

JOURNEE NATIONALE GROUPE PREVENTION VACCINATION

18 septembre 2026



Vaccin CMV : stratégies et perspectives

Sophie Alain



Vaccin CMV 1994 Towne-2018 gB-2023 pentamère ...etc...

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

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

Plotkin SA¹, 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



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



vaccines

Conference Report

Proceedings of the Conference “CMV Vaccine Development—How Close Are We?” (27–28 September 2023)

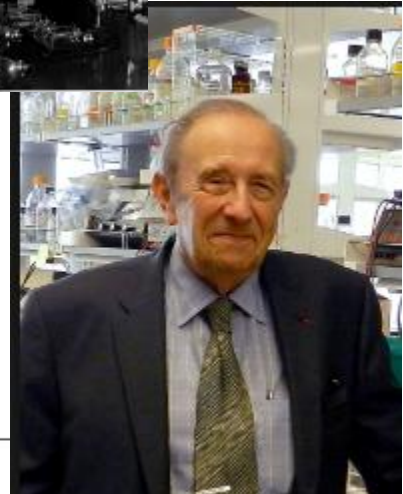
Mark R. Schleiss^{1,*} , Chelsea M. Crooks^{2,†} , Krithika P. Karthigeyan^{2,†}, Rebecca M. Kruc^{3,†}, Claire E. Otero^{2,†}, Hsuan-Yuan (Sherry) Wang^{2,†}, Sallie R. Permar⁴ , Stanley A. Plotkin⁵ and Rajeev Gautam⁶

Vaccination against the human cytomegalovirus

Stanley A. Plotkin^{a,*}, Suresh B. Boppana^b

^a University of Pennsylvania, Vaxconsult, 4650 Wismer Rd., Doylestown, PA 18902, United States

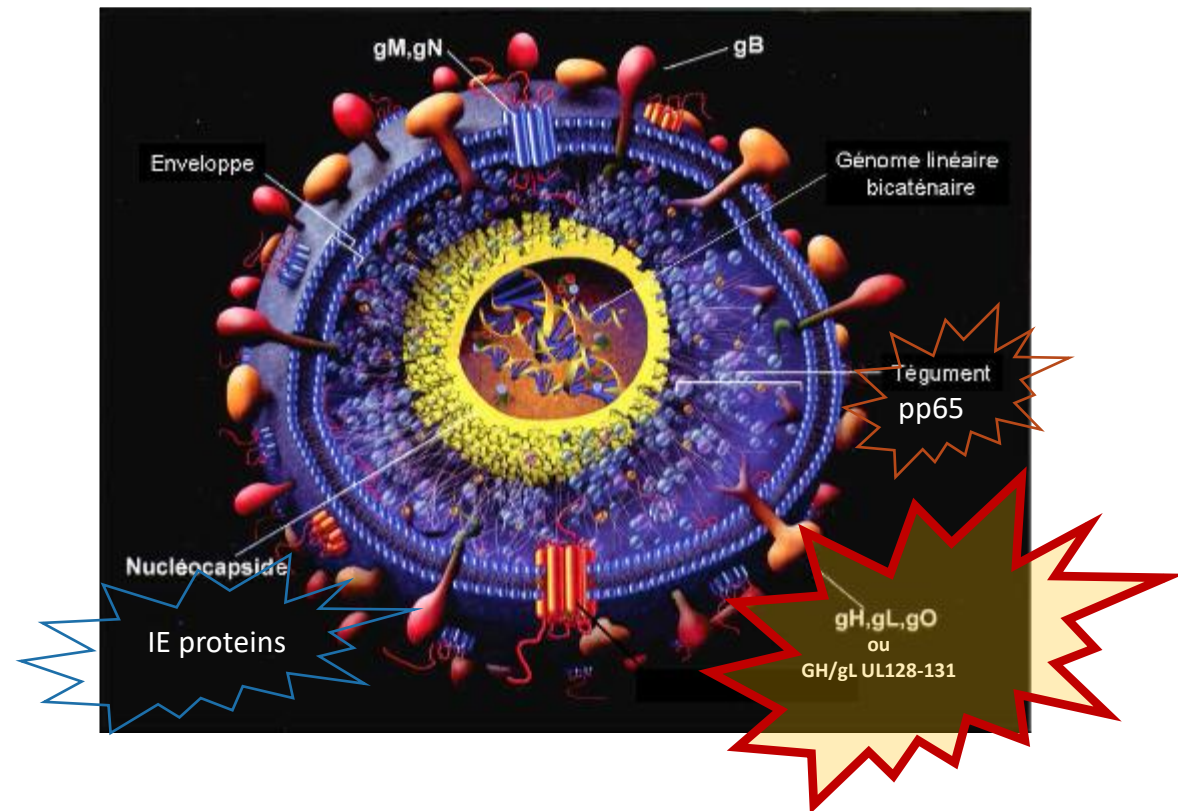
^b UAB School of Medicine, CHB 114, 1600 7th Avenue South, Birmingham, AL 35233, United States



Le Cytomégalovirus humain : un “diable au paradis”

(Henry Miller, 1957)

- Beta herpèsvirus à tropisme large
- 160 protéines, génome 250Kpb
- Primo-Infection inapparente dans plus de 80% des cas
- Persiste sous forme latente après la primo infection
- Responsable d'infection congénitale transplacentaire hématogène
- Au décours de primo infection ou d'infections secondaires : réinfections par une souche exogène ou réactivations du virus endogène.



Le Cytomégalovirus humain : un “diable au paradis”

(Henry Miller, 1957)

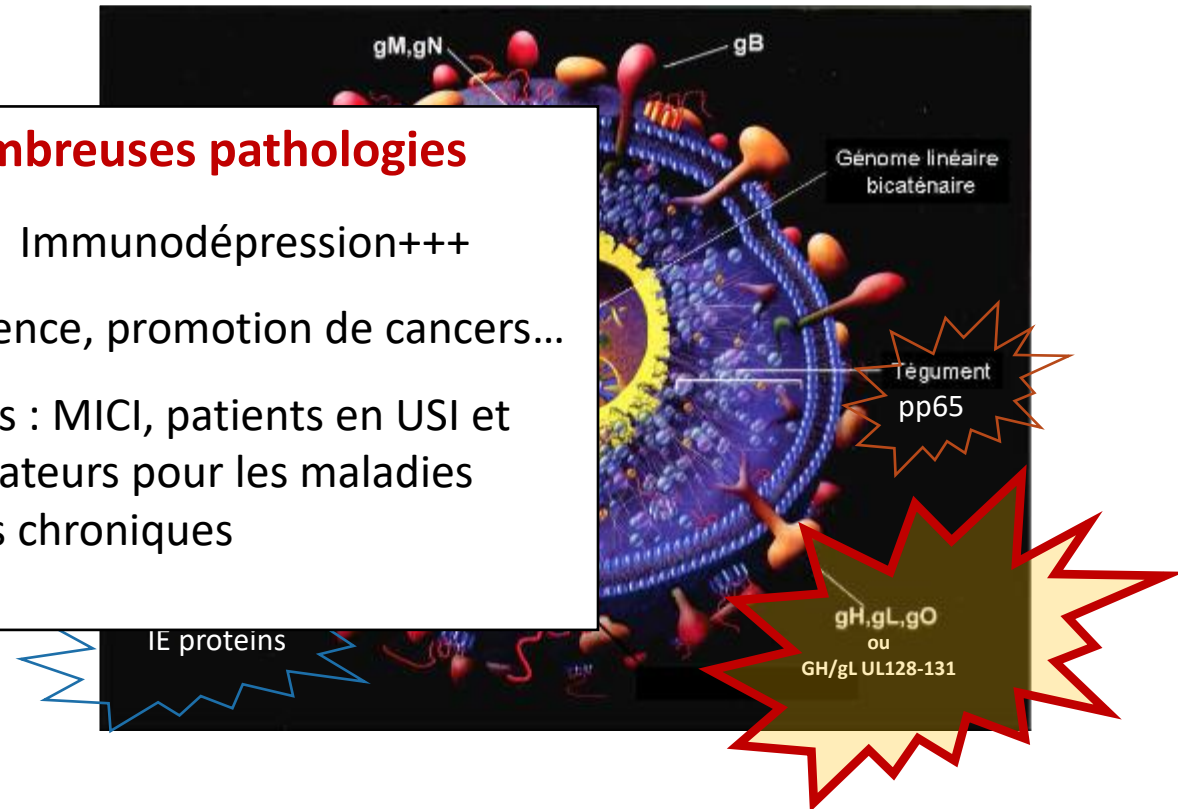
- Beta herpèsvirus à tropisme large
- 160 protéines, génome 250Kpb
- Primo-Infection 80% des cas
- Persiste sous forme d'infection latente
- Responsable d'infections transplacentaires
- Au décours de primo infection ou d'infections secondaires : réinfections par une souche exogène ou réactivations du virus endogène.

Implication dans de nombreuses pathologies

Infection congénitale +++ / Immunodépression+++

Atherosclerose, immunosénescence, promotion de cancers...

Détérioration patients fragiles : MICI, patients en USI et traitements immunomodulateurs pour les maladies inflammatoires chroniques



Modes d'acquisition du CMV en population générale

- Transmission par le sang, la salive et les urines, les sécrétions génitales, le lait maternel.
- Excrétion asymptomatique lors des réactivations
- 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)



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



Pass et al 1986



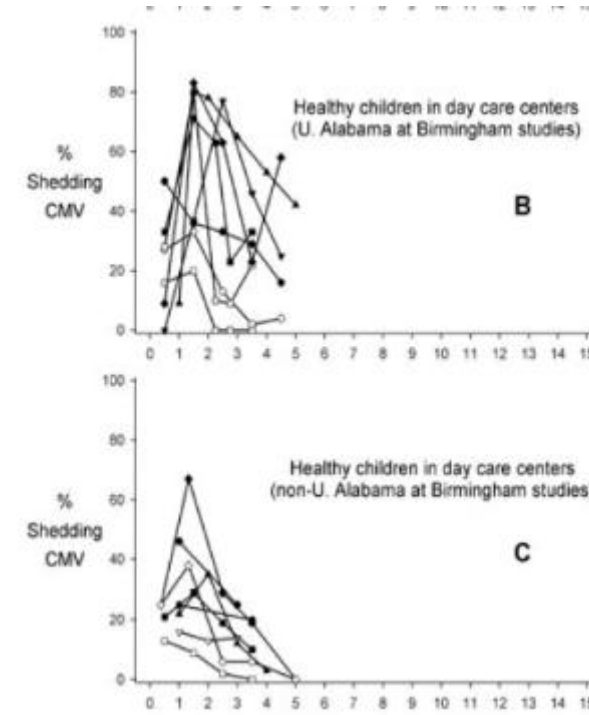
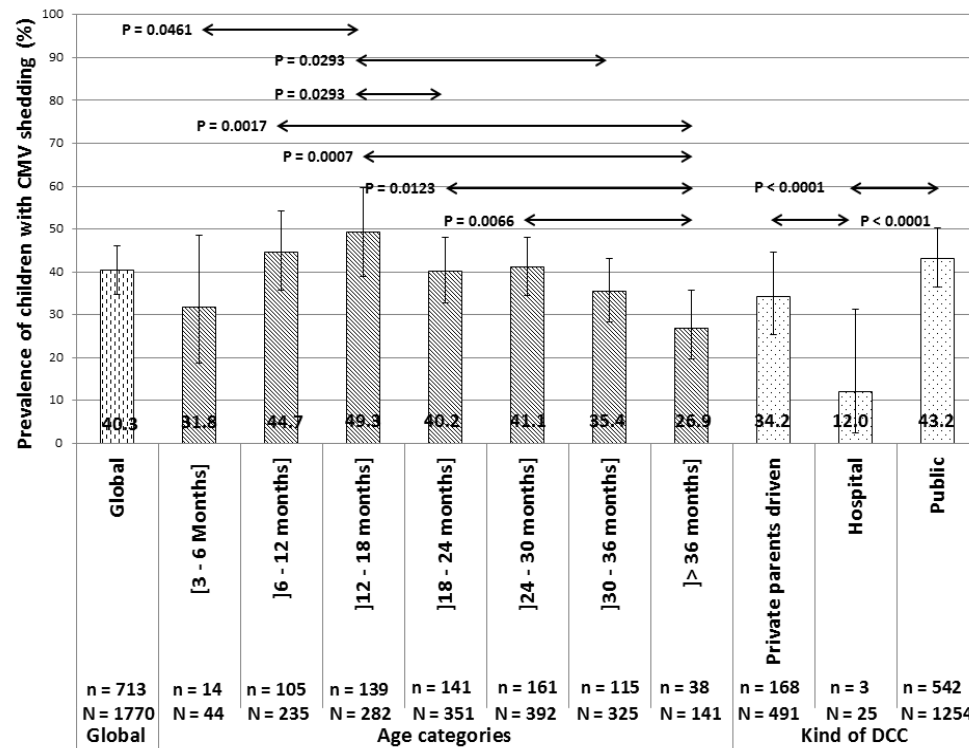
Adler et al. 2014
Gouarin et al., 2001

20 à 50% des femmes ayant de jeunes enfants en collectivité s'infectent dans l'année
Versus 1,4% (France) ou 1,7%US

Réservoir du CMV :

- Réservoir strictement humain
- Séroprévalence variable selon :
 - conditions socio-économiques
 - > 90% dans régions du tiers-monde où l'infection est acquise très tôt dans la vie (Afrique, Asie, DROM, Europe de l'est)
 - 95-100% en Asie (Chine incluse)
 - 40 à 50% en France et autres pays occidentaux
 - habitudes sexuelles (MST) : > 90% chez les personnes vivant avec le VIH
- Augmentation de la séroprévalence avec l'âge
 - 1^{er} pic d'infection dans la petite enfance suivi d'un 2^e pic à l'adolescence puis augmentation progressive
 - 30-40% chez les enfants===➔ 60% à 60 ans

Prévalence et Excrétion du CMV dans la salive des enfants en crèche maximale pic 18- 24 mois puis diminuent



(Cannon Rev Med Virol 2011, Grosjean et al., J clin Virol., 2014, Adler PIDJ 1991, Cannon, Rev Med Vir. 2011, étude Française CrechMVA Alain S PIDJ 2020)

Infection congénitale à CMV : le vaccin reste 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 13% des enfants asymptomatiques développent des séquelles dans les 7 premières années de vie
 - Gravité variable des symptômes, allant de la surdité, ou d'anomalies visuelles au décès dans un contexte d'infection disséminée en passant par tous les degrés de retard psychomoteur
 - Evolution imprévisible
 - Traitement par ganciclovir ou valganciclovir (6mois) des enfants atteints améliore l'évolution neurologique (Kimberlin et al.,)
 - Pas de traitement pendant la grossesse (valaciclovir, mais pas d'études randomisées)
- **Le CMV est la première cause de surdité d'origine infectieuse, deuxième cause de surdité en France**
 - Surdité uni ou bilatérale évolutive touchant jusqu'à 15% des enfants asymptomatiques à la naissance (Fowler K.B. *J Pediatr* 1999; 135 : 60-4)
 - Plus de surdités que la méningite à Hib avant l'ère du vaccin
 - jusqu'à 30% 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 versus 3-15% lors des infections secondaires
- mais 50% des enfants infectés en France sont nés de femmes séropositives (réinfections) versus >80% dans les pays à forte sérorévalence
- Le taux et la gravité des séquelles sont identiques au cours des infections secondaires



