

DOSSIER DE PRESSE

***Le CIC Cochin-Pasteur,
1^{er} Centre d'Investigation Clinique de Vaccinologie***

**Jeudi 16 mars 2006 à 17h30
PARIS**

bâtiment Modulaire
Groupe Hospitalier Cochin - Saint-Vincent de Paul
27 rue du Faubourg St Jacques 75014 Paris
Métro St Jacques (Ligne 6) ou RER B Port-Royal

- Communiqué de presse **p3**
- Participation d'un volontaire à un essai vaccinal **p5**
- Un essai en cours : le vaccin contre la shigellose **p7**
- L'Institut Pasteur, de la recherche de candidats-vaccins à la recherche clinique **p8**
- Les Centres d'Investigation Clinique (CIC) : un partenariat entre les hôpitaux et l'Inserm **p9**
- Le Département Recherche Clinique et Thérapeutique de l'Inserm **p10**
- L'AP-HP : premier centre d'essais cliniques en France **p11**
- Synthèse de la recherche clinique à l'AP-HP **p12**

Centre de Vaccinologie Cochin - Pasteur : 1^{er} centre labellisé Centre d'Investigation Clinique en biothérapie

Le Centre d'essais vaccinaux de l'hôpital Cochin et l'Institut Pasteur se sont associés avec l'Inserm pour créer le Centre d'Investigation Clinique de Vaccinologie Cochin-Pasteur. La recherche de nouveaux vaccins est un enjeu de santé publique à l'échelle mondiale : plus de 3 millions de personnes dont 570.000 enfants de moins de 15 ans sont morts en 2005 du sida dans le monde ; près de 2 millions de personnes meurent chaque année de la tuberculose ; le paludisme tue un enfant africain toutes les 30 secondes...

En France, et notamment à l'Institut Pasteur et à l'Institut Cochin de l'Inserm, de nombreuses équipes travaillent à la mise au point de nouveaux vaccins. L'évaluation clinique de ces candidats-vaccins nécessitait une structure de recherche très spécialisée qui n'existait pas en France.

Les CIC : des compétences pluridisciplinaires sur un même site

Associant l'Inserm, un Centre Hospitalier Universitaire et d'autres partenaires, les Centres d'Investigation Clinique (CIC) sont entièrement dédiés à l'organisation, la coordination et la réalisation d'essais cliniques. Il s'agit de structures publiques réunissant des compétences pluridisciplinaires au sein d'un même site. Les CIC ont pour but l'acquisition de connaissances sur le fonctionnement du corps humain et la prévention des maladies. Sept CIC sont actuellement fonctionnels au sein de l'AP-HP.

Le label CIC- Biothérapie accordé à un centre de vaccinologie

A l'issue de l'appel à projet conjoint DHOS (Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins, Ministère de la santé) et Inserm en vue de la création et du financement de Centres d'Investigation Clinique intégrés en Biothérapie (CIC-BT), le projet du centre d'essais vaccinaux de l'hôpital Cochin et de l'Institut Pasteur a été retenu. Le label CIC-Biothérapie est accordé pour la première fois en France à un centre de recherche en vaccinologie, lequel reçoit ainsi un soutien financier de l'Inserm et de la DHOS.

La première structure spécialisée dans la recherche vaccinale en France

Les essais vaccinaux requièrent une méthodologie spécifique permettant d'évaluer à la fois la tolérance et l'immunogénicité des produits.

Le centre d'essais vaccinaux de Cochin était déjà doté d'une expérience importante pour la réalisation des essais vaccinaux notamment préventifs de l'infection VIH ; depuis 2002, son rapprochement avec l'Institut Pasteur a permis son implication en amont dans la préparation d'essais vaccinaux avec les équipes de Pasteur. Ce projet s'inscrit également dans une démarche hospitalo-universitaire impliquant l'Université René Descartes (Paris 5).

Le label CIC-BT attribué par l'Inserm et la DHOS au centre Cochin-Pasteur souligne la qualité de ses travaux et devrait faciliter la mise en place de nouvelles collaborations avec des partenaires aux niveaux national et international.

