

# Herpes simplex virus

NOUVEAUX ANTIVIRAUX ET VACCINS

Dr Sébastien Hantz  
Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène  
CHU Limoges

# Conflits d'intérêts

- Aucun en rapport avec les antiviraux et vaccins HSV

De l'ACV à l'ère des nouveaux  
antiviraux...

# Historique des anti-HSV

Travaux de Hitchings et Elion  
sur les dérivés nucléosidiques

Trifluridine: efficace *in vitro*  
mais index thérapeutique trop  
faible pour usage systémique  
=>ttt kératite

1<sup>ère</sup> publication de la  
découverte de  
l'acycloguanosine (ACV)

Proc. Natl. Acad. Sci. USA  
Vol. 74, No. 12, pp. 5716-5720, December 1977  
Medical Sciences

**Selectivity of action of an antitherpetic agent,  
9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine**

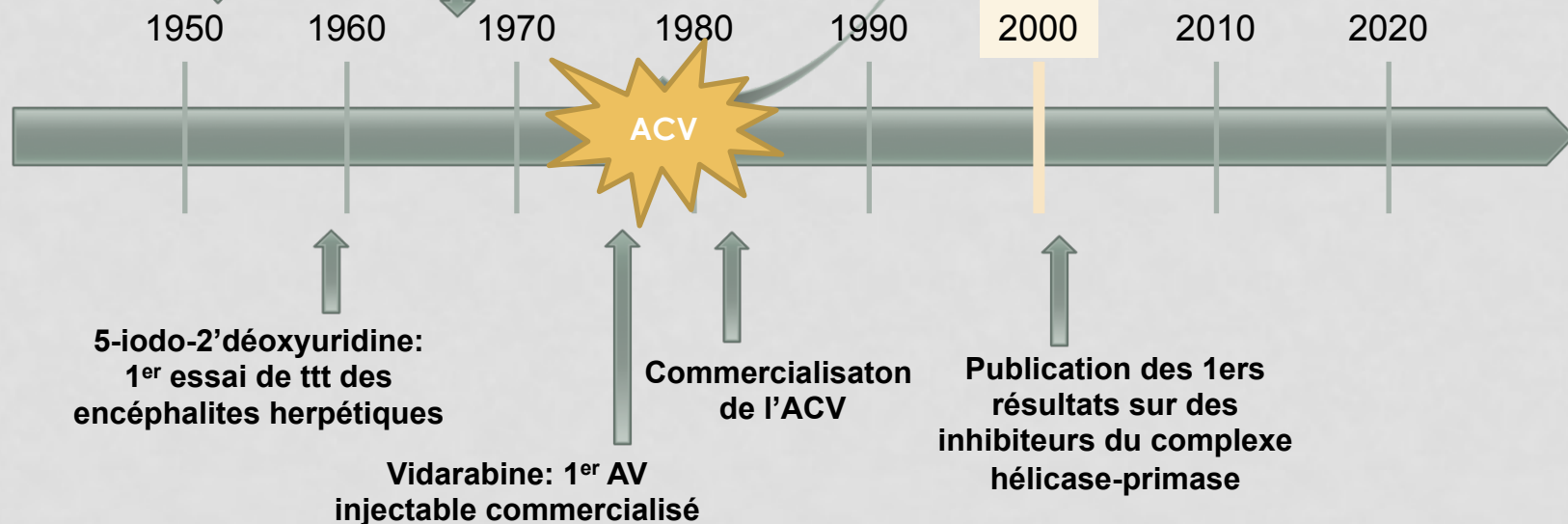
(antiviral chemotherapy/virus-specified thymidine kinase/herpes simplex virus/virus-specified DNA polymerase/  
acycloguanosine triphosphate)

GERTRUDE B. ELION\*, PHILLIP A. FURMAN\*, JAMES A. FYFE\*, PAULO DE MIRANDA\*,  
LILIA BEAUCHAMP<sup>†</sup>, AND HOWARD J. SCHAEFFER<sup>†</sup>

Departments of \* Experimental Therapy and <sup>†</sup> Organic Chemistry, Wellcome Research Laboratories, Burroughs Wellcome Company,  
Research Triangle Park, North Carolina 27709

Communicated by G. H. Hitchings, September 15, 1977

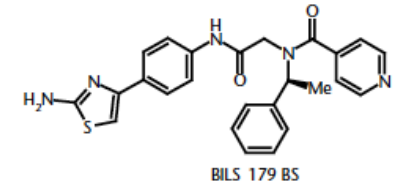
Publication des 1ers  
résultats cliniques sur le  
pritelivir



# Nouvelles approches pour la chimiothérapie anti-HSV

- **Inhibiteurs du complexe hélicase-primase**
- **Inhibiteurs de la polymérase indépendants de la thymidine kinase**

# Les inhibiteurs du complexe hélicase-primase (HPIs)



- Travaux remontent au début des années 2000
- Etude *in vitro* et expérimentation animales avec 2 composés ciblant ce complexe:
  - Dérivés aminothiazolylphenyl : Crute, J.J. et al. Nature Med. 8, 386–391 (2002).
  - Dérivés thiazole urée : Kleymann, G. et al. Nature Med. 8, 392–398 (2002)
- Efficacité **anti-HSV1 et 2** supérieure à celle de l'ACV

**Table 2** Helicase-primase inhibitors prevent the *in vitro* growth of nucleoside-resistant HSV strains

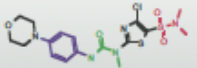
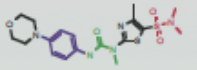
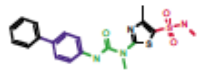
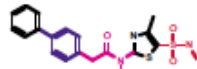

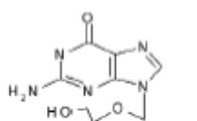
HSV Strain <sup>a</sup>	BILS 179 BS (EC <sub>50</sub> , μM)	acyclovir (EC <sub>50</sub> , μM)
HSV-1F	0.09	0.61
HSV-1 KOS	0.08	0.97
HSV-2 HG-52	0.11	0.94
HSV-2 333	0.10	0.80
HSV-1 <i>dlsp</i> tk	0.12	24.7
HSV-1 PAA'5	0.12	7.8
HSV-2 VK-1	0.09	27.0
HSV-1 294	0.10	0.68
HSV-1 615.8	0.15	5.6
HSV-1 615.9	0.13	29.8