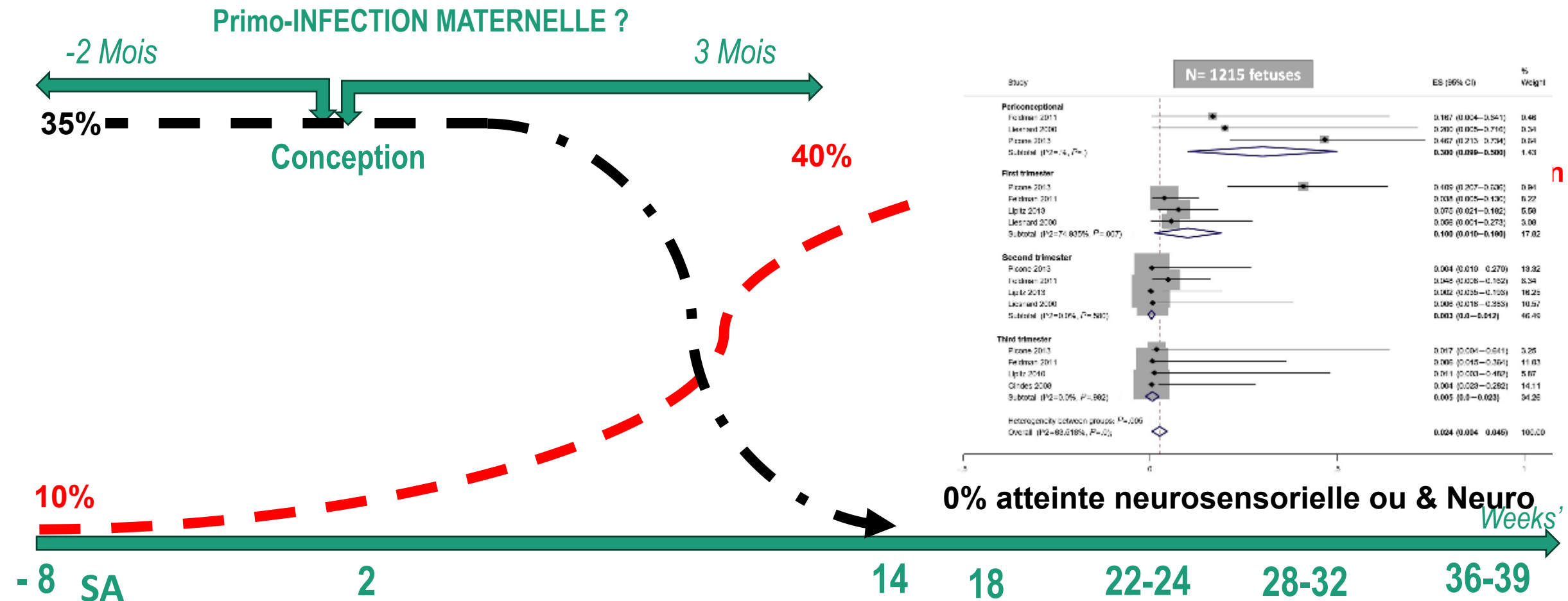
Infection congénitale à CMV : le vaccin reste une priorité

- 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 13% des enfants asymptomatiques développent des séquelles dans les 7 premières années de vie, passant par tous les degrés de retard
 - Gravité variable des symptômes, allant de la surdité, ou d'anomalies visuelles au décès dans un délai de quelques semaines
 - Evolution imprévisible
 - Traitement par ganciclovir ou valganciclovir (6mois) des enfants atteints de surdité (Kimberlin et al.,)
 - Pas de traitement pendant la grossesse (valaciclovir, mais sans efficacité)
- Le CMV est la première cause de surdité en France
 - Surdité uni ou bilatérale
 - Plus de 10% des enfants asymptomatiques à la naissance (Fowler K.B. *J Pediatr* 1999; 135 : 60-4)
 - Plus de 10% des enfants asymptomatiques à la naissance (Fowler K.B. *J Pediatr* 1999; 135 : 60-4)
 - Plus de 10% des enfants asymptomatiques à la naissance (Fowler K.B. *J Pediatr* 1999; 135 : 60-4)
- 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 versus 3-15% lors des infections secondaires
- mais 50% des enfants infectés en France sont nés de femmes séropositives (réinfections) versus >80% dans les pays à forte sérorévalence
- 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)



L'infection congénitale à CMV qui présente un risque de séquelles est d'abord une embryopathie le vaccin doit donc prévenir soit l'infection de la femme enceinte, soit la transmission par la virémie maternelle au fœtus (comme le valaciclovir)



(Diapositive Y Ville LEN 6 mai 2025)

NB:Transmission 3.5% en moyenne chez les mères séropositives (Simonazzi et al., 2018) cohorte Child et pas de tt

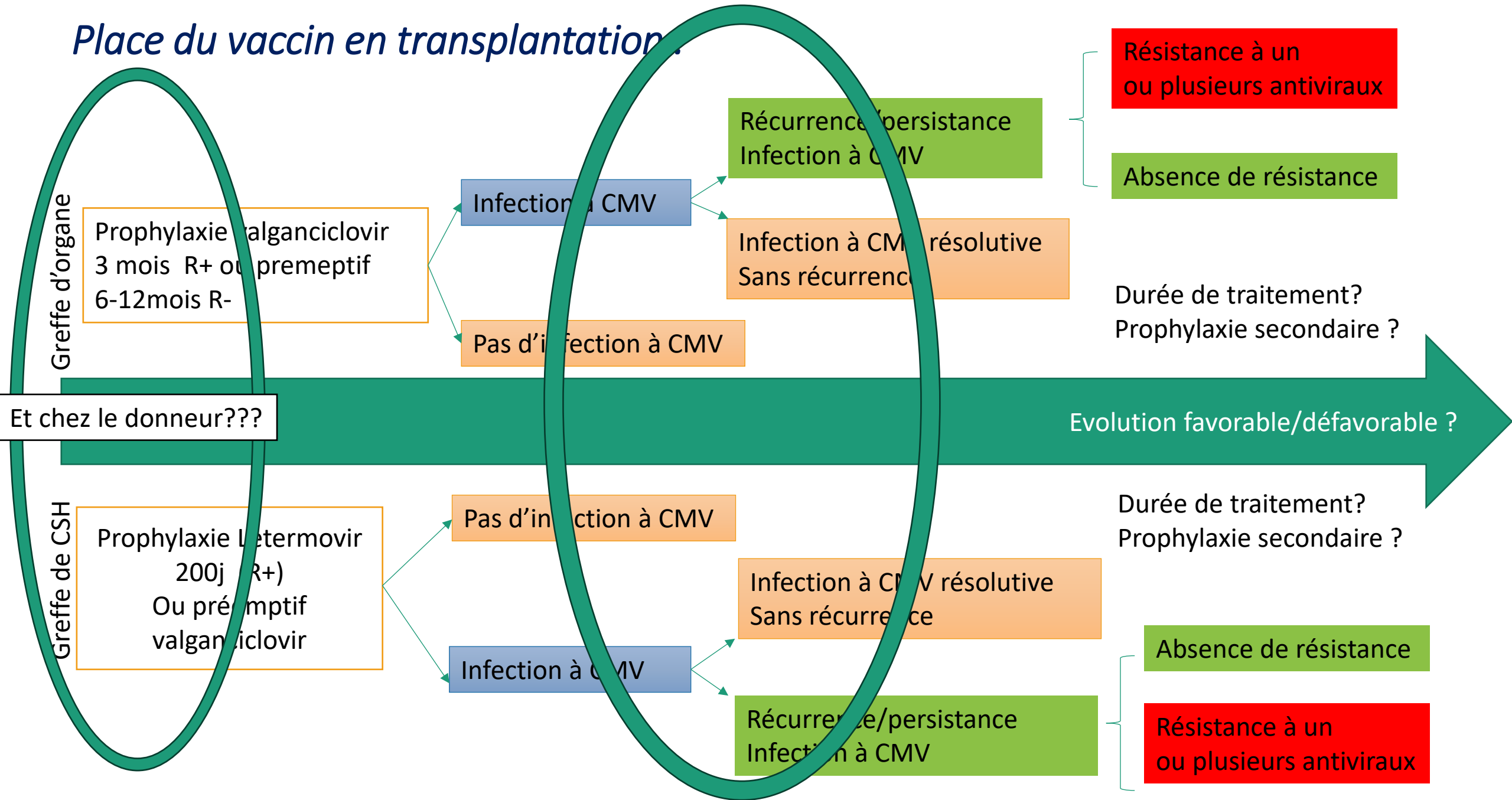
Objectifs vaccinaux dépasser l'efficacité actuelle du valaciclovir seul ou associé au traitement



Efficacité du valaciclovir 2g x 4 jusqu'à amniocentese en **prévention de la transmission** au premier trimestre: **60 - 70% OR 0.36, 95%CI 0.22—0.59**

Efficacité du valaciclovir en prévention des séquelles après le diagnostic : 60% **en l'absence d'atteinte neurologique** diminue les IMG pour infections sévères et les symptômes à la naissance : **de 6.8% à 2.3% , p=0.043 OR 0.32**

Place du vaccin en transplantation.



Current and Future Strategies for the Prevention and Treatment of Cytomegalovirus Infections in Transplantation

Madalaine R. Haldiman,¹ Michael J. Boehm,^{2,3} and Ajit P. Limaye²

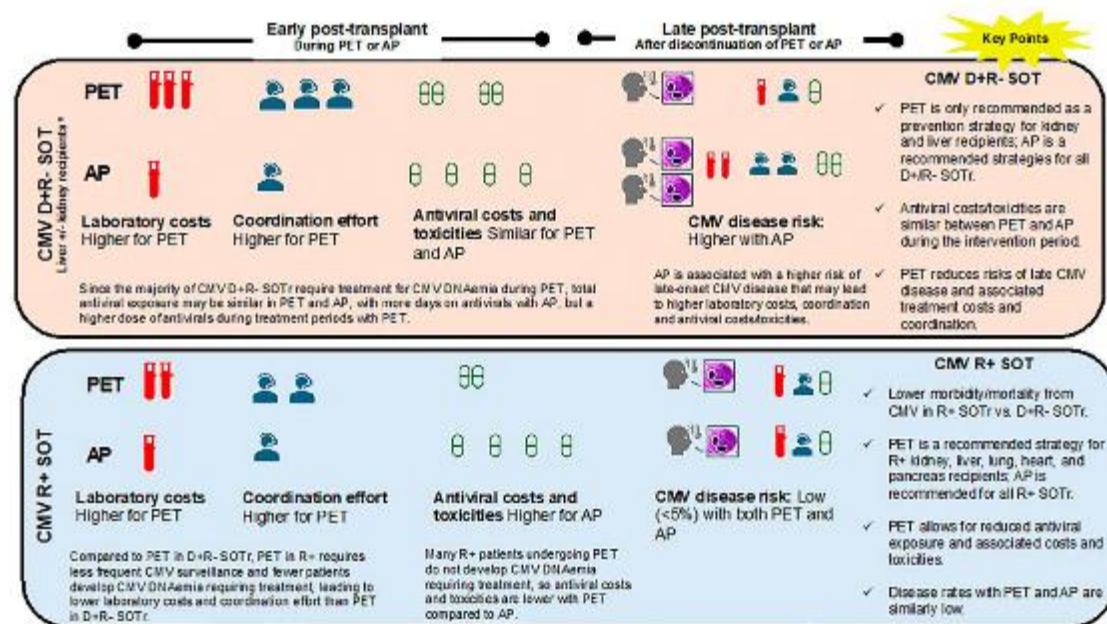
[illegible]

Figure 2. Advantages and disadvantages of antiviral prophylaxis and preemptive therapy in CMV D-R and CMV R-solid organ transplant recipients. Abbreviations: AP, antiviral prophylaxis; CMV, cytomegalovirus; PET, preemptive therapy; SOT, solid organ transplant; SOTr, solid organ transplant recipients. *Represents the concept of PET in D-R SOTr, although robust head-to-head clinical trial evidence comparing PET and AP exists only for D-R liver transplant recipients. Liver and kidney transplant recipients are the only groups of SOTr for whom PET is a guideline-recommended strategy.

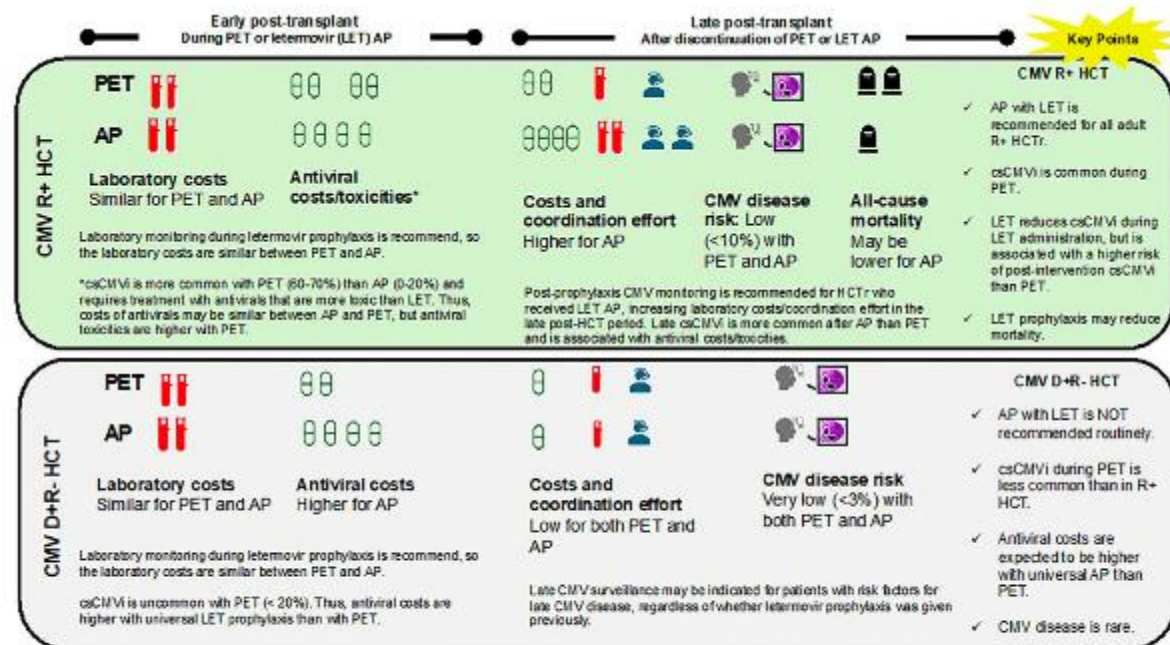
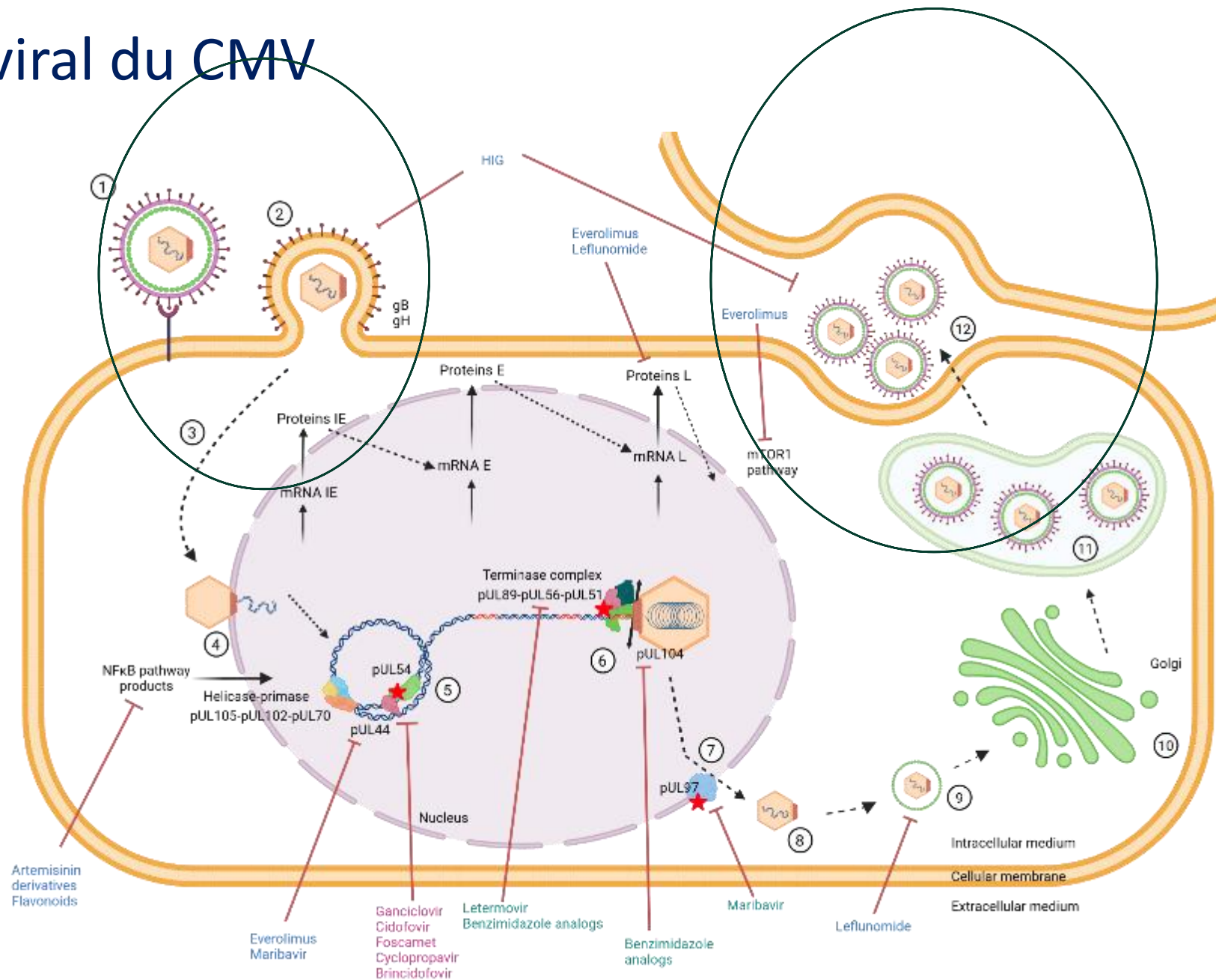


