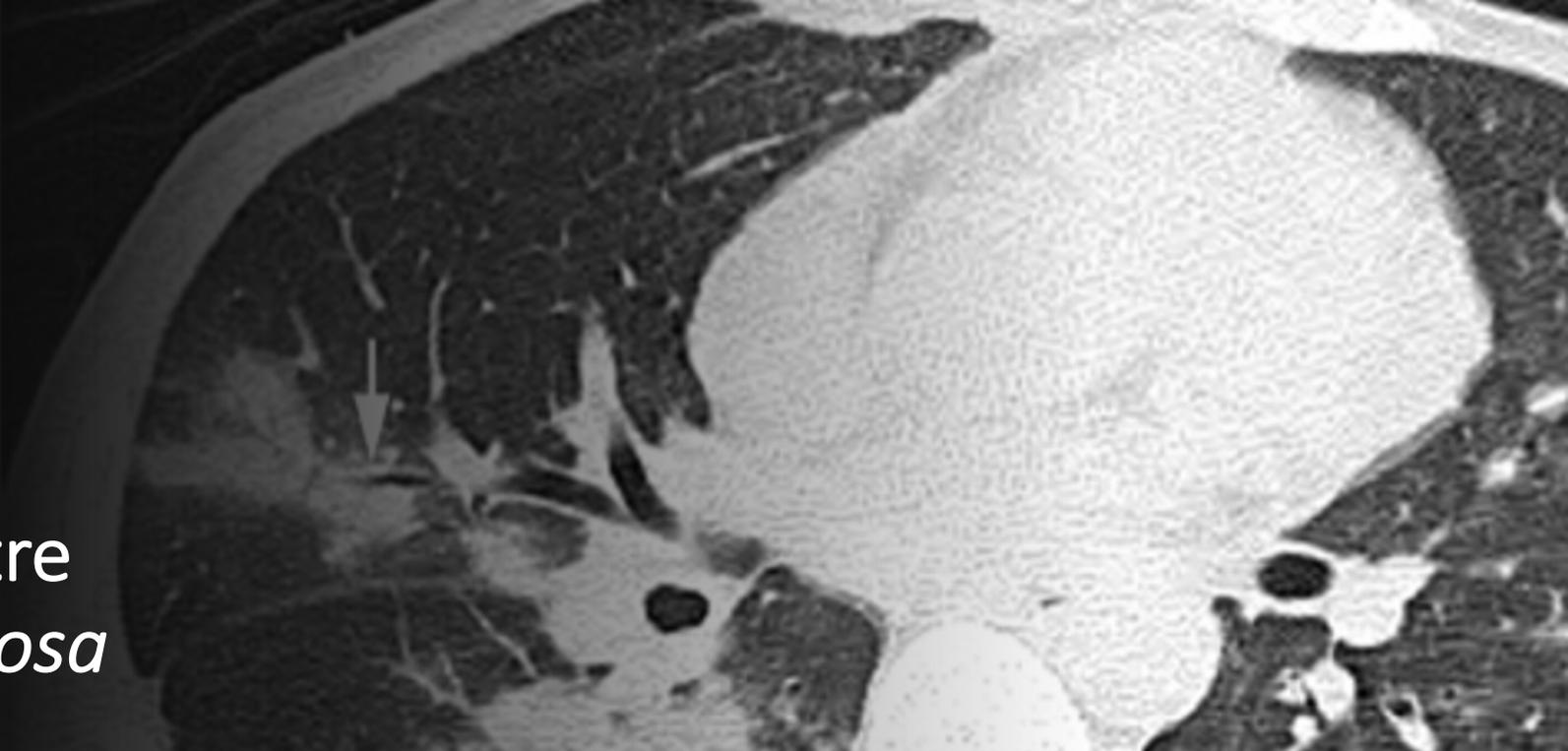


Candidat vaccinal contre *Pseudomonas aeruginosa*

Dr. Emmanuel FAURE

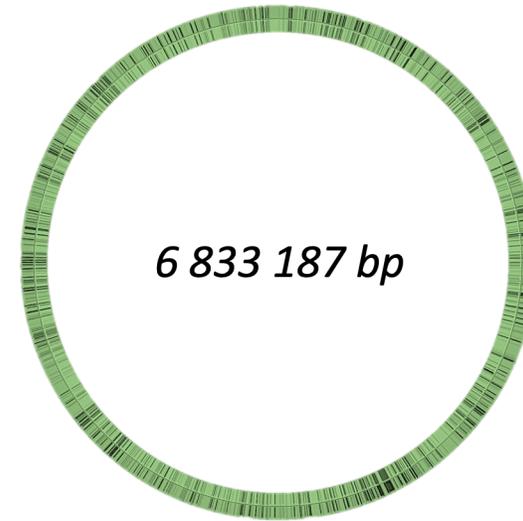
Service Universitaire de maladies infectieuses – CHU de LILLE
U1019 Centre infection & immunité de Lille – Equipe Opinfield



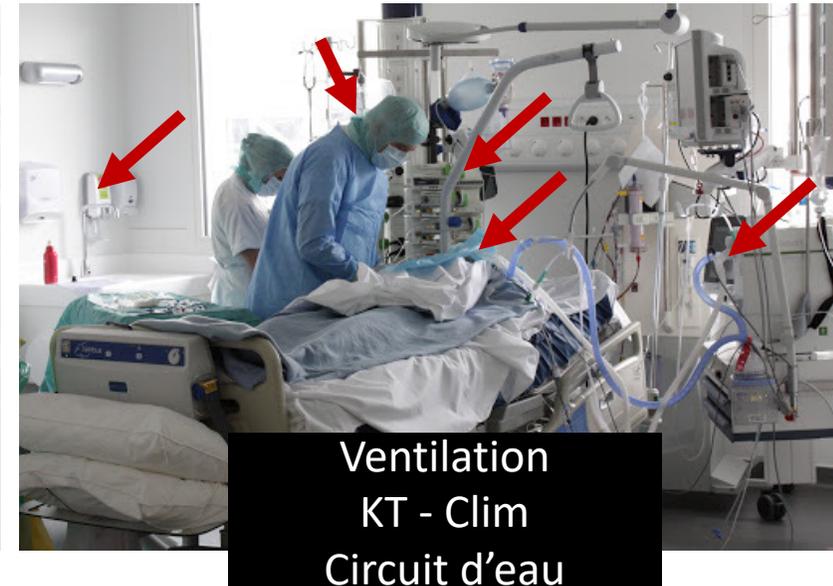
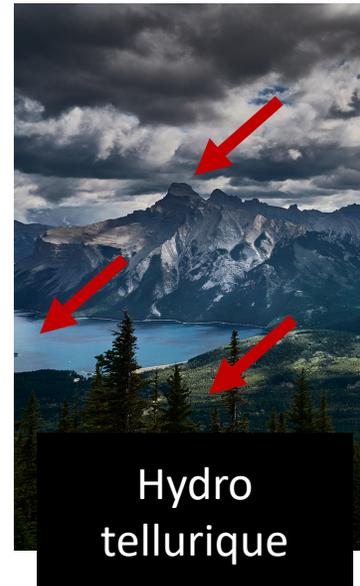
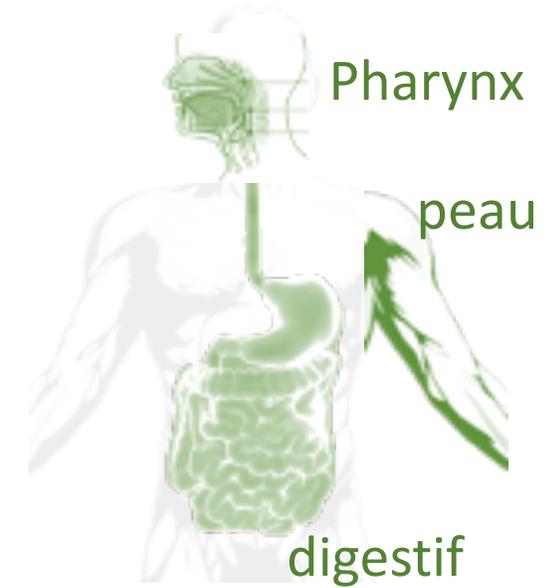
POURQUOI UN VACCIN ?

