** : Elvitégravir
- **FNUAP** : United Nations Fund for Population Activities / Fonds des Nations unies pour la population
- **Fos-APV** : Fosamprenavir
- **FTC** : Emtricitabine
- **Gp** : Glycoprotéine
- **HSH** : Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes
- **HTLV** : Human T-Lymphotropic Virus
- **IAVI** : Initiative Internationale pour un Vaccin contre le SIDA
- **IDV** : Indinavir
- **IF** : Inhibiteurs de la Fusion
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IL** : Interleukine
- **INF** : Interféron
- **INI** : Inhibiteurs de l'Intégrase
- **INNTI** : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
- **INTI** : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
- **IP** : Inhibiteur de protéase
- **IP/r** : Inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir
- **IST** : Infection sexuellement transmissible
- **ITT** : Intention de Traiter
- **LAV** : Lymphadenopathy Associated Virus LPV : Lopinavir
- **LPV** : Lopinavir
- **mITT** : Intention de traiter modifié
- **MVA** : Virus d'Ankara Modifié non pathogène
- **MVC** : Maraviroc

- **NFS** : Numération-formule sanguine
- **NVP** : Névirapine
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **OIT** : Organisation Internationale du Travail
- **ONUSIDA** : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida
- **PCR** : Polymerase Chain Reaction
- **PNN** : Polynucléaires neutrophiles
- **PNUD** : Programme des Nations Unis pour le Développement
- **PNUCID** : Programme des Nations unies pour le contrôle international des drogues
- **PP** : Per-Protocole
- **PPE** : Prophylaxie Post-Exposition
- **PrEP** : Prophylaxie Pré-Exposition
- **PTME** : Prévention de la transmission mère-enfant
- **PVVIH** : Personnes vivant avec le VIH
- **/r** : Ritonavir à faible dose
- **RT** : Reverse Transcriptase
- **RTV** : Ritonavir
- **RVG** : Raltégravir
- **SIDA** : Syndrome de l'ImmunoDéficiency humaine Acquis
- **SIV** : Simian Immunodeficiency Virus
- **SQV** : Saquinavir
- **T-20** : Enfuvirtide
- **TAF** : Ténofovir Alafénamide
- **TAR** : Traitement Antirétroviral
- **TDF** : Ténofovir disoproxil
- **TDR** : Test de Diagnostic Rapide
- **TI** : Transcriptase Inverse
- **TMC 25** : Rilpivirine
- **TME** : Transmission mère-enfant
- **TPV** : Tipranavir

- **UNESCO** : United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization / Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture
- **UNICEF** : United Nations International Children's Emergency Fund / Fonds des Nations unies pour l'enfance
- **VHB** : Virus de l'hépatite B
- **VHC** : Virus de l'hépatite C
- **VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

Table des matières

Sommaire

Serment de Galien	11
Remerciements	12
Abréviations et Acronymes	14
Table des matières.....	18
Liste des figures.....	23
Liste des tableaux.....	25
Introduction Générale	26
Partie 1 : Généralités sur le VIH, de sa description à sa réplication.....	27
Chapitre I : Introduction au VIH et épidémiologie	27
1. Introduction : découverte du VIH	27
2. Situation épidémiologique	30
2.1. Personnes vivant avec le VIH	32
2.2. Nouvelles infections à VIH.....	34
2.3. Décès liés au sida	35
2.4. Personnes vivant avec le VIH qui ont accès à la thérapie antirétrovirale ...	36
3. Epidémiologie du SIDA en France	39
Chapitre II : Description du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	40
1. Classification des rétrovirus	40
1.1. Les oncovirus à ARN :.....	40
1.2. Les lentivirus :	41
1.3. Les spumavirus :	41
2. Structure du VIH.....	41
2.1. Le core viral	42
2.2. L'enveloppe virale	43

2.3. Le génome viral	43
3. Particularité du VIH : sa variabilité	46
3.1. VIH de type 1.....	46
3.2. VIH de type 2.....	47
Chapitre III : Cycle de réplication du VIH	48
1. Cellules cibles de l'infection par le VIH : Lymphocytes CD4+	48
2. Les étapes de réplication du VIH.....	49
2.1. Reconnaissance et fixation du virus.....	50
2.2. La fusion, la pénétration et la décapsidation.....	51
2.3. Transcription inverse	51
2.4. Intégration de l'ADN	52
2.5. Transcription.....	52
2.6. Synthèse de protéines virales (traduction).....	52
2.7. Maturation, assemblage et bourgeonnement	52
Partie 2 : Description de la maladie, dépistage et ARV	54
Chapitre I : Evolution de l'infection, modes de transmission et moyen de dépistage.....	54
1. Evolution naturelle de l'infection à VIH jusqu'au stade SIDA	54
1.1. Primo-infection	54
1.2. Phase asymptomatique.....	55
1.3. Phase symptomatique mineure	56
1.4. Stade SIDA	57
2. Classification officielle des stades de l'infection à VIH.....	58
2.1. Classification CDC	58
2.2. Classification selon l'OMS.....	62
3. Les modes de transmission du VIH	64
3.1. La transmission par voie sexuelle.....	65

3.2.	La transmission par voie sanguine.....	66
3.3.	La transmission materno-fœtale.....	67
Chapitre II : Techniques de dépistage et suivi des personnes infectées par le VIH.....		68
1.	Test de dépistage utilisant une technique « ELISA 4 ^e génération »	68
1.1.	Test ELISA 4 ^e génération	69
1.2.	Tests de diagnostic rapide TRD.....	71
1.3.	Cas des Autotest VIH	72
1.	Tests de confirmation.....	74
1.1.	Test Western blot.....	74
1.2.	Tests «immunoblot»	74
2.	PCR qualitative : diagnostic direct.....	75
3.	PCR Quantitative : suivi de la charge virale	76
4.	Tests de résistance aux antirétroviraux	76
Chapitre III : Thérapeutique actuelle par les Antirétroviraux.....		79
1.	Mécanisme d'action des antirétroviraux (ARV).....	79
1.1.	Inhibiteurs d'entrée	82
1.2.	Inhibiteurs de fusion	82
1.3.	Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse	83
1.4.	Inhibiteurs de l'intégrase	85
1.5.	Inhibiteurs de protéase (IP).....	85
2.	Les associations d'antirétroviraux en une seule molécule	86
3.	Traitement antirétroviral standard.....	88
3.1.	Stratégies thérapeutiques selon OMS	88
3.2.	Choix du traitement de première ligne de l'infection à VIH - OMS 2015	89
3.3.	Choix du traitement de deuxième ligne de l'infection à VIH - OMS 2015	90

3.4.	Choix du traitement de troisième ligne de l'infection à VIH - OMS 2015	90
4.	Autres recommandations de l'OMS.....	90
4.1.	Prophylaxie préexposition (PrEP) à l'intention du partenaire négatif pour le VIH.....	90
4.2.	Prophylaxie post-exposition du VIH (PPE) du VIH.....	91
4.3.	Élimination de la transmission mère-enfant du VIH (TME).....	91
Partie 3 : Etat d'avancement et perspectives de recherche.....		93
Chapitre I : Avancement et objectifs de la lutte mondiale.....		93
1.	Introduction.....	93
2.	La prévention : Arme de lutte.....	101
2.1.	Le dépistage du VIH.....	101
2.2.	La prévention de la transmission du VIH par voie sexuelle.....	101
2.3.	La prévention de la transmission du VIH par voie sanguine.....	102
2.4.	La prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant.....	102
Chapitre II : La recherche vaccinale.....		103
1.	Principe de la vaccination.....	103
2.	VIH et vaccination.....	104
2.1.	Les candidats vaccins de l'ANRS.....	104
2.2.	Les types de vaccins prophylactiques de L'ANRS.....	105
2.3.	Vaccin thérapeutique de L'ANRS.....	107
3.	Vaccins expérimentaux ayant atteint la phase III.....	107
3.1.	Les essais AidsVax : 1997-2002 :.....	108
3.2.	Les essais Step et Phambili : 2005-2007.....	109
3.3.	L'essai RV144 (Thai trial) : 2003-2009.....	111
3.4.	L'essai HVTN505 : 2009- 2013.....	116
4.	Vaccins expérimentaux en développement.....	119
4.1.	L'essai HVTN 702.....	119

4.2.	HVTN 705/HPX2008 : L'étude Imbokodo	122
4.3.	Autres essais en cours	124
5.	Obstacles à la mise au point d'un vaccin préventif.....	129
5.1.	La variabilité génétique du VIH	129
5.2.	Stratégie d'échappement viral au système immunitaire	130
5.3.	Difficulté à identifier les Corrélats immunologiques de protection	130
5.4.	Sites génétiques masqués difficilement accessibles	131
5.5.	Le déficit des modèles animaux précliniques appropriés	131
Chapitre III : Immunothérapie non spécifique de l'infection par le VIH		132
1.	L'interleukine 2.....	133
2.	L'interleukine 7.....	139
3.	Autres axes de recherche.....	141
3.1.	Instaurer un traitement précoce.....	141
3.2.	Alléger le nombre de molécules thérapeutiques	141
3.3.	Alléger le traitement (Diminuer la fréquence de prise médicamenteuse) 141	
3.4.	Comprendre les patients contrôleurs du VIH	142
4.	Autres thérapeutiques émergentes.....	143
4.1.	Les anticorps monoclonaux intracellulaires	143
4.2.	Ibalizumab	143
4.3.	L'anticorps monoclonal PRO 140	144
4.4.	ARV à action prolongée	145
CONCLUSIONS		147
Bibliographie		150
Résumé		168

Liste des figures

Figure 1 : F. Barré-Sinoussi, L. Montagnier, W. Rozenbaum, J.C. Chermann et F. Brun-Vezinet (de gauche à droite)	28
Figure 2 : Nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde.....	32
Figure 3 : Répartition des personnes atteintes de VIH dans le monde.....	34
Figure 4 : Nombre de nouvelles infections à VIH à travers le monde.....	34
Figure 5 : Nombre de décès liés au SIDA dans le monde.....	35
Figure 6 : Relation entre l'accès à une thérapie antirétrovirale et le nombre de décès lié au SIDA.....	36
Figure 7 : Nombre de personnes infectées dans le monde sous traitement antirétroviral.....	37
Figure 8 : Le VIH vu au Microscope Electronique (100nm).....	41
Figure 9 : Structure du VIH	42
Figure 10 : Organisation génomique du VIH 1.....	45
Figure 11 : Diversité génétique du VIH-1 groupe M.....	47
Figure 12 : Implication des lymphocytes T CD4+ dans le contrôle de l'infection virale.....	49
Figure 13 : Changement de conformation au cours de l'entrée du VIH dans la cellule cible.....	51
Figure 14 : Cycle de réplication du VIH.....	53
Figure 15 : Algorithme de dépistage.....	69
Figure 16 : Fonctionnement immunologique des tests ELISA dans le dépistage du VIH.....	70
Figure 17 : Les principaux TRD VIH possédant le marquage CE.....	72
Figure 18 : Algorithme d'utilisation des tests rapides	72
Figure 19: Interprétation d'un test Western-Blot.....	75
Figure 20: Etapes de réalisation d'un test génotypique de résistance aux ARV.....	78
Figure 21 : Les étapes de réplication virale comme cibles thérapeutiques	81
Figure 22 : Procédure d'inclusion des candidats à l'essai clinique RV144	114
Figure 23 : efficacité clinique de l'essai RV144.....	115
Figure 24 : Schéma des injections de l'essai HVTN 702.....	121

Figure 25 : Profil d'augmentation des LT CD4 sous traitement intermittent par l'IL2
chez les patients infectés par le VIH 138

Liste des tableaux

Tableau I : Données mondiales sur le VIH [6]	31
Tableau II : Données Régionales sur le VIH en 2016.....	33
Tableau III : Données 2016 sur la thérapie antirétrovirale par région	38
Tableau IV : Classification CDC de l'infection VIH pour les adultes et les adolescents > 15ans (révision 1993)	59
Tableau V : Catégories cliniques selon la classification et définition du SIDA (CDC, 1993)	61
Tableau VI : Système OMS de classification des stades de l'infection et de la maladie à VIH chez l'adulte et l'adolescent	64
Tableau VII : Antirétroviraux inhibiteurs d'entrée	82
Tableau VIII : Antirétroviraux inhibiteurs de fusion	82
Tableau IX : Antirétroviraux INTI.....	83
Tableau X : Antirétroviraux inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse ..	84
Tableau XI : Antirétroviraux INNTI.....	84
Tableau XII : Antirétroviraux inhibiteurs de l'intégrase.....	85
Tableau XIII : Antirétroviraux inhibiteurs de protéase.....	86
Tableau XIV : Liste des différentes associations d'antirétroviraux.....	87
Tableau XV : Exemple de progrès réalisés et /ou à réaliser dans la lutte contre le VIHde 2000 à 2020	95
Tableau XVI : les 10 engagements de l'ONUSIDA pour 2020.....	100
Tableau XVII: Synthèse des essais de phase III clôturés.....	118
Tableau XVIII : liste non exhaustive des essais candidats-vaccins en cours.....	128

Introduction Générale

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux de l'avancement des recherches sur les nouvelles approches thérapeutiques : recherche vaccinale et des difficultés rencontrées par la communauté scientifique à la mise au point d'un vaccin préventif pour stopper la propagation du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Depuis sa découverte en 1983, le VIH est responsable d'une pandémie avec près de 78 millions de personnes infectées dans le monde, dont 35 millions décédées suite aux complications du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA). A l'heure actuelle, près de 37 millions de personnes sont infectées par le virus, et celui-ci continue à se propager avec près de 2 millions de nouvelles infections par an.

Dans la première partie de la thèse, il est abordé l'ensemble des généralités sur le VIH (sa description et sa réplication dans la cellule hôte du patient infecté) mais également son épidémiologie à l'échelle mondiale et sa spécificité.

Dans un deuxième temps, la thèse traite de l'évolution du virus et des maladies qui en découlent, des modes de transmission, de son dépistage et des thérapeutiques actuellement disponibles.

Enfin, la dernière partie fait l'état des lieux de la recherche vaccinale, et d'autres thérapeutiques envisagées. La communauté internationale s'engage dans le cadre de la lutte mondiale contre le VIH à éradiquer le virus d'ici 2030.

Partie 1 : Généralités sur le VIH, de sa description à sa réplication

Chapitre I : Introduction au VIH et épidémiologie

1. Introduction : découverte du VIH

En 1981, le monde médical voit naître une maladie d'un tout nouveau genre, provoquée par un virus dont on ignore la nature à cette époque. Cette maladie va très vite être qualifiée de SIDA (Syndrome de l'Immunodéficience Acquise). En effet les premiers cas de SIDA ont en commun un effondrement de leur défense immunitaire, spécifiquement une diminution des lymphocytes T. Les patients présentent généralement une pneumonie à *Pneumocystis carinii*, maladie rare qui se manifeste souvent chez les immunodéprimés sévères. En plus de ce symptôme, certains patients présentaient également le syndrome de Kaposi. Ces nouveaux patients sont pour la plupart de jeunes homosexuels, usagers de drogues. L'appellation de « gay syndrome » est très vite utilisée. D'autres cas de SIDA vont être observés aux Etats-Unis chez des héroïnomanes, des Haïtiens, des hémophiles et des homosexuels. Le terme de « gay syndrome » laisse place à la « maladie des 4H ». Les hypothèses se multiplient pour expliquer cette maladie nouvelle. Enfin, l'hypothèse d'une maladie infectieuse transmissible par le sang et les relations sexuelles, comparable au virus de l'hépatite B va être rapidement retenue. [1] [2] [9]

En 1982, les chercheurs scientifiques tentent en vain d'assimiler ce nouveau virus à ceux déjà répertoriés jusqu'ici. Un clinicien français, Willy Rozenbaum, travaillant à l'hôpital Bichat, à Paris est convaincu qu'il s'agit là d'un nouveau virus encore jamais identifié. Une équipe de virologues français de l'Institut Pasteur, constituée de Luc Montagnier, Françoise Barré-Sinoussi, Jean-Claude Chermann et Françoise Brun-Vezinet (figure 1) acceptent de l'aider et commencent dès fin 1982 la recherche active de l'agent viral en cause de la maladie du SIDA. De par les observations faites

sur les patients sidéens, l'équipe pasteurienne savait que les lymphocytes T CD4 étaient la cible de l'agent viral encore inconnu. [1] [2] [5]



Figure 1 : F. Barré-Sinoussi, L. Montagnier, W. Rozenbaum, J.C. Chermann et F. Brun-Vezinet (de gauche à droite)

[2] [4]

Début 1983, la biopsie ganglionnaire d'un patient au stade de pré-SIDA est mise en culture pour rechercher la présence d'un rétrovirus ou une activité de transcriptase inverse, l'enzyme caractéristique des rétrovirus. L'activité enzymatique tant recherchée est très vite détectée. Les chercheurs observent également un phénomène de mort cellulaire rapide. Même lorsque des globules blancs du patient sont réinjectés pour permettre à nouveau l'activité enzymatique, le phénomène de mort cellulaire persiste. On découvrait l'effet cytopathogène du virus. Quelques jours plus tard, le virus est observé au microscope électronique. Pour caractériser celui-ci, l'équipe de virologues français s'allie avec l'équipe américaine du Professeur Gallo, travaillant également sur ce virus. L'équipe américaine était convaincue qu'il s'agissait du HTLV1 (Human T-Cell Leukemia Virus), virus responsable d'une leucémie des lymphocytes T. L'hypothèse fut cependant vite démentie. [1] [2] [3] [5]

En mai 1983 est présentée une première description du virus responsable du SIDA que l'équipe de l'Institut Pasteur va nommer à l'époque «Lymphadenopathy Associated Virus» ou LAV. Parallèlement, la recherche s'intensifie et le développement des premiers tests sérologiques voit le jour. Des tests de diagnostic sont commercialisés dès 1985. La collaboration s'étend à l'ensemble des spécialistes de la communauté scientifique, ce qui

permettra de prouver qu'il s'agit bien d'un rétrovirus ayant pour cible principale les lymphocytes T CD4. La communauté scientifique est formelle, un nouveau virus est né et aura pour appellation le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine). [2] [3]

En 1986, Luc Montagnier et son équipe isolent le VIH-2, un virus proche du VIH-1, chez des sujets sidéens ayant séjourné en Guinée-Bissau. Il semble cependant moins agressif que le VIH-1. [5]

En 1987, les progrès de la recherche permettent la mise au point des premiers traitements antirétroviraux, notamment l'AZT ou Retrovir®, premier antirétroviral mis sur le marché. Les classes d'antirétroviraux continuent de croître et des stratégies thérapeutiques d'association des antirétroviraux permettent d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients. La multithérapie permet non seulement de contrôler la virémie des patients, mais également d'augmenter la durée de vie du patient, devenue aujourd'hui similaire à celle d'une personne non atteinte du VIH. [5] [9]

2. Situation épidémiologique

Au cours des deux dernières décennies, le VIH s'est propagé à travers le monde, ne laissant aucun pays indemne. Malgré des progrès dans la compréhension des facteurs sociaux, comportementaux et biologiques qui augmentent le risque de transmission du VIH, le taux de nouvelles infections reste élevé avec une moyenne de 14 500 personnes infectées chaque jour dans le monde [11].

L'ONUSIDA établit fréquemment des statistiques mondiales sur la situation épidémiologie du VIH. Les dernières statistiques répertoriées sur le tableau I datent de 2016 et regroupent le taux d'infection actuelle, le taux de nouvelles infections dans le monde, le taux de décès mais également les accès aux traitements. [6]

	2000	2005	2010	2012	2013	2014	2015	2016/**juin 2017
Personnes vivant avec le VIH	27,7 millions [23,2 millions - 32,3 millions]	31,0 millions [26,0 millions - 36,3 millions]	33,2 millions [27,6 millions - 39,2 millions]	34,3 millions [28,5 millions - 40,3 millions]	34,9 millions [29,0 millions - 40,9 millions]	35,5 millions [29,5 millions - 41,6 millions]	36,1 millions [30,2 millions - 42,2 millions]	36,7 millions [30,8 millions - 42,9 millions]
New HIV Infections (total)	3,0 millions [2,6 millions - 3,4 millions]	2,5 millions [2,2 millions - 2,8 millions]	2,2 millions [1,9 million - 2,4 millions]	2,1 millions [1,8 million - 2,3 millions]	2,0 millions [1,7 million - 2,3 millions]	2,1 millions [1,9 million - 2,4 millions]	1,9 million [1,6 million - 2,2 millions]	1,8 million [1,6 million - 2,1 millions]
Nouvelles infections à VIH (15 ans et plus)	2,5 millions [2,2 million - 2,9 millions]	2,1 millions [1,8 million - 2,3 millions]	1,9 millions [1,6 million - 2,1 millions]	1,8 million [1,6million - 2,0 millions]	1,8 millions [1,5 million - 2,0 millions]	1,7 million [1,5 million - 2,20 millions]	1,7 million [1,5 million - 2,0 millions]	1,7 million [1,4 million - 1,9 millions]
Nouvelles infections à VIH (0 - 14 ans)	460 000 [370 000 - 540 000]	430 000 [340 000 - 510 000]	300 000 [230 000 - 370 000]	270 000 [250 000 - 190 000]	220 000 [160 000 - 280 000]	190 000 [130 000 - 260 000]	170 000 [110 000 - 240 000]	160 000 [100 000 - 220 000]
Décès liés au sida	1,5 millions [1,2 million - 1,8 millions]	1,9 millions [1,7 million - 2,2 millions]	1,5 millions [1,3 million - 1,7 millions]	1,3 millions [1,1 million - 1,5 millions]	1,2 million [1,0 million - 1,4 millions]	1,1 million [940 000 - 1,3 million]	1,1 million [880 000 - 1,3 million]	1,0 million [830 000 - 1,2 million]
Personnes ayant accès au traitement antirétroviral	685 000 [600 000 - 710 000]	2,056 millions [1,8 million - 2,1 millions]	7,7 millions [6,8 million - 8,0 millions]	11,2 millions [9,8 million - 11,6 millions]	13,1 million [11,6 million - 13,7 millions]	15,1 millions [13,3 million - 15,7 millions]	17,1 millions [15,1 million - 17,8 millions]	19,5 millions [17,2 million - 20,3 millions]/ *20,9 millions [18,4 millions - 21,7 millions]
Ressources disponibles pour le VIH (pays à revenu faible ou intermédiaire)	4,8 milliards \$ US **	9,4 milliards \$ US **	15,9 milliards \$ US **	18,8 milliards \$ US **	19,5 milliards \$ US **	19,2 milliards \$ US **	19,0 milliards \$ US **	19,1 milliards \$ US **

* Y comprises, les données sur les pays classés comme pays à revenu faible et intermédiaire selon la classification de la Banque mondiale de 2012,
** Y comprises les données sur les pays classés comme pays à revenu faible et intermédiaire selon la classification de la Banque mondiale de 2013,

Tableau I : Données mondiales sur le VIH [6]

2.1. Personnes vivant avec le VIH

A fin 2015, l'ONUSIDA (Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida) estimait à 36,7 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde. Ce chiffre comprend 34,9 millions d'adultes et adolescents de plus de 15 ans et 1,8 millions d'enfants de moins de 15 ans. Parmi les adultes, 17,8 millions de séropositifs sont des femmes, soit près de 51% des infectés. [6] [7] [8]

Ce chiffre comme on peut l'observer sur la figure 2, a fortement augmenté entre 1990 et 2000 mais reste constant depuis les années 2005. Cette stabilité est due aux différents progrès accomplis par la communauté mondiale pour freiner l'expansion de l'épidémie et en particulier l'élargissement de l'accès aux traitements antirétroviraux. [6] [7] [8]

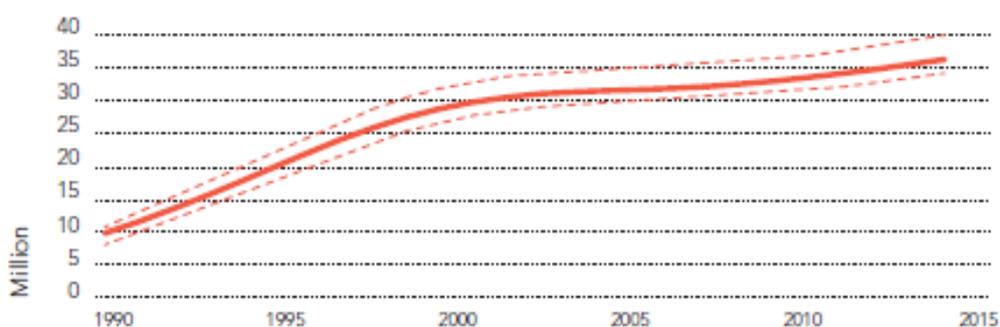


Figure 2 : Nombre de personnes vivant avec le VIH dans le monde

[6]

Bien que l'épidémie du VIH soit mondiale, l'Afrique subsaharienne a été et continue d'être la région la plus touchée du globe, avec plus de 26 millions d'adultes et enfants vivant avec le VIH, soit 70% du taux mondial (Voir figure 3 pour la répartition du VIH dans le monde et tableau II pour les données mondiales 2016). Ce taux s'explique surtout par l'inégalité de prise en charge et d'accès au traitement dans ces pays en voie de développement.

[6] [7] [8]

Région	Personnes vivant avec le VIH (total) 2016	Nouvelles infections par le VIH 2016			Décès liés au sida (total) 2016	Nombre total de personnes ayant accès au traitement antirétroviral 2016	Nombre total de personnes ayant accès au traitement antirétroviral Juin 2017
		Total	Âgées de (15 ans et plus)	(Âgées de 0 à 14 ans)			
Afrique de l'Est et du Sud	19,4 millions [17,8 millions - 21,1 millions]	790 000 [710 000 - 870 000]	710 000 [630 000 - 790 000]	77 000 [52 000 - 110 000]	420 000 [350 000 - 510 000]	11,7 millions [10,3 millions - 12,1 millions]	12,5 millions [11,0 millions-13,0 millions]
Asie et Pacifique	5,1 millions [3,9 millions - 7,2 millions]	270 000 [190 000 - 370 000]	250 000 [180 000 - 380 000]	15 000 [7700 - 26 000]	170 000 [130 000 - 220 000]	2,4 millions [2,1 millions - 2,5 millions]	2,5 millions [2,2 millions-2,6 millions]
Afrique de l'Ouest et du Centre	6,1 millions [4,9 million - 7,6 millions]	370 000 [270 000 - 490 000]	310 000 [220 000 - 410 000]	60 000 [35 000 - 89 000]	310 000 [220 000 - 400 000]	2,1 millions [1,9 million - 2,2 millions]	2,3 million [2,0 millions-2,4 millions]
Amérique latine	1,8 million [1,4 million - 2,1 millions]	97 000 [79 000 - 120 000]	96 000 [78 000 - 120 000]	1800 [1300 - 2400]	36 000 [28 000 - 45 000]	1,0 million [896 000 - 1 059 000]	1,1 million [937 000-1,1 million]
Caralbes	310 000 [280 000 - 350 000]	18 000 [15 000 - 22 000]	17 000 [14 000 - 21 000]	< 1000 [< 1000 - 1000]	9400 [7300 - 12 000]	162 000 [143 000 - 169 000]	170 000 [150 000-177 000]
Moyen-Orient et Afrique du Nord	230 000 [160 000 - 380 000]	18 000 [11 000 - 39 000]	17 000 [10 000 - 36 000]	1400 [< 1000 - 3300]	11 000 [7700 - 19 000]	54 400 [47 800 - 56 500]	58 400 [51 400-60 700]
Europe de l'Est et Asie centrale	1,6 million [1,4 million - 1,7 million]	190 000 [160 000 - 220 000]	190 000 [160 000 - 220 000]	—*	40 000 [32 000 - 49 000]	434 000 [382 000 - 452 000]	474 000 [417 000-493 000]
Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord	2,1 millions [2 millions - 2,3 millions]	73 000 [68 000 - 78 000]	72 000 [67 000 - 78 000]	—*	18 000 [15 000 - 20 000]	1,7 million [1,5 million - 1,7 million]	1,7 million [1,5 million-1,8 million]

* Les estimations étaient n*étaient pas disponibles au moment de la publication.

