



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie



Immunogénicité et innocuité du vaccin antigrippal A/H1N1v 2009 administré avec ou sans adjuvant AS03A chez des adultes infectés par le VIH : essai ANRS 151 HIFLUVAC

Pierre Loulergue, Corinne Desaint, Christine Durier, Christine
Jacomet, Jade Ghosn, Jean-Pierre Aboulker, Odile Launay



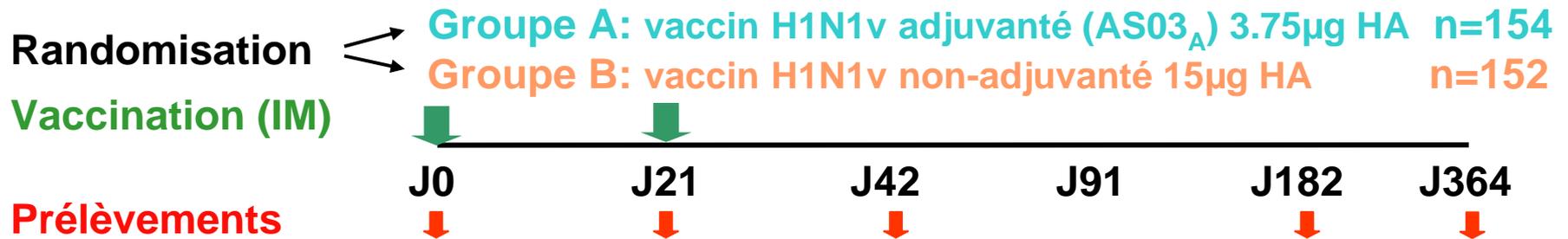


Contexte et méthodologie de l'étude

- Grippe plus sévère chez les sujets VIH+
 - Données sur le vaccin antigrippal saisonnier chez les VIH+
 - moins immunogène que chez les sujets sains (*Kunisaki KM, et al. Lancet Infect Dis 2009;9:493-504*)
 - cliniquement efficace (*Tasker SA, et al. Ann Intern Med 1999;131:430-433 ; Yamanaka H, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;39:167-173*)
 - bien toléré (*Torio AM, et al. Vaccine 2003;21:3629-3637 ; Durando P, et al. Clin Vaccine Immunol 2008;15:253-259*)
 - Aucune donnée disponible avec le vaccin pandémique A/H1N1v
- ⇒ **Essai ANRS 151 HIFLUVAC** : Phase II multicentrique nationale en simple insu, randomisé, stratifié sur la prise d'un traitement HAART
- ⇒ Objectif principal: évaluer l'immunogénicité du vaccin pandémique A/H1N1v administré avec ou sans adjuvant



Schéma de l'étude



- 2 groupes : vaccin adjuvanté ou non
- Dans chaque groupe, 2 strates :
 - Patients traités depuis plus de 6 mois (CV < 50cp/mL)
 - Patients non traités depuis au moins 6 mois et sans indication de traitement dans les 3 mois suivants l'inclusion



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie



Caractéristiques des patients vaccinés

| | Groupe A N=154 | Groupe B N=152 | Total N=306 |
|---|-------------------|-------------------|------------------|
| Sexe : féminin, n(%) | 23 (15%) | 36 (24%) | 59 (19%) |
| Age: médiane (IQR) | 46.7 (38.6–54.0) | 47.3 (40.3–53.6) | 46.9 (40.0–53.8) |
| Tabac, n (%) | 60 (39%) | 51 (34%) | 111 (36%) |
| co-infection VHC et/ou VHB, n (%) AcVHC+ et/ou AgHBs+ | 23 (15%) | 16 (11%) | 39 (13%) |
| Taux de CD4 /mm³ à J0 médiane (IQR) | 523 (387–752) | 548 (422–702) | 536 (412–706) |
| Traitement ARV | | | |
| HAART, n (%) | 119 (77%) | 118 (78%) | 237 (77%) |
| sans HAART, n (%) | 35 (23%) | 34 (22%) | 69 (23%) |
| Charge virale VIH à J0 | | | |
| <50 cp/mL, n (%) | 119 (77%) | 111 (73%) | 230 (75%) |
| sans HAART, log₁₀ cp/mL, moyenne (SD) | 3.85 (1.10) | 4.00 (0.58) | 3.92 (0.88) |



