

**DR230330 – ANRS0514s (MUCOBOOST) - Information destinée aux chercheurs**

**Titre :** Essai randomisé, contrôlé, multicentrique de phase I / II comparant la sécurité et l'immunogénicité d'une dose de rappel d'un vaccin intranasal contre la COVID-19 exprimant les protéines recombinantes N/S du SARS-CoV-2 à une dose de rappel d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 chez des volontaires adultes en bonne santé

<b>En bref</b>	<p>Investigateur coordonnateur : Dr. Zoha Maakaroun-Vermesse (Unité de vaccinologie / CIC 1415, CHRU de Tours), réseau national de vaccinologie F CRIN I REIVAC      Co-investigateur coordonnateur : Pr. Odile Launay (CIC de vaccinologie Cochin-Pasteur/CIC1417, APHP, Université Paris Cité) réseau national de vaccinologie F CRIN I REIVAC      Référente scientifique : Pr. Isabelle Dimier-Poisson (BioMAP, Université de Tours - INRAe)</p>
	<p>Structure/équipes :      Data management : CIC 1415 biométrie (CHRU de Tours)      Méthodologie et analyses statistiques : UMS 54 MART (Inserm – Université de Bordeaux)      Laboratoires centraux :      - BioMAP (Université de Tours – INRAe)      - U1259 MAVIVHe (Université de Tours – Inserm)      - Service de Bactériologie, Virologie et Hygiène hospitalière CNR-VIH (CHRU de Tours)      Mise à disposition du vaccin LVT-001 : LOVALTECH</p>
	<p>Date de démarrage : mai 2025</p>
	<p>Date de Fin de la recherche : Trimestre 2 2028 (prévisionnel)</p>
	<p>Nombre de participants attendus : 238 participants</p>
	<p>Phase I : 36 participants</p>
	<p>Phase II : 202 participants</p>
	<p>Statut de l'essai : En cours</p>
	<p>Pathologie : COVID-19</p>
	<p>Promotion conjointe : Inserm - ANRS MIE et CHRU de Tours</p>
	<p>Financé dans le cadre de l'appel à projet RECH MIE 2022</p>
<b>Le projet</b>	<p>Il s'agit d'un essai randomisé, comparatif, multicentrique, en ouvert, de phase I/II mené en France, qui évalue la sécurité et l'immunogénicité d'une dose de rappel d'un vaccin intranasal contre la COVID-19 (LVT-001) par rapport à une dose de rappel d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (Pfizer-BioNTech) chez des volontaires adultes en bonne santé.</p> <p>Population de l'essai : Au total, 36 et 202 volontaires sains seront recrutés respectivement pour la phase I et la phase II et suivi 12 mois.</p> <p>Interventions :</p> <p>Phase I : Le médicament expérimental est le vaccin protéique recombinant intranasal LVT-001 administré au jour 0 dans chaque narine :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohorte A (12 participants) : dose faible</li> <li>- Cohorte B (12 participants) : dose moyenne</li> <li>- Cohorte C (12 participants) : dose élevée</li> </ul> <p>Phase II : deux médicaments expérimentaux seront comparés :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La dose sélectionnée du vaccin protéique recombinant intranasal LVT-001, administrée au jour 0 dans chaque narine.</li> <li>- Le vaccin intramusculaire à ARNm contre la COVID-19 (Pfizer-BioNTech), administré comme rappel standard.</li> </ul> <p>Quels sont les résultats attendus ?</p> <p>Dans cet essai de Phase I impliquant des participants en bonne santé, aucun bénéfice direct n'est attendu de la participation à l'essai, hormis le bénéfice théorique de susciter une réponse immune muqueuse contre le SRAS-CoV-2. Il n'existe actuellement aucune donnée provenant d'essais cliniques sur l'utilisation d'un vaccin protéique nasal chez l'Homme. Les risques attendus comprennent des réactions nasales locales ainsi que des réactions systémiques similaires à celles observées avec d'autres vaccins.</p> <p>Les effets indésirables attendus à la suite de la vaccination devraient pouvoir être gérés par le soin courant standard déterminés par les investigateurs. Le profil de sécurité ce vaccin candidat justifie donc le lancement de cet essai clinique de phase I/II.</p> <p>Bien que ce soit la première fois qu'un vaccin protéique nasal soit utilisé dans un essai clinique chez l'Homme, il sera administré à des doses croissantes, avec des marges de sécurité intégrées garantissant que le passage au groupe de participants suivant à la même dose est justifié.</p>
Dernières actualités	<p>La première vaccination dans la Cohorte A a été effectuée au CHRU de Tours le 21/05/2025</p> <p>Une revue cumulative des données de sécurité effectuée au J14 du 6ème participant de la Cohorte A a confirmé de bonnes conditions de tolérance permettant d'autoriser l'ouverture de la Cohorte B au CIC 1415 du CHRU de Tours et la poursuite du recrutement dans la Cohorte A au CIC de vaccinologie Cochin-Pasteur le 08/08/2025.</p> <p>La prochaine revue cumulative des données de sécurité pour l'ouverture de la Cohorte C est prévue en octobre 2025 et le démarrage de la Phase II au 3<sup>ème</sup> trimestre 2026.</p>
Références des Publications	Pas à ce jour
Type d'étude	Essai médicament et multicentrique
Objectifs principaux	<p>Phase I : Évaluer la sécurité de trois doses différentes de rappel d'un vaccin intranasal contre la COVID-19 (LVT-001) exprimant les protéines recombinantes N/S du SARS-CoV-2 chez des volontaires sains.</p> <p>Phase II : Évaluer, à partir d'écouvillons nasaux, la supériorité en termes de réponse immunitaire humorale muqueuse d'une dose de rappel d'un vaccin intranasal contre la COVID-19 (LVT-001) exprimant les protéines recombinantes N/S du SARS-CoV-2 N/S par rapport à une dose de rappel d'un vaccin intramusculaire à ARNm contre la COVID-19 (Pfizer-BioNTech) chez des volontaires adultes en bonne santé à D28.</p>
Objectifs secondaires	<p>1) Évaluer, à partir d'écouvillons nasaux, la réponse immunitaire humorale muqueuse en mesurant les concentrations de IgA anti-S et anti-N spécifiques aux protéines recombinantes N/S du vaccin intranasal par ELISA à J0, J7 (Phase I), J14, J28 (Phase I), M3, M6 et M12, respectivement dans chaque bras.</p> <p>2) Évaluer, à partir d'écouvillons nasaux, la réponse immunitaire neutralisante muqueuse spécifique des protéines recombinantes N/S du vaccin intranasal par des tests PRNT et VLP à J0, à J7 (Phase I), à J14, à J28, à M3, à M6 et à M12, respectivement dans chaque bras.</p>

