

SPLENEVAC

**Essai pilote multicentrique évaluant
l'immunogénicité d'une stratégie vaccinale anti-
pneumococcique innovante chez des adultes
splénectomisé**

H. Coignard-Biehler

Investigateur principal coordonnateur :	Co-Investigateurs coordonnateurs :
<p>✓ Dr Hélène Coignard-Biehler, PH Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker-Enfants Malades Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur, IHU Imagine Université Paris Descartes 149 rue de Sèvres, F-75015 Paris Tél : +33 (0)1 44 49 26 63 Fax : +33 (0)1 44 49 54 50 Courriel : helene.coignard@nck.aphp.fr</p>	<p>✓ Pr Odile Launay, PUPH CIC Vaccinologie Cochin-Pasteur (CIC BT505) - Hôpital Cochin - Courriel : odile.launay@cch.aphp.fr ✓ Pr Olivier Lortholary, PUPH Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker-Enfants malades- Institut Pasteur Courriel : olivier.lortholary@nck.aphp.fr ✓ Pr Marc Michel, PUPH Service de médecine interne, Hôpital Henri Mondor Courriel : marc.michel@hmn.aphp.fr</p>
Responsables Scientifiques :	
<p>✓ Pr Frédéric Batteux, <u>Plateforme d'immunomonitoring vaccinal, Hôpital Cochin</u> ✓ Pr Geneviève Chêne, CIC-EC7, Université Bordeaux 2 ✓ Dr Claude-Agnès Reynaud et Pr J-C Weill, INSERM U783, Hôpital Necker</p>	

Promoteur :

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), et par délégation :
Département de la Recherche Clinique et du développement (DRCD)
Hôpital Saint-Louis - 1, avenue Claude Vellefaux – F-75475 PARIS Cedex 10
Réfèrent projet DRCD-Siege: **Florence. BAYARD-LENOIR**
Tél : +33 (0)1 44 84 17 12 - Fax : +33 (0)1 44 84 17 01
Courriel : florence.bayard-lenoir@sls.aphp.fr

Méthodologie et Analyses statistiques :

Pr Geneviève Chêne, Dr Marie-Quitterie Picat
CIC-EC7 - Université Victor Segalen Bordeaux 2,
146 rue Léo Saignât - F-33076 Bordeaux cedex
Tél : +33(0)5 57 57 13 93 - Fax : +33 (0)5 57 57 11 72
Courriel : genevieve.chene@isped.u-bordeaux2.fr

Justification scientifique

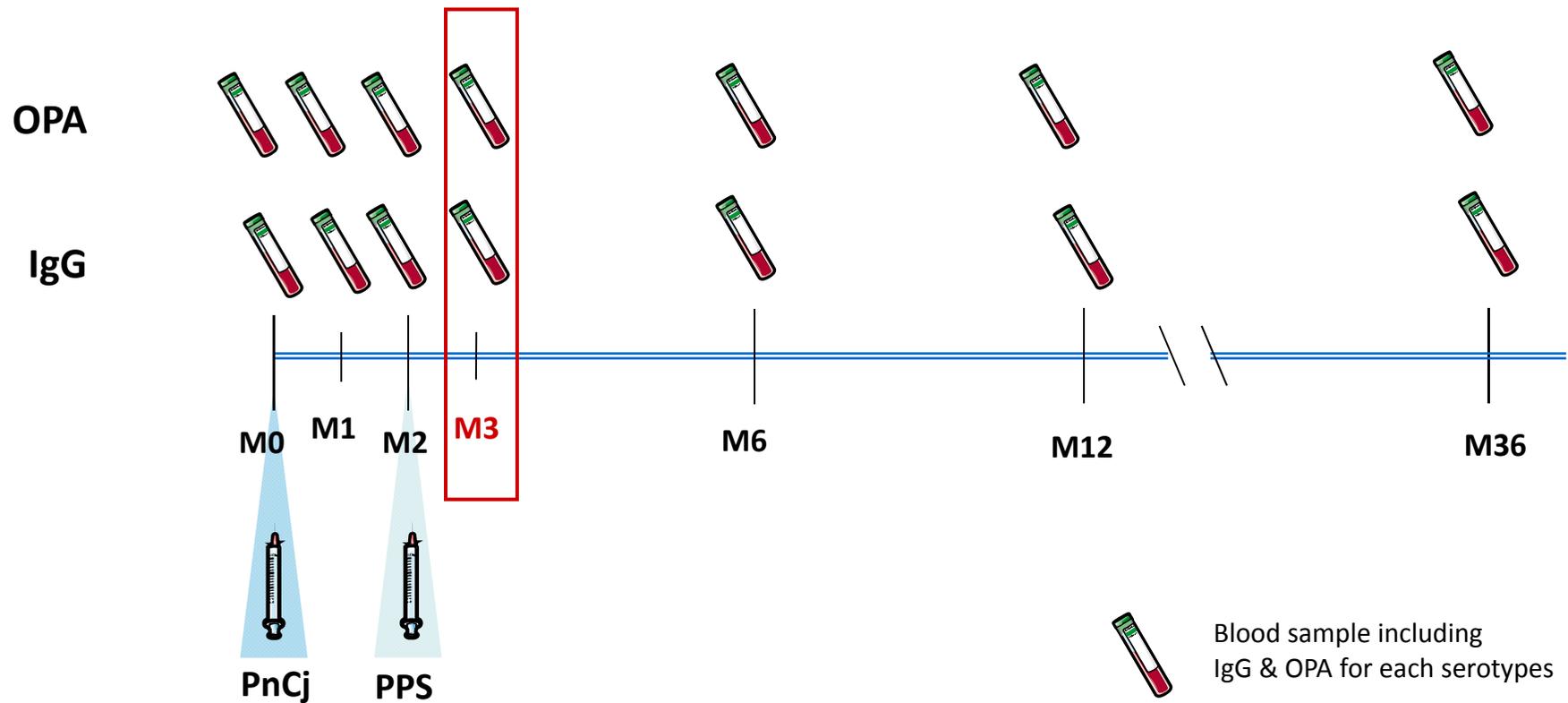
- Les patients splénectomisés présentent un risque accru d'infection sévères (OPSI) : risque d'OPSI « vie entière » de 5%