Figure 3. Advantages and disadvantages of antiretroviral prophylaxis with efavirenz and pre-emptive therapy in CMV R+ and CMV D+ R+ allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. Abbreviations: AP, antiretroviral prophylaxis; CMV, cytomegalovirus; cSCMV, clinically significant cytomegalovirus infection; HCT, hematopoietic cell transplant; HCTr, hematopoietic cell transplant recipients; IFT, efavirenz; PFT, pre-emptive therapy.

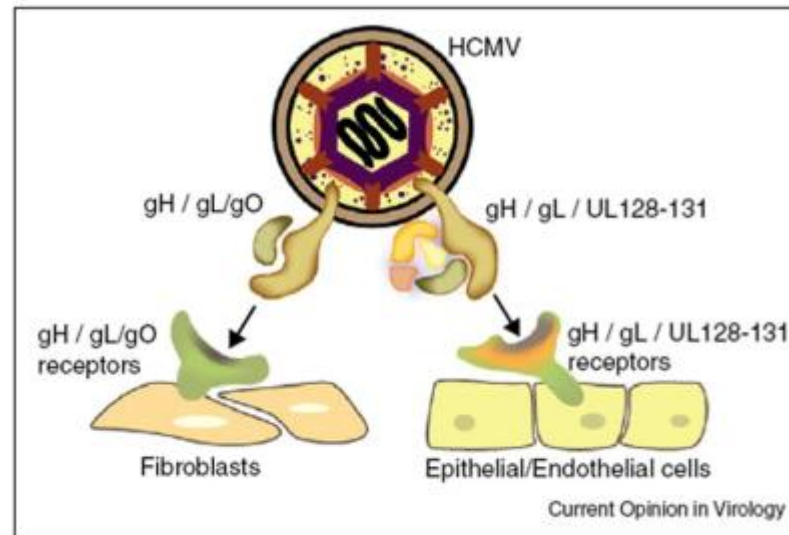
Pourquoi le CMV est il une cible vaccinale difficile?

- il possède un génome très volumineux et de nombreux mécanismes d'échappement immunitaire ;
- il infecte différents types cellulaires ;
- il établit une latence à vie ;
- l'infection naturelle ne confère pas une immunité suffisante ;
- une personne séropositive peut être réinfectée par une autre souche ;
- les réponses humoraux et cellulaires sont nécessaires;
- il n'existe pas encore de corrélat immunologique de protection universellement accepté ;
- La vaccination CMV a donc plusieurs objectifs différents : empêcher toute infection, réduire la virémie, prévenir la maladie ou diminuer la transmission materno-fœtale.

Cycle viral du CMV



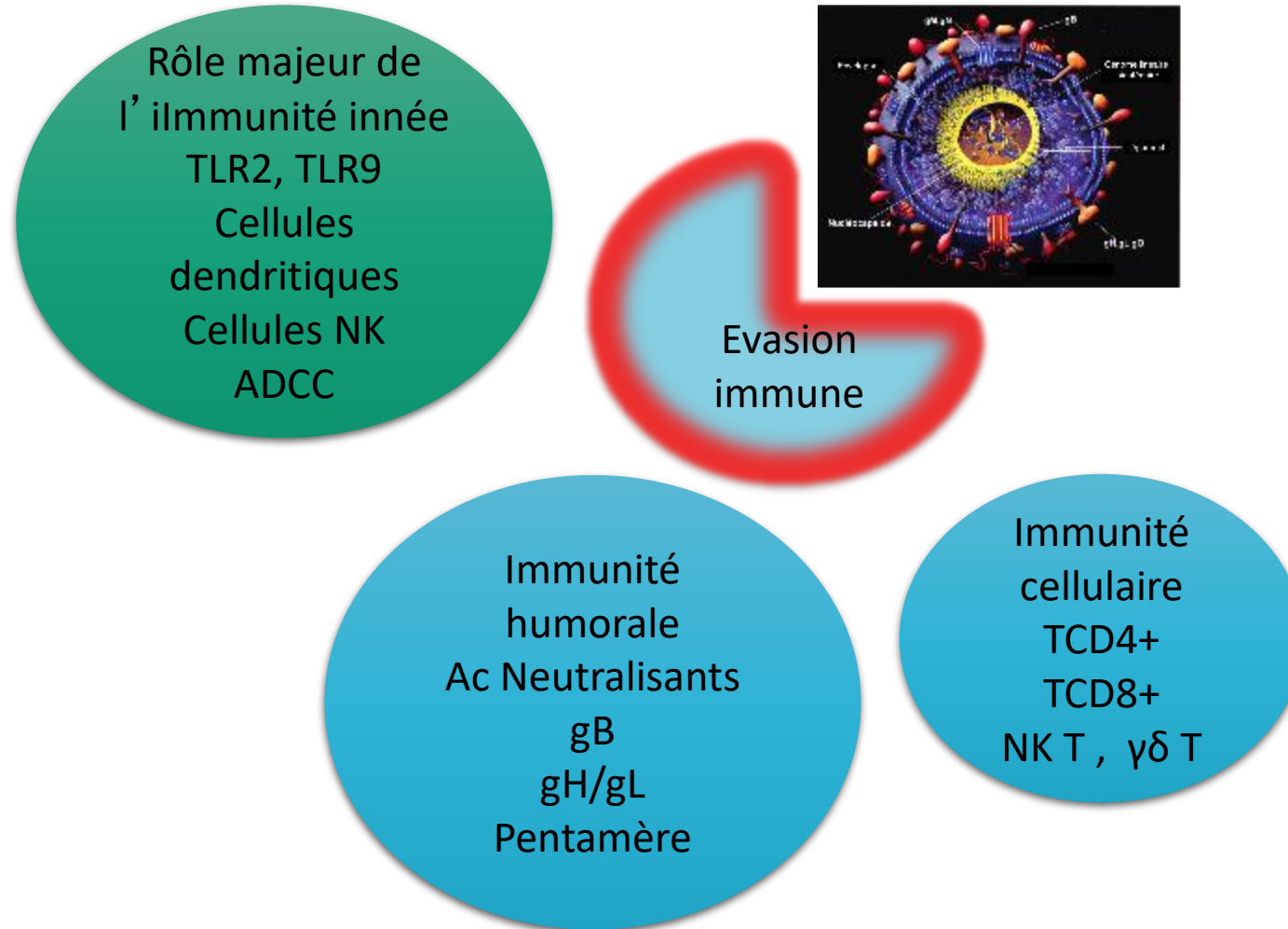
Les protéines de surface exprimées par le virus déterminent le tropisme endothélial ou fibroblastique du virus



Vanarsdall and Johnson, 2008

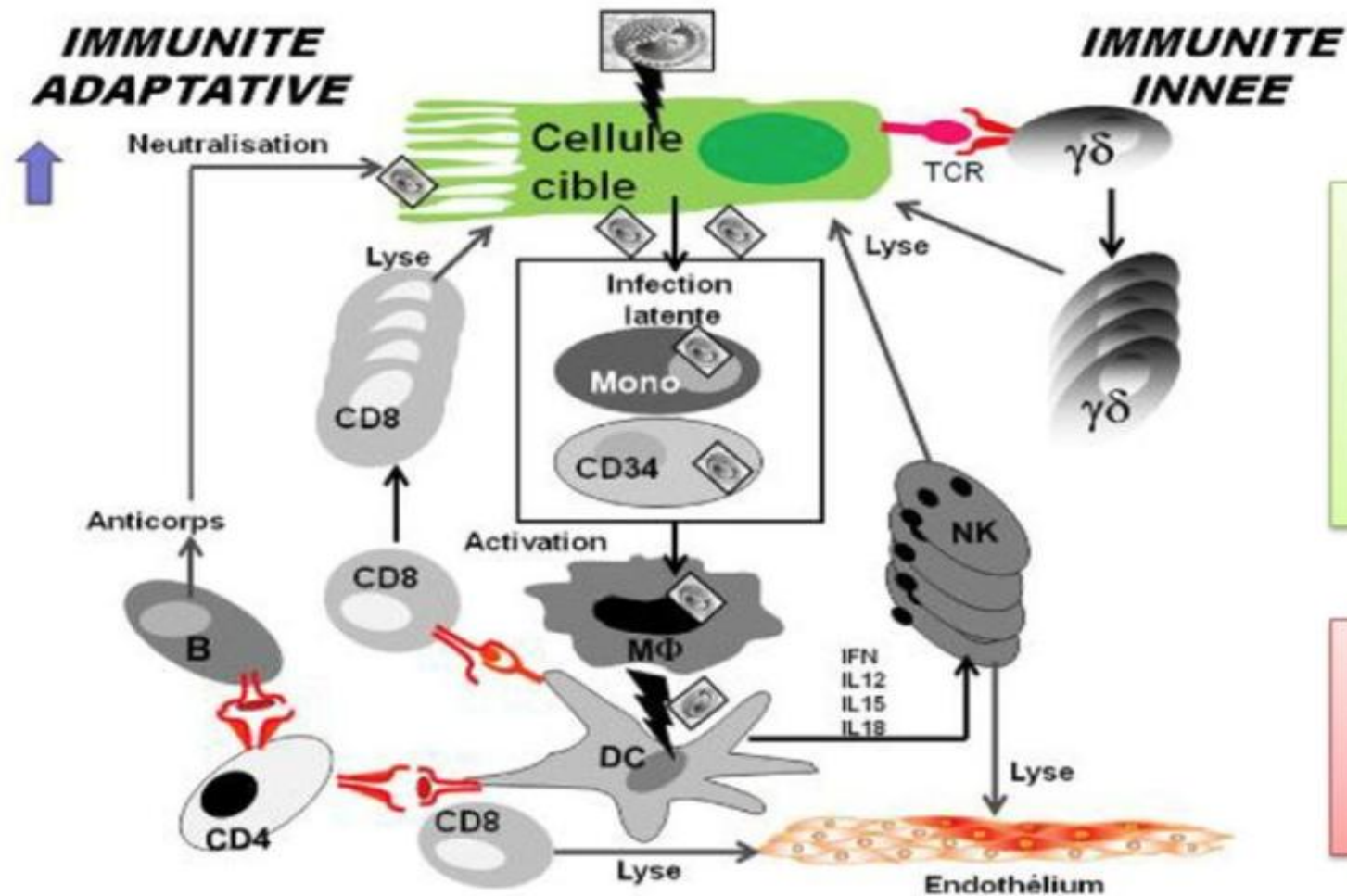
Vanarsdall et al., 2014

Réponse immune anti CMV :



Réponse immune

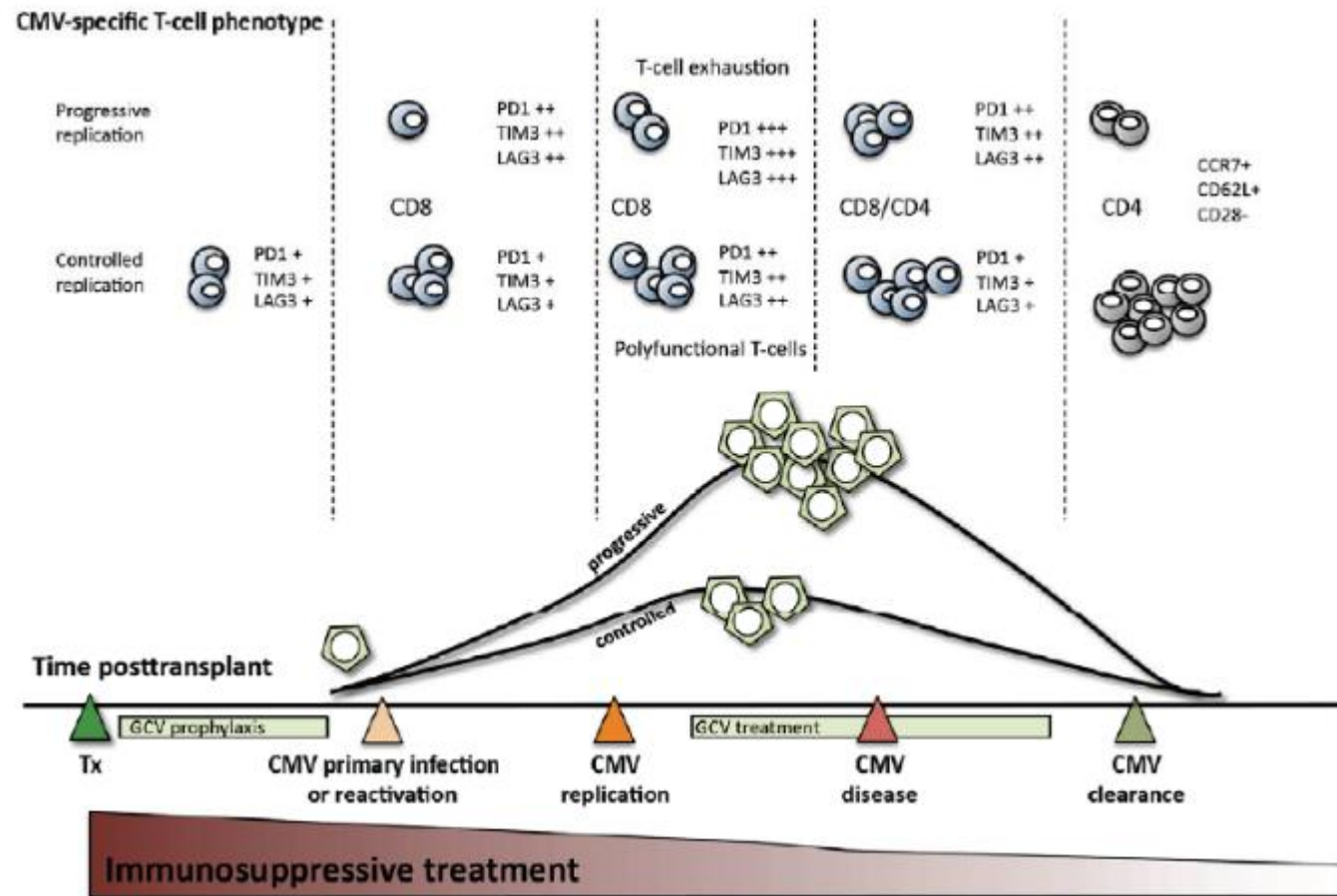
CMV ?