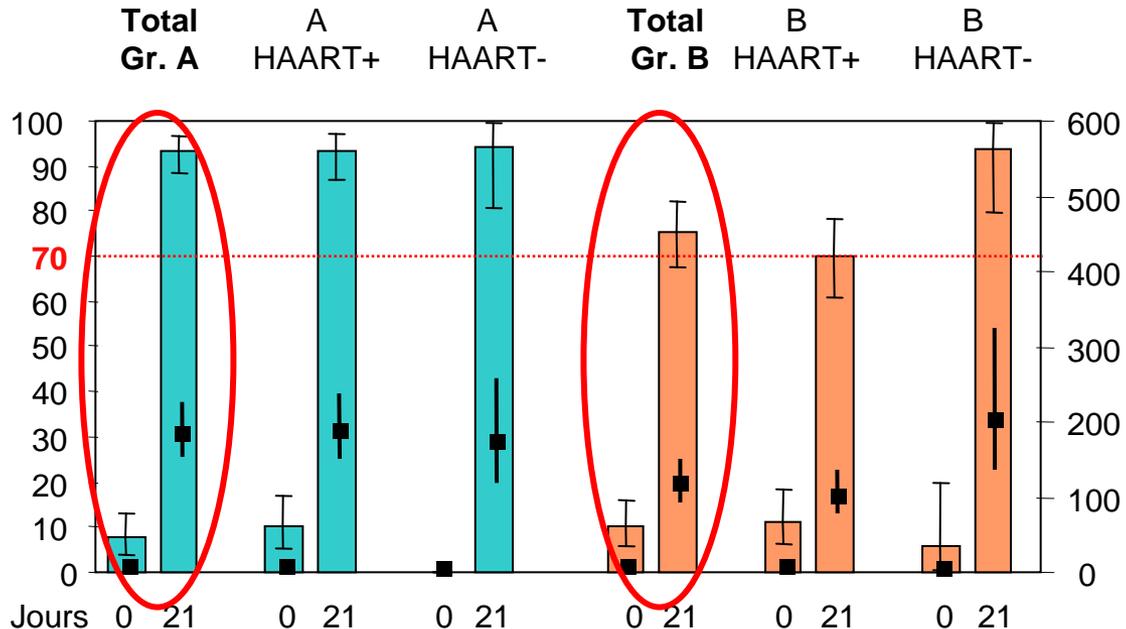
Résultats d'immunogénicité humorale après une dose

Taux de séroprotection et moyenne géométrique des titres d'AC pré et post-vaccination

vaccin H1N1v adjuvanté (3.75 µg HA)

vaccin H1N1v non adjuvanté (15 µg HA)

Taux de séroprotection (IC 95%)



Moyenne géométrique des titres d'anticorps GMT (IC 95%)



