



Faculté de  
Médecine



# VACCINATION CMV

---

Sophie Alain

JNI, Nantes 2018



# DÉCLARATION DE RELATIONS PROFESSIONNELLES

- Conférencier : Alain Sophie, Limoges
- Expertise scientifique-Conseil : GSK, Shire, Sanofi, MSD, Biotest, BioMérieux, Hologic
- Pas de lien financier
- IP France de l'étude Solstice

# Vaccin CMV 1994-2018 ...

Transplantation, 1994 Dec 15;58(11):1176-8.

## Multicenter trial of Towne strain attenuated virus vaccine in seronegative renal transplant recipients.

Plotkin SA<sup>1</sup>, Higgins R, Kurtz JB, Morris PJ, Campbell DA Jr, Shope TC, Spector SA, Dankner WM.

### Author information

#### Abstract

The Towne strain of attenuated CMV vaccine was compared with placebo in seronegative renal transplants who later received kidneys from seropositive donors. This was a double-blind, randomized, placebo-controlled trial conducted at 3 different institutions. The results were consistent with 2 prior studies, in that whereas mild CMV disease was only slightly and insignificantly reduced in vaccine recipients, severe disease was markedly reduced. In the current study, all 4 severe cases of CMV disease occurred in placebo recipients, for an incidence of 17%, versus 0% in vaccine recipients ( $P < 0.03$ ). Thus, prior immunization rendered seronegative patients more resistant to the effects of CMV infection.



## ARTICLE IN PRESS

Vaccine xxx (2018) xxx–xxx

Contents lists available at [ScienceDirect](#)



## Vaccine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)



## Vaccination against the human cytomegalovirus

Stanley A. Plotkin<sup>a,\*</sup>, Suresh B. Boppana<sup>b</sup>

<sup>a</sup> University of Pennsylvania, Vaxconsult, 4650 Wismer Rd., Doylestown, PA 18902, United States

<sup>b</sup> UAB School of Medicine, CHB 114, 1600 7th Avenue South, Birmingham, AL 35233, United States

# Le Cytomégélovirus humain : un “diable au paradis”

(Henry Miller, 1957)

- **Beta herpes virus :**

- Latence et réactivations

- **Tropisme large :** cellules des épithéliums glandulaires, endothéliales, fibroblastiques et cellules souches hématopoïétiques (CSH) et la lignée myéloïde

- Syncytio- et cytotropisme

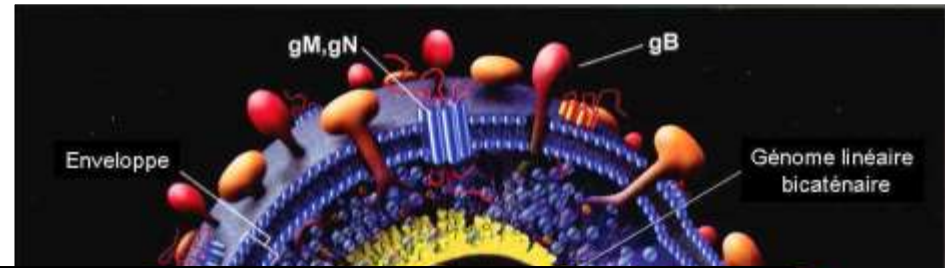
- Infection des cellules

- Latence dans les cellules des plaques  
les cellules endothéliales

- **Spécificité d'interaction**

- **Interaction étroite avec le système immunitaire**

- Effet proinflammatoire et immunosuppresseur



## Implication dans de nombreuses pathologies

Infection congénitale +++ / Immunodépression+++

Atherosclerose, immunosénescence, promotion de cancers...

Détérioration patients fragiles : MICI, patients en USI

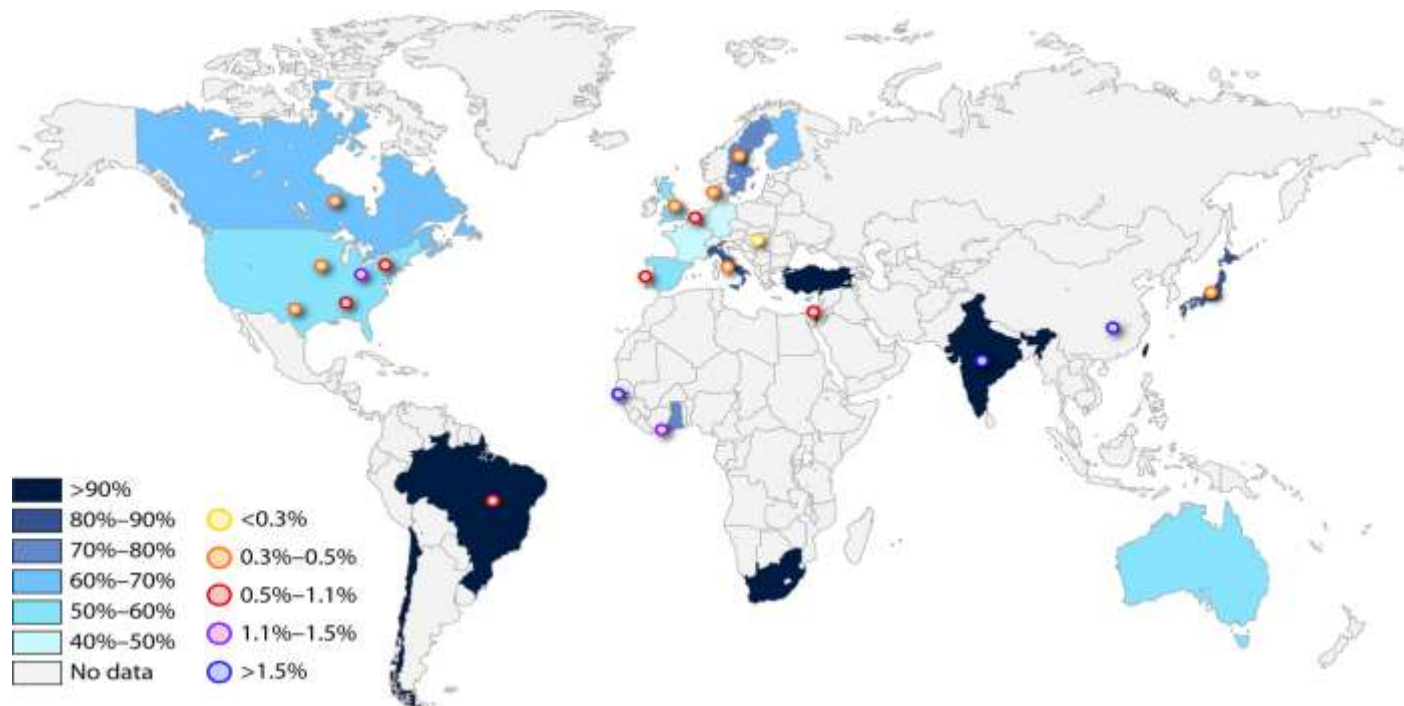
Régument  
pp65

L.gO  
u  
-128-131

# Infection congénitale à CMV: une priorité

- **Le CMV est la première cause d'infection congénitale dans le monde devant le Zika virus :**
- **0,7% (0,25 à 2%) des nouveaux-nés sont infectés**
- 12,7% sont symptomatiques et 12 % des asymptomatiques développent des séquelles dans les premières années de vie
  - Gravité variable des symptômes, allant de la surdité, ou d'anomalies visuelles au décès et à la dissémination en passant par tous les degrés de retard psychomoteur
  - Evolution imprévisible
  - Traitement par ganciclovir ou valganciclovir (6mois) des enfants atteints de surdité bilatérale et de déficience auditive biologique (Kimberlin et al., NEJM 2015)
  - Pas de traitement pendant la grossesse (valganciclovir pendant la grossesse n'est pas recommandée)
- **Le CMV est la première cause d'origine infectieuse, deuxième cause de surdité en France**
  - Surdités congénitales touchant jusqu'à 15% des enfants asymptomatiques à la naissance
  - La méningite à Hib avant l'ère du vaccin
  - 50% des surdités non génétiques (Barbi M. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:156-9.)
- Le CMV est associé à 15% des morts fœtales *in utero* et une cause sous estimée de prématurité et de RCIU
- **Le rôle des infections secondaires sous estimé :** Transmission 30-50% lors des primo-infections mais 50% des enfants infectés sont nés de femmes séropositives (réinfections)
- Le taux et la gravité des séquelles sont identiques au cours des infections secondaires

**VACCIN défini comme une Priorité par le US Institute of Medicine depuis 2000, et les recommandations internationales (Lancet ID 2017)**



Pays	Prévalence ICMV à la naissance	Nombre d'enfants infectés par an
USA	0,5-0,7%	20,000-30,000 , 400 décès, 5000 IMC
France	0,4%	3500- 4000, 250 IMC
Brésil	1,0%	35,000
Inde	1,0-2,0%	270,000-540,000
Nigeria	1,0-2,0%	65,000-130,000

# CMV et immunodépression : un adjuvant indispensable

Traitement Préventif et Curatif

## Infection à VIH

<100 CD4

Rétinite  
Encéphalite  
Colite...

80%

Effets indirects +++

## AlloGreffe de CSH :

Infection 31-76%/Maladie 0-17%

Haut risque : R+,  
Greffes haplo identiques  
GVH  
<J100 ; M4-M12 (4-15%)

## Transplantation

A risque D+/R-  
D+/R-  
Infection 30%  
Maladie à 1 an 17-24%  
Rejet  
Infections

Chaque épisode d'infection à CMV augmente le cout de la greffe de 25 à 30%

(Robin et al. BMC infect Dis. 2017)

Lymphomes, leucémies  
Déficits immunitaires congénitaux  
MICI

Pb : Toxicité des traitements

Résistance

(Conférence de consensus : Kotton et al., Transplantation 2018, ECIL2017)

# Modes d'acquisition du CMV

- Transmission par le sang, la salive et les urines, les sécrétions génitales, le lait maternel.
- Excrétion asymptomatique
- Deux pics d'acquisition :
- Petite enfance, avant 3 ans
  - Crèches, collectivités
  - Frères et sœurs
  - Allaitement
- Adolescence
  - Transmission sexuelle
- Et Pendant la Grossesse
  - 70% des cas avec exposition professionnelle ou familiale à des enfants en bas âge (salive urines)
  - 20 à 50% des femmes ayant de jeunes enfants en collectivité s'infectent dans l'année vs 1,4%/an (France) 1,7%/an US



Haÿs 2007  
Stagno et al 1994  
Grosjean et al., 2014  
Cannon et al., 2011  
Stowler et al., 2014



Pass et al 1986



Adler et al. 2014  
Gouarin et al., 2001





## Cost-effectiveness of vaccination against cytomegalovirus (CMV) in adolescent girls to prevent infections in pregnant women living in France

D.S. N'Diaye<sup>a,b,\*</sup>, O. Launay<sup>c,d,e</sup>, O. Picone<sup>f,g</sup>, V. Tsatsaris<sup>h,i,j</sup>, E. Azria<sup>k,l</sup>, F. Rozenberg<sup>m,n,o</sup>,  
M. Schwarzsinger<sup>a,b</sup>, Y. Yazdanpanah<sup>a,b,p</sup>



**Stratégies comparées:** “S1: pas de vaccination (current practice); “S2: Routine vaccination”; “S3: Screening et vaccination des séronégatives”.