- Réplication uniquement dans les cellules humaines avec tropisme très étendu

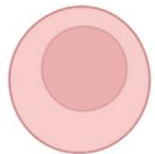
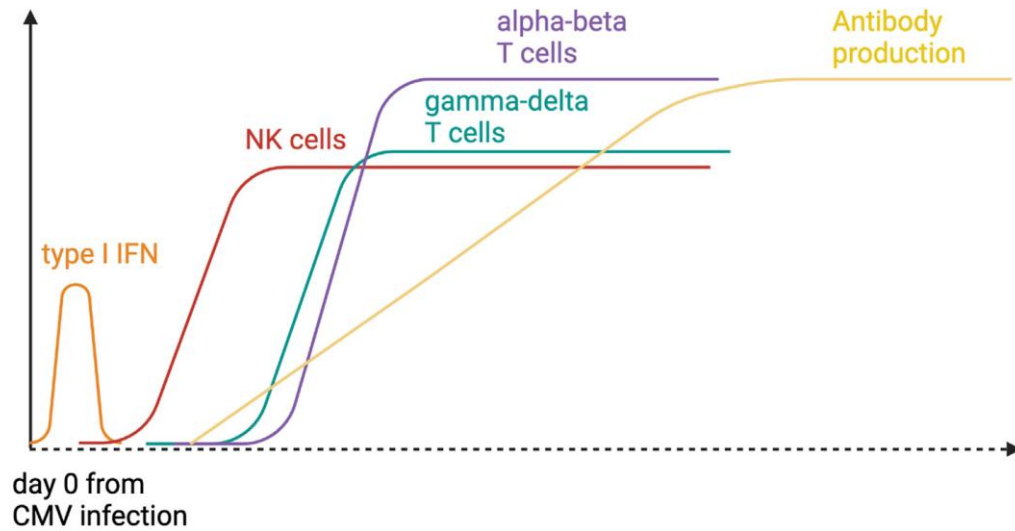
- $\frac{3}{4}$ du génome du CMV dédié à le faire échapper au SI

Immunosénescence programmée au cours des infections à CMV en transplantation : surveiller la reconstitution immune pour prévenir les récurrences



- hyperexpression par les CTLs de récepteurs PD-1 (programmed death), Tim-3 inhibant la fonction des CTLs (restaurée par Ac anti PD-1)
- prédominance de CTLs CD57+ (marqueur de sénescence) (Smith and Khanna, AmJT 2012)
- mutations du récepteur de PDI modifient la survie chez les receveurs d'une greffe CMV+

Marqueurs de réponse immune anti-CMV



NK cells

- memory characteristics
- CD94/NKG2C⁺CD57⁺FcεRIγ



gamma-delta T cells

- memory characteristics
- TEMRA cells
- TCR ligand CMV-induced
- CMV control



CD4⁺/CD8⁺ alpha-beta T cells

- memory inflation
- TEMRA/TCM CD8⁺ cells
- effector memory CD4⁺ cells
- long term control of infection



antibody production

- gB, gH, gL, pUL 128-131
- restricting viral dissemination
- limiting viral entry into host cells

Patient greffé : prévenir la réplication et la maladie à CMV

Immunité cellulaire +++ > Humorale

Protection puissante et transitoire peut suffire

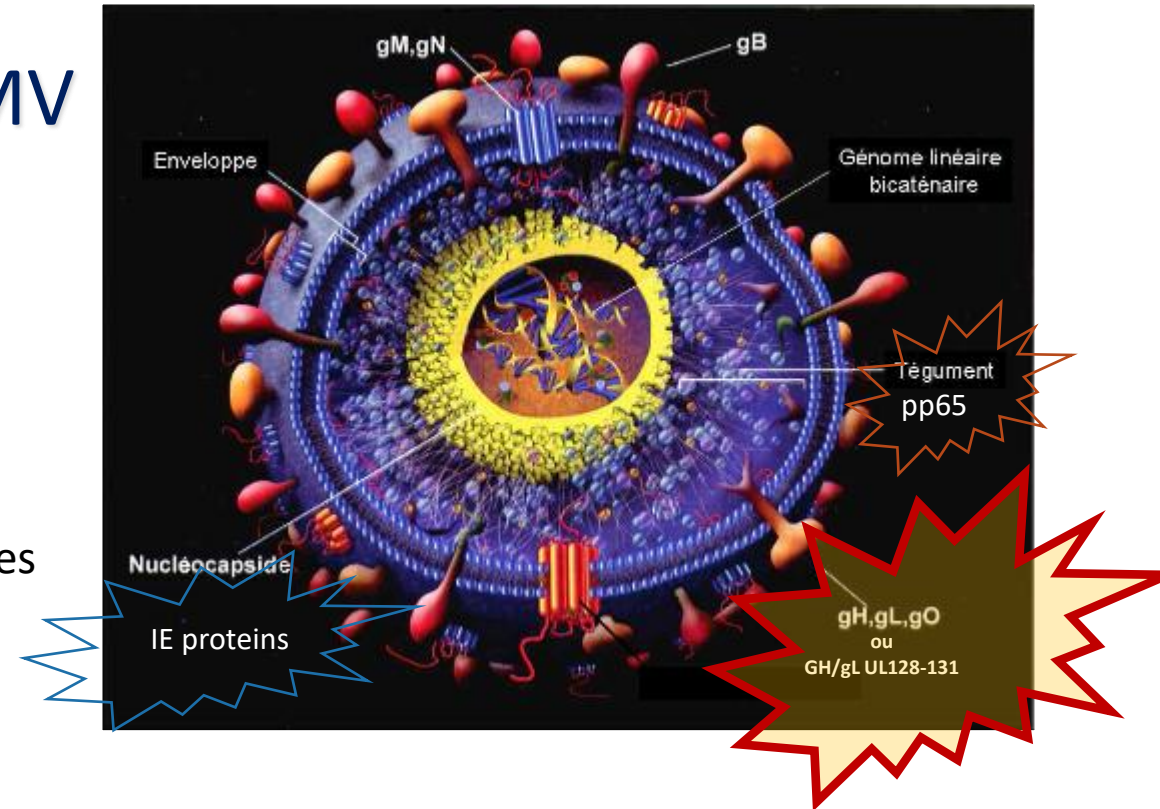
Cible : Avant la greffe, chez le donneur?

Augmenter
les
mécanismes
d'ADCC

Immune responses to cytomegalovirus primary infection

Cibles de la réponse immune anti-CMV

- 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) transactivateur du cycle viral
 - 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)



Reddehase. *Molecular Biology and Immunology* 2006

Quel(s) type(s) de réponse immune rechercher?

- Un vaccin idéal devrait induire :
 - des anticorps neutralisants dirigés contre gB et le complexe pentamérique ;
 - des anticorps capables de favoriser la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ;
 - des lymphocytes T CD4+ auxiliaires ;
 - des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques contre pp65, IE-1 et d'autres protéines précoces ;
 - une réponse durable des cellules mémoire ;
 - une immunité muqueuse ou placentaire susceptible de réduire la transmission.
- La prévention de la transmission congénitale pourrait nécessiter une combinaison de mécanismes : réduction de la primo-infection maternelle, diminution de la réplication virale et limitation du passage transplacentaire.

Vaccins CMV

TABLE 9.

Summary of clinical trials of CMV vaccines

Vaccine type	Description of vaccine	Transplanted organ	Study design	Participants	Side e	Key outcome/status	Reference
Towne	Live, passaged attenuated clinical strain	Kidney (R ⁻)	RCT (placebo)	91	Well tolerated	Slight decrease in CMV disease	384
		Kidney (R ⁻)	RCT (placebo)	237	Well tolerated	Slight decrease in CMV disease	385
		Kidney (R ⁻)	RCT (placebo)	89 vs 88	Well tolerated	Decrease of CMV disease	386
ASP1003	DNA (2 plasmids: gB, pp65) + adjuvant (poloxamer + benzalkonium chloride)	Kidney	RCT (placebo)	75 vs 74	Well tolerated (similar to placebo)	No decrease in CMV infection	387
		Allo HCT	Single arm	10	Well tolerated	7/9 developed antigenemia	388
		Allo HCT	RCT	246 vs 255	Well tolerated	Did not reduce CMV infection	389
Glycoprotein B	Protein with adjuvant (MF59)	Kidney, liver	RCT (placebo)	140 (67 vaccines vs 73 placebo)	Well tolerated (similar to placebo)	Reduction of days for ganciclovir and duration of DNAemia in mismatch	390
HB-101	Viral vector (2 nonreplicating LCMV vectors [gB, pp65])	Kidney	Randomized, parallel assignment	83	4/59 grade ≥3 side effects	No reduction of CMV infection (50%)	No protection against disease or cs I (juin 2024 => pause, mais très peu de patients)
Triplex	Viral vector: Modified vaccinia Ankara encoding 3 key CMV antigens (pp65, IE-1, IE-2)	Pre liver, R ⁻	RCT (placebo)	Enrolling now	NA	NA	391
		Allo HCT, R ⁺	Single arm	17	Well tolerated	Showed favorable T-cell immunity	392
With PF03512676 adjuvant (tetanus-CMV peptide)	Chimeric peptide composed of a cytotoxic CD8 epitope from pp65 and tetanus T-helper epitope	Allo HCT	Phase 2	61	Well tolerated	Better CD8 response but failed to demonstrate clinical efficacy	393
		Allo HCT	Phase 1, RCT	18 vs 18			394

CMV, cytomegalovirus; HCT, hematopoietic cell transplantation; LCMV, lymphocytic choriomeningitis virus; R⁻, CMV seronegative; R⁺, CMV seropositive; RCT, randomized controlled trial.

Vaccin CMV 1994-2018 ...



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

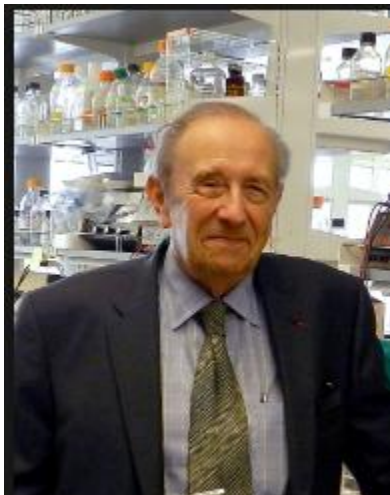
Multicenter trial of Towne strain attenuated virus vaccine in seronegative renal transplant recipients.

Plotkin SA¹, 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



Vaccination against the human cytomegalovirus

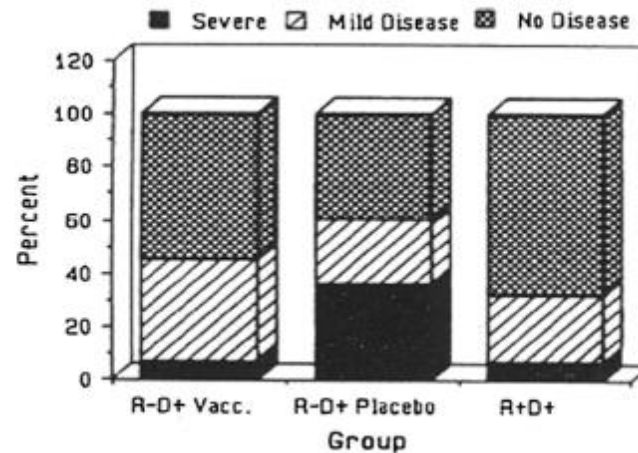
Stanley A. Plotkin^{a,*}, Suresh B. Boppana^b

^a University of Pennsylvania, Vaxconsult, 4650 Wisner Rd., Doylestown, PA 18902, United States

^b UAB School of Medicine, CHB 114, 1600 7th Avenue South, Birmingham, AL 35233, United States

Premiers vaccins CMV montrant une protection= vaccins vivants atténués

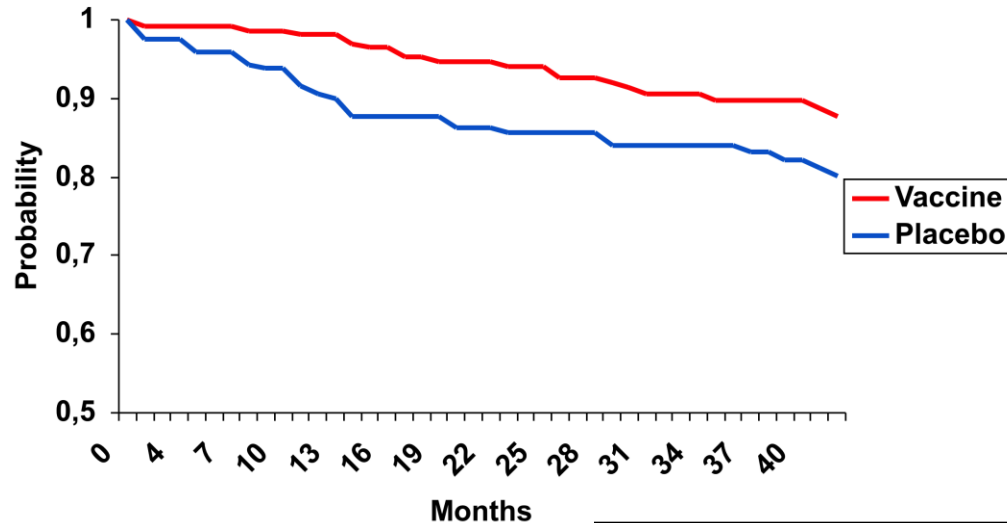
- Souches AD169 : inefficace
- Souche atténuée Towne (GSK->Merck) (S Plotkin, 1994) => **réponse humorale et CTL** et diminution du nombre de maladies à CMV et de rejets de 50%
- Pas de toxicité
- Pas de latence



- 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

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%)
Congenital CMV	1 (1.2%)	3 (3.1%)

Neutralisation de courte
durée
Pas de protection des
cellules épithéliales
Pb de conformation de la
gB préfusion?