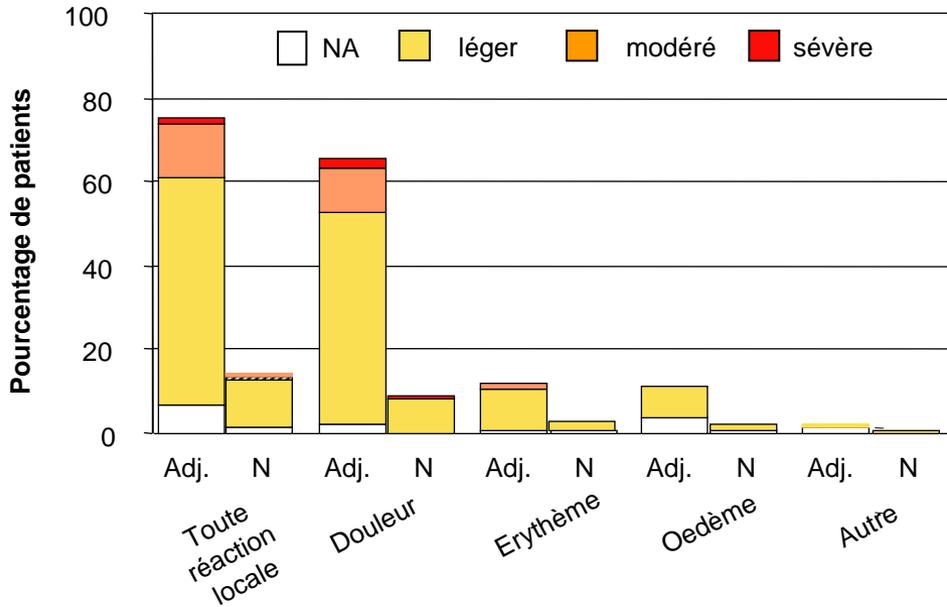
Facteurs prédictifs de réponse

| | N | Analyse univariée Odds-ratio (IC 95%) | P | Analyse multivariée Odds-ratio (IC 95%) | P |
|--|-----|--|------------------|--|------------------|
| H vs. F | 299 | 1.218 (0.564–2.627) | 0.62 | | |
| Age < 40 | 299 | 1.676 (0.744–3.778) | 0.21 | 1.130 (0.459–2.783) | 0.79 |
| Tabac | 299 | 0.874 (0.458–1.666) | 0.68 | | |
| co-infection VHC et/ou VHB | 297 | 0.316 (0.146–0.687) | 0.0036 | 0.258 (0.108–0.614) | 0.0022 |
| Nadir CD4 (Δ 50 cells/mm³) | 299 | 1.069 (0.977–1.171) | 0.15 | 0.986 (0.882–1.103) | 0.81 |
| CD4 \geq 350 /mm³ à J0 | 297 | 1.177 (0.529–2.616) | 0.69 | | |
| HAART+ vs. HAART- | 299 | 0.297 (0.097–0.815) | 0.0195 | 0.498 (0.028–8.797) | 0.63 |
| Charge virale à J0, log 10 cp/mL | 298 | 1.603 (1.063–2.416) | 0.024 | 1.276 (0.436–3.739) | 0.66 |
| Vaccin adjuvanté vs. non-adjuvanté | 299 | 4.605 (2.190–9.685) | <.0001 | 5.223 (2.385–11.438) | <.0001 |

