

Recherche clinique (vaccinologie)



Pr Odile Launay
Infectiologie, Hôpital Cochin, Paris



La recherche clinique: quels objectifs?

- **Pour améliorer le pronostic, en disposant de traitements innovants**
- **Publier**
 - Diffusion des connaissances
 - Confrontation des pratiques
 - Validation « scientifique » d'une méthode diagnostique, d'une prise en charge ou de l'efficacité d'un médicament

Recherche clinique en Maladies Infectieuses

- **Doit être basée et structurée sur le soin/prévention**
 - Complexe
 - Passionnante
 - Plusieurs types de « recherche »
- **Multiplicité des personnes impliquées**
 - Rôle de chacun, participation de tous, rôle transversal des hospitalo-universitaires
 - Interactions multiples
- **Cadre législatif (Loi Jardé) et éthique**

RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE

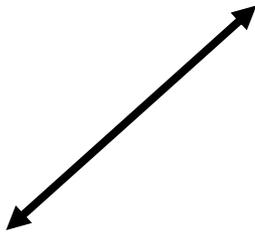
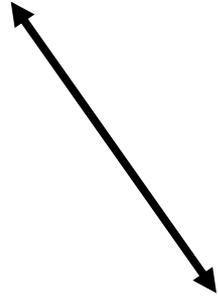
Microbiologie

