



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **11 décembre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **PHELIP Capucine**

Titre de la thèse : « *Conception, caractérisation et évaluation in vivo d'un vaccin nanoparticulaire anti-VIH et optimisation de sa biodisponibilité par un hydrogel thermoreversible* »



Résumé

Les connaissances actuelles indiquent la nécessité d'induire une réponse immunitaire à large spectre et notamment des anticorps multifonctionnels pour protéger de l'infection par le VIH. Les approches vaccinales traditionnelles n'étant pas capables d'induire d'anticorps neutralisants à large spectre (bnAbs) suffisamment puissants contre le VIH-1, des stratégies alternatives sont étudiées afin d'induire ces bnAbs. Les avancées majeures concernent le développement de (i) glycoprotéines d'enveloppe optimisées comme immunogène, (ii) vecteurs transportant et présentant l'immunogène de manière efficace et (iii) la forme galénique permettant d'augmenter la durabilité de la réponse protectrice. Dans ce contexte, l'objectif de ce doctorat est d'évaluer les réponses immunitaires induites par des nanoparticules biodégradables fonctionnalisées avec des glycoprotéines d'enveloppe du VIH et d'optimiser la libération prolongée *in vivo* de l'immunogène.

Dans un premier temps, nous avons comparé plusieurs glycoprotéines et sélectionné une glycoprotéine d'isolat primaire optimisée (SOSIP BG505) pour ses capacités à s'adsorber de manière stable à la surface des nanoparticules biodégradables, tout en exposant les épitopes de neutralisation, et capable d'induire *in vivo* une réponse immunitaire systémique. Nous avons ensuite conçu un hydrogel thermosensible à base de poloxamers capable d'incorporer ces nanoparticules tout en gardant leur stabilité colloïdale et analysé leur biodistribution par imagerie corps entier chez la souris. L'injection par voie sous cutanée de cet hydrogel permet d'induire une réponse immunitaire humorale forte, stable et des IgGs de forte affinité. Cette nouvelle formulation, innovante et simple à mettre en place, apparaît comme une nouvelle stratégie de vaccination applicable à de nombreuses pathologies virales nécessitant l'induction d'anticorps neutralisant de forte affinité et à large spectre.

Mots-clés : VIH, Env, vaccin, nanoparticules biodégradables, libération prolongée, hydrogel thermosensible, biodistribution