Le Pneumocoque représente environ 70% des pathogènes, avec une mortalité d'au moins 50%

- Réponse vaccinale chez le patient splénectomisé :
 - réponse à la vaccination polysaccharidique faible
 - phénomène d'hyporéponse au fil des revaccinations par le vaccin polysaccharidique
- Stratégie de **prime-boost** : Primo-vaccination par une dose de PnCj, puis vaccination à M2 avec le PPS :
- → Réponse mémoire T dépendante contre les 13 sérotypes communs aux 2 vaccins, élargie secondairement à 23 sérotypes
- Hypothèse : la stratégie de prime boost induit une bonne réponse immunitaire chez les patients splénectomisés, avec une bonne tolérance

Diagram study design SPLENEVAC

Evaluer l'immunogénicité d'une stratégie innovante de vaccination anti-pneumococcique chez des sujets adultes splénectomisés comportant une dose de vaccin conjugué Prevenar13[®] (PnCj) à M0 suivie d'une dose de vaccin polysaccharidique Pneumo23[®] (PPS) à M2



Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion

- Inclusion :

- âge ≥ 18 ans et ≤ 65 ans
- Splénectomisé (depuis au minimum 2 semaines) avec corps de Jolly au frottis sanguin et confirmation par échographie
- Suivi possible durant les 38 mois à partir de la visite de pré-inclusion (la visite de pré-inclusion pouvant être distante du M0 (inclusion) de 2 mois au maximum)
- Contraception jugée efficace par l'investigateur pour les 2 premiers mois de l'essai, avec un test de grossesse négatif
- Femme ne désirant pas de grossesse dans les 2 mois qui suivent l'inclusion (M0)
- Consentement éclairé et signé

- Non-inclusion :

- Toute pathologie ou condition pouvant altérer la réponse immunitaire, en dehors de la splénectomie : infection par le VIH, traitement immunosuppresseur en cours ou dans les 6 mois précédant l'inclusion (M0), incluant corticothérapie > 10 mg/j la corticothérapie inhalée ou topique cutanée étant autorisée, allo / autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, déficit immunitaire primitif, syndrome néphrotique, drépanocytose, néoplasie évolutive
- Vaccination antérieure avec le vaccin antipneumococcique conjugué à 7 valences ou 13 valences
- Vaccination antérieure de moins de 3 ans par le vaccin antipneumococcique polysaccharidique
- Autre vaccination dans le mois précédant l'inclusion (M0)
- Perfusion d'immunoglobulines polyvalentes dans les trois mois qui précèdent l'inclusion (M0) ou pendant la durée prévue de l'essai
- Traitement par anticoagulant en cours ou arrêté depuis moins de 7 jours à l'inclusion (M0) ; ou troubles de l'hémostase contre-indiquant les injections intramusculaires
- Antécédent de réaction anaphylactique suite à une vaccination
- Allergie connue à l'un des constituants de l'un des vaccins : phosphate d'aluminium, phénol, protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae*
- Grossesse en cours ou désir de grossesse dans les 2 mois suivant l'inclusion (M0)
- Participation à une autre recherche biomédicale de vaccinologie dans les 28 jours précédant l'inclusion et jusqu'à la fin de l'étude
- Non affiliation à un régime de Sécurité Sociale (bénéficiaire ou ayant droit)

Critère de jugement principal

- **Proportion de patients répondeurs à 9 des 13 sérotypes communs aux vaccins PnCj et PPS**
- Sérotypes sélectionnés en raison de leur fréquence dans les infections invasives de l'adulte en France et de leur sensibilité potentiellement diminuée à la pénicilline*
- = sérotypes 1, 3, 6A, 7F, 9V, 14, 19A, 19F, 23F
- Selon les critères internationaux actuellement admis, un patient sera considéré comme répondeur pour un sérotype donné s'il présente un mois après l'administration du PPS (à M3) :
 - un taux d'IgG spécifiques $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ en ELISA
 - un pouvoir opsonisant (OPA) $\geq 1 :8$

*données CNRP 2011

En pratique...

70 patients, 11 centres :



Clermont Ferrand
Lille
Limoges
Montpellier
Rennes
St Etienne

Bichat
Cochin
Henri Mondor
Necker
Saint Louis

Début des inclusions en septembre 2013
Durée des inclusions 1 an
Suivi pendant 36 mois

**Merci pour votre attention /
participation**

Contact : helene.coignard@nck.aphp.fr