

RESUME

Titre de l'étude	Etude PREFLUVAC : Pregnancy FLU Vaccination Etude de phase II évaluant l'immunogénicité et la tolérance d'un vaccin inactivé non adjuvanté contre la grippe A(H1N1)v chez la femme enceinte.
Promoteur	Inserm
Investigateur coordonnateur	Dr Odile LAUNAY, Hôpital Cochin, Paris, France
Co-investigateur Coordonnateur	Pr Vassilis TSATSARIS, Hôpital Cochin, Paris, France
Durée de l'étude	Durée prévue de l'étude : 9 mois dont 5 semaines d'inclusion et 5 à 8 mois de suivi Durée prévue de l'étude par patient : 5 à 8 mois Durée des inclusions : 5 semaines
Calendrier prévisionnel	Pré-sélection : 19 octobre – 30 octobre 2009 Inclusions : 3 novembre – 7 décembre 2009
Objectifs de l'étude	<p>Objectif principal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer l'immunogénicité humorale de la vaccination contre la grippe A(H1N1)v chez la femme enceinte. <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la tolérance locale et générale de la vaccination contre la grippe A(H1N1)v chez la femme enceinte, - Evaluer l'immunogénicité humorale de la vaccination selon le terme de grossesse au cours duquel l'injection vaccinale est effectuée, - Evaluer l'immunogénicité humorale en terme de séroneutralisation obtenue après l'injection vaccinale, à l'accouchement et 3 mois après l'accouchement, - Etudier les facteurs associés à la réponse vaccinale, - Evaluer l'effet de la vaccination sur la grossesse, - Evaluer la séroprotection néonatale induite par la vaccination maternelle, - Evaluer les échecs de vaccination et décrire la présentation clinique de la grippe A(H1N1)v dans cette population le cas échéant.
Méthodologie	<p>Essai de phase II, ouvert, multicentrique national.</p> <p>Au total 120 femmes enceintes seront incluses dans cet essai dans 2 groupes en fonction du terme de la grossesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 : grossesse au terme de 22 SA - 26 SA + 6j, n=60 - groupe 2 : grossesse au terme de 27 SA - 32 SA n=60 <p>Ainsi le recrutement sera équilibré selon le terme de la grossesse (le terme de 22 SA a été choisi afin d'inclure les femmes après l'échographie morphologique fœtale).</p> <p>Cinq centres participants : Maternités Port Royal/Saint Vincent de Paul/CIC de vaccinologie Cochin Pasteur, Maternité Robert Debré/CIC mère enfant, Antoine Bécère, Maternité CHU Rennes/CIC plurithématique, Maternité CHU Besançon/CIC biothérapie.</p>
Critères d'Inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Femme suivie pour une grossesse dans l'une des maternités participant à l'essai. - Agée de 18 à 45 ans. - Grossesse entre 22 SA et 32 SA. - Ayant signé leur consentement. - Affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
Critères de non Inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Allergie connue aux protéines d'œuf ou à l'un des composants du vaccin antigrippal.

- Réaction sévère après administration antérieure d'un vaccin grippal quel qu'il soit.
- Episode fébrile aigu dans la semaine précédant la vaccination.
- Grippe A(H1N1)v (documentée virologiquement) dans les 6 derniers mois.
- Contage avec un cas de grippe documenté dans la semaine.
- Infection connue par le VIH, le VHB ou le VHC.
- Sclérose en plaques.
- Antécédent de syndrome de Guillain-Barré.
- Transplantation d'organe.
- Cancer dans les 3 dernières années.
- Autre vaccination reçue dans les 3 semaines précédant l'injection vaccinale ou prévue dans le mois suivant celle-ci.
- Traitement par corticoïdes par voie générale, immunosuppresseurs, chimiothérapie.
- Transfusion ou administration d'immunoglobulines au cours des 3 derniers mois.
- Traitement par anticoagulants et antiagrégants plaquettaires.
- Pathologie cardio-vasculaire (coronaropathie, antécédents de thrombose, infarctus du myocarde, AVC).
- Insuffisance rénale chronique.
- Diabète diagnostiqué antérieurement à la grossesse.
- Antécédent d'accouchement prématuré.
- Antécédent d'éclampsie.
- Anomalies morphologiques fœtales à l'échographie.
- Inclusion dans la cohorte Coflupreg.

Produit à l'étude	Vaccin H1N1 (A/California/7/2009 (H1N1)v) non adjuvanté (Sanofi Pasteur SA).
Voie d'administration	Voie intramusculaire dans le muscle deltoïde.
Dose administrée	15µg HA.

Critères d'évaluation

Critère principal : **Immunogénicité humorale du vaccin, mesurée 3 semaines après une injection de vaccin anti-grippal à J0.**

- Taux de séroprotection (défini par le pourcentage de patientes ayant un titre sérique d'anticorps anti-hémagglutinine $\geq 1/40e$).
- Taux de séroconversion défini par le pourcentage de patientes ayant un titre d'anticorps $< 1/10e$ avant vaccination et $\geq 1/40e$ après vaccination ou ayant un titre $\geq 1/10e$ avant vaccination et au moins 4 fois supérieur après vaccination.
- Facteur de séroconversion (défini par le rapport post/pré vaccination des moyennes géométriques des titres).