Tableau II : Données Régionales sur le VIH en 2016 [6]

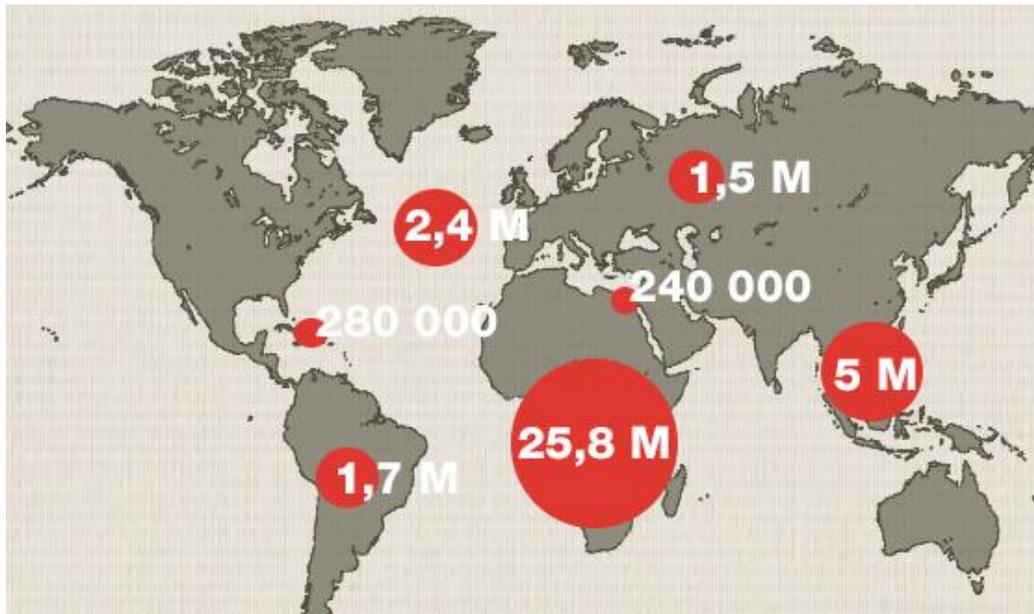


Figure 3 : Répartition des personnes atteintes de VIH dans le monde [7]

2.2. Nouvelles infections à VIH

Depuis le début de l'épidémie en 1983 et à fin 2015, l'ONUSIDA estime que près de 78 millions de personnes ont été infectées par le VIH. 1995 a été l'année charnière en terme de nouvelles infections comme visible sur la figure 4. Cependant depuis les années 2000 ce taux est en baisse. En 2016 près de 1,8 millions de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH. Un chiffre qui a baissé de 11% chez les adultes depuis 2010 et de 47% chez les enfants de moins de 15 ans. [6] [7] [8]

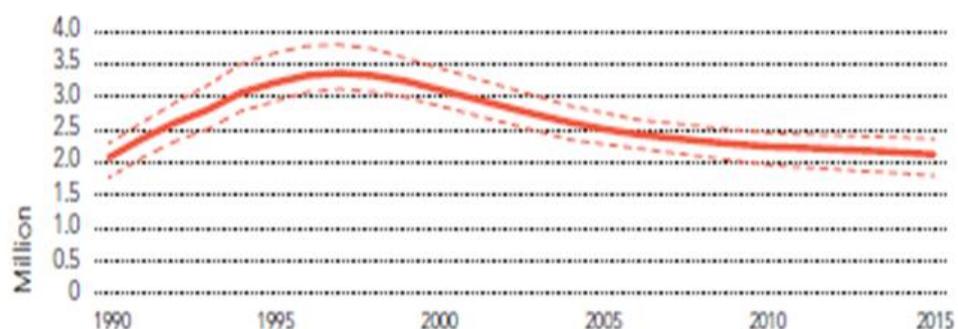


Figure 4 : Nombre de nouvelles infections à VIH à travers le monde [6]

2.3. Décès liés au sida

Le SIDA serait responsable du décès de 35 millions de personnes depuis le début de l'épidémie à fin 2015. 1,1 million de personnes dans le monde sont décédées en 2015 du SIDA contre 2 millions 2005. Parmi les 1.1 millions décès, 1.0 million de décès concernent des adultes et 110 000 des enfants de moins de 15 ans. Les décès liés au SIDA ont cependant chuté de 45% depuis le pic de 2005. La figure 5 montre bien l'évolution des décès sur la période 1995 à 2015. [6] [7] [8]

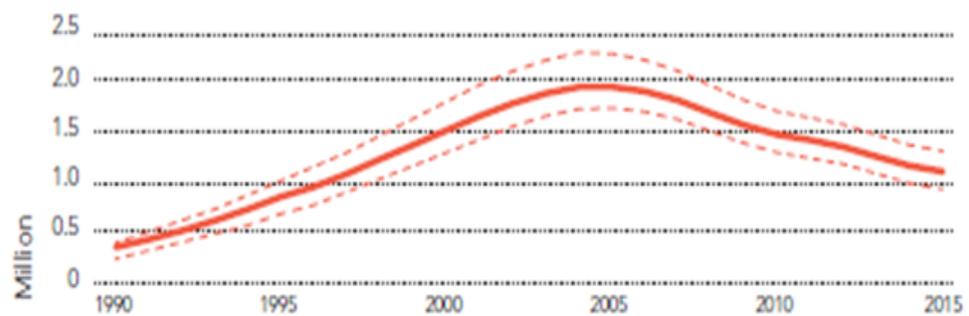


Figure 5 : Nombre de décès liés au SIDA dans le monde

[6]

La diminution du taux de décès s'explique surtout par les progrès accomplis dans la prise en charge du patient sidéen et des traitements de plus en plus accessible aux différentes populations dans le monde (figure 6). [6] [7] [8]

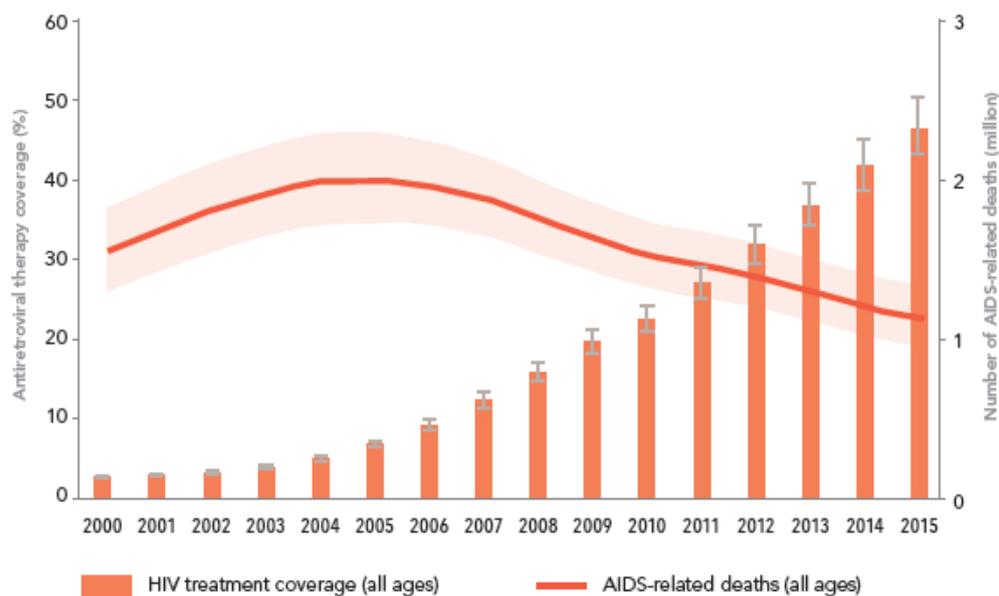


Figure 6 : Relation entre l'accès à une thérapie antirétrovirale et le nombre de décès lié au SIDA

[6]

2.4. Personnes vivant avec le VIH qui ont accès à la thérapie antirétrovirale

En juin 2017, 20,9 millions de personnes vivant avec le VIH avaient accès à la thérapie antirétrovirale, contre 15.8 millions en juin 2015 et 7.5 millions en 2010. Environ 46% de l'ensemble des adultes vivant avec le VIH avaient accès au traitement en 2015. Près de 77% des femmes enceintes vivant avec le VIH avaient accès aux médicaments antirétroviraux pour prévenir la transmission du VIH à leurs bébés en 2015. Sur la figure 7 on peut visualiser le progrès de l'accès au traitement au fil des années depuis 2010. Le tableau III montre le pourcentage d'accès à la thérapie antirétrovirale par région mondiale. [6] [7] [8]

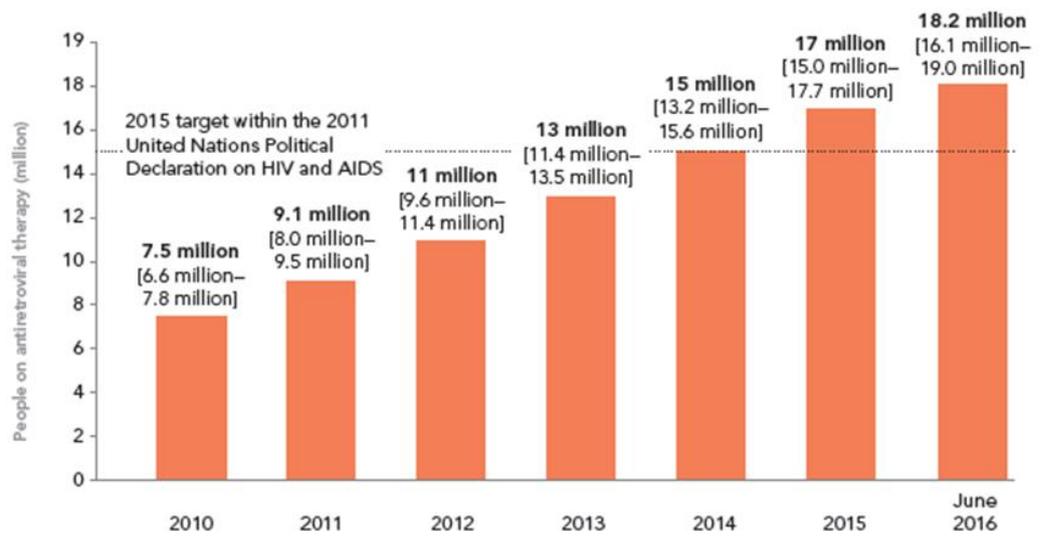


Figure 7 : Nombre de personnes infectées dans le monde sous traitement antirétroviral

[6]

	Pourcentage d'adultes (15 ans et plus) vivant avec le VIH ayant accès à un traitement antirétroviral	Pourcentage d'enfants (âgés de 0 à 14 ans) vivant avec le VIH ayant accès au traitement antirétroviral	Pourcentage de femmes enceintes qui accèdent aux médicaments antirétroviraux pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant
Afrique de l'Est et du Sud	61 % [49 - 69 %]	61 % [37 - 63 %]	89 % [71 - >95 %]
Asie et Pacifique	47 % [31 - 68 %]	40 % [25 - 64 %]	35 % [17 - 59 %]
Afrique de l'Ouest et du Centre	36 % [25 - 46 %]	22 % [13 - 29 %]	50% [36 - 64 %]
Amérique latine	58 % [42 - 72 %]	54 % [39 - 67 %]	75 % [64 - 88 %]
Caralbes	52 % [41 - 60 %]	52 % [40 - 63 %]	74 % [65 - 84 %]
Moyen-Orient et Afrique du Nord	24 % [15 - 41 %]	27 % [18 - 48 %]	20% [15 - 41 %]
Europe de l'Est et Asie centrale	27 % [21 - 31 %]	—*	—*
Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord	78 % [64 - 87 %]	—*	—*
Mondial	54 % [40 - 65 %]	43 % [30 - 54 %]	76 % [60 - 88 %]

* Les estimations n'étaient pas disponibles au moment de la publication.

Tableau III : Données 2016 sur la thérapie antirétrovirale par région

[6]

3. Epidémiologie du SIDA en France

En 2012, près de 130 000 personnes vivaient avec le VIH en France. Parmi elles, 30 000 personnes avaient développé un SIDA au cours de leur maladie.

En 2014, 6 600 personnes ont encore découvert leur séropositivité, un chiffre en baisse depuis 1996, stable depuis 2007. La région Ile de France cumule à elle seule près de 50% des nouveaux cas diagnostiqués.

Parmi les personnes ayant découvert leur séropositivité en 2014, plus de la moitié (56%) sont des hétérosexuels (dont 39% nés à l'étranger, principalement en Afrique subsaharienne et 17% en France). 42% des nouveaux séropositifs sont des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes et 1% des usagers de drogue.

Les trois départements français d'Amérique : Caraïbes-Antilles-Guyane sont reconnus depuis plusieurs années comme prioritaire dans la politique nationale de lutte contre le VIH/SIDA avec des stratégies spécifiques tenant compte de leurs caractéristiques singulières. La Guyane par exemple est marquée par un niveau élevé d'infections et une proportion élevée de diagnostics tardifs.

Cependant le nombre annuel de décès lié au SIDA en France est stable depuis les années 2000 et se situe autour de 1 700 décès par an. [6] [7] [8] [9]

Chapitre II : Description du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Pour comprendre les thérapeutiques envisagées dans le cadre de la prise en charge des patients séropositifs, qui seront abordés en seconde partie de la thèse, il est primordial de comprendre au préalable le virus, sa machinerie et sa réplication. Bien que de nombreux progrès aient été réalisés en vue de mieux comprendre son fonctionnement dans l'organisme et de l'appréhender, il réside cependant des zones d'ombres.

1. Classification des rétrovirus

Le VIH fait partie de la famille des rétrovirus et de la sous-famille des lentivirus. Les rétrovirus sont largement répandus parmi les espèces animales. Ils sont essentiellement définis par leur réplication spécifique. Leur génome est constitué d'une double copie d'ARN simple brin et transcrit en ADN bicaténaire grâce à la transcriptase inverse (TI) ou Reverse transcriptase (RT), enzyme caractéristique des rétrovirus.

Les rétrovirus sont classés en trois sous-familles [1] [9]:

1.1. Les oncovirus à ARN :

Rétrovirus les plus répandus, les oncovirus sont à l'origine de tumeurs et de leucémies chez l'homme. A cette sous-famille appartiennent des virus comme le HTLV-1, virus découvert par le Pr Gallo et responsable de maladies comme les lymphomes et les leucémies T. Le HTLV-2, virus très proche du HTLV-1 appartient également à cette sous famille et est responsable de certains cas de leucémie à tricholeucocytes. Comme les VIH, ils ont pour cible les lymphocytes T mais au lieu de détruire ces derniers, les HTLV vont les immortaliser. Les virus HTLV-3 et HTLV-4 ont été identifiés au Cameroun, agrandissant ainsi la sous-famille des oncovirus. [1] [9]

1.2. Les lentivirus :

Ils sont responsables de maladies à évolution lente comme des pneumonies, ou des neuropathies, pathologies souvent mortelles. Cette sous-famille comprend les VIH responsables du SIDA chez l'Homme. À ce jour, deux virus ont été identifiés : le VIH-1, répandu sur tous les continents à l'origine de la pandémie et le VIH-2 principalement présent en Afrique de l'Ouest. Des virus apparentés appelés SIV (Simian Immunodeficiency Virus) ont été détectés chez plus de 30 espèces de singes en Afrique. [1] [9]

1.3. Les spumavirus :

Ils sont identifiés chez de nombreux mammifères mais ce sont les seuls virus de la famille des rétrovirus qui soient non pathogènes chez l'homme ou l'animal. [1] [9]

2. Structure du VIH

Observé au microscope électronique, le VIH se présente sous la forme de particules sphériques, d'un diamètre de 80 à 120 nanomètres et contenant une capsid de forme conique, visible sur la figure 8. [10]

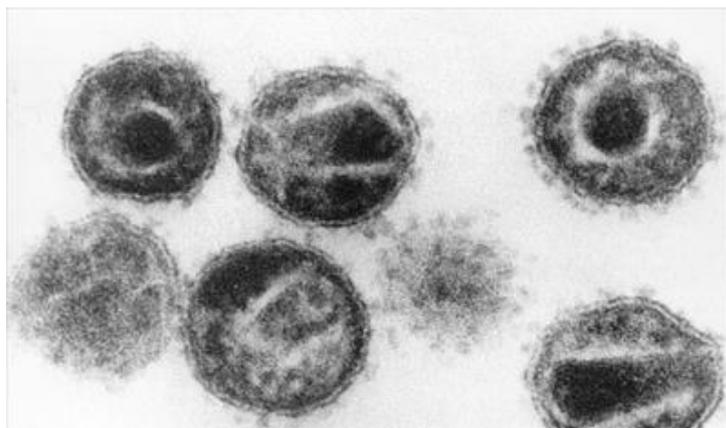


Figure 8 : Le VIH vu au Microscope Electronique (100nm)

[10]

Le virus est constitué d'un core viral comprenant l'ensemble de son matériel de réplication et d'une enveloppe virale constituée des principales protéines virales comme on peut le voir sur la figure 9. [10]

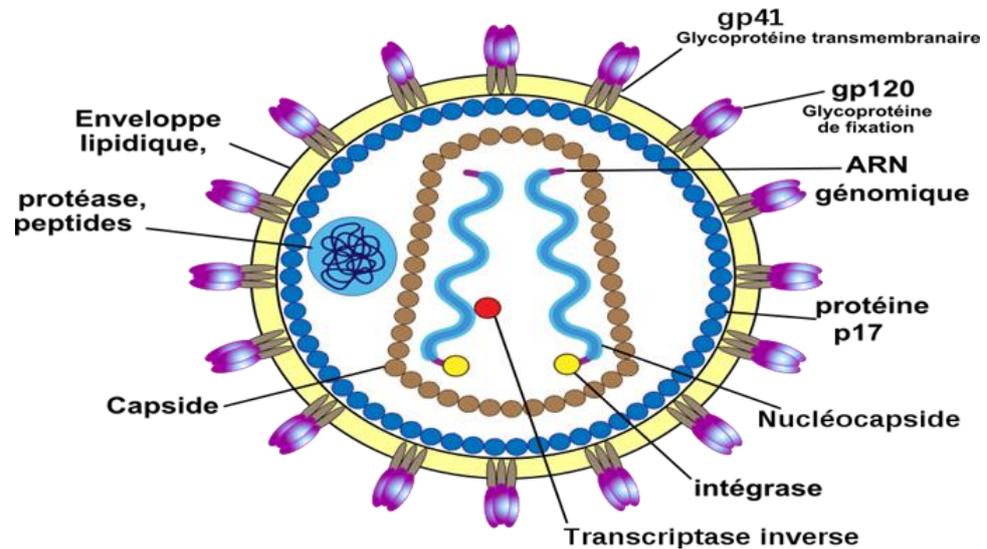


Figure 9 : Structure du VIH
[10]

2.1. Le core viral

Le core viral est composé de deux molécules d'ARN identiques et de trois enzymes virales [1] [5] [9] :

- La transcriptase inverse (p66/51), enzyme caractéristique des rétrovirus et responsable de la rétrotranscription des brins d'ARN en ADN.
- La protéase (p10) impliquée dans la maturation des précurseurs *Gag* et *Gag-Pol*.
- L'intégrase (p32) qui permet d'intégrer le génome viral dans le génome cellulaire, étape indispensable à la réplication virale.

Le core viral comprend également trois protéines internes [1] [5] [9] :

- La protéine de la capside (p24)
- La protéine de la nucléocapside (p7), associée aux molécules d'ARN

- La protéine de la matrice (p17), protéine la plus externe et associée à la protéase virale

2.2. L'enveloppe virale

L'enveloppe virale est une enveloppe lipidique délimitant le core viral. Elle est composée de deux glycoprotéines virales (gp) indispensables dans l'interaction virus-cellule hôte.

La glycoprotéine gp41 : protéine transmembranaire, elle participe à la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire au moment de l'attachement viral. [1] [5] [9]

La glycoprotéine gp120 : protéine externe, elle permet la reconnaissance du récepteur CD4 des lymphocytes T et la fixation à la cellule hôte. Elle possède une région hypervariable, la boucle V3. Cette boucle est la principale cible des anticorps de l'hôte. [9]

2.3. Le génome viral

Le génome viral, comme on peut le voir sur la figure 10, est composé de régions codantes et de protéines de régulation.

2.3.1. Les régions codantes

Le génome des rétrovirus est constitué de trois principales régions codantes : *gag*, *pol* et *env*.

Chaque région code pour une ou plusieurs protéines du VIH.

- La région *gag* code pour un précurseur protéique, ensuite clivée par la protéase virale pour générer différentes protéines composant la structure interne du virus : les protéines de la matrice (p17), de la capsid (p24) et de la nucléocapsid (p7).

- La région *pol* code pour les trois enzymes nécessaires à la réplication virale : la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase.
- La région *env* code pour les glycoprotéines de l'enveloppe. Dans le cas du VIH-1, la région *env* code pour le précurseur protéique, la gp160, qui est ensuite clivée pour donner les principales glycoprotéines de l'enveloppe, la gp120 et la gp41. [5] [9]

2.3.2. Les protéines de régulation

Contrairement aux autres rétrovirus, le VIH-1 présente, en plus des régions codantes *gag*, *pol*, *env* plusieurs autres protéines accessoires (*Tat*, *Rev*, *Nef*, *Vpu*, *Vpr*, *Vif*) dont certaines sont essentielles comme *Tat* et *Rev*. [5] [9]

- La protéine *Tat* (trans-activator) est indispensable à la réplication virale. C'est un transactivateur de la transcription. Elle agit au niveau de la région TAR du LTR en 5' et transactive l'expression génomique par augmentation du nombre de copies d'ARNm de toutes les protéines virales. En l'absence de *Tat*, la transcription se termine par une interruption de l'élongation. En plus de son rôle essentiel dans le cycle viral, la protéine *Tat*, libérée dans le sérum des patients infectés, est capable d'interagir avec les cellules non infectées et d'interférer avec l'équilibre des réseaux de cytokines en favorisant ainsi la réplication virale.
- La protéine du gène *Nef* (negative factor) joue un rôle de régulation négative et diminue l'expression cellulaire de la molécule CD4 et du CMH de classe I. Elle est essentielle pour maintenir une forte charge virale. Elle est également impliquée dans la progression clinique de la maladie. C'est la plus immunogène des protéines accessoires.
- La protéine du gène *Rev* (regulator of virions proteins) permet de mobiliser le mécanisme des importines cellulaires afin d'exporter les ARN viraux du noyau vers le cytoplasme.

- *Vif* (Viral infectivity factor) est une protéine essentielle pour l'infectiosité car elle code pour un facteur protéique promoteur de la maturation virale et de l'infectivité.
- *Vpr* (Viral protein R) permet la localisation nucléaire du complexe de pré-intégration et stoppe le processus de réplication cellulaire, favorisant ainsi la réplication virale.
- *Vpu* (viral protein U) : contrairement aux autres protéines de régulation, cette protéine est présente uniquement chez le VIH-1. Elle intervient dans l'assemblage des protéines virales et de deux molécules d'ARN viral au niveau de la membrane cellulaire.

NB : L'organisation génomique entre le VIH-1 et le VIH-2 est quasi similaire hormis le gène *vpu* qui est remplacé par le *vpx* dans le cas du VIH-2. Les deux gènes ont cependant la même fonction.

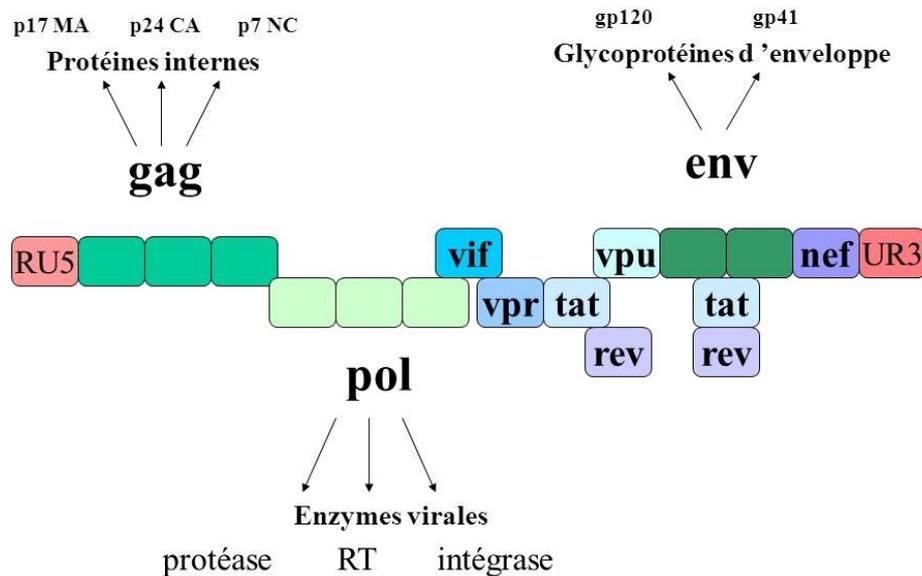


Figure 10 : Organisation génomique du VIH 1

[9]

3. Particularité du VIH : sa variabilité

La diversité génétique du VIH est liée aux erreurs de copie de l'ARN génomique durant le cycle de réplication du virus. Ces erreurs, dues à la transcriptase inverse durant l'étape de transcription de l'ADN génomique provoquent des mutations. Il existe ainsi deux types de VIH. Des cas de co-infection au VIH-1 et VIH-2 peuvent exister mais sont généralement limités à l'Afrique subsaharienne. Il est indispensable de faire un diagnostic de différenciation entre les deux types de VIH afin de proposer au patient une prise en charge spécifique. [11] [12]

Pour chaque type de VIH, plusieurs sous-types ont été déterminés via des comparaisons de séquences.

3.1. VIH de type 1

Le VIH-1 est classé en quatre groupes : les groupes M (Major), O (Outlier) N (non M non O) et P (lettre choisie dans l'ordre de l'alphabet après M, N, O).

Comme son nom l'indique, le groupe M est majoritaire et contient les principales souches responsables de la pandémie qu'on peut retrouver sur la figure 11. Il est subdivisé en 9 sous-types ou clades (A B C D F G H J K). Le sous-type A est subdivisé en 4 (A1 à A4) et le groupe F en 2 (F1 et F2). Les autres sous-types ne sont pas subdivisés. Les sous-types A et D prédominent essentiellement en Afrique centrale et orientale, le sous-type B est plus prévalent en Europe, Amérique du Nord, Australie et Japon, et le sous-type C en Afrique du Sud. Des recombinaisons entre les souches des différents sous-types peuvent avoir lieu, créant ainsi des formes recombinantes circulantes (CRF). Il en existe actuellement 37 dans le groupe M (CRF01 à CRF37). La croissance de ces souches mosaïques rend la diversité génétique du VIH encore plus importante. [11] [12]

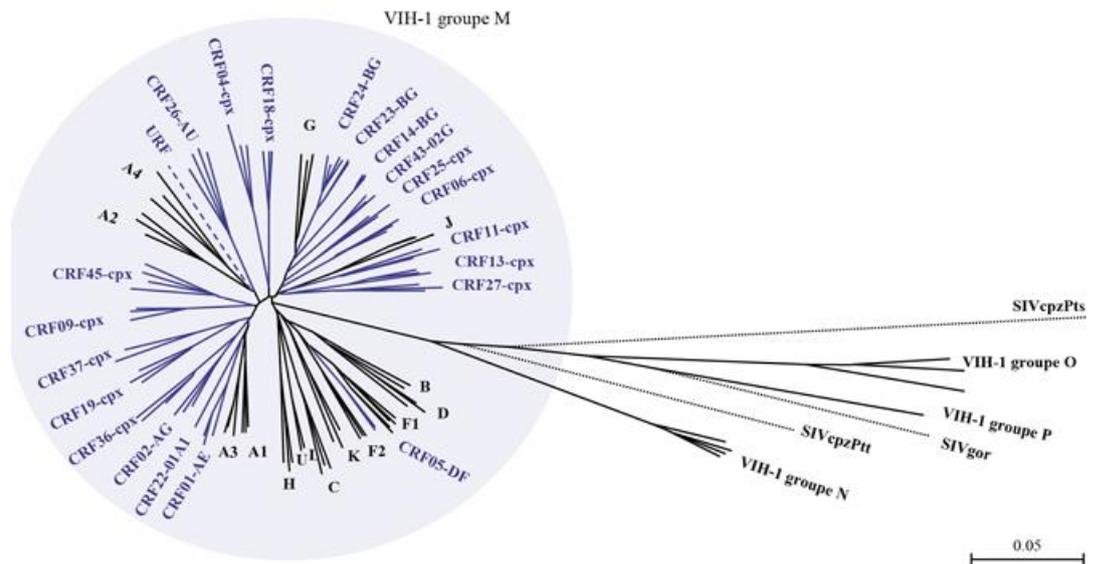


Figure 11 : Diversité génétique du VIH-1 groupe M

[12]

3.2. VIH de type 2

Les protéines du VIH-2 ont un poids moléculaire légèrement différent de celles du VIH-1. L'organisation génomique entre le VIH-1 et le VIH-2 est quasi similaire hormis le gène *vpu* qui est remplacé par le *vpx* dans le cas du VIH-2. Les deux gènes ont cependant la même fonction. [3] [12]

L'homologie globale entre les séquences nucléotidiques des deux virus est d'environ 42%. L'homologie est plus importante au niveau des gènes *gag* et *pol* puisqu'elle est supérieure à 50% tandis qu'elle est de 39% pour le gène *env*. Il existe de cette façon des réactions immunologiques croisées entre les protéines internes des deux types de virus, d'où des épitopes communs entre les protéines codées par le gène *gag*. Les protéines de l'enveloppe sont quant à elles spécifiques à chaque type de virus. [3] [12]

Chapitre III : Cycle de réplication du VIH

Les lymphocytes T CD4 sont la principale cible du VIH. Le VIH infecte ces cellules afin d'utiliser leur activité reproductrice et produire de nouveaux virus. Une fois infecté et débarrassé du virus, le lymphocyte est détruit ou endommagé, perdant ainsi sa fonctionnalité. Les nouveaux virus produits cherchent à leur tour de nouvelles cellules T4 à infecter afin de s'y multiplier. Cette stratégie d'infection et de multiplication permet aux virus d'être de plus en plus nombreux, au détriment des lymphocytes T CD4 qui voient leur nombre s'effondrer. C'est ainsi que le système immunitaire du patient est fragilisé et devient de moins en moins résistant aux infections dites opportunistes. [13]

1. Cellules cibles de l'infection par le VIH : Lymphocytes CD4+

Les lymphocytes T comprennent deux sous populations lymphocytaires. La première sous population exprime à sa surface la molécule CD8, tandis que dans la seconde, on retrouve la molécule CD4. Les lymphocytes dits CD8+ sont cytotoxiques, c'est-à-dire que leur fonction est d'éliminer des cellules cibles, principalement des cellules infectées. Les lymphocytes CD4+ dit auxiliaire jouent un rôle déterminant dans la réponse immunitaire. Ce sont des lymphocytes sécréteurs de cytokines, qui à leur tour vont activer des leucocytes afin qu'ils jouent un rôle de phagocytose ou destruction de pathogènes (figure 13) [16]

Du fait de leur rôle essentiel dans la réponse immune (rôle illustré dans la figure 12), l'infection d'un lymphocyte CD4 a plusieurs conséquences : on observe une diminution de ses capacités fonctionnelles, une activation de processus internes entraînant une apoptose et une activation du système immunitaire qui ne reconnaît plus cette cellule et va la détruire. La destruction des CD4 conduira progressivement à une immunodépression majeure. [16] [17]

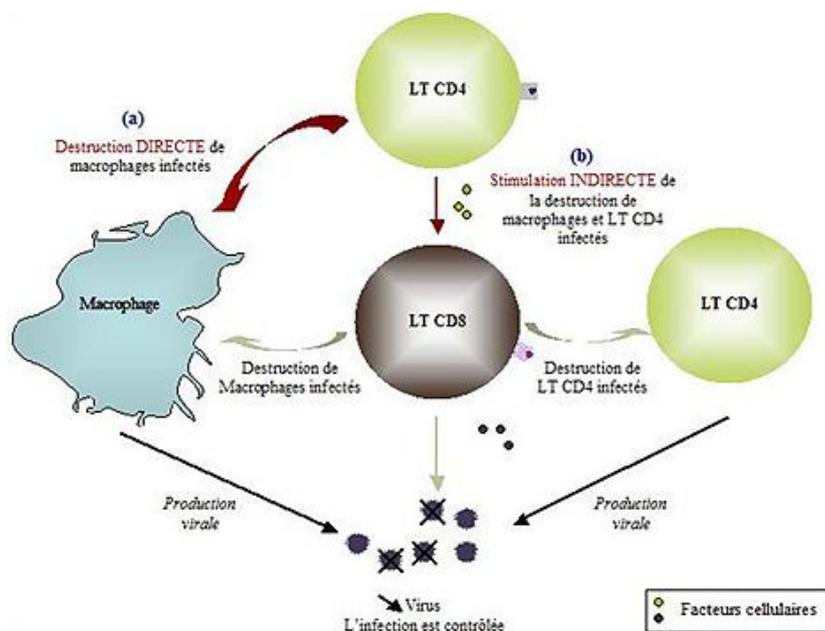


Figure 12 : Implication des lymphocytes T CD4+ dans le contrôle de l'infection virale

[16]

Les lymphocytes T CD4 sont la principale cible du VIH mais ne sont pas sa seule cible. En effet on retrouve également le reste des cellules porteuses du marqueur CD4, porte d'entrée du VIH. Parmi les cellules portant la molécule CD4, on peut citer les cellules de la lignée monocytaire, mais également les cellules dendritiques, comme les cellules de Langerhans [13]

2. Les étapes de réplication du VIH

Chaque étape du cycle de réplication (illustrée sur la figure 14) est une cible potentielle pouvant être bloquée par des médicaments antirétroviraux.

Les principales étapes du cycle répliatif du VIH sont communes à tous les rétrovirus et sont les suivantes :

2.1. Reconnaissance et fixation du virus

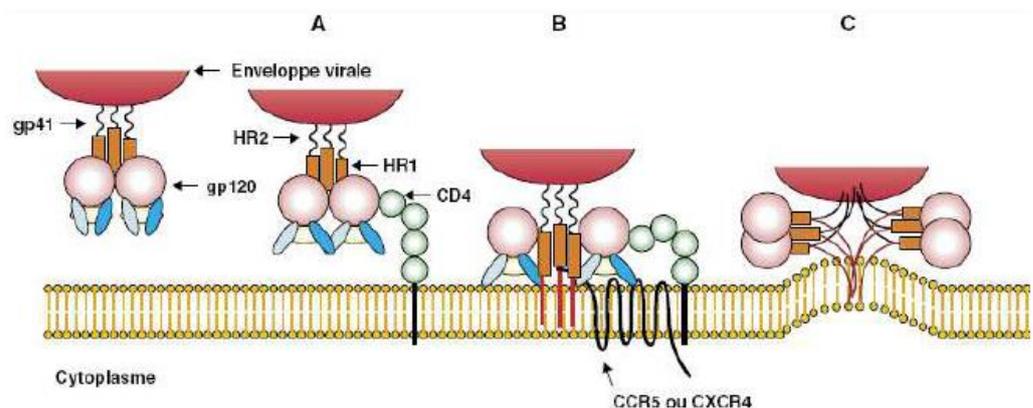
Cette étape nécessite la reconnaissance par l'enveloppe virale de molécules de surface de la cellule hôte, appelés récepteurs et corécepteurs du VIH.

En premier lieu, la protéine virale gp120 va se lier via sa partie C-terminal au domaine extracellulaire V1 du récepteur CD4 de la cellule hôte. Cette reconnaissance n'étant toutefois pas suffisante à la pénétration du VIH, elle est suivie d'un changement conformationnel de la gp120, visible sur la figure 13, pour permettre la reconnaissance de régions particulières (notamment le domaine hypervariable V3) par d'autres molécules de surface cellulaire : les corécepteurs : [19]

Il existe deux corécepteurs majeurs du VIH :

- Le corécepteur CXCR4, exprimé à la surface de bon nombre de cellules. Il est reconnu uniquement par le VIH-1.
- Le corécepteur CCR5, exprimé surtout à la surface des macrophages et des lymphocytes T mémoire.

En fonction du corécepteur utilisé par le VIH, on parle de tropisme X4 (lorsque le corécepteur utilisé est la molécule CXCR4), tropisme R5 (lorsque le corécepteur utilisé est la molécule CCR5), ou double tropisme R5/X4 (quand les deux corécepteurs sont indifféremment utilisés par la souche virale).