D'après Crute et al., 2002

Souches résistantes de laboratoire

Souches résistantes cliniques

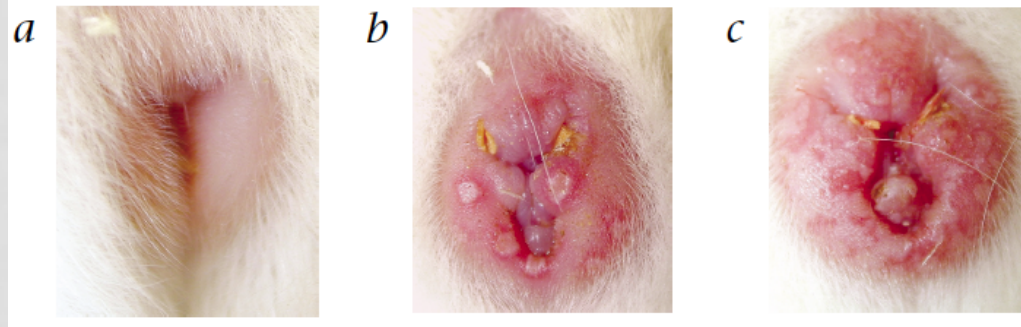
**Table 1** Pharmacological profile of the helicase primase inhibitors

Compound	Structural formula	<i>In vitro</i> viral replication assay						Resistance Index (RI)	Sequencing Results mutation(s) <sup>#</sup>	ATPase inhibition* (at 1 mM ATP) IC <sub>50</sub> [nM]
		HSV-1 F IC <sub>50</sub> [μM]	HSV-1 F SI	HSV-2 G IC <sub>50</sub> [μM]	HSV-2 G SI	Acyclovir-resistant HSV-1 F mutant IC <sub>50</sub> [μM]	HSV-1 F Mutants IC <sub>50</sub> [μM]			
BAY 38-9489		0.5	500	0.7	500	0.5				
BAY 44-5138		0.75	350	1.5	167	0.75	>250	>333	U <sub>L</sub> 5 M355V U <sub>L</sub> 5 V662I U <sub>L</sub> 52 A897T	700
BAY 51-3295		0.001	2.5x10 <sup>5</sup>	0.005	25000	0.001	>250	>250000		25
BAY 54-6322		0.0005	1 × 10 <sup>5</sup>	0.05	5000	0.0005	>250 >1	>500000 >2000	U <sub>L</sub> 5 K356N	120
BAY 57-1293		0.02	2500	0.02	3000	0.02	>8 >0.1 >3	>400 >5 >150	U <sub>L</sub> 5 G352V U <sub>L</sub> 5 M355T U <sub>L</sub> 5 K356Q	30
Acyclovir		1	250	4	125	125	1 on all BAY mutants			no inhibition <100000

