

## Laboratoire de recherche du Service d'immunologie et allergie | CHUV

---

Recherches sur un vaccin contre le VIH

Rapport d'activité 2023-2024  
à l'attention de l'Association Freedom Forever



1<sup>er</sup> décembre 2024

## La lutte contre le VIH en 2024

Bien que la thérapie antirétrovirale ait considérablement amélioré le pronostic des personnes atteintes du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le nombre de personnes vivant dans le monde avec le VIH est de 39,9 millions (dont 1,4 million d'enfants de moins de 14 ans). Les femmes et filles représentent 53 % des personnes touchées. Malgré les progrès médicaux, le virus a tué encore 630'000 personnes en 2023 dans le monde. Parmi ces personnes, 30,7 millions bénéficient d'une thérapie antirétrovirale (77% des personnes séropositives), mais l'objectif mondial de 34 millions (pour 2025) n'est pas atteint. Ainsi, malgré des progrès médicaux et une baisse de nouvelles infections (1.3 million en 2023, en diminution de 60% par rapport au pic de 1995), les chiffres montrent l'importance de continuer à investir dans la recherche médicale, la prévention, l'accès universel au traitement et la lutte contre la stigmatisation, afin d'atteindre les objectifs mondiaux pour 2030.

En Suisse, environ 15'000 personnes vivent avec l'infection, selon les estimations de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP). Ce chiffre est stable grâce à l'efficacité des traitements antirétroviraux qui permettent aux personnes infectées de vivre avec une charge virale indétectable et, par conséquent, de ne pas transmettre le virus. Cependant, plusieurs centaines de nouvelles infections sont signalées chaque année, (371 cas déclarés en 2022) notamment avec un diagnostic tardif, ce qui peut compliquer la prise en charge. Le nombre de nouvelles infections représente une baisse significative depuis les années 2000 en Suisse.

## Les axes de recherche

Au niveau mondial, les efforts de la recherche médicale contre le VIH visent à comprendre les mécanismes impliqués dans la persistance de l'infection et de développer **un vaccin préventif**, capable de mettre enfin un terme à l'épidémie.

**Ces deux objectifs sont très difficiles à atteindre car le VIH a les capacités de diminuer les mécanismes de défense qui permettent normalement à l'organisme de contrôler les agents infectieux.** Le VIH mute continuellement chez les patient-es non traité-es, échappant à chaque fois à la réponse immunitaire. De plus, une fois le traitement commencé, le VIH est capable de se "cacher" et persister dans des sites protégés de l'organisme, principalement dans les ganglions lymphatiques, qui ne sont pas accessibles aux cellules immunitaires et lui offrent des « espaces protégés » pour la persistance virale.

## Groupe de recherche 'Réservoir VIH' au CHUV

Matthieu Perreau, Professeur associé au Service d'immunologie et allergie du CHUV et Co-directeur du laboratoire de diagnostic de ce Service, dirige le groupe de recherche sur le réservoir HIV au CHUV. Ce groupe se concentre principalement sur les mécanismes immuno-virologiques associés à la **pathogenèse du VIH** et à la **persistance virale**.

Bien que la thérapie antirétrovirale combinée (cART) supprime la réplication du VIH, réduit la mortalité et la morbidité ainsi que la transmission virale, la cART ne guérit pas l'infection par le VIH. En effet, les personnes infectées par le VIH qui interrompent leur traitement connaissent invariablement un rebond viral, ce qui démontre que le VIH persiste malgré les antirétroviraux. Dans ce contexte, Pr Perreau et son équipe étudient **les mécanismes immuno-virologiques associés à la persistance du VIH**. Le premier axe de recherche a comme objectif de caractériser les cellules au sein desquelles le VIH persiste, c'est-à-dire le « réservoir » viral. Deuxièmement, le groupe de recherche étudie les mécanismes qui empêchent l'élimination du virus par la réponse immunitaire de l'hôte, dans le but de mieux comprendre comment réaliser des thérapies visant l'éradication de l'infection et le développement d'un vaccin préventif.

