



Montpellier

**JNI** 11<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie



# ANRS HB03 VIH-VAC-B

## Essai Randomisé Comparant l'Immunogénicité et la Tolérance de 3 Stratégies de Vaccination contre l'Hépatite B chez des Adultes Infectés par le VIH

Odile Launay, Diane van der Vliet, Arielle Rosenberg, Olivier Lortholary, Lionel Piroth, David Rey, Fabrice Carrat  
pour l'ANRS HB03 study group



Instituts  
thématiques



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



## Objectifs de l'essai (1)

### Objectif principal

Comparer l'immunogénicité de **3 stratégies de vaccination anti-VHB** chez des patients infectés par le VIH, ayant des **CD4  $\geq$  200 par mm<sup>3</sup>**

1. schéma standard : **3 injections IM 20 microgrammes** M0, M1, M6
2. schéma à **4 injections IM 40 microgrammes** M0, M1, M2, M6
3. vaccination par **voie ID 4 microgrammes** M0, M1, M2, M6

L'efficacité immunologique est définie par l'obtention d'un titre d'Ac anti-HBs  $\geq$  10 mUI/ml 1 mois après la dernière injection soit à S28 (M7)

Dosage quantitatif des anticorps anti-HBs centralisé par le test Monolisa Anti-HBs PLUS (Bio-Rad)



## Objectifs de l'essai (2)

### Objectifs secondaires

- Comparer la proportion de **patients « forts répondeurs » (Ac anti-HBs  $\geq$  100 mUI/ml)** selon le schéma vaccinal
- Comparer **les titres moyens en ac anti-HBs** obtenus par les 3 stratégies vaccinales à S28 (M7)
- Comparer la **durabilité de la séroprotection** des 3 schémas vaccinaux à 12, 24 et 36 mois après la fin de la vaccination
- Comparer la **tolérance clinique et biologique** des 3 stratégies vaccinales.
- Evaluer les **facteurs prédictifs** de la réponse vaccinale
- Evaluer, chez les sujets non-répondeurs, la réponse aux injections vaccinales ultérieures en fonction du schéma vaccinal initial



## Méthodologie

Essai randomisé, multicentrique, de phase III-IV, sans insu sur le traitement, comparant trois schémas vaccinaux contre le virus de l'hépatite B

Groupe	Nombre de sujets	Voie administration	Dose administrée	Immunisation			
				S0	S4	S8	S24
1	140	IM	GenHevac B 20 microgrammes	X	X		X
				X	X	X	X
2	140	IM	40 microgrammes	X	X	X	X
3	140	ID	4 microgrammes	X	X	X	X