### Résultats :

stratégie la plus efficace (35,000 QALYs gagnés) mais la plus chère (€211,533,000)

S2 vaccination universelle

Si la séroprévalence est >62% (vs. 20%), S3 screening et vaccination devient le plus efficace.

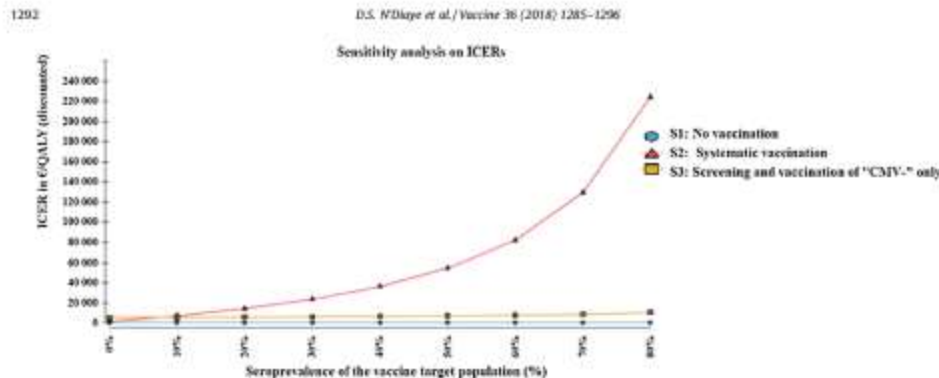


Fig. 2. One-way sensitivity analysis on the impact of CMV seroprevalence of the vaccine target population on incremental cost-effectiveness ratios. S: strategy; CMV-: women seronegative for cytomegalovirus; QALY: quality-adjusted life-year; ICER: incremental cost-effectiveness ratio.

# QUELLES CIBLES POUR UN VACCIN?

---

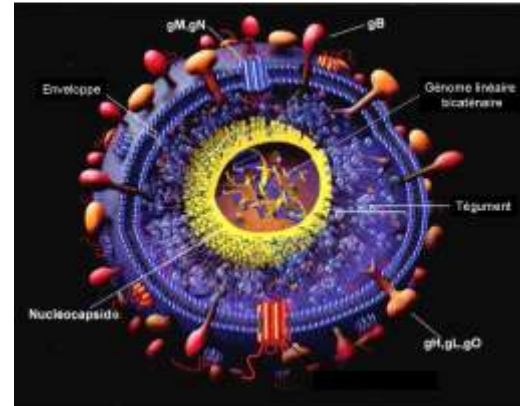
# Réponse immune anti CMV :

Rôle majeur de  
l'immunité innée  
TLR2, TLR9  
Cellules  
dendritiques  
**Cellules NK**  
ADCC

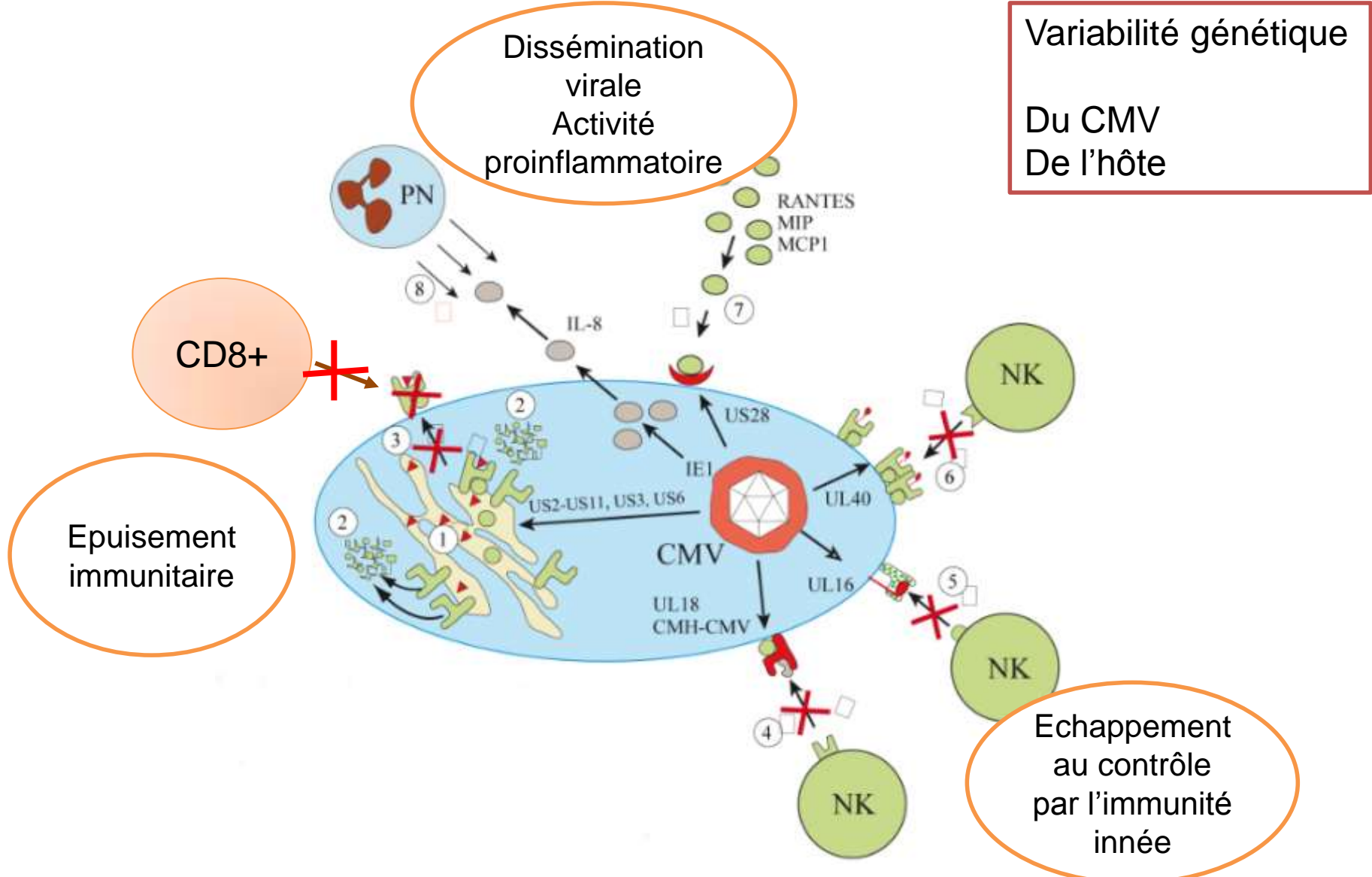
Evasion  
immune

Immunité  
humorale  
Ac Neutralisants  
gB  
gH/gL  
**Pentamère**

Immunité  
cellulaire  
TCD4+  
**TCD8+**  
NK T ,  $\gamma\delta$  T

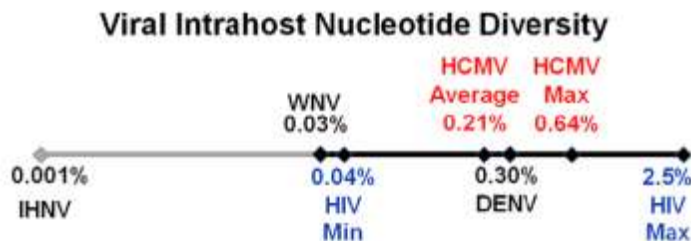


# CMV et protéines d'évasion immunitaire



# Une variabilité longtemps sous-estimée

- Génotypes définis à partir de la séquence des gènes codant les glycoprotéines d'enveloppe (identification de souches)
- Phénomènes de recombinaison, classiques chez les Herpesvirus
- Environ 10% de recombinants dans les crèches, dans des épitopes neutralisants de la gB (Grosjean et al., J. clin Virol 2008, 2014)
- Variabilité fine, et évolution des populations virales en quasi espèces récemment confirmée par séquençage haut débit

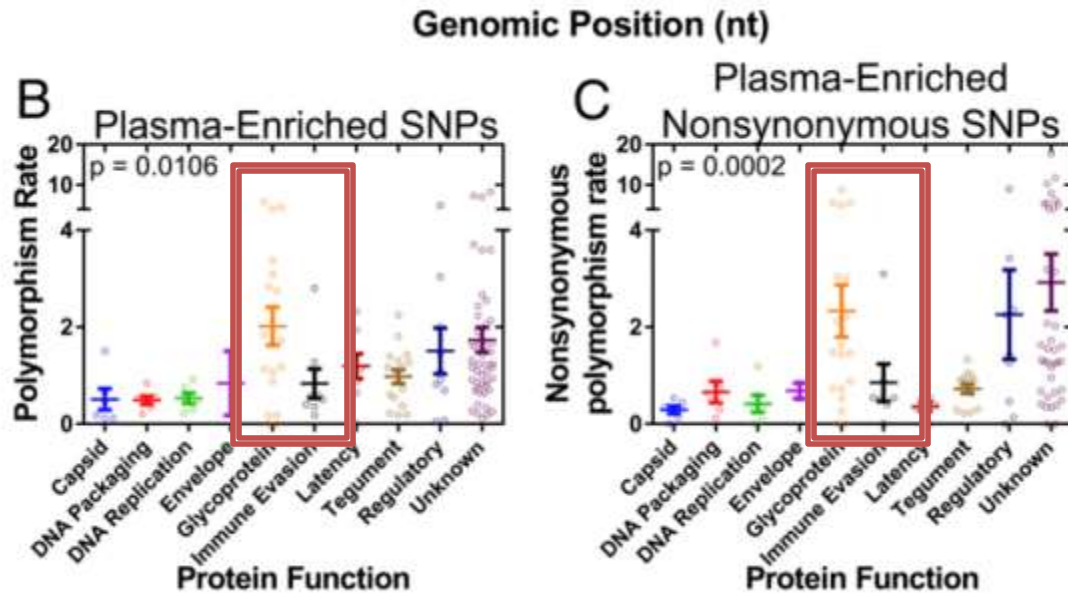


$2.10^{-7}$  mutations par pb/génération

$t_{1/2} = 24h$

(Renzette et al. Plos Pathogens 2011, PNAS 2015)