D'après Kleymann et al., 2002

# Effacité clinique sur modèles animaux: inoculation HSV 2 dans la cavité vaginale de cochon d'Inde

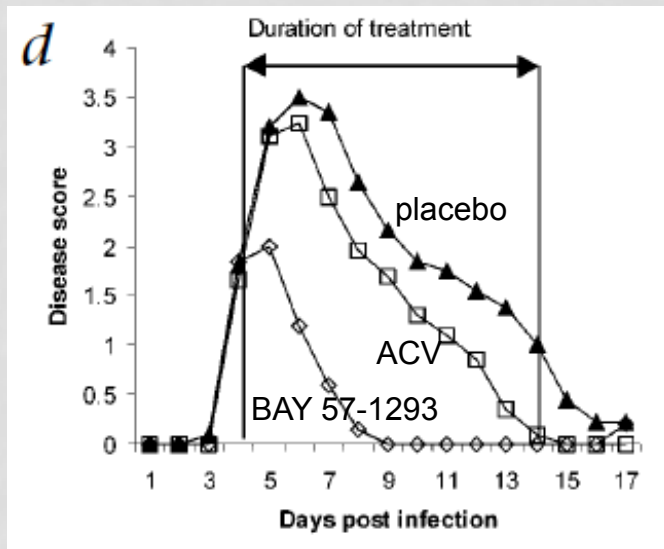
D'après Kleymann et al., 2002



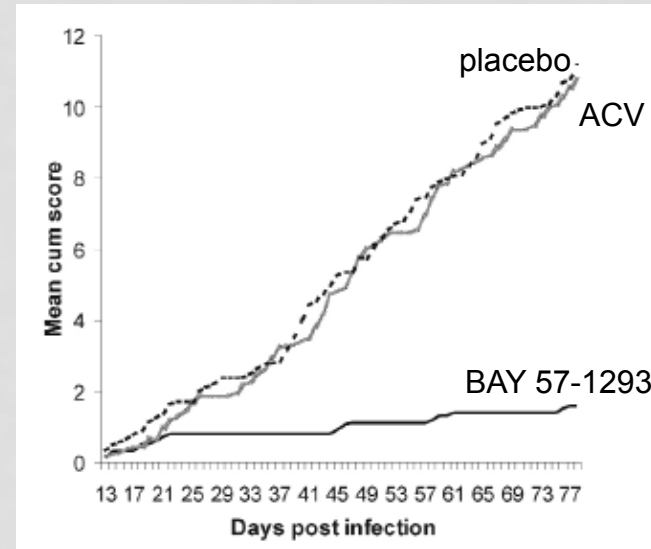
BAY 57-1293  
20 mg/kg

VACV  
150 mg/kg

placebo



Temps nécessaire à la guérison

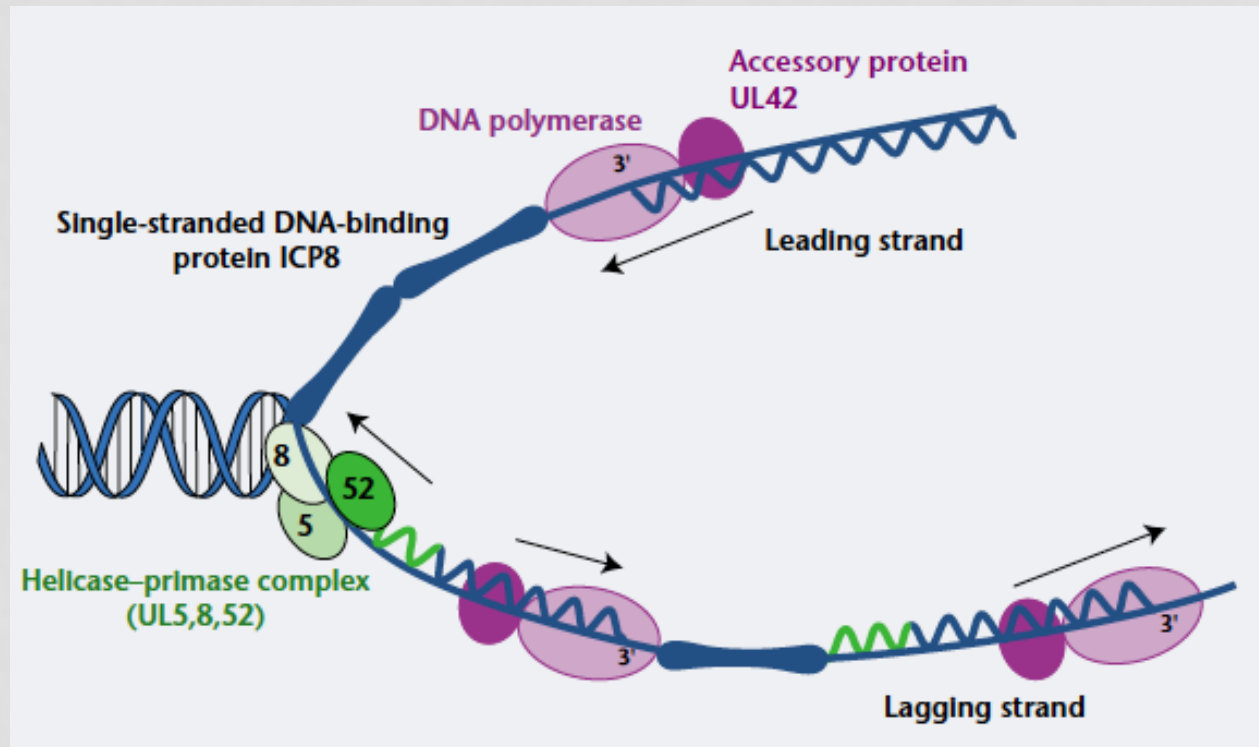


Influence du ttt sur le taux de récurrence



# Mécanisme d'action de ces nouveaux antiviraux

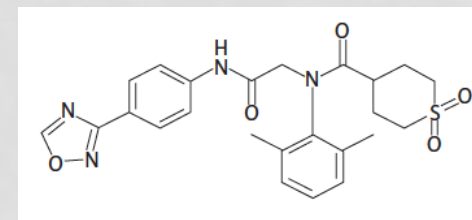
Cible: complexe hélicase-primase: UL5/UL8/UL52



- Liaison au complexe hélicase-primase
- Pas besoin de phosphorylation pour être actif

# ASP2151 (amenamevir), un nouvel inhibiteur du complexe helicase–primase

- dérivé phenyl-oxadiazole découvert au Japon par Yamaguchi Corporation
- Activité **anti-HSV1 et 2** mais aussi **anti-VZV**
- Administration orale, bien toléré chez souris



Virus (strain)	EC <sub>50</sub> ± SE (μM)/EC <sub>90</sub> ± SE (μM) <sup>a</sup>		
	ASP2151	BILS 179 BS	BAY 57-1293
VZV (Ellen)	0.047 ± 0.013/0.46 ± 0.11	4.1 ± 0.56/23 ± 7.2	11 ± 0.92/> 100
HSV-1 (KOS)	0.036 ± 0.0047/0.23 ± 0.037	0.060 ± 0.016/0.63 ± 0.13	0.014 ± 0.0018/0.082 ± 0.013
HSV-2 (G)	0.028 ± 0.0013/0.46 ± 0.30	0.046 ± 0.016/2.4 ± 0.99	0.023 ± 0.0018/0.91 ± 0.71
CC <sub>50</sub> (μM) <sup>b</sup>	>30	>30	>30
SI, CC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> <sup>c</sup>	>638	>7.3	>2.7

<sup>a</sup>Data represent the mean EC<sub>50</sub> and EC<sub>90</sub> and SE of three independent experiments.

<sup>b</sup>Values for CC<sub>50</sub> were determined using an MTT assay and a confluent monolayer culture of HEF cells.

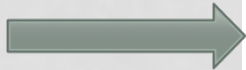
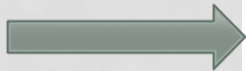
<sup>c</sup>SI represents the smallest value among viruses tested.

# Activité anti-VZV et cytotoxicité de ASP2151 vs ACV (Chono et al. 2010)

Strain	EC <sub>50</sub> ± SE (μM) <sup>a</sup>	
	ASP2151	Aciclovir
Laboratory stocked		
CaQu	0.10 ± 0.00	4.1 ± 0.2
Clinical isolates from Japan		
Saitou	0.065 ± 0.12	4.4 ± 0.6
Takahashi	0.078 ± 0.013	5.9 ± 2.0
Housen	0.10 ± 0.03	5.2 ± 0.8
Tokumaru	0.055 ± 0.011	3.0 ± 0.2
Clinical isolates from the USA		
Hunter	0.042 ± 0.010	1.3 ± 0.3
Klein	0.050 ± 0.006	1.6 ± 0.2
Mazzola	0.038 ± 0.005	1.8 ± 0.4
Negg	0.043 ± 0.008	1.7 ± 0.4
Aciclovir-resistant mutant		
Kanno-Br	0.082 ± 0.016	27 ± 5
Cytotoxicity, CC <sub>50</sub> (μM) <sup>b</sup>	>200	>200
SI, CC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> <sup>c</sup>	>2000	>33.9