Case
report

Patient
Problématique
clinique

Autres
spécialités

Epidémiologie



RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE

Microbiologie

Thèse

Interne DES

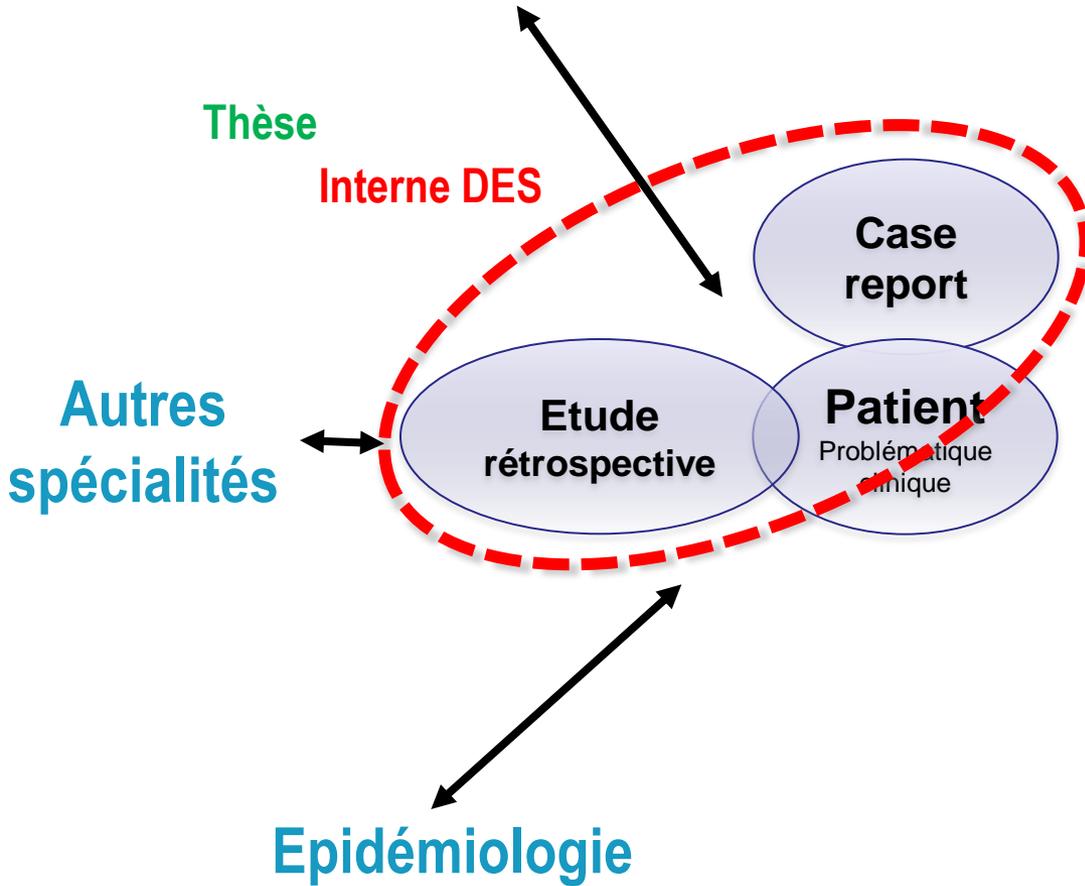
Case
report

Etude
rétrospective

Patient
Problématique
clinique

Autres
spécialités

Epidémiologie



Master 2

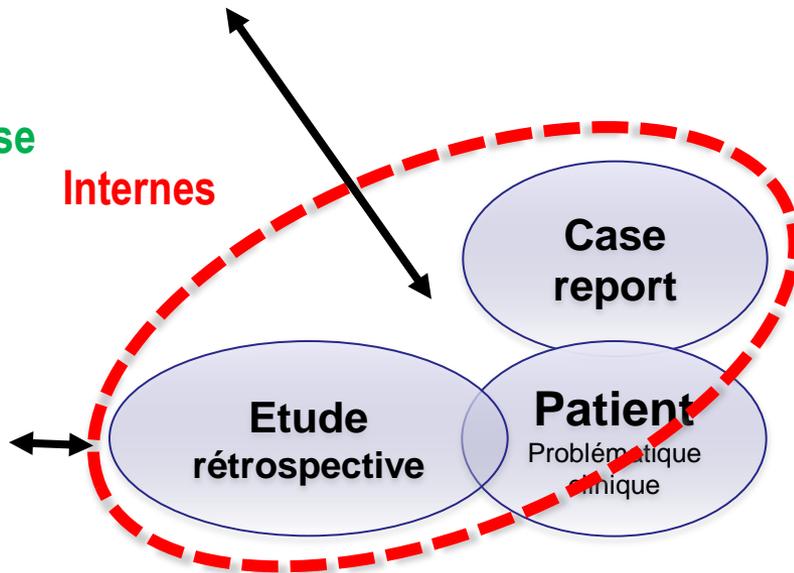
Microbiologie

RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE

Thèse

Internes

Autres
spécialités



Master 2

Orientation Microbiologie ou
épidémiologie

Inscription dans une université (qui peut
être différente de l'université d'origine)