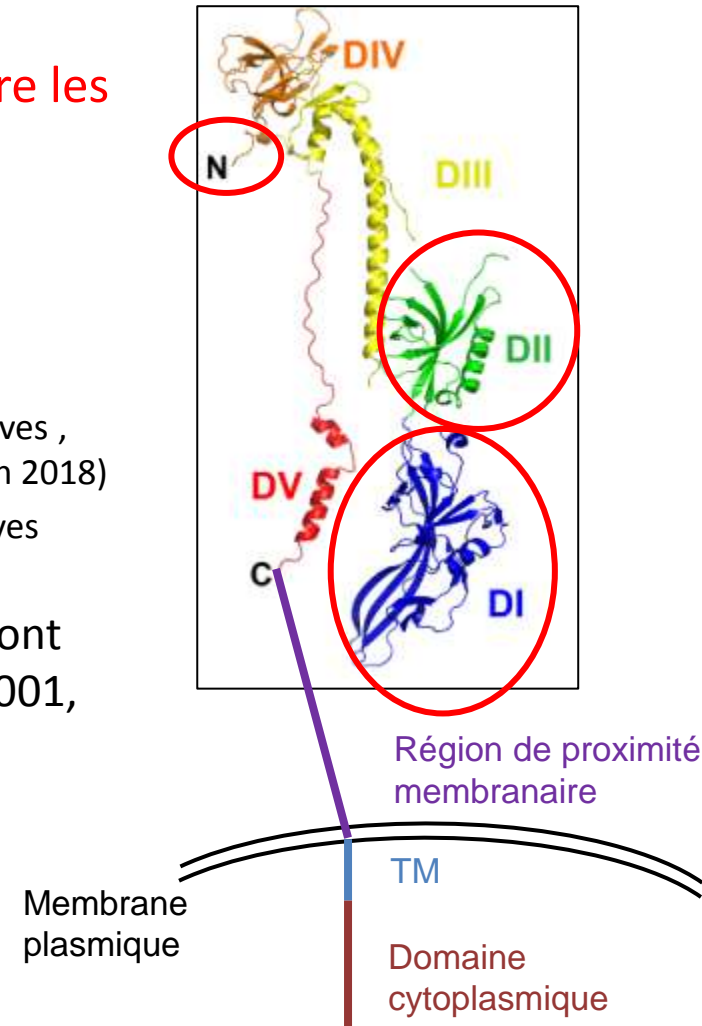
# Variabilité selon la fonction des gènes



Renzette et al. Plos Pathogens 2011, PNAS 2015

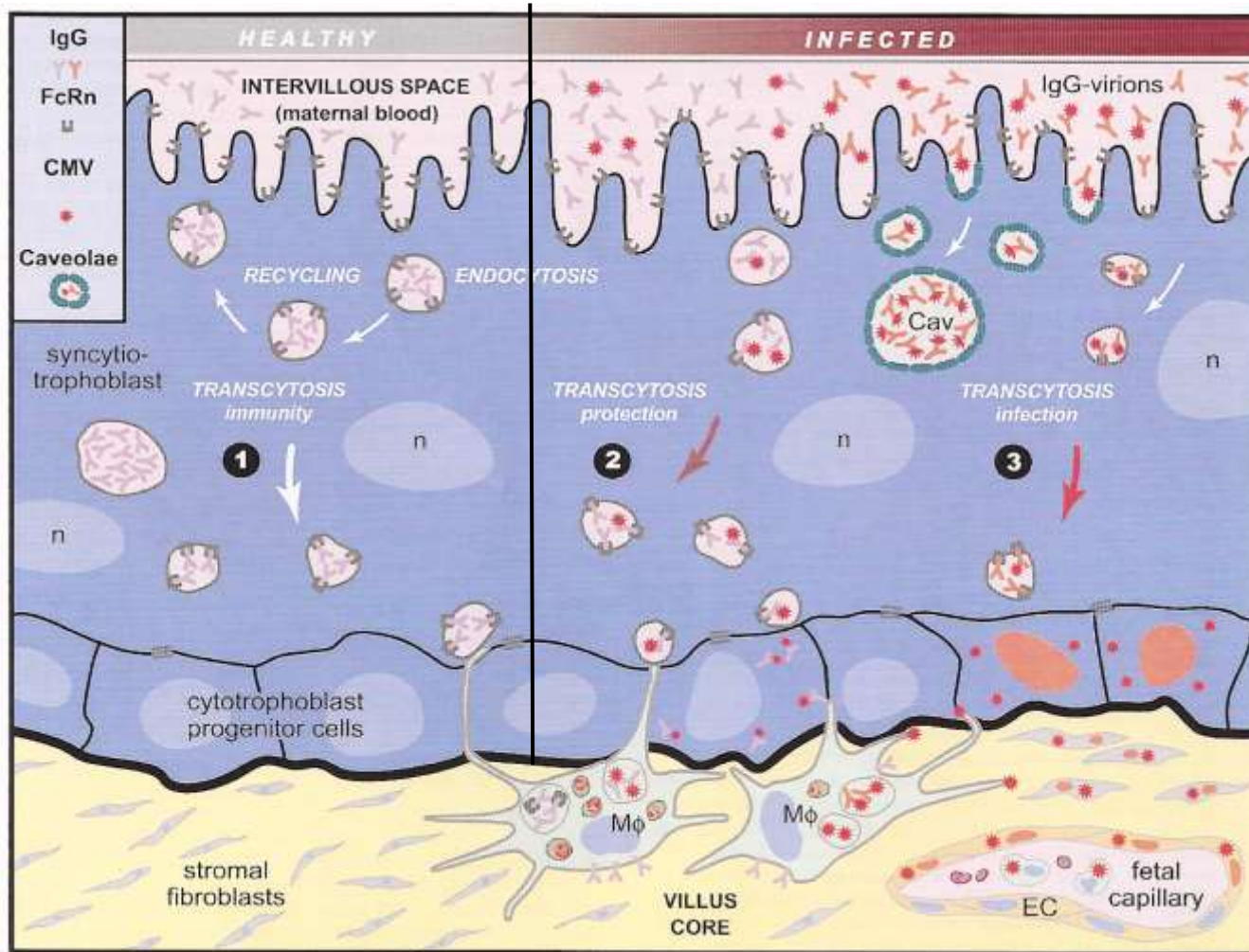
# Intérêt de la réponse humorale

- Anticorps neutralisants majoritairement dirigés contre les glycoprotéines d'enveloppe chez les séropositifs
- Anticorps détectables 3-4 semaines après primo-infection
- Séropositivité diminue le risque de réactivation
  - chez le receveur d'organe : guide les stratégies thérapeutiques préventives , hypogammaglobulinémie augmente le risque de maladie à CMV (Kotton 2018)
  - Taux de transmission diminués de 3 à 4 fois chez les femmes séropositives (Boppana 2001, Leruez-Ville et al., 2017)
- Les transmissions maternofoetales chez les séropositives sont majoritairement dues à des réinfections (Boppana et al. 2001, Ross et al. ,2010)
- Primo-infection : Ac **gB** et **gH-gL-UL128-131** (pentamère)
- Séropositifs :
  - gB : 70% des Ac. Neutralisants,
  - autres gp d'enveloppe : 62%



(Burke et Heldwein, 2015)

# Intérêt de la protection humorale au niveau du placenta





# Intérêt de la réponse cellulaire

- La réponse cellulaire est large en cas de PI
- Chez les séropositifs majoritairement dirigée contre:
  - Pp65 (tégument)
  - Protéines IE (régulatrices , latence /réactivation)
- **Les CTLs sont indispensables au contrôle de l' infection en transplantation**
  - Efficacité de l' immunité adoptive CD8+
  - Taux de CD4+ HCMV inversement corrélé avec virémie chez transplanté rénal
    - Promotion de l' inflammation (TNF, IFN-gamma, MIP1- $\alpha$  and IL-2), expansion CD8+ et B, Cytotoxicité MHC II restreinte
  - Taux de CD8+ HCMV corrélé avec résolution de l' infection,
    - Cytotoxicité ubiquitaire MHC I , Protection contre réactivations
  - Nécessite CD8+ et CD4+ pour un contrôle efficace de l' infection à CMVH.

# Corrélat de protection chez la femme enceinte

## Etudes menées chez les femmes séronégatives

**Table 1**

Summary of immune responses to cCMV and their implicated role in protection against congenital transmission and fetal disease.

Innate Immunity		
Response type	Implicated role	Reference
NK Cell	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytotoxic switch in dNK cells could help prevent congenital transmission</li> <li>• Memory-like NK cells respond specifically to HCMV reactivation. Are there memory-like responses in the intrauterine compartment?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Siewiera et al., 2013 [20]</li> <li>• O'Sullivan et al., 2015 [22]</li> </ul>
Cytokines and Chemokines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A diverse range of cytokines and chemokines are upregulated in amniotic fluid during cCMV infection</li> <li>• CCL2 and TNF-<math>\alpha</math> are upregulated in infected placentas—result or correlate of infection?</li> <li>• Genotype variants in proinflammatory cytokines are associated with cCMV infection</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Foley et al., 2012 [23]</li> <li>• Scott et al., 2012 [26]</li> <li>• Hamilton et al., 2012 [28]</li> <li>• Wujcicka et al., 2017 [30]</li> </ul>
Adaptive Immunity		
Response Type	Implicated Role	Reference
T cells	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4+ T cell frequency may be protective against congenital transmission and fetal disease</li> <li>• Robust and early CD4+ T cell LPR is correlated with viral clearance from blood and reduced transmission, though there is some discrepancy when different techniques are used</li> <li>• CD4+ T cell frequency may promote neutralizing antibody response</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fujikawa et al., 2003 [31]</li> <li>• Lilleri et al., 2007 [32]</li> <li>• Revello et al., 2006 [33]</li> <li>• Eldar-Yedidia et al., 2016 [34]</li> </ul>
Antibody	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High-titer and avidity antibodies are correlated with reduced transmission</li> <li>• In cases of congenital transmission, high-titer antibodies may predict sequelae development</li> <li>• gB and the pentameric complex are major targets of high-titer antibodies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saldan et al., 2015 [35]</li> <li>• Maidji et al., 2006 [11]</li> <li>• Boppana and Britt, 1995 [36]</li> <li>• Bialas et al., 2016 [41]</li> <li>• Boppana et al., 1996 [43]</li> <li>• Lilleri et al., 2013 [50]</li> <li>• Zydek et al., 2014 [51]</li> </ul>