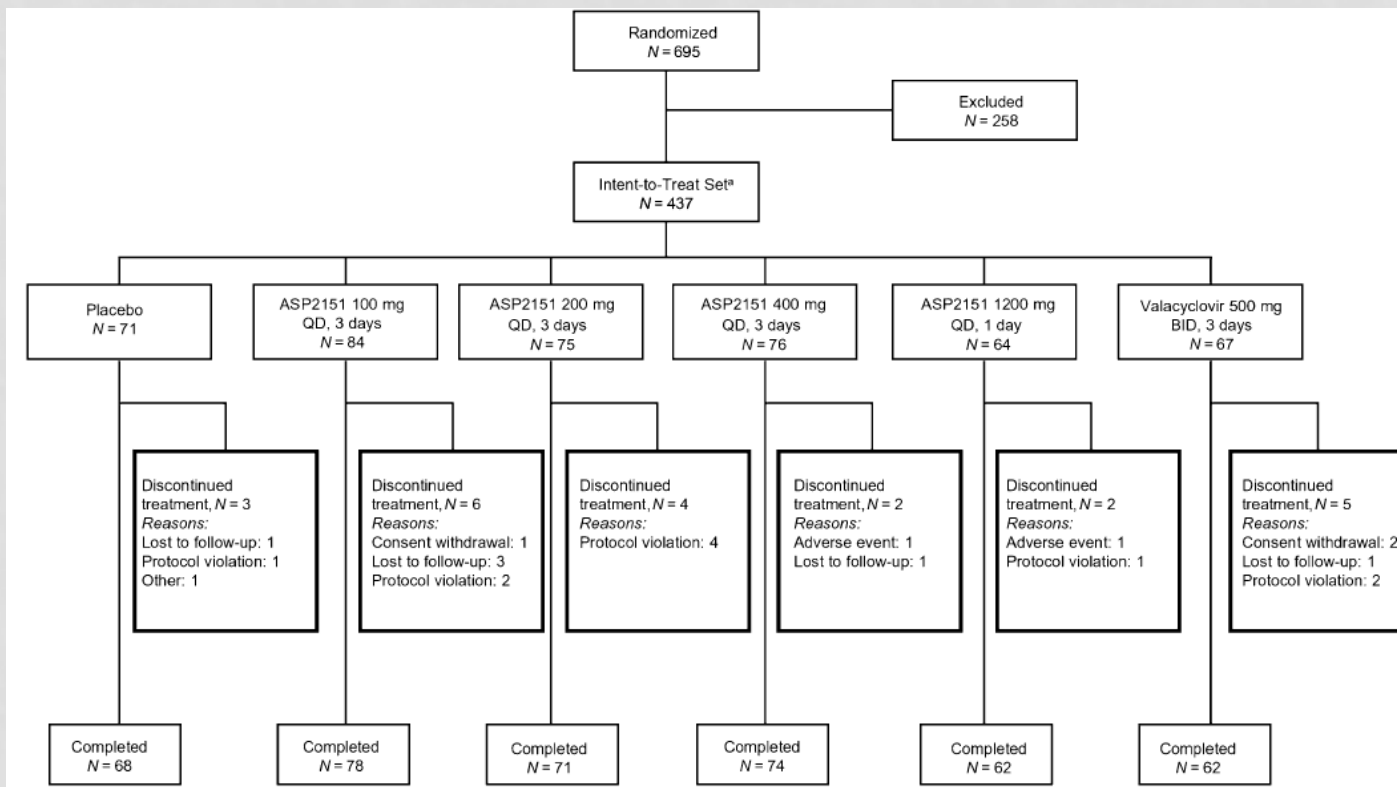
# Essais cliniques avec ASP2151

Rank	Status	Study
1	Recruiting	<p><u><a href="#">Drug-Drug Interaction Study: ASP2151 and Ritonovir</a></u>  <b>Condition:</b> Healthy  <b>Interventions:</b> Drug: ASP2151; Drug: ritonovir</p>
2	Terminated	<p><u><a href="#">Study Comparing the Safety of ASP2151 to Valacyclovir and Placebo in Healthy Volunteers</a></u>  <b>Condition:</b> Safety of ASP2151  <b>Interventions:</b> Drug: ASP2151; Drug: Valacyclovir; Drug: Placebo</p>
3	Completed	<p><u><a href="#">Dose-finding Study of ASP2151 in Subjects With Herpes Zoster</a></u>  <b>Condition:</b> Herpes Zoster  <b>Interventions:</b> Drug: ASP2151; Drug: Valacyclovir hydrochloride</p>
4	Recruiting	<p><u><a href="#">Drug-Drug Interaction Study: ASP2151 and Ciclosporin</a></u>  <b>Condition:</b> Healthy  <b>Interventions:</b> Drug: ASP2151 400mg + 100mg ciclosporin;  Drug: ASP2151 1200mg + 100mg ciclosporin</p>
5	Completed	<p><u><a href="#">A Study With ASP2151 in Subjects With Recurrent Episodes of Genital Herpes</a></u>  <b>Condition:</b> Herpes Genitalis  <b>Interventions:</b> Drug: ASP2151; Drug: valacyclovir; Drug: Placebo</p>
6	Enrolling by invitation	<p><u><a href="#">Phase III Study of ASP2151 in Herpes Simplex Patients</a></u>  <b>Condition:</b> Herpes Simplex  <b>Interventions:</b> Drug: ASP2151; Drug: ASP2151 placebo</p>
7	Enrolling by invitation	<p><u><a href="#">Phase III Study of ASP2151 in Herpes Zoster Patients</a></u>  <b>Condition:</b> Herpes Zoster  <b>Interventions:</b> Drug: ASP2151; Drug: valaciclovir</p>
8	Recruiting	<p><u><a href="#">Open-label Study of ASP2151 in Herpes Simplex Patients</a></u>  <b>Condition:</b> Herpes Simplex  <b>Intervention:</b> Drug: ASP2151</p>



# Essai de phase II ASP2151

- Inclusion 437 patients avec épisodes de récurrence génitale
- Étude ajustement dose vs placebo et VCV, multicentrique