Un essai clinique de phase II pour tester un vaccin contre la shigellose

Concrétisant ce partenariat privilégié avec l'Institut Pasteur, le premier essai conjoint Cochin/Pasteur a été lancé en juin 2005 : il s'agit d'un essai de phase II évaluant un vaccin contre *Shigella dysenteriae*.

Cette bactérie est connue pour être la principale responsable des épidémies de dysenterie bacillaire, une infection qui se propage particulièrement dans les pays à faible niveau d'hygiène (régions centre et est de l'Afrique, Amérique centrale et Asie du sud) où elle constitue une cause majeure de mortalité infantile.

Cet essai qui doit inclure 111 volontaires sains sur un an et demi, se déroule parallèlement dans un centre anglais.

Contacts presse :

Service de presse -Direction de la communication de l'AP-HP Tél. : 01.40.27.37.22 - Fax : 01.40.27.57.01

mail : service.presse@sap.aphp.fr - accès **Salle de presse** : <http://www.aphp.fr/salleepresse>

Service de communication hôpital Cochin Tél. : 01.58.41.13.59, christine.calinaud@cch.aphp.fr

Institut Pasteur : service de presse, Tél. : 01.45.68.81.47, npeyrol@pasteur.fr

Inserm : pôle presse, Tél. : 01.44.23.60 73, anne.mignot@tolbiac.inserm.fr

Participation d'un volontaire à un essai vaccinal : le déroulement de l'essai

La participation d'un volontaire ou d'un patient à un essai vaccinal comporte quatre étapes : le recrutement, la sélection, la (ou les) vaccination(s) et le suivi post-vaccinal.

□ **Le recrutement**

Dans le cadre d'une recherche biomédicale, le volontaire (ou le patient) peut être recruté par différents moyens, employés en fonction du nombre et de la population de volontaires recherchés. Une annonce est émise par voie de presse ou bien simplement affichée dans des lieux publics tels que la faculté de médecine et les hôpitaux.

Les patients sont le plus souvent contactés par les cliniciens qui les prennent en charge dans les services de la pathologie ciblée par l'essai clinique.

Selon les études, le volontaire peut recevoir une indemnisation financière pour sa participation dans une limite annuelle définie par la loi.

□ **La sélection**

Le volontaire sain n'est inclus dans une étude qu'après une étape de sélection qui permet de vérifier qu'il répond aux critères d'inclusion définis dans le protocole.

Celle-ci consiste en une visite de sélection pendant laquelle on réalise un examen clinique et, selon les essais, un prélèvement sanguin. L'investigateur lui donne alors toutes les informations sur le déroulement de l'essai afin qu'il puisse signer un consentement éclairé de participation préalablement au démarrage de l'étude. On note ici que le volontaire sain se prêtant aux recherches peut, selon l'étude, ne bénéficier d'aucun avantage en terme de santé.

Lorsque la candidature du volontaire est retenue, le planning des visites pour l'ensemble de l'étude est fixé. Au cours de l'étude, le volontaire devra être informé de toute modification apportée au protocole et signer le cas échéant un nouveau consentement.

□ **La (ou les) vaccination(s)**

Lors de la (ou des) visite(s) de vaccination, l'investigateur effectue un examen clinique afin de vérifier que le volontaire ne présente aucune contre-indication à la vaccination.

L'investigateur réalise ensuite la vaccination.

Selon le type d'étude, en ouvert ou en aveugle, le volontaire et dans certains cas l'investigateur, connaîtra ou non la nature du vaccin reçu.

A la suite de l'administration du vaccin, une surveillance post-vaccinale est effectuée au centre investigateur afin d'évaluer les réactions locales et/ou générales immédiates (dans les minutes suivant la vaccination).

Un carnet d'auto-surveillance sera le plus souvent délivré au volontaire sur lequel il lui sera demandé de noter soigneusement toutes les réactions locales et générales survenues entre les différentes visites.