Pseudomonas aeruginosa
ubiquitaire, versatile,
adaptatif

- Un des plus grands génomes bactériens
- Voies de régulations complexes
- Colonisation permanente et transitoire
- Environnement

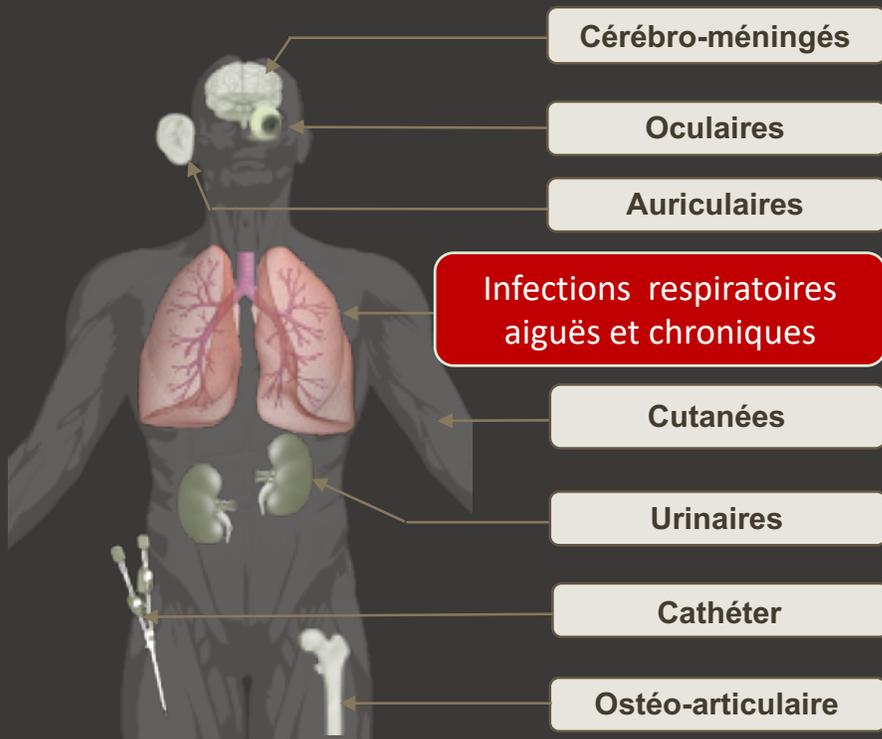


Weigand et al, PNAS 2012



POURQUOI UN VACCIN ?

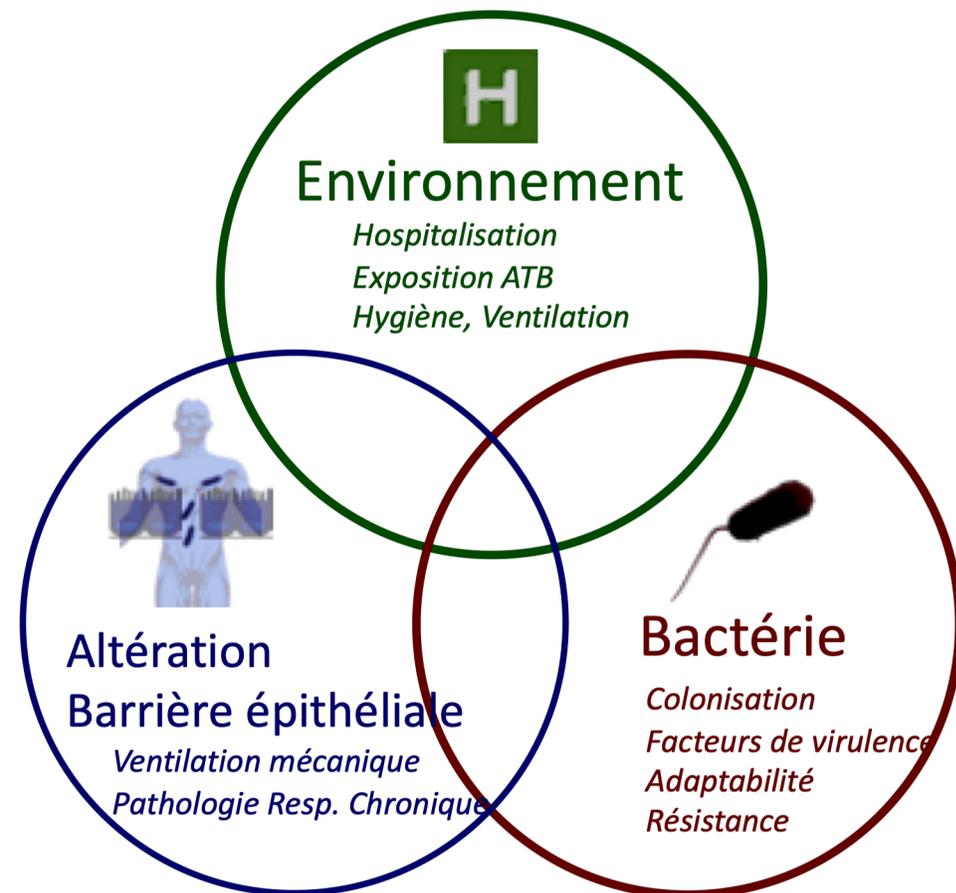
P. aeruginosa : pathogène respiratoire opportuniste
Fréquent



2^e Pneumonie Nosocomiale
2^e Cause VAP
17,2% Réa France 2022
Mortalité CF/nCFB/BPCO

3^e LAS

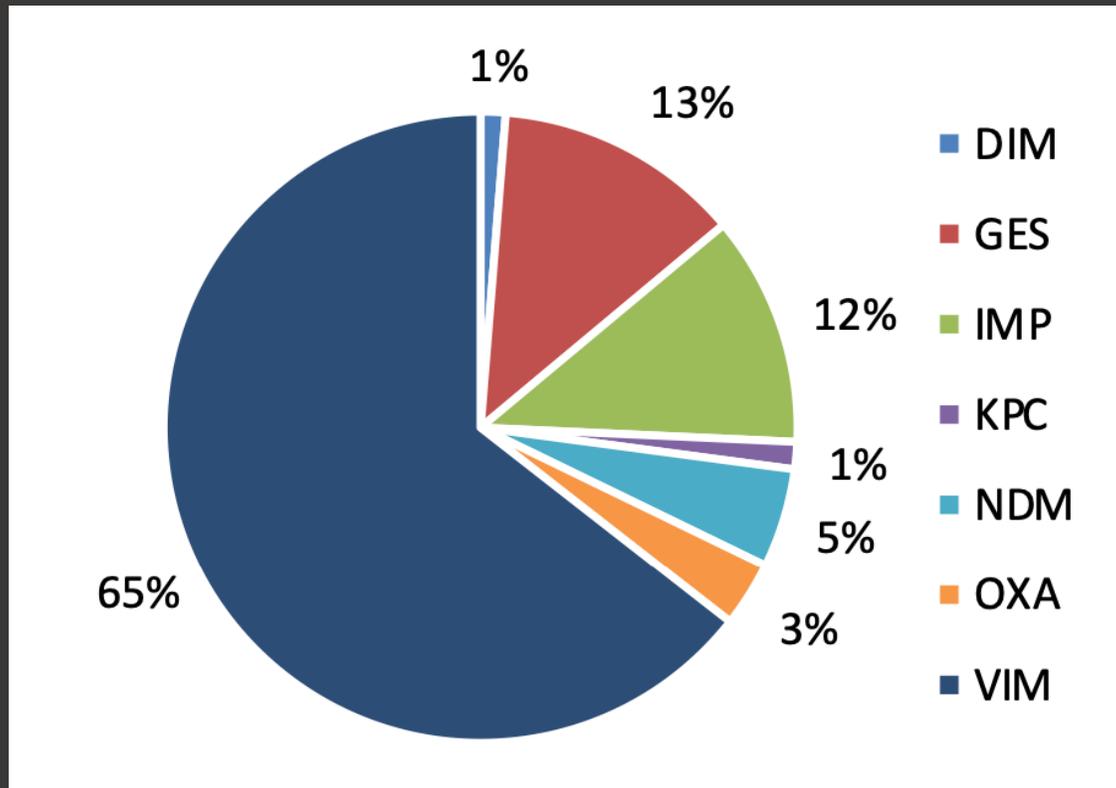
Relation hôte pathogène



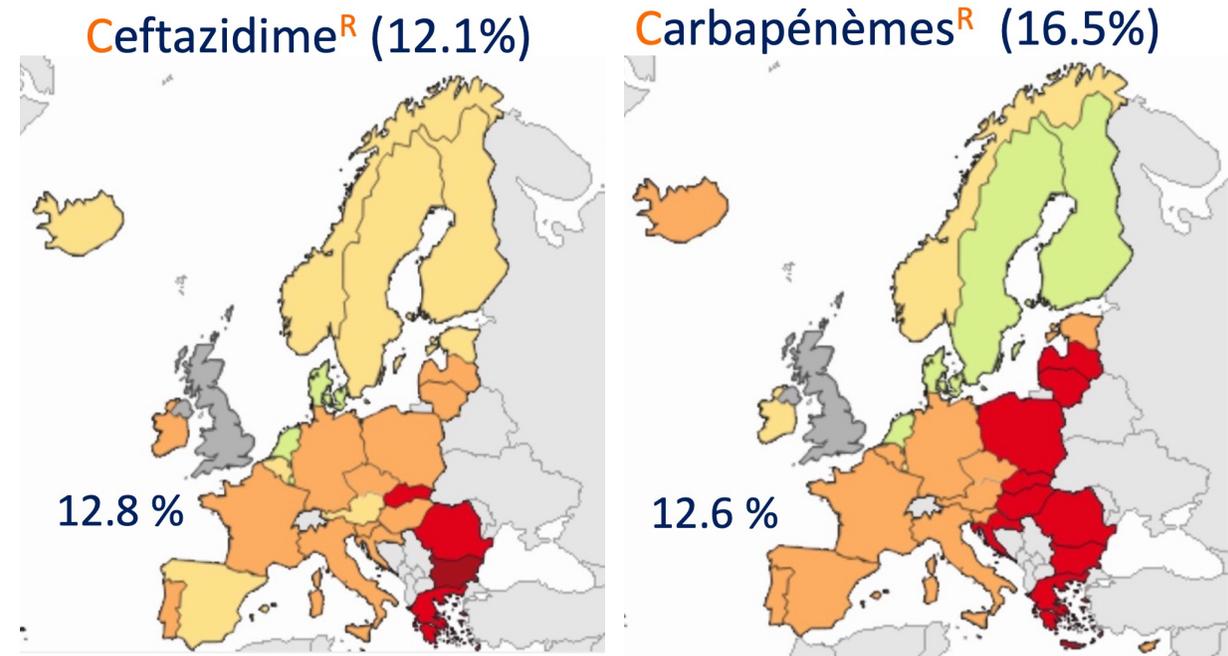
POURQUOI UN VACCIN ?

