

## RESUME DE L'ESSAI TRANSFLUVAC

**Titre de l'étude :** TRANSFLUVAC  
Etude de phase II évaluant l'immunogénicité et la tolérance d'un vaccin inactivé non adjuvanté contre la grippe A(H1N1) après transplantation rénale.

**Promoteur :** Inserm

**Investigateur coordonnateur :** Pr. Benoît Barrou, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France

**Co-investigateur**

**Coordonnateur** Pr. Emmanuel Morelon, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

**Durée de l'étude :** Durée prévue de l'étude : 36 semaines  
Durée prévue de l'étude par patient : 6 mois  
Durée des inclusions : 6 semaines

**Calendrier prévisionnel :** Pré-sélection : 01 octobre – 23 octobre 2009  
Inclusions : 26 octobre – 04 décembre 2009

**Objectifs de l'étude :** **Objectif principal :** Evaluer l'immunogénicité humorale de la vaccination contre la grippe A/H1N1v chez des transplantés rénaux après la 1<sup>ère</sup> et après la 2<sup>nde</sup> injection vaccinale.

**Objectifs secondaires :**

- Evaluer la tolérance locale et générale de la vaccination contre la grippe A/H1N1v chez des transplantés rénaux.
- Evaluer la réponse immunitaire cellulaire à la vaccination contre la grippe A/H1N1v chez des transplantés rénaux.
- Evaluer les échecs de la vaccination et décrire la présentation clinique de la grippe A/H1N1v dans cette population le cas échéant.

**Méthodologie :** Essai de phase II, ouvert, non randomisé, multicentrique national.  
**Au total 120 transplantés rénaux seront inclus** dans cet essai.  
Trois centres participants : Hôpital Pitié Salpêtrière (Paris), Hôpital Edouard Herriot (Lyon), Centre hospitalier Lyon Sud.

**Centre de Méthodologie et de Gestion :**

Dr Jean-Pierre Aboulker, INSERM SC10, Villejuif, France

**Schéma de l'étude :**

	J0	J21	J42	J182
<b>Vaccination</b>	X	X		
<b>Critère d'évaluation principal</b>		X	X	
<b>Suivi clinique</b>	X	X	X	X
<b>Suivi biologique</b>	X	X	X	X

Une visite supplémentaire sera réalisée en cas de survenue d'un syndrome grippal.

**Critères d'inclusion :**

- Agé de plus de 18 ans et de moins de 60 ans
- Ayant signé le formulaire de recueil de consentement
- Affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- Transplantation rénale isolée depuis au moins 6 mois avec une fonction rénale minimale définie par une clairance de la créatinine > 20 ml/mn
- Fonction rénale stable définie par une variation de la créatinine < 20% au cours des 3 derniers mois

- Sous triple immunosuppression comprenant des stéroïdes, associés à des inhibiteurs de la Calcineurine (Tacrolimus ou Cyclosporine) et à des inhibiteurs de l'IMPDH (Mycophénolate mofétil : Cellcept® ou autre)
- Se soumettant au suivi  
*Pour les femmes en âge de procréer :*
- βHCG urinaire négatif
- Contraception efficace pendant les 3 premiers mois de l'essai

**Critères de non inclusion :**

- Fonction rénale insuffisante définie par une clairance de la créatinine < 20 ml/mn
- Fonction rénale instable définie par une variation de la créatinine de plus de 20% au cours des 3 derniers mois
- Episode de rejet cellulaire ou humoral au cours des 3 mois précédant l'inclusion
- Infection connue par le VIH, le VHB ou hépatite C chronique active
- Autre vaccination reçue dans les 3 semaines précédant l'inclusion ou prévue dans le mois suivant la seconde injection vaccinale
- Allergie connue aux protéines d'oeuf ou à l'un des composants du vaccin
- Réaction sévère après administration antérieure d'un vaccin grippal quel qu'il soit
- Sclérose en plaque
- Antécédent de syndrome de Guillain-Barré
- Episode fébrile aigu à l'inclusion
- Grippe A(H1N1)v documentée virologiquement dans les 6 derniers mois
- Contact avec un cas documenté de grippe H1N1v dans la semaine précédant la vaccination
- Traitement d'une affection maligne par chimiothérapie ou radiothérapie durant les 6 mois précédant l'inclusion
- Transfusion sanguine réalisée dans les 3 mois précédant l'inclusion
- Grossesse en cours ou prévue dans les 3 mois post vaccination
- Indisponibilité pour le suivi