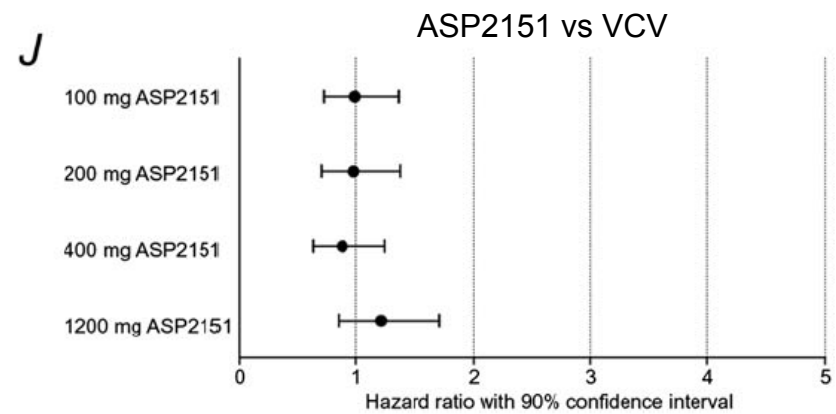
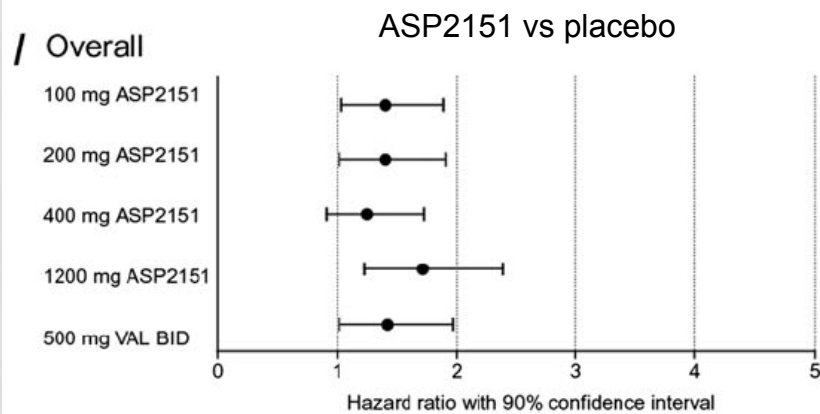


Tyring S, et al. ASP2151 for the treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, placebo- and valacyclovir-controlled, dose-finding study. J Infect Dis. 2012 Apr 1;205(7):1100-10

# Résultats essai phase II ASP2151

- Durée de guérison d'une lésion: ASP 1200mg > VCV > placebo
- Effets indésirables similaires dans les 3 groupes

Treatment Group	No. <sup>a</sup>	Median Time to Healing (h)
Placebo 3 days	61	139.8
ASP2151 100 mg daily 3 days	66	119.6
ASP2151 200 mg daily 3 days	54	106.2
ASP2151 400 mg daily 3 days	50	115.9
ASP2151 1200 mg daily 1 day	47	102.1
Valacyclovir 500 mg twice daily 3 days	50	113.9



# Poursuite du développement du BAY 57-1293 / AIC316

## **Etude de phase I: évaluation de doses croissantes:**

- 5 à 200mg /j
- [C] sérique obtenues > niveau nécessaire pour inhiber réplication HSV
- $\frac{1}{2}$  vie > 80h ( > ACV ou PCV)

Birkmann A. PK/PD evaluation of AIC316, a novel herpes simplex virus inhibitor currently in clinical development. Antivirals congress, Amsterdam, The Netherlands, 7–9 November. 2010

# Evaluation du BAY 57-1293 / AIC316 sur des souches ACV-R

Resistant mutant	Inhibitor:	ACV		PCV		Pritelivir (= AIC316)	
	Resistance gene	( $\mu\text{M}$ )	Fold	( $\mu\text{M}$ )	Fold	( $\mu\text{M}$ )	Fold
KOS (Parent)	None	0.11	n/a <sup>a</sup>	1.07	n/a	0.04	n/a
<sup>1</sup> KT1	TK	2.50	22.7	2.30	2.1	0.03	0.8
<sup>2</sup> KT2	TK	183.33	1666.6	177.70	166.1	0.04	1.0
<sup>3</sup> KT3	TK	90.33	821.2	55.70	52.1	0.04	1.0
<sup>4</sup> KT4	TK	89.33	812.1	99.00	92.5	0.03	0.8
<sup>5</sup> KD1	pol	106.00	963.6	122.70	114.7	0.04	1.0
<sup>6</sup> KD2	pol	1.40	12.7	0.90	0.8	0.04	1.0
<sup>7</sup> KD3	pol	3.50	31.8	1.70	1.6	0.03	0.8

The data are EC<sub>50</sub> concentrations of the respective inhibitors ( $\mu\text{M}$ ) obtained in the plaque-reduction assay and the -fold change in sensitivity in comparison with the parental virus (HSV-1 KOS). The assay method was the same as for the clinical isolates shown in Fig. 1.

<sup>1</sup> Kos 2000/4 (09.07.04) TK mutant 430–436 insert G/146 frameshift.

<sup>2</sup> Kos 2000/15 (07.06.04) TK mutant 548–553 insert C/185 frameshift.

<sup>3</sup> Kos 2000/30 (07.06.04) TK mutant 548–553 deletion C/185 frameshift.

<sup>4</sup> Kos 2000/37 (01.08.01) TK mutant 430–436 deletion G/146 frameshift (Andrei et al., 2007, 2013).

<sup>5</sup> Kos PFAr clone 1014 (19.06.02) DNA Pol mutant A719V.

<sup>6</sup> Kos PFAr clone 1034 (06.08.03) DNA Pol mutant T821M.

<sup>7</sup> Kos PFAr clone C (22.10.02) DNA Pol mutant S724N (Andrei et al., 2007, 2013).

<sup>a</sup> Not applicable.

Field HJ, Huang ML, Lay EM, Mickleburgh I, Zimmermann H, Birkmann A. Baseline sensitivity of HSV-1 and HSV-2 clinical isolates and defined acyclovir-resistant strains to the helicase-primase inhibitor pritelivir. *Antiviral Res.* 2013 Nov;100(2):297-9.