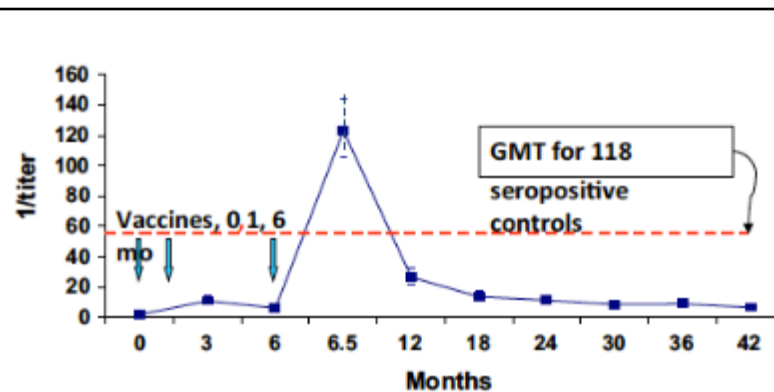


Fig. 2 Neutralizing antibody to gB: 136 recipients of three injections of CMV gB vaccine, GMT and 95 % CI, N from 92 to 136

Pass et al. NEJM, 2010

gBMF59 (2) en Transplantation Foie et Rein les anticorps neutralisants anti gB limitent la virémie

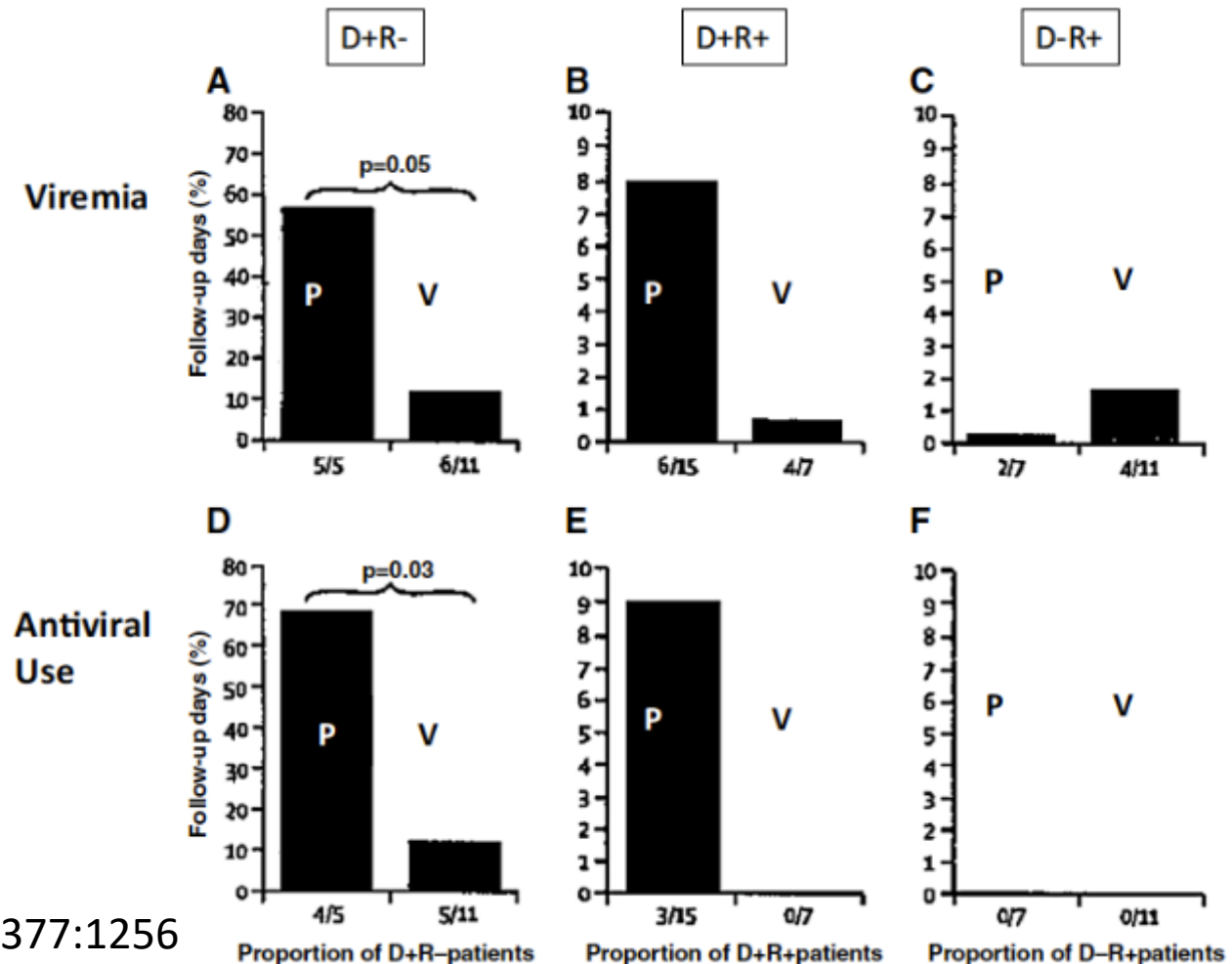
3 injections avant la greffe

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



What are the potential *Achilles Heels*?

Something highly specific or subtle that we have overlooked?

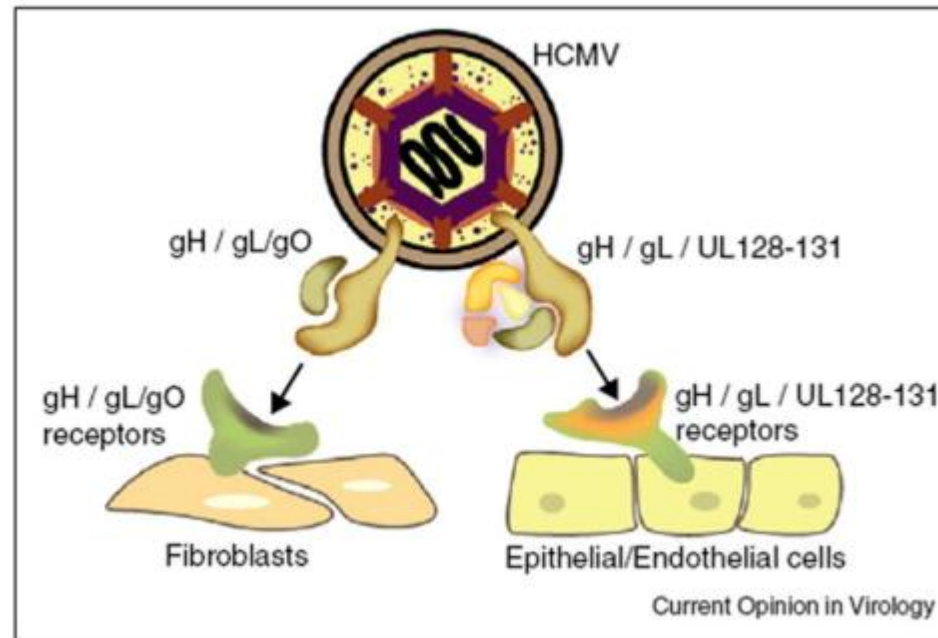


- Targeting attachment
 - gM/gN
- Targeting post-entry events
 - ADCC/ADCP/CDC
 - Immune evasins
 - Cell-cell spread
 - Cell-cell fusion
- Targeting entry
 - Pentamer
 - Epitopes specific to pre-fusion gB
 - Complement-dependent epitopes

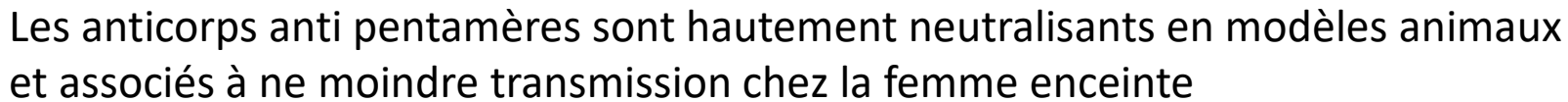
<https://stock.adobe.com/contributor/201711565/gmagakis>

Autres glycoprotéines d'enveloppe? Pour mieux cibler l'entrée ou le passage de cellule à cellule?

- 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
- gM et gN sont également nécessaires à l'attachement sur la cellule cible
- gO ou UL128, 130, 131 définissent le tropisme fibroblastique ou endo-épithélial



Les anticorps anti pentamères sont hautement neutralisants en modèles animaux
et associés à ne moindre transmission chez la femme enceinte



Vaccin recombinant GSK CMVsu — GSK3993129 (développement suspendu)

- Vaccin protéique recombinant
- Association de gB et du complexe pentamérique gH/gL/UL128/UL130/UL131A.
- Adjuvanté, AS01, administration intramusculaire à 0, 2 et 6 mois.
- Essai de phase I/II : NCT05089630, 333 adultes sains, séronégatifs ou séropositifs.
- Quatre niveaux de dose comparant différentes concentrations de pentamère et de gB.
- Évaluation de la sécurité, de la réactogénicité, des IgG anti-gB, des IgG anti-pentamère et des anticorps neutralisants contre les cellules épithéliales.
- Étude terminée en février 2025.
- Résultats détaillés non encore publiés dans un article clinique complet.
- Efficacité clinique contre l'infection ou la maladie à CMV non étudiées à ce jour.

Résultats comparés avec gB

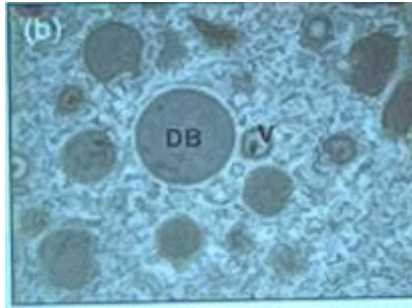
Élément	gB/MF59 historique	GSK CMVsu
Antigène principal	gB	gB + complexe pentamérique
Neutralisation épithéliale	Limitée par l'absence de pentamère	Cible explicitement évaluée
Réponse recherchée	Principalement humorale anti-gB	Réponse humorale anti-gB et anti-pentamère
Limite principale	Couverture antigénique étroite	Efficacité clinique encore non démontrée

Nouveaux épitopes gB préfusion?

- Ex : Ac anti AD5 intracellulaires limite le passage de cellule à cellule

Comment les produire?

- Corps denses



- VLP

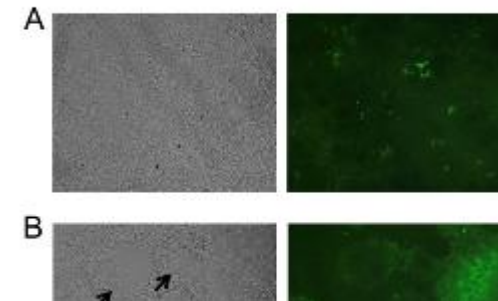
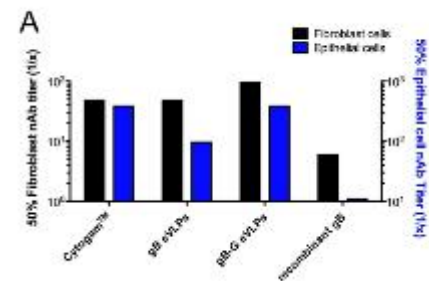
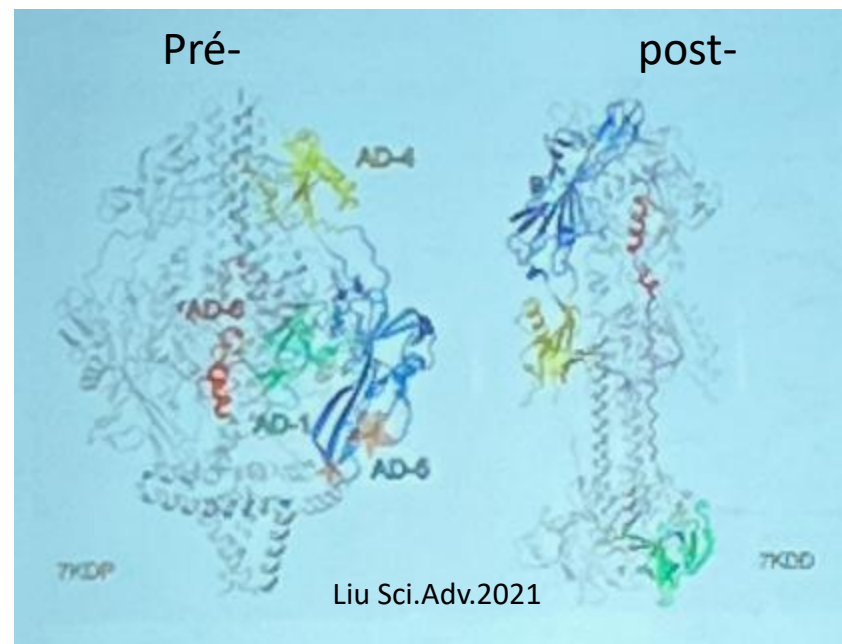


Clinical and vaccine immunology 2018

Enveloped Virus-Like Particle Expression of Human Cytomegalovirus Glycoprotein B Antigen Induces Antibodies with Potent and Broad Neutralizing Activity

Marc Kirchmeier,^a Anne-Catherine Fluckiger,^b Catalina Soare,^c Jasminka Bozic,^d Barthelemy Ontsouka,^e Tanvir Ahmed,^g Abeba Dires,^h Lenore Pereira,ⁱ Florian Schödel,^j Stanley Plotkin,^k Charlotte Dalba,^l David Klatzmann,^{m,n} David E. Anderson^o
^a Woodhams, Cambridge, Massachusetts, USA; ^b Inserm, Saint-Germain-lès-Hellès, France; ^c University of California San Francisco, San Francisco, California, USA; ^d PhilImmune LLC, Philadelphia, Pennsylvania, USA; ^e University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA; ^f UPMC University, Paris, France; ^g CNRS, Paris, France; ^h INSERM, Paris, France; ⁱ Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

- Nouvelles voies d'administration? Nouvelles plate-formes? ...



Corps denses :

- Les corps denses, ou **dense bodies (DB)**, sont des particules sous-virales produites par des cellules infectées par le CMV.
- Ils ressemblent partiellement à des particules virales, mais ils sont dépourvus :
 - de capside virale ;
 - de génome CMV complet ;
 - de capacité de réplication.
- Ils contiennent toutefois des protéines virales importantes, notamment :
 - pp65, ou UL83 ;
 - gB, ou UL55 ;
 - d'autres protéines du tégument ;
 - des glycoprotéines d'enveloppe ;
 - selon la construction, des antigènes additionnels ou des épitopes recombinants.

eVLP de VBI-1501A

Specificity and functional humoral immune responses induced by the VBI-1501A eVLP HCMV gB vaccine compared to the gB/MF59 vaccine

Megan R. Connors^{a*}, Krithika P. Karthigeyan^{a*}, Adelaide S. Fuller^a, Libby Mitchell^a, Hannah Preston^b, Sergey Ananyev^a, Chelsea M. Crooks^a, Richard J. Stanton^c, David E. Anderson^c, and Sallie R. Permar^{d*}

^aDepartment of Pediatrics, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA; ^bSchool of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK; ^cVBI Vaccines, Cambridge, MA, USA

- **particule pseudo-virale enveloppée** qui présente une forme modifiée de la glycoprotéine B du CMV, appelée **gB-G**.
- La construction repose sur :
 - le domaine extracellulaire de la gB du CMV ;
 - les domaines transmembranaire et cytoplasmique de la glycoprotéine G du virus de la stomatite vésiculaire, ou VSV-G ;
 - la protéine Gag du virus de la leucémie murine, utilisée pour permettre l'assemblage des particules.
- La protéine chimérique gB-G est incorporée dans cette membrane. La particule finale présente donc la gB à sa surface avec une glycosylation et une organisation membranaire plus proches de celles d'une particule virale que celles d'un antigène soluble.