	<p>3) Évaluer, à partir d'échantillons de sérum, la réponse immunitaire humorale systémique en mesurant les concentrations d'IgG anti-S et anti-N spécifiques des protéines recombinantes N/S du vaccin intranasal par ELISA à J0, J7 (Phase I), J14, J28, M3, M6 et M12 respectivement dans chaque bras.</p> <p>4) Évaluer, à partir d'échantillons de sérum, la réponse immunitaire humorale neutralisante systémique spécifique des protéines recombinantes N/S du vaccin intranasal par des tests PRNT et VLP à J0, J7 (phase I), J14, J28, M3, M6 et M12 respectivement, dans chaque bras.</p> <p>5) Évaluer à partir d'échantillons sanguins, la réponse immunitaire cellulaire systémique contre les antigènes N et S en mesurant le nombre de lymphocytes T spécifiques sécrétant de l'IFN-γ à l'aide de la technique ELISpot à J0, J7 (Phase I), J14, J28, M3, M6 et M12 dans chaque bras (sous-ensemble de participants à l'essai recrutés dans le centre de Tours uniquement).</p> <p>6) Évaluer la proportion de participant atteints d'infections COVID-19 confirmées dans chaque bras entre J0 et M12.</p> <p>7) Identifier les variants du virus SARS-CoV-2 qui échappe à la vaccination.</p> <p>8) Évaluer la proportion de participant atteints d'infections COVID-19 graves dans chaque bras entre J0 et M12.</p> <p>9) Pour la phase II uniquement : Évaluer la sécurité et la tolérance du vaccin LVT-001.</p>
<b>Critères d'inclusion</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Obtention du consentement éclairé écrit du participant.</li> <li>2) Être un homme ou une femme âgé(e) de <math>\geq 18</math> et <math>\leq 55</math> ans pour la phase I et <math>\geq 18</math> et <math>\leq 60</math> ans pour la phase II.</li> <li>3) Bon état de santé général selon l'investigateur (signes vitaux, antécédents médicaux et examen clinique).</li> <li>4) IMC : <math>18,5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} &lt; 30 \text{ kg/m}^2</math>.</li> <li>5) Avoir reçu au moins 3 doses d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19, la dernière dose de rappel ayant été reçue au moins 6 mois avant l'administration du vaccin de l'essai OU 2 doses d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 et une infection confirmée par le SARS-CoV-2 au moins 6 mois avant l'inclusion dans l'essai.</li> <li>6) Avoir exprimé son intérêt et sa disponibilité pour répondre aux exigences de l'essai.</li> <li>7) Pour une femme en âge de procréer, prévoir de ne pas être enceinte ET utilisation d'une contraception hautement efficace depuis la sélection jusqu'à la fin de l'essai.</li> <li>8) Accepter de s'abstenir de donner du sang/plasma ou tout autre fluide corporel à partir du moment de la vaccination jusqu'à 1 an après la vaccination (uniquement pour le vaccin LVT-001).</li> <li>9) Accepter de rester dans la zone géographique d'un des centres cliniques pendant toute la durée de l'essai.</li> </ol>

