

Preuve du concept de protection par les anticorps hyperimmuns *in vivo*

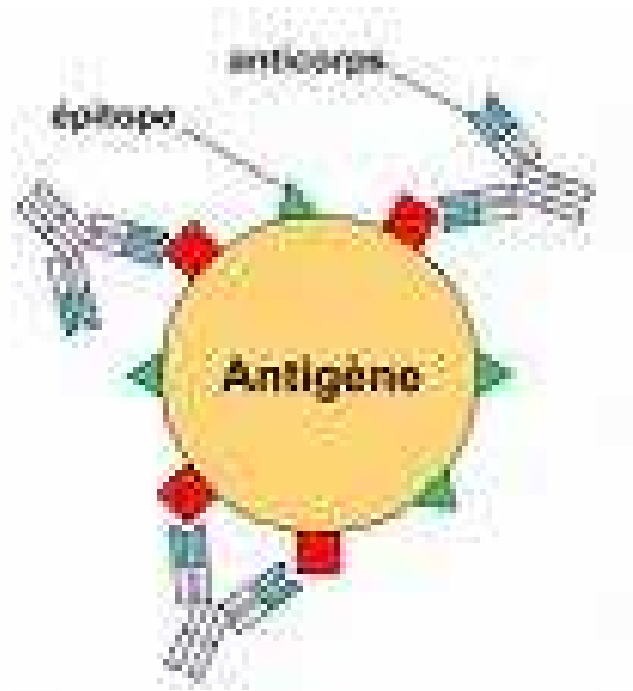
Traitement

(après amniocentèse)

31 vs 14 FE :
200UI

3% vs 50%
Symptomatiques
à 2 ans

OR 0,02 (CI95 -00-0,15)



(Nigro *et al*, *NEJM* 2005)

Prévention

(Diagnostic de Primo-infection)

37 vs 47 FE
100 UI

6% vs 40%
Symptomatiques
à 2 ans

OR 0,32 (CI95 0,10-0,94)

Corrélation avec les résultats anatomopathologiques à l'examen des placentas

Les pessimistes

- Difficultés des essais vaccinaux randomisés :
 - La primo-infection est un événement rare
 - 1 foetus sur 3 est infecté
 - 1 enfant contaminé sur dix est symptomatique
- La population nécessaire à un essai randomisé en population générale sur les jeunes femmes nécessiterait
 - jusqu'à 50940 femmes pour montrer une différence de 50 % sur le nombre d'enfants atteints
 - 700 femmes pour une différence de 50% de primo-infection si on considère un taux de 12% de primo-infections dans cette population.
- La primo-infection ne signifie pas transmission
- Le choix des critères de jugement est donc essentiel

Les optimistes : vers un vaccin gB?

- Cibler l'événement le plus fréquent : la primo-infection
- Avec un objectif accessible : transformer 50% des femmes CMV - séronégatives en séropositives, ce qui nécessite des effectifs de moins de 1000 femmes
- Prendre pour population-cible les femmes séronégatives ayant déjà un enfant en bas âge, qui sont plus à risque de primo-infection (12-50%)
- Le vaccin idéal serait sous-unitaire et adjuvanté pour obtenir une réponse puissante et rapide en anticorps neutralisants contre une protéine majeure de la réponse humorale comme la gB



Modèles animaux



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 (J Virol 2008 41:224-230)

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? => arrêt du développement</p>	<p>Towne : ph II (Adler, 1998) Pas de protection des receveurs de rein mais diminution des maladies à CMV Absence de protection des jeunes femmes séronégatives</p> <p>Chimère Towne-Toledo : ph I 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,
Canarypox gB, pp65	Pas de réplication chez l'homme Réponses cellulaires T	Peu immunogène Prime-boost stratégies	Phase I (Berencsi, 2001, Bernstein, 2002)
Alphavax gB-pp65-IE	Réponse humorale et cellulaire		Phase I
gB recombinante purifiée	Réponse humorale anticorps neutralisants Profil de Tolérance	Peu de réponse cellulaire Nécessite un adjuvant MF59	Phase II chez la femme jeune : prévention 50% (Pass et al., 2009) Phase II en transplantation

Les essais décisifs du vaccin gB

ORIGINAL ARTICLE

Vaccine Prevention of Maternal Cytomegalovirus Infection

Robert F. Pass, M.D., Changpin Zhang, M.D., Ashley Evans, M.D.,
Tina Simpson, M.D., William Andrews, M.D., Meei-Li Huang, Ph.D.,
Lawrence Corey, M.D., Janie Hill, R.N., Elizabeth Davis, R.N., M.P.H.,
Cynthia Flanigan, B.S., and Gretchen Cloud, M.S.