P. aeruginosa : pathogène opportuniste **Résistant**

Carbapénémases identifiées en 2020



Souches Résistantes en 2018 N= 3754

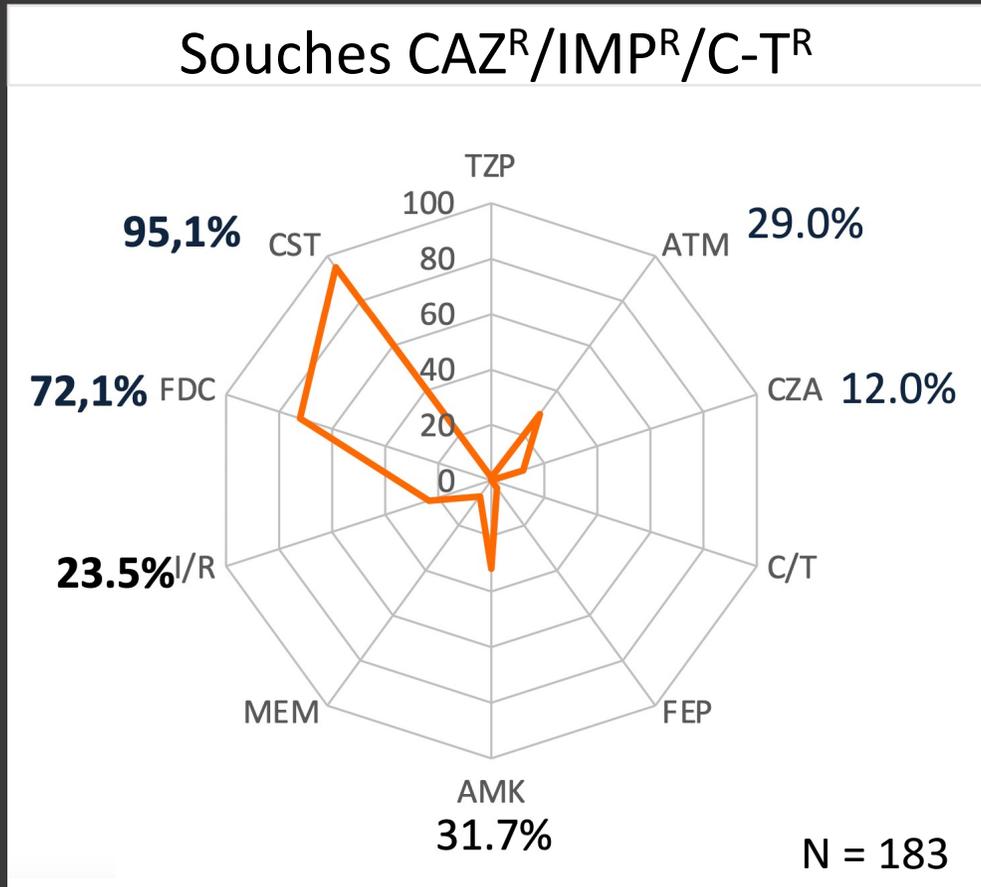


Souches de réanmlation en France 2020:

- *n*= 47 958 souches
- **CAZ_R = 18.2%**
- **IMP_R = 19.0%**
- **MER_R = 17.3%**

POURQUOI UN VACCIN ?

P. aeruginosa : pathogène opportuniste **Résistant et adaptatif**



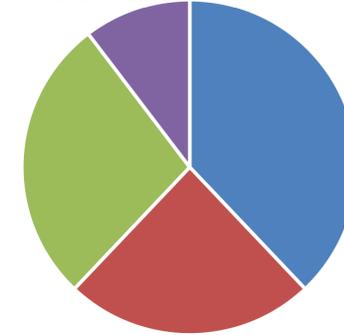
Souches CEFIDEROCOL-Résistantes

MBLs + BLSE (n=7)

- 1 NDM-1 + VEB-1a
- 1 VIM-2 + VEB-1a, 1 VIM-2 + GES-1
- 3 OXA-677 + VEB-1a
- 1 VIM-4 + OXA-641

MBLs (n=17)

- 7 NDM-1
- 4 IMP-13
- 2 NDM-1 + VIM-4
- 1 VIM-2 + KPC-2
- 2 VIM-1
- 1 IMP-39



Mécanismes intrinsèques (n=11)
PDC variants

BLSEs (n=16)

n= 51 souches
CMI de 4 à >32 mg/L

- 1 GES-1, 1 GES-9, 6 VEB-1a, 1 OXA-35
- 1 PME, 1 OXA-variant, 3 OXA-19, 2 PER-1

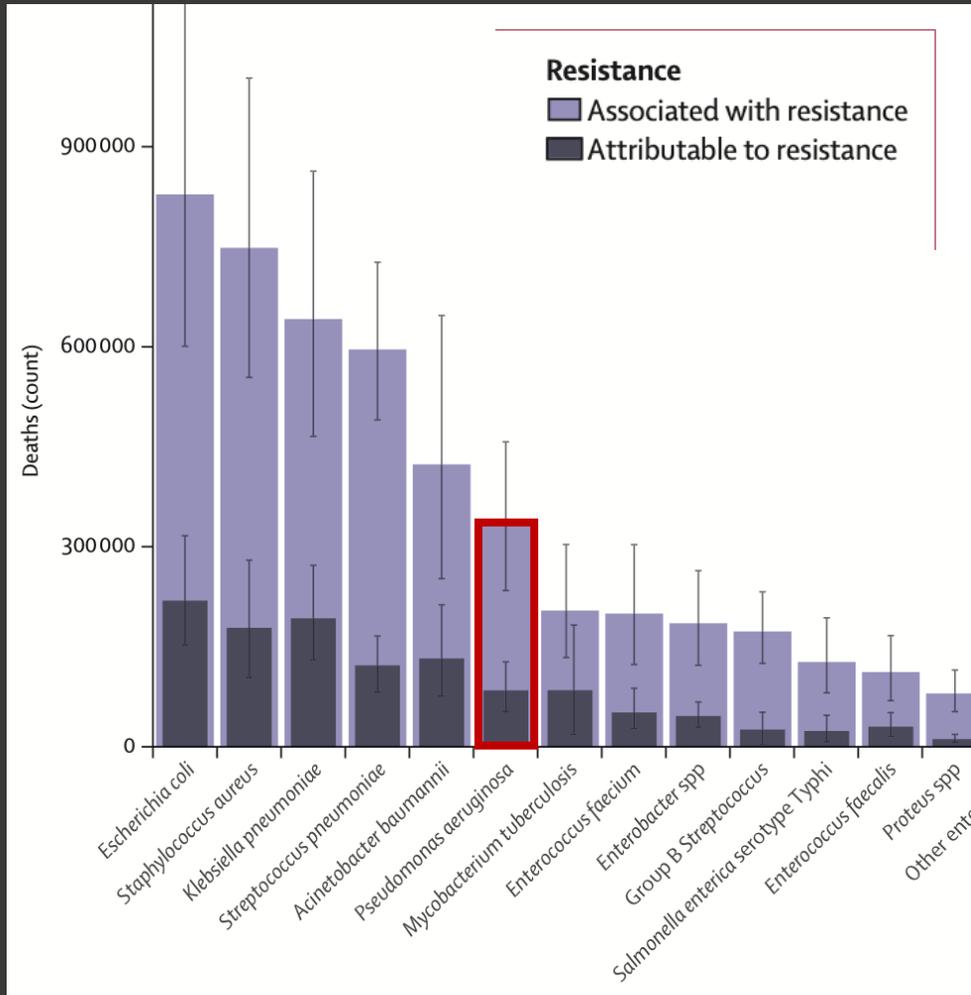
Cefiderocol Activity Against Clinical *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Exhibiting Ceftolozane-Tazobactam Resistance

Patricia J. Simmer,¹ Stephan Beisken,² Yehudit Bergman,¹ Andreas E. Posch,² Sara E. Cosgrove,³ and Pranita D. Tamma⁴

¹Department of Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA, ²Ares Genetics, Vienna, Austria, ³Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA, and ⁴Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

POURQUOI UN VACCIN ?