# Le BAY 57-1293 en clinique

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 16, 2014

VOL. 370 NO. 3

### Helicase–Primase Inhibitor Pritelivir for HSV-2 Infection

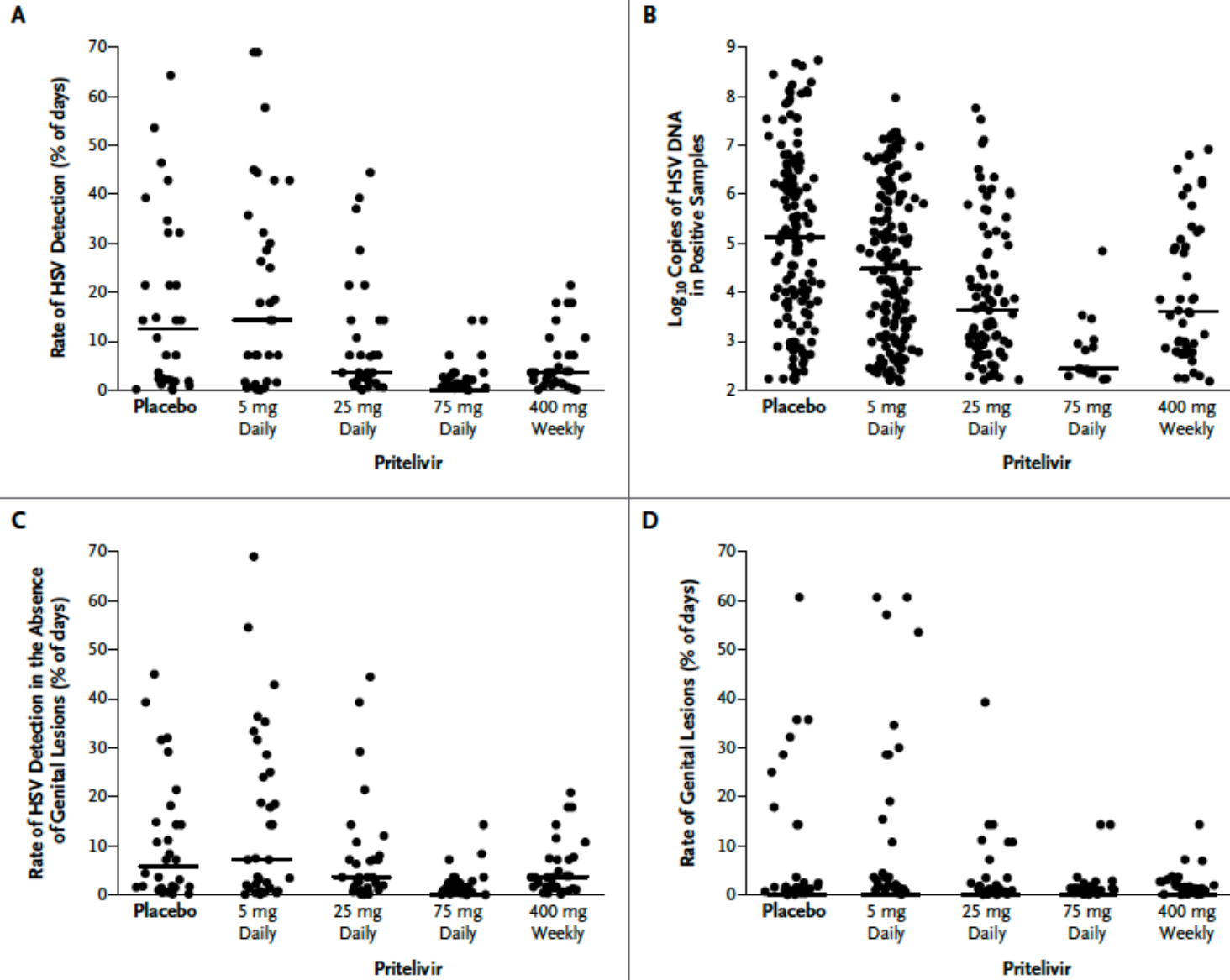
Anna Wald, M.D., M.P.H., Lawrence Corey, M.D., Burkhard Timmler, M.D., Amalia Magaret, Ph.D., Terri Warren, M.N., Stephen Tying, M.D., Ph.D., Christine Johnston, M.D., M.P.H., John Kriesel, M.D., Kenneth Fife, M.D., Ph.D., Lawrence Galitz, M.D., Susanne Stoelben, M.D., M.P.H., Meei-Li Huang, Ph.D., Stacy Selke, M.A., Hans-Peter Stobernack, D.V.M., Helga Ruebsamen-Schaeff, Ph.D., and Alexander Birkmann, Ph.D.

## Etude de phase II vs placebo

- 156 patients séropositifs HSV2 inclus avec un ATCD d'herpès génital (1 à 9 récurrences /an)
- 28 jours de traitement
- Prélèvement par écouvillonnage génital quotidien / analyse par PCR
- Prélèvement supplémentaires si lésions durant le suivi

	5mg/j	25mg/j	75mg/j	400mg/s	placebo
% d'excrétion virale	21,2%	9,2%	2,0%	5,2%	16,6%
% lésions	13,3%	4,6%	1,1%	1,3%	9,1%

# Efficacité clinique et biologique



# Effets indésirables

Event	Placebo (N=30)	Pritelivir				Total (N=155)
		5 mg Daily (N=33)	25 mg Daily (N=32)	75 mg Daily (N=29)	400 mg Weekly (N=31)	
		<i>no. of participants (%)</i>				
Any adverse event	23 (77)	27 (82)	26 (81)	27 (93)	23 (74)	103 (82)
Serious adverse events	0	0	1 (3)*	0	0	1 (1)
Adverse events leading to study discontinuation	0	1 (3)†	1 (3)‡	0	1 (3)§	3 (2)
Moderate adverse events	12 (40)	13 (39)	11 (34)	12 (41)	8 (26)	44 (35)
Severe adverse events	3 (10)	1 (3)	1 (3)	2 (7)	1 (3)	5 (4)
Common adverse events						
Headache, total	12 (40)	12 (36)	14 (44)	11 (38)	14 (45)	51 (41)
Moderate	4 (13)	6 (18)	3 (9)	4 (14)	6 (19)	19 (15)
Severe	0	0	0	0	0	0
Nausea, total	4 (13)	9 (27)	5 (16)	5 (17)	9 (29)	28 (22)
Moderate	0	4 (12)	0	0	1 (3)	5 (4)
Severe	0	0	0	0	0	0
Fatigue, total	5 (17)	4 (12)	2 (6)	5 (17)	3 (10)	14 (11)
Moderate	3 (10)	1 (3)	0	3 (10)	1 (3)	5 (4)
Severe	0	0	0	1 (3)	0	1 (<1)
Upper abdominal pain, total	3 (10)	2 (6)	4 (13)	4 (14)	2 (6)	12 (10)
Moderate	0	0	1 (3)	0	0	1 (<1)
Severe	1 (3)	0	0	0	0	1 (<1)

