

OBJECTIFS & METHODOLOGIE

Objectif principal :

Comparer l'immunogénicité à 6 mois de 2 schémas de vaccination renforcée contre le pneumocoque au schéma standard, chez des patients présentant une vascularite associée aux ANCA et recevant un traitement par rituximab.

Critère de jugement principal :

Proportion de patients répondeurs à M6 contre 12 sérotypes, selon les 4 catégories de réponse suivantes : **nombre de patients ayant une réponse positive à 0-3, 4-6, 7-9, ou 10-12 sérotypes communs aux vaccins PCV13 et PPV23.**

Un patient est répondeur à un sérotype donné s'il a, à M6, un titre d'IgG spécifiques ≥ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ par ELISA d'IgG spécifiques ≥ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, et une augmentation de 2 fois du titre en anticorps comparé au titre à J0

Objectifs secondaires :

- ✓ Evaluation de la tolérance clinique et biologique des stratégies vaccinales
- ✓ Evaluation de la réponse immunitaire (ELISA et OPA)
- ✓ Evaluation des déterminants de la réponse immunitaire aux différentes stratégies de vaccination antipneumococcique à M6
- ✓ Décrire la fréquence de survenue d'infections invasives à pneumocoque selon les différentes stratégies vaccinales.

Méthodologie :

Etude de phase II, en ouvert, multicentrique, comparative, prospective, randomisée, en 3 bras parallèles

Nombre de patients :

120 patients au total, 40 par bras

Schéma de l'étude :

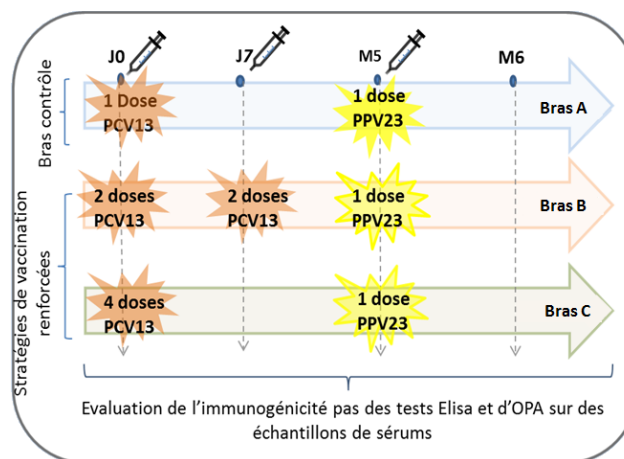
Bras A : 1 dose de PCV13 à J0 et 1 dose de PPV23 à M5 (schéma standard).

Bras B : 2 doses de PCV13 à J0 et J7 puis une dose de PPV23 à M5

Bras C : 4 doses de PCV13 à J0 puis une dose de PPV23 à M5.

Calendrier de l'étude :

- Période d'inclusion: **24 mois**
- Durée de suivi d'un patient dans l'étude: **18 mois**
- **9 visites dont 7 (J0, M1, M5, M5+7, M6, M12, et M18)** avec 10 à 25,5 mL de sang prélevés supplémentaires pour la recherche
- Durée totale : **42 mois**



EIG :

A notifier dès la prise de connaissance

- Compléter le formulaire EIG dans l'e-CRF (<https://cleanweb.aphp.fr>)
- Imprimer, tamponner et signer le formulaire EIG
- Faxer au pôle vigilance de la DRCI au **01.44.84.17.99** et à l'URC au **01.58.41.11.83**

« Essai multicentrique, randomisé, contrôlé, comparant l'immunogénicité et la tolérance de deux stratégies innovantes de vaccination anti-pneumococcique au schéma de vaccination standard chez des patients atteints de vascularites associées aux ANCA et devant recevoir un traitement par rituximab »