Montpellier

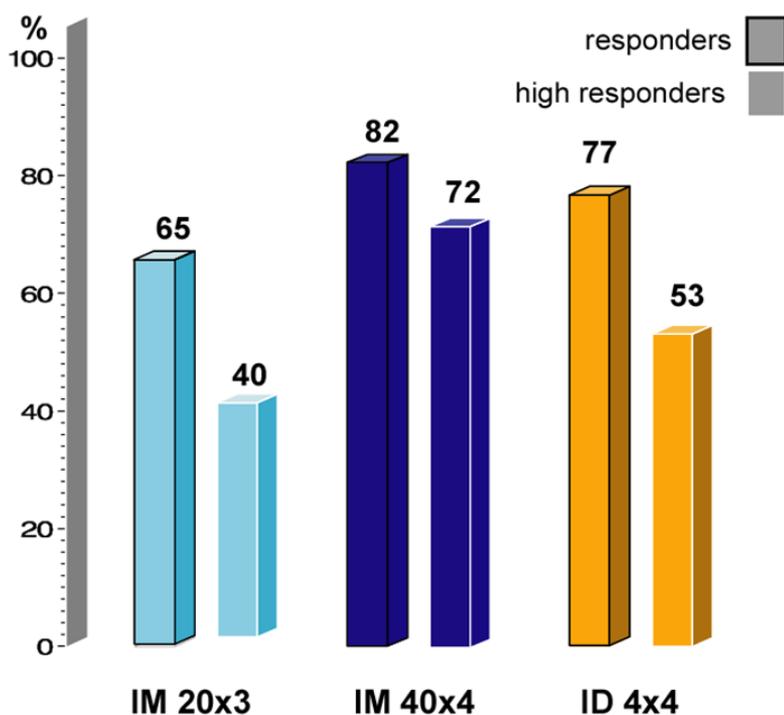


## Caractéristiques des patients à l'inclusion

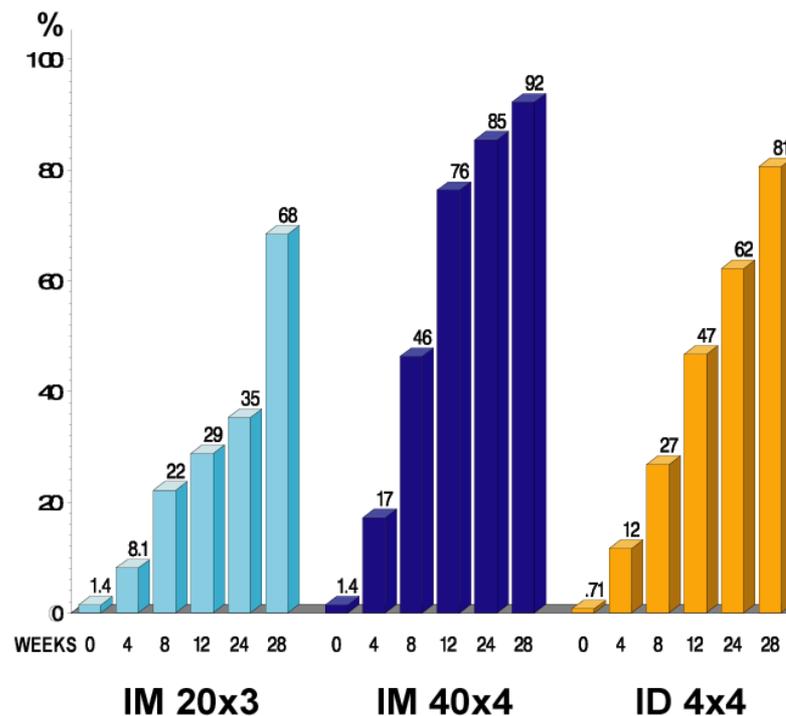
		<b>IM 20x3 145</b>	<b>IM 40x4 148</b>	<b>ID 4x4 144</b>	<b>Total 437</b>
Sex	M (%)	104 ( 35% )	98 ( 33% )	92 ( 31% )	294 ( 67% )
	F (%)	41 ( 29% )	50 ( 35% )	52 ( 36% )	143 ( 33% )
Age	median (yrs)	42	43	43	43
	min-max (yrs)	19.3 - 73.6	19.4 - 65.4	18.8 - 70.1	18.8 - 73.6
HIV diagnosis	median (yrs)	8.5	8.9	8.3	8.6
	min-max (yrs)	0.2 - 23.4	0.2 - 21.3	0.3 - 22.9	0.2 - 23.4
CDC	A (%)	100 ( 70% )	104 ( 71% )	108 ( 75% )	312 ( 72% )
	B (%)	28 ( 20% )	25 ( 17% )	17 ( 12% )	70 ( 16% )
	C (%)	15 ( 10% )	18 ( 12% )	19 ( 13% )	52 ( 12% )
Nadir CD4	median (per 100µl)	211	217	191	207
	IQR (per 100µl)	106.0 - 311.5	108 - 314.5	84.0 - 295.5	97 - 309
CD4 cell count	median (per 100µl)	516	508	482	503
	IQR (per 100µl)	397.0 - 636	400.0 - 650.0	384.5 - 650.5	394 - 645
HIV-1 RNA	< 50 (cp/ml)	114 ( 79% )	114 ( 77% )	113 ( 78% )	341 ( 78% )
	≥ 50 (cp/ml)	31 ( 21% )	34 ( 23% )	31 ( 22% )	96 ( 22% )
Antiretroviral therapy	no (%)	21 ( 28% )	30 ( 41% )	23 ( 31% )	74 ( 17% )



# Résultats d'immunogénicité (1)



Fréquences de répondeurs et forts répondeurs à M7 (ITT)



Fréquences de répondeurs en fonction du temps (sérums disponibles)



Montpellier

**JNI** 11<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie



## Résultats d'immunogénicité (2)

### Evolution des moyennes géométriques des titres d'Ac anti-HBs (UI/ml)

	IM 20x3	IM 40x4	ID 4x4
W0	0.6 (0-1)	0.6 (1-1)	0.6 (1-1)
W4	0.9 (1-1)	1.6 (1-2)	1.2 (1-2)
W8	2.2 (2-3)	9.7 (6-15)	2.4 (2-3)
W12	3.3 (2-5)	65.5 (42-103)	9.3 (6-14)
W24	4.1 (3-6)	100.6 (68-148)	14.6 (10-21)
W28	57.3 (32-105)	1355.0 (821-2209)	110.5 (69-178)



## Résultats d'immunogénicité (3)

### Facteurs prédictifs de séroconversion à M7: analyse multivariée

	adjusted OR	95%CI
Sex (F vs M)	2.55	1.19-5.44
Age (per 1yr incr)	0.96	0.93-0.99
IM 40x4 vs IM 20x3	5.45	2.39-12.4
ID 4x4 vs IM 20x3	1.85	0.97-3.52
Active smoking (yes vs no)	0.45	0.24-0.82
CD4 cell count (per 100 $\mu$ l)	1.12	0.97-1.28
HIV-RNA ( $\geq$ 50 vs $<$ 50 cp/ml)	0.41	0.21-0.82



## Données de tolérance

Table 4.b : Local reactogenicity.