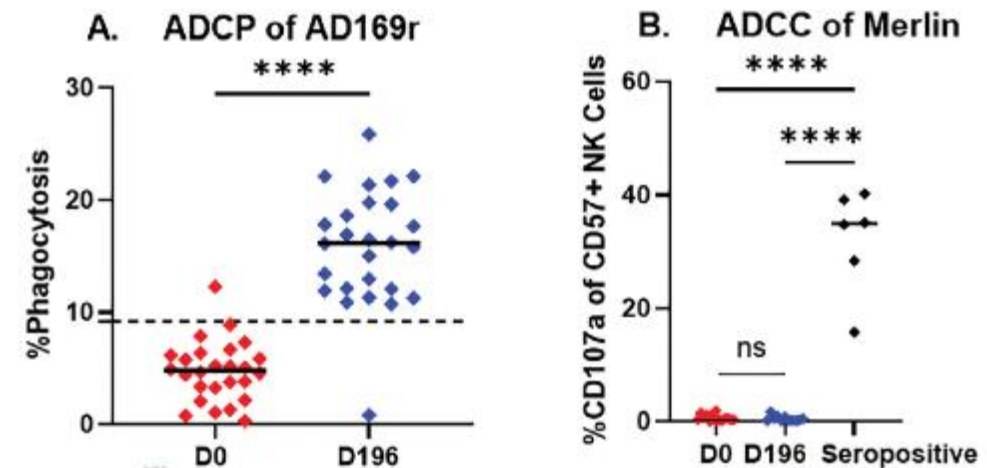
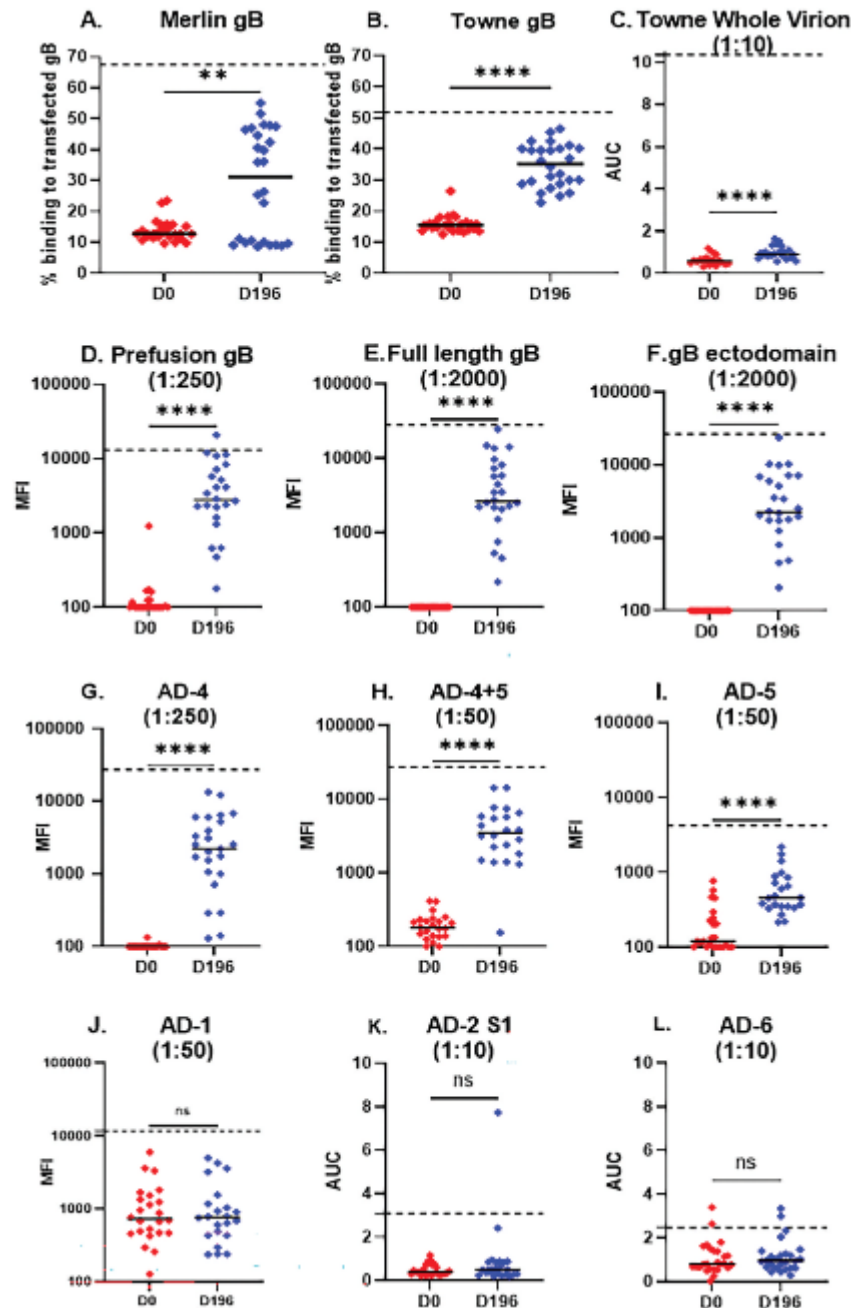
BRIEF REPORT

OPEN ACCESS Check for updates

Specificity and functional humoral immune responses induced by the VBI-1501A eVLP HCMV gB vaccine compared to the gB/MF59 vaccine

Megan R. Connors^{a*}, Krithika P. Karthigeyan^{a*}, Adelaide S. Fuller^a, Libby Mitchell^a, Hannah Preston^b, Sergey Ananyev^a, Chelsea M. Crooks^a, Richard J. Stanton^a, David E. Anderson^c, and Sallie R. Permar^{a*}

^aDepartment of Pediatrics, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA; ^bSchool of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK; ^cVBI Vaccines, Cambridge, MA, USA



Etude de **phase I** 128 participants :

- plusieurs formulations ont été comparées ;
- la vaccination a été administrée en trois doses ;
- objectif principal immunogénicité et sécurité

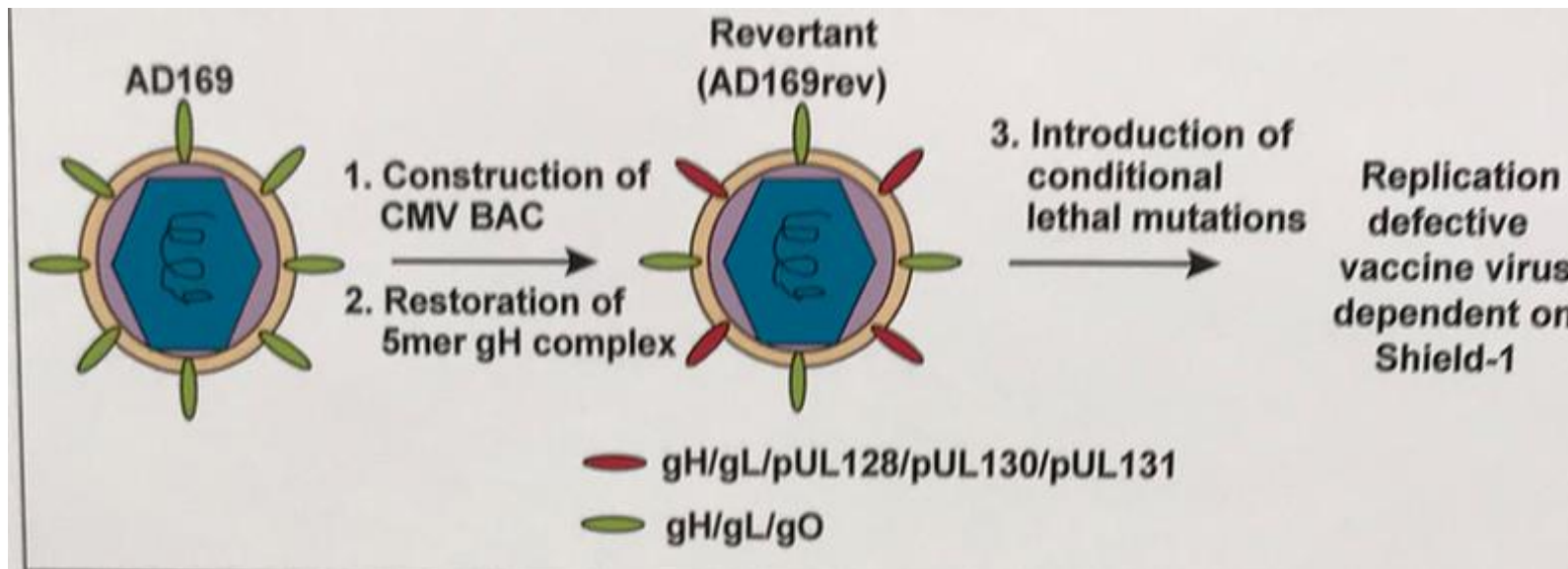
Une bonne réponse humorale contre de nombreux épitopes gB
MAIS

Pas d'ADCC contre la souche clinique de référence Merlin

Pas d'inhibition de la diffusion de cellule à cellule in vitro

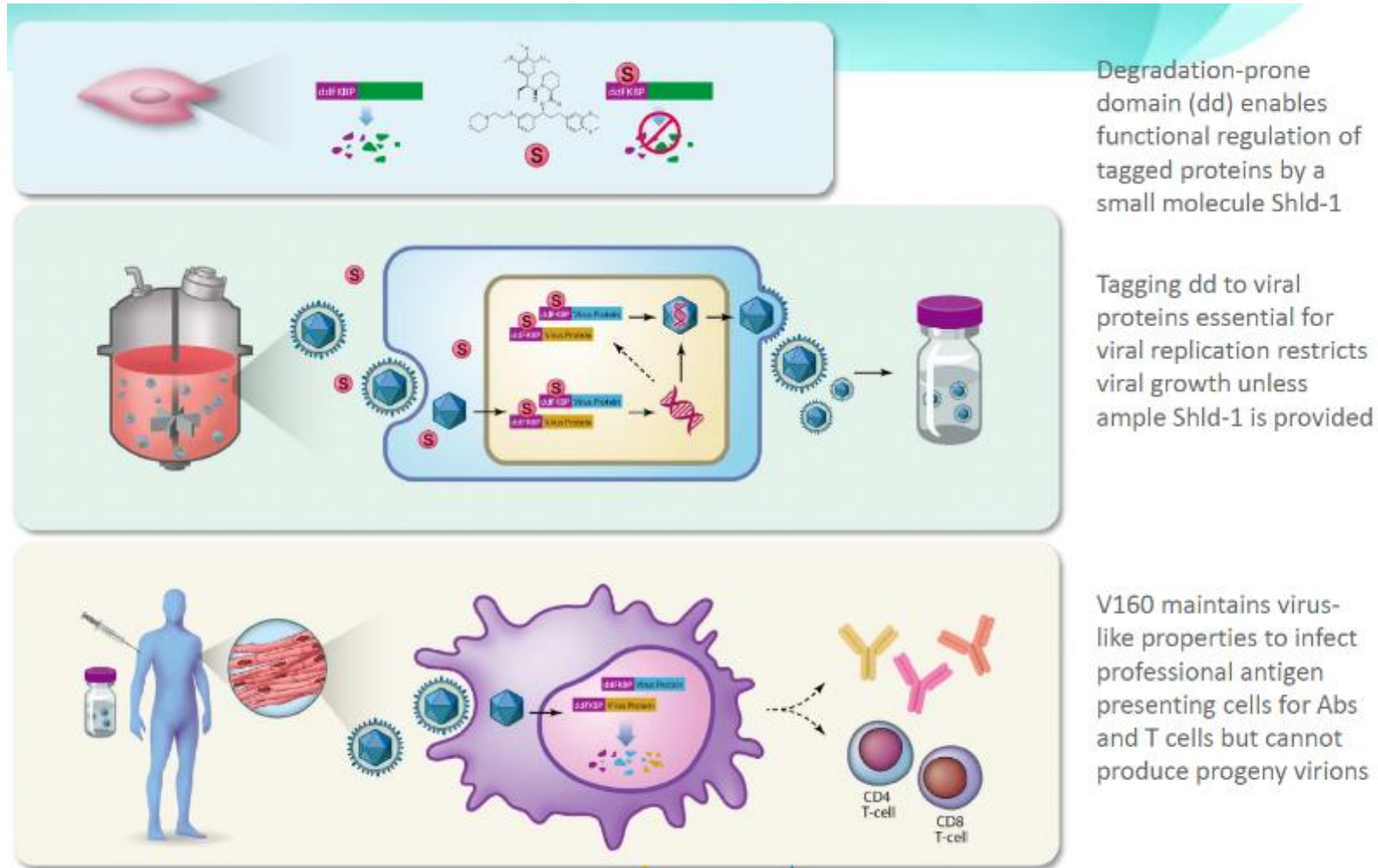
Vaccin V160 (Merck) un développement interrompu mais une aventure qui pourrait se poursuivre en 2026?

- 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)



(Reuscherbach M et al. ECCI May 2018)

Vaccin V160 Merck principe



Vaccin V160 (Merck) résultats sur 2200 femmes jeunes CMV-séronégatives randomisées en 3 bras

44% efficacité sur critère principal : PCR salivaire, urinaire indétectable

- Réponse anticorps /réponse CTL pp65>>IE
- 3 injections >>>2 injections

77% efficacité quand relecture avec des seuils plus précis, validés à partir du groupe placebo :

Anticorps neutralisants : >3500 U/mL et ADN salivaire >700UI/mL

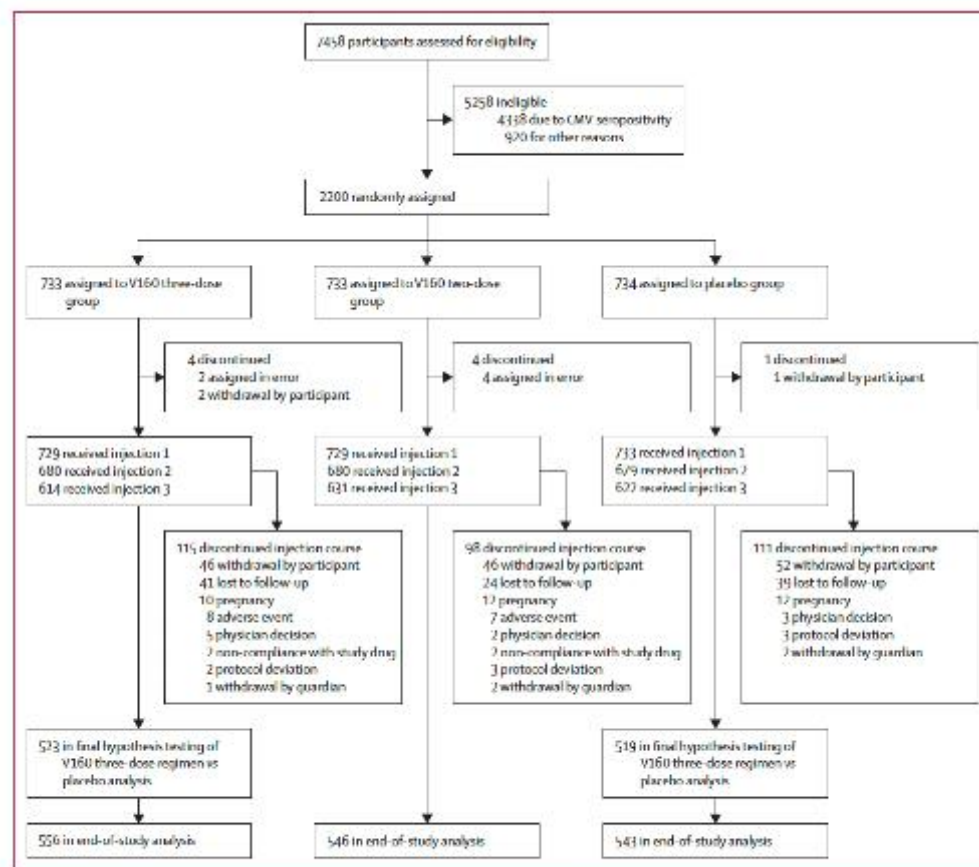
Donc possible candidat pour de futurs essais en transplantation?