(New Engl J Med, 2009)

A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial of Recombinant CMV gB Vaccine in Postpartum Women

- Vaccines:
 - CMV gB, 20 µg (Sanofi Pasteur) with MF59 (Novartis)
 - Saline placebo
 - Schedule: 0, 1, and 6 months
- Population: Healthy CMV seronegative women within 12 months of birth of a newborn
- Screening on post-partum wards
- Study sites:
 - UAB, Birmingham
 - UA College of Community Health Sciences, Tuscaloosa

(Courtesy of R Pass)

Phase II CMV gB Vaccine: Methods

- Randomization – vaccine:placebo = 1:1
- Primary endpoint: time to CMV infection
- Sample size: 400
 - hypothesis of 50% efficacy
 - $\alpha \leq 0.05$ and power ≥ 0.80
- Primary statistical method: life table analysis (Kaplan-Meier) and log rank test
- Scheduled review of efficacy by DSMB with preset stopping rules

(Courtesy of R Pass)

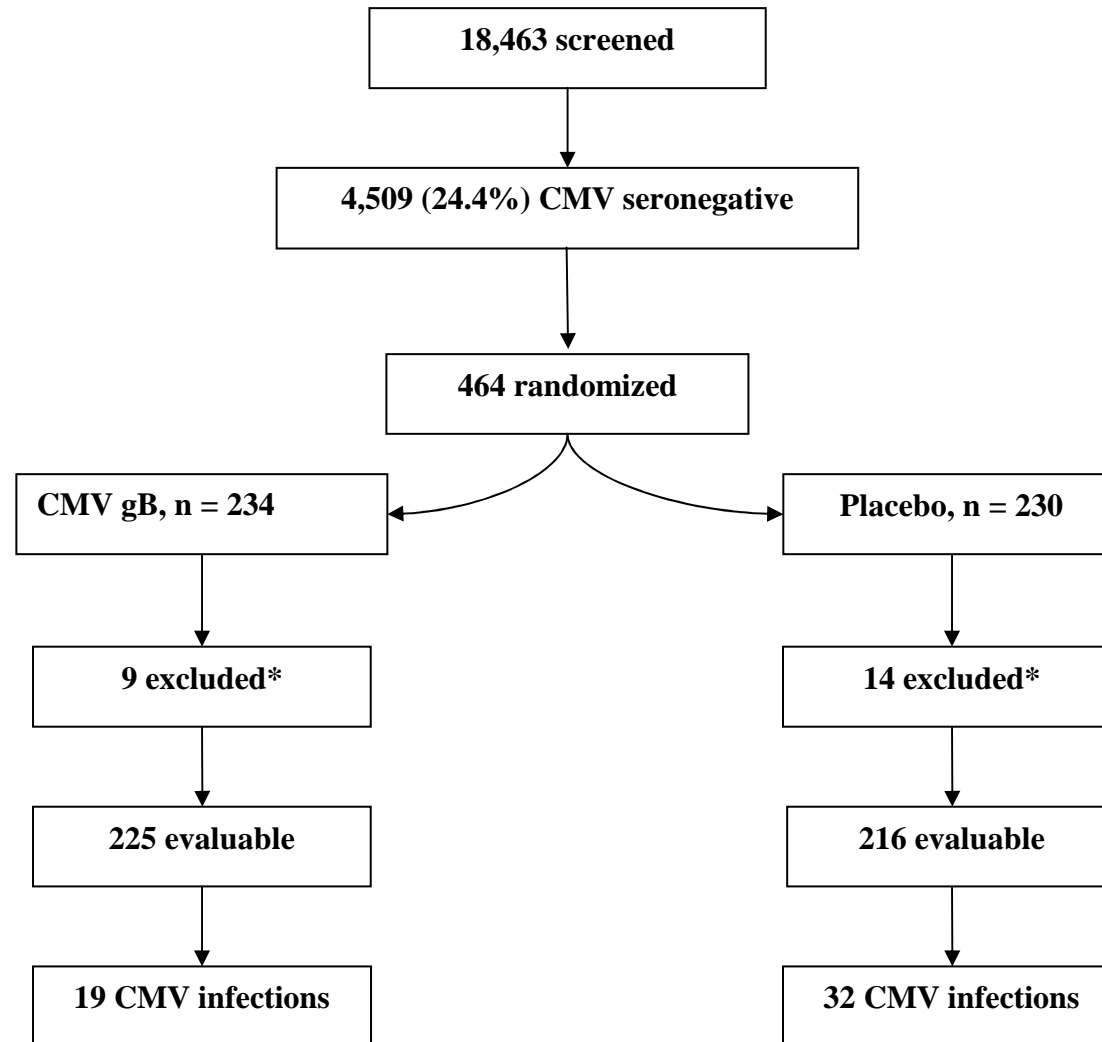
CMV gB Vaccine: Laboratory Methods

- Screening & visit 1: Axsym® System CMV IgG (Abbott Laboratories)
- CMV infection screening: gB absorbed CMV IgG* quarterly through 17 visits (3.5 years)
- CMV infection confirmation:
 - Virus culture (saliva, urine or vaginal swab)
 - Real time PCR (blood, serum, saliva, urine or vaginal swab)
 - Western Blot (*recomBlot* CMV, Mikrogen, Neuried, Germany)

*Zhang & Pass, Detection of cytomegalovirus infection during clinical trials of glycoprotein B vaccine. *Vaccine* 23:507-10, 2004.

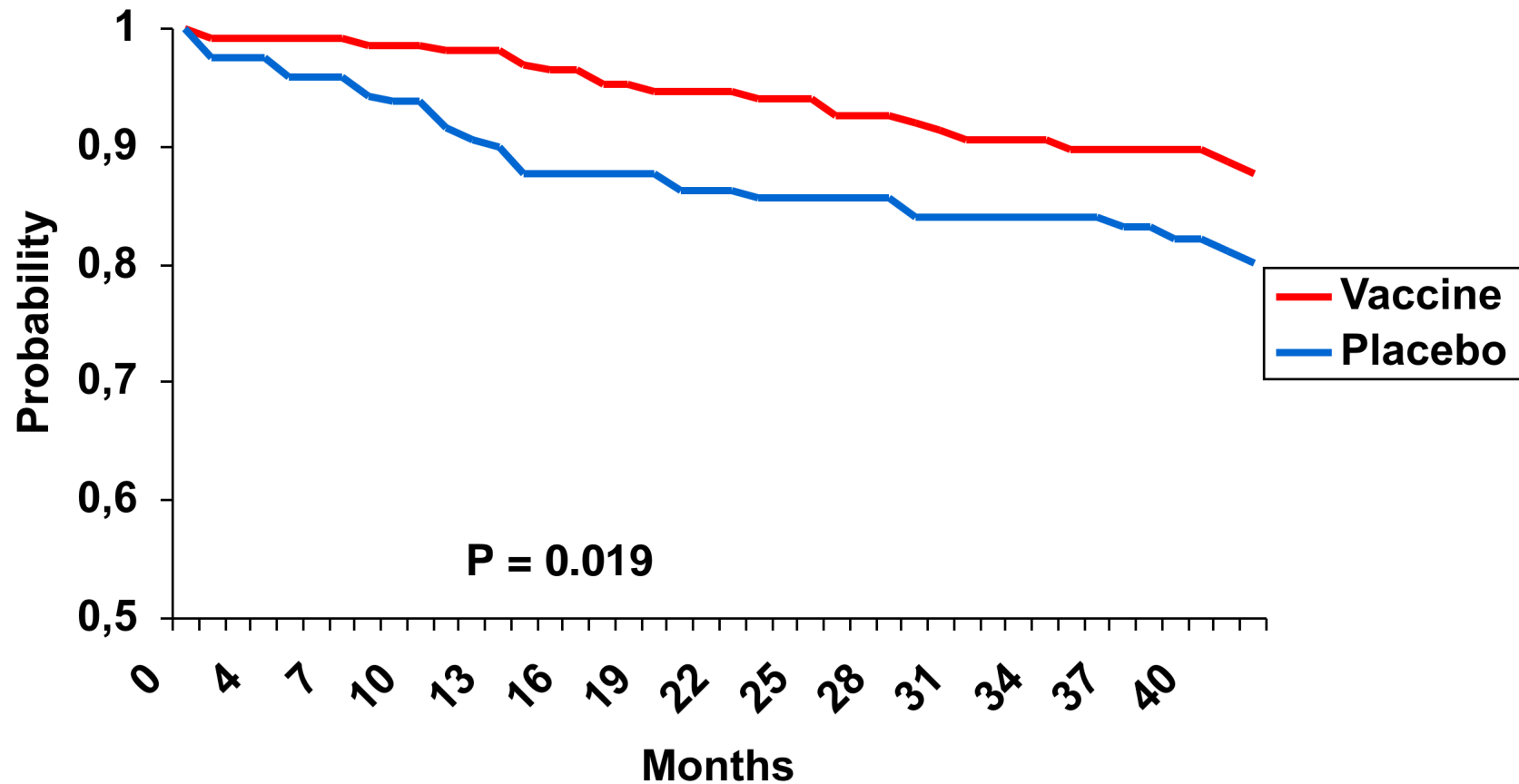
(Courtesy of R Pass)