□ **Le suivi post-vaccinal**

Après chaque vaccination, le volontaire est revu pour évaluer la tolérance clinique et/ou biologique au vaccin ou candidat-vaccin, notamment à partir des données recueillies sur le carnet d'auto-surveillance. Des prélèvements sont alors réalisés permettant l'étude de la réponse immunitaire : celle-ci se fera par des explorations immunologiques, réalisées par des laboratoires spécialisées, soit sur sang frais acheminé par coursier, soit à partir de biobanques conservées au centre de vaccinologie. Ces explorations sont indispensables pour évaluer la réponse immunitaire au vaccin.

La recherche vaccinale ne teste pas uniquement de nouveaux vaccins mais également de nouveaux adjuvants ou de nouveaux schémas vaccinaux utilisant des vaccins déjà mis sur le marché.

Une visite à distance de la dernière vaccination peut avoir lieu afin d'évaluer chez le volontaire la tolérance et/ ou la réponse immune, notamment mémoire, à plus ou moins long terme. C'est pourquoi, en fonction des objectifs de l'étude, la durée de la participation du volontaire varie de quelques semaines à quelques mois voire quelques années.

A la fin de l'exploration de toutes les données recueillies pendant l'étude, l'investigateur doit, si le volontaire le souhaite, l'informer des résultats globaux de la recherche à laquelle il a participé.

Un essai en cours : le vaccin contre la shigellose (dysenterie bacillaire)

Démarré en juin 2005, il s'agit d'une « Etude comparative, en double aveugle et contre placebo, de l'immunogénicité et de la tolérance de deux doses 10^5 et 10^7 d'un vaccin vivant oral atténué de *SHIGELLA DYSENTERIAE* 1 chez des volontaires sains » (Essai RBM 2004.20).

Promoteur	Institut Pasteur
Nombre de centres	2 CIC de vaccinologie Cochin-Pasteur (Paris) Saint-Georges Hospital (Londres)
Début des inclusions	6 juin 2005
EQUIPE DE COORDINATION	
<u>Responsable scientifique</u>	Pr Philippe SANSONETTI, Institut Pasteur – Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire
<u>Investigateurs principaux</u>	France : Dr Odile LAUNAY, CIC de vaccinologie Cochin Pasteur UK : Dr David LEWIS, St. George's Vaccine Institute
<u>Coordination</u>	Dr Christine SADORGE, CRVBm, Institut Pasteur
<u>Chef de projet</u>	Me Nathalie JOLLY, CRVBm, Institut Pasteur
Objectifs	Principal : comparer l'immunogénicité de 2 doses de SC599 (10^5 et 10^7) versus placebo chez des volontaires sains Secondaires : évaluer la tolérance clinique et biologique des 2 doses versus placebo et entre elles et évaluer la durée de portage de la souche vaccinale
Phase	II
Méthodologie	Essai bi centré, randomisé, en double aveugle contre placebo
Durée de l'étude	28 jours par sujet, vaccination à J0 par voie orale.
Sujets inclus	Volontaires sains, entre 20 et 50 ans
Critères d'évaluation	Principal : nombre de sujets présentant un nombre de cellules sécrétant des IgA anti- <i>Shigella dysenteriae</i> LPS > $2/10^6$ /PBMC (ELISPOT) Secondaires : tolérance clinique et biologique ; réponse en Ac anti-LPS (ELISA) ; réponse en Ac anti sous-unité B en ELISA durée d'excrétion de la souche vaccinale
Nombre de volontaires	111 dont 57 en France et 54 en Angleterre
Candidat-vaccin utilisé	Souche vivante atténuée génétiquement modifiée de <i>Shigella dysenteriae</i> (SC599)



L'Institut Pasteur, de la recherche de candidats-vaccins à la recherche clinique

L'Institut Pasteur a apporté, depuis la vaccination humaine contre la rage, des contributions majeures dans le domaine des vaccins, et y consacre toujours une grande partie de ses recherches.

Nombre de ses laboratoires travaillent à la mise au point de candidats-vaccins contre des maladies infectieuses ou contre certains types de cancers.