# Pritelivir et résistance

- Majorité des mutations de résistance décrites dans le gène de l'hélicase (*UL5*) en aval du domaine IV (Field et al. , Drug resistance updates, 2011)  
N341K, G351R, K355N/R (HSV2)
- Mutations préexistent dans des isolats de laboratoire et cliniques à une fréquence d'environ  $10^{-4}$  (Biswas et al., JAC, 2007)
- Elles confèrent un haut niveau de résistance
- Parfois, mutations localisées dans le gène de la primase (*UL52*) en position A899 (HSV1) ou A905 (HSV2)

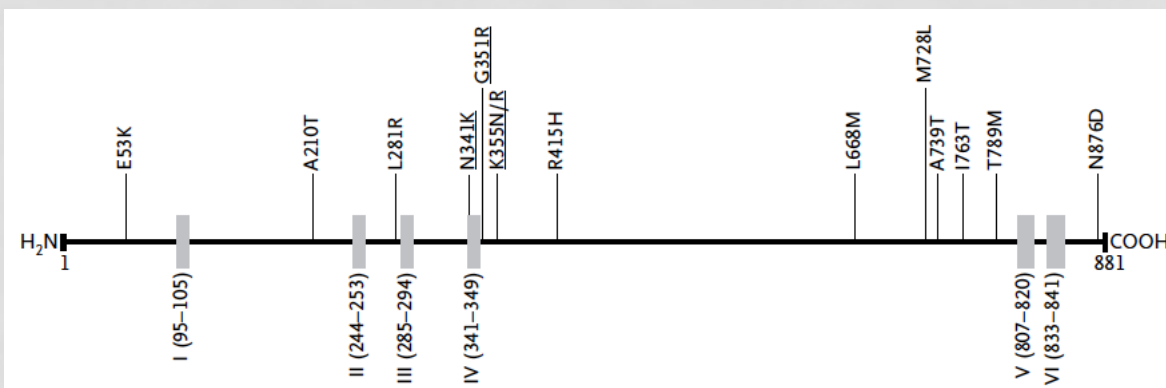
# Résistance au Pritelivir en pratique

- Huang, M.L. et al. No emergence of resistance under treatment with the novel HSV inhibitor AIC316 in persons with genital herpes. In: 51st ICAAC, Chicago, IL, USA. 2011

Mais:

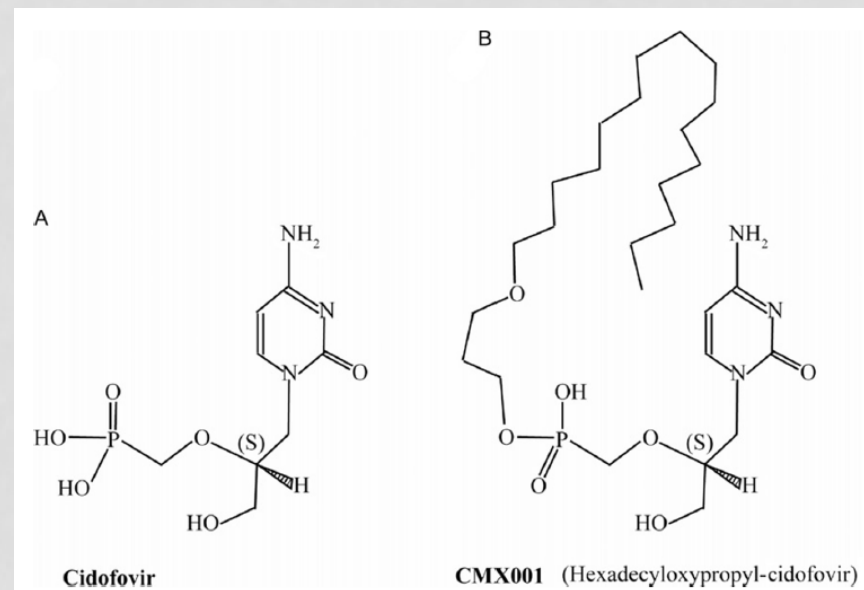
- Population de l'essai = immunocompétents
- Émergence de R aux analogues de nucléosides = ID

- Burrel S, Rouard C, Boutolleau D. Helicase–Primase Inhibitor Pritelivir for HSV-2 Infection; N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1663-4.
  - Etude de 36 isolats d'HSV2 ACV-S and 6 ACV-R
  - Pas de mutation de R préexistante / description de polymorphismes



# Inhibiteurs de la polymérase indépendants de la thymidine kinase

- Développement de molécules dérivées d'analogues nucléotidiques
- Prodrogue du CDV = CMX001
- Biodisponibilité P.O.
- Testé actuellement pour le ttt d'infection à CMV
- Intérêt pour la prise en charge d'isolats résistants



# VACCINS HSV:

MYTHE OU RÉALITÉ?



# Intérêt d'un vaccin HSV

- Problème de santé publique +++
- Infections fréquentes et invalidantes
- Morbidité et mortalité de certaines formes d'infections herpétiques
- RI insuffisante pour prévenir les réactivations:
  - échappement par « camouflage » et « sabotage » des défenses antivirales
  - => Difficultés de développer un vaccin efficace

# Principaux objectifs d'une vaccination HSV

- interdire l'entrée au ganglion sensitif, évitant la latence, et ainsi les récurrences
- réduire l'expression clinique des primo-infections, voire des récurrences, par protection au niveau des muqueuses
- réduire la transmission au niveau de la population par «immunisation universelle »
- enfin, chez les personnes déjà infectées et souffrant de récurrences génitales, une « vaccination thérapeutique » visant à réduire la fréquence et/ou l'intensité des récurrences.