P. aeruginosa : pathogène opportuniste **mortel**



Murray et al, Lancet, 2022

Infections respiratoires

Total

??

Bactéries

6^e ILAS

Respiratoires

5 – 6%

16,7%

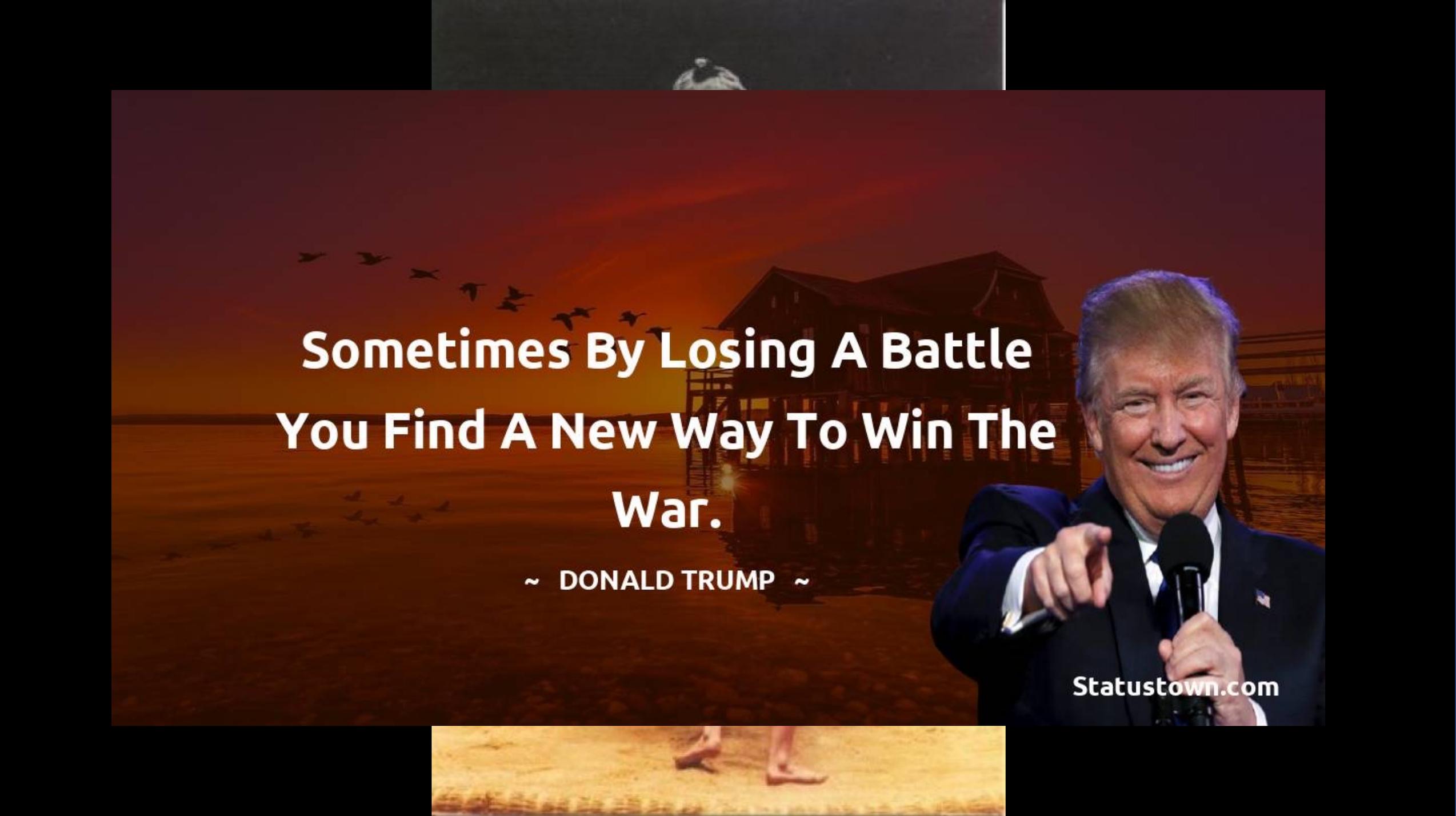
Mortalité

31-

38%

Weiner et al, 2016, Morissey et al, 2016, El sohl et al, 2012, Ruiz et al, 1999





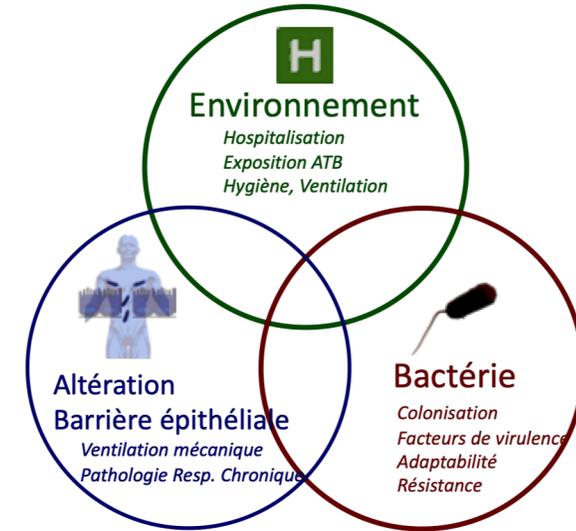
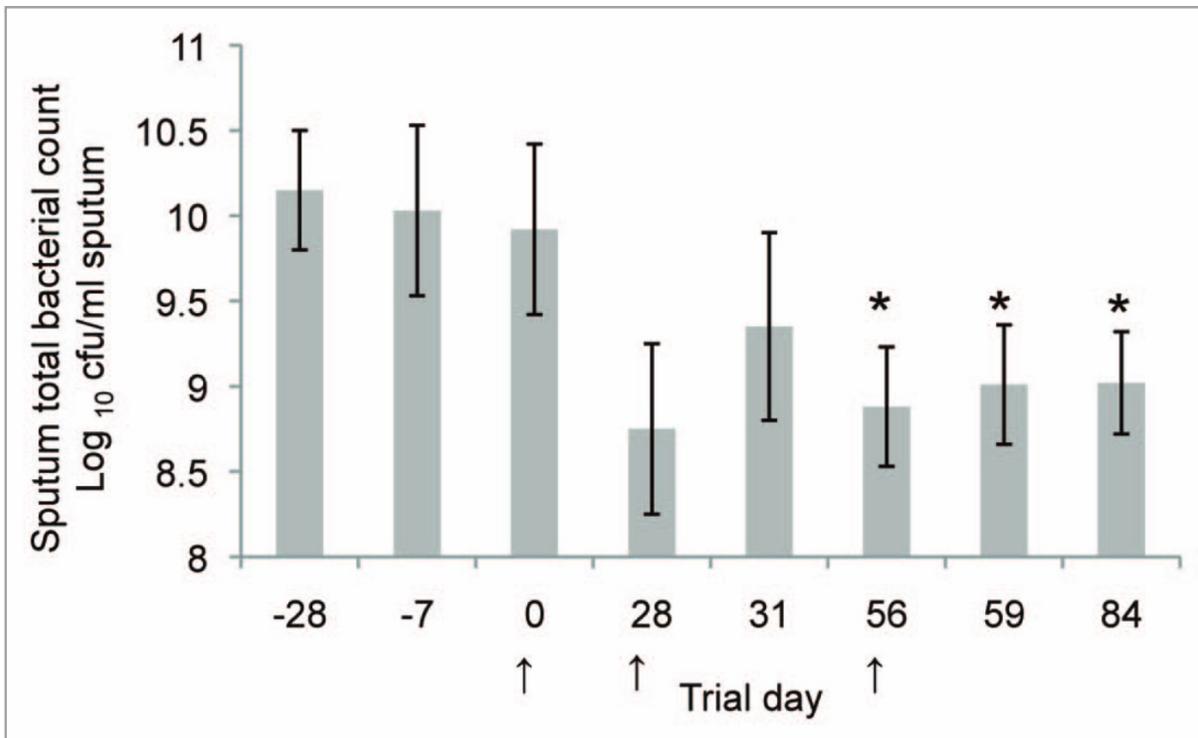
**Sometimes By Losing A Battle
You Find A New Way To Win The
War.**

~ DONALD TRUMP ~

Statustown.com

Premier candidat Vaccinal contre *Pseudomonas aeruginosa*

Safety and Immunogenicity of an Oral Inactivated Whole-Cell *Pseudomonas aeruginosa* Vaccine Administered to Healthy Human Subjects