Toujours soucieux de porter ses recherches au bénéfice de la santé publique, l'Institut Pasteur s'attache de plus en plus à accompagner le développement clinique de ses candidats-vaccins. Il est pour cela doté d'un Centre de Recherche Vaccinale et Biomédicale, chargé notamment de coordonner le développement des candidats-vaccins, principalement dans leur phase pré-clinique. Plusieurs des vaccins issus des recherches pasteurienne sont actuellement à ce stade de développement : vaccins préventifs contre le paludisme, la dengue, le sida ou vaccin thérapeutique contre le cancer du col de l'utérus.

La recherche clinique autour des candidats-vaccins de l'Institut Pasteur passe souvent par des partenariats avec l'industrie. Mais dans le cadre de certaines pathologies, notamment les maladies négligées, l'Institut Pasteur doit s'impliquer plus avant dans le développement des candidats-vaccins. Le Centre d'Investigation Clinique de vaccinologie Cochin – Pasteur en partenariat avec l'Inserm lui permet aujourd'hui d'accomplir cette mission.

Le premier essai issu de recherches menées à l'Institut Pasteur lancé dans ce centre, l'essai de phase II sur un vaccin contre la shigellose, concerne de fait une de ces maladies. La shigellose ou dysenterie bacillaire sévit principalement dans les régions tropicales, où elle tue chaque année entre 600 000 et 1 million de personnes dans le monde, pour l'essentiel des enfants de moins de 5 ans. Issu d'années de recherches à l'Institut Pasteur, le candidat-vaccin contre *Shigella dysenteriae* sérotype 1, souche responsable d'épidémies, avait fait l'objet d'une collaboration avec le Centre de vaccinologie du St-George Hospital à Londres pour l'essai de phase I.

Cet essai au Centre de vaccinologie Cochin-Pasteur et ceux qui suivront illustrent la volonté de l'Institut Pasteur de mener ses recherches au plus près des applications.

Les Centres d'Investigation Clinique (CIC) : un partenariat entre les Hôpitaux et l'Inserm

L'interface entre les services cliniques des hôpitaux et les laboratoires de recherche représente un facteur déterminant pour le développement d'une recherche de qualité en France. L'exemple le plus important de cette collaboration entre les Hôpitaux et l'Inserm s'est traduit par la création en 1992 des Centres d'investigation clinique, structures publiques, entièrement dédiées à l'organisation, la coordination et la réalisation d'essais cliniques pour améliorer la connaissance des maladies, leur traitement et leur prévention.

Ils sont implantés au sein des Centres Hospitaliers Universitaires, pouvant ou non comporter plusieurs lits dédiés à la recherche (explorations ambulatoires ou hospitalisations de jour et de nuit) et ouverts aux investigateurs pour la réalisation de projets de recherche institutionnels ou industriels portant sur l'homme sain ou malade. Des compétences pluridisciplinaires sont ainsi réunies au sein d'un même site, et peuvent s'appuyer sur l'expertise scientifique et technique des laboratoires de recherche, et sur l'expertise médicale du centre hospitalier.

Les CIC disposent de :

- locaux techniques, de lits pour accueillir les patients -et plus rarement les volontaires sains- qui participent aux études, de plusieurs salles de consultation et d'un ensemble d'équipements ;
- une équipe médicale, comprenant au moins un médecin coordonnateur et un médecin délégué, qui assume la responsabilité et la réalisation des études cliniques, et des équipes infirmières et techniques.

Chaque CIC s'appuie sur un comité technique de chercheurs, cliniciens, pharmaciens, bio statisticiens et cadres infirmiers qui analyse la faisabilité des projets, aide à sa formalisation et en évalue sa qualité et son suivi.

L'ensemble des CIC, organisé en réseau depuis septembre 2003, constitue un atout pour réaliser des recherches qui nécessitent plusieurs sites (essais dits multicentriques), mais également pour organiser des études sur des maladies rares ou des études pédiatriques. Les CIC développent de nombreux partenariats avec l'industrie, les associations de malades et les fondations, les collectivités territoriales et les sociétés médicales ou les médecins généralistes. Depuis 1992, 24 CIC plurithématiques et 7 CIC « essais cliniques et épidémiologie » centrés sur la méthodologie et l'exploitation des données cliniques ont été créés.

