



Montpellier

JNI 11^{es} 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 mm³**

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

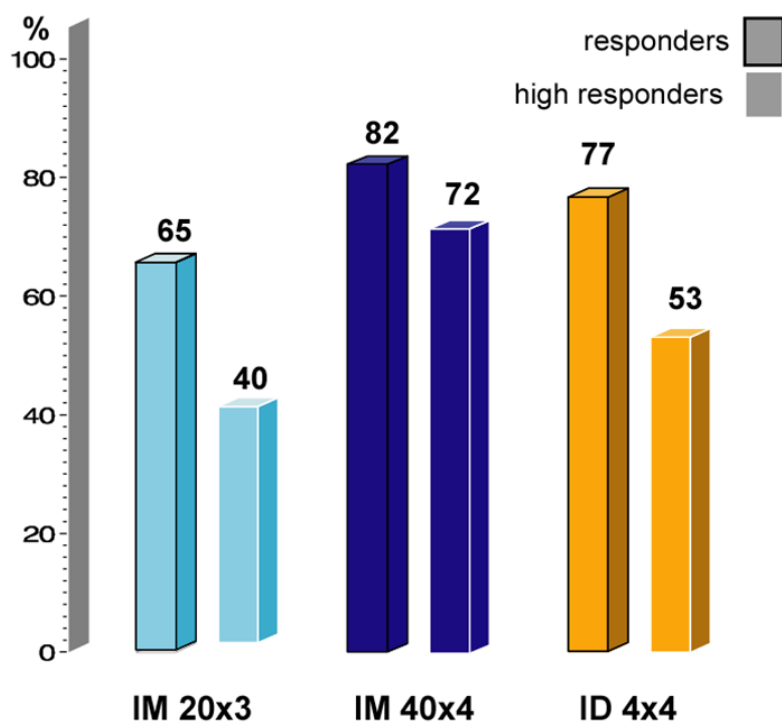


Caractéristiques des patients à l'inclusion

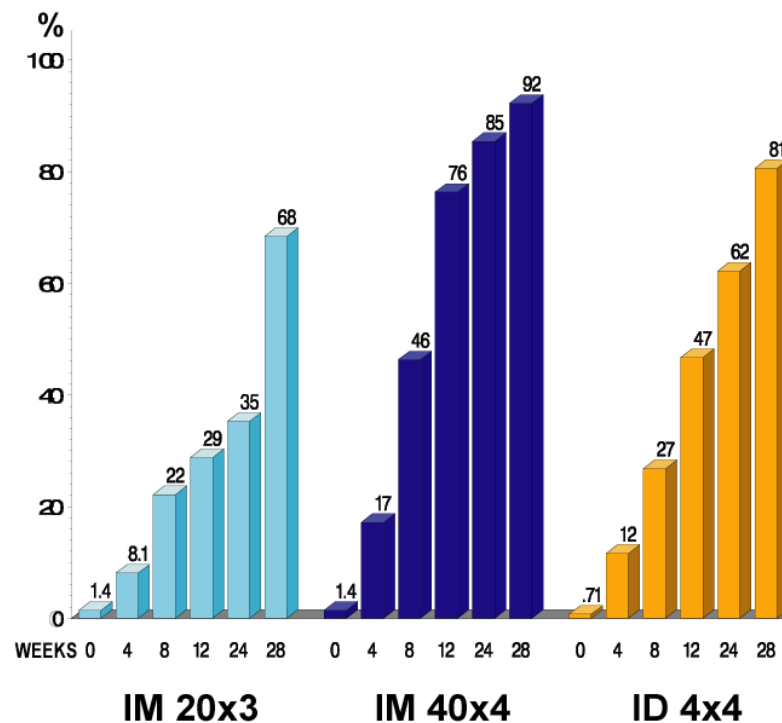
		IM 20x3 145	IM 40x4 148	ID 4x4 144	Total 437
Sex	M (%)	104 (35%)	98 (33%)	92 (31%)	294 (67%)
	F (%)	41 (29%)	50 (35%)	52 (36%)	143 (33%)
Age	median (yrs)	42	43	43	43
	min-max (yrs)	19.3 - 73.6	19.4 - 65.4	18.8 - 70.1	18.8 - 73.6
HIV diagnosis	median (yrs)	8.5	8.9	8.3	8.6
	min-max (yrs)	0.2 - 23.4	0.2 - 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^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie



Résultats d'immunogénicité (2)

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

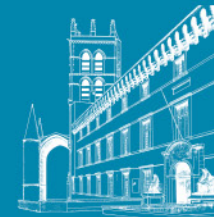
	IM 20x3	IM 40x4	ID 4x4
W0	0.6 (0-1)	0.6 (1-1)	0.6 (1-1)
W4	0.9 (1-1)	1.6 (1-2)	1.2 (1-2)
W8	2.2 (2-3)	9.7 (6-15)	2.4 (2-3)
W12	3.3 (2-5)	65.5 (42-103)	9.3 (6-14)
W24	4.1 (3-6)	100.6 (68-148)	14.6 (10-21)
W28	57.3 (32-105)	1355.0 (821-2209)	110.5 (69-178)



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 μ 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
All local reaction	83	137	271	491
Mild and ungraded	79 (95%)	120 (88%)	265 (98%)	464 (95%)
Moderate	4 (5%)	17 (12%)	6 (2%)	27 (5%)
Pain	39 (47%)	66 (48%)	14 (5%)	119 (24%)
Mild and ungraded	36 (43%)	54 (39%)	14 (5%)	102 (21%)
Moderate	3 (4%)	12 (9%)	0 (0%)	15 (3%)
Erythema	11 (13%)	14 (10%)	77 (28%)	102 (21%)
Mild and ungraded	11 (13%)	14 (10%)	77 (28%)	101 (21%)
Moderate	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (0%)
Pruritus	7 (8%)	9 (7%)	52 (19%)	68 (14%)
Mild and ungraded	6 (7%)	7 (5%)	47 (17%)	60 (12%)
Moderate	1 (1%)	2 (1%)	5 (2%)	8 (2%)
Nodule	11 (13%)	9 (7%)	34 (13%)	54 (11%)
Mild and ungraded	11 (13%)	9 (7%)	34 (13%)	54 (11%)
Induration	7 (8%)	15 (11%)	27 (10%)	49 (10%)
Mild	7 (8%)	15 (11%)	27 (10%)	49 (10%)
Oedeme	1 (1%)	10 (7%)	27 (10%)	38 (8%)
Mild	1 (1%)	9 (7%)	27 (10%)	37 (8%)
Moderate	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (0%)
Discolouration	3 (4%)	3 (2%)	22 (8%)	28 (6%)
Mild	3 (4%)	3 (2%)	22 (8%)	28 (6%)
Scar	0 (0%)	0 (0%)	11 (4%)	11 (2%)
Mild	0 (0%)	0 (0%)	11 (4%)	11 (2%)
Other*	4 (5%)	11 (8%)	7 (3%)	22 (4%)
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
Headache	20 (4.6%)	32 (7.1%)	31 (6.4%)	83 (6.1%)
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%)
Arthralgia	17 (3.9%)	27 (6.0%)	13 (2.7%)	57 (4.1%)
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%)
Vertigo	6 (20.0%)	10 (18.9%)	15 (30.6%)	31 (23.5%)
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^{es} 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 Vittecoq (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

