

PREV-HOSPIT

Immunogénicité et sécurité du vaccin antipneumococcique conjugué 20-valent (PCV-20) administré au cours d'une maladie fébrile aiguë chez l'adulte: essai multicentrique randomisé de non-infériorité

PHRC-N 2019

E. Botelho-Nevers

NCT06822907



Justification scientifique

- ***Streptococcus pneumoniae*** est responsable de plusieurs **infections graves** qui sont associées à de nombreuses hospitalisations et à un taux de mortalité élevé.
- L'incidence des infections à pneumocoque a été considérablement réduite grâce à l'utilisation des vaccins pneumococciques conjugués (PCV). Les PCV ont démontré leur efficacité contre les sérotypes vaccinaux responsables des infections invasives à pneumocoques (IIP) et non-invasives chez les enfants et les adultes.
- **Le PCV 20-valent (PCV-20)** a été récemment recommandé chez les **adultes à risque**, en remplacement du schéma PCV13 suivi du PPV23 (vaccin pneumococcique polysidique 23 valent).
- **Les patients à risque** = Patients immunodéprimés , patients non immunodéprimés présentant une pathologie sous-jacente prédisposant à une infection invasive à pneumocoque et récemment les personnes âgées de +65 ans.

Justification scientifique

- La couverture vaccinale reste **très faible** chez les adultes à risques, notamment en France (~20%).
- **Hospitalisation = occasion manquée de vaccination:** La majorité des patients à risque ont déjà été hospitalisés sans avoir reçu le vaccin.
- Les médecins évitent la vaccination en cas de fièvre aiguë, sans justification scientifique claire, bien que **les données de sécurité et d'immunogénicité chez l'enfant soient rassurantes**
- *(Essalim S, Tachet C, Demingo S, Bruel S, Gagneux-Brunon A, Botelho-Nevers E. Vaccination during febrile illness, what do we know? A systematic-narrative hybrid review of the literature and international recommendations. Vaccine 2024;42:126473. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126473>).*

Objectifs et critères d'évaluation de l'étude

Objectif principal :

- Démontrer que la **réponse immunitaire obtenue un mois après l'administration du vaccin pneumococcique conjugué 20-valent (PCV-20)** au cours d'une maladie fébrile aiguë **est non inférieure** à la réponse immunitaire obtenue un mois après l'administration du PCV-20 dans le mois (15-58 jours) après la résolution de la maladie fébrile aiguë chez les patients présentant un risque élevé ou moyen d'infections à pneumocoques.

Critère d'évaluation principal :

- **Proportion des participants immunisés et considérés « bons répondeurs » au PCV-20 un mois après la vaccination dans les deux bras.**

Les participants immunisés et considérés comme « **bons répondeurs** » sont définis par les deux critères suivants :

Une séroconversion (augmentation de 2 fois des IgG des sérotypes vaccinaux après la vaccination), pour ≥ 10 sérotypes vaccinaux (SV) parmi les 13 testés sur 20 en ELISA **ET** une réponse immunitaire protectrice définie par des IgG ELISA $> 1,3 \mu\text{g/mL}$ dans ≥ 10 des 13 SV testés dans les deux bras dans le mois suivant la vaccination.

OU

Une séroconversion (augmentation de 4 fois des IgG des SV après la vaccination), pour ≥ 10 sérotypes vaccinaux (SV) parmi les 13 testés le 20 en ELISA **ET** une réponse immunitaire protectrice définie par des IgG ELISA $< 1,3 \mu\text{g/mL}$ dans ≥ 10 des 13 SV testés dans les deux bras au cours du mois suivant la vaccination.

Objectifs et critères d'évaluation de l'étude

Objectif secondaire 1 :

Comparer, jusqu'à un mois après la vaccination, la sécurité de l'administration du PCV-20 pendant une maladie fébrile aiguë ou à 1 mois après la résolution de la maladie fébrile aiguë.

Critère d'évaluation secondaire 1:

Critères d'évaluation de la sécurité dans les deux bras au cours du mois suivant la vaccination :

- ✓ Nombre, type et gravité des événements indésirables sollicités (dans les 7 jours suivant la vaccination) et non sollicités (dans le mois suivant la vaccination).mois suivant la vaccination).
- ✓ Fréquence des réactions locales (douleur, rougeur et gonflement au point d'injection du vaccin de l'étude et limitation des mouvements du bras).limitation des mouvements du bras).
- ✓ Fréquence des événements systémiques liés à la vaccination (apparition ou aggravation de fièvre, diarrhée, frissons, fatigue, maux de tête, vomissements, diminution de l'appétit, éruption cutanée, douleurs musculaires, douleurs articulaires).