Critères secondaires :

- Taux de séroconversion, séroprotection et facteur de séroconversion à J21, J42, à l'accouchement et 3 mois après l'accouchement.
- Comparaison des taux de séroprotection, séroconversion et facteurs de séroconversion selon le terme de la grossesse à J0.
- Taux de séroprotection obtenu chez le nouveau-né après l'accouchement (défini par le pourcentage de nouveaux-nés ayant au sang de cordon un titre sérique d'anticorps anti-hémagglutinine $\geq 1/40e$).
- Séroneutralisation exprimée en moyenne géométrique d'anticorps neutralisants obtenue après une injection à J21, J42, à l'accouchement et 3 mois après l'accouchement. On pourra étudier le pourcentage de séroconversion dont le seuil de positivité sera défini avant l'analyse finale.
- Nombre et intensité des événements cliniques locaux et généraux survenus dans les 7 jours suivant l'injection vaccinale, puis tout au cours du suivi de l'étude.

-
- Événements indésirables graves liés au vaccin.
 - Etude des facteurs associés (âge, terme de la grossesse, grossesse multiple, vaccination anti-grippale saisonnière préalable, pathologies à risque) à la réponse vaccinale anti-grippale A(H1N1)v en terme de séroconversion, séroprotection et facteur de séroconversion.
 - Evaluation de l'effet de la vaccination anti-grippale H1N1 sur la grossesse et à l'accouchement (étude cas – témoins).
 - Fréquence des complications maternelles et néonatales.
 - Nombre de cas de grippe A(H1N1)v virologiquement confirmés.
-

Méthodes statistiques

Au total 120 patientes seront incluses dans cette étude :

- 60 patientes avec une grossesse entre 22 SA et 26 SA + 6j,
- 60 patientes avec une grossesse entre 27 SA et 32 SA.

Le nombre de sujets nécessaires est déterminé selon les critères standards d'évaluation des vaccins contre la grippe qui requièrent au minimum 50 sujets évaluables par groupe (CPMP/BWP/214/96).

Le recrutement prévu est de 60 patientes par groupe, permettant de disposer en fin d'étude d'au moins 50 patientes évaluables. Les patientes non évaluables sont celles pour lesquelles le critère de jugement est indisponible quelle qu'en soit la raison (patiente perdue de vue, critère non mesuré). Chaque pourcentage estimé (taux de séroprotection ou de séroconversion) est alors assorti d'un intervalle de confiance à 95% dont l'étendue est inférieure à $\pm 15\%$.

En ce qui concerne la tolérance, avec un effectif total de 120 sujets, la probabilité de détecter dans cette étude un effet indésirable ayant une incidence de 1% est supérieure à 70%.

Faisabilité et calendrier

L'objectif est d'inclure 120 patientes sur une période de 5 semaines (du 3 novembre au 7 décembre 2009). Chaque centre inclura 20 à 30 patientes soit 4 à 5 patientes par jour ouvrable. La mise en place de cette étude sera facilitée par l'organisation de la recherche clinique déjà en place dans les maternités participant à l'étude en collaboration avec les CIC (à l'exception de la maternité de l'hôpital Antoine Béclère à Clamart).

Le Service Commun 10 est impliqué depuis de nombreuses années dans la réalisation d'essais vaccinaux dont certains en collaboration avec le CIC de Vaccinologie Cochin Pasteur.

Les patientes pouvant être incluses dans l'étude seront identifiées par l'investigateur de chaque centre. Ces patientes seront prévenues par téléphone et par courrier des modalités de l'étude. Le jour de la consultation obstétricale l'étude est présentée à la patiente par le médecin obstétricien. Les patientes acceptant de participer à l'étude et ayant signé le formulaire d'information et de consentement seront prises en charge par un médecin d'étude clinique et un technicien d'étude clinique. Selon l'organisation du centre, la vaccination et les sérologies seront effectuées soit au sein du CIC, soit dans le service Gynécologie-Obstétrique. Les patientes reviendront 21 jours après l'injection vaccinale pour une consultation obstétricale, et une prise de sang. Une troisième visite est prévue à J42 concomitante d'une visite obstétricale. Le jour de l'accouchement un prélèvement sanguin maternel et un prélèvement de sang de cordon sont effectués. La patiente sera revue 3 mois après l'accouchement pour une prise de sang.

Centres participants

Hôpital Cochin : Maternités de Port Royal et Saint-Vincent de Paul et CIC de vaccinologie Cochin Pasteur

Hôpital Robert Debré : Maternité et CIC mère-enfant

Hôpital Antoine Béclère : Maternité

CHU de Rennes : Maternité et CIC plurithématique

CHU de Besançon : Maternité et CIC biothérapie

CALENDRIER DES SUIVIS

	J0	J21 (+/- 4j)	J42 (+/- 4j)	Accouchement	Episode grippal	3 mois après l'accouchement
Consentement Recueil des données socio- démographiques	x					
ATCD vaccinaux (grippe) et cliniques	x					
Examen clinique	x	x	x	x	x	
Vaccination	x					
Surveillance post- vaccinale et tolérance immédiate (30 min)	x					
Recueil des événements cliniques	x	x	x	x	x	x
Recueil des symptômes grippaux					x	
NFS plaquettes, Urée, créatinine, ASAT, ALAT	x	x	x			
Bandelette urinaire (albumine)	x	x	x			
Diagnostic grippe A(H1N1)v (Ecouvillon naso- pharyngé)					x	
Traitements en cours	x	x	x	x	x	x
Remise carnet d'auto-surveillance	x	x	x			
Biothèque (sérum) Prélèvement sanguin de 15 ml sur tube sec	x	x	x	x	x	x
Evaluation de la réponse humorale	x	x	x	x		x
Immunité du nouveau-né (sang de cordon) à l'accouchement				x		