Itell et al., Placenta 2017

**Paramètres les plus prédictifs : CD4+ , IgG k1 et âge gestationnel**

Piras douce et al., ECCI 2017

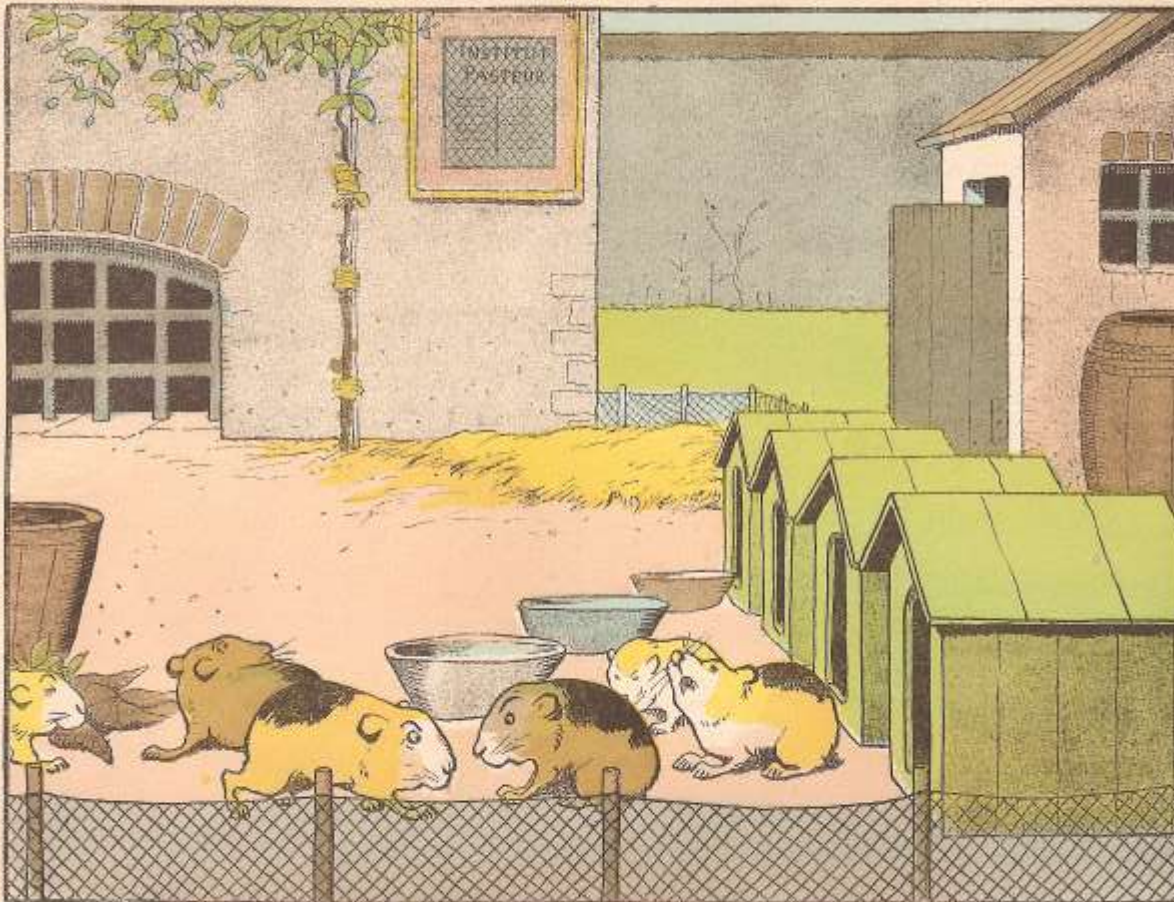
# Intérêt d'associer des cibles immunitaires diversifiées

- **Réponse humorale :**
  - gB (UL55) (nécessaire pour fusion et entrée dans la cellule)
  - gH/gL/gO (entrée fibroblastes ou co facteur pentamère)
  - pentamère (gH, gL UL128\_131) (entrées cellules épithéliales mais pas les fibroblastes)
- **Réponse cellulaire :**
  - Epitope CTL majeur chez les séropositifs : pp65 (UL83)
  - IE1 (UL123)
  - pp150 (UL32)
- **Autres cibles : protéines d'évasion immune**
  - UL33, US27, US28 : inhibiteurs de la présentation des antigènes par le CMH I
  - UL18 (homologue CMH I)
  - UL144 (homologue du TNF alpha)

# APPORT DES MODÈLES ANIMAUX

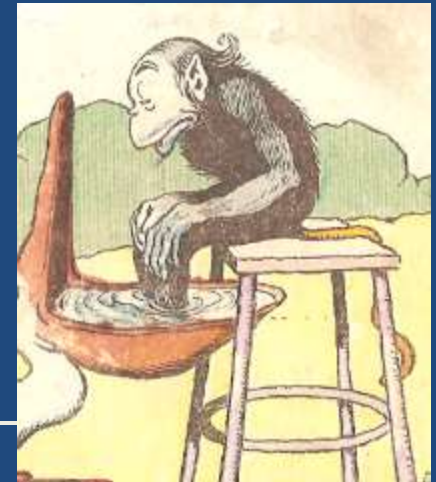
LES INOCULÉS

89



— Nous autres cobayes, nous avons quelque chose de l'homme...  
— Quoi donc ?...  
— Le typhus, la scarlatine, la rage et le choléra !...

11

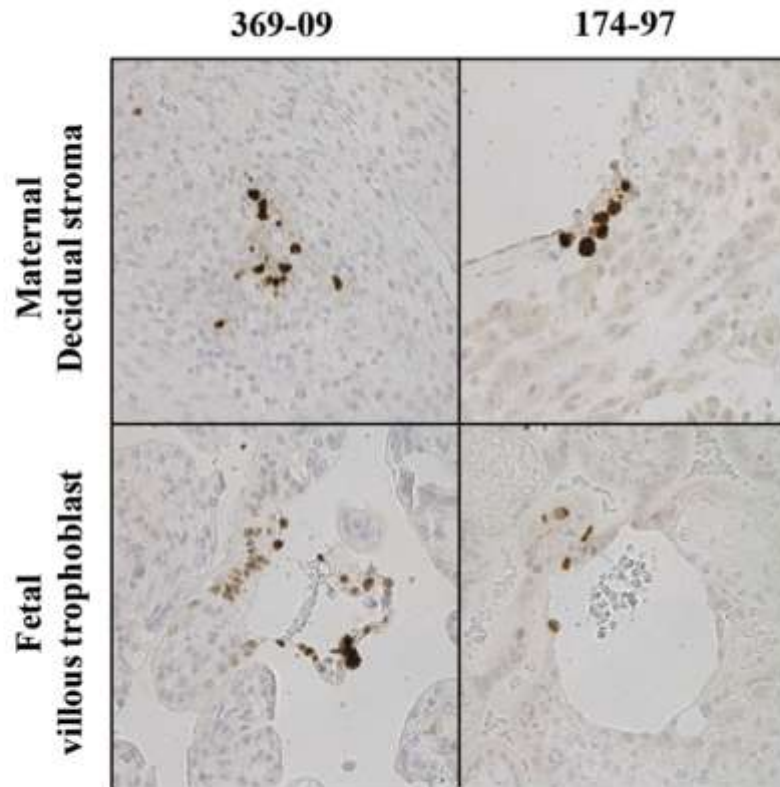


# Cobaye infecté par le GP CMV.



- Meilleur modèle pour l'étude du passage trans-placentaire du CMV
  - Physiopathologie proche : viremie, mononucléose, splénomégalie, lymphadénopathies
  - Structure des placentas identique
  - Gestation longue : 65-70 jours divisée en trois périodes
  - Transmission transplacentaire 30-50% en cas de primo-infection
  - Infection congénitale chez les nouveaux-nés
- Méthodes disponibles pour mesurer la réponse immunitaire cellulaire et humorale
- Mais pas de réplication de l'HCMV dans ce modèle
- Modèle coûteux et difficile « d'entretien » mais possibilité d'essai de tous les schémas vaccinaux
- **Vaccins gB recombinants et ADN :**
  - Diminution transmission maternofoetale (corrélée à la virémie)
  - Charge virale plus basse et rôle protecteur d'une réponse AC neutralisante
- **Vaccin UL83 (pp65)**
  - Pp65 ADN : Pas d'impact sur la transmission
  - Pp65 alphavirus : induction de réponses CTL protectrices

# Un nouveau modèle d'infection congénitale pour les essais vaccinaux le macaque rhesus CD4-



Confirme  
l'importance de la  
réponse CD4 +

**Fig. 2.** Detection of RhCMV infection in placental tissue. Placenta tissue from two of the CD4<sup>+</sup> T cell depleted seronegative dams positively stained for RhCMV-IE1 protein. Adapted from Bialas et al., 2015 [80].

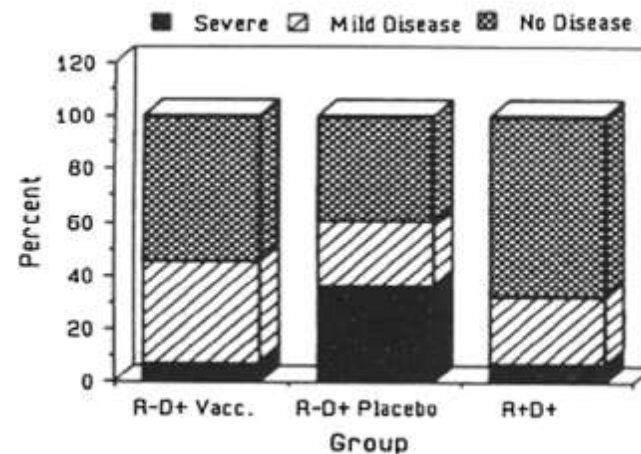
VACCINS

---

# Premiers vaccins CMV montrant une protection : vaccins vivants atténués

- Souches AD169 : inefficace
- Souche atténuée Towne (GSK->Merck) (S Plotkin, 1994) => **réponse humorale et CTL** et diminution du nombre de maladies à CMV et de rejets de 50%

- Pas de toxicité
- Pas de latence



- Pas de protection des femmes jeunes exposées par voie muqueuse (Adler et al., 1995)