Immunoglobulin class	Whole-cell extract % (n)	OprF % (n)	OprI % (n)
IgA	29 (7)	46 (11)	21 (5)
IgM	25 (6)	25 (6)	17 (4)
IgG	33 (8)	4 (1)	33 (8)

Vaccin contre *Pseudomonas aeruginosa* : Beaucoup de candidats .. Pas de développement

Essai de Phase II & III

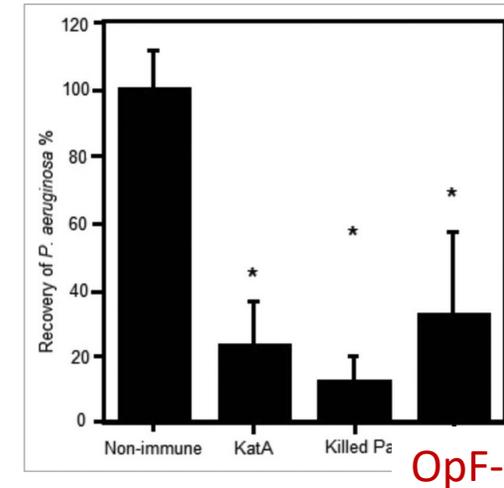
- IC43 : OprF/I : 2 doses J0-J7
 - PAVM : pas de différence
 - PAVM : pas de différence

Nombreuses mutation OprF/I décrites

Rello et al 2017, CCM

Aldbrech et al, 2020, CCM

Bukari et al, 2020



Grinwood et al, 2007

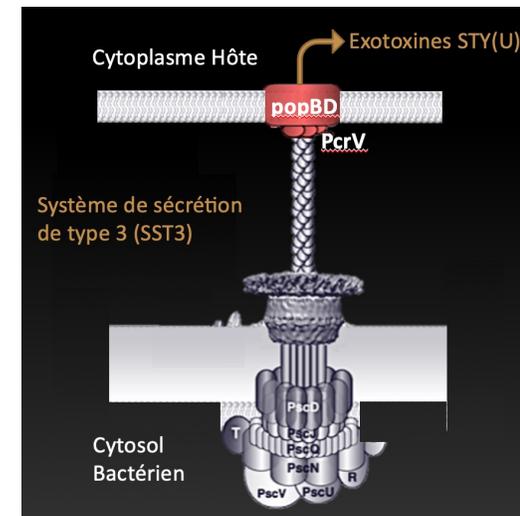
Essais *in vitro* et *in vivo* :

- PMA-FLA : pas de développement
- Alginate-OMV : Pas de développement
- **PGLA-popB-pcrH : en cours (J0-J7-J14)**