### Equipe du groupe de recherche

**Prof. Matthieu Perreau**, Co-directeur du Laboratoire de diagnostic du Service d'immunologie et allergie et Responsable du groupe de recherche

**Dr Francesco Procopio**, Chargé de recherche

**Dre Riddhima Banga**, Chargée de recherche

**Dr. Andrea Mastrangelo**, Doctorant

**Mme Mathilde Foglierini**, Bioinformaticienne



*Traitement d'échantillons sanguins au Laboratoire de diagnostic du Service d'immunologie et d'allergie  
– © Gabriel Monnet*

## Rappel du projet soutenu par l'Association Freedom Forever

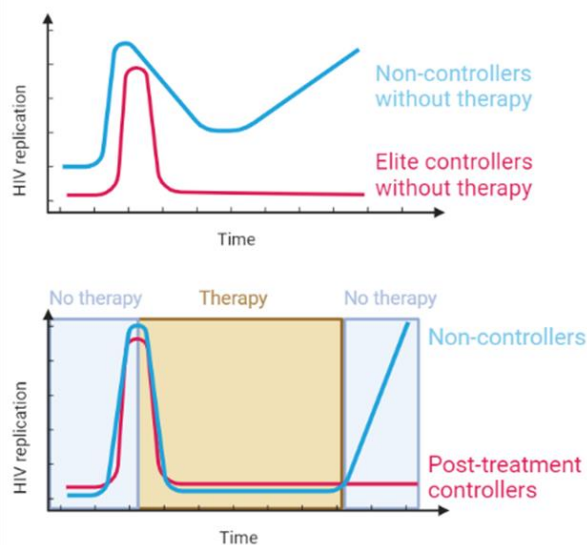
### Caractérisation de la réponse des lymphocytes T CD8 anti-VIH et des réservoirs viraux chez les patient-es contrôlant naturellement l'infection

Le projet vise à **mieux comprendre les mécanismes immuno-virologiques impliqués dans le contrôle de la réplication du virus en absence de traitement antirétroviral**. En effet, dans de très rares cas, certaines personnes infectées par le VIH parviennent à contrôler la réplication du virus.

- Si ces personnes n'ont jamais reçu de médicaments contre le VIH, elles sont appelées **contrôleurs elite (CE)** ;
- Si ces personnes ont déjà reçu des antirétroviraux, mais par la suite les ont arrêtées, elles sont appelées « **Post treatment controllers** » (**PTC**).

L'équipe de recherche vise notamment à répondre aux questions suivantes :

1. Comment les lymphocytes T CD8 des CE/PTC arrivent à tuer les cellules infectées par le VIH ? Quels sont les mécanismes à la base de l'élimination ou le contrôle du réservoir viral chez ces individus ?
2. Quelle est la localisation exacte des lymphocytes T CD8 contribuant au contrôle du virus ? Dans quels organes peuvent-ils migrer ?
3. Par quels moyens les lymphocytes T CD8 persistent pendant des années sans perdre leur efficacité chez les CE/PTC ?



*Réplication du VIH chez les contrôleurs d'élite (figure du haut) et les contrôleurs après traitement (figure du bas).*

Activités de l'étude (depuis décembre 2022) :

## Protocoles

En 2022, l'équipe a travaillé pour obtenir l'approbation éthique pour pouvoir recruter de nouveaux/-elles patient-es dans cette étude, en modifiant deux protocoles de recherche déjà en cours.

### **A ce jour :**

Les protocoles de recherche ont été modifiés, et ces modifications ont été approuvées par le comité d'éthique du canton de Vaud le 2 février 2023.

## Recrutement de patient-es

Durant ces deux dernières années, l'équipe a procédé au recrutement de nouveaux/-elles patient-es, proposé pour cette étude aux CE et aux CTP identifiés à partir de l'étude de cohorte du VIH suisse (une cohorte comprenant toutes les données cliniques d'individus atteint par le VIH en Suisse) ou des cliniques VIH à l'étranger, notamment en Italie.

### **A ce jour :**

De nombreuses personnes vivant avec le VIH ont manifesté un intérêt et ont accepté de participer à l'étude. Actuellement, ce groupe comprend :

- 14 personnes capables de contrôler spontanément l'infection par le VIH ;
- 8 personnes ne contrôlant pas l'infection et présentant une virémie élevée ;
- 5 personnes sous traitement antirétroviral avec une virémie indétectable.

Toutes ces personnes ont accepté de donner un ganglion inguinal et/ou du sang périphérique pour permettre la réalisation des analyses.

Une partie des participant-es à l'étude est également incluse dans l'étude de cohorte VIH suisse. Grâce à une collaboration avec les responsables de cette cohorte, l'équipe a pu accéder à des échantillons précieux, recueillis à des décennies d'intervalle par rapport à ceux collectés pour l'étude.

## Cartographie de l'immunité anti-VIH

Depuis décembre 2022, les échantillons des volontaires ont été analysés pour comprendre quelle partie du virus est ciblée par les lymphocytes T CD8. Les molécules capables de "présenter" le virus aux lymphocytes T CD8 de chaque individu ont été identifiées avec une très grande précision. La combinaison de ces données permettra d'identifier les lymphocytes T CD8 capables d'identifier les cellules infectées.