Légende :

A) La liaison gp120 au récepteur CD4 => changement de conformation de la gp120, découvrant les sites d'interaction aux corécepteurs

Légende :

B) Liaison de la gp120 avec les corécepteurs CCR5 ou CXCR4 et exposition du peptide de fusion de la gp41.

C) Changement de conformation des régions HR1 et HR2 de gp41 conduisant à la formation du faisceau à 6 hélices permettant la fusion complète des membranes virale et cellulaire.

Figure 13 : Changement de conformation au cours de l'entrée du VIH dans la cellule cible

[19]

2.2. La fusion, la pénétration et la décapsidation

C'est la seconde étape de la réplication. Elle intervient directement après la liaison de la gp120 avec le corécepteur. Cette liaison entraîne la libération de la protéine virale gp41, qui se fixe sur la membrane cytoplasmique. Par son repliement sur elle-même, la gp41 attire l'enveloppe virale vers la membrane cytoplasmique. La fusion des membranes cellulaire et virale a ensuite lieu grâce aux régions HR1 et HR2 présentes dans la gp41. La capsid du VIH pénètre alors dans le cytoplasme de la cellule. Une fois à l'intérieur de la cellule hôte, la capsid virale se désagrège, libérant les deux brins d'ARN viral ainsi que les enzymes qu'elle contenait. [20]

2.3. Transcription inverse

Le code génétique du VIH est sous forme d'ARN contrairement à celui de la cellule humaine qui est sous forme d'ADN. Pour assurer l'intégration de son matériel génétique à celui de la cellule, l'ARN viral doit être traduit en ADN. Cette étape est la rétro-transcription, est réalisée grâce à la transcriptase inverse du virus. C'est lors de cette synthèse que des erreurs de copie peuvent avoir lieu et sont à l'origine de la variabilité génétique du VIH.

2.4. Intégration de l'ADN

L'ADN viral issu de l'étape précédente est transporté dans le noyau de la cellule. L'intégrase permet ensuite l'insertion de l'ADN viral dans le génome cellulaire. Le cycle normal de la cellule hôte peut ainsi commencer.

2.5. Transcription

L'ARN polymérase II de la cellule hôte assure la transcription du provirus en ARN génomique. Le taux de cette synthèse est sous le contrôle de la protéine de régulation *Tat*.

2.6. Synthèse de protéines virales (traduction)

L'ARN génomique viral précédemment synthétisé migre du noyau vers le cytoplasme et est épissé en différents ARN messagers codant pour les protéines reconstitutives du virus et pour les protéines de régulation. La protéine *Rev* contrôle cette étape. Les protéines de régulation *Tat* et *Nef* sont les premières protéines synthétisées.

2.7. Maturation, assemblage et bourgeonnement

Après clivage des protéines virales par la protéase virale, ces dernières subissent une étape de maturation et sont assemblées pour former de nouveaux virus. Les nouvelles particules virales formées sont libérées dans la circulation sanguine par bourgeonnement. Les virus libérés peuvent infecter de nouvelles cellules saines. La cellule hôte qui a servi à la réplication du virus est détruite. [18][19]

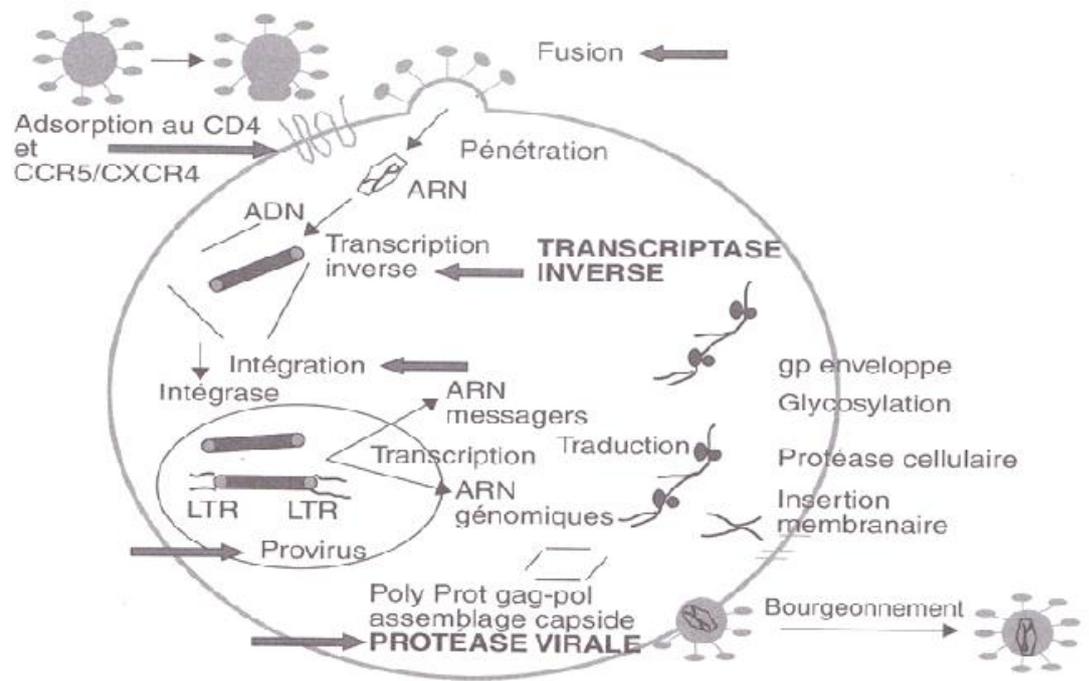


Figure 14 : Cycle de réplication du VIH

[18]

Partie 2 : Description de la maladie, dépistage et ARV

Chapitre I : Evolution de l'infection, modes de transmission et moyen de dépistage

1. Evolution naturelle de l'infection à VIH jusqu'au stade SIDA

L'infection au VIH se manifeste dans la majorité des cas en 4 phases :

1. La primo-infection
2. La phase asymptomatique
3. La phase symptomatique mineure
4. La phase SIDA

Le stade SIDA a été identifié pour la première fois lors des premiers cas d'infection au VIH en 1983. C'est le stade final de l'infection, le système immunitaire est détruit, et le patient devient victime d'infections opportunistes. [4]

1.1. Primo-infection

La primo-infection comme son nom l'indique est la première phase qui suit la contamination par le VIH. Cette phase se manifeste généralement une dizaine de jours après l'exposition et la contamination par le VIH. Elle suit directement la période d'incubation du virus. Au cours de cette phase on observe une virémie intense, ou le nombre de virus va croître fortement. Durant la primo-infection, la charge virale plasmatique est détectable, mais diminue assez rapidement car la réponse primaire du système immunitaire se met en route. [20]

Le schéma symptomatique de la primo-infection est semblable à celui de beaucoup d'autres infections virales. Il peut comprendre les signes cliniques suivants :

- Fièvre
- Adénopathies
- Douleurs musculaires et arthralgies
- Rash cutané (localisé principalement sur le tronc et le visage)
- Dysphagie douloureuse
- Manifestations digestives (diarrhées, douleurs abdominales)
- Ulcérations buccales ou génitales
- Manifestations neurologiques aiguës (méningite, encéphalite, paralysie faciale, myélopathie, neuropathie périphérique).

Les patients, durant cette phase, présenter des symptômes pseudo-grippaux et/ou une mononucléose. Ces symptômes apparaissent 3 à 6 semaines après l'infection par le VIH et s'étalent sur deux semaines environ. [29]

Le manque de spécificité des symptômes entraîne souvent un retard de diagnostic. [20]

Sur le plan biologique, le pic de virémie détectable dès le 11^{ème} jour s'accompagne souvent d'une lymphopénie transitoire. On observe une forte diminution des lymphocytes CD4 et CD8 cytotoxiques. L'antigène p24 va également être détectable durant cette phase. Enfin durant cette phase on voit apparaître les premiers anticorps. [21]

1.2. Phase asymptomatique

La phase asymptomatique est ainsi dite car elle correspond à l'étape où les manifestations cliniques liées à la présence du virus ne sont pas visibles. On parle de phase cliniquement latente car on n'observe pas de symptômes spécifiques à l'infection au VIH. Néanmoins on observe des adénopathies, et chez 50% des patients on parle de syndrome nommé « lymphadénopathie généralisée persistante », avec des adénopathies le plus souvent symétriques, situées dans les régions cervicales, axillaires, sous-maxillaires ou occipitales.

La phase asymptomatique est aussi la phase la plus variable d'un individu. En fonction du système immunitaire de chacun, sa durée peut varier de 1 à 10 ans. [20]

Cependant sur le plan biologique, le virus n'est pas latent et continue sa réplication. La population des lymphocytes T4 continue également à diminuer progressivement.

1.3. Phase symptomatique mineure

Du fait de l'installation du virus dans l'organisme, le système immunitaire commence à s'affaiblir. On observe ainsi des manifestations cliniques classiques, comme une perte de poids importante, de la fièvre, des diarrhées... c'est la phase symptomatique mineure.

La croissance de la charge virale continue jusqu'à atteindre plus de 40 000 copies d'ARNm par millilitre de sang. Inversement le taux de lymphocytes CD4 continue de chuter. [20]

On observe trois types de symptômes :

- **Affections cutanéomuqueuses** : ce sont principalement des infections d'origine fongique ou virale, dont l'apparition sans facteur favorisante connu, nécessite la recherche d'une infection VIH :
 - Dermite séborrhéique
 - Candidose buccale
 - Leucoplasie orale chevelue
 - Folliculites
 - Zona
 - Verrues, condylomes, molluscum contagiosum

- **Manifestations hématologiques** généralement asymptomatiques
 - Thrombopénie
 - Anémie
 - Leucopénie

- **Symptômes constitutionnels** : ce sont des symptômes liés à la progression de l'infection dans l'organisme (taux de lymphocytes CD4 < 200/mm³ et charge virale élevée)

- Altération de l'état général
- Fièvre modérée mais persistante
- Sueurs nocturnes abondantes
- Perte de poids > 10 %
- Diarrhée depuis plus d'un mois

1.4. Stade SIDA

Le SIDA est le stade final d'évolution de l'infection au VIH. Ce stade est défini par une déplétion profonde de l'immunité cellulaire. On observe une lymphopénie sévère (lymphocytes CD4 inférieurs à 200 par mm³). La destruction des organes lymphoïdes affaiblit également de façon grave le système immunitaire. On observe par conséquent l'apparition de maladies opportunistes et de cancers. Les infections opportunistes les plus courantes sont listées ci-dessous. [20]

Le stade SIDA est également caractéristique de la **cachexie**. Selon la définition donnée par les Centres de contrôle et de prévention des maladies des Etats-Unis, *la cachexie est une perte pondérale involontaire toujours supérieure à 10%, accompagnée d'états fébriles intermittents ou permanents et de diarrhées chroniques, ou de faiblesse et d'états fébriles chroniques pendant plus de 30 jours en l'absence de toute cause autre que le sida susceptible d'expliquer cet état .*

- **Infections, maladies et cancers opportunistes au stade SIDA**

- **Infections parasitaires**
 - Pneumocystose pulmonaire
 - Toxoplasmose cérébrale
 - Cryptosporidiose, microsporidiose, isosporose
- **Infections virales**
 - Infection à Papillomavirus humain (HPV)
 - Infection à cytomégalovirus (CMV)

- Infections à virus Varicelle-zona (VZV)
 - Infections à virus Herpès simplex (HSV)
 - Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
- **Infections fongiques**
 - Candidose oesophagienne
 - Cryptococcose
 - Mucormycose
- **Infections bactériennes**
 - Pneumonies bactériennes
 - Tuberculose
 - Mycobactérioses atypiques
- **Cancers**
 - Maladie de Kaposi
 - Lymphomes
 - Maladie de Hodgkin
 - Cancer du poumon
- **Troubles cognitifs et encéphalopathie** [1] [4] [14]

2. Classification officielle des stades de l'infection à VIH

2.1. Classification CDC

Depuis 1993, les CDC (centers for Diseases Control) proposent une classification modifiée de l'infection au VIH en trois stades de sévérité croissante, sans possibilité pour un même patient d'appartenir à deux stades ni de revenir au cours de son évolution à un stade antérieur. Cette classification est fondée sur la numération des lymphocytes T CD4+ et les paramètres cliniques. Elle est devenue la référence internationale, si la mesure du taux de lymphocytes T CD4+ est disponible en routine. (Se référer aux tableaux IV et V). [15]

On distingue trois groupes de patients comme répartis dans le tableau IV ;

- Le groupe A correspond aux patients asymptomatiques
- Le groupe B correspond à ceux qui ont des manifestations mineures (telles que dermite séborrhéique, candidose...)
- Le groupe C correspond aux malades présentant des manifestations majeures définissant le stade SIDA. Elles sont nombreuses, essentiellement de nature infectieuse, et atteignent surtout les poumons, le cerveau, le tube digestif.

Ces différents groupes ne se succèdent pas nécessairement et, par exemple, un patient peut passer directement du groupe A au groupe C. [15]

Nombre de Lymphocytes T CD4+	Catégories cliniques		
	(A) Asymptomatique Primo infection Lymphadénopathie généralisée persistante	(B) Symptomatique Sans critères (A) ou (C)	(C) SIDA
1. > 500/mm ³	A1	B1	C1
200-499/mm ³	A2	B2	C2
<200/mm ³	A3	B3	C3

Tableau IV : Classification CDC de l'infection VIH pour les adultes et les adolescents > 15ans (révision 1993)

Catégorie A
<p><i>Un ou plusieurs des critères listés ci -dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infection VIH asymptomatique • Lymphadénopathie persistante généralisée • Primo-infection symptomatique

Catégorie B

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :

- Elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire ;
- Elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection VIH

Les pathologies suivantes font partie de la catégorie B, la liste n'est pas limitative :

- Angiomatose bacillaire
- Candidose oropharyngée
- Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement
- Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ
- Syndrome constitutionnel : fièvre (38°5 C) ou diarrhée supérieure à 1 mois
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- Purpura thrombocytopénique idiopathique
- Listériose
- Neuropathie périphérique

Catégorie C

Cette catégorie correspond à la définition de sida chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :

- Candidose bronchique, trachéale ou extrapulmonaire
- Candidose de l'oe sophage

Catégorie C

- Cancer invasif du col
- Coccidioidomycose disséminée ou extrapulmonaire
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Crptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois
- Infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions)
- Rétinite à CMV
- Encéphalopathie due au VIH
- Infection herpétique, ulcères chroniques supérieures à 1 mois ; ou bronchique, pulmonaire ou oesophagienne
- Histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire
- Isosporidiose intestinale chronique (supérieure à un mois)
- Sarcome de Kaposi
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome immunoblastique
- Lymphome cérébrale primaire
- Infection à Mycobacterium tuberculosis, quelle que soit la localisation (pulmonaire ou extrapulmonaire)
- Infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire
- Pneumonie à pneumocystis carinii
- Pneumopathie bactérienne récurrente
- Leuco-encephalite multifocale progressive
- Septicémie à salmonelle non typhi récurrente
- Syndrome cachectique dû au VIH
- Toxoplasmose cérébrale

Tableau V : Catégories cliniques selon la classification et définition du SIDA (CDC, 1993) [15]

2.2. Classification selon l'OMS

Depuis 2000 l'OMS propose une autre classification selon 4 groupes (définis dans le tableau VI) se basant uniquement sur l'état clinique sans intégrer le taux de lymphocytes T CD4+. Cette méthode, est devenue la plus utilisée, essentiellement dans les pays à faibles ressources car elle nécessite peu de moyens de mesure. [15]

Stade clinique I
1. Asymptomatique 2. Adénopathie généralisée persistante Grade 1 de l'échelle d'activité: asymptomatique, activité normale

Stade clinique II
3. Perte de poids <10 % du poids corporel 4. Atteintes cutanéomuqueuses mineures (dermatite séborrhéique, prurigo, onychomycose, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire) 5. Infection herpétique au cours des cinq dernières années 6. Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures (sinusite bactérienne) Et/ou grade 2 de l'échelle d'activité: symptomatique, activité normale

Stade clinique III
7. Perte de poids >10 % du poids corporel 8. Diarrhée chronique inexplicée >1 mois 9. Fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou permanente) >1 mois 10. Candidose buccale (muguet) 11. Leucoplasie chevelue de la langue 12. Tuberculose pulmonaire au cours de l'année passée 13. Infections bactériennes graves (à savoir pneumonie, pyomyosite) Et/ou grade 3 de l'échelle d'activité: alitement <50 % de la journée au cours du dernier mois Et/ou grade 3 de l'échelle d'activité: alitement <50 % de la journée au cours

Stade clinique III

du dernier mois

Stade clinique IV

14. Syndrome cachectique du SIDA*, selon la définition des Centers for Disease Control and Prevention
15. Pneumopathie à *Pneumocystis carinii*
16. Toxoplasmose cérébrale
17. Cryptosporidiose accompagnée de diarrhée >1 mois
18. Cryptococcose extrapulmonaire
19. Cytomégalovirose avec atteinte organique autre qu'hépatique, splénique ou ganglionnaire
20. Infection herpétique, cutanéomuqueuse >1 mois, ou viscérale quelle que soit sa durée
21. Leucoencéphalopathie multifocale progressive
22. Toute mycose endémique généralisée (telle que histoplasmoses, coccidioidomycose)
23. Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons
24. Mycobactériose atypique généralisée
25. Septicémie à *Salmonella* non typhoïdique
26. Tuberculose extrapulmonaire
27. Lymphome
28. Sarcome de Kaposi
29. Encéphalopathie à VIH**, selon la définition des Centers for Disease Control and Prevention.

Et/ou grade 4 de l'échelle d'activité: alitement >50 % de la journée au cours du dernier mois

Remarques: Diagnostic définitif ou présomptif acceptables.

*Syndrome cachectique du SIDA: perte de poids >10 % du poids corporel, plus diarrhée chronique (>1 mois) ou asthénie chronique inexplicables et fièvre prolongée inexplicables (>1 mois).

****Encéphalopathie du VIH:** l'examen clinique révèle un dysfonctionnement cognitif et/ou moteur perturbant les activités de la vie quotidienne, évoluant depuis plusieurs semaines à plusieurs mois, en l'absence de maladie ou d'infection concomitante autre que l'infection à VIH susceptible de rendre compte des observations.

Tableau VI : Système OMS de classification des stades de l'infection et de la maladie à VIH chez l'adulte et l'adolescent
[15]

3. Les modes de transmission du VIH

Le VIH chez une personne infectée, est présent dans presque tous les liquides biologiques et sa transmission requiert un contact avec un liquide biologique qui contient le virus ou avec des cellules infectées par le virus.
[22]

Dans les liquides biologiques tels que la salive, la sueur, les larmes ou encore les urines, le virus est présent en trop faible quantité. Il est donc impossible de le transmettre par l'intermédiaire de ces liquides. Ils ne sont donc pas contaminants

La transmission se fait principalement :

- par le sang
- chez l'homme : par le sperme et le liquide séminal (qui s'écoule en début d'érection)
- chez la femme : par les sécrétions vaginales et le lait.

Il existe ainsi trois types de transmission du virus d'un individu à un autre.

1. Transmission par voie sexuelle : les muqueuses qui tapissent la bouche, le vagin et le rectum sont la voie d'entrée du virus lors de rapports sexuels non protégés.
2. Transmission par voie sanguine : contamination directe par le sang d'une personne séropositive via une seringue usagée par exemple.

La voie cutanée peut également être une porte d'entrée, dans le cas d'une blessure par un objet souillé de sang contaminé.

3. Enfin la transmission de la mère à l'enfant :
 - Durant la grossesse
 - Durant l'accouchement
 - Durant l'allaitement

3.1. La transmission par voie sexuelle

C'est la voie de contamination la plus fréquente, à l'origine de 80% de nouvelles contaminations dans le monde, et 90% en Afrique.

Toutes les pratiques sexuelles sont source de contamination.

La transmission se fait par la mise en contact des muqueuses (du vagin, du rectum, du pénis, ou de la bouche) avec des sécrétions sexuelles (sperme, liquide séminal, glaire cervicale) ou avec du sang contenant le virus. [6] [22]

La transmission hétérosexuelle est plus importante de l'homme vers la femme que de la femme vers l'homme. Ce risque lors d'un rapport non protégé serait deux fois plus élevé chez la femme. Ceci s'explique par le temps d'exposition des muqueuses vaginales plus important avec le liquide séminal contaminé que la durée d'exposition de la muqueuse du gland exposée aux sécrétions vaginales.

La transmission homosexuelle n'est pas négligeable. Entre hommes le risque de transmission du VIH lors de rapports avec pénétration anale est élevé du fait de la fragilité et de la perméabilité de la muqueuse anale. La transmission entre femmes n'est pas prouvée, sauf dans le cadre d'utilisation d'objets souillés par du sang contaminé. [6] [22]

Quel que soit le sexe, le risque de contamination augmente avec les facteurs de risque suivants :

- Une virémie importante, conduisant à une quantité de virus dans les sécrétions génitales (voir primo-infection et stade SIDA). En fonction de l'état du virus, de sa latence ou sa réplication active dans l'organisme, le patient présentera une contagiosité qui peut varier dans le temps. En effet la quantité de virus présente dans les sécrétions sexuelles est fonction de l'état du virus. Durant la phase de primo-infection, qui suit la contamination par le VIH, la réplication virale est très intense et de ce fait le risque de contamination par transmission sexuelle est très élevé. [22]
- Des lésions génitales, pouvant favoriser l'entrée du virus à travers la muqueuse.
- Le nombre de partenaires sexuels augmentant ainsi le risque de transmission par un partenaire séropositif.
- Chez la femme, le risque de transmission est augmenté si les rapports ont lieu au moment des menstruations.
- Chez l'homme l'absence de circoncision est également un facteur de risque.

3.2. La transmission par voie sanguine

Transmission intraveineuse dans le cas de toxicomanie, avec partage de seringue, d'aiguilles ou matériels nécessaire aux injections ;

Transmission par transfusion sanguine ou transplantation. Des progrès considérables ont permis de réduire le risque de contamination par voie sanguine, grâce à un dépistage sérologique systématique du VIH chez tous les donateurs de sang. La garantie d'un sang totalement dépourvu de virus n'est cependant pas possible. En effet durant la *fenêtre sérologique*, période entre la contamination par le VIH et l'apparition des premiers anticorps anti-VIH, les anticorps anti-VIH ne sont pas détectables. [22]

Transmission accidentelle dans un milieu de soins. Dans ce cadre de transmission, on parle souvent d'AES (Accident d'Exposition au Sang). Les AES dits professionnels touchent majoritairement le personnel de santé,

susceptibles d'être contaminé lors de la réalisation de soins invasifs, par exposition à différents liquides biologiques contaminés (sang, sécrétions vaginales, urines...). Le personnel en charge du nettoyage (piqûre accidentelle avec du matériel injectable souillé laissé dans une poubelle...). [22]

3.3. La transmission materno-fœtale

Lors de la grossesse, le sang maternel communique avec celui du fœtus via le placenta. Le placenta sert de « barrière naturelle » pour filtrer le sang maternel et prévenir une potentielle contamination du fœtus. Dans près de 20 à 35% des cas, le placenta permet de protéger le fœtus de la contamination par le VIH si la mère est séropositive. [6] [22]

Cependant on peut observer un échec du placenta à jouer son rôle de filtre. La transmission peut avoir lieu à tout moment de la grossesse. Le risque est majeur lors du dernier trimestre de grossesse (correspondant à 35% de cas de transmission). Ce risque est deux fois plus élevé lors de l'accouchement. En effet le passage du fœtus dans le tractus génital féminin l'expose à une surface contaminée plus élevée et un échange sanguin contaminé plus important.

Enfin si le fœtus naît sans contamination durant la grossesse et l'accouchement, le risque de contamination peut survenir au cours de l'allaitement. Le lait maternel étant un liquide biologique contaminant. Ce mode de contamination correspond à près de 15% des cas.

De ce fait, il est généralement contre-indiqué aux mères séropositives. [6] [22]

Avec un traitement antirétroviral efficace et un bon suivi, le risque de transmission du VIH à l'enfant est inférieur à 1%. [6] [22]

Chapitre II : Techniques de dépistage et suivi des personnes infectées par le VIH

1. Test de dépistage utilisant une technique « ELISA 4^e génération »

Depuis l'arrêté du 28 mai 2010, le dépistage du VIH repose sur un seul test utilisant une technique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) de 4^e génération (revêtu du marquage CE) permettant une détection combinée des anticorps anti-VIH 1 et 2 et de l'antigène p24 du VIH 1, avec un seuil minimal de détection de l'antigène p24 du VIH 1 de deux unités internationales par millilitre.

En cas de résultat positif, une analyse de confirmation par western blot ou immunoblot est réalisée sur le même échantillon sanguin et permet de différencier une infection à VIH 1 ou à VIH 2.

L'infection au VIH n'est confirmée qu'après réalisation d'un test revêtu du marquage CE utilisant une technique ELISA de 4^e génération sur un échantillon sanguin issu d'un second prélèvement. (Voir algorithme de dépistage figure 15) [130]

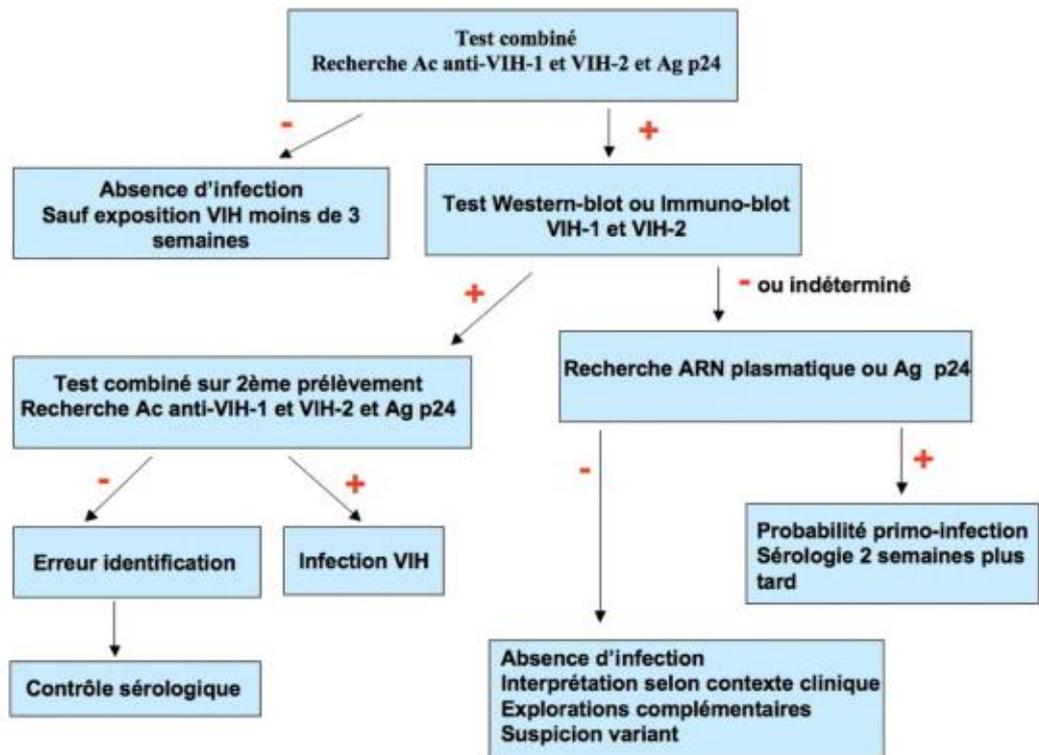


Figure 15 : Algorithme de dépistage

[130]

La recherche des anticorps anti-VIH 1 et 2, et Ag p24 s'effectue au moyen de tests « ELISA » de 4^e génération ou depuis 2015 via des tests de diagnostic rapide (TDR) utilisant la technique ELISA de 4^e génération.

- Les tests ELISA sont plus complexes et essentiellement utilisés dans les pays industrialisés.
- les TDR sont plus simple d'utilisation, très répandus dans les pays à ressources limitées pour leur faible coût, mais également utilisés dans les pays développés du fait de la rapidité de résultat obtenu.

1.1. Test ELISA 4^e génération

Les tests ELISA de 4^e génération combinée permettent la mise en évidence des anticorps anti-VIH type 1, VIH type 2 et l'antigène p24 via une réaction colorée de type antigène-anticorps (voir figure 16). C'est une méthode immuno-enzymatique, qui se présente sous la forme de trousse contenant des peptides du VIH et des anticorps anti-p24. Ces antigènes sont des

protéines virales produites par génie génétique, ou des peptides correspondant à des fragments de protéines virales, et produits par synthèse chimique. Les antigènes recombinants des tests ELISA permettent la détection des IgM et IgG anti-VIH-1 et 2. Les tests sont automatisables, reproductibles et présentent une très bonne spécificité. Ils donnent des résultats en quelques minutes à une heure. Les trousse diagnostiques sont de plus en plus représentatives de la variété des souches virales en circulation. [22][27][28][29][33]

Pendant la période de fenêtre sérologique, l'ARN du VIH et l'antigène viral p24 peuvent être détectés. Partant de ce principe, les tests combinés de 4ème génération ont été conçus pour détecter simultanément les anticorps anti-VIH et l'antigène p24, améliorant la sensibilité au cours de la phase de séroconversion. Les industriels qui fabriquent ces « trousse diagnostiques » veillent à ce que les antigènes qui les composent, soient les plus représentatifs de l'ensemble des souches virales existantes.

Ces tests sont utilisés de façon automatisée en routine dans les laboratoires d'analyses médicales

La législation française impose l'utilisation de deux réactifs mixtes (VIH-1 et VIH-2) différents, dont au moins un réactif utilisant une technique ELISA mixte pour le dépistage de la maladie. [22][27][28][29][33]

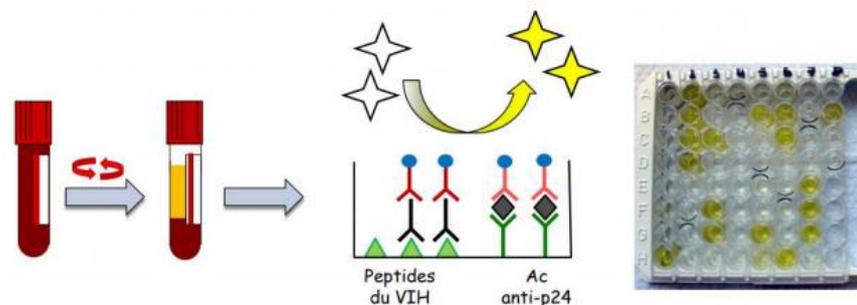


Figure 16 : Fonctionnement immunologique des tests ELISA dans le dépistage du VIH

[131]

1.2. Tests de diagnostic rapide TRD

Ces tests de diagnostic sont des tests qualitatifs rapides pour la recherche d'anticorps anti-VIH-1 et 2. Ils sont validés par l'OMS, et sont particulièrement utilisés dans les pays en voie de développement pour les nombreux avantages qu'ils offrent.

En effet comme leur dénomination l'indique, les TRD sont appréciés pour le résultat rapide (10 min environ) obtenu lorsqu'ils sont réalisés auprès du patient. Le test consiste à mettre le sang du patient en contact avec un le support contenant des antigènes du VIH. Si la personne est infectée, il se produit une réaction antigènes-anticorps détectable à l'œil nu grâce à l'apparition d'un code (couleur, points ou lignes). Ils sont pratiques pour leur utilisation en tout lieu et leur stockage à température ambiante. Les résultats sont qualitatifs, et permettent de donner un premier résultat positif ou négatif. Cependant ils ne sont pas quantitatifs et ne permettent pas non plus la traçabilité du résultat. Ils sont fiables durant la phase chronique de l'infection mais manquent de sensibilité pendant la phase de primo-infection. Néanmoins ils sont une bonne alternative aux tests ELISA dans les situations urgentes, mais également dans les pays en voie de développement, du fait de leur coût moindre. (Voir figure 18 pour l'algorithme d'utilisation d'un TDR) [23] [24] [26] [27] [28] [31] [32] [36]

Dans les situations de grande urgence, comme par exemple les Accidents d'Exposition au Sang, et dans l'impossibilité de réaliser un diagnostic biologique de l'infection par le VIH, dans des délais compatibles avec la prise en charge, un test de dépistage rapide (TDR) peut être pratiqué. [24]

Les principaux TRD disponibles possédant le marquage CE sont représentés sur la figure 17.