	<p>10) Accepter d'appliquer autant que possible les mesures de barrière (lavage des mains et port de masque) contre COVID-19 et les infections respiratoires entre J0 et J28.</p> <p>11) Accepter d'être inscrit dans le fichier informatisé du Ministère de la Santé (VRB).</p> <p>12) Être affilié à la sécurité sociale française.</p>
<b>Critères de non-inclusion</b>	<p>1) Température <math>\geq 38,0^{\circ}\text{C}</math> ou symptômes d'une maladie aiguë spontanément résolutive telle qu'une infection des voies respiratoires supérieures ou une gastro-entérite dans les trois jours précédant l'administration du vaccin.</p> <p>2) Toute forme de contre-indication aux vaccins testés dans le cadre de l'essai.</p> <p>3) Antécédents de rhinite chronique, de malformation de la cloison nasale, de fente palatine, de polypes nasaux ou de toute autre anomalie nasale susceptible d'altérer la muqueuse nasale et d'affecter la réponse au vaccin.</p> <p>4) Un piercing ou une obstruction dans les narines qui pourrait gêner l'administration du vaccin.</p> <p>5) Chirurgie nasale ou cautérisation nasale antérieure.</p> <p>6) Antécédents d'épistaxis fréquents.</p> <p>7) Antécédents virologiquement documentés (PCR ou test antigénique) de COVID-19 au cours des 6 derniers mois.</p> <p>8) Test PCR COVID-19 positif lors de la visite de sélection.</p> <p>9) Problèmes médicaux dus à la consommation d'alcool.</p> <p>10) Consommation de drogues illicites au cours des 12 derniers mois.</p> <p>11) Participation à un autre essai dans les 60 jours précédent la visite d'inclusion ou participation prévue pendant la période d'essai actuelle à une autre étude clinique portant sur un vaccin, un médicament, un dispositif médical ou une procédure médicale. Remarque : la participation à une étude d'observation est autorisée.</p> <p>12) Avoir été vacciné contre la grippe dans les 14 jours précédent la vaccination pour l'essai, ou avoir reçu tout autre vaccin autorisé dans les 4 semaines précédent la vaccination pour l'essai.</p> <p>13) Vaccination avec un vaccin COVID-19 autre qu'un vaccin à ARNm.</p> <p>14) Sensibilité connue à l'un des composants des vaccins de l'essai.</p> <p>15) Réaction allergique connue au plastique.</p> <p>16) Sérologie positive pour l'hépatite B (Ag HBs), l'hépatite C (anticorps anti-VHC) et les VIH 1-2.</p> <p>17) Antécédents d'effets secondaires graves après l'administration d'un vaccin, notamment réaction anaphylactique et symptômes associés tels qu'une éruption cutanée, des problèmes respiratoires, un œdème de Quincke et des douleurs abdominales, ou antécédents de réaction allergique susceptible d'être déclenchée par un composant du vaccin SARS-CoV-2 au moment de la première administration du vaccin.</p> <p>18) Test de grossesse positif (test <math>\beta</math>HCG) ou grossesse ou allaitement.</p> <p>19) Avoir reçu des immunoglobulines ou d'autres produits sanguins dans les trois mois précédent l'inclusion ou administration prévue avant la fin de l'essai.</p>