	IM 20x3	IM 40x4	ID 4x4	Total
<b>All local reaction</b>	<b>83</b>	<b>137</b>	<b>271</b>	<b>491</b>
Mild and ungraded	79 ( 95% )	120 ( 88% )	265 ( 98% )	464 ( 95% )
Moderate	4 ( 5% )	17 ( 12% )	6 ( 2% )	27 ( 5% )
<b>Pain</b>	<b>39 ( 47% )</b>	<b>66 ( 48% )</b>	<b>14 ( 5% )</b>	<b>119 ( 24% )</b>
Mild and ungraded	36 ( 43% )	54 ( 39% )	14 ( 5% )	102 ( 21% )
Moderate	3 ( 4% )	12 ( 9% )	0 ( 0% )	15 ( 3% )
<b>Erythema</b>	<b>11 ( 13% )</b>	<b>14 ( 10% )</b>	<b>77 ( 28% )</b>	<b>102 ( 21% )</b>
Mild and ungraded	11 ( 13% )	14 ( 10% )	77 ( 28% )	101 ( 21% )
Moderate	0 ( 0% )	1 ( 1% )	0 ( 0% )	1 ( 0% )
<b>Pruritus</b>	<b>7 ( 8% )</b>	<b>9 ( 7% )</b>	<b>52 ( 19% )</b>	<b>68 ( 14% )</b>
Mild and ungraded	6 ( 7% )	7 ( 5% )	47 ( 17% )	60 ( 12% )
Moderate	1 ( 1% )	2 ( 1% )	5 ( 2% )	8 ( 2% )
<b>Nodule</b>	<b>11 ( 13% )</b>	<b>9 ( 7% )</b>	<b>34 ( 13% )</b>	<b>54 ( 11% )</b>
Mild and ungraded	11 ( 13% )	9 ( 7% )	34 ( 13% )	54 ( 11% )
<b>Induration</b>	<b>7 ( 8% )</b>	<b>15 ( 11% )</b>	<b>27 ( 10% )</b>	<b>49 ( 10% )</b>
Mild	7 ( 8% )	15 ( 11% )	27 ( 10% )	49 ( 10% )
<b>Oedeme</b>	<b>1 ( 1% )</b>	<b>10 ( 7% )</b>	<b>27 ( 10% )</b>	<b>38 ( 8% )</b>
Mild	1 ( 1% )	9 ( 7% )	27 ( 10% )	37 ( 8% )
Moderate	0 ( 0% )	1 ( 1% )	0 ( 0% )	1 ( 0% )
<b>Discolouration</b>	<b>3 ( 4% )</b>	<b>3 ( 2% )</b>	<b>22 ( 8% )</b>	<b>28 ( 6% )</b>
Mild	3 ( 4% )	3 ( 2% )	22 ( 8% )	28 ( 6% )
<b>Scar</b>	<b>0 ( 0% )</b>	<b>0 ( 0% )</b>	<b>11 ( 4% )</b>	<b>11 ( 2% )</b>
Mild	0 ( 0% )	0 ( 0% )	11 ( 4% )	11 ( 2% )
<b>Other*</b>	<b>4 ( 5% )</b>	<b>11 ( 8% )</b>	<b>7 ( 3% )</b>	<b>22 ( 4% )</b>
Mild	4 ( 5% )	10 ( 7% )	6 ( 2% )	20 ( 4% )
Moderate	0 ( 0% )	1 ( 1% )	1 ( 0% )	2 ( 0% )

\* Other are discomfort, warmth, inflammation, haematoma, movement impairment, infusion site swelling, injection site lymphadenopathy.

Table 4.a: Systemic reactogenicity (more frequent events).