	ORAQUICK ADVANCE	VIKIA	DETERMINE	DETERMINE 4G (DETERMINE COMBO)*	INSTI
					
Matrice	Sang total Salive	Sang total	Sang total	Sang total	Sang total
Technique	Recherche Ac HIV1 - HIV2	Recherche Ac HIV1 - HIV2	Recherche Ac HIV1 - HIV2	Recherche Ac HIV1 - HIV2 + Ag p24	Recherche Ac HIV1 - HIV2
	Immuno- chromatographie	Immuno- chromatographie	Immuno- chromatographie	Immuno- chromatographie	Immunofiltration

*Le test DETERMINE COMBO est un test de 4e génération qui combine la recherche des anticorps anti-VIH et la recherche de l'antigène p24

Figure 17 : Les principaux TRD VIH possédant le marquage CE

[24]

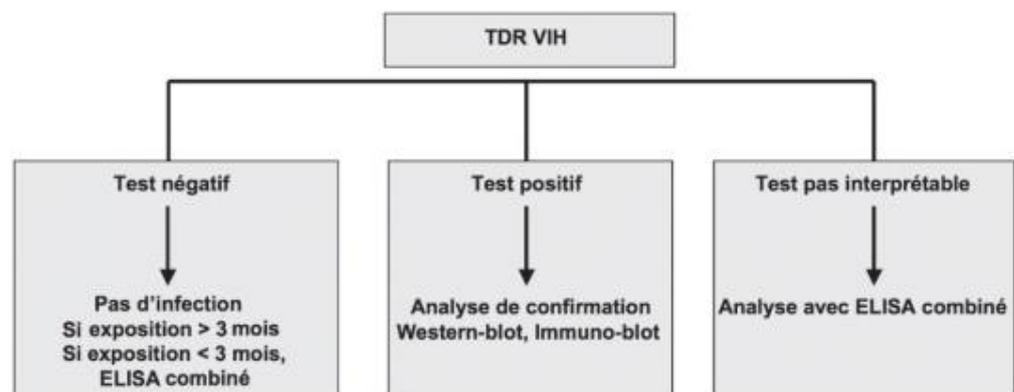


Figure 18 : Algorithme d'utilisation des tests rapides

[130]

Parmi les TDR, on retrouve les Autotest VIH

1.3. Cas des Autotest VIH

Les ADVIH (Autotest de Dépistage au VIH) sont des TDR pour lesquels la réalisation et la lecture du résultat du test est à effectuer par le patient lui-même. Ils sont soumis à la même législation que les TRD. Commercialisés

en France depuis septembre 2015 dans les pharmacies d'officine, leur utilisation permet d'élargir au mieux le dépistage. En effet ils permettent aux personnes qui ne souhaitent pas se rendre dans les CEGIDD (Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic) pour diverses raisons de pouvoir bénéficier d'un dépistage VIH. Le délai de résultat est inférieur à 30 minutes. [26] [30] [31] [37] [38]

A l'officine la délivrance d'un autotest de dépistage du VIH impose une information et un accompagnement rigoureux du patient, qu'il s'agisse d'une demande spontanée ou d'un conseil à une personne inquiète suite à une prise de risque d'exposition au VIH. Le pharmacien devra adopter une conduite rassurante et mettre en confiance le patient, notamment en lui proposant systématiquement une dispensation en toute confidentialité. [132]

Le pharmacien est en mesure d'identifier les situations d'urgence selon les faits du patient et s'assurer que le dépistage par autotest est adapté à la situation de la personne. Ainsi il est important de sensibiliser le patient aux limites de fiabilité du test (par ex: pour qu'un résultat négatif puisse être considéré comme fiable, la dernière prise de risque doit dater de 3 mois ou plus). Dans le cas contraire, il faudra orienter le patient vers d'autres modalités de dépistage VIH selon le délai écoulé depuis la dernière prise de risque. [132]

Lors de la dispensation le pharmacien devra informer le patient des modalités de conservation et bon usage de l'autotest ainsi que des modalités d'élimination de l'auto-piqueur (en lui remettant une boîte à aiguille et un feuillet d'information DASRI (déchets d'activités de soins à risques infectieux)). Enfin, il est indispensable de prévenir le patient de la conduite à tenir en fonction du résultat de l'autotest. [132]

En conclusion, le pharmacien doit accompagner et orienter le patient durant la dispensation, et répondre à toutes les interrogations de celui-ci. [132]

1. Tests de confirmation

1.1. Test Western blot

La technique de Western blot est la technique de référence dans le cadre du test de confirmation du VIH si le test ELISA réalisé en premier lieu a été positif. Il permet également de différencier une infection à VIH 1 ou à VIH 2. C'est un test immuno-enzymatique qualitatif de détection des anticorps du VIH 1 et 2 dans le sérum ou le plasma humain. Un sérum riche en anticorps anti-VIH-1 est utilisé comme témoin positif. [25] [133]

Des antigènes viraux spécifiques du VIH 1 sont séparés et déposés sur des bandelettes par électrophorèse. Un peptide synthétique spécifique de VIH 2 est disposé sur la même bandelette. La présence ou l'absence d'anticorps anti-VIH-1 dans un échantillon est déterminée en comparant chaque bandelette aux bandelettes de contrôles négatifs et positifs faible et fort.

La figure 19 [133] est donnée en exemple pour faciliter l'identification des diverses bandes apparaissant sur les bandelettes soumises au contrôle POSITIF FORT. [133]

Les critères de positivité peuvent varier. L'OMS recommande la réactivité vis-à-vis d'au moins deux glycoprotéines d'enveloppe parmi les gp41, gp120 ou gp160.

Pour le VIH-2 l'OMS recommande la réactivité d'au moins une glycoprotéine d'enveloppe, une protéine codée par le gène *gag* et une autre protéine codée par le gène *pol*.

1.2. Tests «immunoblot»

Ils existent des tests «immunoblot» comparables au test Western Blot. Ils contiennent des protéines recombinantes et des peptides de synthèse et sont agréés comme réactifs de confirmation. Ils sont plus sensibles que le Western Blot. [24] [32] [34]

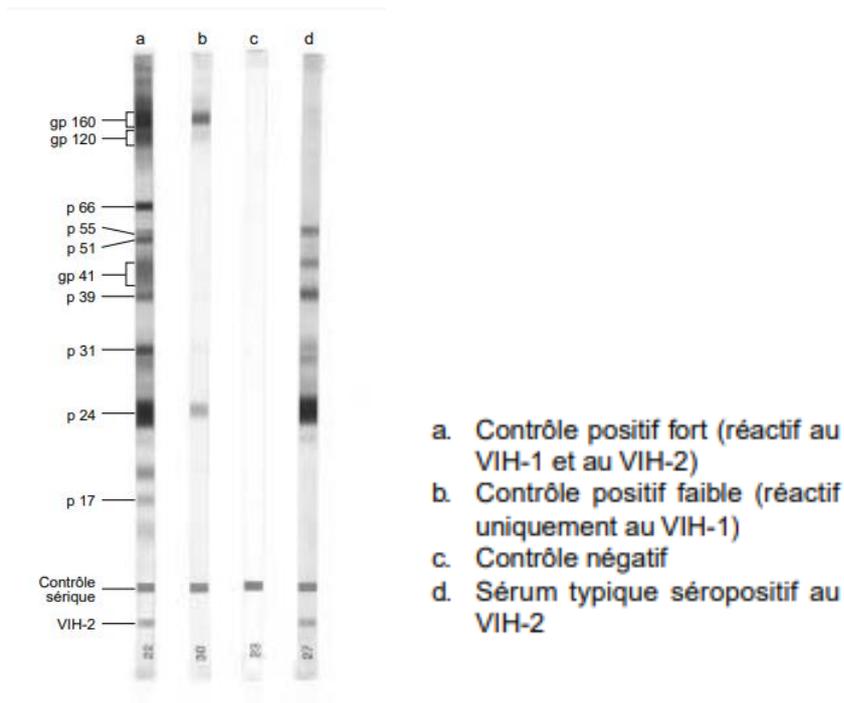


Figure 19: Interprétation d'un test Western-Blot

[34]

2. PCR qualitative : diagnostic direct

La technique de diagnostic direct repose sur la mise en évidence du virus, par la mise en évidence de son génome (recherche de l'ADN ou de l'ARN viral par la technique de PCR : Polymerase Chain Reaction). La PCR permet de détecter l'ADN proviral qui est intégré dans l'ADN cellulaire ainsi que l'ARN génomique contenu dans les protéines virales après transcription. C'est une technique très sensible mais avec un risque de faux positifs assez élevé. [28][33]

Cette méthode de recherche du virus est envisagée chez l'enfant de moins de 18 mois et chez les sujets de plus de 18 mois uniquement si échec du diagnostic indirect. Chez l'enfant de moins de 18 mois les tests sérologiques ne sont pas possibles car l'enfant né d'une mère infectée par le VIH présente dans son sang les anticorps anti-VIH maternels. Les tests indirects ne permettent pas de distinguer les anticorps de la mère et ceux que l'enfant aurait produit. [29][39]

La recherche de l'ARN viral par PCR peut également être utilisée chez l'adulte en cas de suspicion de primo-infection par le VIH. En effet l'ARN viral est le premier marqueur virologique à apparaître (environ 10 jours après contamination), lorsque le dépistage est encore impossible avec les techniques ELISA. [134][40]

La détection de l'ARN plasmatique, présente également un intérêt pour le dépistage génomique viral effectué afin de sécuriser les produits sanguins destinés à la transfusion ou aux médicaments dérivés du sang. [134]

3. PCR Quantitative : suivi de la charge virale

La technique d'amplification génique par PCR est également utilisée en plus du diagnostic direct, à des fins quantitatives pour estimer le niveau de réplication virale dans l'organisme infecté chez les PVVIH (Personnes Vivants avec le VIH). La quantification peut porter sur le virus libre dans le plasma ou les liquides biologiques (mesure de l'ARN viral ou charge virale qui s'exprime en copies/ml ou sous forme de logarithmique décimale) et/ou le virus intégré dans les cellules sanguines mononuclées (mesure de l'ADN proviral). [134]

Ces techniques sont commercialisées sous forme de trousse agréées permettant ainsi leur utilisation à grande échelle. [46] [135]

La mesure directe de l'ARN viral plasmatique par Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) est la technique utilisée dans le cadre du suivi des patients infectés par le VIH, qu'ils soient traités ou non traités. [134]

4. Tests de résistance aux antirétroviraux

Afin d'optimiser et d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique chez le patient séropositif, il est actuellement recommandé d'utiliser des tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux (ARV). Ces tests peuvent être conseillés dans le cadre d'un premier traitement au moment du diagnostic de l'infection par le VIH. Chez les patients naïfs de traitement,

ces tests permettent de détecter une éventuelle résistance transmise et éviter ainsi d'instaurer un premier traitement inefficace. Cette recommandation s'applique également chez les patients en échec thérapeutique (avec une réplication virale sous traitement) afin de cibler une stratégie thérapeutique personnalisée et efficace. [135]

Les tests de génotypage reposent sur le séquençage par la méthode de Sanger après amplification par RT-PCR des gènes codant pour les protéines cibles des ARV (RT, protéase, intégrase, gp41). La technique repose sur plusieurs étapes, visibles sur la figure 20. La séquence d'acides nucléiques obtenue à partir de l'analyse de l'ADN viral du patient est comparée à une séquence de référence puis interprétée grâce à des techniques qui peuvent différer en fonction des laboratoires d'analyse. De nombreux laboratoires français utilisent la technique du groupe AC11 de l'ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales) mise à jour régulièrement à partir des nouvelles données de résistance disponibles et consultable sur le lien <http://www.hivfrenchresistance.org/>. Il existe également des kits commerciaux (Trugene® HIV-1 Genotyping Assay, Siemens et ViroSeq™ HIV-1 Genotyping System, Abbott). Les résultats obtenus comprennent le sous-type et les mutations de résistance avec leur interprétation par ARV (résistance, résistance possible ou sensibilité). [35]

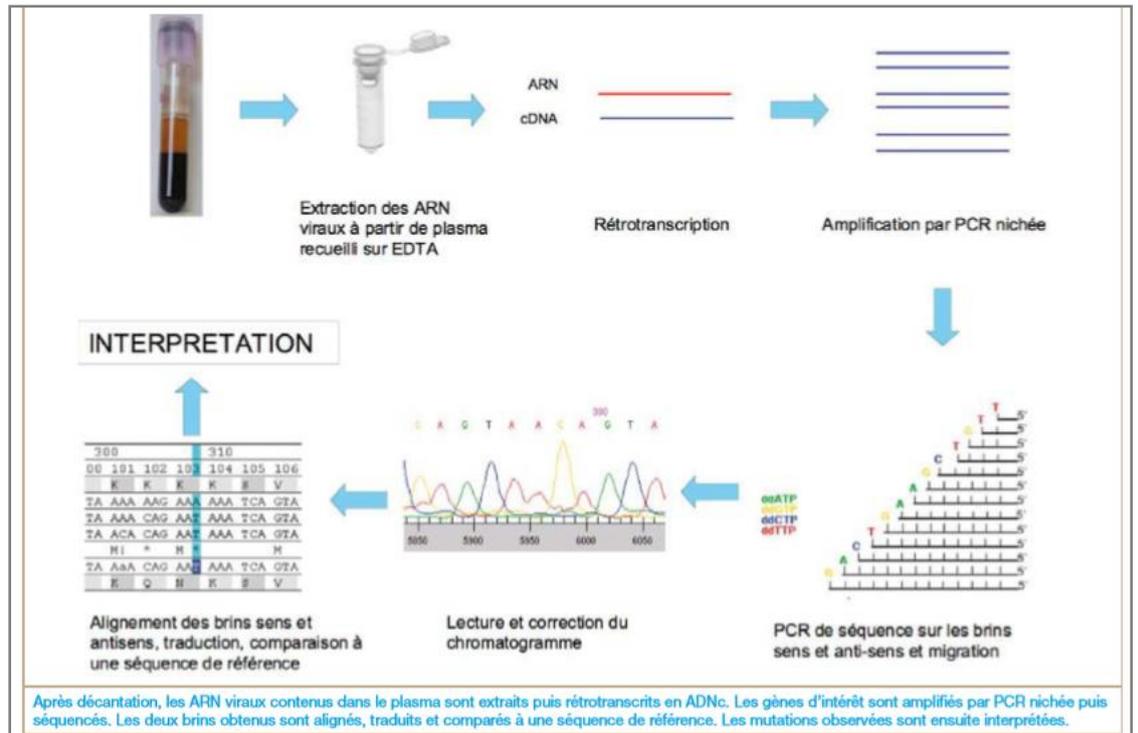


Figure 20: Etapes de réalisation d'un test génotypique de résistance aux ARV

[35]

Chapitre III : Thérapeutique actuelle par les Antirétroviraux

Cette partie est consacrée aux traitements pharmacologiques utilisés chez le patient séropositif. Après avoir vu la pharmacologie des ARV, nous aborderons les schémas thérapeutiques actuels de dispensation, et enfin à quel moment il faut débiter un traitement antirétroviral (TAR).

Le traitement antirétroviral vise à rendre indétectable la charge virale plasmatique (CVP) en dessous du seuil de détection (20 copies/ml).

Dans un second temps, il vise à restaurer l'immunité par l'augmentation du taux de lymphocytes CD4/mm³ et l'amélioration de leur fonctionnalité.

Au niveau clinique on observe l'amélioration de la qualité de vie du patient, l'accroissement de la durée de vie, diminution des hospitalisations et décès des patients grâce à la diminution des maladies opportunistes. L'absence de développement de la résistance du virus en présence de médicaments antirétroviraux est également attendue au démarrage du traitement. [41]

1. Mécanisme d'action des antirétroviraux (ARV)

Les ARV ont pour objectif d'empêcher la réplication virale et la multiplication des virus dans l'organisme du patient. Pour cette raison ils vont avoir pour but de bloquer une partie de la réplication virale ou plusieurs pour empêcher ou freiner la réplication virale

Actuellement les ARV existants interviennent en tant qu'inhibiteurs sur 5 étapes de la réplication virale soulignées ci-dessous et repris dans la figure 21. [42] [46] [49] [52]

Ci-dessous les cibles pharmacologiques en fonction du cycle de réplication du VIH :

1. Liaison : inhibiteurs de CCR5
2. Fusion : inhibiteurs de fusion
3. Décapsidation
4. Transcription inverse : Inhibiteurs de la transcriptase inverse
5. Passage de l'ADN viral dans le noyau
6. Intégration de l'ADN viral dans l'ADN cellulaire: inhibiteurs d'intégrase
7. Transcription par l'ARN Polymérase II
8. Transport actif de l'ARN viral vers le cytoplasme
9. Traduction de l'ARN en protéines virale
10. Clivage des protéines et maturation : inhibiteurs de la protéase
11. Assemblage
12. Bourgeonnement et libération de nouveaux virions

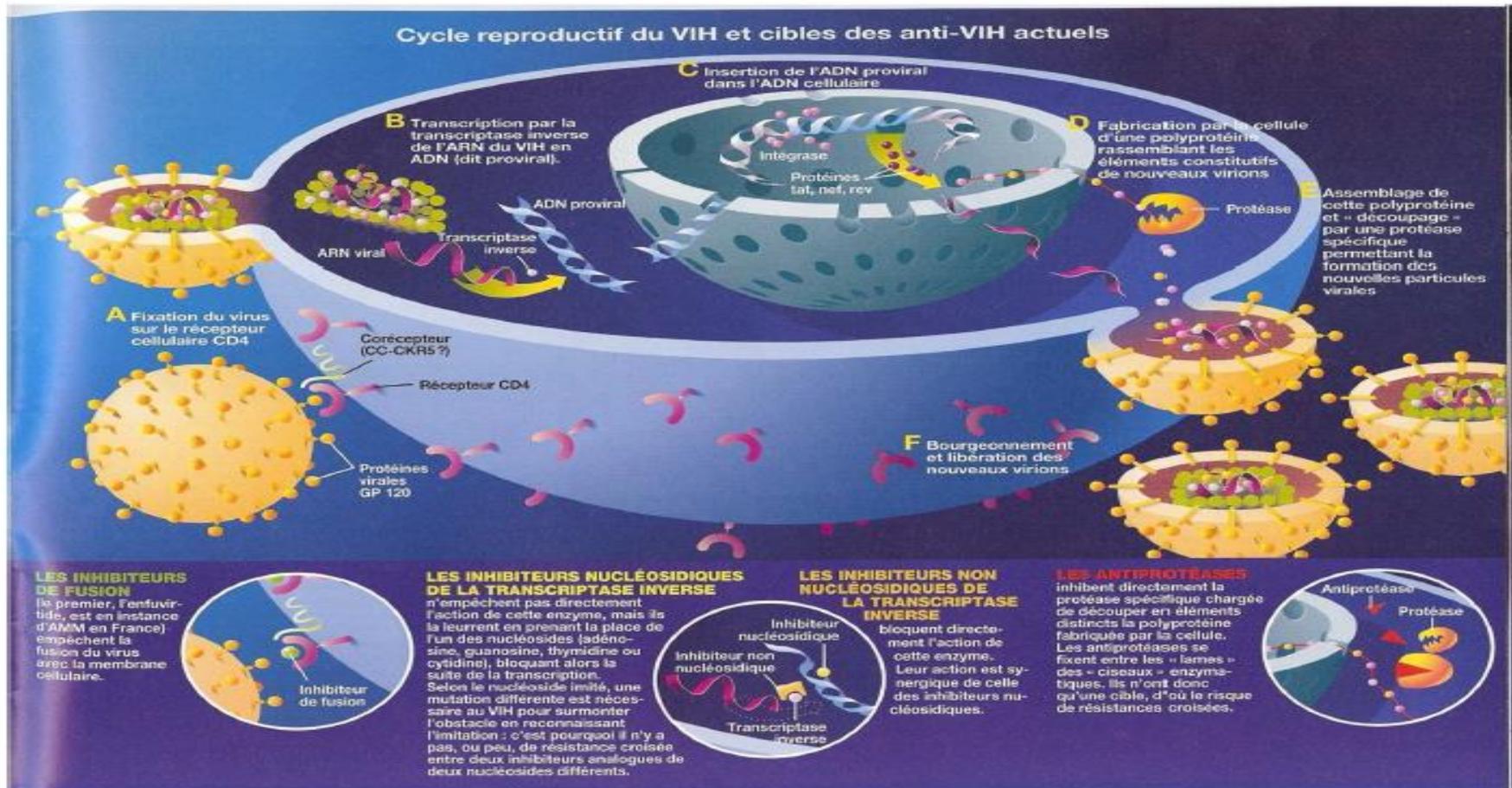


Figure 21 : Les étapes de réplication virale comme cibles thérapeutiques

[43]

1.1. Inhibiteurs d'entrée

1.1.1. Inhibiteurs du co-récepteur CCR5

Dans le schéma d'infection classique, la gp120 subit un changement de conformation qui lui permet d'interagir avec un des corécepteurs viraux, surtout le CCR5 et facilite ainsi l'insertion du virus dans la membrane de la cellule cible. Or le Maraviroc est un antagoniste du récepteur CCR5. Son rôle est d'empêcher le VIH-1 à tropisme CCR5 de pénétrer dans les cellules en se liant de manière sélective au récepteur CCR5. Il n'a aucun effet sur les virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme mixte. Il est donc essentiel de faire le test de tropisme avant d'ajouter le Maraviroc au traitement. [44] [45] [50]

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Abréviation	Nom de spécialité
Maraviroc	MVC	CESENTRI®

Tableau VII : Antirétroviraux inhibiteurs d'entrée

1.2. Inhibiteurs de fusion

T-20 agit en tant qu'inhibiteur de fusion du virus avec la cellule hôte en se liant de manière spécifique à la gp41 (protéine transmembranaire du VIH qui permet l'attachement viral entre le VIH et la cellule hôte). Ainsi il bloque la fusion extracellulaire entre la membrane virale et la membrane de la cellule cible, et empêchant l'ARN viral d'entrer dans la cellule cible.

L'enfuvirtide est un peptide volumineux, utilisé en 2ème intention et actif seulement sur le VIH-1. Son administration est exclusivement parentérale. [44] [45] [50]

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Abréviation	Nom de spécialité
Enfuvirtide	T-20	FUZEON®

Tableau VIII : Antirétroviraux inhibiteurs de fusion

1.3. Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse

Ils furent les premiers ARV développés. La transcriptase inverse étant l'enzyme spécifique des rétrovirus, les premières recherches furent directement orientées sur celle-ci. Le zidovudine est le premier traitement antirétroviral dont ont pu bénéficier les sidéens à l'époque. [44] [45] [50]

Dans cette catégorie on retrouve :

- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse INTI
- Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse
- Les inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse INNTI

1.3.1. Inhibiteurs nucléosidique de la transcriptase inverse INTI

Ils sont actifs sur VIH-1 et -2. Ce sont des analogues de bases nucléiques qui agissent comme des terminateurs de la synthèse de l'ADN viral par la transcriptase inverse. Ces molécules sont d'abord phosphorylés par des kinases cellulaires pour donner des nucléotides triphosphates. Ces derniers sont incorporés dans la nouvelle chaîne d'ADN en formation. De cette façon aucun autre nucléotide ne peut se fixer et la synthèse est alors interrompue. [44] [45] [50]

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Abréviation	Nom de spécialité
Abacavir	ABC	ZIAGEN®
Emtricitabine	FTC	EMTRIVA®
Didanosine *	ddl	VIDEX® *
Lamivudine	3TC	EPIVIR®
Zidovudine	AZT	RETROVIR®
Stavudine *	d4T	ZERIT® *

* La commercialisation de VIDEX et ZERIT est arrêtée depuis fin mars 2018

Tableau IX : Antirétroviraux INTI

1.3.2. Inhibiteurs nucléotidique de la transcriptase inverse

Il s'agit de médicaments fonctionnant de la même manière que les INTI (analogues de nucléotides) à la seule différence que ces composés nécessitent 2 phosphorylations au lieu de 3 pour les INTI. Leur rôle est ainsi de rentrer en compétition avec les substrats naturels de la transcriptase inverse, et bloquer la synthèse de l'ADN. Leur demi-vie intracellulaire est beaucoup plus longue que les INTI. [44] [45] [50]

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Abréviation	Nom de spécialité
Tenofovir	TDF	VIREAD®

Tableau X : Antirétroviraux inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse

1.3.3. Inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse INNTI

Les INNTI sont de petites molécules inhibitrices non compétitives de la transcriptase inverse du VIH-1, qui se fixent au niveau d'une poche hydrophobe à proximité du site catalytique de celle-ci. Ils inhibent la polymérisation par un mécanisme allostérique entraînant un changement de configuration de la Transcriptase Inverse, affectant la flexibilité de l'enzyme ce qui a pour conséquence l'interruption de la synthèse d'ADN. [44] [45] [50]

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Abréviation	Nom de spécialité
Efavirenz	EFV	SUSTIVA®
Etravirine	ETV	INTELENCE®
Névirapine	NVP	VIRAMUNE®
Rilpivirine	TMC 25	EDURANT®

Tableau XI : Antirétroviraux INNTI

1.4. Inhibiteurs de l'intégrase

Les inhibiteurs d'intégrase, sont les premiers antirétroviraux à agir à l'intérieur du noyau cellulaire en inhibant l'intégration de l'ADN proviral dans l'ADN de la cellule hôte. L'inhibition de la réplication virale est alors puissante et très rapide. Ces ARV sont utilisés en association avec d'autres ARV actifs chez des patients adultes prétraités, ayant une charge virale détectable sous traitement. [44] [45] [50]

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Abréviation	Nom de spécialité
Raltégravir	RVG	ISENTRESS®
Dolutégravir	DTG	TIVICAY®

Tableau XII : Antirétroviraux inhibiteurs de l'intégrase

1.5. Inhibiteurs de protéase (IP)

Ils agissent sur VIH -1 et -2, dans une proportion variable selon les molécules.

Les IP sont des inhibiteurs spécifiques et réversibles de la protéase virale, enzyme jouant un rôle clé dans l'assemblage des particules virales. L'inhibition de la protéase entraîne la production de particules virales immatures et non infectieuses.

A la différence des INTI, ils ne nécessitent pas d'activation métabolique intracellulaire et sont donc actifs dans les cellules au repos.

Arrivés au milieu des années 90, les IP ont modifié le pronostic de la maladie grâce à un effet très important et potentialisateur de l'effet des INTI sur la réplication virale. Ceci a été la source des « tri-thérapies » associant 2 INTI et 1 IP. Ils ne doivent par contre pas être utilisés seuls car les virus du VIH deviennent alors rapidement résistants. Les résistances se développent

aussi en cas d'interruption et de reprise de traitement (point important en cas d'observance douteuse). [44] [45] [50]

Le ritonavir fut le premier IP disponible mais il n'est actuellement plus utilisé en tant qu'antirétroviral. Il est cependant souvent associé à un autre IP pour son effet potentialisateur pharmacocinétique, ou connu sous l'appellation « booster ». En effet du fait de son action inhibitrice du métabolisme de la CYP3A, il potentialise l'effet pharmacocinétique de l'IP auquel il est associé.

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Abréviation	Nom de spécialité
Atazanavir	ATZ	REYATAZ®
Darunavir	DRV	PREZISTA®
Ritonavir	RTV	NORVIR®
Saquinavir	SQV	INVIRASE®
Tipranavir	TPV	APTIVUS®
Fosamprenavir	Fos-APV	TELZIR®
Indinavir	IDV	CRIXIVAN®
Lopinavir+Ritonavir	LPV+RTV	KALETRA®

Tableau XIII : Antirétroviraux inhibiteurs de protéase

2. Les associations d'antirétroviraux en une seule molécule

Afin d'améliorer la qualité de vie du patient et alléger le nombre de comprimés à prendre par jour, certaines spécialités regroupent en un seul comprimé plusieurs ARV. Le tableau XIV regroupe ces différentes spécialités qui se composent d'ARV différents. [47] [51] [53] [54] [56]

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Abréviation	Nom de spécialité
Zidovudine + Lamivudine	AZT+3TC	COMBIVIR® (1)
Zidovudine + Lamivudine + Abacavir	AZT+3TC+ABC	TRIZIVIR® (1)

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Abréviation	Nom de spécialité
Lamiduvine + Abacavir	3TC+ABC	KIVEXA® (2)
Emtricitabine + Ténofovir	FTC+TDF	TRUVADA® (2)
Efavirenz + Emtricitabine + Ténofovir	EFV+FTC+TDF	ATRIPLA® (2)
Rilpivirine + Emtricitabine + Ténofovir	TMC25+FTC+TDF	EVILPERA® (2)
Ténofovir + Alafénamide + Emtricitabine + Rilpivirine	TAF+FTC+TMC25	ODEFSEY® (2)
Abacavir + Lamivudine + Dolutégravir	ABC+3TC+DTG	TRIUMEQ® (2)
Emtricitabine + Ténofovir disoproxil + Elvitégravir + Cobicistat(3)	FTC+TDF+EVG+COBI	STRIBILD® (2)
Elvitégravir + Emtricitabine + Ténofovir Alafénamide + Cobicistat(3)	EVG+FTC+TAF(4)+COBI	GENVOYA® (2)
Emtricitabine + Ténofovir Alafénamide + Bictegravir	FTC+TAF(4)+BIC(5)	BIKTARVY® (2)
Efavirenz + Lamivudine + Ténofovir disoproxil	EFV+3TC+TDF	SYMFI® (2)

- (1) Cette association n'est plus recommandée
- (2) Association en 1 seul comprimé à prendre 1 seule fois par jour
- (3) Cobicistat : potentialisateur pharmacocinétique, permet d'augmenter l'exposition à l'elvitégravir
- (4) Le ténofovir alafénamide (TAF) : nouvelle prodrogue du ténofovir, développée pour limiter la toxicité rénale et osseuse observée avec le ténofovir disoproxil fumarate [TDF]
- (5) BIC (Bictegravir) : inhibiteur de l'intégrase du VIH

Tableau XIV : Liste des différentes associations d'antirétroviraux

3. Traitement antirétroviral standard

Le traitement antirétroviral standard consiste à associer au moins 3 médicaments antirétroviraux pour supprimer au maximum le VIH et arrêter l'évolution de la maladie. Il a été observé un recul considérable des taux de mortalité lorsqu'on utilise un schéma antirétroviral puissant, en particulier aux premiers stades de l'infection.

Depuis septembre 2015, l'OMS recommande de traiter toutes les personnes vivant avec le VIH, et supprime toutes les limitations aux conditions requises pour pouvoir bénéficier du traitement antirétroviral quand on est porteur du VIH.

Le traitement est désormais justifié dans toutes les populations et dans toutes les tranches d'âge. [41]

3.1. Stratégies thérapeutiques selon OMS

Périodiquement et sur la base d'études scientifiques, l'OMS établit de nouvelles lignes directrices à suivre afin d'optimiser la prise en charge du patient séropositif. Les lignes directrices de 2015 expliquent à quel moment il faut mettre en place un traitement antirétroviral chez le patient et par quel schéma thérapeutique débiter. Ces recommandations concernent les adultes, les femmes enceintes ou allaitant au sein, les adolescents et les enfants. [48]

De nouvelles recommandations portent sur la prophylaxie chez le nourrisson, le suivi du succès d'un traitement antirétroviral et le diagnostic de l'échec thérapeutique. Enfin des orientations supplémentaires sont fournies concernant la gestion des toxicités associées aux médicaments ARV et les principales interactions médicamenteuses avec les ARV, sur la base des nouvelles données factuelles disponibles depuis 2013. [50]

Les nouvelles recommandations sur la mise en route du traitement antirétroviral préconisent une mise en route dès que possible chez tous les adultes, adolescents et enfants vivant avec le VIH, indépendamment de leur

numération des CD4 et du stade de la maladie. Pour améliorer les résultats, des efforts doivent encore être accomplis pour réduire la période séparant le diagnostic de la mise en route du traitement. [48] [41]

3.2. Choix du traitement de première ligne de l'infection à VIH - OMS 2015

Parmi les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, l'abandon de la Stavudine est recommandé du fait des nombreux effets indésirables. Le Tenofovir est prescrit en première intention. En cas de contre-indication, la Zidovudine est prescrite comme alternative. [41]

Selon l'OMS, les combinaisons ci-dessous sont recommandées et préférentielles :

1. Tenofovir + Lamivudine + Efavirenz 600mg
2. Tenofovir + Emtricitabine + Efavirenz 600mg

Alternatives :

1. Ténofovir + Lamivudine + Efavirenz 400mg
2. Ténofovir + Emtricitabine + Efavirenz 400mg
3. Ténofovir + Lamivudine + Dolutégravir
4. Ténofovir + Emtricitabine + Dolutégravir

Enfin en cas de contre-indication, on reprend les mêmes combinaisons en remplaçant le Ténofovir par la Zidovudine, ou le Dolutégravir par la Névirapine:

1. Zidovudine + Lamivudine + Efavirenz
2. Zidovudine + Emtricitabine + Névirapine
3. Ténofovir + Lamivudine + Névirapine
4. Ténofovir + Emtricitabine + Névirapine

3.3. Choix du traitement de deuxième ligne de l'infection à VIH - OMS 2015

Si le traitement de première ligne échoue, l'OMS recommande une thérapie antirétrovirale de deuxième ligne basée sur une combinaison d'analogues nucléosidiques. [41]

Par exemple si l'association en 1ère ligne TDF + (FTC ou 3TC) a échoué, il est recommandé en 2e ligne l'association AZT+3TC. De même si échec observé lors du traitement par AZT+3TC en 1ère ligne, alors en 2e ligne il est conseillé l'association TDF+ (3TC ou FTC)

Pour optimiser la combinaison d'analogues nucléosidiques, l'OMS recommande d'associer un inhibiteur de protéase, de préférence atazanavir/r ou lopinavir/r (/r : association fixe avec le ritonavir).