Laboratoire ou équipe d'accueil

Financement

Bourse SPILF

Bourse de fondations

Bourse locale

Master 2

Epidémiologie

Microbiologie

**RECHERCHE EN
INFECTIOLOGIE**

**R&D
Industrie**

**Case
report**

Industrielle

**Autres
spécialités**

**Etude
rétrospective**

Patient
Problématique
clinique

**Etude
Prospective
Interventionnelle**

**CMG
CRC
CIC**

**Etude
Prospective
observationnelle**

**Académique
mono ou
multicentrique**

Epidémiologie

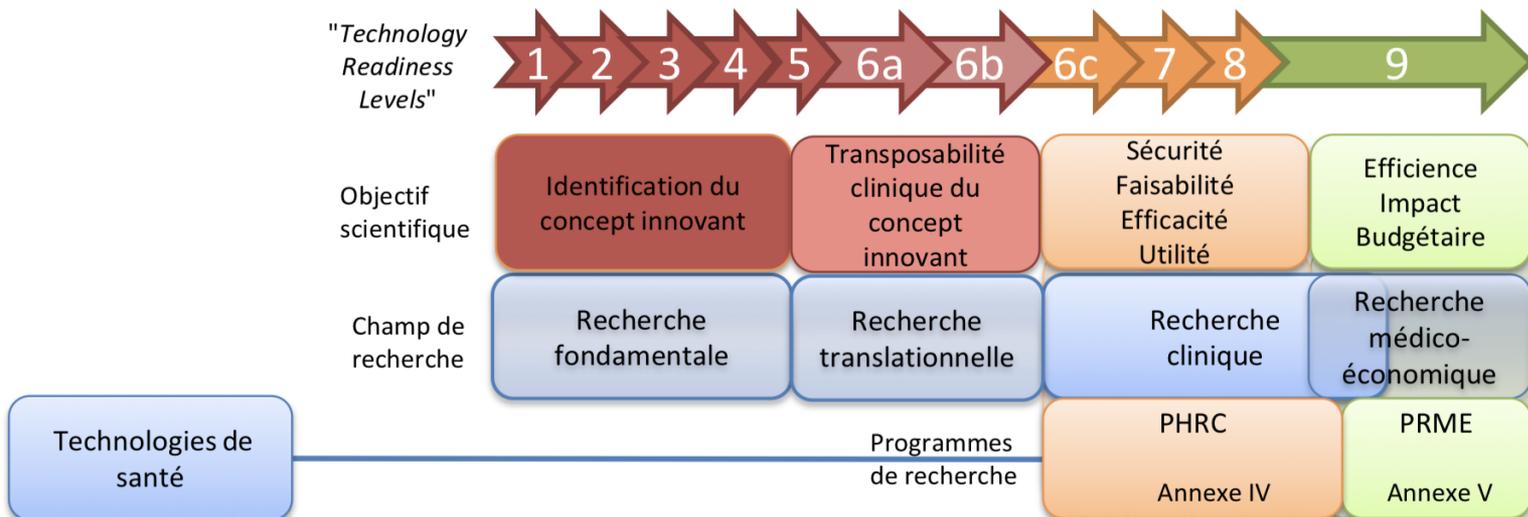


PHRC

Programme hospitalier de recherche clinique

Objectif : Financer la recherche clinique
Evaluation de la sécurité, de la tolérance, de la faisabilité ou de l'efficacité des technologies de santé.

Chaque année la **direction générale de l'offre de soins (DGOS)** lance un appel à projets de recherche permettant aux équipes hospitalières de déposer des dossiers en vue d'obtenir leur financement dans le cadre de l'enveloppe annuelle disponible.



Le vaccin: un médicament particulier

Le vaccin est un **médicament particulier** par 4 aspects principaux :

1. son mécanisme d' action
2. son processus de fabrication
3. ses indications d' utilisation
4. l' impact de son utilisation

Ces spécificités vont influencer sur les essais à mettre en place

Les particularités du vaccin (1)

1. Mécanisme d' action

Différent d' un médicament classique :

une administration induit un effet prolongé sur le système immunitaire

2. Processus de fabrication

- **médicament biologique**: procédés de haute technologie, de production complexe, savoir-faire « artisanal », réglementation exigeante

- **tout changement même minime dans le procédé de fabrication, changement de fournisseur d' excipient, changement d' adjuvant peut provoquer des modifications du produit final, de sa stabilité voir de son efficacité**

Les particularités du vaccin (2)

- Tous des médicaments biologiques +++
- Principales classes de vaccin :
 1. Vaccins vivants atténués: BCG, (polio oral), rougeole-oreillons – rubéole, rotavirus, VZV
vaccins recombinants (vecteurs viraux ou bactériens, vaccins chimeriques)
 2. Vaccins inertes:
 - Inactivés (germe entier ou fractionné): coqueluche germe entier, polio injectable, influenza, hépatite A, rage
 - Vaccins sous unitaires: anatoxines (tétanos, diphtérie), polysaccharides +/- conjugués
 - Protéines recombinantes; HBV, HPV, Méningo B

Les particularités du vaccin (3)

3. Indications d'utilisation

le plus souvent administré **en prévention** chez des sujets sains

indications d'AMM et recommandations officielles par les autorités de santé

4. Impact de son utilisation

- protection **individuelle et collective**
- **modifie l'épidémiologie** de la maladie

Mise au point d'un nouveau vaccin

4 grandes étapes

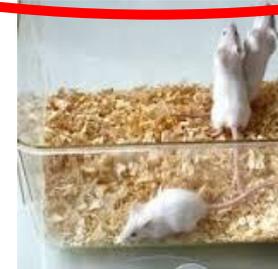
Plusieurs millions d'€
> 10 ans

Recherche -
Preuve de concept

Développement
Pharmaceutique

Développement
préclinique

Développement
clinique



Les différentes phases cliniques pour le vaccin

| Phase I | Phase II | Phase III | Phase IV |
|--|---|---|----------------------------|
| Sécurité Immunogénicité | Immunogénicité Sécurité +/- challenge | Efficacité Sécurité | Pharmaco- épidémiologie |
| 1ere administration chez l'homme | Définition de dose et du calendrier | Études « pivot » pour le dossier d'enregistrement | Etudes Post- AMM |
| N = dizaines | N = centaines | N = milliers | N > 10 000 |

Essais de Phase I

SPECIFICITES :

Protocole qui comporte une augmentation progressive de la dose d'antigène (« escalades de doses »)

→ dose maximale tolérée

→ dose maximale envisagée pour le développement ultérieur

Même si le vaccin est destiné au nourrisson, la 1ère administration d'un nouvel antigène a toujours lieu chez l'adulte

