MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ
Liberté
Égalité
Fraternité

GFEV
GROUPE FRANÇAIS D'ÉTUDE DES VASCULARITES

Hôpital Cochin
Port-Royal
AP-HP

Stratégies innovantes de vaccination anti-pneumococcique chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA recevant du rituximab

Essai contrôlé randomisé multicentrique (PNEUMOVAS)

Benjamin Terrier, Laura Richert, Grégory Pugnet, Olivier Aumaître, Olivier Moranne, Elisabeth Diot, Alexandre Karras, Fabrice Bonnet, Claire De Moreuil, Eric Hachulla, Thomas Le Gallou, Céline Lebas, François Maurier, Cédric Rafat, Maxime Samson, Jean-François Augusto, Grégoire Couvrat-Devergne, Cécile Jassen, Thierry Martin, Thomas Quemeneur, Pierre-Louis Caron, Cécile-Audrey Durel, Khalil El Karoui, Aurélie Grados, Mathieu Puyade, Marc Ruivard, Yurdagul Uzunhan, Jean-François Viallard, Xavier Puéchal, Loïc Guillevin, Noémie Huchet, Hendy Abdoul, Carine Bellara, Frédéric Batteux, Odile Launay

Contexte scientifique

- **Risque accru d'infections**, notamment d'infections invasives à pneumocoque, **chez les patients recevant des glucocorticoïdes et du rituximab (RTX)**

- **Réponses vaccinales** contre la grippe, le *Streptococcus pneumoniae* et le SARS-CoV-2, **fortement altérées sous traitement par RTX**

- **Nécessité de développer des stratégies vaccinales anti-pneumococciques renforcées** pour augmenter la réponse immunitaire et la protection des patients chez les patients traités par RTX, en particulier ceux atteints de **vascularites associées aux ANCA (VAA)**

Patients et méthodes

Essai prospectif, multicentrique randomisé, contrôlé, ouvert, de phase 2, comparant deux stratégies innovantes "renforcées" de vaccin anti-pneumococcique au schéma de vaccination standard chez des patients atteints de VAA recevant un traitement par RTX (NCT03069703)

Critères d'inclusion :

- Patients adultes
- VAA nouvellement diagnostiquée ou en rechute
- Maladie active (BVAS ≥3)
- RTX en traitement d'induction (375 mg/m2/semaine x 4)

Patients et méthodes

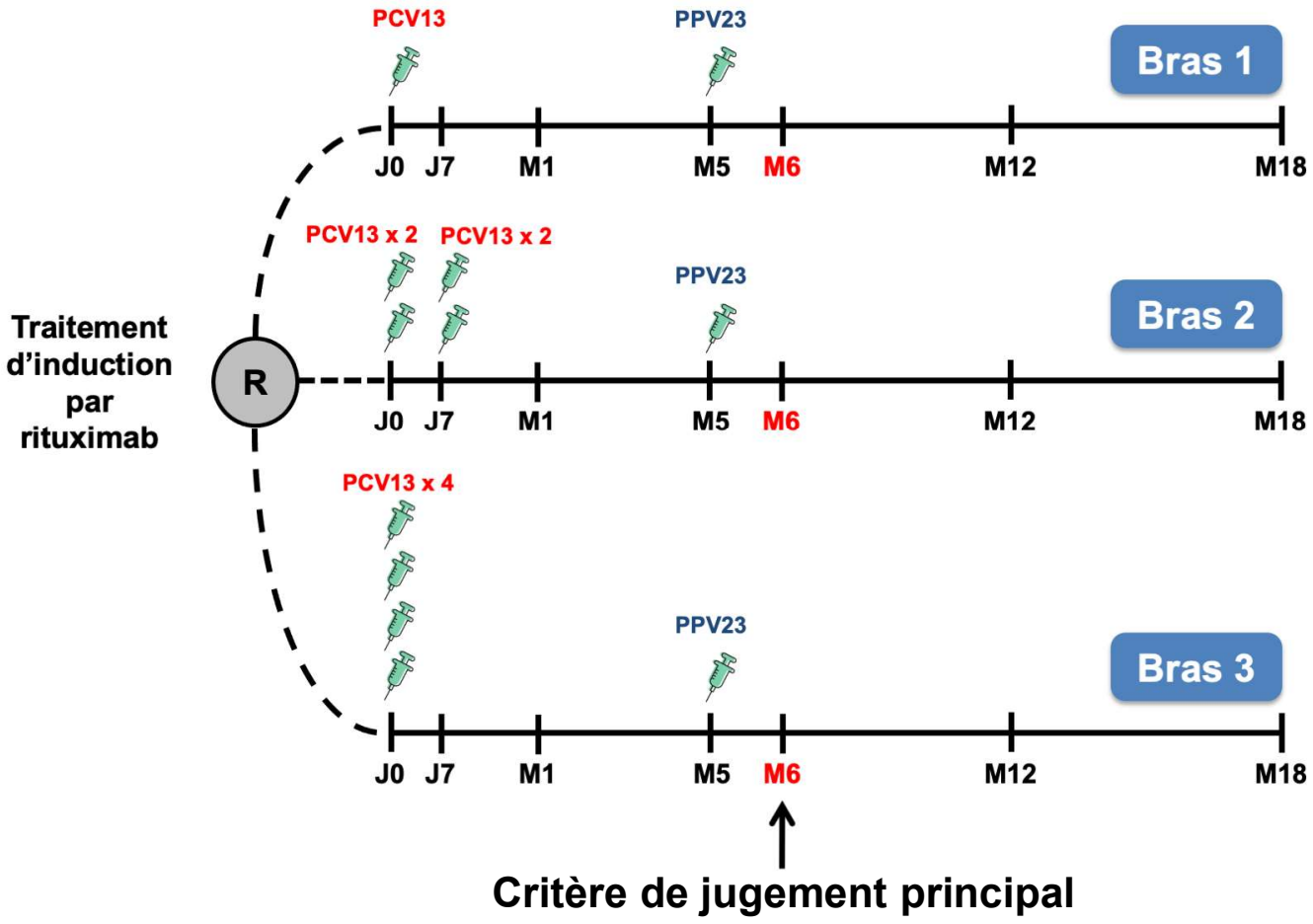
Patients randomisés selon un ratio 1:1:1 dans 3 bras parallèles pour revoir le PCV13 dans les 2 jours avant ou après le 1er RTX :

