

Étude SEROVACC : Étude prospective et multicentrique de la réponse sérologique après vaccination antigrippe, antihæmophilus et antipneumococcique chez les patients atteints d'un myélome multiple. Dossier présenté par le Pr Jean Noel Basti du CHU de Dijon.

Contexte du projet :

Les vaccinations antigrippe saisonnière, antihæmophilus et antipneumococcique sont actuellement recommandées chez les patients immunodéprimés. En effet, ces vaccinations permettent de diminuer la mortalité et la morbidité de la grippe, de l'infection à hæmophilus et de l'infection à pneumocoque. À ce jour, l'intérêt de ces vaccinations, chez les patients présentant un myélome multiple (MM) n'est pas résolu par les données de la littérature et reste discuté au sein de la communauté médicale. En effet, certaines équipes médicales considèrent que le déficit immunitaire cellulaire et humoral présenté par ces patients, limite l'efficacité de cette démarche préventive et conduit ces équipes à ne plus vacciner leur patient. Dans cette étude, nous allons étudier de façon prospective la réponse sérologique vaccinale chez des patients chez qui un MM est nouvellement diagnostiqué. Le recrutement des patients se fera dans trois services d'hématologie clinique : CHU de Dijon, de Nancy et de Reims de novembre 2013 à novembre 2014. Par ailleurs, un groupe de volontaires sains, recruté par le département de médecine générale du CHU de Dijon, sera également vacciné et étudié afin de correspondre à un groupe contrôle. La réponse sérologique à ces trois vaccins (Vaxigrip®, ActHib® et Prévenar®) sera analysée un et six mois après la vaccination. Son but est de démontrer l'efficacité biologique et clinique de la vaccination antigrippale, antihæmophilus et antipneumococcique et de clarifier l'intérêt de cette démarche préventive chez ces patients particulièrement vulnérables en raison de leur âge et de leur maladie. Elle va également permettre d'évaluer l'incidence des épisodes infectieux dans ces populations.

Objectifs de l'étude

Objectif principal

Il s'agit de comparer la réponse sérologique aux vaccins antigrippe saisonnière, antihæmophilus et antipneumococcique, administrés simultanément chez des patients atteints de MM avant tout traitement spécifique de leur maladie et des volontaires sains.

Objectifs secondaires

Nous étudierons également :

- l'incidence des infections au virus de la grippe, à *Hæmophilus Influenzae* et à *Streptococcus Pneumoniae* observés dans ces deux groupes.
- l'état d'immunodépression des patients
- les complications liées aux vaccinations réalisées

Méthodologie

Plan expérimental

Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective et multicentrique composée de deux groupes : patients atteints de MM et volontaires sains.

Effectif de l'étude

Le nombre de patient à inclure est de 50 sujets répartis en deux groupes: 30 patients atteints de MM et 20 volontaires sains. Sélection des sujets de l'étude

Critères d'inclusion

Pourra être inclus toute personne ayant donné son consentement écrit, présentant un myélome multiple confirmé selon les critères de l'International Myeloma Working Group, âgée de plus de 18 ans et affiliée à un régime de sécurité sociale

Critères de non-inclusion

Ne pourra être inclus toute personne : ayant reçue des immunoglobulines polyvalentes, splénectomisée, allergique aux œufs, à l'ovalbumine ou aux protéines de poulets, précédemment vaccinée contre la grippe dans les 6 mois, contre l'*Hæmophilus Influenzae* et le *Streptococcus Pneumoniae* dans les 5 ans, enceinte ou allaitante, présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants des vaccins ou hypersensibilité constatée suite à l'injection du même vaccin ou d'un vaccin similaire, présentant une infection sévère aigue ou une maladie fébrile, ayant un antécédent d'effet indésirable grave aux

vaccinations, ayant déjà reçu un traitement spécifique pour sa maladie.

Durée prévue de l'étude

On prévoit six mois de recrutement et six mois de suivi et d'analyse des données.

Traitements, posologie et voie d'administration

Les vaccins utilisés seront Vaxigrip® 0,75 ml (Sanofi Pasteur, Lyon, France), ActHib® 0,5 ml (Sanofi Pasteur, Lyon, France) et Prevenar13® 0,5 ml (Pfizer, New York, Etats Unis).

Les vaccins seront réalisés simultanément en intramusculaire.

Critères d'évaluation de l'étude

Critère d'évaluation principal

La réponse vaccinale est évaluée par la mesure du taux d'anticorps antigrippe, anti*Hæmophilus*, et antipneumococcique à jour zéro, un mois et à six mois post-vaccination. La réponse vaccinale protectrice est définie par la proportion de patients développant des anticorps au-delà de seuil protecteur :

- le seuil de l'inhibition de l'héماغglutination pour Vaxigrip® est défini à 1/40
- pour l'ActHib®, ce seuil est défini par un seuil ≥ 1 mg/ml
- pour le Prévenar®, ce seuil est défini comme $\geq 0,35$ µg/ml

Critères d'évaluation secondaires

L'étude de l'incidence des infections grippale, à *Hæmophilus Influenzae* et à *Streptococcus Pneumoniae* sera réalisée par prélèvements bactériologiques et virologiques appropriés. L'état d'immunodépression des patients sera évalué par analyse immunologique : dosage des lymphocytes B, des lymphocytes T et des sous-types lymphocytaires T. Les complications liées aux vaccinations réalisées seront évaluées par un questionnaire d'évaluation remis aux sujets inclus dans l'étude.

Faisabilité de l'étude

Cette étude nous paraît réalisable car :

- la population cible, les patients atteints de MM et le cadre de cette étude (service d'hématologie), rendent tout à fait possible cette étude prospective.
- le recrutement du groupe de contrôle est tout à fait possible au sein du département de médecine générale de Dijon dans le temps imparti.
- le groupe de volontaires sains appariés pour l'âge permet d'obtenir un groupe de contrôle adapté à cette étude.
-

Évaluation des bénéfices et des risques attendus pour le patient

Il existe un bénéfice individuel celui de la protection vaccinale contre la grippe, l'*Hæmophilus Influenzae* et le *Streptococcus Pneumoniae*. L'inclusion dans ce protocole ne modifie pas la prise en charge thérapeutique habituellement proposée aux patients. Une surveillance accrue des effets secondaires sera réalisée. Il existe également un bénéfice collectif, pour l'entourage de ces malades, de cette démarche préventive vaccinale.

En ce qui concerne les volontaires sains, malgré le risque de complications sévères de ces infections, du fait de la rareté de celle-ci, il n'est actuellement pas proposé une vaccination globale de la population sur des arguments de santé publique. Néanmoins, la vaccination permettrait de diminuer les infections à ces germes. Ces patients sont exposés aux effets secondaires de la vaccination.

Résultats attendus

Cette étude va évaluer la réponse sérologique aux vaccins antigrippe, anti*haemophilus* et antipneumococcique. Elle permettra de démontrer l'intérêt de la vaccination dans le groupe à risque que constituent les patients atteints de MM et plus largement dans les hémopathies lymphoïdes B. Elle va également permettre d'évaluer l'incidence des épisodes infectieux, l'état d'immunodépression des patients et les complications liées aux vaccinations réalisées dans cette population.