	<p>20) Avoir reçu une thérapie immunosuppressive pour une maladie sous-jacente ou un traitement avec des médicaments immunosupresseurs ou cytotoxiques ou une chimiothérapie ou une radiothérapie anticancéreuse au cours des 36 derniers mois.</p> <p>21) Avoir reçu des médicaments tels que les corticoïdes à une dose &gt; 10 mg d'équivalent prednisone/jour ou des corticoïdes inhalés, dans les 3 mois précédent l'inclusion (à l'exception des corticoïdes topiques pour utilisation cutanée).</p> <p>22) Résultat anormal et jugé cliniquement significatif par l'investigateur suite aux analyses effectuées lors de la visite de sélection (tout résultat biologique de grade 4, même s'il est jugé non cliniquement significatif par l'investigateur, constitue un critère de non-inclusion).</p> <p>23) Antécédents de troubles psychiatriques sévères pouvant affecter la participation à l'essai.</p> <p>24) Toute autre maladie chronique grave nécessitant une surveillance immédiate par un spécialiste hospitalier.</p> <p>25) Toute autre condition qui, de l'avis de l'investigateur, compromettrait la sécurité ou les droits d'un volontaire participant à l'essai ou rendrait le participant incapable de se conformer au protocole.</p> <p>26) Phase II uniquement : Les participants inclus dans la phase I ne seront pas inclus dans la phase II.</p> <p>27) Participants sous protection juridique (par exemple, curatelle, tutelle).</p>
<b>Critères de jugement principal</b>	<p>Phase I</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Proportion de participants ayant présenté un évènement indésirable (EI) immédiat dans l'heure et demie suivant l'administration du vaccin.</li> <li>2) Proportion de participants ayant présenté une réactogénicité locale et des signes et symptômes systémiques sollicités pendant les 7 jours et 14 jours, respectivement, suivant la vaccination.</li> <li>3) Proportion de participants ayant présenté un EI non sollicité jusqu'à 28 jours après l'administration.</li> <li>4) Proportion de participants ayant présenté des événements indésirables graves (EIG), effets indésirables graves, effets indésirables graves soupçonnées d'être inattendues (SUSAR) et événements indésirables d'intérêt particulier (AESI) respectivement tout au long de l'essai.</li> </ol> <p>Phase II</p> <p>Variation brute de la réponse immunitaire humorale muqueuse spécifique des protéines recombinantes N/S du vaccin mesurée par ELISA (Titres moyens géométriques (<math>\pm</math>SD)) dans chaque bras : IgA à partir d'écouillons nasaux entre J0 et J28.</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Variation brute de la réponse immunitaire humorale muqueuse spécifique des protéines recombinantes N/S du vaccin mesurée par ELISA (Titres moyens géométriques (<math>\pm</math>SD)) : IgA provenant d'écouillons nasaux entre J0 et J7 (phase I), J14, J28 (Phase I), M3, M6 et M12, respectivement.</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>2) Capacité de neutralisation de la réponse immunitaire humorale muqueuse spécifique des protéines recombinantes N/S du vaccin mesurée par des tests PRNT et VLP à J0, J7 (phase I), J14, J28, M3, M6, M12, respectivement : Ig neutralisantes prélevées sur des écouvillons nasaux.</li> <li>3) Variation brute de la réponse immunitaire humorale systémique spécifique des protéines recombinantes N/S du vaccin mesurée par ELISA (Titres moyens géométriques (<math>\pm SD</math>)) : IgG anti-S et anti-N sériques à J0, J7 (phase I), J14, J28, M3, M6, M12, respectivement.</li> <li>4) Capacité de neutralisation de la réponse immunitaire humorale systémique spécifique des protéines recombinantes N/S du vaccin mesurée par des tests PRNT et VLP à J0, J7 (phase I), J14, J28, M3, M6, M12 : IgG sériques neutralisantes.</li> <li>5) Pourcentage de répondeurs contre les antigènes N et S, respectivement, mesuré par le test ELISpot SARS-CoV-2 à J0, J7 (phase I) et J14, J28, M3, M6, M12 : La quantification de l'IFN-γ spécifiquement sécrété par les lymphocytes T après exposition à l'antigène N et à l'antigène S sera effectuée sur un sous-ensemble de participants recrutés uniquement sur le site de Tours pour des raisons de faisabilité. Phase I : 6 participants dans chaque cohorte de dose. Phase II : 40 participants.</li> <li>6) Proportion de participant atteints d'infections COVID-19 confirmées par un test PCR positif ou un test antigénique positif entre J0 et M12 dans chaque bras.</li> <li>7) Description des types de variants identifiés chez les participants ayant un test PCR positif après la vaccination.</li> <li>8) Proportion de participant atteints d'infections COVID-19 graves, définies comme une hospitalisation et/ou un décès dus à la COVID-19 entre J0 et M12 dans chaque bras.</li> <li>9) Proportion de participants ayant présenté :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un EI immédiat dans l'heure qui suit l'administration du vaccin.</li> <li>• Une réactogénicité locale et signes et symptômes systémiques sollicités pendant les 7 jours et les 14 jours respectivement suivant la vaccination.</li> <li>• Un EI non sollicité jusqu'à 28 jours après l'administration.</li> <li>• Des EIG, effets indésirables graves, SUSAR et AESI respectivement tout au long de l'essai.</li> </ul> </li> </ol>
--	--