Pour en savoir plus sur les thèmes de recherche des CIC :

http://www.inserm.fr/fr/inserm/programmes/sante_publicue/cic/liste_cic_cicec.html

En 2004, l'Inserm et la DHOS ont lancé deux nouveaux appels à projets : l'un pour la création de CIC en particulier dans les domaines de la thérapeutique, du diagnostic et de la physiologie-physiopathologie, l'autre pour la création de CIC intégrés en biothérapies (thérapies cellulaires, géniques, vaccinologie, transplantation). Ce dernier appel à projet résulte d'un partenariat élargi à l'établissement français du sang (EFS), l'agence de la biomédecine et l'association française de lutte contre les myopathies (AFM). Ainsi 11 CIC intégrés en biothérapies (CIC-BT) ont pu être créés et financés.

Le Département Recherche Clinique et Thérapeutique (DRCT)

Directeur : Eric Postaire

Créé par décision du Directeur Général le 11 mai 2005, le DRCT est essentiellement organisé autour des missions préexistantes du Pôle Innovation Thérapeutique et Recherche Clinique du Département Animation et Partenariats scientifiques (DAPS) tel qu'il existait dans sa précédente configuration jusqu'en janvier 2005.

Le DRCT est constitué autour des missions suivantes :

La mission « Recherche clinique »

Animation du Comité d'Orientation Stratégique et de Suivi des Essais Cliniques (Cossec) dont l'objectif est d'évaluer et d'assurer le suivi de projets de recherche translationnelle et de programme de recherche clinique par un comité d'experts. La création de ce Comité permet, pour les projets sélectionnés, d'établir un continuum entre les données de la recherche d'amont, la validation expérimentale de molécules cibles, en apportant la preuve de concept, la mise en place d'essais, principalement de phase I et II et de suivi médico-épidémiologique.

La mission "Plates-formes de recherche clinique et thérapeutiques"

Le DRCT a en charge le suivi opérationnel de l'organisation de ces infrastructures de recherche clinique :

- 1/ Les Centres d'investigation clinique (CIC) 23 CIC-P (plurithématiques) 7 CIC-EC (Epidémiologie et Clinique) 11 CIC-BT (Biothérapies)
- 2/ Les collections biologiques
- 3/ Les réseaux de recherche clinique
- 4/ Les Investigations cliniques et épidémiologiques (cohortes)
- 5/ Les registres d'essai clinique, etc.

La mission "Innovation thérapeutique"

Le DRCT coordonne :

- 1/ L'ATC (Action thématique concertée) *Biothérapies* qui se focalise actuellement sur le soutien à des programmes de recherche en réseaux sur les cellules souches ;
- 2/ L'ATC *Médicament* et vectorisation qui anime, dans le cadre de la preuve de concept, de soutien à des projets de criblage haut débit de pharmacoépidémiologie et la création de réseaux de pharmacogénétique.

La mission Inserm promoteur

- 1/ Elle assure la mise en oeuvre et le suivi des étapes administratives de promotion des essais cliniques.
- 2/ La mission Informatique et Libertés est en charge de la gestion administrative et du suivi des dossiers de demandes d'autorisation et de déclarations de modification auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

L'AP-HP : premier centre d'essais cliniques en France

L'AP-HP est le premier centre d'essais cliniques en France, et un pôle d'importance majeure en Europe. Au sein de ses 38 hôpitaux, l'AP-HP via le Département de la Recherche Clinique et du Développement (DIRC Ile-de-France) est promoteur de 463 projets actifs de recherche clinique coordonnés par des médecins de l'institution. Par ailleurs, l'AP-HP accueille et réalise annuellement plus de 400 essais pour des promoteurs extérieurs, industriels essentiellement (829 centres d'inclusion ouverts en 2005).