Campodonico et al 2012, IAI

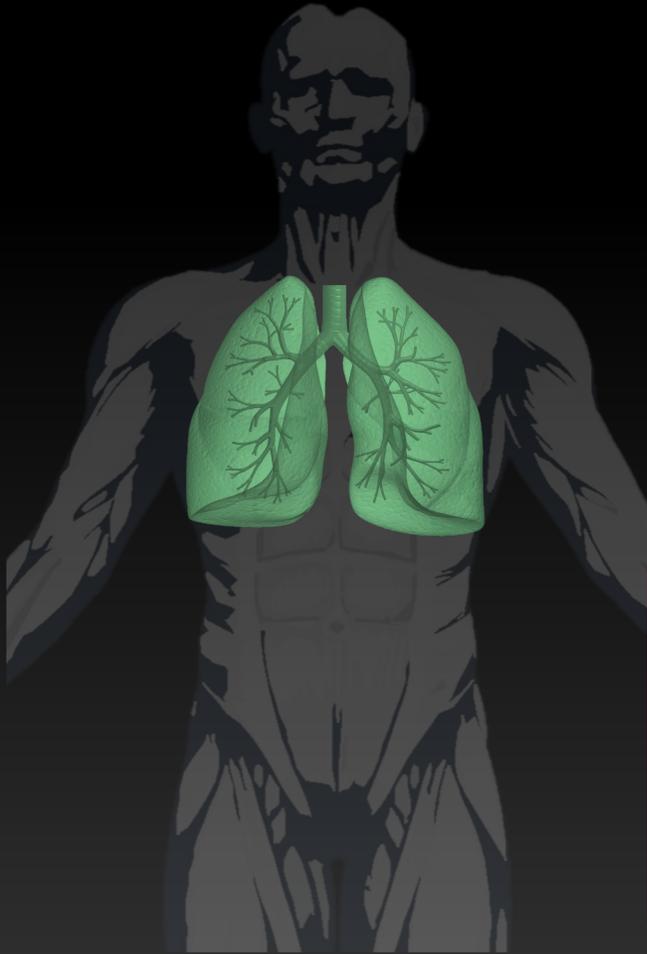
Farjah et al 2014, Ata Ph. Scand

Schaeffers et al 2018, Vaccine



Modifié Hauser et al, 2009

La voie RetS/GacS : Adaptabilité et versatilité



Infection aiguë : PAVM

Mortalité : 18%

Récurrence : 30-40%

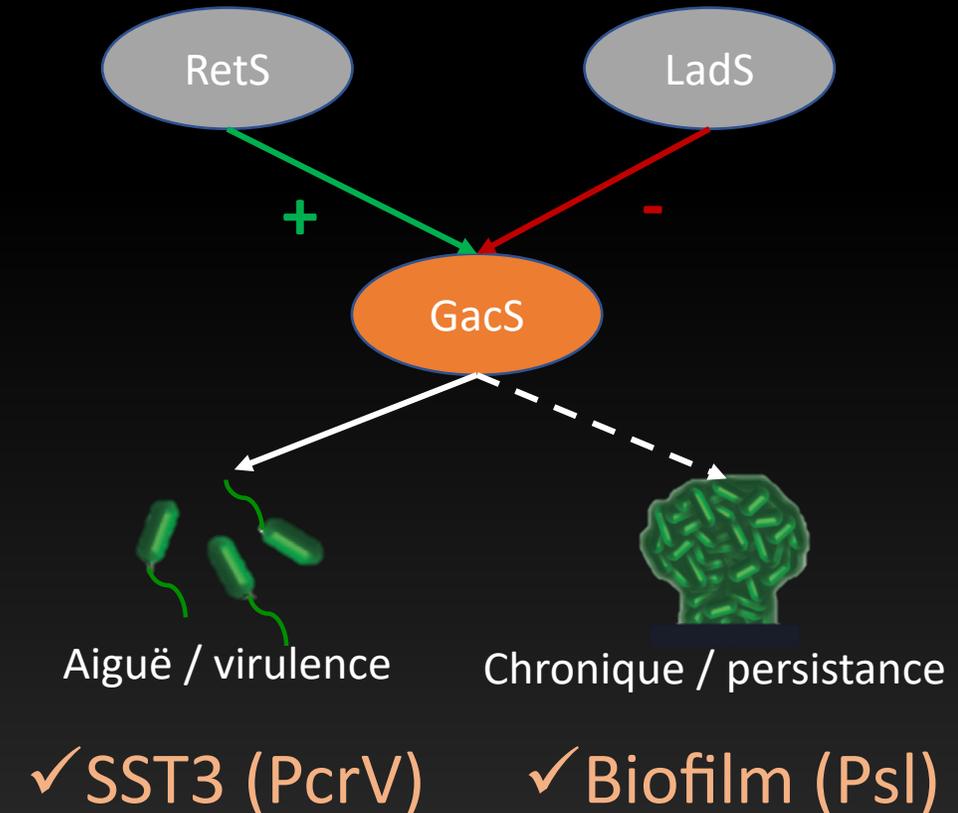
Souche : 85% identique

Infection chronique

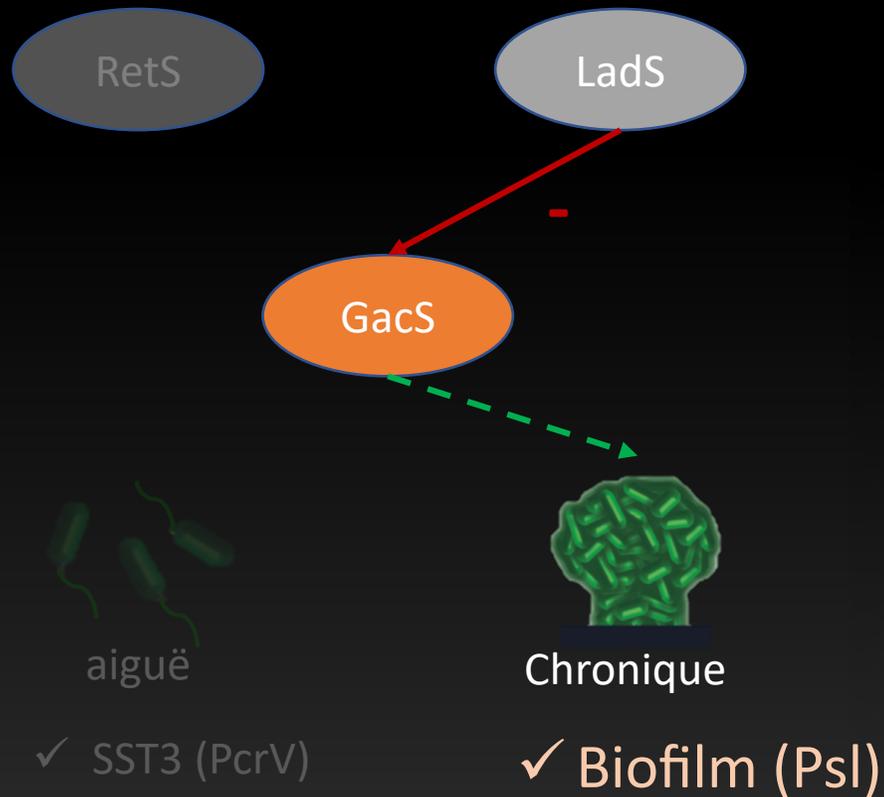
Mucoviscidose

Colonisation : adolescence

**Souche : suivi longitudinal :
persistance même souche**



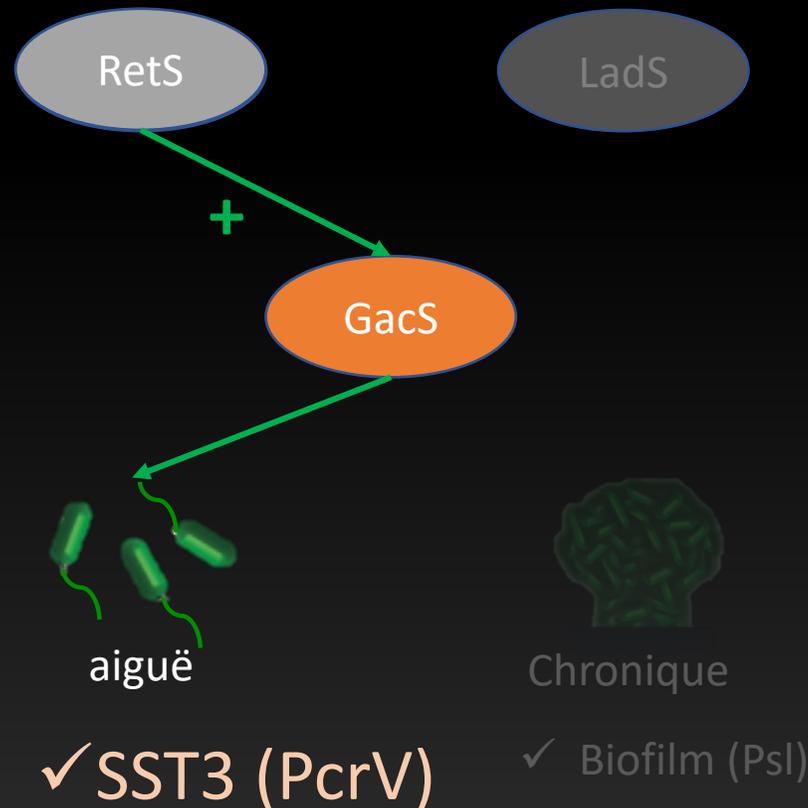
Adaptabilité et versatilité : Mécanismes de persistance



Cas 1 : Souche Hyper-Persistante

- **Mutation RetS**
- Hyperproduction Biofilm
- Infection respiratoire chronique
- Souche patient Mucoviscidose

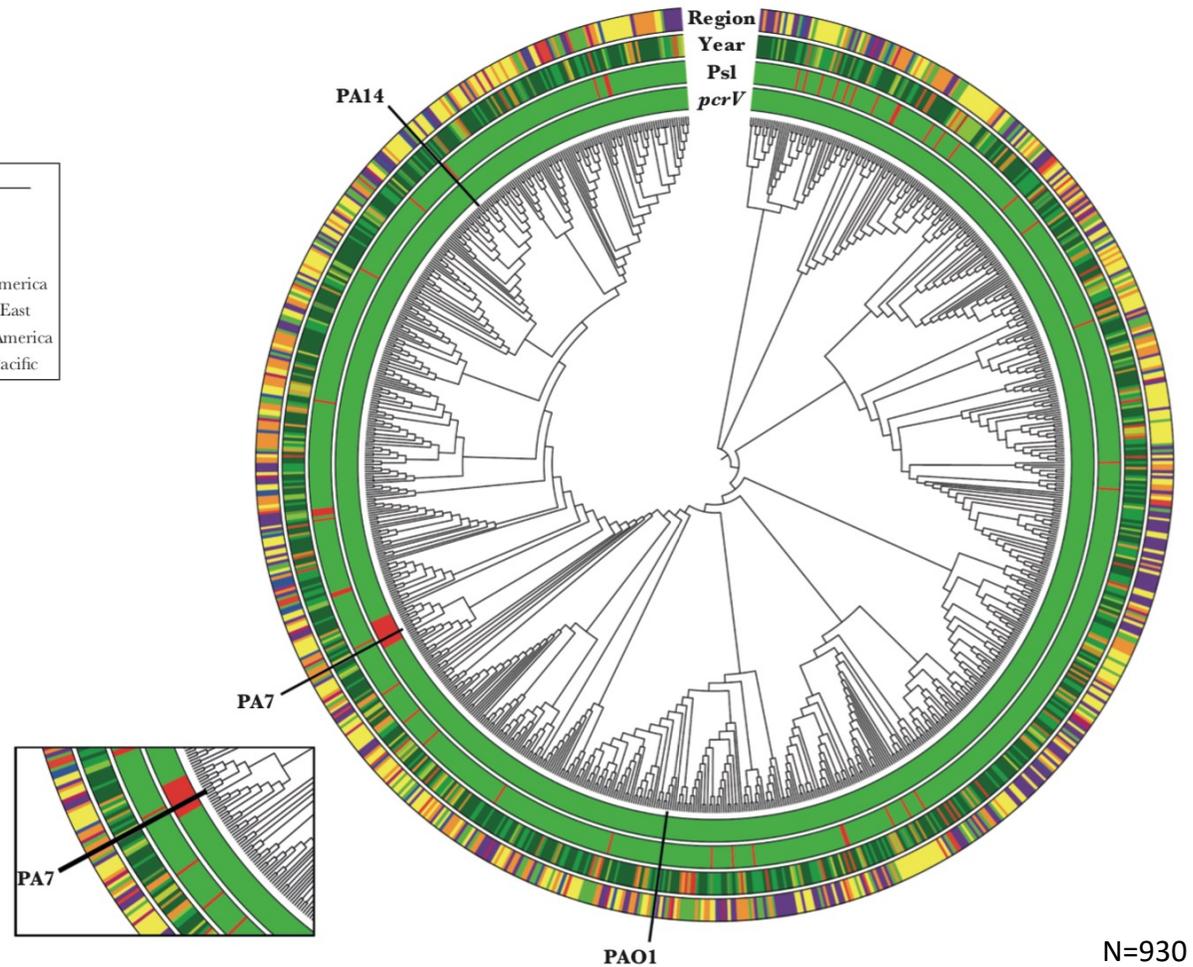
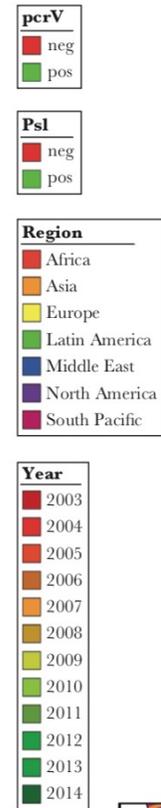
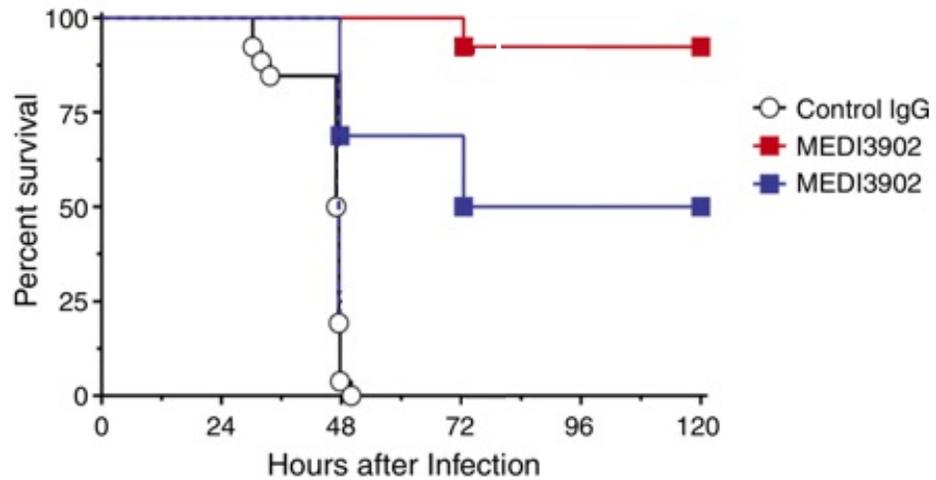
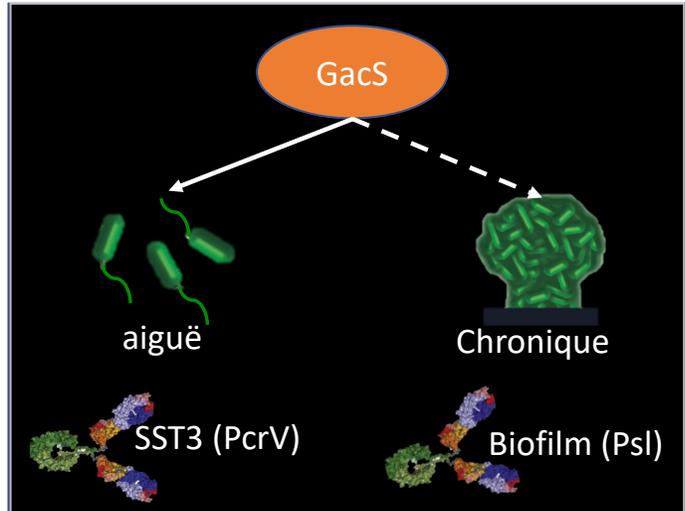
Adaptabilité et versatilité : Mécanisme de virulence