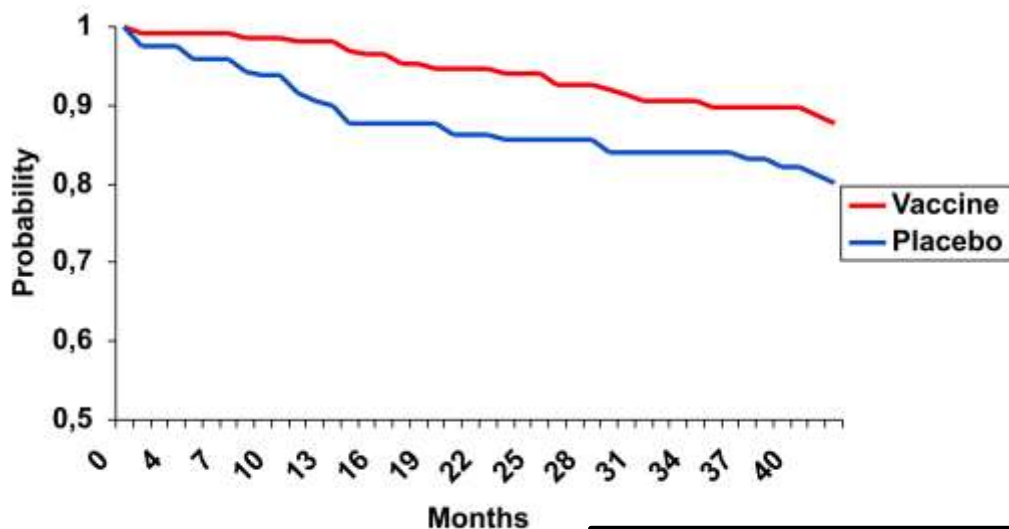
**Délétion région ULb' qui code les déterminants du tropisme épithélial et de la réactivation**



# Stratégies vaccinales explorées chez l'homme

Vaccin	avantages	inconvénients	Stade de développement
Virus vivant atténué	<p>Production d'anticorps neutralisants et réponses CTL</p> <p>Pas de latence pas d'excrétion prolongée</p>	<p>Over atténuation (Towne)</p> <p>CI femmes enceintes/ID Glioblastome? =&gt; arrêt du développement</p>	<p><b>Towne : ph II (Adler, 1998)</b> Pas de protection des receveurs de rein mais diminution des maladies à CMV Absence de protection des jeunes femmes séronégatives</p> <p><b>Chimère Towne-Toledo : ph I</b> pas d'immunisation humorale ou cellulaire (Heineman, 2006)</p>
ADN gB-pp65	Réponse humorale et cellulaire	Sécurité? peu immunogènes	Phase II en allogreffe de moelle (Vical) (Temperton, 2006, Schleiss, 2009)
Canarypox gB, pp65	Pas de réplication chez l'homme Réponses cellulaires T	Peu immunogène Prime-boost stratégies	<b>Phase I</b> (Berencsi, 2001, Bernstein, 2002)
Alphavax gB-pp65-IE	Réponse humorale et cellulaire		<b>Phase I</b>
gB recombinante purifiée	<p>Réponse humorale anticorps neutralisants</p> <p>Profil de Tolérance</p>	<p>Peu de réponse cellulaire</p> <p>Nécessite un adjuvant MF59</p>	<p><b>Phase II</b> chez la femme jeune : prévention 50% (Pass et al., 2009)</p> <p><b>Phase II</b> en transplantation d'organe</p>

# Vaccin gB MF59 (1) Infection congénitale



Event	CMV gB, N = 226	Placebo, N = 216
Pregnancies	97	118
Live born	81 (82%)	97 (81%)
Birth weight, grams	3193±65	3178±68
Spontaneous abortion	14 (14%)	12 (10%)
Induced abortion	3 (3.1%)	8 (6.8%)
Ectopic	1 (1.0%)	3 (2.5%)
Premature	12 (14%)	15 (15%)
<b>Congenital CMV</b>	<b>1 (1.2%)</b>	<b>3 (3.1%)</b>

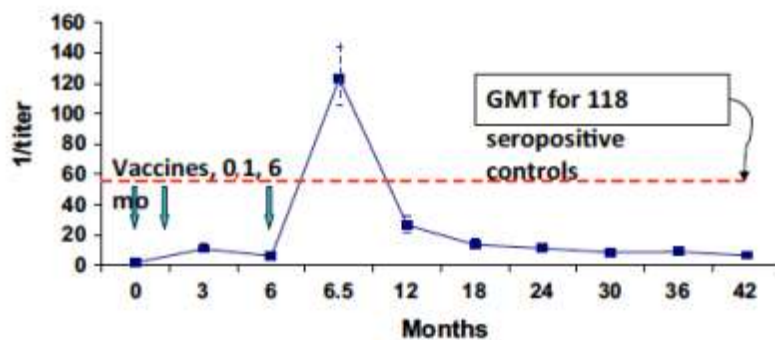
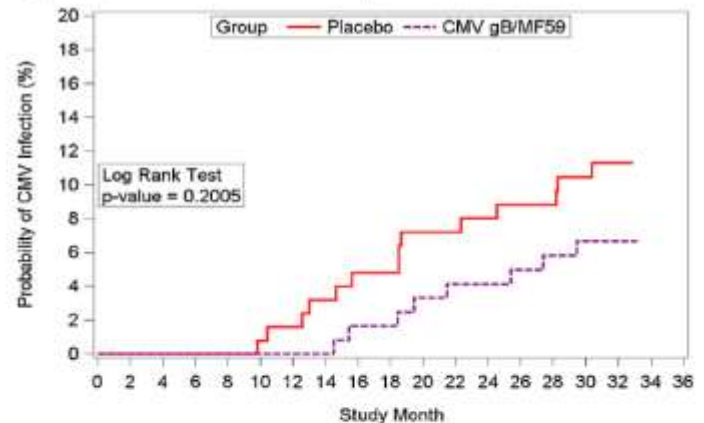


Fig. 2 Neutralizing antibody to gB: 136 recipients of three injections of CMV gB vaccine, GMT and 95 % CI, N from 92 to 136

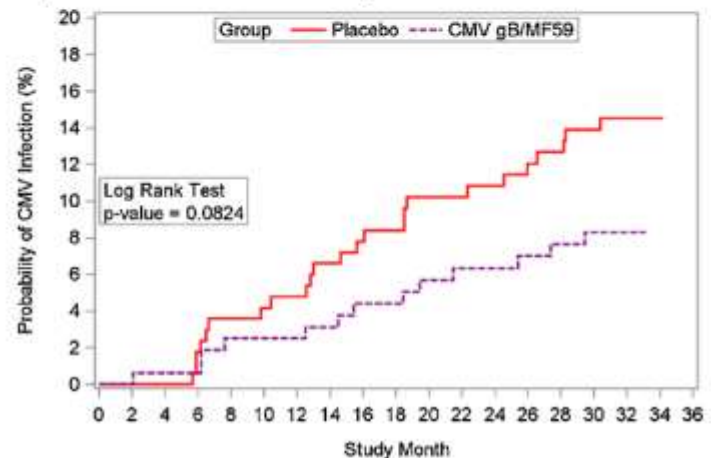
# Essai chez les jeunes adolescentes 12-17 ans CMV-séronégatives

- Randomisée double aveugle contre placebo
- 20ug gB (Towne) + 10,75mg MF59
- 2137 présélectionnées => 402 vaccinées
- Protection contre la PI mais non significative malgré un taux d'AC élevé , jusqu'à 2 ans après la 3eme injection

A) After 3 Doses Per Protocol Population



B) After 2 Doses Per Protocol Population



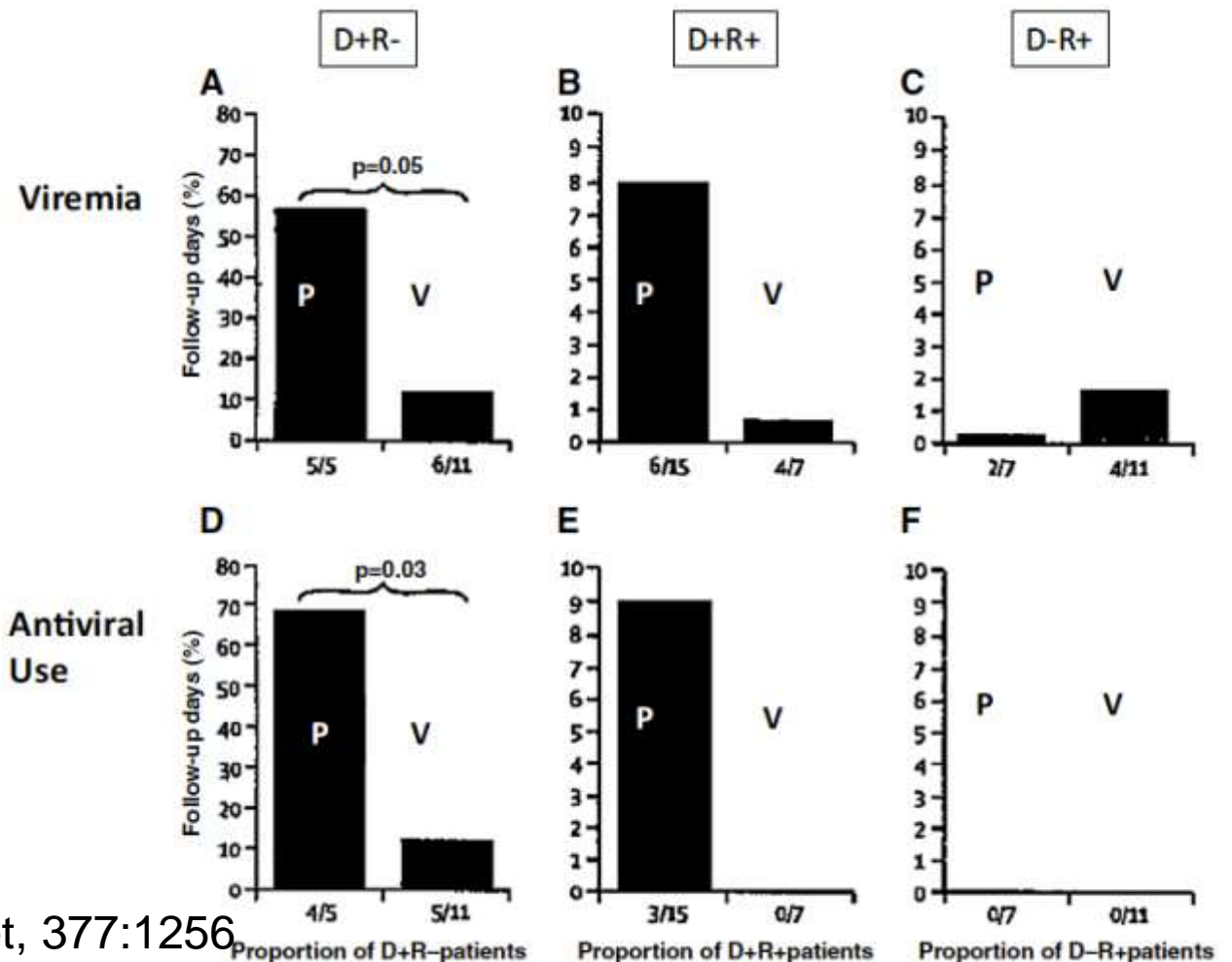
# gBMF59 (2) en Transplantation Foie et Rein