---

<b>Produit à l'essai :</b>	Vaccin H1N1 (A/California/7/2009 (H1N1)v) non adjuvanté
Voie d'administration	Voie sous-cutanée profonde ou voie intramusculaire dans le muscle deltoïde
Dose administrée	15µg HA

---

- Critère d'évaluation principal :** Immunogénicité humorale du vaccin mesurée 21 jours après chacune des 2 injections vaccinales antigrippales à J0 et J21.
- Taux de séroprotection (défini par le pourcentage de patients ayant un titre sérique d'anticorps anti-hémagglutinine  $\geq 1/40e$ ).
  - Taux de séroconversion (défini par le pourcentage de patients ayant un titre en anticorps anti-hémagglutinine < 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 d'évaluation secondaires :**

- Taux de séroconversion, séroprotection et facteur de séroconversion à J182
- Pourcentage de patients ayant un taux d'anticorps anti-hémagglutinine anti-H1N1v  $>1/40e$  à J182 (mémoire immunitaire).
- Nombre et intensité des événements indésirables cliniques et biologiques
- Nombre de cas de grippe A/H1N1v virologiquement confirmés.
- Etude des facteurs associés à la réponse vaccinale anti-grippale en terme de séroconversion, séroprotection et facteur de séroconversion.
- Evaluation de la réponse immunitaire cellulaire anti-H1N1v.
- Evaluation de l'effet de la vaccination anti-grippale H1N1 sur la fonction du greffon et sur la réponse humorale anti-HLA.

**Méthodes statistiques :**

L'effectif prévu est de 120 patients, permettant de disposer en fin d'étude d'au moins 100 patients évaluables : ainsi, chaque pourcentage estimé (taux de séroprotection ou de séroconversion) sera assorti d'un intervalle de confiance à 95% dont l'étendue est au maximum de  $\pm 10\%$ .

Séquence des analyses :

- une première analyse sera réalisée sur les données d'immunogénicité à J21 après la 1<sup>ère</sup> injection,
- une deuxième analyse sera effectuée sur les données jusqu'à J42, 3 semaines après la seconde injection, pour l'immunogénicité et la tolérance, sur des données aussi vérifiées et validées que possible,
- une analyse finale de l'ensemble des données jusqu'à J182 sera enfin réalisée après monitoring et validation des données et constituera la base du rapport final de l'étude.

**Faisabilité et calendrier prévisionnel :**

L'objectif est d'inclure 120 patients sur une période de 6 semaines (du 26 octobre au 04 décembre 2009).

**Centres participants :**

- Hôpital Pitié Salpêtrière à Paris : service d'urologie unité de transplantation.
- Hôpital Edouard Herriot à Lyon : service de néphrologie, transplantation et immunologie clinique.
- Centre Hospitalier Lyon Sud : service de néphrologie, transplantation.

**Calendrier du suivi de l'essai :**

	<b>J0</b>	<b>J21 (+/-2j)</b>	<b>J42 (+/-4j)</b>	<b>J182 / M6 (+/-30j)</b>	<b>JX: Episode grippal</b>
Consentement	<b>x</b>				
ATCD vaccinaux et cliniques	<b>x</b>				
Examen clinique	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
Test de grossesse	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>		
Vaccination	<b>x</b>	<b>x</b>			
Surveillance post-vaccinale : tolérance immédiate et/ou différée	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>		
Recueil des événements cliniques	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
NFS plaquettes, ASAT-ALAT, urée, créatininémie, DFG, protéinurie	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	
Diagnostic virologique de grippe A					<b>x</b>
Remise carnet d'auto-surveillance	<b>x</b>	<b>x</b>			
Report du CAS sur le CRF		<b>x</b>	<b>x</b>		
Biothèque	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
Evaluation de la réponse humorale	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	
Evaluation de la réponse cellulaire	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	