## Sommaire

### A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés

### B – Modalités d'accès à la collection

### A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés

<b>Données et des échantillons collectés</b>	<b>Biothèques</b>	Aux visites J0, J7 (Phase I), J14, J28, M3, M6 et M12 : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prélèvement nasopharyngé</li> <li>• Salive</li> <li>• Sérum</li> <li>• PBMC</li> </ul>						
	<b>Données</b>	Clinique, biologique						

PHASE I		Vaccination Visit V1	Visit V2	Visit V3	Visit V4	Visit V5	Visit V6	Visit V7	Premature termination
		D0	D7 post-V1	D14 post-V1	D28 post-V1	D90 post-V1=M3	D180 post-V1=M6	D360 post-V1=M12	
<b>Permitted window</b>			+/- 1 day	+/- 1 day	+/- 2 days	+/-10 days	+/-14 days	+/-14 days	
<b>Samples</b>	Blood sample for ELISPOT (7mL, heparin tube)	X	X	X	X	X	X	X	X
	Blood sample (2x5 mL, SST tube)	X	X	X	X	X	X	X	X
	Nasal swabs collection	X	X	X	X	X	X	X	X
	Saliva collection	X	X	X	X	X	X	X	X

PHASE II		Vaccination Visit V1	Visit V2	Visit V3	Visit V4	Visit V5	Visit V6	Premature termination
		D0	D14 post-V1	D28 post-V1	D90 post-V1=M3	D180 post-V1=M6	D360 post-V1=M12	
<b>Permitted window</b>			+/- 1 day	+/- 2 days	+/-10 days	+/-14 days	+/-14 days	
<b>Samples</b>	Blood sample for ELISPOT (7ml, heparin tube)	X	X	X	X	X	X	X
	Blood sample (2x 5ml, SST tube)	X	X	X	X	X	X	X
	Nasal swabs collection	X	X	X	X	X	X	X
	Saliva collection	X	X	X	X	X	X	X

### B – Modalités d'accès à la collection

1- soumission du projet : **via le formulaire de demande d'échantillons du site web**

2- évaluation du projet : **conseil scientifique**

3- Mise à disposition de la collection : **décision finale du conseil scientifique ou de la direction ANRS MIE si le conseil scientifique n'est plus actif**

Adresse e-mail de contact pour la soumission de votre projet : **biobanque@anrs.fr**