Enfin en alternatives, l'OMS recommande l'association de 2 INTI avec le Darunavir/r.

Dans des conditions spécifiques et bien encadrées, l'utilisation du Raltégravir + lopinavir/r est possible

3.4. Choix du traitement de troisième ligne de l'infection à VIH - OMS 2015

En cas de multi-échecs, la combinaison Darunavir/r + Raltégravir ou dolutégravir est prescrite [41]

4. Autres recommandations de l'OMS

4.1. Prophylaxie préexposition (PrEP) à l'intention du partenaire négatif pour le VIH

La PrEP par voie orale du VIH consiste en la prise quotidienne de médicaments ARV par des personnes négatives pour le VIH dans le but de

bloquer la transmission de ce virus. Plus de 10 études contrôlées randomisées ont démontré l'efficacité de la PrEP dans la réduction de la transmission du VIH parmi diverses populations, dont les couples hétérosexuels sérodiscordants (un partenaire infecté et l'autre non), les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, les femmes transgenres, les couples hétérosexuels à haut risque et les consommateurs de drogues par injection.

L'OMS recommande la PrEP en tant qu'option préventive pour les personnes exposées à un risque substantiel d'infection par le VIH, dans le cadre d'une combinaison d'approches préventives. L'Organisation a également étendu ces recommandations aux femmes négatives pour le VIH, enceintes ou allaitantes. [48]

4.2. Prophylaxie post-exposition du VIH (PPE) du VIH

La PPE consiste à prendre des ARV dans les 72 heures suivant une exposition au VIH pour prévenir l'infection. La PPE comprend la délivrance de conseils, des premiers soins et du dépistage du VIH et l'administration d'un traitement ARV pendant 28 jours avec un suivi médical. L'OMS recommande la PPE pour les expositions professionnelles et non professionnelles des adultes et des enfants. [48]

4.3. Élimination de la transmission mère-enfant du VIH (TME)

On appelle transmission verticale ou TME la transmission par une mère positive pour le VIH de ce virus à son enfant au cours de la grossesse, du travail, de l'accouchement ou de l'allaitement. En l'absence de toute intervention à ces différents stades, les taux de transmission peuvent aller de 15 à 45%. On peut prévenir presque complètement la TME en administrant des ARV, à la fois à la mère pendant la grossesse, et à l'enfant à la naissance et pendant la durée de l'allaitement. [48]

L'OMS préconise un TAR à vie pour toutes les personnes vivant avec le VIH, indépendamment du stade clinique de la maladie d'après la numération des CD4, et cette recommandation couvre les femmes enceintes et allaitantes.

En 2016, 76% du nombre estimé à 1,4 million des femmes enceintes vivant avec le VIH dans le monde ont reçu un TAR visant à prévenir la transmission de l'infection à leur enfant. Un nombre croissant de pays parviennent à des taux très bas de TME et certains États (Arménie, Bélarus, Cuba et Thaïlande) ont validé formellement l'élimination de la TME en tant que problème de santé publique. Plusieurs pays où les infections à VIH représentent une lourde charge progressent aussi sur la voie de l'élimination.

[48]

Partie 3 : Etat d'avancement et perspectives de recherche

Chapitre I : Avancement et objectifs de la lutte mondiale

1. Introduction

Dès 1986, l'OMS engage sa responsabilité dans la lutte contre le VIH, en incitant les pays à établir des programmes de lutte contre le SIDA. Vers les années 90 l'épidémie continue à gagner du terrain, sans aucun ralentissement apparent. Le VIH et le SIDA deviennent alors une urgence humanitaire nécessitant un vrai plan d'action. En 1996 est créé l'ONUSIDA afin de mettre en commun les efforts dans la lutte contre le VIH de huit agences des Nations Unies déjà existantes. Celles-ci deviennent des co-parrains de l'ONUSIDA. Parmi les co-parrains on compte la PNUD (Programme des Nations unies pour le développement), l'UNICEF (Fonds des Nations unies pour l'enfance), le FNUAP (Fonds des Nations unies pour la population), l'OMS, l'UNESCO (Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture) et la Banque Mondiale. En 1999, le groupe s'agrandit avec le PNUCID (Programme des Nations unies pour le contrôle international des drogues). Enfin en 2001 c'est l'OIT (Organisation internationale du Travail) qui rejoint le groupe. L'ONUSIDA est alors le principal représentant et acteur dans la lutte contre le VIH/SIDA. Ses missions : prévenir la transmission et la propagation du VIH, favoriser l'accès aux soins aux personnes infectées partout dans le monde, atténuer l'écart humain et socio-économique ainsi que la vulnérabilité des communautés de personnes séropositives. La lutte s'organise à travers le déploiement de plan de santé publique, avec des objectifs à réaliser dans le temps défini. [7][8]

Dans les années 2000 une réelle prise de conscience générale face à l'épidémie a permis des progrès significatifs en 15 ans. Un engagement solidaire a rendu possible une vraie lutte contre l'épidémie du VIH, considérée comme menace pour la santé publique. Cependant il reste encore beaucoup d'actions à mener et d'engagements à tenir pour pouvoir un jour

parler d'éradication du VIH. En Septembre 2015, la communauté internationale s'engage à mettre fin à l'épidémie causée par le VIH d'ici 2030. Cette lutte s'insère dans le programme de développement durable des Nations Unis. [7]

Le programme établit des cibles intermédiaires, afin d'y aller progressivement dans l'élaboration de la stratégie « d'éradication » du VIH. Les pays membres doivent réaliser des mesures dictées par le programme, en parallèle l'OMS devra également mettre en place certaines mesures afin d'accélérer et concrétiser l'ambition mondiale. La riposte contre le SIDA représente ainsi un gros investissement budgétaire, pour aider les pays à plus faible revenu à mettre en place des mesures de lutte. Selon ONUSIDA, en 2015 19 milliards de dollars ont été investis, et il faudra compter environ 26 milliards de dollars à investir en 2020 et 24 milliards d'ici 2030. [7][125]

Les progrès faits entre 2000 et 2015, ainsi que les objectifs souhaités pour 2020 sont résumés dans le tableau XV ci-dessous. [125]

Axes de progrès	Chiffre en 2000	Chiffre en 2015	Objectif souhaité pour 2020
Le nombre de nouvelles infections annuelles	3,2 millions	2,1 millions	En dessous de 1 million
décès lié au SIDA	1,5 millions	1,1 millions	En dessous de 0,5 millions
couverture médicale et l'accès aux antirétroviraux	moins de 1 million	18 millions de sidéens bénéficiant d'un traitement antirétroviral adapté	30 millions de sidéens
Coût moyen de traitement	NA	100 dollars pour un schéma thérapeutique donné	100 Dollars pour tous les schémas (le plus adapté pour le patient)
Accès aux préservatifs gratuits pour lutter contre les nouvelles contaminations	NA	2,7 milliard de préservatifs	7 milliard de préservatifs
Nombre de comprimés par jour	NA	8 comprimés par jour	1 comprimé par jour
Investissement monétaire	5 milliards de dollars	19 milliards de dollars	26 milliards de dollars

Tableau XV : Exemple de progrès réalisés et /ou à réaliser dans la lutte contre le VIHde 2000 à 2020

A l'horizon 2020, l'ONUSIDA s'est fixé un objectif appelé « 90-90-90 » pour mettre fin à l'épidémie. L'objectif à atteindre est que : [7]

- 90% des personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut sérologique
- 90% de toutes les personnes infectées par le VIH dépistées reçoivent un traitement anti rétroviral durable
- 90% des personnes recevant un traitement antirétroviral ont une charge virale durablement supprimée

Sur les 10 engagements établis, énumérés dans le tableau XVI, 7 ont été définis comme prioritaires pour être déployés et atteint d'ici 2020. Parmi ces engagements on retrouve :

- Engagement 1 : Garantir l'accès au traitement pour 30 millions de personnes vivant avec le VIH à travers l'atteinte des objectifs 90–90–90 d'ici 2020.
- Engagement 2: Éliminer les nouvelles infections à VIH chez les enfants d'ici 2020 et garantir l'accès au traitement du VIH à 1,6 millions d'enfants d'ici 2018
- Engagement 3: Assurer l'accès aux options de l'association de mesures de prévention, parmi lesquelles la **prophylaxie pré-exposition**, la circoncision masculine volontaire médicale, les préservatifs, accessibles à au moins 90 % des personnes d'ici 2020, en particulier les jeunes femmes et les adolescentes dans les pays à forte prévalence et les populations clés, c'est à dire les homosexuels et les autres hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, les personnes transgenres, les professionnels du sexe et leurs clients, les personnes qui s'injectent des drogues et les prisonniers
- Engagement 4: Éliminer les inégalités entre les sexes et mettre fin à toutes les formes de violence et de discrimination envers les femmes

et les filles, les personnes vivant avec le VIH et les populations clés d'ici 2020

- Engagement 5: S'assurer que 90 % des jeunes possèdent les compétences, les connaissances et la capacité de se protéger du VIH et disposent d'un accès à des services de santé sexuelle et reproductive d'ici 2020 afin de réduire à moins de 100 000 personnes par an le nombre de nouvelles infections à VIH parmi les adolescentes et les jeunes femmes
- Engagement 8: Garantir l'augmentation des investissements liés au VIH à hauteur de 26 milliards de dollars d'ici 2020, dont un quart pour la prévention du VIH et 6 % pour les acteurs sociaux
- Engagement 10: S'engager à sortir le sida de l'isolement par le biais de systèmes centrés sur les populations afin d'améliorer la couverture de santé universelle, notamment le traitement pour la tuberculose, le cancer du col de l'utérus et les hépatites B et C

[6] [7] [125]

Les 10 engagements des Nations Unies de lutte contre le VIH D'ici 2030
Engagement 1 : Garantir l'accès au traitement pour 30 millions de personnes vivant avec le VIH au travers l'atteinte des objectifs 90–90–90 d'ici 2020
1.1 Personnes vivant avec le VIH connaissant leur statut sérologique
1.2 Personnes vivant avec le VIH recevant un traitement antirétroviral
1.3 Rétention sous traitement antirétroviral à 12 mois
1.4 Personnes vivant avec le VIH dont la charge virale a été supprimée
1.5 Diagnostic tardif du VIH
1.6 Rupture de stock de médicaments antirétroviraux
1.7 Mortalité due au sida

Les 10 engagements des Nations Unies de lutte contre le VIH D'ici 2030

Engagement 2: Éliminer les nouvelles infections à VIH chez les enfants d'ici 2020 et garantir l'accès au traitement du VIH à 1,6 millions d'enfants d'ici 2018

- 2.1 Diagnostic précoce chez les nourrissons
- 2.2 Transmission mère-enfant du VIH
- 2.3 Prévention de la transmission mère-enfant du VIH
- 2.4 La syphilis chez les femmes enceintes
- 2.5 Taux de syphilis congénitale (naissances vivantes et mortinaissances)
- 2.6 Test du VIH parmi les femmes enceintes

Engagement 3: Assurer l'accès aux options de l'association de mesures de prévention, parmi lesquelles la prophylaxie préexposition, la circoncision masculine volontaire médicale, la réduction des risques et les préservatifs, à au moins 90 % des personnes d'ici 2020, en particulier les jeunes femmes et les adolescentes dans les pays à forte prévalence et les populations clés, c'est-à-dire les homosexuels et les autres hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, les personnes transgenres, les professionnels du sexe et leurs clients, les personnes qui s'injectent des drogues et les prisonniers

- 3.1 Incidence du VIH
- 3.2 Estimations de la taille des populations clés (A-E)
- 3.3 Prévalence du VIH parmi les populations clés (A-E)
- 3.4 Test du VIH parmi les populations clés (A-D)
- 3.5 Couverture de la thérapie antirétrovirale parmi les personnes vivant avec le VIH au sein des populations clés
- 3.6A Utilisation du préservatif parmi les professionnels du sexe
- 3.6B Utilisation du préservatif parmi les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes
- 3.6C Utilisation du préservatif chez les personnes qui s'injectent des drogues
- 3.6D Utilisation du préservatif parmi les personnes transgenres
- 3.7 Couverture des programmes de prévention du VIH parmi les populations clés (A-E)
- 3.8 Pratiques d'injection sans risques parmi les personnes qui s'injectent des drogues

Les 10 engagements des Nations Unies de lutte contre le VIH D'ici 2030
<p>3.9 Aiguilles et seringues distribuées par personnes qui s'injectent des drogues</p> <p>3.10 Couverture de la thérapie de substitution aux opiacés</p> <p>3.11 Syphilis active chez les professionnels du sexe</p> <p>3.12 Syphilis active parmi les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes</p> <p>3.13 Programmes de prévention du VIH dans les prisons</p> <p>3.14 Hépatite virale parmi les populations clés</p> <p>3.15 Personnes recevant un traitement prophylactique préexposition (PrEP)</p> <p>3.16 Prévalence de la circoncision masculine</p> <p>3.17 Nombre annuel d'hommes circoncis volontairement</p> <p>3.18 Utilisation du préservatif lors du dernier rapport sexuel à haut risque</p>
<p>Engagement 4: Éliminer les inégalités entre les sexes et mettre fin à toutes les formes de violence et de discrimination envers les femmes et les filles, les personnes vivant avec le VIH et les populations clés d'ici 2020</p>
<p>4.1 Attitudes discriminatoires à l'encontre des personnes vivant avec le VIH</p> <p>4.2 Évitement des services de santé chez les populations clés du fait de la stigmatisation et de la discrimination (A-D)</p> <p>4.3 Prévalence de la violence récente au sein du couple 98 4.4 Expérience de la discrimination liée au VIH dans les établissements de soins de santé</p>
<p>Engagement 5: S'assurer que 90 % des jeunes possèdent les compétences, les connaissances et la capacité de se protéger du VIH et disposent d'un accès à des services de santé sexuelle et reproductive d'ici 2020 afin de réduire à moins de 100 000 personnes par an le nombre de nouvelles infections à VIH parmi les adolescentes et les jeunes femmes</p>
<p>5.1 Les jeunes : Connaissances en matière de prévention du VIH</p> <p>5.2 Demande de planification familiale satisfaite par les moyens modernes</p>
<p>Engagement 6: S'assurer que 75 % des personnes vivant avec le VIH, affectés par le VIH ou à risque bénéficient de la protection sociale incluant le VIH d'ici 2020</p>
<p>Engagement 7: Garantir la gestion par la communauté d'au moins 30 % des services fournis d'ici 2020</p>

Les 10 engagements des Nations Unies de lutte contre le VIH D'ici 2030
Engagement 8: Garantir l'augmentation des investissements liés au VIH à hauteur de 26 milliards de dollars d'ici 2020, dont un quart pour la prévention du VIH et 6 % pour les acteurs sociaux
8.1 Dépenses totales liées à la lutte contre le VIH
Engagement 9: Responsabiliser les personnes vivant avec le VIH, à risque ou bien affectées par le VIH afin qu'elles connaissent leurs droits, aient accès à la justice et à des services juridiques afin de prévenir et lutter contre les violations des droits de l'homme
Engagement 10: S'engager à sortir le sida de l'isolement par le biais de systèmes centrés sur les populations afin d'améliorer la couverture de santé universelle, notamment le traitement pour la tuberculose, le cancer du col de l'utérus et les hépatites B et C
10.1 Co-gestion du traitement de la tuberculose et du VIH
10.2 Proportion de personnes vivant avec le VIH nouvellement prises en charge pour des soins liés au VIH et qui souffrent d'une tuberculose active
10.3 Proportion de personnes vivant avec le VIH nouvellement prises en charge pour des soins liés au VIH et ayant débuté une thérapie préventive de la tuberculose
10.4 Hommes souffrant d'écoulement urétral
10.5 Blennorragie chez les hommes
10.6 Dépistage de l'hépatite B
10.7 Proportion de personnes présentant une co-infection VIH/VHB et recevant un traitement combiné
10.8 Dépistage de l'hépatite C
10.9 Proportion de personnes présentant une co-infection VIH/VHC débutant le traitement VHC
10.10 Dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes vivant avec le VIH

Tableau XVI : les 10 engagements de l'ONUSIDA pour 2020

2. La prévention : Arme de lutte

Lorsqu'il n'existe aucun remède curatif face à une infection transmissible, la première recommandation est de limiter au maximum la transmission de celle-ci. Ainsi pour limiter les risques de contamination par le VIH, la politique de prévention s'insère comme primordiale dans la lutte contre le VIH. Il existe ainsi un moyen de prévention pour chaque situation à risque.

2.1. Le dépistage du VIH

Il est recommandé pour toute personne vivant dans un environnement à risque élevé de contracter le VIH, de se faire dépister afin de s'assurer en première ligne de son statut sérologique. En effet selon l'ONUSIDA il existe à l'heure d'aujourd'hui 19 millions de personnes dans le monde qui ignorent leur séropositivité et sont source de contamination sans le savoir.

2.2. La prévention de la transmission du VIH par voie sexuelle

Comme vu précédemment dans le chapitre transmission, la transmission du virus par la voie sexuelle est le mode de contamination majoritaire. La meilleure option pour prévenir la transmission lors d'un rapport avec un partenaire ignorant son statut sérologique, reste l'utilisation de préservatif (masculin ou féminin). Selon l'OMS le préservatif ferait diminuer le risque de contamination de 80%. Pour les personnes vivant avec un partenaire séropositive, qui sont donc plus à risque, il est recommandé la prise de traitements antirétroviraux en prévention. On parle de **prophylaxie pré-exposition**. Ainsi avec le port systématique du préservatif, le risque serait diminué de 90%. [128]

Une étude de l'INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) montre l'impact positif de la campagne de prévention pour le port du préservatif. En 2005, 86 % des couples disent utiliser un préservatif lors de leur premier rapport sexuel, contre 15 % avant 1985.

D'autres solutions sont à l'étude comme moyen de prévention lors des rapports sexuels comme les gels microbicides. Les essais cliniques en cours

montrent que leur utilisation locale diminuerait le risque de contamination. Cependant leur efficacité est largement moindre que celle d'un préservatif. [126][129]

2.3. La prévention de la transmission du VIH par voie sanguine

Grace aux progrès réglementaires sur les contrôles à effectuer sur les dons sanguins, les risques de contamination par transfusion sont aujourd'hui très faibles. Cependant la transmission par seringues contaminées chez les usagers de drogues injectables reste un fait. Il est recommandé de ce fait d'utiliser des seringues stériles à usage unique.

La prise de médicaments antirétroviraux combinés dans les 72 heures suivant une possible contamination au VIH serait un moyen de prévenir l'infection par le VIH. On parle de **prophylaxie post-exposition** (voir §4.2 du chapitre III de la partie 2). [127]

2.4. La prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant

Une femme enceinte séropositive sous trithérapie dès le début de sa grossesse, présente un risque quasi nul (moins de 1%) de transmettre le VIH à son enfant. De même la prise de Zidovudine® à partir du 3^e mois de grossesse diminuerait le risque de transmission de 20-25% à 1-5%. [126]

Chapitre II : La recherche vaccinale

Des progrès considérables ont été accomplis ces dernières années avec une optimisation significative de la prise en charge thérapeutique des patients séropositifs. L'espérance de vie des patients avec prise en charge adéquate s'est alignée à celle d'un patient en bonne santé. La communauté scientifique continue à s'activer sur tous les fronts afin de comprendre un peu mieux les spécificités du VIH. Cependant il existe encore d'énormes fossés entre les continents, et la prise en charge n'est pas la même d'un pays à l'autre. Seul un vaccin préventif et/ ou thérapeutique pourra mettre fin à l'épidémie mondiale grandissante.

Si plus de 30 ans après la découverte du virus, le monde médical ne dispose toujours pas d'un vaccin pour freiner la réplication du virus, en cause les obstacles rencontrés sont nombreux. Les obstacles sont financiers, disciplinaires, mais surtout des obstacles scientifiques liées aux spécificités du virus, d'une complexité sans fin.

Dans ce chapitre, nous aborderons les recherches actuellement en cours pour développer un vaccin contre le VIH.

1. Principe de la vaccination

Il existe deux types de vaccins :

1. Le vaccin préventif, comme la plupart des vaccins existants sur le marché. Le principe étant de vacciner une population saine, afin d'empêcher qu'elle soit infectée par l'agent responsable de l'infection.
2. Le vaccin curatif comme son nom l'indique, aura pour principe de vacciner une population déjà infectée afin de stopper la réplication de l'agent pathogène dans l'organisme ou d'aider le système immunitaire à le combattre.

Le vaccin idéal est capable d'activer les cellules présentatrices de l'antigène et de stimuler à la fois les cellules T et B pour obtenir des cellules mémoires et induire une réponse humorale et cellulaire. Il permet de générer différents clones de lymphocytes T capables de reconnaître plusieurs épitopes de l'agent infectieux. Ainsi la réponse immune pourrait pallier aux différentes variations génétiques de l'agent viral.

2. VIH et vaccination

Le principal effet recherché par la mise au point d'un vaccin contre le VIH est de stopper l'expansion du virus et réduire l'épidémie mondiale. Pour y arriver il faudrait stopper la transmission du VIH d'un individu à un autre. L'importance d'un vaccin préventif est primordiale pour atteindre cet objectif. Cependant le vaccin devra être immunisant pour l'ensemble des formes génétiques existantes et pouvoir induire une réponse immunitaire cellulaire et humorale.

Plusieurs pistes vaccinales ont été proposées, pour contourner la diversité génétique du VIH.

L'initiative Internationale pour un vaccin contre le SIDA « IAVI » a débuté en 1996. Le premier essai clinique a eu lieu en 2001. [59]

2.1. Les candidats vaccins de l'ANRS

L'ANRS est l'agence française de recherche sur le sida fondée en 1988 par le ministère de la Recherche et de la technologie pour répondre au plan gouvernemental de lutte contre le SIDA. Sa mission est alors de financer, coordonner, stimuler et évaluer les recherches sur le VIH et les infections rétrovirales humaines. Elle collabore dans ce but avec toutes les institutions de recherche en France comme le CNRS, l'Inserm, l'Institut Pasteur, universités et hôpitaux. [58] [59]

Depuis 1988 L'ANRS joue un rôle important dans le développement de plusieurs types de candidat-vaccins, de leur conception à leur évaluation clinique. Elle est notamment initiatrice de la stratégie dite de « **Prime-Boost** » qui consiste à associer plusieurs candidats-vaccins différents. Le but de cette stratégie est d'optimiser les réponses immunitaires. La première injection d'un vaccin (« Prime ») induisant une réponse immunitaire primaire est suivie de l'injection d'un second vaccin (« Boost »), qui permet d'amplifier la réponse immunitaire.

Le « prime-boost » est une stratégie de vaccination en plusieurs étapes qui consiste à administrer des vecteurs viraux différents codant le même antigène. Cette technique vise à diminuer la réponse anti-vecteur connue essentiellement avec les vecteurs viraux à forte séroprévalence et qui inhibe l'efficacité du vaccin. En effet les protocoles d'immunisation utilisant des vecteurs différents diminuent l'immunité anti-vecteur qui se développe avec la répétition des injections. De plus de nombreuses études chez les primates non humains ont démontré que la combinaison « prime-boost » permet de renforcer aussi bien les réponses d'immunité cellulaire (cellules T effectrices et mémoire) que l'immunité humorale. [140]

2.2. Les types de vaccins prophylactiques de L'ANRS

2.2.1. Les vaccins lipopeptidiques

C'est l'approche historique de l'ANRS dont les premiers travaux de recherche remontent à 1992. Le principe des vaccins lipopeptidiques est d'associer un groupement lipidique à un fragment du VIH synthétique ou un peptide. L'association du groupement lipidique au fragment de l'agent pathogène permet de protéger celui-ci, mais également de faciliter sa présentation au système immunitaire et d'augmenter son immunogénicité. Afin que le vaccin soit efficace sur le plus grand nombre de personnes, l'ANRS utilise des lipopeptides portant des fragments de protéines virales qui sont communes à un grand nombre de souches VIH qui circulent dans le monde. Parmi ces protéines virales on retrouve Gag, Pol, Nef.

Le premier essai de la catégorie des vaccins lipopéptidiques (essai ANRS VAC04) a débuté en 1996 s'est terminé en 2000. Il a montré une bonne tolérance avec induction d'une réponse cellulaire (CD8) forte contre plusieurs fragments du VIH.

LIPO-5 est le candidat vaccin ayant montré la meilleure tolérance durant les essais cliniques. C'est un vaccin constitué de 5 lipopeptides.

L'ANRS continue les différentes stratégies dans les essais cliniques, notamment en associant plusieurs candidats vaccins, selon la stratégie « prime-boost ».

2.2.2. Le vaccin à virus recombinant

Le principe de ce type de vaccins, est d'insérer des gènes synthétiques du VIH dans un vecteur viral modifié. En l'occurrence l'ANRS utilise pour vecteur le MVA (virus d'Ankara modifié non pathogène). Une fois injecté, le vaccin induit une production de protéines codées par les gènes synthétiques du VIH. Le but recherché est de stimuler l'immunité cellulaire ce qui permettra la destruction des cellules infectées. Ce candidat-vaccin est évalué seul mais également en association avec d'autres candidats-vaccins dans les stratégies « prime-boost ».

2.2.3. Pré-programmation des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques de par leur rôle de cellules présentatrices d'antigènes aux cellules CD4 et CD8, jouent un rôle primordial dans l'immunité. C'est pourquoi l'ANRS en collaboration avec le Baylor Institute de Dallas a mis au point des candidat-vaccins qui permettent d'activer les cellules dendritiques.

La pré-programmation des cellules dendritiques consiste à les stimuler via une préparation vaccinale constituée d'anticorps monoclonaux couplés à des antigènes du VIH. En effet des anticorps monoclonaux capables de se fixer à la surface des cellules dendritiques permettent leur stimulation. Les

antigènes du VIH couplés à ces anticorps permettent une réponse immunitaire plus spécifique.

2.3. Vaccin thérapeutique de L'ANRS

Parallèlement à la mise au point d'un vaccin prophylactique, l'ANRS tente également de développer des vaccins thérapeutiques afin de traiter les 37 millions de patients séropositifs dans le monde. Ce programme de recherche s'adresse à des patients séropositifs sous traitement antirétroviral. L'objectif principal du vaccin thérapeutique est de renforcer, de dynamiser le système immunitaire du patient. [58] [59]

L'essai DALIA-1 (Dendritic cells And Lipo5 Immunization against Aids) en partenariat avec le Baylor Institute a été lancé en 2009 aux Etats-Unis. Le vaccin de cet essai était à base de cellules dendritiques prélevées chez le patient, mises en contact avec des lipopeptides du VIH puis ré-administrées au même patient. Durant cet essai, les traitements antirétroviraux des patients ont été interrompus après vaccination pour étudier la dynamique du rebond viral. Les résultats ont montré une forte augmentation de la sécrétion de cytokines et des cellules immunitaires polyfonctionnelles après vaccination. L'essai DALIA de phase I a permis d'évaluer la bonne tolérance de l'administration de cellules et d'explorer des facteurs pour une meilleure compréhension du système immunitaire. [60] [61] [62]

Très peu de vaccins ont atteint la phase III. Parmi les vaccins expérimentaux ayant atteint la phase III, aucun ne s'est avéré suffisamment sûr et efficace pour être approuvé.

3. Vaccins expérimentaux ayant atteint la phase III

A ce jour, six projets de vaccin ont atteint le stade de phase III, qui est la phase de test de l'efficacité clinique du vaccin. Nous allons détailler ces vaccins et résultats obtenus.

3.1. Les essais AidsVax : 1997-2002 :

AidsVax est le premier candidat vaccin contre le VIH à avoir atteint la phase III. C'est un candidat vaccin à base de la glycoprotéine gp120 recombinante (enveloppe du VIH). Deux sous types, B et E, ont été testé chez des populations à forte prévalence pour ces sous types.

- AidsVax B / B (deux sous unités de la gp120 recombinante du sous-type B) a été testé dans l'étude clinique VAX004 et comptait environ 5400 hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSM) et des femmes à haut risque de contracter le virus. L'essai a été réalisé sur 59 sites (Amérique du Nord, Etats Unis, Porto-Rico, Pays-Bas) à prévalence élevée pour le sous type B du VIH-1.
- AidsVax B / E (deux sous unités de la gp120 recombinante, une de sous type B associée à une sous unité du sous-type E) testé dans l'essai VAX003 chez environ 2500 usagers de drogues injectables en Thaïlande.

La réponse immunitaire attendue dans les deux essais VAX004 et VAX003 était l'induction d'anticorps anti-VIH. Même si des taux élevés d'anticorps et une inhibition virale dépendante des anticorps ont été observés, les deux candidats n'ont pas réussi à prévenir l'infection au VIH en raison de la faible spécificité des anticorps produits. En effet le taux d'infection entre le groupe ayant reçu le candidat vaccin AIDSVAX et le groupe placebo était similaire, soit 5,8% d'infection. La phase III des deux essais n'a pas été jugée efficace. [64] [65] [66] [67] [68] [69] [71] [75] [80]

3.2. Les essais Step et Phambili : 2005-2007

Deux essais lancés en parallèle par la société Merck, testant le même candidat vaccin, en adaptant le sous-type prédominant dans chaque population testée.

- L'essai STEP : HTVN 502, le plus populaire et celui qui sera développé dans cette partie. L'essai s'est déroulé en Amérique du Nord, Caraïbes et Australie sur près de 3000 participants
- L'essai Phambili : HTVN 503, ayant compris un échantillon de participant moindre (700 séronégatifs) s'est déroulé en Afrique du Sud.

L'essai Merck, connu sous l'appellation HVTN 502 ou essai STEP a été lancé fin 2004 et devait comprendre 3000 participants séronégatifs avec un haut risque de contracter le VIH. L'essai s'est focalisé dans les régions où prédominaient les souches VIH de sous type B (Amérique du Nord, Caraïbes et Australie). La société Merck promotrice du vaccin a utilisé un vecteur Adénovirus 5 (Ad5) avec les gènes gag/pol/nef du VIH. La population de l'essai a été divisée en deux groupes :

- 1^{ère} groupe recevant les injections du candidat vaccin
- 2^{ème} groupe recevant les injections du placebo

Chaque groupe comprend deux cohortes :

- 1^{ère} cohorte comprenant des volontaires masculins (54% étaient circoncis et 43% non circoncis à l'inclusion)
- 2^{ème} cohorte comprenant des volontaires féminins

Chaque cohorte était divisée en deux sous-groupes :

- 1^{er} Groupe de participants exprimant un taux d'anticorps anti-Ad5 < 18
- 2^e Groupe de participants exprimant un taux d'anticorps anti-Ad5 > 18

NB : Des études ont démontré que les adénovirus seraient parmi les vecteurs viraux les plus immunogènes et à tropisme cellulaire plus grand (essentiellement les adénovirus de type 2 et 5), d'où l'intérêt de leur utilisation en tant que vecteur viral dans les vaccins. [137][138]

Cependant les adénovirus sont une famille de virus regroupant plusieurs variétés pathogènes pour l'homme et responsables d'infections type pharyngites, pneumonies, conjonctivites, gastro-entéritesDu fait de ces infections très répandues, les anticorps anti-adénovirus apparaissent dès l'enfance chez l'Homme.