Safety, efficacy, and immunogenicity of a replication-defective human cytomegalovirus vaccine, V160, in cytomegalovirus-seronegative women: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial

Rhupam Das, David Blazquez-Garcia, David J Bernstein, Soren Gottlieb, Oliver Gauthier, Karen Beck, Anthony Coolon, Daniel J Rosenbloom, Du Wang, Michael Ritter, Beth Arnold, Paolo Annunziato, Kevin L Russell, on behalf of the V160-002 study group*



Das et al., Lancet Infect Dis 2023



	Total CMV infection cases	V160		Placebo		Vaccine efficacy (95% CI)
		Participants with CMV infection/ eligible participants*	Incidence rate† estimate (95% CI)	Participants with CMV infection/ eligible participants*	Incidence rate† estimate (95% CI)	
Test of efficacy of the V160 three-dose regimen						
Interim analysis	17	6/363	4.0 (1.5 to 8.7)	11/357	7.3 (3.6 to 13.0)	44.8% (-48.0 to 79.8)
Final hypothesis testing	31	11/523	3.3 (1.6 to 5.9)	20/519	6.0 (3.6 to 9.2)	44.6% (-15.2 to 74.8)
Estimate of efficacy of V160 at end of study‡						
V160 three-dose regimen	38	14/556	2.9 (1.6 to 4.9)	24/543	5.1 (3.3 to 7.6)	42.4% (-13.5 to 71.1)
V160 two-dose regimen	55	31/546	6.7 (4.6 to 9.5)	24/543	5.1 (3.3 to 7.6)	-32.0% (-135.0 to 25.0)

CMV= cytomegalovirus. *Participants who became infected with wild-type CMV after month 7/number of participants eligible for inclusion in the per-protocol efficacy population who had at least one follow-up visit after month 7. †Cases per 100 person-years, calculated based on follow-up time starting at month 7. ‡These represent the totality of efficacy data at end of study.

Table 2: Efficacy of V160 in prevention of CMV infection

Table 2: Efficacy of V160 in prevention of CMV infection

	V160 three-dose group (n=728)	V160 two-dose group (n=729)	Placebo group (n=732)	Difference in percent estimate for protocol-prespecified safety outcomes, percentage points (95% CI)	
				V160 three-dose regimen vs placebo	V160 two-dose regimen vs placebo
≥1 adverse events*	699 (96%)	703 (96%)	596 (81%)	NA	NA
≥1 vaccine-related systemic adverse events*	585 (80%)	572 (79%)	383 (52%)	28.0 (23.4 to 32.6)	26.1 (21.4 to 30.8)
≥1 serious adverse events†	22 (3%)	29 (4%)	26 (4%)	-0.5 (-2.4 to 1.3)	0.4 (-1.6 to 2.4)
Deaths‡	0	0	0	NA	NA
Vaccine-related serious adverse events‡	0	0	0	0.0 (-0.5 to 0.5)	0.0 (-0.5 to 0.5)
Elevated temperature§	68 (9%)	80 (11%)	32 (4%)	5.0 (2.4 to 7.7)	6.6 (3.9 to 9.4)
Discontinued due to adverse events†	8 (1%)	7 (1%)	0	1.1 (0.6 to 2.2)	1.0 (0.4 to 2.0)
Solicited injection-site adverse events‡	683 (94%)	668 (92%)	249 (34%)	59.8 (55.8 to 63.5)	57.6 (53.5 to 61.5)
Injection-site erythema	250 (34%)	207 (28%)	30 (4%)	NA	NA
Injection-site pain	680 (93%)	659 (90%)	232 (32%)	NA	NA
Injection-site swelling	233 (32%)	233 (31%)	21 (3%)	NA	NA
Solicited systemic adverse events*	621 (85%)	633 (87%)	508 (69%)	15.9 (11.7 to 20.1)	17.4 (13.3 to 21.6)
Fatigue	457 (63%)	461 (63%)	357 (49%)	NA	NA
Arthralgia	162 (22%)	161 (22%)	76 (10%)	NA	NA
Myalgia	454 (62%)	424 (58%)	200 (27%)	NA	NA
Headache	433 (60%)	450 (62%)	368 (50%)	NA	NA

Table shows all participants-as-treated population. Data are n (%) unless otherwise specified. NA=not applicable. *Day 1 to 14 of any vaccination visit. †Day 1 to end of study. ‡Day 1 to 5 of any vaccination visit. §Elevated body temperature defined as 38°C or higher.

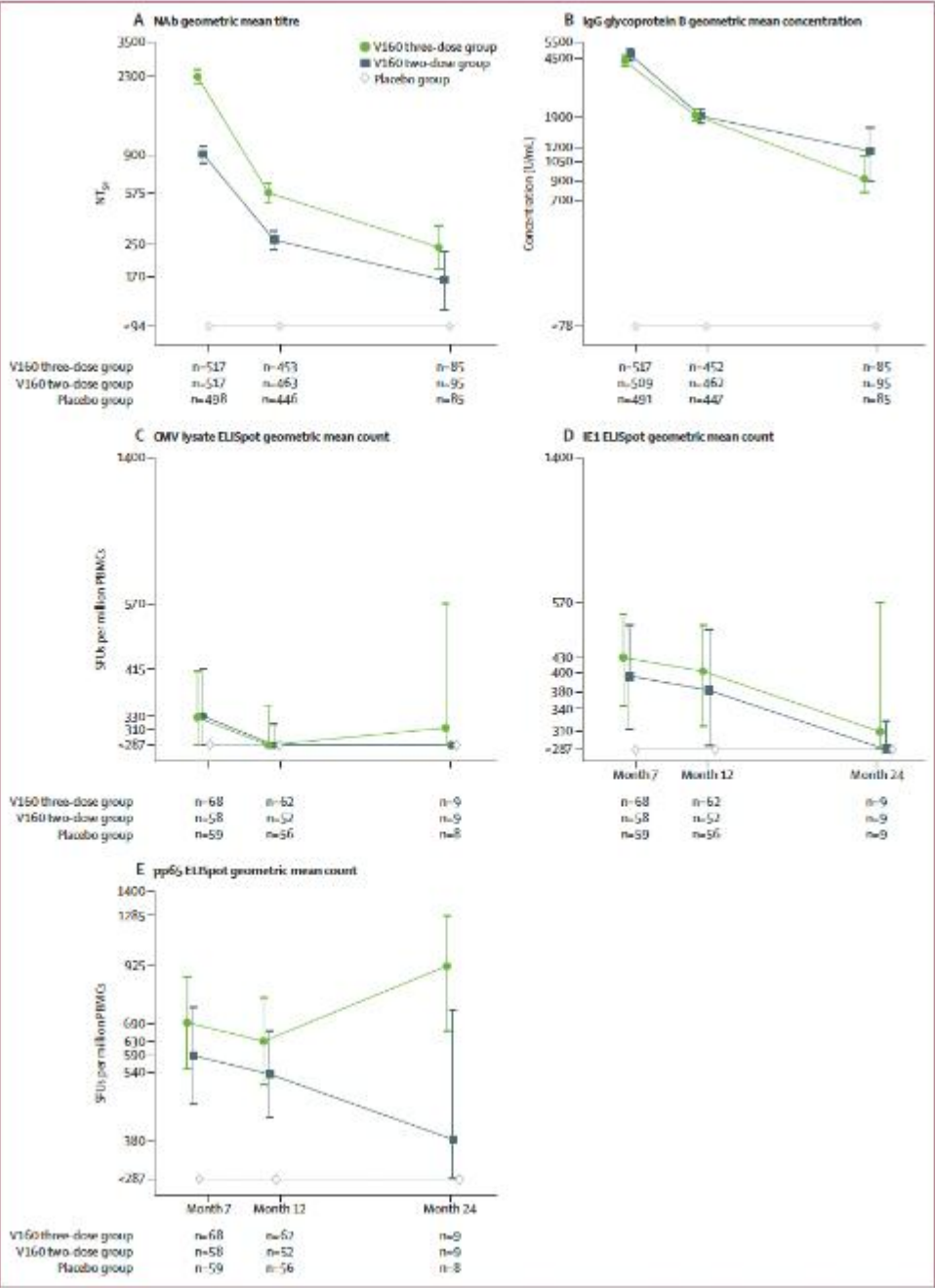
Table 3: Adverse events summary

Safety, efficacy, and immunogenicity of a replication-defective human cytomegalovirus vaccine, V160, in cytomegalovirus-seronegative women: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial

Rituparna Das, Daniel Blazquez-Garcia, David J Bernstein, Soren Gottlieb, Oliver Bautista, Karen Beck, Anthony Carlson, Daniel J Haselblom, Du Wang, Michael Ritter, Beth Arnold, Paula Annunziato, Kevin L Russell, on behalf of the V160-002 study group*



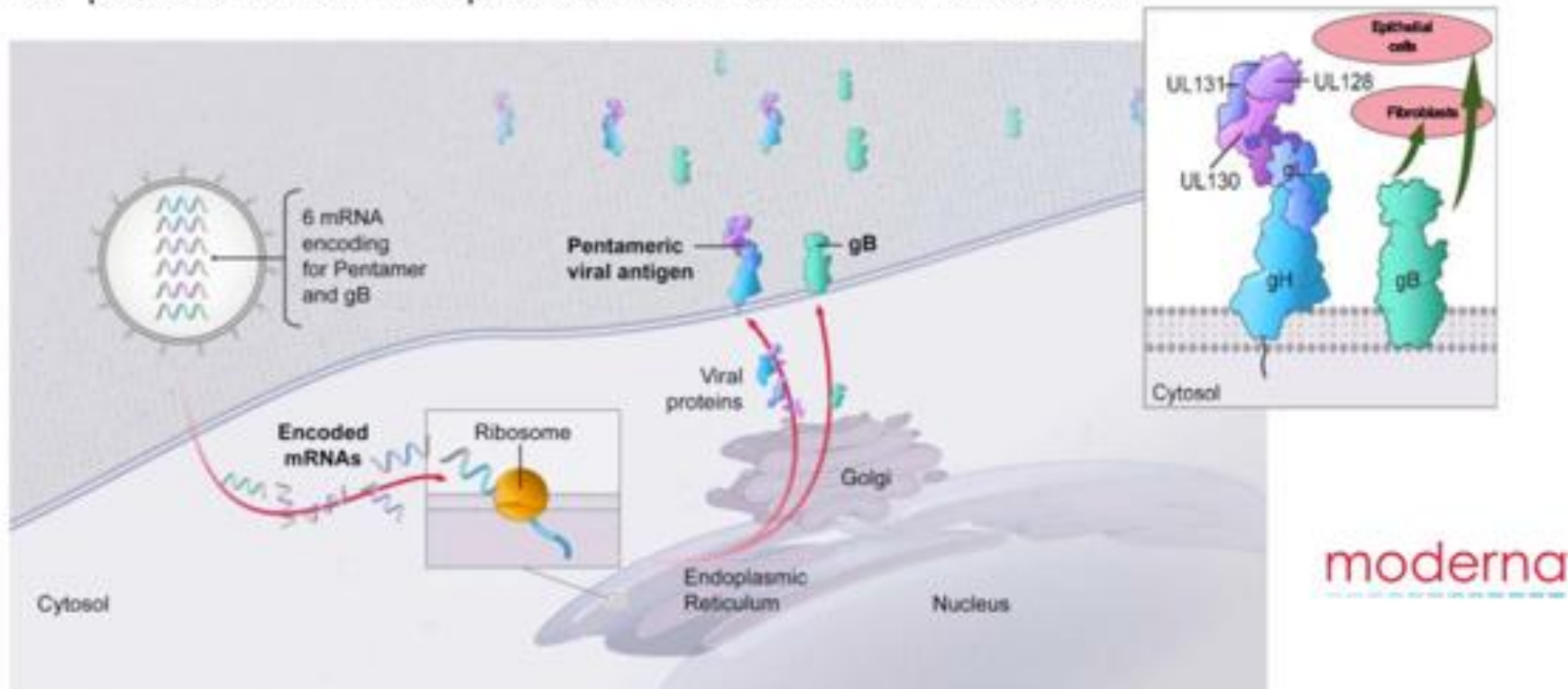
Figure 2: Summary of V160 immunogenicity
CMV-specific NAbs geometric mean titre with corresponding 95% CI (A) and glycoprotein B IgG geometric mean concentration with corresponding 95% CI by ELISA (B) in the per-protocol immunogenicity population. ELISpot geometric mean count of SFUs per million PBMCs with corresponding 95% CIs for CMV lysate (C), IE1 antigen (D), and pp65 antigen (E) in cell-mediated immunity substudy participants. The x-axis intersects the y-axis at the lower limit of quantitation (<94 NT₅₀ for panel A, <78 µg/mL for panel B, <287 SFUs per million PBMCs for panels C–E). Error bars show 95% CIs. CMV, cytomegalovirus; ELISpot=enzyme-linked immunosorbent spot; IE1=immediate-early protein-1; NAbs=neutralising antibody; NT₅₀=50% neutralisation titre; PBMC=peripheral blood mononuclear cell; pp65=phosphorylated protein 65; SFU=spot forming unit.



Vaccin ARN CMV Moderna ? Fin de l'histoire?