### A ce jour :

Les prélèvements collectés auprès de huit volontaires ont été analysés avec cette approche et des analyses préliminaires ont déjà été réalisées. Au fur et à mesure de l'avancement du projet, l'objectif est d'analyser les prélèvements collectés auprès d'une vingtaine de volontaires.

Pour toutes les personnes mentionnées dans le point précédent, l'équipe a pu identifier les molécules *HLA* (capables de présenter le VIH aux lymphocytes CD8), ainsi que les parties du virus ciblées par les lymphocytes CD8 de nos donateurs. Le processus de dépistage a été optimisé afin de pouvoir le réaliser avec un nombre limité de cellules, ce qui permet de maximiser le rendement pour les étapes suivantes. **L'objectif est de caractériser, avec cette méthode, chaque personne qui accepterait de participer à notre étude.**

## Caractérisation des lymphocytes T CD8

Après une identification sélective, les lymphocytes T CD8 pourront être analysées plus en détail. Dans le cadre de ce projet, cette analyse sera réalisée en utilisant deux technologies de pointe capables de disséquer avec une extrême précision les caractéristiques de chaque cellule, à savoir la cytométrie de masse et le séquençage ARN unicellulaire.

### A ce jour :

Après des mois d'optimisation, l'équipe est enfin parvenue à identifier les lymphocytes ciblant le VIH et à les analyser avec la plus grande précision.

Actuellement, les lymphocytes T CD8 de 10 participant-es ont été explorés à l'aide de la méthode scRNA-Seq (séquençage ARN unicellulaire). Cette technique a permis de définir, pour chaque cellule, ses caractéristiques transcriptionnelles (c'est-à-dire "ce que fait la cellule à cet instant précis pour combattre le VIH"), son TCR (c'est-à-dire "l'outil avec lequel les CD8 reconnaissent le virus") et la portion du virus que ces lymphocytes ciblent.

La combinaison de ces données, impensable à obtenir pour chaque cellule il y a encore quelques années, a révélé que **les cellules des personnes contrôlant spontanément l'infection sont profondément différentes de celles des personnes ne contrôlant pas l'infection**. Dans les prochaines semaines et mois, l'équipe prévoit de terminer le séquençage de tous les participant-es à l'étude, afin de constituer une base de données plus étendue et d'entamer l'analyse des résultats.

## Caractérisation du VIH

Pour comprendre comment le virus échappe et résiste au système immunitaire, le projet comprend également une caractérisation du virus, circulant dans le sang ou localisé dans les sanctuaires des ganglions lymphatiques. Pour ce faire, le VIH va être "séquencé", ce qui signifie que les unités qui composent le virus seront analysées une à une afin d'obtenir les "empreintes digitales" de chaque virus. Cette technique va permettre de "suivre" la réaction du VIH lorsqu'il est confronté aux cellules du système immunitaire.

### A ce jour :

Afin d'atteindre cet objectif, une partie des échantillons de sang périphérique et de ganglions lymphatiques de 5 participant-es contrôlant spontanément l'infection, prélevés à différents moments et parfois à plusieurs années d'intervalle, ont été envoyés aux collaborateurs du Pr Perreau à l'Université de Harvard, à Boston (USA).

Pour 3 donneurs, dont les résultats préliminaires sont déjà disponibles, l'équipe du CHUV a observé un profil très particulier du VIH intégré dans le génome humain (le fameux *réservoir viral*). Il semble, en effet, que les personnes capables de contrôler spontanément l'infection « séquestrent » le virus dans certaines zones du génome humain peu actives, donc peu aptes à soutenir la production de virions. Ce mécanisme pourrait jouer un rôle essentiel dans le contrôle du virus.

Le caractère « unique » de cette étude, analysant des échantillons de ganglions lymphatiques, a également permis de mettre en évidence d'autres caractéristiques chez ces participant-es. Chez les 3 premiers contrôleurs du VIH analysés, le virus dans les ganglions lymphatiques ne semble pas différent de celui trouvé dans le sang périphérique, ce qui suggère que la réponse des lymphocytes CD8 contre le VIH, lorsqu'elle est présente, est capable d'éliminer efficacement le virus, y compris dans les tissus lymphoïdes.

## Analyses statistiques

Depuis décembre 2022, toutes les données générées dans les objectifs précédents seront analysées à l'aide d'une bioinformaticienne.

### A ce jour :

L'analyse statistique des données générées a nécessité le développement d'outils et de processus analytiques personnalisés. En collaborant étroitement avec une experte en bioinformatique, l'équipe de recherche a mis au point un procédé statistique capable de traiter et d'intégrer les différentes données produites.