Sélection des patients

Critères d'inclusion

- Age ≥ 18 et < 85 ans
- **Avoir eu une température corporelle $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mesurée au moins deux fois (la randomisation doit être effectuée dès que possible, chez un patient fébrile, soit au plus tard 72h après l'apyrexie).**
- Avoir au moins une comorbidité définissant les patients comme présentant un **risque intermédiaire ou élevé** d'infection invasive à pneumocoque, comme défini en France :
 - Risque intermédiaire** : Cardiopathie congénitale cyanogène ; insuffisance cardiaque chronique ; insuffisance respiratoire chronique ; bronchopneumopathie chronique obstructive ; emphysème ; asthme sévère sous traitement chronique ; insuffisance rénale chronique ; maladie hépatique chronique ; diabète sucré traité ; fuite ostéo-méningée ou implant cochléaire; **âge > 65 ans**
 - Risque élevé** : Personnes hypo ou aspléniques ; syndromes d'immunodéficience héréditaire ; personnes vivant avec le VIH ; transplantés d'organes solides ; personnes sous immunosuppresseurs (corticostéroïdes, biothérapie) pour une maladie chronique auto-immune ou inflammatoire ; patients atteints du syndrome néphrotique
- Hospitalisation au moment de la randomisation
- Affiliation à un régime de sécurité sociale
- Consentement éclairé signé



Sélection des patients

Critères de non inclusion

- Patient incapable de donner son consentement éclairé
- Curatelle, tutelle.
- Antécédents de vaccination par le PCV-7, le PCV-13 ou le PCV-20
- Antécédents de vaccination par le PPV-23 au cours de l'année précédente.
- Patient ayant reçu une autre vaccination dans le mois précédant l'inclusion ou prévoyant une autre vaccination dans le mois suivant l'inclusion, à l'exception du vaccin antigrippal. Patient ayant des antécédents de greffe de moelle osseuse
- Patient atteint d'une maladie hématologique maligne
- Patient sous chimiothérapie pour une tumeur solide ou ayant des antécédents de chimiothérapie au cours des trois derniers mois.
- Patient traité par Rituximab actuellement ou au cours des 6 derniers mois
- Patient avec un score qSOFA ≥ 2 lors de la randomisation (critères de sévérité).
- Patient hospitalisé dans une unité de soins intensifs
- Grossesse
- Les femmes allaitantes



Sélection des patients

Critères de non inclusion

- Les personnes ayant reçu des gammaglobulines polyclonales au cours des trois derniers mois.
- Incapacité de suivre le protocole
- Trouble hémorragique contre-indiquant l'injection intramusculaire selon l'investigateur.
- Antécédents d'allergie au PCV-20 ou à tout autre composant du vaccin.
- Infection à *S.pneumoniae* confirmée en laboratoire (hémoculture, culture d'un site stérile, antigènes urinaires ou du liquide céphalo-rachidien, culture d'expectoration avec $> 10^7$ CFU/mL) comme étant la cause de l'hospitalisation actuelle.



Méthodologie

- Essai prospectif randomisé en ouvert avec évaluation en aveugle des critères de jugement.
- Etude de non-infériorité
- Nombre de patients : 1160
- Nombre de centres participants : 24