Des études suggèrent que les anticorps anti-Ad5 préexistants peuvent jouer un rôle dans l'augmentation de la sensibilité au VIH chez les vaccinés. [139]

La connaissance par Merck du risque potentiel des anticorps anti-Ad5 sur la transmission du VIH et l'efficacité du vaccin a été prise en compte avant le début de l'essai. C'est pourquoi seuls les participants avec un taux d'anticorps anti-Ad5 bas (<200) ont été inclus dans l'essai. Le choix d'inclure des participants avec un taux d'anticorps anti-Ad5 spécifique et de les diviser en deux groupes avec des taux d'AC inférieur ou supérieur à 18 est également basé sur des études antérieures qui ont démontré l'influence de la séroprévalence sur le vaccin à partir d'un certain taux. [139]

Le protocole de l'essai comprenait 3 injections d'un mélange de 3 recombinants vivants non-réplicatifs Ad5-HIV gag/ pol/ nef :

- 1 Injection à Jour 1
- 1 Injection à Semaine 4
- 1 dernière injection à Semaine 26

Les résultats ont montré que 3% des volontaires ayant reçu le candidat vaccin soit (24/741 volontaires) ont été contaminés par le VIH ainsi que 3% dans le groupe placebo (21/762). 44 sur les 45 participants infectés étaient des hommes. Parmi les hommes infectés, le taux d'infection était plus élevé chez les non circoncis. En conclusion, le vaccin n'a pas permis de protéger contre la contamination du VIH.

Chez les participants contaminés au cours de l'étude, les résultats n'étaient pas non plus concluants pour la charge virale. Celle-ci était similaire dans les deux groupes vaccinés et placebo (4,61 log versus 4,41 log copies/ml).

Enfin dans le groupe de participants à Anticorps anti-Ad5 >18, le nombre d'infections étaient significativement plus élevé dans le groupe vacciné (29/532) que dans le groupe placebo (13/528). Ce point montre l'impact négatif des anticorps anti-Ad5 sur l'efficacité du vaccin et a permis aux chercheurs de constater que le choix du vecteur est d'une importance primordiale.

L'essai STEP a été interrompu mais a permis de mieux comprendre certains paramètres en soulevant des questions importantes.

L'essai Phambili calqué sur l'essai STEP a confirmé les conclusions sur l'inefficacité du candidat vaccin. [71] [72] [73] [74] [75]

3.3. L'essai RV144 (Thai trial) : 2003-2009

L'essai RV144 ou encore appelé l'essai Thai est l'essai le plus connu depuis le début de la recherche vaccinale contre le VIH. Et pour cause, c'est l'essai ayant porté sur le plus grand nombre de volontaires soit plus de 16 000 candidats (des volontaires séronégatifs hommes et femmes à risque élevé de contracter le VIH). C'est également le seul essai jusqu'à alors qui a montré des résultats positifs, donnant un espoir à la recherche vaccinale.

Le vaccin utilisé lors de l'essai RV144 est une combinaison de deux vaccins différents :

1. L'Alvac-HIV (vCP1521) de Sanofi Pasteur : c'est un vaccin recombinant qui utilise pour vecteur le virus Canarypox exprimant les gènes du VIH (gag/pol de sous-type B, l'enveloppe gp120 de sous-type E, associée à la partie transmembranaire de la gp41 de sous-type B).

2. L'AidsVax B/E de la compagnie VaxGen décrit plus haut, à base de la protéine d'enveloppe du VIH (deux sous unités de la gp120 recombinante de sous-types B et E), qui a été testé en phase III chez l'homme dans l'essai VAX003.

Testé seul, le vaccin AidsVax B/E n'avait démontré aucun résultat positif de protection contre la survenue de l'infection.

Les deux vaccins ont été précédemment testés au moins en phase II chez l'homme. Testés seuls ils n'ont montré aucune efficacité.

Durant l'essai les deux vaccins ont été administrés suivant la stratégie « prime-boost ». Le principe de cette stratégie est d'abord d'injecter le 1er vaccin, ici l'Alvac-HIV pour préparer une réponse immunitaire. Ensuite la réponse immunitaire est boostée par l'injection du second vaccin, ici l'AidsVax.

Le protocole de l'essai a été le suivant:

Les candidats vaccinés ont reçu au total 6 injections.

1. 4 injections d'Alvac-HIV
 - 1 injection à Semaine 0,
 - 1 à Semaine 4,
 - 1 à Semaine 12,
 - Une dernière à Semaine 24
2. 2 injections d'AidsVax B/E :
 - 1 à Semaine 12
 - 1 à Semaine 24

Les paramètres de l'essai ont été orientés pour détecter une protection supérieure à 25% et / ou une capacité à réduire la charge virale d'au moins 50%.

Le suivi sérologique des candidats vaccinés au fur et à mesure de l'essai a permis d'affiner le nombre de candidats retenus jusqu'à la fin de l'essai.

Parmi les volontaires séronégatifs, trois groupes explicités dans la figure 22 ont été déterminés au fur et à mesure de l'étude.

Groupe intention de traiter ITT

Ce groupe comprend les candidats retenus pour commencer l'étude et ayant reçus au moins une injection d'Alvac-HIV. Il compte 16 402 séronégatifs.

Groupe Intention de traiter modifié mITT

Ce groupe compte les séronégatifs restants en excluant ceux ayant été découverts séropositifs après la 1^{ère} injection (7 exclus : 5 vaccinés et 2 placebos). Les 16 395 volontaires séronégatifs sont divisés en deux groupes :

1. Groupe vaccinés : 8197 participants reçoivent les injections du candidat vaccin et les
2. Groupe placebo : 8196 restants reçoivent l'injection du placebo

Seront exclus de l'étude 3853 candidats pour cause de non suivi rigoureux du protocole des injections (soit n'ayant pas reçu l'ensemble des 6 injections, soit injections reçus tardivement). Ce chiffre comporte également les candidats ayant présenté une séroconversion au cours de l'essai.

Groupe Per-Protocole PP

Il comprend les 12 542 candidats restants ayant reçu toutes les injections et suivi le protocole rigoureusement, sans aucune séroconversion avant la dernière injection.

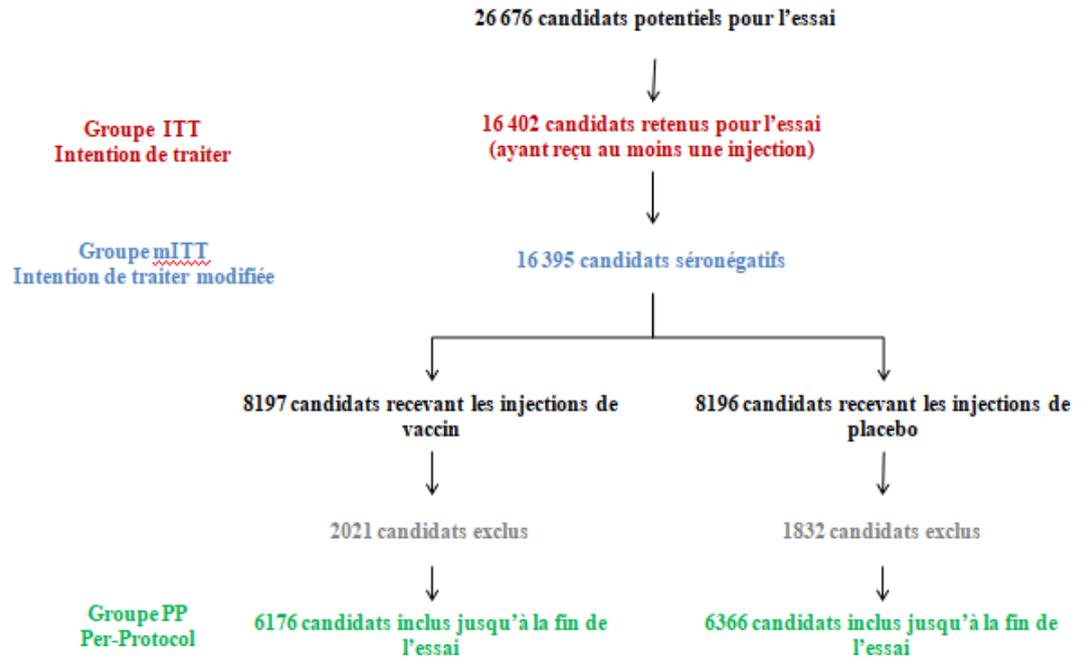


Figure 22 : Procédure d'inclusion des candidats à l'essai clinique RV144

Résultats de l'essai

1. 26,4% de protection sur l'ensemble du groupe ITT
2. **31,2% de protection dans le groupe mITT**
3. 26,2% de protection dans le groupe PP

Seuls les résultats obtenus lors de l'analyse mITT sont statistiquement significatifs ($p=0,039$) si l'on suit les normes couramment admises (à savoir $p<0,05$).

Les analyses des groupes ITT et PP montrent une protection plus faible que celle obtenue avec le groupe mITT, protection non significative statistiquement. Les résultats dans le groupe mITT montrent également que la protection offerte diminue avec le temps (62% de protection à 12 mois et 31% à 42 mois). En effet, les courbes d'infection des groupes vaccinés et placebo, qu'on peut voir sur la figure 23 divergent principalement dans les premières semaines après la vaccination mais tendent à suivre un tracé parallèle par la suite.

Enfin chez les personnes ayant été infectées, le vaccin n'a eu aucun impact sur le développement de la maladie. On n'observe aucune différence de la charge virale ou du nombre de lymphocytes CD4 entre les séropositifs du groupe vacciné et du groupe placebo.

Modified Intention-to-Treat Analysis

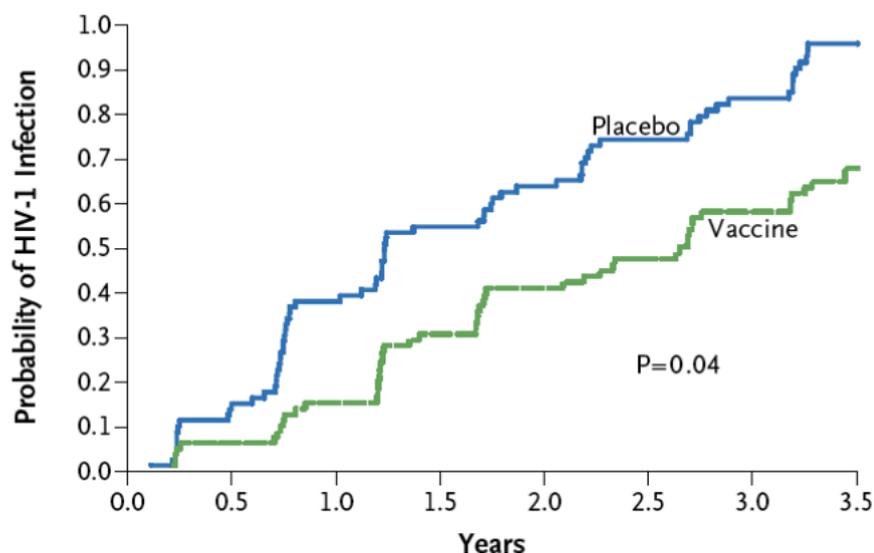


Figure 23 : efficacité clinique de l'essai RV144

[67]

Selon les analyses à posteriori,

L'analyse de corrélats immunitaires de risque dans l'essai RV144 a montré que les anticorps dirigés contre la région V1V2 de la gp120, en particulier l'IgG1 et la sous-classe d'IgG3 induisant une réponse ADCC* (cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps) jouerait un rôle prépondérant dans la prévention de contamination par le VIH. De plus les réponses des lymphocytes T CD4 et les anticorps IgA spécifiques à l'enveloppe (Env) du VIH-1 semblent être directement corrélés avec le risque d'infection. Cette analyse et d'autres études en parallèle démontrent que la protéine Env de la gp120 du VIH-1 est essentielle, et peut-être même suffisante pour induire des réponses d'anticorps protecteurs contre la contamination par le VIH-1.

**ADCC : cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps, abrégée ADCC (de l'anglais Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) est un mécanisme de défense immunitaire par lequel une cellule immunitaire lyse une cellule cible marquée par des anticorps liés à des antigènes présents à sa membrane.*

L'étude des immunogènes Env de la gp120 et des corrélats immunitaires de risque a abouti au développement d'antigènes améliorés. Il reste à démontrer si les corrélats immunitaires de l'essai RV144 se généralisent à d'autres populations vaccinées avec des immunogènes similaires ayant des modes et une intensité de transmission différents. Des essais d'efficacité du candidat vaccin de l'essai RV144 amélioré sont en cours. En effet l'essai RV144 a débouché sur un large essai d'efficacité actuellement en cours en Afrique du Sud, le **HTVN 702** (voir plus bas pour les détails de l'essai). [71][75] [76] [77] [78] [79] [80] [81]

3.4. L'essai HVTN505 : 2009- 2013

Pour pallier à la faible spécificité de la réponse humorale (production d'anticorps) observée dans les études VAX004 et VAX003 et dans le but de stimuler les deux immunités humorale et cellulaire, le candidat vaccin testé dans l'essai HVTN 505 a été conçu selon l'approche « prime-boost ».

Le candidat vaccin de l'étude HVTN est donc une combinaison de deux vaccins :

1. Le premier vaccin « prime » est un vaccin à ADN recombinant exprimant les gènes env/pol/gag/nef
2. Le deuxième vaccin « boost » est un vecteur Adénovirus (comme dans les études STEP et Phambili) exprimant les mêmes gènes env/pol/gag/nef

L'essai HVTN 505 compte 2500 participants séronégatifs (Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et transgenres femmes). Le choix des participants s'est appuyé sur les résultats des études STEP et Phambili. C'est pourquoi parmi les séronégatifs hommes, seuls les hommes circoncis

ont été sélectionnés, et seuls les participants avec un taux anticorps anti-Ad5 <18 ont été inclus dans l'étude. L'étude a eu lieu dans 29 sites aux Etats-Unis.

Les participants ont été divisés en deux cohortes

1. 1250 séronégatifs recevant les injections des candidats vaccins
2. 1244 séronégatifs recevant les injections de placebo.

Protocole de vaccination

Sur 8 semaines les candidats ont reçu les injections du vaccin «prime »

- 1 injection Sem 0
- 1 injection Sem 4
- 1 injection Sem 8
- 1 injection rappel du vaccin « boost » à Sem 24

Les premières analyses ont été faites chez les participants ayant participé au moins 28 semaines à l'essai. Parmi ceux-ci :

- 27/1250 ayant reçu les candidats vaccins ont été infectés
- 21/1244 ayant reçu le placebo ont été infecté.

Au-delà des 28 semaines :

- 14 séronégatifs vaccinés ont développé le VIH
- 9 séronégatifs placébos ont développé le VIH

Dans le groupe des vaccinés on compte 3,3% de séroconversion contre 2,4% chez les placebos. On peut conclure que le candidat vaccin n'est pas efficace pour prévenir l'infection au VIH. De plus chez les participants ayant contracté l'infection, et à 20 semaines après la séroconversion, on n'observe aucune diminution de la charge virale.

Le candidat vaccin n'est pas concluant et la firme en charge des essais a décidé d'interrompre l'étude. [71][75] [80]

L'ensemble des 6 essais cliniques ayant atteint la phase III sont résumés dans le tableau XVII ci-dessous.

Nom de l'essai	Vaccin (Protéine)	Cible virale	Phase	Nombre de participants	Réponse immunitaire	Efficacité
VAX004	AidsVax B / B	rgp120 monomérique B/B	III	5417	Anticorps	NON
VAX003	AidsVax B / E	rgp120 monomérique B/E	III	2546	Anticorps	NON
STEP/ HTVN 502	Vecteur viral (Ad5)	gag/pol/nef	Iib	3000	CD8+T (++++)	NON
Phambili / HTVN 502	Vecteur viral (Ad5)	gag/pol/nef (sous-type B)	Iib	801	CD8+T (++++)	NON
Essai Thai / RV144	Prime: ALVACvCP152 + Boost: AIDSVAX	gag/pol/env + rgp120 B/E	III	16 402	CD4+ T cell (+/-) + Anticorps	Oui, 31% de protection
Essai HVTN505	Prime: DNA + Boost: Ad5	gag/pol/nef/ env	Iib	2504	CD8+T (++++)	NON

Tableau XVII: Synthèse des essais de phase III clôturés

[71]

4. Vaccins expérimentaux en développement

Sur la base des études déjà faites, les vecteurs viraux sont le meilleur modèle de développement d'un vaccin, de par leur capacité immunogène et leur tropisme cellulaire unique. [137] [138]

Du fait de la séroprévalence chez l'homme à certains types d'adénovirus comme les types 5, ayant démontré un effet négatif sur l'efficacité du vaccin, le choix pour les vaccins à venir se porte sur de nouveaux vecteurs Adénovirus Ad26, Ad35, Ad4 (voir tableau XVIII pour la liste non exhaustive des essais en cours). Ces vecteurs conservent les mêmes propriétés immunogènes et réplicatives que les Ad5, avec une séroprévalence beaucoup plus faible du fait de leur pathogénicité moindre chez l'Homme. [71]

Les essais de vaccins vectoriels à deux virus, Imbokodo et HVTN 702 représentant actuellement les meilleurs efforts en matière de développement de vaccins anti-VIH.

4.1. L'essai HVTN 702

HVTN 702 est l'essai d'efficacité Phase IIb / III le plus important et le plus avancé sur la recherche vaccinale anti-VIH actuelle dans le monde. Le schéma vaccinal expérimental est basé sur celui testé dans l'essai RV144 vu précédemment (seule étude à ce jour ayant des résultats de protection contre l'infection par le VIH. L'essai a commencé en octobre 2016 et les résultats sont attendus pour 2021. [71] [80] [82]

Le schéma vaccinal consiste en l'injection de deux vaccins expérimentaux :

1. Vaccin Alvac-HIV (Sanofi-Pasteur) utilisé dans l'essai RV144. Pour rappel, c'est un vaccin recombinant qui utilise pour vecteur le virus Canarypox exprimant les gènes du VIH (gag/pol, de l'enveloppe gp120, associée à la partie transmembranaire de la gp41)

2. Vaccin à base de 2 sous unité de la protéine gp120 recombinante (GSK) associé à un l'adjuvant MF59 produit également par GSK

Les deux vaccins, Alvac-HIV de l'essai RV144 et les sous unités de gp120 ont été ciblés sur le sous-type C pour être plus spécifique à la prévalence du VIH dominant en Afrique du Sud, car l'essai se déroule sur 15 sites cliniques en Afrique du Sud. L'adjuvant est également modifié et remplacé par le MF59, dans le but de générer une réponse immune plus robuste. [82]

L'essai comprend 5400 volontaires séronégatifs. Parmi les participants on compte au moins 40% de femmes et au moins 40% d'hommes. Les participants de l'étude âgés de 18 à 35 ans sont en bonne santé et sexuellement actifs. La moitié des participants recevront le candidat vaccin et l'autre moitié le placebo. Au total, cinq injections seront réalisées aux participants pendant un an, puis suivies pendant deux autres années (selon schéma des injections figure 24). Enfin des injections de rappel seront fait et au bout des 1 an afin d'essayer de prolonger l'effet protecteur précoce observé dans le RV144.

NB : la sureté du vaccin expérimental de l'essai HVTN 702 a été testée dans l'essai HVTN 100. Dans ce dernier essai de phase I/II il a été observé un ensemble de réponses immunitaires clés, comparables aux réponses immunitaires induites dans l'essai RV144. Par la suite l'innocuité, la tolérance et l'efficacité est en cours d'analyse pour l'essai clinique HVTN 702. [71] [80] [82]

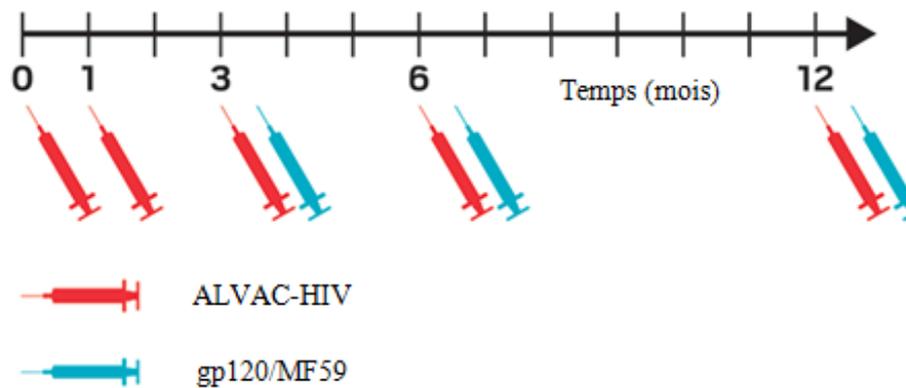


Figure 24 : Schéma des injections de l'essai HVTN 702

Résultats intermédiaires de l'essai HVTN 702

Les résultats intermédiaires de l'essai HVTN 702 ont montré que le schéma vaccinal a induit des réponses IgG V1V2, des réponses lymphocytaires T CD4+, et des réponses anticorps anti-gp120 significativement plus élevées que dans le régime vaccinal utilisé pour l'essai thaï RV144. Ces résultats permettent d'évaluer ces variables en tant que corrélats potentiels de protection dans un essai d'efficacité de suivi. [136]

Des analyses détaillées des réponses des lymphocytes T CD4 + dans l'essai RV144 ont montré que les receveurs de vaccins ayant une grande quantité de cellules T CD4 + spécifiques de l'env présentaient un risque plus faible d'infection par le VIH. En particulier, les receveurs de vaccins dont les cellules T CD4+ ont produit les cytokines TNF- α , interféron- γ , interleukine-4, interleukine-2 et CD40L. Ces réponses de lymphocytes T CD4+ spécifiques étaient plus élevées dans le régime vaccinal utilisé dans HVTN 702 par rapport à RV144. [136]

Une analyse multivariée de la liaison, la neutralisation et des réponses cellulaires a montré que le régime vaccinal de l'essai HVTN 702 induit un profil immunologique différent de RV144, soulevant l'effet potentiel des inserts de gène et des protéines, adjuvants, ou les deux, spécifiques du sous-

type C du VIH. Ces différences peuvent être attribuées aux souches vaccinales sélectionnées qui sont plus fortement immunogènes que celles du RV144 ou à l'adjuvant MF59. [136]

En conclusion, les résultats montrent que le schéma vaccinal du sous-type C d'un vecteur canarypox recombinant contenant un antigène env de sous-type C associé à un vaccin protéique bivalent gp120 sous-type C adjuvanté MF59 induit de fortes réponses immunitaires humorales et cellulaires et un profil immunitaire distinct de celui observé dans RV144. D'autres études sont nécessaires pour évaluer les mécanismes sous-jacents de l'hétérogénéité immunitaire en réponse à la vaccination, en particulier ceux avec une réponse faible ou nulle. L'essai d'efficacité en cours du HVTN 702 évaluera si les réponses immunitaires s'étendent à l'efficacité du vaccin dans les régions endémiques du sous-type C. [136]

4.2. HVTN 705/HPX2008 : L'étude Imbokodo

Imbokodo est une étude de preuve de concept de Phase IIb. Le schéma vaccinal est basé sur des immunogènes «mosaïques» afin d'induire des réponses immunitaires ciblant diverses souches du VIH, ce qui diffère de l'étude HVTN 702 spécifique au sous-type C du VIH.

Des études antérieures sur les Primates non humains avec ces vaccins à base de mosaïque ont été en mesure de protéger les singes contre le virus SIV. En outre, deux essais cliniques humains de stade précoce, APPROACH et TRAVERSE, ont montré que ces vaccins sont bien tolérés et peuvent générer des réponses immunitaires spécifiques du VIH chez les vaccinés. Sur la base des résultats de ces deux essais cliniques à un stade précoce, un schéma thérapeutique principal a été sélectionné pour une évaluation plus approfondie.

L'étude APPROACH (HIV-V-A002 /IPCAVD009) était un essai clinique de phase I / II initié en décembre 2014 sur 400 participants de 18 à 50 ans. Le but de cette étude est d'évaluer l'innocuité et la tolérance de différents

schémas contenant Ad26.Mos.HIV/MVA-Mosaic/ gp140 sous-type C par voie intramusculaire et pour comparer les réponses d'anticorps spécifiques Env entre les différents schémas vaccinaux.

L'étude TRAVERSE (HPX2004/HTVN117/PCAVD011) a été un essai clinique en double aveugle de phase I / II commencé en juin 2016 et achevé en mai 2018. Il a recruté 198 participants (18-50 ans) aux États-Unis et au Rwanda. Le but de cette étude est d'évaluer l'innocuité et la tolérance des deux différents schémas vaccinaux

1. Le premier schéma est d'injecter le vaccin « prime » Ad26.Mos.HIV trivalent et « booster » avec le vaccin Ad26.Mos.HIV trivalent et sous-type C gp140 associé à l'adjuvant
2. Le deuxième schéma est d'injecter le vaccin « prime » Ad26.Mos4.HIV tétravalent et « booster » avec le même vaccin Ad26.Mos4.HIV et une sous unité de la gp140 associé à l'adjuvant.

Les données provisoires indiquent que les deux sont bien tolérés et peuvent déclencher des réponses immunitaires anti-VIH.

L'essai Imbokodo consiste à évaluer le vaccin mosaïque quadrivalent utilisé dans l'étude TRAVERSE. Il recrutera 2600 femmes séronégatives en Afrique subsaharienne. Tous les participants recevront quatre vaccins du schéma vaccinal expérimental ou du placebo sur une période d'un an. Les deux dernières doses seront administrées avec une protéine du sous-type C gp140 et un adjuvant (phosphate d'aluminium). Les participants seront suivis pendant deux ans. Les résultats d'Imbokodo sont attendus pour 2021.

[71][8583][84][86][87][88][89]

4.3. Autres essais en cours

Basés sur l'hypothèse que des anticorps ciblent la région V2 de la protéine d'enveloppe du VIH, des essais cliniques calqués sur le schéma vaccinal RV144, ont été conçus pour obtenir des réponses d'anticorps spécifiques V2 améliorées avec les souches virales locales.

On retrouve parmi ces essais, l'essai RV305 et les études HVTN097, HVTN100, HVTN702 et HVTN107 (liste des essais non exhaustives répertoriés dans le tableau XVIII).

L'essai RV305 par exemple a recruté des personnes vaccinées RV144 non infectées par le VIH-1 pour tester l'efficacité du vaccin RV144 boosté avec un immunogène Env de la gp120. [90] [91] [92]

Nom de l'essai	Description du vaccin	Modèle / Catégorie	Phase
NCT01084343	Virosome (IRIV) expressing lipidated gp41 peptide	Virosome based	I
RV305	ALVAC-HIV (vCP1521) and/or AIDSVAX gp120 B/E late boost	RV144-related	II
RV306	ALVAC-HIV (vCP1521) prime, ALVAC-HIV/AIDSVAX gp120 B/E boost	RV144-related	II
RV328	AIDSVAX gp120 B/E prime and boost	RV144-related	II
HVTN100	ALVAC-HIV (vCP2438) prime, ALVAC-HIV (vCP2438)/bivalent clade C gp120/MF59 boost	RV144-related	I/II
HVTN702	ALVAC-HIV (vCP2438) prime, ALVAC-HIV (vCP2438)/bivalent clade C gp120/MF59 boost	RV144-related	IIb/III
X001	CN54gp140 with GLA-AF	Env immunogens	I
CR104488/HIV-V-A003/IPCAVD008	Trimeric gp140 with/without aluminum phosphate	Env immunogens	I

Nom de l'essai	Description du vaccin	Modèle / Catégorie	Phase
FLSC-001	Full length single chain gp120-CD4 complex vaccine	Env immunogens	I
CR100965/HIV-V-A002/PCAVD006	MVA Mosaic HIV in individuals with/without prior Ad26.ENVA.01	Mosaic vaccine	I
CR106152/HIV-V-A004/PCAVD009	Ad26 Mosaic HIV prime, Ad26 Mosaic HIV or MVA Mosaic (<i>env</i> or <i>gag-pol</i>) and/or clade C gp140/aluminum phosphate boost	Mosaic vaccine	I/II
CR108152/VAC892 20HPX2004	Ad26 Mosaic HIV or Ad26 Mosaic4 HIV prime (<i>env</i> or <i>gag-pol</i>), clade C gp140/aluminum phosphate and Ad26 Mosaic HIV or Ad26 Mosaic4 HIV boost	Mosaic vaccine	II
CR108068/VAC892 20HPX1002	Ad26 Mosaic HIV (<i>env</i> or <i>gag-pol</i>) with clade C gp140/aluminum phosphate prime and boost	Mosaic vaccine	I
HVTN 090/NCT01438606	VSV-Indiana HIV <i>gag</i> vaccine	Replicating vectors	I
NCT01989533	Ad4-mgag and Ad4- <i>env</i> C150	Replicating vectors	I

Nom de l'essai	Description du vaccin	Modèle / Catégorie	Phase
HVTN 110	Ad4-mgag and/or Ad4- <i>env</i> C150 prime, AIDSVAX gp120 B/E/aluminum hydroxide boost	Replicating vectors	I
rcAd001/IAVI R001	RcAd26.Mosaic1.HIV- <i>env</i>	Replicating vectors	I
HVTN076/NCT009 55006	VRC-HIVDNA-016-00-VP prime (clade B <i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>nef</i> , clade ABC <i>env</i>) VRC-HIVADV014-00-VP boost (clade B <i>gag-pol</i> and clade ABC <i>env</i>)	DNA-based	I
HVTN 087	HIV-MAG vaccine with/without IL-12 pDNA adjuvant electroporation prime, VSV HIV <i>gag</i> boost	DNA-based	I
CRO2059	HIV DNA (CN54ENV/ZM6GPN) prime, MVA-/CN54rgp140/GLA-AF adjuvant boost	DNA based	I
HVTN 092	DNA-HIV-PT123 prime with/without NYVAC-HIV-PT1 and NYVAC-HIV-PT4 boost	DNA-based	I
HIV-CORE 004/IAVI N004	Ad35-GRIN/MVA.HIVcons _v with/without pSG2. HIVcons _v DNA with/without electroporation	DNA-based	I/II

Nom de l'essai	Description du vaccin	Modèle / Catégorie	Phase
HVTN 106	DNA Nat-B <i>env</i> or DNA CON-S <i>env</i> or DNA Mosaic <i>env</i> prime, MVA-CMDR boost	DNA-based	I
HVTN 098	PENNVAX [®] -GP HIV-1 DNA (<i>gag, pol, env</i>) vaccine with electroporation with/without IL-12 DNA adjuvant	DNA-based	I
CUTHIVAC002	HIV DNA-C CN54 <i>env</i> prime with and without electroporation, CN54gp140 boost	DNA-based	I
VRI01	LIPO-5 or MVA HIV-B LIPO-5 or MVA HIV-B or GTU-Multi HIV B prime and LIPO-5 or MVA HIV-B boost	Lipopeptides	I/II

Tableau XVIII : liste non exhaustive des essais candidats-vaccins en cours

[71]

5. Obstacles à la mise au point d'un vaccin préventif

En conclusion, les essais pour la mise au point d'un vaccin préventif se multiplient, mais plusieurs facteurs retardent actuellement la recherche vaccinale. Parmi les obstacles au développement du vaccin on compte essentiellement quatre points:

5.1. La variabilité génétique du VIH

Des avancées considérables sur l'étude du virus ont permis de comprendre un peu cette variabilité du VIH. Une classification des sous types du VIH en fonction des zones géographiques a permis une cartographie de la diffusion de l'infection. Cette connaissance a justifié la sélection de certains sous-types dans les candidats vaccins, spécifique à la population participant à l'essai clinique. Comme vu précédemment, il y'a eu plusieurs essais cliniques utilisant le même schéma vaccinal, en modifiant uniquement le sous-type des gènes utilisés (sous-type B prédominant en Amérique, sous-type C en Afrique, sous-type E en Thaïlande). Cependant, en dépit de cette connaissance, il reste difficile d'identifier de manière scientifique et rationnelle, la relation entre la variabilité génétique du VIH et la protection induite par le vaccin observée.