Promoteur

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)
représentée par la DRCI

Hôpital St Louis

1, avenue Claude Vellefaux, 75 010 Paris

Investigateur Coordonnateur

Dr Benjamin TERRIER

Service de Médecine Interne - Hôpital Cochin

27, rue du Faubourg Saint-Jacques

75 014 Paris

Tel : 01 58 41 14 61 / Fax : 01 58 41 14 50

E-mail : benjamin.terrier@aphp.fr

Suivi de l'étude/monitoring

URC/CIC Cochin-Necker

Hôpital Tarnier 89, rue d'Assas, 75 006 Paris

ARC : M. Cédric PIERRON

Tél: 01 58 41 11 85 / Fax : 01 58 41 11 83

E-mail : cedric.pierron@aphp.fr

Chef de Projet : Mme Marie GODARD

Tél : 01 58 41 34 78 / Fax : 01 58 41 11 83

E-Mail : marie.godard@aphp.fr

eCRF : <https://cleanweb.aphp.fr>

CRITERES D'INCLUSION

1. Participants ayant un diagnostic de **vascularite associée aux ANCA**, soit granulomatose avec polyangéite (**GPA, Wegener**), soit polyangéite microscopique (**PAM**), définie par les critères de l'ACR de 1990 et/ou de la conférence de Chapel Hill et/ou l'algorithme de l'Agence Médicale Européenne
2. Participants (hommes et femmes) âgés **de 18 ans ou plus**
3. Participantes en âge de procréer : ayant une méthode de **contraception jugée efficace** pendant toute la durée de l'étude (méthode de contraception hormonale (orale, injectable ou implantable), dispositif ou système intra-utérin, méthode « barrière » : préservatif, cape cervicale ou diaphragme avec usage de spermicide, stérilisation chirurgicale (hystérectomie, ovariectomie bilatérale, ligature des trompes ou vasectomie du partenaire masculin) ou abstinence (si ceci est conforme au style de vie habituel de la patiente) avant l'inclusion à J0)
4. Participants dont la **maladie a été récemment diagnostiquée** au moment de l'inclusion ou présentant une **rechute** de la maladie. Pour les patients en rechute, un traitement de maintenance à dose stable pendant les 3 derniers mois est accepté: dose de prednisone ≤ 10 mg/jour, dose d'azathioprine dose ≤ 3 mg/kg/jour, dose de methotrexate ≤ 25 mg/semaine, ou dose de mycophenolate mofetil ≤ 3 g/j
5. Participants ayant une maladie active définie par un **BVAS ≥ 3**
6. Participants **devant recevoir du rituximab** en traitement d'induction selon le schéma

recommandé (soit 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines consécutives)

7. Participants capables d'exprimer leur **consentement par écrit** avant toute participation à l'étude
8. Participants **affiliés ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale**

CRITERES DE NON -INCLUSION

1. Participants ayant une **granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GPA, Churg-Strauss) ou une autre vascularite** non associée aux ANCA,
2. Participants ayant une **infection aigüe ou une infection chronique active** à la visite d'inclusion
3. Participants ayant un **résultat positif** documenté pour l'infection par le **VIH, VHB (Ag HBs) ou VHC** à l'inclusion.
4. Participants présentant une **maladie associée à une réponse immunitaire diminuée** (splénectomie, transplantation de cellules souches hématopoïétiques, déficience immune primaire telle que le déficit immunitaire commun variable, cancer dans les 5 années précédentes, drépanocytose),
5. Participants traités par **rituximab dans les 12 mois précédents**,
6. Participants ayant **reçu du sang, des produits sanguins, et/ou des produits dérivés du plasma** tels que des préparations parentérales d'immunoglobulines dans les 3 mois précédant l'inclusion,
7. Participants traités avec un **autre nouvel agent immunosuppresseur ou immunomodulateur dans les 3 mois précédents** (notamment cyclophosphamide, anti-TNF-alpha, immunoglobulines en intraveineuse, abatacept)

8. Participants traités avec une **dose >10 mg/jour de prednisone** pour une **durée \geq à 21 jours** avant l'inclusion
9. Participants ayant **reçu une injection de vaccin anti-pneumococcique conjugué (PCV13)**, à n'importe quel moment
10. Participants ayant reçu une vaccination avec un vaccin polysaccharidique (**PPV23**) **dans les 3 ans précédents**
11. Participants ayant reçu **d'autres vaccins dans les 4 semaines précédant l'inclusion ou devant recevoir un vaccin dans les 6 premiers mois de l'étude (à l'exception du vaccin annuel contre la grippe, qui est permis 4 semaines avant et après chaque visite de vaccination de l'étude et à tout moment pendant la période de suivi de l'étude)**
12. Femmes **enceintes ou allaitantes**
13. Participants ayant une **contre-indication** à l'utilisation de **rituximab**
14. Participants ayant une **contre-indication aux injections intramusculaires** (hémophilie, traitement par anticoagulant, thrombocytopenie $< 50\ 000/\text{mm}^3$)
15. Participants présentant une **hypersensibilité à une vaccination** antérieure
16. Participants présentant une **hypersensibilité au phosphate d'aluminium, au phénol ou à la protéine CRM₁₉₇**, protéine issue de *Corynebacterium diphtheria*.
17. Participants **inclus dans une autre recherche clinique thérapeutique** dans le mois précédant l'inclusion. La participation à une recherche observationnelle est autorisée
18. Participants sous tutelle légale ou handicapés

Pour vérifier les critères de sélection de votre patient ou toute question, vous pouvez contacter le **Dr Benjamin TERRIER** :

01 58 41 14 61

ou benjamin.terrier@aphp.fr