- **Bras 1 :** Régime standard associant une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (PCV13) au jour 0 (J0) suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent (PPV23) au mois 5 (M5)
- **Bras 2 :** Double dose de PCV13 à J0 et J7 suivie d'une dose de PPV23 au M5
- **Bras 3 :** Quadruple dose de PCV13 à J0 suivies d'une dose de PPV23 à M5

Critère de jugement principal :

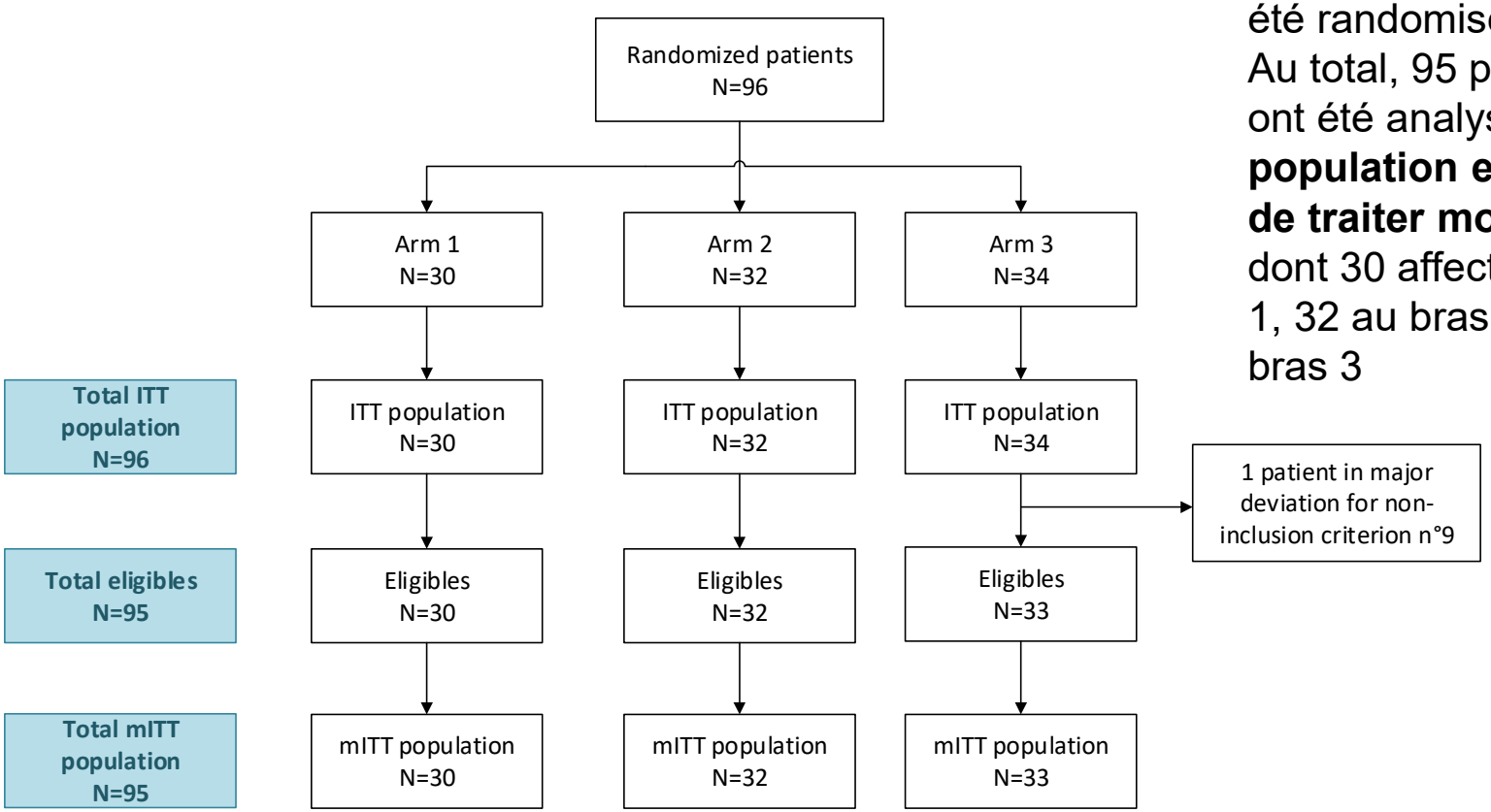
- Réponse anticorps à M6 contre les 12 sérotypes communs aux vaccins PCV13 et PPV23, selon quatre catégories ordonnées de réponse ELISA : réponse anticorps positive contre 0-3, 4-6, 7-9, ou 10-12 sérotypes
- Une réponse positive par sérotype est définie par un titre ELISA d'IgG spécifiques ≥1 µg/mL et une multiplication par deux par rapport à J0

Déroulement de l'essai PNEUMOVAS



Critère de jugement principal:
Proportion de patients répondeurs à M6 contre les 12 sérotypes communs aux vaccins PCV13 et PPV23, selon quatre catégories de réponse ELISA : réponse contre 0-3, 4-6, 7-9, ou 10-12 sérotypes

Flow chart de l'essai PNEUMOVAS