	IM 20x3	IM 40x4	ID 4x4	Total
<b>Headache</b>	<b>20 ( 4.6% )</b>	<b>32 ( 7.1% )</b>	<b>31 ( 6.4% )</b>	<b>83 ( 6.1% )</b>
Mild	13 ( 65.0% )	21 ( 65.6% )	17 ( 54.8% )	51 ( 61.4% )
Moderate	7 ( 35.0% )	11 ( 34.4% )	12 ( 38.7% )	30 ( 36.1% )
NA	0 ( 0% )	0 ( 0% )	2 ( 6.5% )	2 ( 2.4% )
<b>Arthralgia</b>	<b>17 ( 3.9% )</b>	<b>27 ( 6.0% )</b>	<b>13 ( 2.7% )</b>	<b>57 ( 4.1% )</b>
Mild	12 ( 70.6% )	22 ( 81.5% )	6 ( 46.2% )	40 ( 70.2% )
Moderate	5 ( 29.4% )	5 ( 18.5% )	4 ( 30.8% )	14 ( 24.6% )
NA	0 ( 0% )	0 ( 0% )	3 ( 23.1% )	3 ( 5.3% )
<b>Vertigo</b>	<b>6 ( 20.0% )</b>	<b>10 ( 18.9% )</b>	<b>15 ( 30.6% )</b>	<b>31 ( 23.5% )</b>
Mild	5 ( 83.3% )	7 ( 70% )	12 ( 80% )	24 ( 77.4% )
Moderate	1 ( 16.7% )	3 ( 30% )	2 ( 13.3% )	6 ( 19.4% )
NA	0 ( 0% )	0 ( 0% )	1 ( 6.7% )	1 ( 3.2% )

Pas d'impact sur les CD4 ni la charge virale VIH



## Conclusion

- Supériorité des 2 schémas alternatifs par rapport au schéma standard
- Intérêt du schéma double-dose en terme de rapidité de protection et de titres en anticorps
- Bonne tolérance
- Schéma à privilégier en particulier en cas de facteurs de mauvaise réponse : sexe masculin, tabagisme, âge et une charge virale non contrôlée
- Pas d'impact des CD4 sur la réponse
- Durabilité de la réponse en cours



Montpellier

**JNI** 11<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie



## Remerciements

### **Patients et cliniciens de l'ANRS HB03 VIH/VAC-B Study group:**

Michelle Bentata (Hôpital Avicenne, Avicenne); Sophie Dellion (CHI Villeneuve St Georges); Anne Fresard (Hôpital Bellevue, St Etienne); Caroline Lascoux (Hôpital St Louis, Paris); Olivier Lortholary (Hôpital Necker, Paris); Jade Ghosn (Hôpital Bicêtre, Kremlin Bicêtre); Agathe Rami (Hôpital Lariboisière, Paris); Alain Lafeuillade (Hôpital Font-Pré, Toulon); Pierre De Truchis (Hôpital Raymond Poincaré, Garches); Vincent Jeantils (Hôpital Jean Verdier, Bondy); Daniel Vittecocq (Hôpital Paul Brousse, Villejuif); Laurence Slama (Hôpital Tenon, Paris); Sophie Abgrall (Hôpital Avicenne, Avicenne); Yves Levy (Hôpital Henri Mondor, Créteil); Marc-Antoine Valantin (Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris); Pierre-Marie Girard (Hôpital St Antoine, Paris); Jean-Michel Molina (Hôpital St Louis, Paris); Séverine Ansart (Hôpital de la Cavale Blanche, Brest); Didier Neau (Hôpital Pellegrin, Bordeaux); Patrick Miaillhes (Hôpital Hôtel Dieu, Lyon); Isabelle Poizot-Martin (Hôpital Ste Marguerite, Marseille); Sophie Matheron (Hôpital Bichat, Paris); Jacques Reynes (Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier); Bénédicte Bonnet (Hôpital Hôtel Dieu, Nantes); Eric Rosenthal (Hôpital de l'Archet, Nice); David Rey (Hôpital Civil, Strasbourg); Lise Cuzin (Hôpital Purpan, Toulouse); Renaud Verdon (Hôpital Côte de Nacre, Caen); Christiane Jacomet (Hôpital Dieu, Clermont Ferrand); Lionel Piroth (Hôpital du Bocage, Dijon); Pascale Leclercq (Hôpital A. Michallon, Grenoble); Faiza Ajana (Hôpital Gustave Dron, Tourcoing); Thierry May (Hôpital Brabois, Nancy); Agnès Lefort (Hôpital Beaujon, Clichy); Brigitte Elharrar (Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil); Odile Launay (Hôpital Cochin, Paris); Paul Castellani (Hôpital St Joseph, Marseille)

### **Centre de méthodologie de gestion (U707):**

Karine Martin, Noëlle Pouget, Céline Dorival-Mouly, Isabelle Goderel, Grégory Pannetier, Frédéric Chau, Diane van der Vliet, Fabrice Carrat

### **Comité de surveillance:**

Marie-Lise Gougeon, Stanislas Pol, Marie-Laure Chaix, Jean-Pierre Aboulker

### **Comité de validation des événements:**

Thomas Hanslik, François Bailly, Emmanuel Touzé

### **Promoteur: ANRS**

Laurence Allain, Karim Kabeeche

### **Sanofi pasteur MSD:**

Benoit Soubeyrand, Charles Baptiste