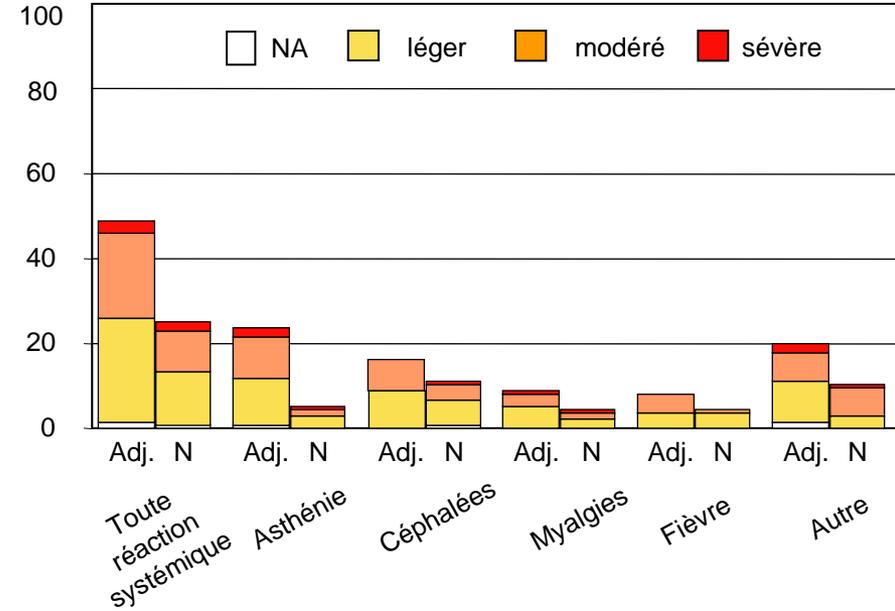


Tolérance après une dose de vaccin

Effets indésirables locaux



Effets indésirables généraux

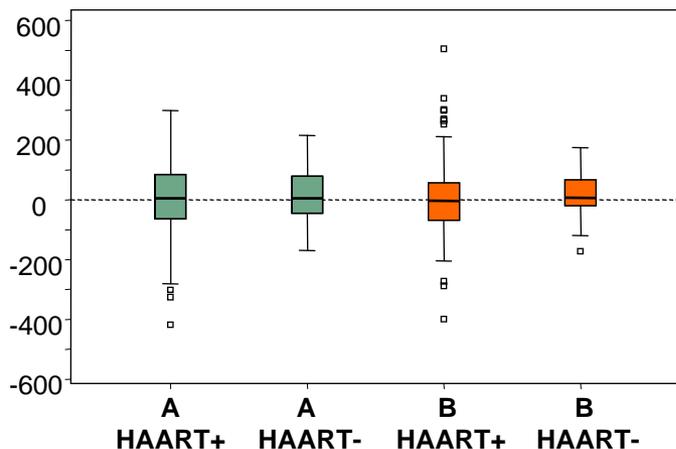


Taille : léger 0-50mm, modéré 50-100mm, sévère >100mm
 Fièvre : léger 37.7°-38.9°, modéré 39.0°-39.5°, sévère > 39.5°C



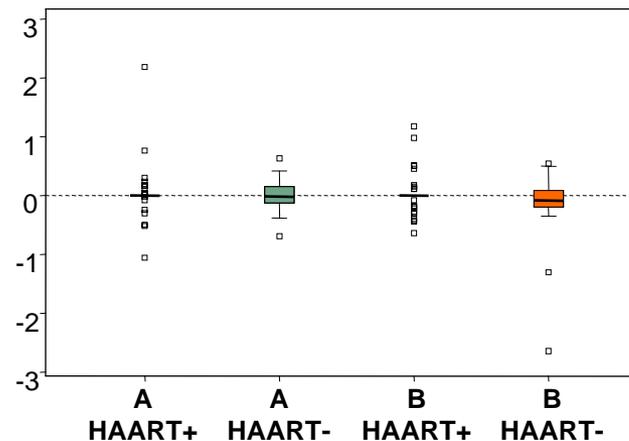
Effets du vaccin sur CD4 et charge virale VIH

| | | | | |
|---------|------|------|------|------|
| N | 115 | 35 | 110 | 33 |
| Médiane | 5 | 5 | -3 | 7 |
| Min | -418 | -169 | -399 | -172 |
| Max | 299 | 216 | 505 | 174 |



Variation des CD4 à J 21

| | | | | |
|---------|-------|--------|-------|--------|
| N | 115 | 35 | 110 | 32 |
| Médiane | 0 | -0.017 | 0 | -0.086 |
| Min | -1.05 | -0.69 | -0.64 | -2.64 |
| Max | 2.18 | 0.63 | 1.17 | 0.54 |



Variation de la charge virale VIH (log10 cp/mL) à J 21



Conclusion

- Bonne immunogénicité des vaccins antigrippaux pandémiques sans ou avec adjuvant après une dose (critères EMA), chez les patients VIH+, traités ou non
- Meilleure immunogénicité du vaccin adjuvanté
- Bonne tolérance des vaccins, y compris avec adjuvant
- Pas d'effet constaté sur les CD4 et la charge virale VIH
- Après la seconde dose : 99% de patients protégés dans le groupe A, 92% dans le groupe B



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie



ANRS 151 HIFLUVAC Study Group

Centres participants

Hôpital Tenon, Paris, Pr G. Pialoux
Hôpital de l'Hôtel Dieu, Nantes, Pr F. Raffi
Hôpital Saint Louis, Paris, Pr J.-M. Molina
Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, Dr X. Duval
Hôpital Henri Mondor, Créteil, Pr Y. Lévy
Hôpital Civil, Strasbourg, Dr D. Rey
Hôpital Bellevue, Saint Etienne, Pr F. Lucht
Hôpital Lariboisière, Paris, Dr A. Rami
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, Pr C. Katlama

Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, Dr J. Ghosn
Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier, Pr J. Reynes
Hôpital Saint Antoine, Paris, Dr M.-C. Meyohas
Hôpital Cochin, Paris, Dr P. Loulergue
Hôpital de l'Hotel Dieu, Clermont Ferrand, Dr C. Jacomet
Hôpital Gustave Dron, Tourcoing, Pr Y. Yazdanpanah
Hôpital de Brabois, Vandoeuvre les Nancy, Pr T. May
Hôpital Pontchaillou, Rennes, Dr F. Fily
Hôpital de l'Archet, Nice, Dr A. Leplatois

Investigateur coordonnateur : Dr Odile Launay, Hôpital Cochin, Paris

Co-investigateurs coordonnateurs : Dr Pierre Loulergue, Hôpital Cochin, Paris et Dr Xavier Duval, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris

Promoteur : Juliette Saillard, Sandrine Couffin-Cadiergues, Dr Annie Bouxin-Méto, Agence Nationale pour la Recherche sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS), Paris

Centre de gestion et méthodologie : INSERM SC10, Villejuif (Dr Jean-Pierre Aboulker, Corinne Desaint, Valérie Foubert, Martine Resch, Alice Grenier, Margot Le Cornec, Elisabeth Moreau, Suzana Marie-Antoine, Yacine Saïdi, Arulvani Arulananthan, Christine Durier)

Immunogénicité humorale et cellulaire : Glaxo Smith Kline Biologicals, Rixensart (Belgique)



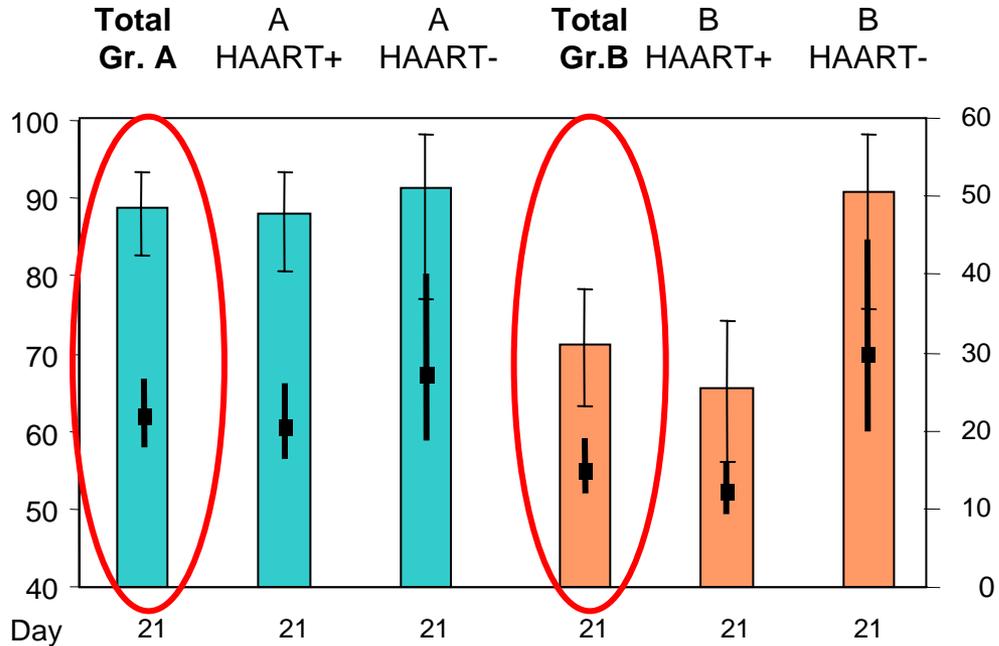
Résultats d'immunogénicité humorale après une dose

Taux et facteur de séroconversion post-vaccination

vaccin H1N1v adjuvanté (3.75 µg HA)

vaccin H1N1v non-adjuvanté (15 µg HA)

Taux de séroconversion (IC 95%)



Facteur de séroconversion (IC 95%)