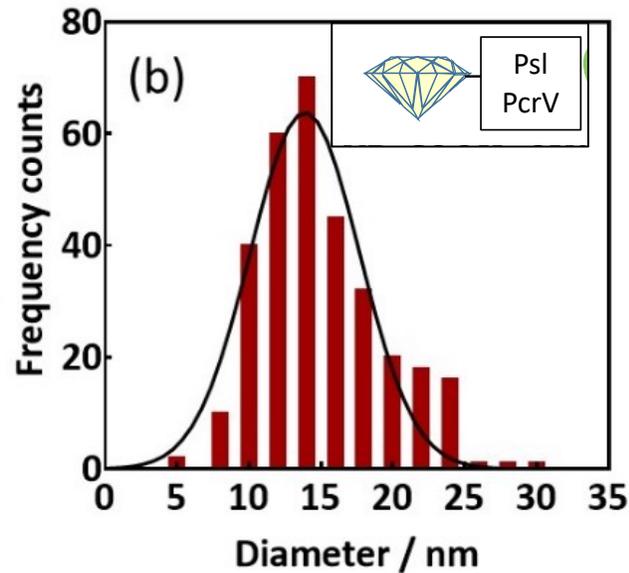
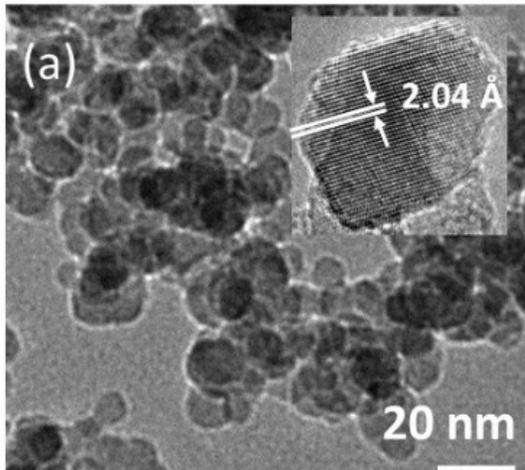
Cas 2 : Souche Hyper-Toxique

- Mutation LadS
- Hyper-Cytotoxique
- Infection aiguë/exacerbation
- Pneumonie nécrosante (PA14)

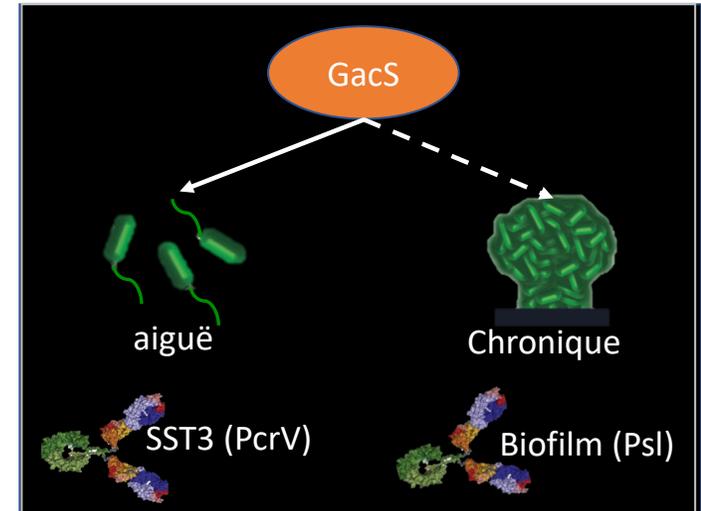
Anticorps multispecific anti-PcrV et anti-Psl: MEDI3902



DIAM-Vaccine : Candidat Vaccinal contre *Pseudomonas aeruginosa* bispécifique (PcrV & Psl) couplé aux nanodiamants



Amélioration Phagocytose
Modification réponse immune et présentation antigène
Customizable



Vaccin conjugué

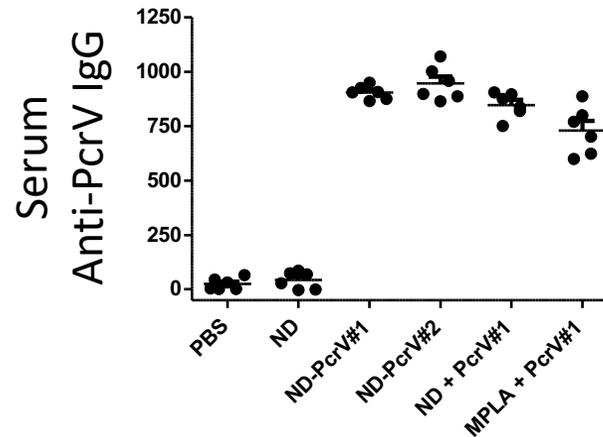
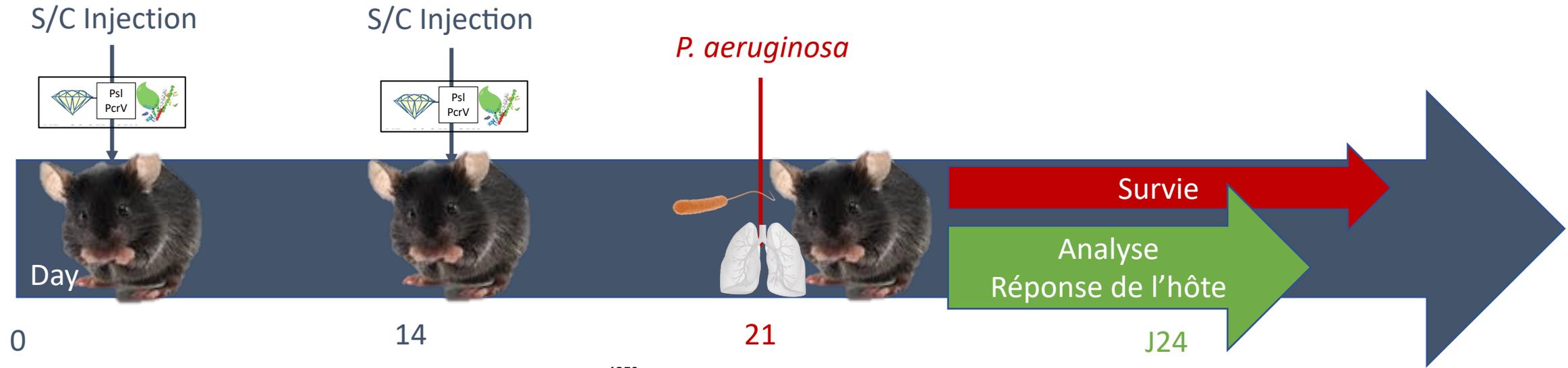