Au total, ce sont environ 60 000 patients qui ont participé ou participent aux essais cliniques en cours à l'AP-HP.

Grâce à une stratégie de partenariat très active, ces recherches sont menées en étroite coordination avec les autres grands acteurs de la recherche publique, l'Inserm, le CNRS, les universités, les grands laboratoires industriels, les associations professionnelles et les associations caritatives. Cet esprit de coopération est indispensable au succès de la recherche biomédicale et à l'amélioration permanente de la prise en charge des patients.

La mise en place d'un réseau de cette envergure repose sur une masse critique et une capacité uniques de l'AP-HP à offrir les ressources scientifiques, humaines, méthodologiques, financières et logistiques nécessaires à la réalisation de ces recherches biomédicales.

La recherche clinique constitue l'une des préoccupations majeures de l'AP-HP, qui en a fait une ligne directrice de son projet de plan stratégique 2005-2009 et met tout en oeuvre pour permettre à ses praticiens de mener des essais cliniques dans le respect des textes législatifs et réglementaires, dans le souci constant de la sécurité des malades.

Département de la Recherche Clinique et du Développement
(DIRC Ile-de-France)

La Recherche Clinique à l'AP-HP : Synthèse

OBJECTIFS ET MOYENS

Missions du DRCD

- Promoteur institutionnel de recherches biomédicales
- Structuration des ressources et de l'investigation biologique
- Développement et structuration des partenariats avec les EPST*
- Valorisation de la recherche et transfert
- Mise en œuvre des essais à promotion industrielle - Partenariats industriels
- Développement des fonctions de veille
- Activités Européennes

Axes de recherche

- Physiopathologie
- Essais cliniques sur les médicaments
- Études génétiques
- Thérapies Cellulaire et Génique
- Dispositif médical
- Chirurgie...

Champs d'investigation

- Onco-Hématologie
- Neurosciences
- Cardiovasculaire
- Réanimation
- Mère-Enfant-Reproduction
- Médecine Interne - Gériatrie

Au service des chercheurs

- Commission d'Expertise Scientifique
- Réseau d'experts (1200)
- 8 Unités de Recherche Clinique
- 7 Centres d'Investigation Clinique
- 8 Centres d'Investigation Biomédicale
- Mission de Valorisation de la Recherche et des Brevets
- Europe et Affaires Européennes
- Des collections biologiques
- Pôle Assurance Qualité
- Unité de Pharmacovigilance
- Pôle Gestion
- Guichet unique pour les essais à promotion industriel

Pour toute information

- La Lettre de la Délégation à la Recherche Clinique d'Ile-de-France
- Site Internet : <http://www.drcc.ap-hop-paris.fr>

FAITS & CHIFFRES

Quelques chiffres

- 38 hôpitaux ou groupes hospitaliers
- 750 services médicaux et médicaux techniques
- 18 000 cliniciens (chiffre 2004)
- 18 Instituts Fédératifs de recherche
- 100 équipes Inserm
- 30 unités de recherche CNRS
- 1 centre de recherche en imagerie interventionnelle avec l'INRA
- 1 unité CEA

Réalisations

- 1968 recherches cliniques depuis 1992
- 500 projets de recherche en cours
- 60 000 patients inclus depuis 1992
- 239 brevets actifs déposés
- 7 000 publications/an

Partenariats

- Établissements publics (INSERM, CNRS, CEA, INRA...).
- Universités
- Laboratoires Pharmaceutiques Industriels - LEEM
- Association (AFM...)
- Agence Française du Sang

Contact

AP-HP
Département de la Recherche Clinique et du Développement

Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis
Secteur Gris – Porte 23
1 avenue Claude Vellefaux
75010 – Paris

Directeur : Nicolas BEST

Communication : Chanfi MAOULIDA

chanfi.maoulida@sls.ap-hop-paris.fr

Tél. : +33 1 44 84 17 50

Fax : +33 1 44 84 17 88

*EPST : Etablissements Publics à caractères Scientifiques et Technologique