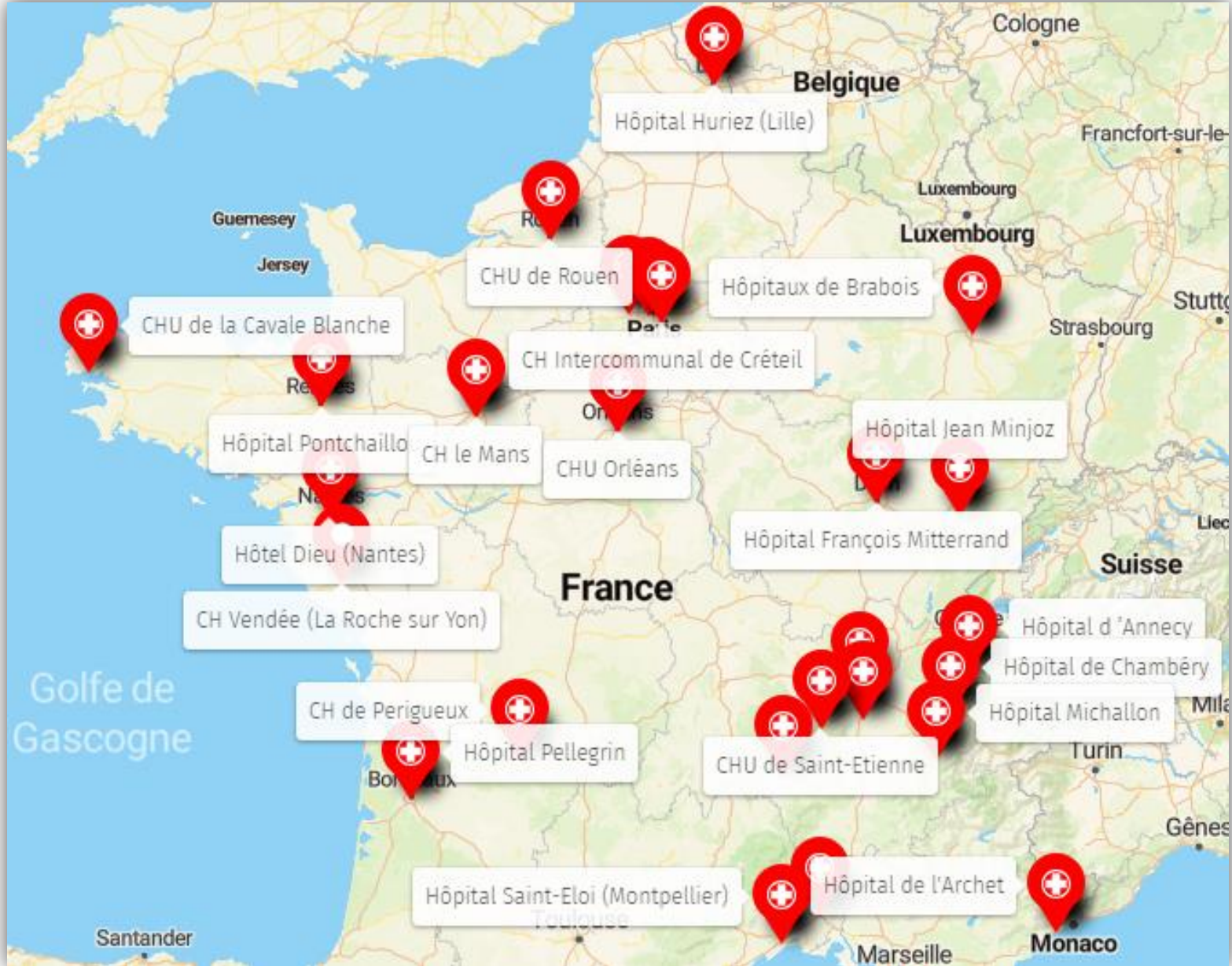
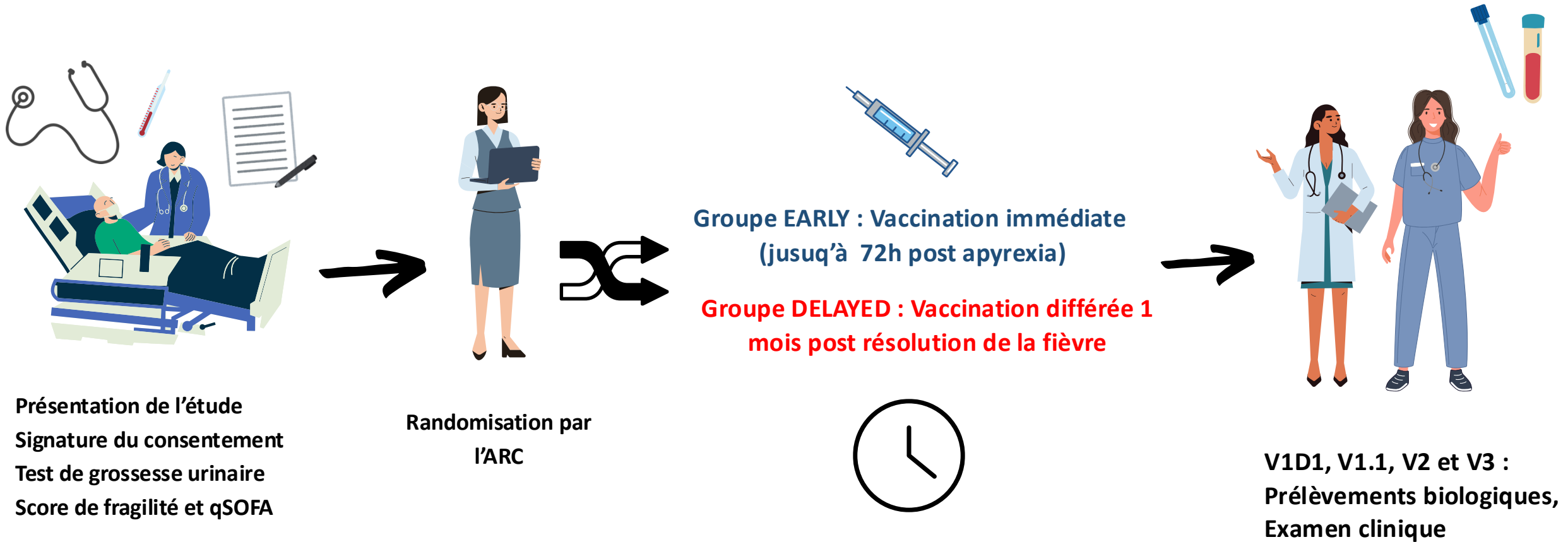


Schéma simplifié de l'étude



Ou en est-on?

- 1ere Soumission au CTIS: accord, étude de phase IV
- Amendement nécessaire:
 - Accord CPP
 - Attente ANSM
- Ouverture de Saint-Etienne avant l'été
- Ouverture des centres à partir de Septembre-Octobre
- **On compte sur vous!!!!**