Protéine PrCV
 Production *E. coli*



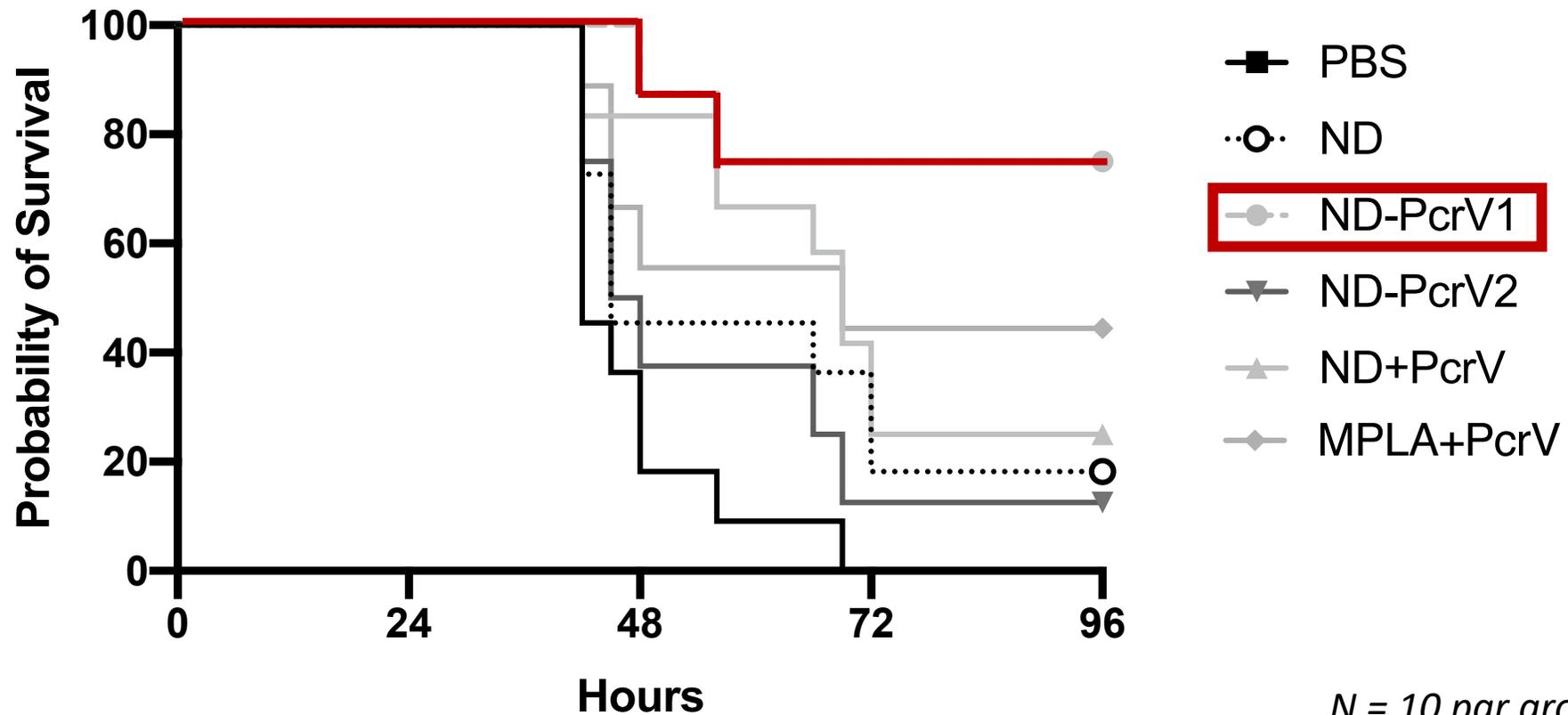
Sucre Psl
 Production Biochimie

Modèles de survie et d'infection respiratoire aiguë à *Pseudomonas aeruginosa* après immunisation avec ND-PcrV



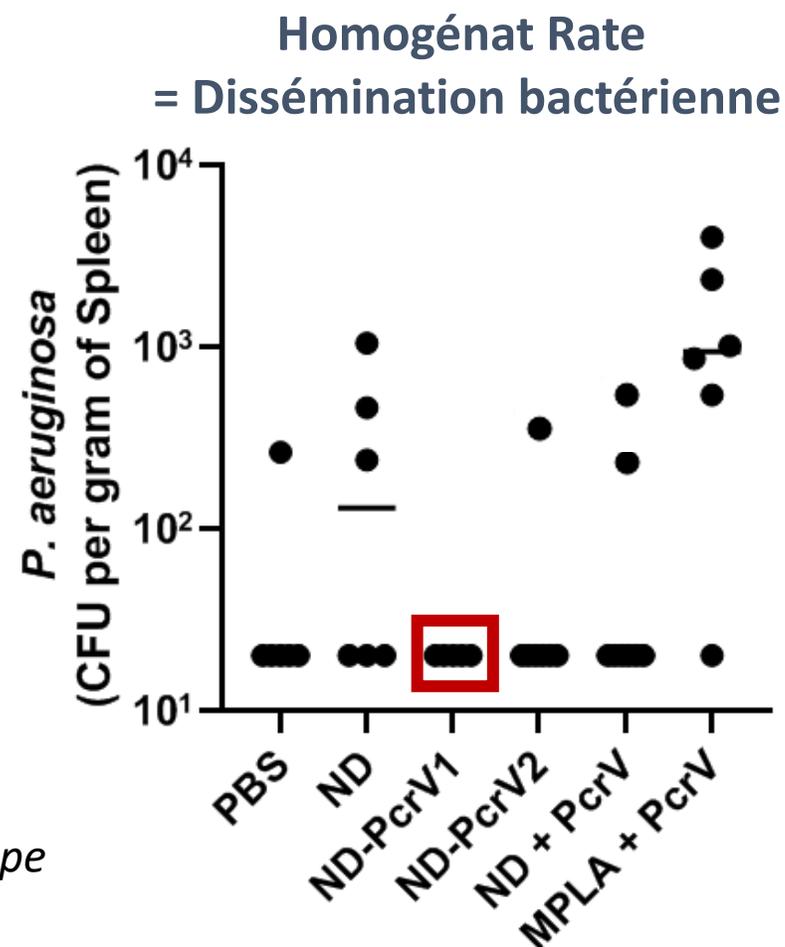
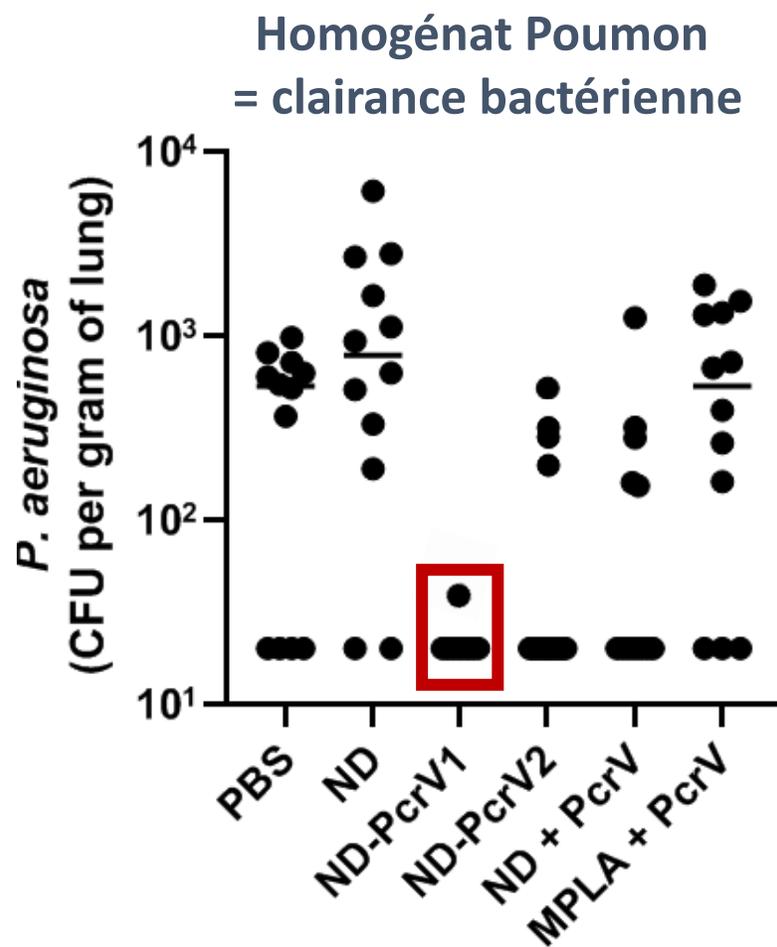
Analyse Post infection
Compte bactérien Rate, Poumon, BAL
Anticorps anti PsL et Anti PcrV
Recrutement cellulaires
Histologie

Modèles de survie après pneumonie létale à *Pseudomonas aeruginosa* après immunisation avec ND-PcrV



N = 10 par groupe

Modèles de pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa*, après immunisation avec ND-PcrV



N = 6-8 par groupe

PERSPECTIVES FUTURES :

Candidat vaccinal contre *P. aeruginosa*



ND-Psl ?
Mix ND-PcrV & ND-Psl



Effet In vitro ?

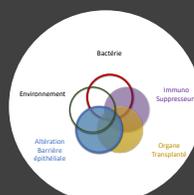
- Phagocytose
- Présentation Ag



Effet sur les pneumonies chroniques ?



Biodistribution des ND
PK/PD



Effet Adjuvant ND ?

Induction réponse innée, Cytokine



Schéma vaccinal idéal ?

MERCI DE VOTRE ATTENTION, QUESTIONS ??



Philippe Gosset
U1019 - CIIL



Sabine Szunerits
UMR8520 - IEMN

ND



Eric Faudry
CEA Grenoble

PcrV



Cyrille Grandjean
UMR6286

Psi