## les anticorps neutralisants anti gB limitent la virémie

3 injections avant la greffe  
**D+/R+ ou R- :**  
 Réduction significative de la période virémique  
 Et donc de la nécessité de traitement antiviral

Limite la diffusion du virus à partir de la réactivation de la souche du greffon

Griffiths et al. (2011) Lancet, 377:1256

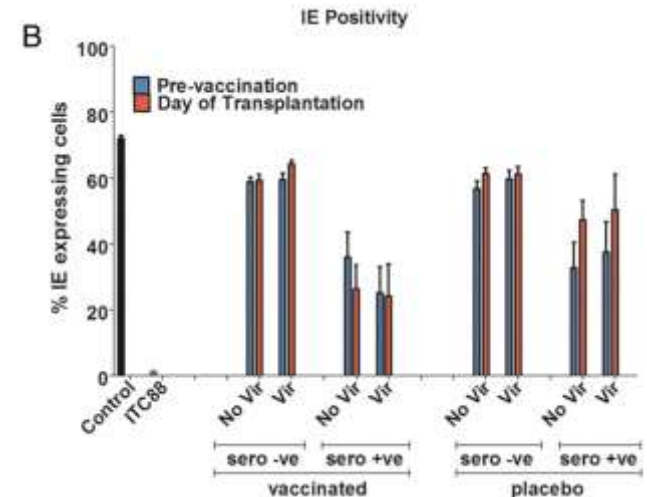


# Essais vaccinaux gB : bilan mitigé

Vaccin		Firme
gB	Ac neutralisants et réponse TCD4+	Chiron
gB MF59 (squalène) 0-1-6 mois	<p><b>Adultes IC</b> : Réponse humorale Protection de 45-50% des femmes exposées par voie sexuelle ou respiratoire (Pass et al., NeJM 2010, Bernstein et al, 2011) Maximum de protection les 18 premiers mois Chute des anticorps neutralisants post vaccinaux à un an</p> <p><b>SOT</b> : Pas de protection,mais réduction des épisodes de virémie et de TT (Griffiths et al, 2011) peroportionnelle au taux d'anticorps post vaccinaux</p> <p>Adolescentes : Protection modeste, non significative Forte production d'anticorps pendant deux ans</p>	Sanofi, NCT00133497 Phase II

# gB : la réponse vaccinale ne serait pas liée aux anticorps neutralisants (Baraniak et al., PNAS 2018)

- Malgré une efficacité corrélée au taux des anticorps
- Les sérums des vaccinés ne sont pas neutralisants
- N'empêchent pas la diffusion de cellule à cellule du virus ni l'infection des cellules épithéliales
- Pas d'ADCC (NK)



Importance du challenge post vaccinal avec le virus sauvage  
=> modèles  
-animaux  
-transplantation

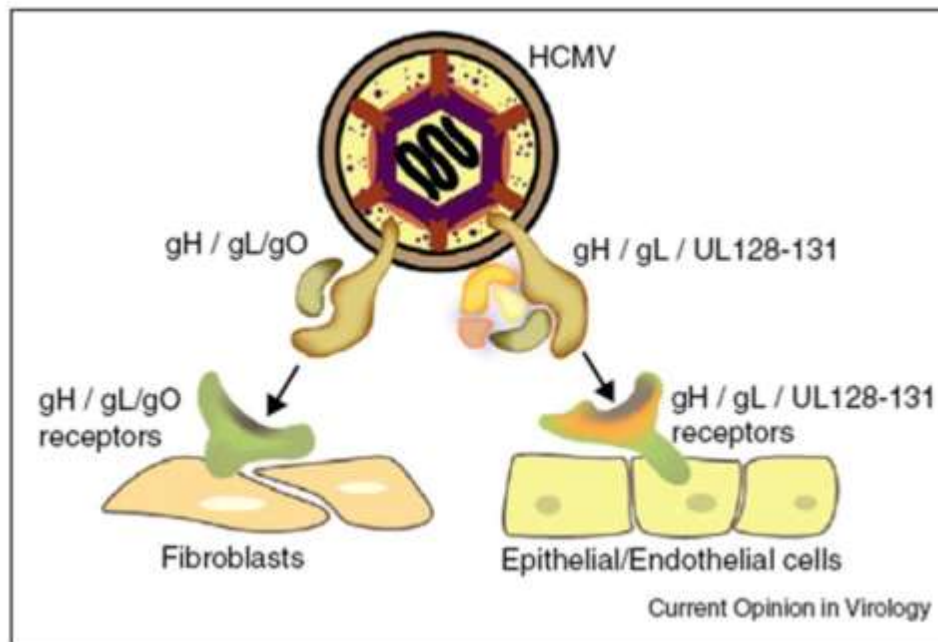
# Améliorer le vaccin gB ?

- Nouvelles présentations antigéniques en développement (configuration préfusionnelle)
- Nouveaux épitopes (AD2-1 épitope masqué cible d'ac neutralisants)
- Combinaison avec les autres glycoprotéines
- Association à d'autres cibles

gB ASO1 (MPL : TLR4 agoniste)	VS : Prolonge la durée des Ac neutralisants	(Plotkin S, review, 2015), GSK
<p>eVLP CMV</p> <p>2 plasmides gB + pp65 + poloxamer nanoparticules + surfactant</p> <p>CMVPEPVAX (Epitope CD8pp65+tetanost et ou Padre (Pan DR T helper +TLR9 agonisteCpG 7909)</p>	<p>Ec phase I</p> <p>CSH : réponse CTL anti pp65 ++, H/C très faible anti gB , diminution de la virémie</p> <p>CSH R+ : phase Ib 36 patients pas plus de GVH ase II en cours ph</p>	<p>Vical =&gt; ASP0113 Astellas phase I b (Mori, <a href="#">Int J Hematol</a>. 2016 Oct 28) Phase III en cours</p> <p>Nakamura et al., Lancet hematology, Fev 2016</p>

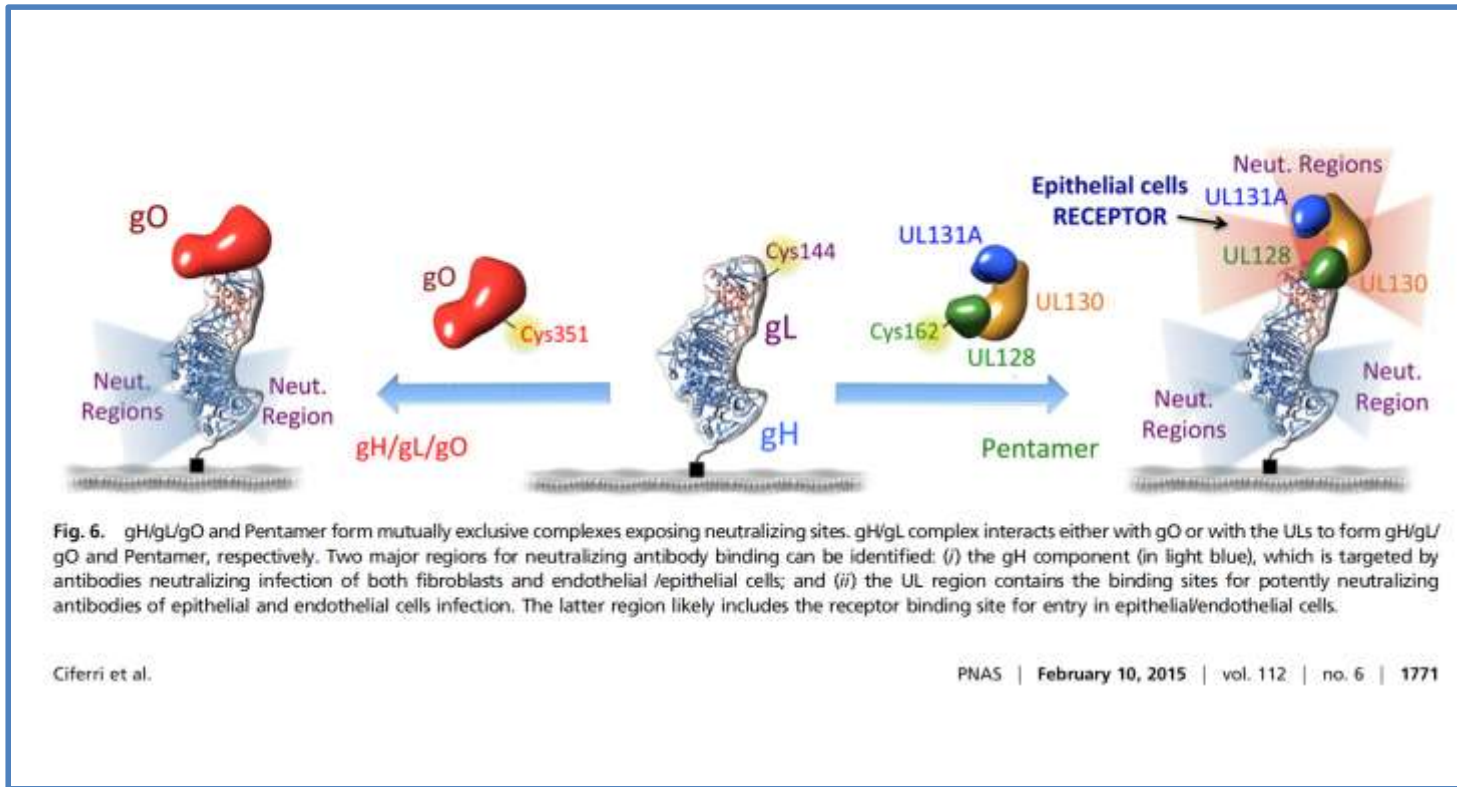
# Autres glycoprotéines d'enveloppe?