96 participants ont été randomisés, mais un a été randomisé par erreur
Au total, 95 participants ont été analysés dans la **population en intention de traiter modifiée**, dont 30 affectés au bras 1, 32 au bras 2 et 33 au bras 3

Caractéristiques des patients

Variables	Population ITT modifiée (n=95)	Bras 1 (n=30)	Bras 2 (n=32)	Bras 3 (n=33)
Homme, n (%)	47 (49,5)	15 (50)	14 (43,8)	18 (54,5)
Age, moyenne (ET)	60,0 (16,6)	58,7 (16,2)	61,9 (16,6)	59,4 (17,3)
Nouveau diagnostic, n (%)	74 (77,9)	23 (76,7)	25 (78,1)	26 (78,8)
GPA, n (%)	66 (69,5)	25 (83,3)	23 (71,9)	18 (54,5)
PAM, n (%)	29 (30,5)	5 (16,7)	9 (28,1)	15 (45,5)
BVAS, moyenne (ET)	15,3 (6,9)	16,1 (7,6)	15,2 (6,6)	14,6 (6,7)
DFGe, mL/min, moyenne (ET)	69,4 (39,3)	73,6 (36,5)	63,1 (41,3)	72,0 (40,1)
CD19+, /µL, médiane (EIQ)	188 (100-325)	165 (107-345)	188 (26-336)	225 (112-323)
Gammaglobulines, g/L, moyenne (ET)	11,1 (3,8)	12,6 (3,9)	10,5 (3,5)	10,1 (3,5)
Traitements à l'inclusion				
Bolus de méthylprednisolone, n (%)	45 (47,4)	13 (43,3)	17 (53,1)	15 (45,5)
Prednisone, mg/j, moyenne (ET)	62,7 (15,9)	63,4 (18,3)	64,4 (10,1)	60,5 (18,2)