First Participant Dosed in Phase 3 Study of CMV mRNA Vaccine

mRNA-1647 combines six mRNAs in one vaccine, which encode for proteins for the prevention of CMV infection



Vaccin Moderna 1ers résultats in vitro

The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Human Cytomegalovirus mRNA-1647 Vaccine Candidate Elicits Potent and Broad Neutralization and Higher Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Responses Than the gB/MF59 Vaccine

Xintao Hu,^{1,a} Krithika P. Karthigeyan,^{1,a,*} Savannah Herbek,^{1,*} Sarah M. Valencia,² Jennifer A. Jenks,^{2,*} Helen Webster,² Itzayana G. Miller,^{1,*} Megan Connors,¹ Justin Pollara,² Caroline Andy,³ Linda M. Gerber,³ Emmanuel B. Walter,² Kathryn M. Edwards,⁴ David I. Bernstein,⁵ Jacob Hou,⁶ Matthew Koch,⁶ Lori Panther,⁶ Andrea Carfi,⁶ Kai Wu,⁶ and Sallie R. Permar¹

¹Department of Pediatrics, Weill Cornell Medicine, New York, New York; ²Duke Human Vaccine Institute, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; ³Department of Population Health Sciences, Weill Cornell Medicine, New York, New York; ⁴Department of Pediatrics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee; ⁵Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio; and ⁶Moderna, Inc, Cambridge, Massachusetts

Réponse humorale ET cellulaire

Mars 2024

Editor's Pick | Vaccines | Full Length Text

Characterization of humoral and cellular immunologic responses to an mRNA-based human cytomegalovirus vaccine from a phase 1 trial of healthy adults

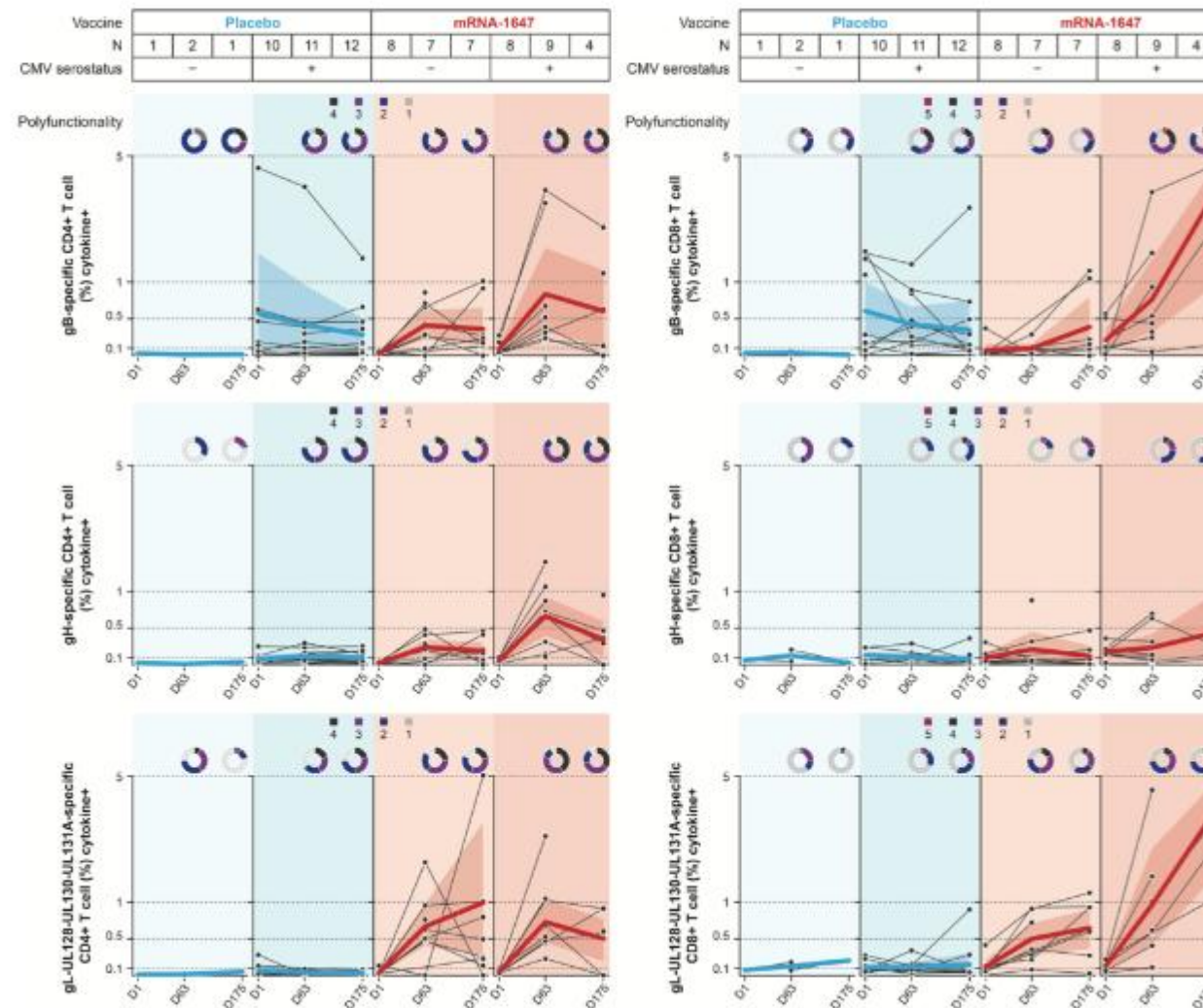
Kai Wu,¹ Yixuan Jacob Hou,¹ Dan Makrinos,¹ Runxia Liu,¹ Alex Zhu,¹ Matthew Koch,¹ Wen-Han Yu,¹ Yamuna D. Palla,² Sumana Chandramouli,¹ Lori Panther,² Carole Henry,² Anthony DiPiazza,¹ Andres Carfi¹

- Phase 1 (NCT03382405) 3 doses mRNA-1647 (30 µg, 90 µg, 180 µg, 300 µg) vs placebo. M1, M2, M6
- Réponse humorale > vaccin gB MF69, contre 14 souches de CMV >12 mois
- immunité mémoire B
- Réponse cellulaire CD4 et CD8 contre tous les épitopes

2025 => essai en allogreffe de CSH en cours et chez les femmes en age de procréer (CMVictory)=> échec (23% de protection)=> arrêt...

Full-Length Text

Journal of Virology



ARN1647 en allogreffe de CSH

- **NCT05683457** étudie l'ARNm-1647
- adultes ayant reçu une allogreffe de cellules hématopoïétiques.
- Les données intermédiaires disponibles en 2026 rapportent une immunogénicité humorale et cellulaire
- sans nouveau signal de sécurité préoccupant, mais elles ne permettent pas encore de conclure à une efficacité clinique.
- [pmc.ncbi.nlm.nih](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38111111/)

mRNA 1647, Moderna



Volume 13, Issue
Supplement 1
January 2026

JOURNAL ARTICLE

90. Interim Assessment of Safety and Immunogenicity From a Proof-of-Concept Phase 2 Trial of an mRNA-Based Cytomegalovirus Vaccine in Patients Who Have Undergone Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation

Nicolas C Issa, MD, Jessica S Little, MD, Jennifer Husson, MD, Chunla He, PhD, Benjamin Lorenz, MD, Lindsey R Baden, MD, Lori Panther, MD, MPH [Author Notes](#)

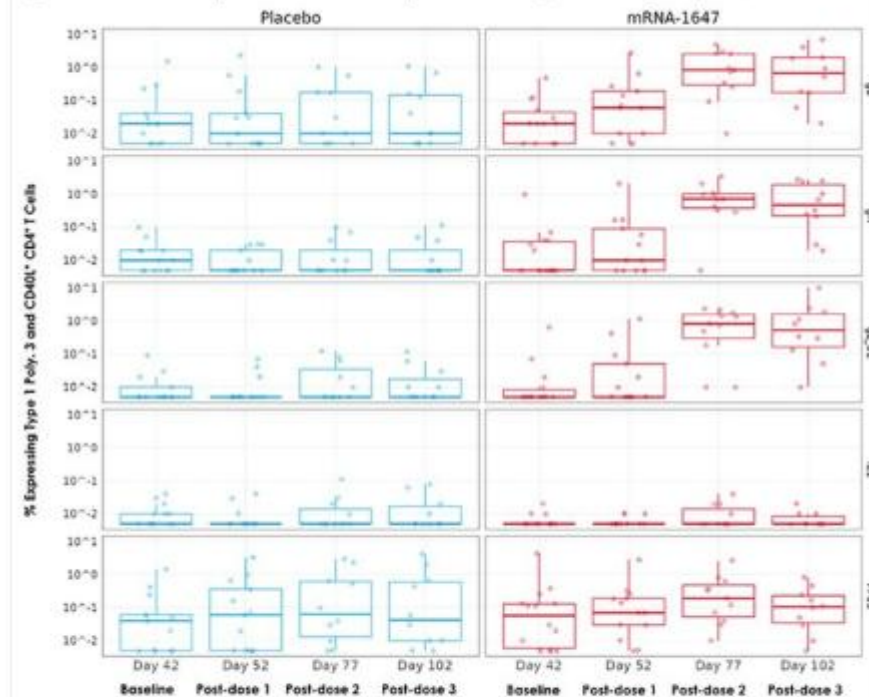
Open Forum Infectious Diseases, Volume 13, Issue Supplement_1, January 2026, ofaf695.036, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf695.036>

Published: 11 January 2026

Article Contents

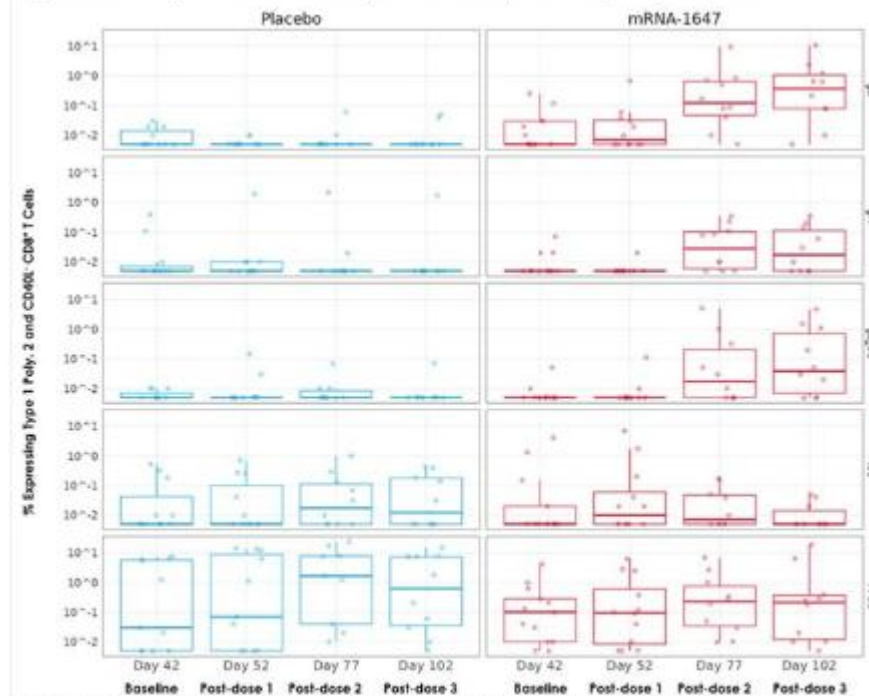
Abstract

Figure 1. CD4⁺ Th1 Polyfunctional^a T-Cell Responses in Participants Through Day 102, PPSI^b



gB, glycoprotein B; gH, glycoprotein H; gL, glycoprotein L; IE1, immediate early 1; IFN γ , interferon gamma; IL-2, interleukin 2; PPSI, per protocol set for immunogenicity; Th1, T-helper type 1. Boxes span first and third quartiles, horizontal bars indicate median values. ^aCoexpressing all the following: CD40L, IFN γ , IL-2 and TNF. ^bPPSI: all participants who received the 3-dose planned primary series, had a valid immunogenicity test prior to first study injection, and had ≥ 1 valid result after the first study injection.

Figure 2. CD8⁺ Polyfunctional^a T-Cell Responses in Participants Through Day 102, PPSI^b



gB, glycoprotein B; gH, glycoprotein H; gL, glycoprotein L; IE1, immediate early 1; IFN γ , interferon gamma; IL-2, interleukin 2; PPSI, per protocol set for immunogenicity. Boxes span first and third quartiles, horizontal bars indicate median values. ^aCoexpressing 2 of the following: IFN γ , IL-2 and/or TNF. ^bPPSI: all participants who received the 3-dose planned primary series, had a valid immunogenicity test prior to first study injection, and had ≥ 1 valid result after the first study injection.

Conclusion : pistes de réflexion

- Les vaccins CMV pourraient différer selon l'objectif
 - Limiter les réactivations et la virémie chez les patients à Haut risque en transplantation
 - Limiter la transmission transplacentaire en contrôlant la virémie chez les femmes enceintes?
 - Prévenir l'infection ou la sur infection chez les femmes enceintes?
 - Vacciner les jeunes enfants pour limiter la transmission en crèche???
- La voie d'immunisation optimale reste à explorer (place de la voie muqueuse?)
- Ainsi que la conformation idéale des glycoprotéines d'enveloppe et leur voie de présentation
- Adjuvanter la gE VZV a permis une vaccination zona très efficace... quel avenir pour le vaccin GSK CMV-Su? Et quel rôle pour des adjuvants? Nouvelles pistes?
- Quel avenir pour V160? Qui interroge sur le caractère réel ou non, des infections *a minima* (présence limitée et transitoire d'ADN viral sans établissement d'une véritable infection???)

Futures stratégies?

Associer

- gB et complexe pentamérique ;
- antigènes T comme pp65 et IE-1 ;
- plusieurs plateformes dans une stratégie hétérologue ;
- adjuvants favorisant des anticorps fonctionnels ;
- vaccination personnalisée selon le statut sérologique ;
- vaccination avant transplantation ;
- vaccination des donneurs ;
- vaccination des femmes avant la grossesse ;
- vaccins thérapeutiques visant la réactivation ;
- combinaison avec des antiviraux ou des lymphocytes T spécifiques du CMV.

Une stratégie réaliste pourrait ne pas chercher à empêcher toute infection, mais plutôt à convertir une infection potentiellement grave en infection contrôlée et asymptomatique.

Current and Future Strategies for the Prevention and Treatment of Cytomegalovirus Infections in Transplantation

Nadeem H. Haidary¹, Michael J. Seneff^{2,3,4} and Ajay P. Lavee⁵

¹Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of California, San Francisco, CA, USA; ²Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of California, San Francisco, CA, USA; ³Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of California, San Francisco, CA, USA; ⁴Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of California, San Francisco, CA, USA; ⁵Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of California, San Francisco, CA, USA

Table 2. Investigational Vaccines and Monoclonal Antibodies for the Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease in Completed or Ongoing Clinical Trials

	Name	Platform	Epitope(s)	Trials in Solid Organ Transplant		Trials in Hematopoietic Cell Transplant	
				Population	Status	Population	Status
Vaccines	ASP0113	DNA	pp65, gB	Adult kidney transplant recipients	Phase 2 completed ⁹	Adult recipients	Phase 3 completed ¹⁰
	Triplex	Replication deficient viral vector (MVA)	pp65, IE-1, IE-2	Adult liver transplant candidates	Ongoing (NCT06075745)	Adult recipients	Phase 2 completed ¹¹
						Adult donors	Phase 2 ongoing (NCT03560752)
						Pediatric recipients	Phase 2 ongoing (NCT03354728)
	HB-101	Replication deficient viral vector (LCMV)	pp65, gB	Adult kidney transplant candidates	Phase 2 enrollment complete (NCT03629080)	None	N/A
	gB	Recombinant protein, MF-59 adjuvanted	gB	Adult kidney and liver transplant candidates	Phase 2 completed ¹²	None	N/A
	Towne	Attenuated, replication competent CMV	Whole virus	Adult kidney transplant candidates	Completed ¹³	None	N/A
	ALVAC-pp65	Replication competent viral vector (canarypox)	pp65	None	N/A	Adult donors	Phase 1 completed ¹⁴ , Phase 2 completed (NCT00353977)
Monoclonal antibodies	Pepvax	Chimeric peptide ^a	pp65	None	N/A	Adult recipients	Phase 2 completed ¹⁵
	mRNA-1647	mRNA	gB, PC	None	N/A	Adult recipients	Phase 2 ongoing (NCT05683457)
	MSL-109	Monoclonal antibody	gH	None	N/A	Adult HCT candidates	Completed ¹⁶
	CSJ148	Two monoclonal antibodies	gB, PC	None	N/A	Adult HCT recipients	Phase 2 completed ¹⁷
	RG7667	Two monoclonal antibodies	PC	Adult kidney transplant recipients	Phase 2 completed ¹⁸	None	N/A
	Fitzasovimab	Monoclonal antibody	gB	Adult kidney transplant recipients	Phase 2 enrollment completed ¹⁹	None	N/A

All citations refer to references in [Supplementary Materials 2](#).

Abbreviations: gB, glycoprotein B; gH, glycoprotein H; IE-1, immediate early-1; IE-2, immediate early-2; LCMV, lymphocoriomeningitis virus; MVA, modified vaccinia Ankara; N/A, not applicable; PC, pentameric complex; pp65, phosphoprotein 65.

^aPepvax is human leukocyte antigen (HLA)-A*0201 restricted and PF-03512676 adjuvanted.



Faculté de Médecine



Merci de votre attention