- gB, gH gL sont nécessaires à la diffusion de cellule à cellule et à l'infection
- gB réalise la fusion et gH/gL la fixation
- gO ou UL128, 130, 131 définissent le tropisme fibroblastique ou endo-épithélial





# gO ou UL128-130-131 sont alternativement exprimés à la surface des virions

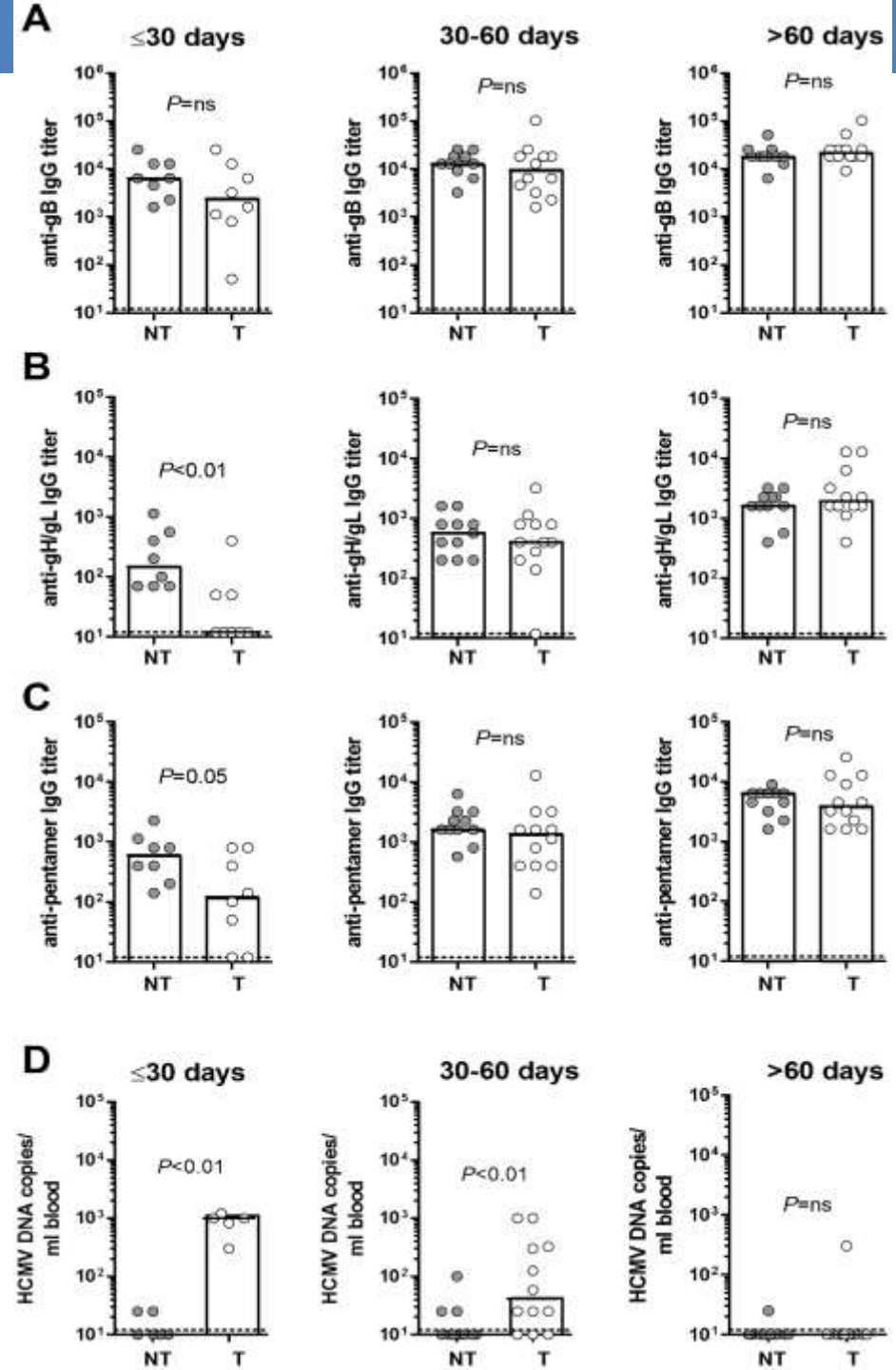


Le pentamère porte des sites antigéniques cible d'anticorps hautement neutralisants spécifiques de l'entrée dans les cellules épithéliales et endothéliales et capables d'inhiber l'entrée dans les cytotrophoblastes chez les macaques vaccinés (Chiuseppe et al., JVI 2015)

Ac neutralisants en modèle murin => Immunité mémoire intense => contrôle des réactivations? (Xia et al., Oncotarget 2017)

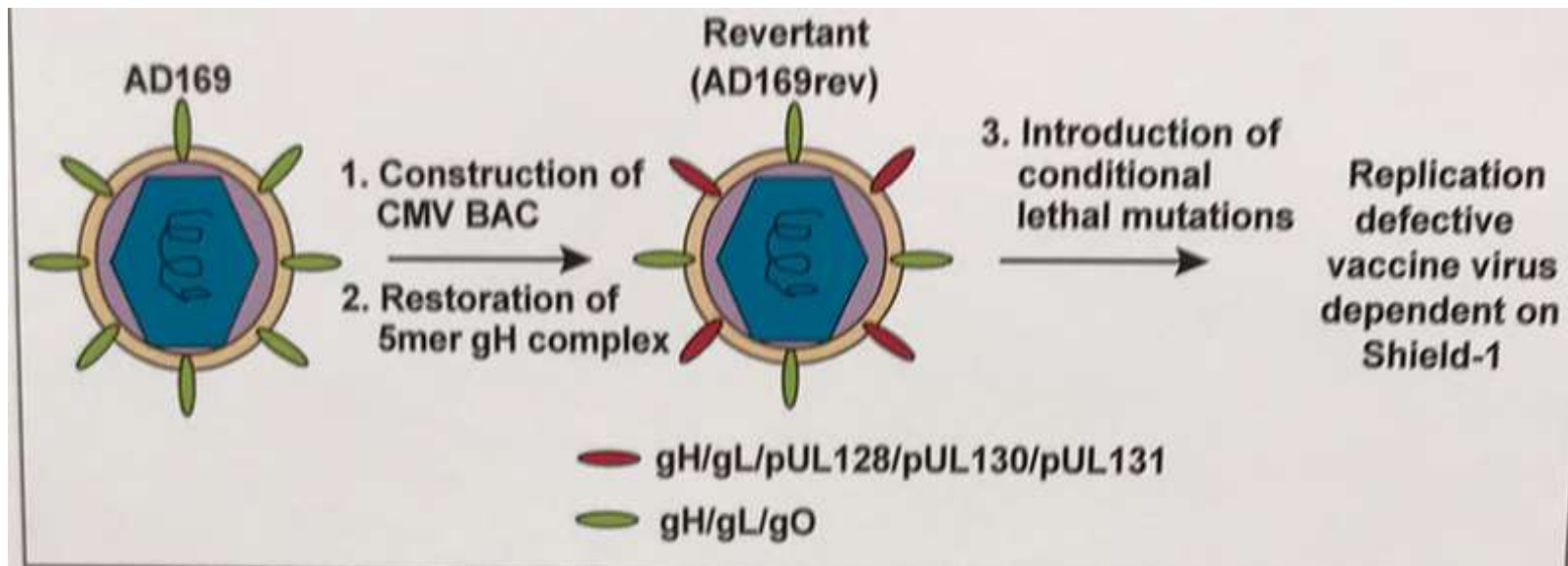
# Corrélat de protection

- Corrélation entre Ac neutralisants contre le complexe gH/gL/UL128-131 et la protection contre la transmission maternofoetale chez 14 FE
- (Lilleri et al, plos one 2013)

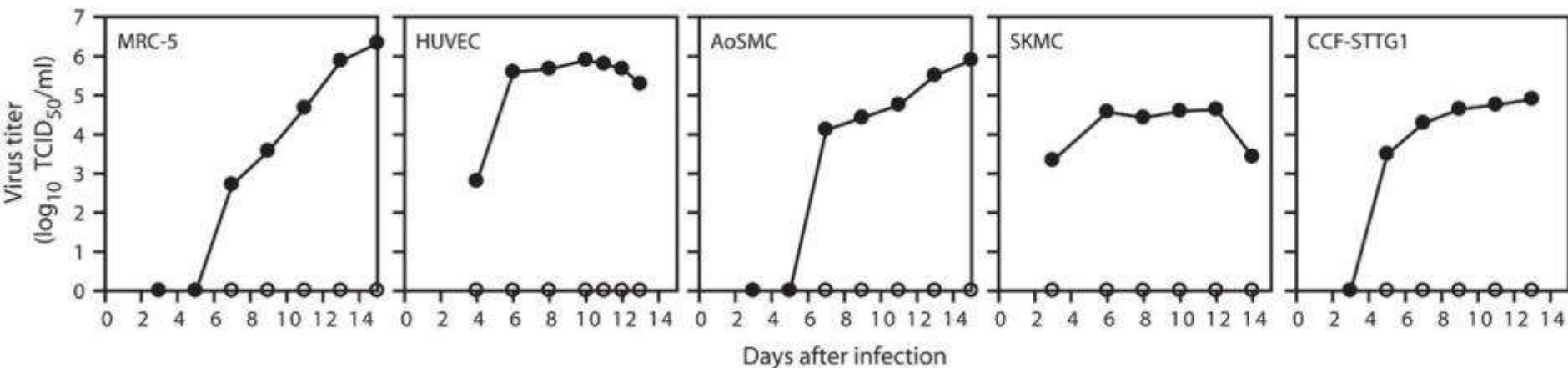


# Vaccin V160 (Merck)

- HCMV AD169 recombinant (virus entier)
- co-exprimant le pentamère et gH/gL/gO
- Défectif conditionnel (réplication en culture avec addition de la molécule stabilisante Shield dans le milieu de culture, défectif dans l'organisme)