Études de Phase II

Evaluation de l'immunogénicité

- **Nombre de doses nécessaires** pour une réponse anticorps biologiquement active vis à vis des “endpoints” cliniques
- **Cinétique de la réponse anticorps** en lien avec le pic d' incidence de la maladie ciblée par le vaccin
 - Titres atteints après chaque dose (pourcentage de séro-répondants, pourcentage de séro-protection, GMT)
 - Persistance des anticorps
- Évaluer le besoin de **doses de rappel**
- **Mémoire immunitaire**
 - Évaluer l' induction d' une mémoire
 - Cinétique de la réactivation de la mémoire des cellules B

Essais de Phase II : questions posées

- **Formulation optimale du vaccin**
 - Contenu antigénique : effet dose
 - Nécessité d' un adjuvant?
 - Age de la vaccination et schéma
 - Voie d' administration :
 - Parentérale (IM / SC / ID)
 - Muqueuse : orale, intranasale
- **Influence d' une immunité pré-existante**
 - Anticorps maternels
 - Autre (ex : Dengue)
- **Administration simultanée** (autres vaccins déjà recommandés au même âge)

Essais de phase II / III

Etudes de « consistency »

- **Contexte : production de vaccin = production biologique**
 - Production = constante, Biologie = variations
- **Principe : démontrer**
 - La reproductibilité de la production des lots post-cliniques
 - Contrôles pharmaceutique ++
 - Clinique : efficacité, tolérance
 - Sur au **moins 3 lots consécutifs**
- **Contraintes industrielles**
 - Outil de production développé // Essais cliniques : investissements risqués
 - Contrôles pharmaceutiques
 - Importance d' un substitut d' efficacité
- **Réglementaire ++**
 - Conditionne l' AMM et la libération des lots

Etudes cliniques de phase IIb

Challenge

- Permet d'évaluer l'efficacité d'un candidat vaccin
 - Provoquer la pathologie chez des volontaires sains
 - Nécessité d'une réversibilité de la situation : traiter la pathologie
 - Compare le **taux d'attaque** de la maladie chez les **vaccinés** et les **non vaccinés**
- Pas toujours possible
- Applications: malaria, influenza, campylobacter jejuni
- Problème : ne reflète pas la vie réelle

Etudes Phase III :