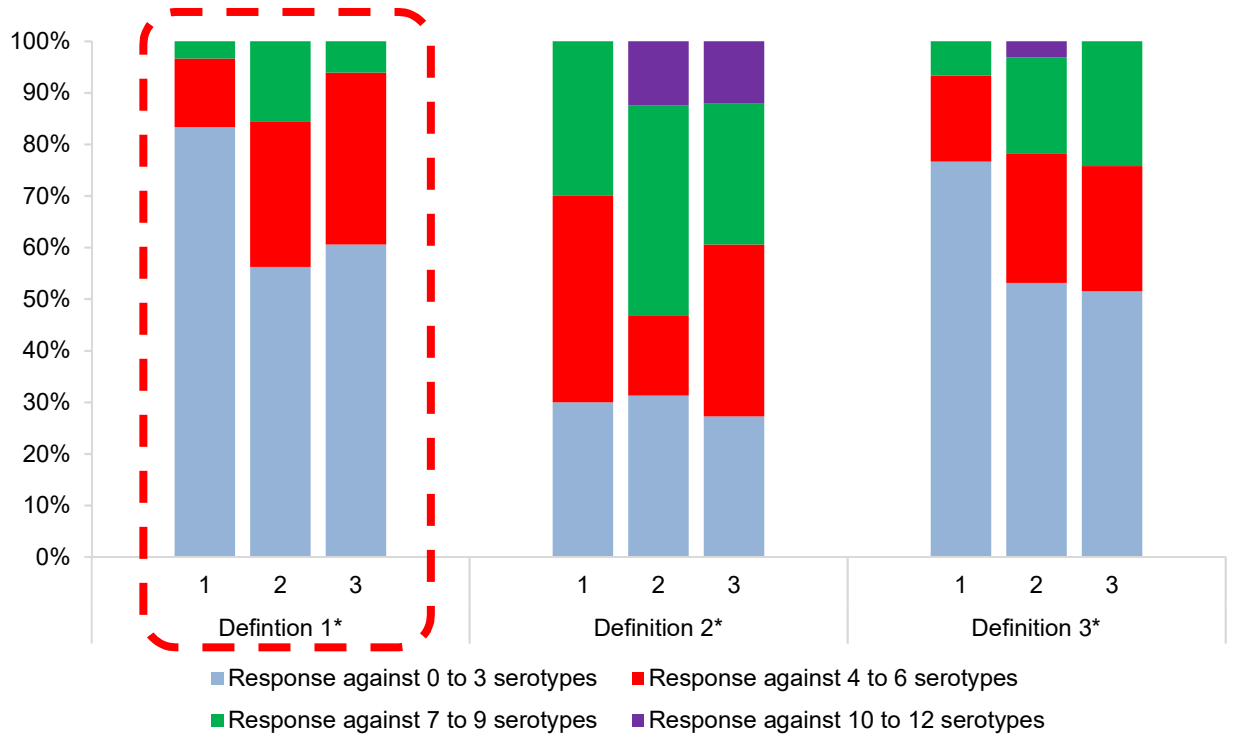
Critère de jugement principal

Réponse contre les 12 sérotypes selon les 4 catégories à M6

Définition 1 : critère de jugement principal (réponse positive par sérotype définie par un titre d'IgG spécifiques ≥1 µg/mL **et** un doublement du titre d'anticorps par rapport au niveau à J0)

Définition 2 : réponse positive par sérotype définie par un titre d'IgG spécifiques ≥1 µg/mL

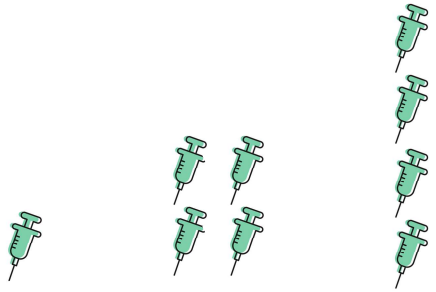
Définition 3 : réponse positive par sérotype définie par un titre d'anticorps doublant par rapport au niveau à J0