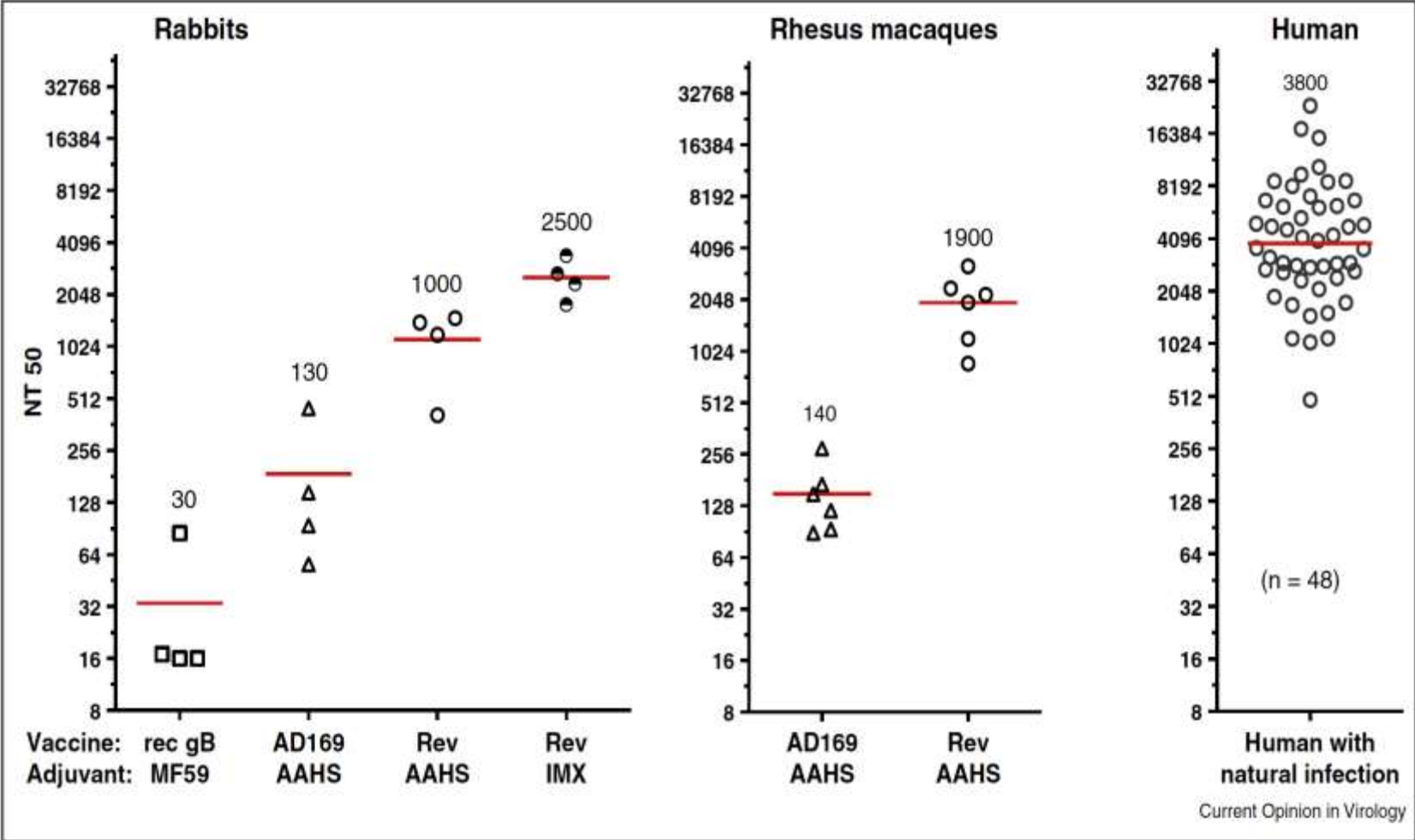
# V160 se réplique dans tous les types cellulaires en culture



Human fibroblasts (MRC-5), endothelial cells [human umbilical cord endothelial cell (HUVEC)], muscle cells [aortic smooth muscle cell (AoSMC) and skeletal muscle cell (SKMC)], or neuronal cells (CCF-STTG1) +/- 2  $\mu$ M Shield-1

(Wang et al., Science translational Medicine, 2016)

# Le virus AD169 révertant exprimant le pentamère induit des titres d'anticorps neutralisants en modèle animal proches des titres naturels humains



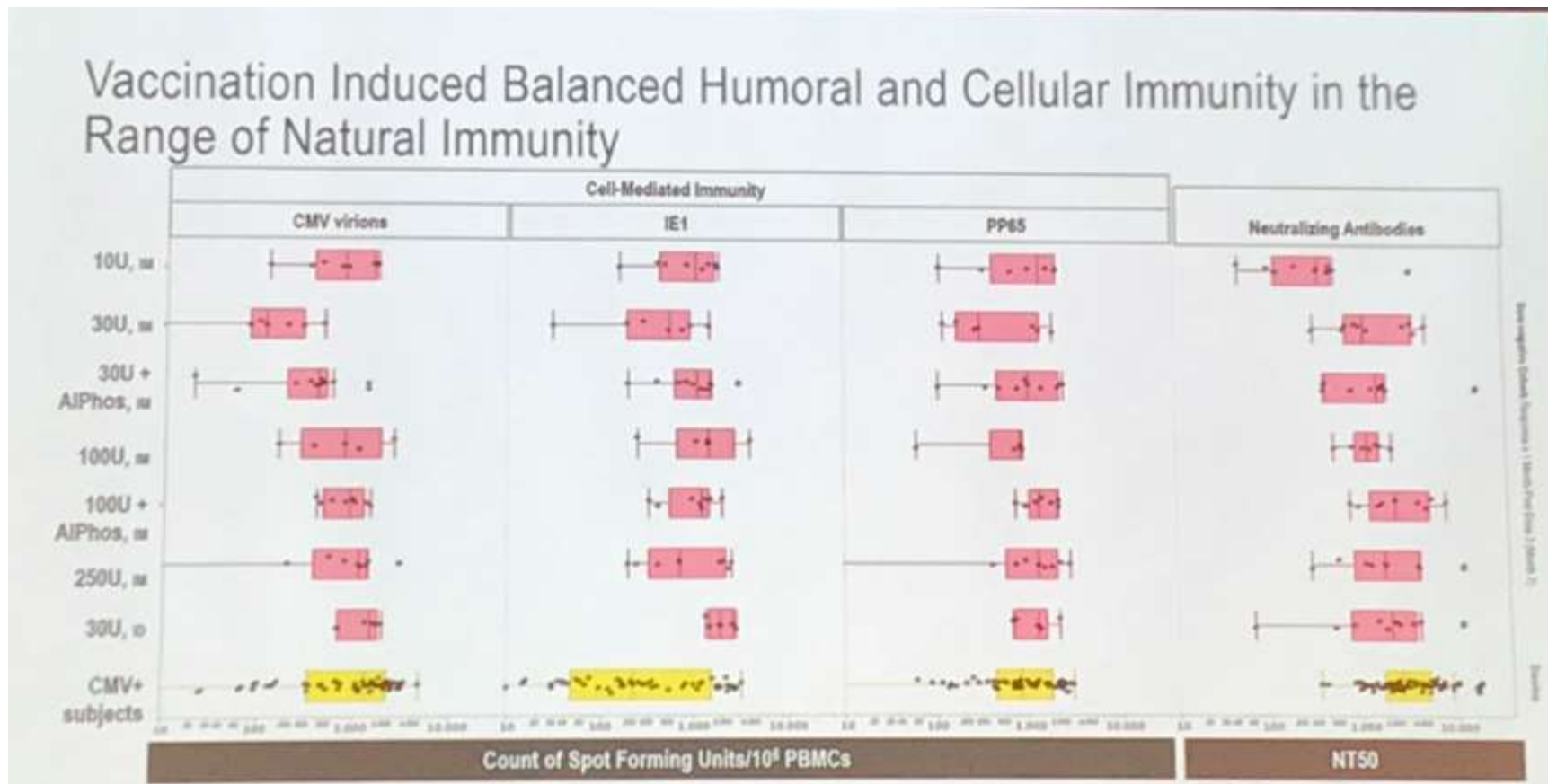
(Freed et al., PNAS 2013, Wang et al., Science translational Medicine, 2016)

# V160 phase 1: NCT 01986010

- 190 volontaires sains
- 2 bras HCMV séropositifs et HCMV séronégatifs
- 3 doses J1-M1-M6
  
- Analyse immunologique sur 10 Vaccinés et 4 placebo

(Reuscherbach M et al. poster ECCI May 2018)

# Réponse immune à un mois post dose 3 versus J1 chez les séropositifs



(Reuscherbach M et al. Poster ECCI May 2018)

# Vaccins en développement

2

Vaccine type	Developer	Vaccine formulation	Clinical Development status	Current status of vaccine program
Chimeric/recombinant virus	Aviron/MedImmune	Towne/Toledo chimeric virus	Phase 2	Phase 3 study completed; current status unknown
	Merck	V160 (replication defective virus with restored pentamer)	Phase 2	Progressing
Recombinant subunit	Sanofi	gB/MF59	Phase 1	Suspended
	GSK/vaccines	gB/AS01	Phase 1	Suspended
	Humabs	Pentamer	Preclinical	Progressing
	Redbiotec/Pfizer	Pentamer (VLP from insect cells)	Preclinical	Progressing
	QIMR-Berghofer	Polyepitope protein-gB protein/IC31	Preclinical	Progressing
Gene-based	Vical/Astellas	gB/pp65 (DNA TransVax)-ASP0113	Phase 1	Vaccine failed in kidney transplant recipients
	Vical	gB/pp65 (DNA CyMVectin)	Preclinical/Phase 1	Progressing
	City of Hope	Pentamer or pp65/IE1 (MVA vector)	Preclinical/Phase 1	Progressing
	Alphavax	gB/pp65-IE1 (alphaviral V/RP AVX601)	Phase 2	Phase 3 completed; current status unknown

Consensus conference Toronto avril 2017  
 Plotkin and Boppana, Vaccine 2018  
 Luisi K. et al., Current Opinion in Virology



# Perspectives

- **Nouveaux modèles d'infection congénitale, rhesus macaque**
- **Nouveaux adjuvants** : TLR9? (Khanna et al, 2013)
- **Nouvelles voies d'administration** en cours d'exploration en modèles animaux
  - Nouveaux complexes glycoprotéiques ? gH, gL, gO (modèle murin Wang, plos one mars 2015)
  - VLP ou corps denses incluant le pentamère, vaccin ARN
  - Ciblage des Cellules dendritiques (Coronel et al., 2015)
- **Nouvelles cibles vaccinales**
  - Protéines d'évasion immune ex UL18
- Stratégies vaccinales complexes : prime-boost

# Des stratégies vaccinales adaptées aux différentes populations cibles?

- **Infection congénitale : prévenir les primo infection/réinfections ou la transmission (virémie)**
  - Protection durable, humorale et cellulaire/Immunité mémoire
  - Renforcement efficace de l'immunité chez les séropositives (réinfections/réactivations)
  - Cible : Jeunes femmes? Exposées? Toutes? Adolescentes? Enfants?
- **Patient greffé : prévenir la réplication et la maladie à CMV**
  - Immunité cellulaire +++ > Humorale
  - Protection puissante et transitoire peut suffire
  - Cible : Avant la greffe, chez le donneur?
- **HIV :**
  - en phase de restauration immune
  - protection prolongée ou boost temporaire immunité cellulaire?

# Conclusion : Pour quand un vaccin?