De plus, à cette variabilité géographique, s'ajoute la variabilité virale qui s'instaure au sein de l'individu infecté du fait du processus de mutation et des erreurs fréquentes de la transcriptase inverse. Ces erreurs aléatoires produisent une population de génomes viraux de séquences différentes, induisant des souches virales nouvelles. La capacité du virus à muter et évoluer constamment empêche les chercheurs d'anticiper la mise au point d'un vaccin préventif à large spectre multi-souches efficace.

Des études en cours avec des vaccins expérimentaux en mosaïque (qui utilisent des protéines assemblées à partir de séquences naturelles de

différents sous-types de VIH prévalent pourront peut-être optimiser encore plus la compréhension du sujet.

5.2. Stratégie d'échappement viral au système immunitaire

L'infection par le VIH provoque une forte réponse de lymphocytes cytotoxiques (CTL), efficaces pour le contrôle de la virémie pendant la phase asymptomatique. Néanmoins, le VIH réussit à échapper à cette réponse immunitaire de trois façons : [141]

1. Il réduit le nombre de CTL actifs en induisant leur apoptose ainsi que leur stimulation trop prolongée entraînant un « épuisement » de ces cellules.
2. Il perturbe la synthèse des molécules de classe I qui en conditions normales sont exprimées à la surface de façon stable. Or la protéine Nef, exprimée au cours du cycle viral, induit leur internalisation, leur rétention dans les endosomes et leur dégradation dans les lysosomes.
3. Il introduit des mutations dans les séquences virales qui constituent les épitopes reconnus par les CTL, de cette façon il n'est plus reconnu en tant qu'antigène par les CTL..

5.3. Difficulté à identifier les Corrélats immunologiques de protection

Dans la plupart des maladies infectieuses disposant d'un vaccin préventif, il existe une corrélation entre la réponse immunitaire naturelle ou induite par le vaccin et la protection contre l'infection du virus concerné. Dans le cas du VIH, on observe une large gamme de réponses immunitaires lors de l'infection par le virus, mais les réponses observées ne préviennent pas ou peu l'infection. Les chercheurs n'arrivent pas encore à comprendre toute la complexité du mécanisme immunologique induit par le VIH. De ce fait il est difficile d'établir un corrélat fiable de protection contre le VIH et donc d'établir une stratégie vaccinale adéquate.

5.4. Sites génétiques masqués difficilement accessibles

Le VIH possède la capacité d'infecter les cellules du système immunitaire et induire une anergie vaccinale. L'anergie est un phénomène physiologique qui permet aux cellules infectées d'avoir une tolérance du système immunitaire par reconnaissance de certaines molécules dites "du soi" à la surface cellulaire. Le système immunitaire ne va donc pas se retourner contre la cellule infectée entraînant ainsi la survie du virus qui l'infecte. Cette anergie permet au virus de constituer ce qu'on appelle « un réservoir viral » latent. Ce réservoir est totalement transparent pour le système immunitaire.

5.5. Le déficit des modèles animaux précliniques appropriés

Des approches expérimentales de vaccins contre le VIH se montrant efficaces dans les études précliniques (chez les primates non humains : chimpanzés, singes), échouent dans les essais cliniques. Les modèles animaux ne sont donc pas encore prédictifs de la protection chez les humains. Par conséquent les corrélats de protection ne peuvent être étudiés qu'à travers les essais cliniques chez les humains. Au vu des conditions réglementaires et du coût entraînés par les essais cliniques, l'amélioration des modèles animaux serait justifiée. [71][75][80]

Chapitre III : Immunothérapie non spécifique de l'infection par le VIH

La détérioration du système immunitaire durant l'infection par le VIH est bien connue tant sur le plan qualitatif que quantitatif. Elle évolue bien souvent vers un déficit immunitaire à l'origine des manifestations cliniques du SIDA. La diminution fulgurante des lymphocytes T CD4 liée directement au virus, est précédée de l'altération fonctionnelle des lymphocytes T CD4, CD8, des monocytes et des macrophages. Pendant toute l'évolution de l'infection, le système immunitaire du patient séropositif subit une activation chronique, ce qui a pour conséquence la dérégulation du réseau des cytokines, et accentue ainsi les anomalies fonctionnelles et quantitatives abordées.

Des perturbations de production de cytokine de type 1, en particulier l'IL2 et l'IL12, et de type 2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, and IL-13) participent à la progression de la maladie. En outre le système immunitaire joue un rôle primordial dans le contrôle de la réplication virale. [93]

Les objectifs théoriques d'une thérapeutique immunologique de l'infection VIH peuvent être énoncés ainsi :

- Préservation du compartiment lymphocytaire T CD4 et protection contre la progression de la maladie
- Maintien et / ou simulation d'une réponse immunitaire spécifique du VIH
- Restauration et/ou simulation d'une réponse immunitaire vis-à-vis des pathogènes.
- Renforcement de la réponse immunitaire et allègement et/ ou interruption de la médication par les antirétroviraux

Une immunothérapie pourrait participer à la suppression d'une réplication virale en agissant en synergie avec les antirétroviraux pour contrôler cette réplication et restaurer les réponses immunitaires spécifiques et non spécifiques à l'infection. [94] [95] [96] [97]

Les objectifs de l'immunothérapie qu'elle soit spécifique ou non à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont de restaurer les lymphocytes T CD4 et CD8 sur le plan qualitatif et quantitatif ainsi que la restauration des réponses immunes spécifiques CD4 et CD8 anti-VIH. De cette façon la réplication du VIH est contrôlée par le système immunitaire afin de permettre d'alléger la prise en charge par les antirétroviraux, voire l'arrêt complet des antirétroviraux.

L'immunothérapie non spécifique repose à l'heure actuelle essentiellement sur l'administration sous-cutanée d'interleukine-2 (IL2). Le résultat obtenu dans la majorité des cas, se manifeste par une augmentation du nombre de lymphocytes T CD4 circulants fonctionnels. Des essais que nous verrons dans cette partie, ont permis de déterminer si l'administration d'IL2 peut apporter un bénéfice clinique chez les sujets séropositif. D'autres cytokines auxquelles nous nous intéresserons brièvement (comme l'IL7, IL 12 ou encore l'interféron α), suscitent également un intérêt dans la prise en charge du VIH. [97] [98] [99]

1. L'interleukine 2

L'IL2 est initialement appelée TCGF (T cell growth factor), en français « facteur de croissance des cellules T » de par son effet de maturation et prolifération des lymphocytes T. [95]

Elle fut isolée en 1976, et fait partie de la famille des cytokines. Elle joue un rôle important sur la régulation du système immunitaire car elle est capable de stimuler la prolifération des CD4 et des CD8, l'activité des macrophages et la production des anticorps par les lymphocytes B. Elle est produite par les lymphocytes T CD4+, lorsque ces derniers sont activés par des cellules présentatrices d'antigènes qui leur sont spécifiques. En effet ces derniers vont émettre un signal aux autres lymphocytes T CD4+ en produisant de l'IL2. Ce signal permet aux lymphocytes T CD4+ d'activer leur fonctionnement et stimuler leur prolifération. Ainsi en présence d'IL2, le nombre de lymphocytes T CD4+ augmente. D'autres cellules de l'immunité

possèdent des récepteurs à l'IL2. On compte les lymphocytes T CD8, les NK (Natural Killers) et les lymphocytes B. [95] [96] [97] [98]

L'infection par le VIH étant caractérisée, comme nous l'avons vu précédemment par la destruction et la diminution rapide des lymphocytes T CD4 essentiellement, c'est donc cette capacité de l'IL2 à faire proliférer les lymphocytes T CD4+ qui va susciter l'intérêt des chercheurs et cliniciens à la considérer comme agent dans l'infection par le VIH.

A l'heure actuelle, l'IL2 est produite grâce à des techniques de génie génétique. L'IL2 recombinante fait l'objet de multiples essais thérapeutiques afin d'évaluer son efficacité en immunothérapie, et particulièrement son bénéfice dans la prise en charge du patient atteint de VIH. Elle constitue la première tentative d'immunothérapie non spécifique dans l'infection par le VIH.

L'usage de l'IL2 pour s'opposer à la perte de l'immunité a été testé. Les premiers résultats ne furent pas à la hauteur des attentes. Chez les malades fortement immunodéprimés, l'IL2 fut peu efficace pour remonter le taux de lymphocytes. De plus tant que le virus est présent il peut toujours contaminer les cellules nouvellement produites, annulant ainsi l'effet de l'IL2.

Cependant depuis l'arrivée de traitements antirétroviraux efficaces, l'intérêt pour l'IL2 renaît. Un certain nombre d'études thérapeutiques ont été entrepris afin d'évaluer son rôle. Nous allons citer les essais phares. [98] [99] [100] [101]

Essai ANRS 048 « *Essai randomisé de phase II de traitements par l'IL2 conventionnelle administrée pendant 5 jours par voie intraveineuse continue ou sous-cutanée, associée à de l'AZT, ou de l'IL2 PEG administrée en perfusion courte intraveineuse associée à de l'AZT, comparés à un traitement par AZT seul chez des malades séropositifs pour le VIH, ayant 250 à 550 CD4/mm³* »

L'essai ayant pour objet le suivi à long terme des 131 patients inclus a débuté en 1995 et s'est terminé en 2002. L'objectif de cet essai était

d'évaluer d'abord la tolérance clinique de l'association IL2 et traitement antirétroviral, comparé au traitement antirétroviral seul et l'effet immunologique de ce traitement sur le taux et la fonction des lymphocytes T CD4. L'essai a montré que l'usage d'IL-2 associé à un traitement par AZT aboutissait à un nombre de CD4 supérieur à celui obtenu par l'usage d'AZT seul. [106]

Essai ANRS 079 « *Essai randomisé de phase II d'un traitement par IL-2 administré par voie sous-cutanée, associé à une trithérapie anti rétrovirale (d4T-3TC-indinavir) comparé à la trithérapie antirétrovirale seule chez des patients séropositifs pour le VIH, ayant un taux de CD4 compris entre 200 et 500/mm³* »

L'essai fut débuté 2 ans après l'essai ANRS 048 et se termina en 2003. L'objectif principal fut d'évaluer la tolérance et l'effet immunologique de l'IL-2 sous cutanée en association avec D4T-3TC-indinavir sur le nombre de lymphocytes CD4/mm³. L'essai avait pour objectif secondaire d'évaluer les effets de l'IL-2 S.C. en association avec la trithérapie sur la charge virale plasmatique ; décrire dans un sous-groupe de patients, la nature et la finalité fonctionnelle de la réponse immunologique induite par le traitement. Cet essai terminé en 2003 aboutit à des conclusions comparables à l'essai ANRS 048. L'administration d'IL2 par cycles intermittents associée à une trithérapie a entraîné une augmentation plus importante des lymphocytes T CD4, des CD4 naïfs et mémoires qu'une trithérapie seule, sans ralentir la diminution de la charge virale induite par la trithérapie, comme visible sur la figure 25. [59][106]

Enfin les charges virales pouvant être très diminuées grâce au succès des traitements antirétroviraux, il a paru légitime de tester si l'IL2 pouvait remonter une immunité au plus bas. Ce fut l'objectif de **l'essai ANRS 082 «ILSTIM»**. Démarré en 1997 par le groupe du Pr Katlama et terminé en juin 2000 «*Étude pilote comparative de l'efficacité immunologique et de la tolérance de l'interleukine 2 chez les patients infectés par le VIH ayant entre 25 et 200 CD4/mm³ et une charge virale < 1000 copies sous trithérapie antirétrovirale.*» dont l'objectif était d'évaluer la capacité de l'IL2 à

augmenter le nombre et la fonctionnalité des lymphocytes CD4 chez des patients infectés par le VIH, ayant entre 25 et 200 CD4/mm³ malgré une thérapie antirétrovirale hautement efficace. Cet essai a démontré chez 70 personnes une remontée soutenue des lymphocytes CD4. Après 24 semaines, des niveaux élevés de lymphocytes T CD4 ont été observés chez des patients des deux groupes (33% chez les sujets traités uniquement avec des molécules antirétrovirales et 81% chez le groupe recevant l'IL2). L'IL2 fut bien supporté par les patients et n'a pas stimulé la réplication du virus. [107][108]

Les différents essais et résultats obtenus ont permis la création d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte pour l'usage de l'IL2 dans le traitement de l'infection à VIH. Elle est disponible, en ATU de cohorte, sous le nom de Macrolin®, pour les personnes ayant un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ et une charge virale inférieure à 1 000 copies/ml.

L'ATU reste possible pour les patients ayant débuté l'IL2 sous ATU avant 2006 malgré un traitement antiviral efficace depuis au moins 6 mois [96]

Suite à l'obtention de l'ATU pour l'utilisation de l'IL2, deux autres essais ont été entrepris afin d'étudier l'efficacité à long terme de l'IL2 principalement sur le plan clinique. Ce fut l'objectif des essais SILCAAT (ANRS122) et ESPRIT (ANRS 101) tous deux de phase III.

L'essai SILCAAT (ANRS122) portant l'intitulé « *Etude multicentrique, randomisée, de phase III portant sur l'efficacité clinique et biologique de l'interleukine-2 humaine recombinante administrée par voie sous-cutanée, chez des patients infectés par le VIH ayant un nombre de cellules CD4+ compris entre 50 et 300/mm³ sous traitement antirétroviral actif* » a été démarré en 1999. L'objectif de l'essai était de comparer les effets de l'IL2 administrée par voie sous-cutanée associée à un traitement antirétroviral stable versus un traitement antirétroviral seul, sur la progression de l'infection VIH et la survenue de décès pendant un suivi moyen de 6 à 7 ans

chez des patients infectés par le VIH-1 ayant des CD4 compris entre 50 et 299/ mm³ et une charge virale < 10 000 copies/ml ». [105]

L'essai ESPRIT (ANRS 101) intitulée « *Étude internationale randomisée, en ouvert, de phase III de l'interleukine – 2 recombinante (Proleukin®) administrée par voie sous cutanée chez des patients infectés par le VIH-1 ayant des CD4 ≥ 300/mm³* » a été démarré en 2000. Son objectif principal était de comparer l'efficacité de l'IL2 associée à un traitement antirétroviral par rapport à un traitement antirétroviral seul sur l'évolution clinique et sur la mortalité de l'infection VIH après un suivi moyen de 5 ans. Les objectifs secondaires de l'essai se concentraient sur *l'évolution du taux de CD4 et de la charge virale, nombre de changement de traitement antirétroviral dans les 2 groupes, efficacité de l'IL-2 sur la progression clinique en fonction du pays, des critères démographiques, du niveau de CD4, du taux plasmatique de l'ARN-VIH et de l'antériorité du traitement antirétroviral à l'inclusion. Tolérance clinique et biologique. Étude des troubles hépatiques, métaboliques et cardiovasculaires.* [105]

Les deux essais internationaux, avec une participation de 5800 patients à travers le monde se sont terminés en 2008. Les résultats ont montré qu'une immunothérapie par IL2 chez les patients infectés par le VIH sous multi thérapie antirétrovirale ne permet pas de diminuer le risque d'infections opportunistes et de décès. Les raisons de cette absence de bénéfice clinique de l'immunothérapie par IL2 ne sont pas connues pour le moment. Il est possible que les lymphocytes CD4 induits par l'IL2 ne soient pas ou pas suffisamment fonctionnels. Des analyses complémentaires sont en cours pour tenter de le déterminer.

Enfin, l'ANRS a décidé la création d'une cohorte (**ANRS CO14**) en 2006 « *Cohorte de patients infectés par le VIH et traités par Interleukine-2 (IL-2). Etude de la tolérance, de l'évolution clinique et biologique à long terme d'un traitement par immunothérapie* » dont les objectifs étaient d'étudier la tolérance clinique à long terme d'un traitement par IL2 administré à des patients infectés par le VIH. On surveillera tout particulièrement la survenue

des lymphomes non Hodgkiniens, des néoplasies, des pathologies auto-immunes systémiques ou spécifiques, événements cardio-vasculaires incluant les thromboses veineuses ou artérielles mais également d'étudier l'évolution clinique (survenue d'événements liés au VIH et classant SIDA), l'évolution biologique (réponses immunitaires CD4 et CD8 et charge virale) de l'infection par le VIH, ainsi que l'exposition aux antirétroviraux et la fréquence des interruptions de traitements antirétroviraux.[102] [103]

Un des premiers résultats produits par cette cohorte a été de montrer que les inquiétudes sur l'apparition de lymphomes, constatés plus fréquemment dans certains essais de thérapies associant l'IL2, ne se retrouvent pas chez les personnes incluses dans cette cohorte. [102] [103]

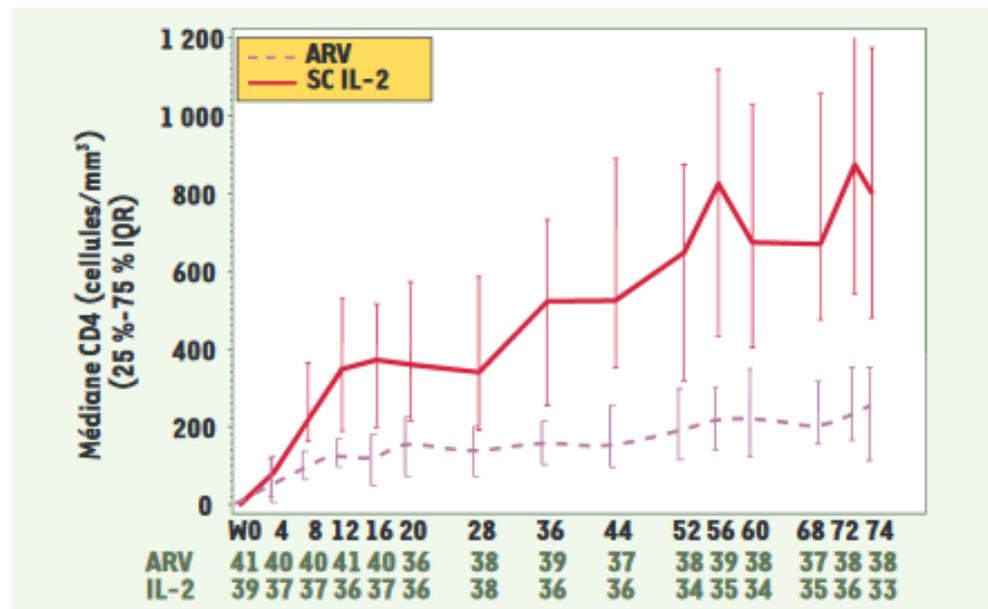


Figure 25 : Profil d'augmentation des LT CD4 sous traitement intermittent par l'IL2 chez les patients infectés par le VIH

[59]

2. L'interleukine 7

L'interleukine 7 est une autre cytokine ayant suscité l'intérêt des chercheurs de par son rôle dans le maintien de l'équilibre immunitaire. Produite par les cellules stromales du thymus et de la moelle osseuse, c'est la cytokine principale de régulation de l'homéostasie des lymphocytes T. Son récepteur est exprimé par les précurseurs T, les thymocytes, et différentes populations de T périphériques. Elle agit à tous les stades du développement lymphocytaire T. Des études sur la souris ont démontré son rôle majeur et son large spectre d'activité sur les sous-populations de lymphocytes T CD4 et CD 8 essentiellement les cellules mémoires. A l'inverse des autres cytokines, comme les interleukines IL2, IL12 ... le taux sérique de l'IL7 est inversement proportionnel au taux des lymphocytes CD4 dans les cas d'infection au VIH. Cette corrélation est plus faible avec les autres populations lymphocytaires, d'où l'intérêt dans le cadre de la prise en charge du patient VIH positif. Chez les patients infectés par le VIH, il a été observé que le taux d'IL7 diminue progressivement avec la restauration de lymphocytes T CD4 après initiation d'un traitement thérapeutique antirétroviral adapté. [108][109][111]

Cytheris, une firme biotechnologique française, a produit de l'IL7 de synthèse, dénommée CYT107, et testé ce produit à travers des essais cliniques chez des patients VIH positifs non-répondeurs immunologique (immunological non responders, INR) après au moins 1 an de traitement antirétroviral intensif (HAART : highly active anti-retroviral therapy). [110]

Les premiers résultats présentés à la CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) en 2007, ont été concluants. Ainsi l'essai de phase I/II INSPIRE-1 a été réalisé chez des patients infectés par le VIH avec un taux de CD4 entre 100 et 400 cellules/ mm³ sous traitement antirétroviral stable et une charge virale plasmatique <50 copies/ml consistait à recevoir 8 injections sous-cutanées d'interleukine 7 en 16 jours et d'étudier ensuite les effets pendant 12 semaines. Douze personnes ont participé à cet essai de phase I/II. Elles ont été réparties en deux groupes afin de comparer deux

doses différentes. Tous les participants ont été jusqu'au bout de l'étude sans présenter d'effet indésirable sévère. L'essai a montré que l'administration d'IL7 induit une augmentation dose dépendante significative des lymphocytes CD4, augmentation qui se maintient 12 semaines après arrêt des injections. Il a également été observé une remontée des lymphocytes CD8. [112][113]

Des essais de phase II **INSPIRE-2** et **INSPIRE-3** qui se sont intéressés aux effets de cycles répétés de CYT107 ont conclu sur la bonne tolérance du traitement à répétition et affirmé la restauration chez la majorité des patients d'un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à 500/ml. [113]

CYT107 a obtenu une autorisation temporaire d'utilisation depuis 2015 par l'ANSM pour les patients ayant un taux de CD4 compris entre 101 et 400/mm³ et une charge virale inférieure à 50 copies/ml.

D'autres interleukines comme l'interféron alpha, l'interleukine 12 font l'objet d'études dans le cadre de la prise en charge de patient VIH positifs.

3. Autres axes de recherche

3.1. Instaurer un traitement précoce

- **ESSAI ANRS 169 OPTIPRIM 2**

Essai multicentrique randomisé dont l'objectif est d'évaluer chez des patients en primo-infection du VIH-1 l'impact sur le réservoir viral d'une combinaison antirétrovirale comprenant : ténofovir/emtricitabine et darunavir/cobicistat. L'objectif espéré c'est qu'en traitant très tôt, la quantité de virus est limitée dans les réservoirs ce qui permettrait d'interrompre le traitement, comme c'est le cas chez les patients "Contrôleurs post-traitement".

3.2. Alléger le nombre de molécules thérapeutiques

- **L'essai ANRS 163 ETRAL :**

L'essai a pour but d'évaluer la capacité d'une bithérapie par raltégravir et étravirine à maintenir le succès virologique jusqu'à 48 semaines chez des patients infectés par le VIH-1 sous trithérapie en premier lieu.

- **L'essai ANRS 167 LAMIDOL :**

L'objectif de l'essai est d'évaluer l'efficacité virologique d'une bithérapie par dolutégravir et lamivudine chez des patients infectés par le VIH-1 en succès virologique sous trithérapie.

3.3. Alléger le traitement (Diminuer la fréquence de prise médicamenteuse)

La question qui se pose pour améliorer la qualité de vie des patients sous traitement antirétroviral est : L'efficacité d'un traitement pris quotidiennement est-elle similaire si les prises sont discontinues ?

- **L'essai ANRS QUATUOR** permet la comparaison de deux groupes :
 1. Un groupe sous stratégie antirétrovirale 4/7 (la prise du traitement se fait 4 jours sur 7)
 2. Un groupe sous stratégie 7/7 (la prise du traitement est quotidienne).

L'objectif attendu est de démontrer que les deux stratégies sont similaires en termes d'efficacité et qu'à efficacité égale le groupe de la stratégie 4/7 aura des bénéfices secondaires de ce protocole (moins d'effets indésirables, meilleure observance ...).

3.4. Comprendre les patients contrôleurs du VIH

La cohorte ANRS CO21 Codex regroupe trois profils de patients contrôleurs de l'infection par le VIH.

1. Les patients asymptomatiques à long terme : ces patients sont infectés par le VIH depuis longtemps, et en l'absence de traitement, ils ont un nombre de cellules CD4 stable, quelle que soit la charge virale.
2. Les patients contrôleurs du VIH : ces patients sont infectés par le VIH depuis au moins 5 ans, et sont asymptomatiques avec une charge virale inférieure à 400copies/ml, quel que soit le nombre de cellules CD4 et en absence de traitement antirétroviral.
3. Les patients contrôleurs post-traitement : ces patients, appelés "Visconti", contrôlent leur infection après arrêt d'un traitement antirétroviral pris dès la primo-infection.

Le but de l'étude est de comprendre par quels mécanismes ces patients arrivent à contrôler l'infection. La compréhension de ces mécanismes pourrait à terme permettre de mettre en place un vaccin thérapeutique efficace.

4. Autres thérapeutiques émergentes

4.1. Les anticorps monoclonaux intracellulaires

La thérapie par anticorps est apparue comme une stratégie thérapeutique prometteuse contre diverses maladies infectieuses et cancers. Des études antérieures ont démontré l'effet prometteur d'anticorps thérapeutiques contre le VIH-1. Au fil des années, l'avancement de l'ingénierie a permis aux anticorps thérapeutiques de cibler de manière globale à la fois les protéines extracellulaires et intracellulaires dans diverses infections et maladies. [115][122]

4.2. Ibalizumab

Développé par TaiMed Biologics, l'Ibalizumab, est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé, inhibiteur post-attachement sur le récepteur CD4 par voie parentérale. Il a démontré son efficacité dans le cadre de la thérapie combinée à un traitement antirétroviral.

L'Ibalizumab bloque l'entrée du VIH dans les cellules CD4 tout en conservant une fonction immunologique normale. Il est le premier inhibiteur du VIH-1 post-attachement dirigé contre le récepteur CD4 du lymphocyte T CD4 et le premier anticorps monoclonal humanisé pour le traitement du VIH.

Dans un essai clinique de phase III chez des participants infectés par le VIH et présentant une multirésistance aux antirétroviraux, l'administration intraveineuse d'Ibalizumab a entraîné une diminution de l'ARN plasmatique du VIH-1 de plus de 0,5 log chez 83% des participants à 1 semaine. Un schéma antirétroviral de fond optimisé a ensuite été ajouté, et l'ARN du VIH-1 plasmatique est devenu inférieur à 50 copies/ml chez 43% des participants à 24 semaines. Les effets indésirables de l'Ibalizumab étaient peu fréquents et de gravité minime. L'Ibalizumab a été approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis le 16 mars 2018, sous le nom commercial Trogarzo. [114][116][120]

Actuellement l'Ibalizumab est indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH-1 polychimiorésistante chez les patients qui ont déjà reçu plusieurs schémas anti-VIH-1 et qui échouent à leur traitement antirétroviral actuel. D'autres améliorations de l'Ibalizumab pour prolonger sa clairance et élargir son activité sont en cours de développement.

Il est toujours utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. [114][116][120]

4.3. L'anticorps monoclonal PRO 140

PRO 140 est l'un des anticorps monoclonaux expérimentaux les plus avancés pour le traitement du VIH et a été utilisé chez plus de 140 sujets infectés par le VIH dans des études cliniques contrôlées par placebo et approuvées par la FDA. Il a fait l'objet de sept essais cliniques, chacun démontrant son efficacité en réduisant significativement ou en contrôlant la charge virale du VIH chez les participants. PRO 140 a été désigné comme un produit candidat "fast track" (voie-rapide) par la FDA. L'anticorps semble être un puissant agent antiviral entraînant potentiellement moins d'effets indésirables et des besoins posologiques moins fréquents que les traitements antirétroviraux quotidiens actuellement utilisés. [117] [118] [119]

PRO 140 est un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humanisé dirigé contre le co-récepteur CCR5, agissant comme inhibiteur d'entrée virale. PRO 140 bloque l'entrée du VIH à tropisme R5, en masquant le co-récepteur CCR5. A noter que PRO 140 ne semble pas interférer avec la fonction normale de CCR5 dans la médiation des réponses immunitaires. [117] [118] [119]

Les essais de phase IIb et III ont débuté récemment chez des participants afin d'examiner l'efficacité, la sécurité et les différentes doses de PRO-140 et le comparer à un placebo.

PRO 140 a déjà démontré sa puissance contre le virus à tropisme CCR5 dans les formulations parentérales avec une excellente tolérance et un faible potentiel pour les changements de tropisme ou la résistance. À ce jour, seul un petit nombre de participants à l'étude ont obtenu un succès durable en maintenance en monothérapie. [117] [118] [119]

4.4. ARV à action prolongée

Dans l'étude LATTE-2, GSK teste les formulations à action prolongée de deux médicaments anti-VIH associés :

1. Cabotégravir : inhibiteur de l'intégrase disponible sous forme orale et injectable, en cours de teste dans l'étude GSK744. [123]
2. Rilpivirine : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse approuvé pour le traitement du VIH en association avec d'autres antirétroviraux (ARV). Sa formulation à action prolongée est expérimentale RPV-LA. [121]

RPV-LA est une suspension injectable de nanoparticules à usage intramusculaire. Des études de phase I chez des volontaires sains ont démontré que le RPV-LA, administré à des doses comprises entre 600 et 1200 mg, était bien toléré et efficace pour maintenir des concentrations satisfaisantes dans le plasma, les sécrétions vaginales et les compartiments tissulaires rectaux pendant au moins 4 semaines. [121]

L'efficacité de RPV-LA a également été démontrée dans un essai clinique de phase II chez des patients infectés par le VIH. Des études de phase III sont actuellement en cours. La plupart des participants à l'étude ont déclaré qu'ils utiliseraient ou continueraient d'utiliser dès la forme injectable, à la fois dans des contextes de traitement et de prévention du VIH. Les antirétroviraux injectables à action prolongée ont le potentiel d'améliorer la commodité des schémas thérapeutiques anti-VIH. [121]

En 2017, les résultats de l'étude de phase IIb LATTE2 ont été publiés. Cette étude a démontré que la combinaison de RPV-LA avec un second agent à action prolongée (cabotégravir) administré par voie intramusculaire toutes les 4 à 8 semaines était similaire dans les taux de suppression virologique au traitement standard ARV. [123] [124]

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mme ACHOURI Imène

En 1983 la communauté scientifique met un nom sur un nouveau virus, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Trente-cinq ans plus tard, ce virus est responsable d'une pandémie mondiale, avec plus de 78 millions de personnes infectées dans le monde et près de 35 millions de personnes décédées. En 2018, 37 millions de personnes vivent avec le VIH et malgré les progrès considérables accomplis sur le plan de la prévention, du dépistage et des thérapeutiques, il y a encore 1,8 million de nouvelles infections chaque année. Celles-ci pourraient être évitées grâce à un vaccin préventif efficace.

Une conscience générale sur l'urgence humanitaire provoquée par le virus de l'immunodéficience humaine a permis un engagement solidaire, une meilleure prise en charge du patient séropositif et un accès aux soins plus élargi à l'ensemble de la population mondiale. Ces progrès se traduisent par la découverte de nouveaux antirétroviraux plus efficaces, la mise en place de stratégies thérapeutiques personnalisées grâce à des tests de génotypage et un dépistage plus précoce et plus élargi grâce à de nouveaux outils plus performants, plus rapides et plus accessibles.

La communauté scientifique continue de se mobiliser pour mieux comprendre le virus et ses spécificités et espérer un jour mettre au point un vaccin préventif afin d'éradiquer l'épidémie. Au cours des trois dernières décennies, seuls six concepts de vaccins préventifs ont atteint la phase III et ont été testés pour leur efficacité clinique. Seul l'essai RV144 mené en Thaïlande auprès de 16 000 participants séronégatifs a montré une efficacité partielle dans la protection contre l'infection au VIH, redonnant ainsi un nouvel élan à la recherche vaccinale. Les conclusions tirées des différents

essais cliniques ont permis de mieux comprendre les corrélats immunitaires de protection contre le VIH, et ainsi élaborer des stratégies vaccinales optimales. Des vaccins expérimentaux basés sur ces candidats vaccins antérieurs mais optimisés par des changements de vecteur, d'adjuvants, de gènes viraux différents, de sous-type différents, sont actuellement en cours d'essai.

En parallèle de la recherche vaccinale, et en attendant la découverte du vaccin préventif, d'autres axes sont expérimentés, toujours dans le but d'optimiser la prise en charge du patient séropositif et/ou de prévenir la contamination par le virus. Un des axes étudiés est la compréhension de l'immunothérapie non spécifique par les cytokines telles que l'interleukine 2 ou l'interleukine 7, qui pourraient s'avérer efficaces pour booster et maintenir l'immunité du patient infecté par le VIH.