# Approches vaccinales

- Vaccination prophylactique: prévenir l'infection chez les patients séronégatifs

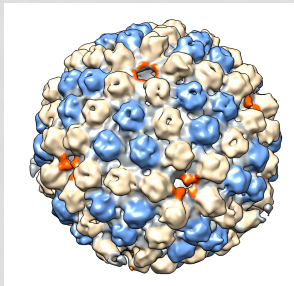
versus

- Vaccination thérapeutique: améliorer les symptômes et diminuer les récurrences chez les patients séropositifs

=> stratégies de développement vraisemblablement différentes à mettre en œuvre car mise en jeu de différents acteurs du système immunitaire

# Stratégies vaccinales

Vaccins virus



Vivant atténué

Inactivé

Vaccins ADN



Vaccins protéiques



Peptidique

Sous-unitaire

# Etudes précliniques sur modèles animaux

- Nombreux candidats testés: protéines recombinantes, ADN, virus vivants atténués, virus déficient pour la réplication...
- Résultats: réduction de la mortalité et de la sévérité des lésions, de la durée de la réplication, des récurrences et des réactivations
- Cependant aucun n'a permis d'obtenir une protection complète contre la réplication au site de l'infection, contre la migration vers les sites de latence ou contre les réactivations
- Seuls quelques candidats ont été retenus pour des essais cliniques

# Essais cliniques: vaccins prophylactiques

Vaccin	Essai	Résultats
<p>gD2, gB2 avec adjuvant MF-59</p> <p>(Langenberg et al., Ann Intern Med, 1995, Corey et al., JAMA, 1999)</p>	<p>Phase III, partenaire séronégatif HSV2 de couple heterosexuel sérodiscordant</p>	<p>Forte réponse AC et LT CD4+ mais sans protection contre infection HSV2 (seroconversion)</p>
<p>gD2 avec adjuvant MPL + alum</p> <p>(Stranberry et al., NEJM, 2002)</p>	<p>Phase III, partenaire séronégatif HSV2 de couple heterosexuel sérodiscordant</p>	<p>Efficacité chez les femmes doublement séronégatives HSV1 et 2 mais pas chez les femmes et hommes séropositif HSV1</p>
<p>gD2 avec adjuvant MPL + alum</p> <p>(Belshe et al., NEJM, 2012)</p>	<p>Phase III, &gt; 8000 femmes séronégatives HSV 1 et 2</p>	<p>efficacité contre l'herpès génital : 58% HSV1, 20% HSV2</p> <p>efficacité contre infection à HSV1: 35%</p> <p>HSV2 : non démontré</p>

# Essais cliniques: vaccins thérapeutiques

Vaccin	Essai	Résultats
gD2 avec adjuvant MPL + alum  (Straus et al., Lancet 1994)	Phase II, 4-14 récurrences génétales symptomatiques HSV2 par an	Titres AC anti-gD2 et AC neutralisants boostés et réduction fréquence des récurrences
gD2/gB2 avec adjuvant MF59  (Straus et al., JID1997)	Phase II, 4-14 récurrences génétales symptomatiques HSV2 par an (doses + faibles)	Titres AC neutralisants boostés. Réduction sévérité, durée et délai avant 1 <sup>ère</sup> récurrence mais pas la fréquence des récurrences
ICP10 $\Delta$ PK replication competent virus (del UL39)  (Casanova et al., Cutis 2002)	Phase I/II, 32 patients $\geq$ 5 récurrences /an	Pas d'évaluation de l'immunogénicité Réduction significative du nombre de récurrence chez 30% patients
Délétion gH virus vivant (1 seul cycle de réplication)  (de Bruyn et al., Vaccine 2006)	Phase II, $\geq$ 6 récurrences /an	Pas de boost AC neutralisants Pas de bénéfice en fréquence , durée, sévérité ou délai avant 1 <sup>ère</sup> récurrence

# Nouvelles approches

- Développement de stratégies permettant de bloquer l'échappement immunitaire des HSV:
  - Administration de chimiokines localement (CXCL9 et CXCL10) pour attirer les LT CD8+ au niveau des sites de récurrence et ↗ l'immunité cellulaire locale (Shin H, Iwasaki A. Nature. 2012 Nov 15;491(7424):463-7.)
  - Induction AC anti-gC (permet bloquer action inhibitrice gC vis à vis du complément (liaison gC-C3b): boost AC neutralisants HSV1 et 2 et réduction nb d'infections génitales à HSV2 chez cochons d'Inde séropositifs HSV1 avec vaccin gC2+gD2 +adjuvant (Awasthi S et al., J Virol. 2014 Feb;88(4):2000-10.)
  - Adjonction de puissant immunostimulant tel ICP4 à un vaccin sous-unitaire gD2 (Gen-003): réduction du nb de récurrence et d'excrétion virale génitale chez le cochon d'Inde (Skoberne M et al. J Virol. 2013 Apr;87(7):3930-42.)



# Essais cliniques en cours

Vaccin	Essai	Résultats
gD2-ICP4 avec adjuvant M2 Matrix®	Phase I/II, 3-9 récurrences génitales symptomatiques HSV2 par an	Terminée, NCT01667341 Non publiée
HerpV, HSP-70 + 32 HSV peptides avec adjuvant QS-31	Phase II, 1-9 récurrences génitales symptomatiques HSV2 par an	En cours, NCT01687595 Inclusion terminée
Vaccin ADN plasmidique avec adjuvant Vaxfectin®	Phase I/II, 2-9 récurrences génitales symptomatiques HSV2 par an	En cours, NCT02030301 Date de clôture estimée: Dec 2015
HSV529 virus (déficient pour la réplication par délétion UL5 et UL29)	Phase I/II, HSV1, HSV2 ou naïf	En cours, NCT01915212 Date de clôture estimée: Oct 2016

# Principaux obstacles au développement d'un vaccin HSV

- HSV1 + HSV2
- Physiopathologie:
  - Durée incubation très courte avec absence de phase virémique
  - Échappement naturel au système immunitaire par de nombreuses voies
- Modèles animaux imparfaits: pas de récurrence chez souris / absence de réactifs disponibles pour mesurer réponse T chez cochon d'Inde

Merci de votre attention

# Combinaison d'ACV et d'AIS

- Postulat:
  - signes réactivation ⇔ inflammatoires
  - antiviral sans action sur la réponse inflammatoire
- 1<sup>ers</sup> essais: 5% ACV + 1% hydroxycortisone (=ME609) testé en modèle murin
- Essais cliniques chez l'homme en 2002: prometteurs
- Large essai sur 2437 patients avec un herpes labial en 2011 (Sailer, Spruance, & Hull, Virus Adaptation and Treatment, 3, 1–6. 2011):
  - 1443 ont débuté le ttt dès les 1<sup>ers</sup> symptômes:

	ACV-HC	ACV	placebo
efficacité	42%	35%	26%
Cicatrisation (j)	5,7	5,9	6,5

- Disponible commercialement aux USA depuis 2010 (Zovirax duo): CI pour les immunodéprimés