Evaluation de la protection clinique

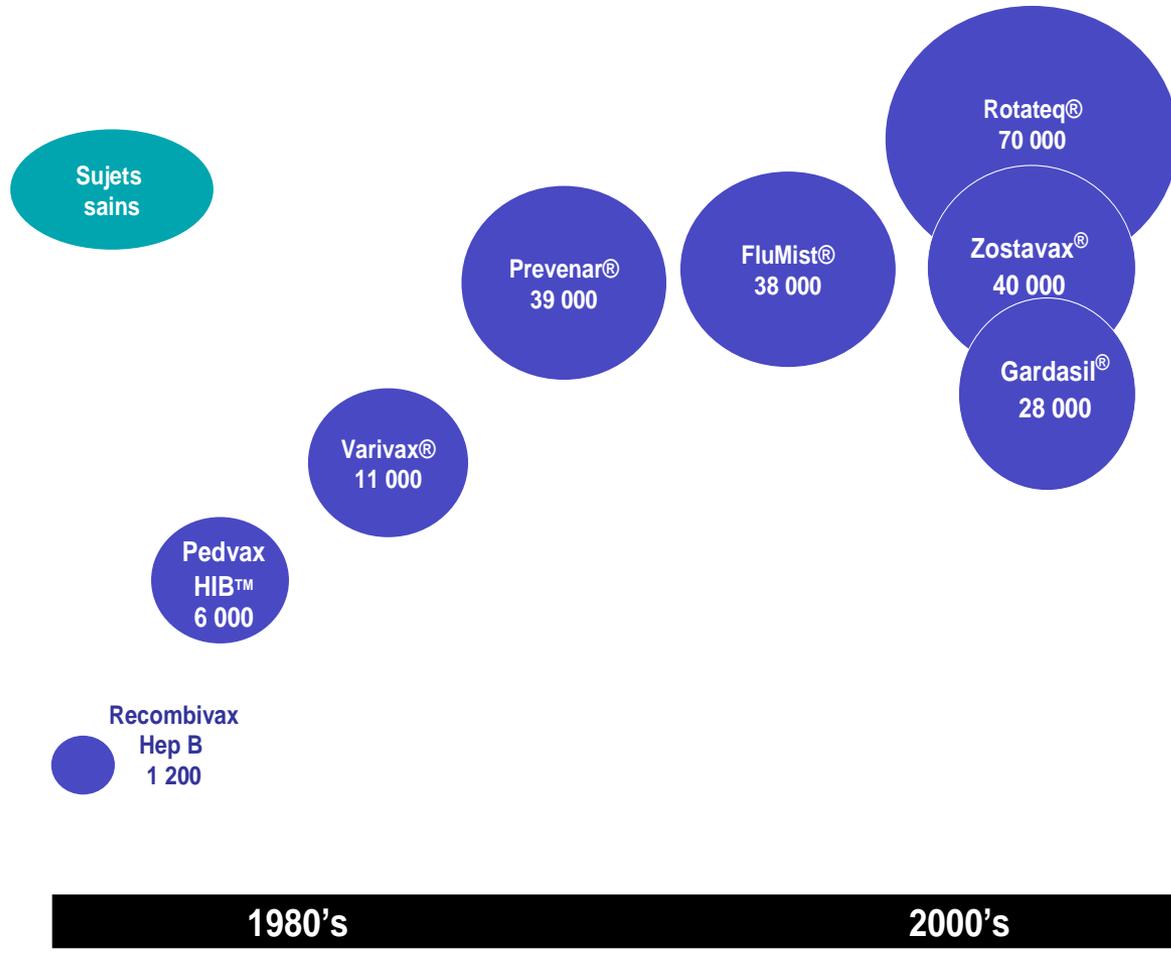
- En l'absence d'un corrélat biologique (immunitaire) de protection, l'objectif premier "primary endpoint" est clinique
- **"Gold standard" du dessin de l'essai**
 - Étude clinique prospective, randomisée, contrôlée, en double-aveugle
 - Efficacité du vaccin démontrée par la réduction de la maladie ciblée par le vaccin parmi les vaccinés comparés aux témoins
 - Efficacité absolue (versus placebo)
 - Efficacité relative (versus une première génération de vaccin)
 - Établir un substitut d'efficacité = "surrogate" marqueur biologique/immunitaire
 - Études cas-témoins ou de cohortes possibles
- Étude d'intervention

Efficacité - Etudes Phase III

Vaccination du groupe témoin

- En l'absence d'un vaccin existant ou recommandé => placebo
 - Vrai
 - Utilisation d'un autre vaccin, sans impact sur l'agent causal cible, qui confère une protection du groupe témoin
 - Difficile à identifier
 - Peut compromettre le double-aveugle
- En cas d'un vaccin existant ou recommandé
 - Il n'est pas possible éthiquement d'avoir un groupe témoin placebo
 - Évaluation de l'efficacité relative (pas d'efficacité absolue)

Innocuité - Etudes Phase III



Adapté de Launay O, and al, Therapie. 2010 Sep-Oct;65(5):505

Surveillance post-AMM des vaccins

Quels objectifs?

1. Evaluer **innocuité** à long terme sur un nombre important d'individus vaccinés
2. Surveiller l'**impact épidémiologique**
 - incidence et/ou mortalité
 - réceptivité de la population à la maladie

Evaluer l'innocuité des vaccins (1)

Inconvénients liés à la méthodologie des essais cliniques :

- nombre limité de sujets, critères d'inclusion stricts :
 - population générale?
 - effets indésirables rares?
 - interactions?
- études limitées dans le temps : risque à long terme?

Nécessité de surveillance post-AMM des effets indésirables

évaluation du rapport bénéfice/risque

Evaluer l'innocuité des vaccins (2)

Systemes de surveillance et d'information: recueil des données de pharmacovigilance

- **En France:** comme pour tout médicament, déclaration obligatoire de tous les EI et événements inattendus après vaccination en pharmacovigilance

Depuis juin 2011: déclaration par les patients également

- Aux USA: système de surveillance spécifique de relevé des EI des vaccins organisé par le CDC et la FDA (VAERS: Vaccine Adverse Event Reporting System)

professionnels de santé et les sujets vaccinés

Impact épidémiologique de la vaccination

- Mesure de l'impact à long terme de la protection conférée par un vaccin
 - incidence et mortalité de la maladie à prévention vaccinale dans la population générale
 - réceptivité de la population aux agents infectieux
- Permet de vérifier l'adéquation de la sélection des souches du vaccin avec les souches circulantes