La communauté internationale s'est engagé à mettre fin à l'épidémie causée par le virus de l'immunodéficience humaine d'ici 2030. Cette lutte s'insère dans le programme de développement durable des Nations Unis. Il reste encore beaucoup d'actions à mener et d'engagements à tenir pour pouvoir un jour parler d'éradication du VIH.

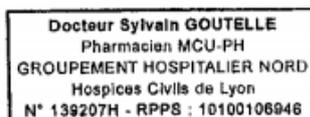
Vu, le Président du Jury,

Signature du candidat, Nom : ACHOURI Imène

Signature :

Le 23/07/2018 

 23/07/18



Le Président de la thèse,
Nom : GOUTELLE Sylvain

Signature :

Le 23/07/2018



Docteur Sylvain GOUTELLE
Pharmacien MCU-PH
GROUPEMENT HOSPITALIER NORD
Hospices Civils de Lyon
N° 139207H - RPPS : 10100106946

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **23 JUL. 2018**
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

P/La Directrice et Professeur
La directrice adjointe
Professeure C. VINCIGUERRA Pr. Stéphane BRASCON

Bibliographie

- [1] H-J-A.FLEURY. Virologie humaine. ELSEVIER / MASSON. 5e Edition. Avril 2009
- [2] Institut Pasteur. Sida / VIH. May 20, 2016.
- [3] Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 43, no. 3. p203–22. May 2016
- [4] Infection À VIH et SIDA (85). Corpus Médical de La Faculté de Médecine de Grenoble. Juin 2003
- [5] M DURIEZ ; M-T NUGEYRE ; F BARRE-SINOUSI. Virologie fondamentale de l'infection VIH. Rueil Malmaison. Doin 2011
- [6] ONUSIDA. Fiche d'information-Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida. 2017
- [7] ONUSIDA. Rapport mondial sur le suivi de la lutte contre le sida 2018. Indicateurs de suivi de la Déclaration Politique sur la fin du sida adoptée par l'Assemblée Générale des Nations Unies en 2016. 2017
- [8] OMS. Principaux Repères Sur Le VIH/Sida. février 2018
- [9] Javaugue, François-Charles. *VIH: Les virus et le nouveau visage moléculaire de la pandémie*. Paris: Hermann, 2014.
- [10] January 10, Enrique Royuela, and 2013. "Towards a Vaccine against HIV." Mapping Ignorance, January 10, 2013
- [11] Helen Weiss, Sarah J Hawkes. Leprosy review. An Overview of the Global Epidemiology HIV/AIDS. April 2001

- [12] Peeters, Martine, and Marie-Laure Chaix. Origine et Diversité Génétique Du Virus de L'immunodéficience Humaine : D'où Vient-II, Où va-T-II ? *Virologie* 17, no. 3 (May 1, 2013): 119–31.
- [13] Gilles Pialoux, Christine Katlama, Pierre-Marie Girard. VIH. Doin 2014
- [14] Pilly, E., Bruno Hoen, and Thierry May. *Maladies infectieuses et tropicales*. Édition 2006. Paris: Alinéa Plus, 2005.
- [15] Améliorer L'accès Aux Traitements Antirétroviraux Dans Les Pays À Ressources Limitées - Recommandations Pour Une Approche de Santé Publique: Annexe 1. Système OMS de Classification Des Stades de L'infection et de La Maladie À VIH Chez L'adulte et L'adolescent.2003
- [16] Abdul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai, Pierre L. Masson . Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Chapitre 6 : Mécanismes d'action des lymphocytes T, fonctions des lymphocytes T dans la défense de l'hôte. Edition Elsevier Masson. 2013
- [17] Arnaud Pommier. Rôle des lymphocytes T CD4+ régulateurs dans la suppression des réponses immunitaires anti-tumorales. THÈSE DE DOCTORAT. UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES. Sept 2012
- [18] Olivier PLESKOFF. Les Lymphocytes T CD4+ Ont-Ils Une Action Directe ? Juin 2009
- [19] Pauline NOUVELLON. Le VIH et le SIDA. Juillet 2012
- [20] Patricia Fener, Claire Criton. Manifestations cliniques et biologiques de l'infection à VIH/sida chez la femme. Mai 2007

[21] Samir VORA. Primo-Infection VIH : revue de la littérature et suivi à 5 ans de 15 patients sous bithérapie. Doctorat en médecine. UNIVERSITÉ DE GENÈVE. 2002

[22] Gauthier Raphael. Etude DEPIVIH : Faisabilité et acceptabilité de la réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique du VIH par les médecins de ville en France. Doctorat médecine. UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7. 2011

[23] Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. BIOLOGIE MEDICALE NOMENCLATURE DES ACTES. Avril 2018

[24] Dr E.K. ALIDJINOU. OUTILS DE DÉPISTAGE DE L'INFECTION PAR LE VIH (ET DES VIRUS DES HÉPATITES B ET C). Laboratoire de Virologie, CBP, CHRU de Lille. 2017

[25] Guillaume Boucher, PhD. Western-Blot-Introduction-et-Optimisation. Février 2013

[26] Nadine FIEGEL. Les tests de dépistage rapide du Virus de l'Immunodéficience Humaine : Evaluation de l'acceptabilité d'un dépistage communautaire par les pharmaciens d'officine et accueil des autotests. Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. UNIVERSITE DE LORRAINE 2014

[27] KADRI Sabrina. ACCEPTABILITÉ ET FAISABILITÉ DU TEST RAPIDE D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DU VIH DANS UN LIEU D'ACCUEIL DE JOUR POUR PERSONNES EN SITUATION DE GRANDE PRÉCARITÉ. Doctorat médecine. UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7. 2015

[28] Lopes Sophie. DEPIVIH : ETUDE DE FAISABILITE D'UN TEST RAPIDE D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DU VIH en MEDECINE

AMBULATOIRE. Doctorat médecine. UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7. 2015

[29] INPES. Dépistage du VIH : une démarche à installer auprès de tous les publics. Journée mondiale de lutte contre le Sida 2011

[30] REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES N °500. Autotest de Dépistage Du VIH : Le Bilan À 2 Ans. MARS 2018

[31] Duc, Sonia, and Olivier Catala. *L'apport des tests rapides d'orientation diagnostique et des autotests dans la pratique officinale pour trois pathologies: l'angine, la grippe, le VIH*. Lyon, France, 2016.

[32] Aminata Sarr , Oché Itodo, Nadine Bouché, Laurence Caté, Bernard Faliu. DÉPISTAGE COMMUNAUTAIRE PAR TESTS RAPIDES (TROD) VIH EN FRANCE SUR UNE PÉRIODE DE TROIS ANS, 2012-2014. Direction générale de la santé (DGS), Paris, France. 2015

[33] Pr Diane Descamps. Infections VIH : Outils Virologiques. Diagnostic de l'infection Quantification virale Résistance. Université Paris-Diderot Sorbonne Paris cité. 2015

[34] Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Stratégies du diagnostic biologique de l'infection due au VIH chez les sujets âgés de plus de 18 mois (à l'exclusion du dépistage sur les dons de sang et chez les donneurs d'organes ou de tissus). Janvier 2000

[35] Bigaillon, Christine, Audrey Mérens, and Christophe Rapp. Intérêt Des Tests Génotypiques de Résistance Du VIH Aux Antirétroviraux En Pratique Clinique Quotidienne. *Revue Francophone Des Laboratoires*, La résistance aux anti-infectieux, 2010, no. 422 (May 1, 2010): 69–82

[36] Mariat, Audrey. Le Dépistage Du VIH : L'application Du Test Rapide D'orientation Diagnostique Du Virus de L'immunodéficience Humaine

TRODVIH. Etude Sur Le Territoire de L'arc Alpin." Exercice, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2015

[37] Médicament/Pharmaciens SFLS. RÔLES ET IMPLICATION DU PHARMACIEN DANS LE DÉPISTAGE DU VIH EN 2016. Autotest VIH à l'officine: guide pratique. 2016

[38] Figueroa, Carmen, Cheryl Johnson, Nathan Ford, Anita Sands, Shona Dalal, Robyn Meurant, Irena Prat, Karin Hatzold, Willy Urassa, and Rachel Baggaley. Reliability of HIV Rapid Diagnostic Tests for Self-Testing Compared with Testing by Health-Care Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet HIV* 5, no. 6 (June 1, 2018): e277–90

[39] Djomangan Adama Ouattara. Modélisation de L'infection Par Le VIH, Identification et Aide Au Diagnostic. Thèse de Doctorat. Université de Nantes. Sep 2006

[40] Pr S. Fafi-Kremer. Diagnostic Virologique du VIH. Institut de Virologie, CHU de Strasbourg. Novembre 2013

[41] Eholié, Serge-Paul, and Pierre-Marie Girard. Mémento Thérapeutique Du VIH/Sida En Afrique 2017 : 3e Édition

[42] Michel TOD. Pharmacologie des antirétroviraux. Université Claude Bernard Lyon 1. 2014

[43] Marc LE BORGNE. VIH. Chimie thérapeutique. Université Claude Bernard Lyon 1. 2014

[44] Philippe Morlat. Groupe d'experts. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux. Mars 2018

[45] Pr Philippe MORLAT. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Primo-infection à VIH. CHU Bordeaux. Décembre 2016

[46] Hocini Hakim, Laurent Andreoletti. Méthodes d'analyse et de suivi de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine. Revue francophone des laboratoires Volume 2009, n° 417. Pages 39-48. Décembre 2009

[47] Gilead : Avis Favorable Du CHMP Pour Biktarvy® pour Le Traitement de L'infection Par Le VIH-1. MyPharma Editions | L'Info Industrie & Politique de Santé. Avril 2018

[48] OMS. LIGNES DIRECTRICES UNIFIÉES RELATIVES À L'UTILISATION DE MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX POUR LE TRAITEMENT ET LA PRÉVENTION DE L'INFECTION À VIH. Nov 2015

[49] Emilande Guichet. Etude des résistances du VIH-1 au traitement antirétroviral et amélioration du suivi virologique des patients vivant avec le VIH dans les pays du Sud. Université de Montpellier. Nov 2016

[50] HAS. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Déc 2007

[51] Rajesh T, Gandhi, MD. Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (Biktarvy) Approved for HIV Treatment. NEJM Journal Watch. March 2018

[52] Dr Laurence Morand-Joubert. Résistances et mécanismes d'action des ARV. Janv 2013

[53] VIDAL. STRIBILD (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, fumarate de ténofovir) : nouvelle association fixe anti-VIH. 2018

- [54] AIDSinfo. Symfi Lo Dosage, Side Effects. April 2018
- [55] ANTIRETROVIRAUX : spécialités, posologies et modalités de prises. Mars 2016
- [56] VIDAL. GENVOYA (Elvitégravir, Emtricitabine, Ténofovir Alafénamide, Cobicistat) : Nouvelle Association Fixe Dans L'infection Par Le VIH-1. 2018
- [57] Dr. Florent Valour. Vaccination et VIH. Université Claude Bernard Lyon 1. Juin 2015
- [58] ANRS. Enjeux de la recherche. 2018
- [59] ANRS. Notre histoire. Faire face à l'épidémie. 2018
- [60] Pr Lelièvre Jean-Daniel. Vaccin anti VIH. Service d'immunologie clinique et maladies infectieuses DHU Virus Immunité Cancer Vaccine Research Institute INSERM U955 équipe 16. Sept 2014
- [61] Sonya Norris. Etude Générale. VIH/SIDA : Passé, présent, futur. Bibliothèque du parlement. Publication n°2011-86-F. Nov 2011, révision mai 2013
- [62] Société canadienne du SIDA. La préparation d'un vaccin contre le VIH pour Des communautés canADIennes. Sept 2011
- [63] ANSM. Qu'est-ce qu'un essai clinique ? 2018
- [64] Supachai Rerks-Ngarm, M.D., Punnee Pitisuttithum, M.D., D.T.M.H., Sorachai Nitayaphan, M.D., Ph.D., Jaranit Kaewkungwal, Ph.D., Joseph Chiu, M.D and al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand. The new england journal of medicine. December 3, 2009

[65] Trovato, Maria, Luciana D'Apice, Antonella Prisco, and Piergiuseppe De Berardinis. HIV Vaccination: A Roadmap among Advancements and Concerns. *International Journal of Molecular Sciences* 19, no. 4 (April 19, 2018): 1241

[66] Adis International Ltd. HIV gp120 Vaccine - VaxGen: AIDSVAX, AIDSVAX B/B, AIDSVAX B/E, HIV gp120 Vaccine - Genentech, HIV gp120 Vaccine AIDSVAX - VaxGen, HIV Vaccine AIDSVAX - VaxGen.” *Drugs in R&D* 4, no. 4 (2003): 249–53

[67] HIV gp120 Vaccine - VaxGen: AIDSVAX, AIDSVAX B/B, AIDSVAX B/E, HIV gp120 Vaccine - Genentech, HIV gp120 Vaccine AIDSVAX - VaxGen, HIV Vaccine AIDSVAX - VaxGen.” *Drugs in R&D* 4, no. 4 (2003): 249–53

[68] Billich, A. AIDSVAX. VaxGen. *Current Opinion in Investigational Drugs (London, England: 2000)* 2, no. 9 (September 2001): 1203–8

[69] Editorial, Adis. HIV gp120 Vaccine — VaxGen. *Drugs in R & D* 4, no. 4 (July 1, 2003): 249–53

[70] HIV Vaccine Trials Network. HIV testing and behavioral risk assessment for former HVTN 503 (Phambili) participants. April 25, 2013

[71] Gao, Yong, Paul F. McKay, and Jamie F. S. Mann. Advances in HIV-1 Vaccine Development. *Viruses* 10, no. 4 (April 1, 2018): 167

[72] Hammer, Scott M., Magdalena E. Sobieszczyk, Holly Janes, Shelly T. Karuna, Mark J. Mulligan, Doug Grove, Beryl A. Koblin, et al. Efficacy Trial of a DNA/rAd5 HIV-1 Preventive [14] Vaccine. *New England Journal of Medicine* 369, no. 22 (November 28, 2013): 2083–92

[73] Han, Qifeng, Wilton B. Williams, Kevin O. Saunders, Kelly E. Seaton, Kevin J. Wiehe, Nathan Vandergrift, Tarra A. Von Holle, et al. HIV DNA-

Adenovirus Multiclade Envelope Vaccine Induces gp41 Antibody Immunodominance in Rhesus Macaques.” *Journal of Virology* 91, no. 21 (01 2017)

[74] AVAC. HVTN 505. March 4, 2014

[75] Kirby, Tony. “HIV Vaccines: Where Are We Now?” *The Lancet Infectious Diseases* 17, no. 4 (April 1, 2017): 372–73

[76] Lessons from the RV144 Thai Phase III HIV-1 Vaccine Trial and the Search for Correlates of Protection | Annual Review of Medicine

[77] Mark De Souza, Alexandra Schuetz, R Trichavaroj, Jerome Hahn Kim . OA07-04 LB. Immunogenicity of ALVAC-HIV® (vCP1521) and AIDSVAX® B/E prime boost vaccination in RV144, the Thai Phase III HIV vaccine trial. October, 2009

[78] Kenneth L. Rosenthal, Zhou Xing, in *Mucosal Immunology*. Learn more about RV 144. Science Direct Topics. 2015

[79] Stephenson, Kathryn E, Helen T D’Couto, and Dan H Barouch. “New Concepts in HIV-1 Vaccine Development. *Current Opinion in Immunology, Vaccines* * Special section: Cancer immunology: Genomics & biomarkers, 41 (August 1, 2016): 39–46

[80] Tomaras, Georgia D., and Barton F. Haynes. “Advancing Toward HIV-1 Vaccine Efficacy through the Intersections of Immune Correlates.” *Vaccines* 2, no. 1 (December 27, 2013): 15–35

[81] Supachai Rerks-Ngarm, Sorachai Nitayaphan, Punnee Pitisuttithum, Jerome Hahn Kim. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. November, 2009

[82] National Institute of Allergy and Infectious Diseases. The HVTN 702 HIV Vaccine Study. November 27, 2016

[83] Denise C. Hsu & Robert, J. O'Connell. Progress in HIV vaccine development. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. March, 2017

[84] Brève: Vaccin HIV Prometteur Annoncé À Paris. *Revue Francophone Des Laboratoires*, Biologie pluridisciplinaire, 2017, no. 495 (September 1, 2017)

[85] AVAC. HIV-V-A002 (MENSCH), February 18, 2016

[86] AVAC. HPX2008/ HVTN 705, January 19, 2017

[87] AVAC. HVTN 117/HPX2004/IPCAVD011/TRAVERSE. June 7, 2016

[88] Stephenson, Kathryn E., Helen T. D'Costo, and Dan H. Barouch. "New Concepts in HIV-1 Vaccine Development. *Current Opinion in Immunology* 41 (August 2016): 39–46

[89] Y.-M.D. Vaccin VIH : Expérimental et Porteur D'espoir – ScienceDirect. Sept, 2017

[90] AVAC . HVTN 090. May 5, 2014

[91] Trina Racine, Gary P. Kobinger, and Eric J. Arts. Development of an HIV vaccine using a vesicular stomatitis virus vector expressing designer HIV-1 envelope glycoproteins to enhance humoral responses. Europe PMC Article. Sept, 2017

[92] Fuchs, Jonathan D., Ian Frank, Marnie L. Elizaga, Mary Allen, Nicole Frahm, Nidhi Kochar, Sue Li, et al. First-in-Human Evaluation of the Safety and Immunogenicity of a Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Human

Immunodeficiency Virus-1 Gag Vaccine (HVTN 090). *Open Forum Infectious Diseases* 2, no. 3 (June 5, 2015)

[93] Lucey, D. R., M. Clerici, and G. M. Shearer. Type 1 and Type 2 Cytokine Dysregulation in Human Infectious, Neoplastic and Inflammatory Diseases. *Clinical Microbiology Reviews* 9, no. 4 (October 1996): 532–62

[94] Pharmacorama. Connaissance des médicaments. Interleukine 2, IL-2. Sept, 2016

[95] Hugues FISCHER. Immunothérapie Non Spécifique - Les Espoirs de l'IL-2 - Article - Arcat - VIH/Sida et Pathologies Associées. Sept, 2006

[96] Lévy, Yves. L'immunothérapie de l'infection par le VIH. *Journal de la Société de Biologie* 196, no. 1 (2002)

[97] Genevieve Beck-Wirth, Marie-Lise Gougeon, et al. Interleukin-2 before Antiretroviral Therapy in Patients with HIV Infection: A Randomized Trial (ANRS 119). *The Journal of Infectious Diseases* 200, no. 2 (July 15, 2009): 206–15

[98] Christophe Piketty. IMMUNOTHERAPIE AU COURS DE L'INFECTION PAR LE VIH. Service d'Immunologie Clinique HEGP

[99] INSIGHT-ESPRIT Study Group, SILCAAT Scientific Committee, D. Abrams, Y. Lévy, M. H. Losso, A. Babiker, G. Collins, et al. Interleukin-2 Therapy in Patients with HIV Infection. *The New England Journal of Medicine* 361, no. 16 (October 15, 2009): 1548–59

[100] Daniel Scott-Algara. Interleukine-2 et Restauration Immunitaire. Revue critique de l'actualité scientifique internationale sur le VIH et les virus des hépatites. N°108 mai juin 2003

[101] Nakayama-Hosoya, Kaori, Takaomi Ishida, Ben Youngblood, Hitomi Nakamura, Noriaki Hosoya, Michiko Koga, Tomohiko Koibuchi, Aikichi Iwamoto, and Ai Kawana-Tachikawa. Epigenetic Repression of Interleukin 2 Expression in Senescent CD4⁺ T Cells during Chronic HIV Type 1 Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 211, no. 1 (January 1, 2015): 28–39

[102] FONTAS E, KOUSIGNIAN I, PRADIER C et al. and ANRS CO4 and CO14. Effect of interleukin-2 therapy on lymphoma's occurrence in HIV-infected patients. CROI, Denver 2006, abstract 824

[103] Costagliola Dominique, ABOULKER Jean-Pierre, LEVY Yves. ANRS CO14 IL-2 - Cohorte de patients infectés par le VIH et traités par interleukine-2 (IL-2). Étude de la tolérance, de l'évolution clinique et biologique à long terme d'un traitement par immunothérapie. Mai, 2013

[104] Martinez-Mariño, B., B. M. Ashlock, S. Shiboski, F. M. Hecht, and J. A. Levy. "Effect of IL-2 Therapy on CD8⁺ Cell Noncytotoxic Anti-HIV Response During Primary HIV-1 Infection." *Journal of Clinical Immunology* 24, no. 2 (March 2004): 135–44

[105] Patricia Fener. Essais thérapeutiques de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) SidaSciences. L'actualité scientifique sur l'infection à VIH. Janvier, 2008

[106] Durier C, Capitant C, Lascaux AS, et al. Long-term effects of intermittent IL-2 therapy in chronic HIV-infected patients (ANRS 048–079 trials), *AIDS*, 2007, vol. 21 (pg. 1887-97)

[107] Katlama C, [G, Duvivier C, et al. Interleukin-2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite highly active antiretroviral therapy: the ILSTIM study ANRS 082, *AIDS*, 2002, vol. 16 (pg. 2027-34)

[108] Benito, José M., Mariola López, Sara Lozano, Juan González-Lahoz, and Vincent Soriano. Down-Regulation of Interleukin-7 Receptor (CD127) in HIV Infection Is Associated with T Cell Activation and Is a Main Factor Influencing Restoration of CD4+ Cells after Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases* 198, no. 10 (November 15, 2008): 1466–73

[109] Reena Rajasuriar David Booth Ajantha Solomon Kyra Chua Tim SpelmanMaelenn Gouillou and al. Biological Determinants of Immune Reconstitution in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy: The Role of Interleukin 7 and Interleukin 7 Receptor α and Microbial Translocation | *The Journal of Infectious Diseases* | Oxford Academic. October, 2010

[110] Jose F. Camargo Hemant Kulkarni Brian K. Agan Alvaro A. Gaitan Lisa A. BeachySowmya Srinivas and al. Responsiveness of T Cells to Interleukin-7 Is Associated with Higher CD4+ T Cell Counts in HIV-1–Positive Individuals with Highly Active Antiretroviral Therapy–Induced Viral Load Suppression. *The Journal of Infectious Diseases* 199, no. 12 (June 15, 2000): 1872–1882

[111] Tanaskovic, Sara, Sonia Fernandez, Patricia Price, and Martyn A. French. “Interleukin-7 Signalling Defects in Naive CD4+ T Cells of HIV Patients with CD4+ T-Cell Deficiency on Antiretroviral Therapy Are Associated with T-Cell Activation and Senescence.” *AIDS* (London, England) 28, no. 6 (March 27, 2014): 821–30

[112] Gorza, L., F. Bourdain, J. Gasnault, and B. Lapergue. “Interleukine-7 : une thérapeutique prometteuse de la LEMP dans certaines lymphopénies. Rapport de cas et revue de la littérature. *Pratique neurologique – FMC*. Volume 7, n° (décembre 2016) pages 276-282

[113] Manus, Jean-Marie. CYT 107 : IL-7 recombinante immunocompétente. *RFL - Revue francophone des laboratoires*. Vol 40, N° 422. mai 2010

[114] Bettiker, Robert L., David E. Koren, and Jeffrey M. Jacobson. “Ibalizumab.” *Current Opinion in HIV and AIDS* 13, no. 4 (July 2018): 354–58

[115] Gulick, Roy M. Investigational Antiretroviral Drugs: What Is Coming Down the Pipeline.” *Topics in Antiviral Medicine* 25, no. 4 (April 2018): 127–32

[116] Markham, Anthony. “Ibalizumab: First Global Approval.” *Drugs* 78, no. 7 (May 2018): 781–85

[117] Burger, Denis R., Yvonne Parker, Kathryn Guinta, and Daniel Lindner. “PRO 140 Monoclonal Antibody to CCR5 Prevents Acute Xenogeneic Graft-versus-Host Disease in NOD-Scid IL-2Rnull Mice.” *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 24, no. 2 (February 2018): 260–66

[118] Dhody, Kush, Nader Pourhassan, Kazem Kazempour, Derry Green, Shide Badri, Hana Mekonnen, Denis Burger, and Paul J. Maddon. “PRO 140, a Monoclonal Antibody Targeting CCR5, as a Long-Acting, Single-Agent Maintenance Therapy for HIV-1 Infection.” *HIV Clinical Trials* 19, no. 3 (June 2018): 85–93

[119] Thompson, Melanie A. The Return of PRO 140, a CCR5-Directed mAb. *Current Opinion in HIV and AIDS* 13, no. 4 (July 2018): 346

[120] Trogarzo (Ibalizumab-Uiyk) for the Treatment of Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *Drug Development Technology* (blog)

[121] Ferretti, Francesca, and Marta Boffito. “Rilpivirine Long-Acting for the Prevention and Treatment of HIV Infection. *Current Opinion in HIV and AIDS* 13, no. 4 (July 2018): 300–307

[122] Kirtane, Ameya R., Robert Langer, and Giovanni Traverso. “Past, Present, and Future Drug Delivery Systems for Antiretrovirals.” *Journal of Pharmaceutical Sciences* 105, no. 12 (2016): 3471–82

[123] Catie. La combinaison cabotégravir + rilpivirine à action prolongée pour le traitement d’induction suivi du traitement d’entretien. Mars-Avril, 2016

[124] Rodolphe Garraffo. Traitement de l’infection VIH: Les associations d’antirétroviraux à longue durée d’action, avantages et inconvénients | Vih.org. Mars 2018

[125] OMS. STRATÉGIE MONDIALE DU SECTEUR DE LA SANTÉ CONTRE LE VIH 2016–2021 VERS L’ÉLIMINATION DU SIDA. JUIN 2016

[126] Daou, S., and A. Calmy. Le Traitement Prophylactique de L’infection Par Le Virus de L’immunodéficience Humaine (VIH). *La Revue de Médecine Interne* 32, no. 11 (November 1, 2011): 658–62

[127] Palich, R., G. Martin-Blondel, L. Cuzin, J. -Y. Le Talec, P. Boyer, P. Massip, and P. Delobel. “VIH-09 - Prophylaxie Post-Exposition Du VIH : Expériences de Consultation Chez Des Homosexuels Masculins Devenus Séropositifs.” *Médecine et Maladies Infectieuses*, 17 Journées Nationales d’Infectiologie - Lille et la région Nord-Pas-de-Calais-Picardie - Lille Grand Palais du mardi 7 au jeudi 9 juin 2016, 46, no. 4, Supplement 1 (June 1, 2016): 119–20

[128] Pialoux, G., J. Chas, and P. Bonnard. “PreP Un Nouvel Outil de Prévention Contre Le VIH.” *Journal Des Anti-Infectieux* 14, no. 4 (November 1, 2012): 175–79

[129] Anon. Guidelines on Post Exposure Prophylaxis for HIV. Recommendations for a Public Health Approach. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2014

[130] Hocini, Hakim, and Laurent Andreoletti. “Méthodes D’analyse et de Suivi de L’infection Par Les Virus de L’immunodéficience Humaine.” *Revue Francophone Des Laboratoires, Évolutions récentes en microbiologie*, 2009, no. 417 (December 1, 2009): 39–48

[131] Dr Benoit Visseaux, Pr Diane Decamps. Infection VIH et HTLV. UE9 virologie RONEO 4 Virologie Cours 16, 2017-2018

[132] CESPARM. FICHE PRATIQUE « Accompagner la dispensation d'un AUTOTEST VIH à l'officine » - Septembre 2017

[133] MP Diagnostics. HIV BLOT 2.2 TEST PAR WESTERN BLOT. Mars 2007

[134] Anne-Laure MARCHANDOT. Le virus de l’immunodéficience humaine et ses traitements : évaluation des connaissances des pharmaciens d’officine de Lorraine. Thèse de Pharmacie. UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1. Mars 2011

[135] Rouzioux, Christine, and Véronique Avettand-Fénoël. “La Quantification de l’ADN-VIH : Où, Comment, Pourquoi ?” *Virologie* 13, no. 2 (May 1, 2009): 15–23

[136] Bekker, Linda-Gail, Zoe Moodie, Nicole Grunenberg, Fatima Laher, Georgia D. Tomaras, Kristen W. Cohen, Mary Allen, et al. “Subtype C ALVAC-HIV and Bivalent Subtype C gp120/MF59 HIV-1 Vaccine in Low-Risk, HIV-Uninfected, South African Adults: A Phase 1/2 Trial.” *The Lancet. HIV*, June 8, 2018

[137] Gorse, G. J., L. R. Baden, M. Wecker, M. J. Newman, G. Ferrari, K. J. Weinhold, B. D. Livingston, et al. "Safety and Immunogenicity of Cytotoxic T-Lymphocyte Poly-Epitope, DNA Plasmid (EP HIV-1090) Vaccine in Healthy, Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Uninfected Adults." *Vaccine* 26, no. 2 (January 2008): 215–23

[138] Kelleher, Anthony D., Rebekah L. Puls, Mark Bebbington, David Boyle, Rosemary Ffrench, Stephen J. Kent, Sue Kippax, et al. "A Randomized, Placebo-Controlled Phase I Trial of DNA Prime, Recombinant Fowlpox Virus Boost Prophylactic Vaccine for HIV-1." *AIDS (London, England)* 20, no. 2 (January 9, 2006): 294–97

[139] Fuchs, Jonathan D, Pierre-Alexandre Bart, Nicole Frahm, Cecilia Morgan, Peter B Gilbert, Nidhi Kochar, Stephen C DeRosa, et al. "Safety and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus Serotype 35-Vectored HIV-1 Vaccine in Adenovirus Serotype 5 Seronegative and Seropositive Individuals." *Journal of AIDS & Clinical Research* 6, no. 5 (May 2015)

[140] GIRARD, M, S PAUL, and B VERRIER. "Vaccins Préventifs Anti-VIH : Un but À Notre Portée ?" *Virologie* Vol. 17, n° 3 (mai-juin 2013): 193–205

[141] Philippe Benaroch. Sylvie Le Gall. médecine/sciences Stratégies d'échappement au système immunitaire du VIH. m/s n° 8-9, vol. 15, août-septembre 99

L'ISPB – faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

ACHOURI Imène

Infection à VIH : Prise en charge actuelle et perspectives de recherche

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2018

Résumé

Depuis sa découverte en 1983, le virus de l'immunodéficience (VIH) est responsable d'une importante pandémie mondiale avec près de 78 millions de personnes infectées dans le monde, dont 35 millions décédées suite aux complications du syndrome de l'immunodéficience acquise. A l'heure actuelle, près de 37 millions de personnes sont infectées par le virus, et celui-ci continue à se propager avec près de 2 millions de nouvelles infections par an.

La communauté scientifique s'active sur tous les plans pour mettre en place des dispositifs de prévention utiles, des outils de dépistage performants, des stratégies thérapeutiques efficaces et personnalisées. Cependant seule la mise au point d'un vaccin préventif efficace pourra un jour mettre fin à l'infection par le virus.

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux de l'avancement des recherches sur les nouvelles approches thérapeutiques : recherche vaccinale et des difficultés rencontrées par la communauté scientifique à la mise au point d'un vaccin préventif pour stopper la propagation du virus.

Dans la première partie de la thèse, il est abordé l'ensemble des généralités sur le virus (sa description et sa réplication dans la cellule hôte du patient infecté) mais également son épidémiologie à l'échelle mondiale et sa spécificité.

Dans un deuxième temps, la thèse traite de l'évolution du virus et des maladies qui en découlent, des modes de transmission, de son dépistage et des thérapeutiques actuellement disponibles.

Enfin, la dernière partie fait l'état des lieux de la recherche vaccinale, mais également des approches d'immunothérapie non spécifique. Ces développements sont mis en perspective des objectifs fixés par la communauté internationale dans le cadre de la lutte mondiale avec en particulier l'éradication du virus d'ici 2030

MOTS CLES

VIH – SIDA – Pandémie – Recherche Vaccinale – Immunothérapie non spécifique

ACHOURI Imène

Infection à VIH : Prise en charge actuelle et perspectives de recherche

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2018

JURY

Mme MORFIN SHERPA, Professeur des Universités -
Praticien Hospitalier

Mr GOUTELLE Sylvain, Maître de Conférences des
Universités - Praticien Hospitalier

Mme FROBERT BLOUIN Emilie, Maître de Conférences
des Universités - Praticien Hospitalier

Mme SEGHIERI Sara, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 14 Septembre 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR

Résidence Métropolis – 2 Place de Paris – 69009 Lyon