CMV gB phase II: Study population and endpoint accrual



(Courtesy of R Pass)

CMV gB Vaccine Increases the Probability of Remaining CMV Negative up to 42 Months (ITT Population)



(Courtesy of R Pass)

CMV gB vaccine, phase II: preliminary vaccine efficacy data

- Infection rates per 100-person years (over 42 months)
 - Vaccine, 3.3
 - Placebo, 6.6
 - Efficacy = 50%
- Cox proportional hazards, only regimen (CMVgB vs placebo) statistically significant
- Multivariate analysis: regimen, age, race, height
 - Only regimen significant, $P = 0.024$
 - Hazard ratio 0.51

(Courtesy of R Pass)

CMV gB Phase II: Outcome of Pregnancy

(No statistically significant differences)

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%)

(Courtesy of R Pass)

CMV gB phase II: Immunogenicity

(Laboratory work and analysis now underway)

- ELISA IgG antibody to gB in 44 uninfected recipients of 3 gB injections
 - All have anti-gB antibody post 2nd & 3rd injections
 - All antibody positive 3.5 years post initial immunization
- Neutralizing antibody in 50 uninfected vaccine recipients
 - All have neutralizing antibody post 3rd vaccine
 - 60% have neutralizing antibody at **3.5 years**
- Lymphocyte proliferative response to gB: positive in 90% of 118 recipients of 3 injections of CMV

(Courtesy of R Pass)

Conclusions/Future Direction

- Beware of preconceived notions
- CMV gB vaccine was well tolerated; no significant safety concerns detected
- CMV gB vaccine demonstrated efficacy for prevention of maternal infection.
- Could efficacy for prevention of congenital infection exceed that for maternal infection?
- Can we improve vaccine performance by additional antigens, new adjuvants or formats expected to stimulate CTL?

(Courtesy of R Pass)

Quelle population vacciner pour protéger les femmes enceintes?

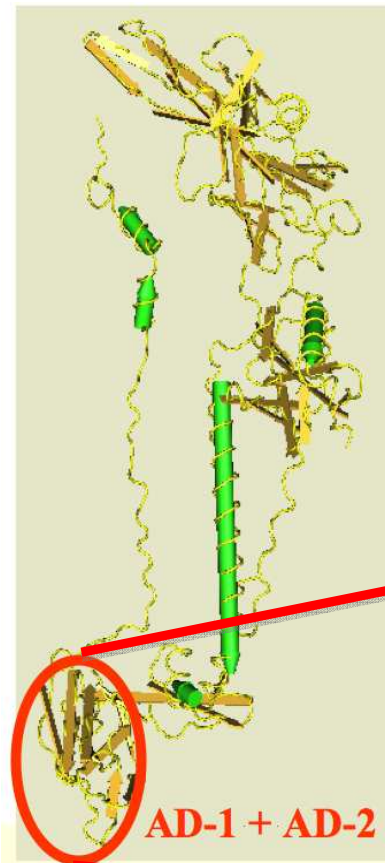
- Jeunes femmes 25 ans? 20 ans?
 - Séronégatives?
 - Protection des adolescentes enceintes?
- Adolescentes?
 - Risque de concomittence
 - Durée de la protection?
- Enfants de moins de trois ans, garçons et filles?
 - L'excrétion de virus est maximale avant 18 mois
 - Quand vacciner?
 - Avec le ROR?

Perspectives

- Nouveaux adjuvants
- Nouvelles voies d'administration
 - VLP, corps denses
 - Cellules dendritiques
- Stratégies vaccinales complexes : prime-boost
- Nouvelles cibles vaccinales
 - gB-pp65.... IE1 pp150?
 - gB-gH-gN
 - gB AD2 ?
 - Protéines d'évasion immune
- Et les transplantés?

Perspectives

- 2 epitopes AD1 and AD2
- 3D structure : AD2 close to AD1
(personal computerized modelization from G Champier)



(Région
adjacente)

AD-2



AD-1



AD-1+AD-2