Une analyse préliminaire des lymphocytes T CD8, réalisée sur les échantillons déjà obtenus et traités par scRNA-seq, a révélé que ces lymphocytes ciblant le VIH chez ces participant-es sont nettement différents de ceux des personnes qui ne contrôlent pas l'infection. Cette différence est observable dans le sang, mais elle est encore plus marquée au niveau des ganglions lymphatiques : à ce niveau, les *controllers* présentent une population cellulaire possédant quelques caractéristiques uniques.

Cette population cellulaire pourrait justement jouer un rôle clé dans le contrôle viral. Actuellement, l'équipe du CHUV confirme ces observations préliminaires en réalisant le

scRNA-seq sur des donneurs supplémentaires, y compris des personnes vivant avec le VIH mais traitées par une thérapie antirétrovirale. L'objectif est de mieux comprendre la relation de cause à effet entre cette population spéciale observée chez les *controllers* et la suppression ou l'élimination du virus.

## Budget

Le soutien de l'Association Freedom Forever permet de contribuer au financement de Dr. Andrea Mastrangelo, un étudiant en thèse doctorale en immunologie. Il est spécialiste des maladies infectieuses et se concentre sur la recherche translationnelle, le VIH et les réponses immunitaires contre les pathogènes.

## Publications en 2023-2024

Cette étude n'a pas encore donné lieu à de publication, mais les résultats préliminaires décrits ci-dessus ont été acceptés pour une présentation orale lors du congrès *CROI* (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections), un des plus importants congrès internationaux sur l'infection par le VIH, qui se tiendra en mars 2025 à San Francisco (Californie, USA).

## Découvertes marquantes

Les *controllers* du VIH pourraient posséder une population cellulaire particulière, des « soldats d'élite », capables de supprimer le virus. Si cette observation est confirmée par le reste des expériences, elle pourrait, pour la première fois, fournir une définition précise des caractéristiques cellulaires, des mécanismes d'action, de la localisation et des récepteurs nécessaires pour contrôler l'infection par le VIH.

En d'autres termes, cela pourrait établir un objectif clair à atteindre pour développer une thérapie éradicatrice et/ou un vaccin contre le virus.

## Perspectives de recherche

Dans les mois à venir, les efforts de l'équipe du Pr Perreau continueront de se concentrer sur les projets déjà en cours, tout **en approfondissant deux axes de recherche prometteurs** :

- 1) L'analyse plus détaillée des mécanismes de génération de ces cellules spéciales dans le contexte de l'infection par le VIH, en cherchant à comprendre pourquoi ce phénomène ne se manifeste que chez certaines personnes.
- 2) Parallèlement, l'équipe va étudier la persistance de ces cellules sur le long terme, en explorant les mécanismes qui leur permettent de résister et de se maintenir pendant plusieurs décennies. Ces investigations ouvriront de nouvelles perspectives dans la compréhension et le traitement des infections chroniques



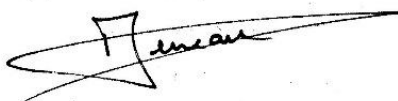
## Remerciements

Chère Madame Lamoureux,  
Chères Amies et Chers Amis de Freedom Forever,

Nous souhaitons vous remercier pour la mobilisation dont vous faites preuve depuis décembre 2020 et pour la générosité de vos dons. Merci de soutenir la recherche sur le VIH au CHUV avec un tel enthousiasme et tel un espoir pour les patient-es et pour la communauté entière. Le soutien de l'Association Freedom Forever a contribué aux découvertes marquantes de ces derniers mois, notamment les avancées sur les caractéristiques cellulaires des *controllers* du VIH. Nous sommes fiers de partager cet accomplissement avec vous !

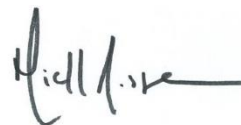
Nous sommes très reconnaissant-es de pouvoir compter l'Association Freedom Forever parmi nos partenaires philanthropiques. Votre engagement s'élève à ce jour à **CHF 162'500** pour soutenir la recherche sur un vaccin VIH. Votre mobilisation auprès des jeunes, des parents et des grands-parents nous réchauffe le cœur, tout comme votre soutien fidèle qui contribue aux efforts de recherche menés au CHUV.

Nous serions ravis de vous inviter au CHUV pour une rencontre. Maximilien Merlini prendra contact avec vous pour trouver une date au début 2025 pour discuter du rapport, partager les activités prévues en 2025 et d'entendre les actions envisagées de Freedom Forever afin d'envisager la suite de notre collaboration. Merci de tout cœur d'être à nos côtés.



**Pr Matthieu Perreau**

Co-directeur du Laboratoire de diagnostic du  
Service d'immunologie et allergie et Responsable  
du groupe de recherche 'Réservoir VIH'



**Michèle Joanisse**

Directrice de la Fondation CHUV