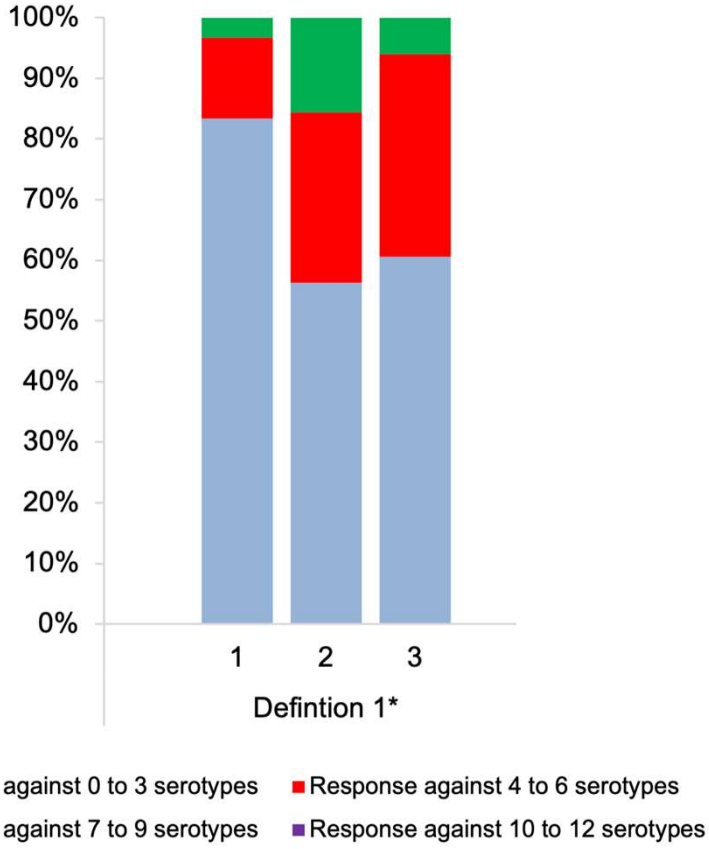
Critère de jugement principal

Réponse contre les 12 sérotypes selon les 4 catégories à M6

Dose de PCV13



Nb. sérotypes	Bras 1	Bras 2	Bras 3
0-3	83,3%	56,3%	60,6%
4-6	**13,3%**	**28,1%**	**33,3%**
7-9	**3,3%**	**15,6%**	**6,1%**
10-12	0%	0%	0%



Critère de jugement principal

Réponse contre les 12 sérotypes selon les 4 catégories à M6

Les patients du **bras 2** avaient significativement plus de chance de se retrouver dans une catégorie de réponse supérieure par rapport au régime standard après ajustement sur l'âge

pOR = 4,1 (IC 97,5 % 1,1-15,9, p=0,018)

Les patients du **bras 3** avaient une tendance à améliorer la réponse vaccinale sans atteindre la significativité

pOR = 3,1 (IC 97,5 % 0,8-11,9, p=0,062)

pOR = Odds ratio proportionnel

Tolérance

Variables	Population ITT modifiée (n=95)	Bras 1 (n=30)	Bras 2 (n=32)	Bras 3 (n=33)
Réactions locales, n (%)	78,8	87,5	77,3	77,3
Rougeur	29,3	**14,3**	**29,4**	**35,3**
Induration(s)	8,5	7,1	5,9	11,8
Oedème(s)	8,5	14,3	5,9	8,8
Douleur	43,9	**64,3**	**47,1**	**32,4**
Réactions générales, n (%)	21,2	**12,5**	**22,7**	**22,7**

Réactions locales et/ou systémiques dans les 7 jours suivant chaque vaccination, et tout EI lié ou pouvant être lié à la vaccination au cours des 6 premiers mois, **plus nombreuses dans les schémas renforcés**, mais réactions locales de grade 1 ou 2 principalement

Aucun EIG lié à la vaccination n'a été observé

Tolérance

Au cours des 6 premiers mois, une poussée de vascularite est survenue chez 6 patients, en médiane 87 jours après la dernière vaccination

- 1 patient dans le bras 1
- 2 patients dans le bras 2
- 3 patients dans le bras 3

Conclusion

Chez les patients atteints de VAA recevant un traitement d'induction par RTX

une stratégie innovante renforcée de vaccination anti-pneumococcique, basée sur une double dose de PCV13 à J0 et à J7 suivie d'une dose unique de PPV23 à M5

améliore significativement la réponse anticorps contre *Streptococcus pneumoniae* par rapport au schéma vaccinal standard

Remerciements

Les patients

Les investigateurs du Groupe Français d'Etude des Vascularites

Team « Vascularite » de l'Hôpital Cochin
Hicham Kardaoui, Alexandre Moores, Valérie Almela

Unité de Recherche Clinique Cochin-Tarnier
Dr Hendy Abdoul, Prof, Jean Marc Treluyer, Charly Larrieu, Mathilde Voirin, Audrey Beclin, Adèle Bellino

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

Ministère de la Santé et de la Prévention
PHRC national