

Essai prospectif randomisé comparant
l'immunogénicité et la tolérance
d'un schéma renforcé de vaccination contre
l'hépatite A (3 injections)
au schéma vaccinal standard (2 injections)
chez des adultes infectés par le VIH ayant des
CD4+ entre 200 et 500/mm³



Launay O., Grabar S., Gordien E., Desaint C., Abad S., Guérin C., Jegou D., Dimet J., Girard PM., Belarbi L., Salmon D., Beytout J., Piketty C., Pietri M-P., Lebault V., Lortholary O., Rey D., pour le groupe d'étude HEPAVAC

HEPAVAC - Contexte de l'étude

- Les patients infectés par le VIH présentant des facteurs de risque d'exposition au virus de l'hépatite A (VHA) ou porteurs d'une hépatopathie chronique doivent être vaccinés contre le VHA
- L'immunogénicité de la vaccination contre le VHA est plus faible chez les sujets immunodéprimés, y compris chez les sujets infectés par le VIH, comparativement à la population générale (*Kemper CA et al, J Infect Dis, 2003;187:1327-31; Weismann R et al, J Viral Hepat 2006;13(2):81-6; SHire NJ et al, Vaccine 2006; 24(3):272-9*)
- Le schéma vaccinal approprié n'est pas défini chez les patients infectés par le VIH

HEPAVAC - Objectif principal

Comparer l'immunogénicité de deux stratégies de vaccination anti-VHA

1) schéma à 3 injections à M0, M1 et M6

2) schéma standard à 2 injections à M0, M6

chez des patients infectés par le VIH ayant des CD4 entre 200 et 500 par mm^3

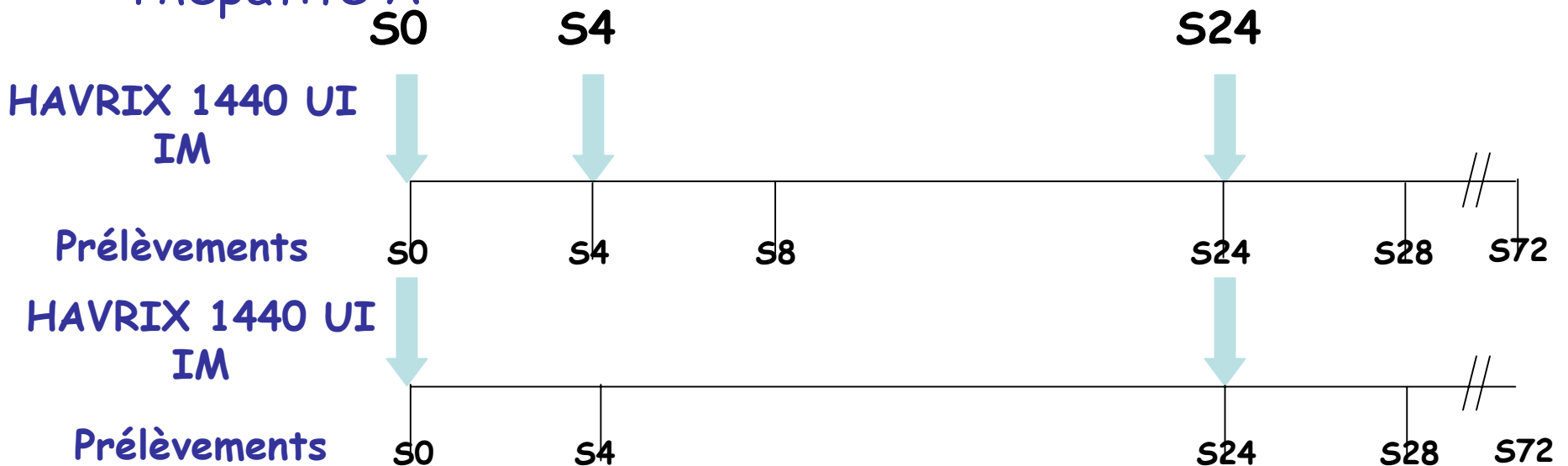
L'efficacité immunologique est définie par l'obtention d'un titre d'Ac anti-VHA ≥ 20 mUI/ml lors du prélèvement réalisé 1 mois après la dernière injection soit à S28 (M7)

HEPAVAC - Objectifs secondaires

- Comparer la moyenne géométrique des titres en anticorps anti-VHA mesurés S28 (M7)
- Comparer la durabilité de la séroprotection des 2 schémas vaccinaux à S72 (1 an après la fin du schéma de vaccination)
- Comparer la tolérance clinique et biologique des 2 stratégies vaccinales.
- Evaluer les facteurs prédictifs de la réponse vaccinale

HEPAVAC - Schéma d'étude

- Essai randomisé, multicentrique, phase III-IV stratification sur CD4 (200-350, 350-500) et co-infection VHC/VHB
- sans insu sur le traitement
- comparant deux schémas vaccinaux contre le virus de l'hépatite A



HEPAVAC - Critères d'inclusion

- infection par le VIH-1
- 18 ans \leq âge \leq à 55 ans
- sérologie VHA négative (IgG)
- CD4 entre 200 et 500/mm³
- pour les patients traités par antirétroviraux, traitement non modifié dans les 3 mois précédant
- patients non traités, ARN VIH < 50,000 cp/ml
- test de grossesse négatif

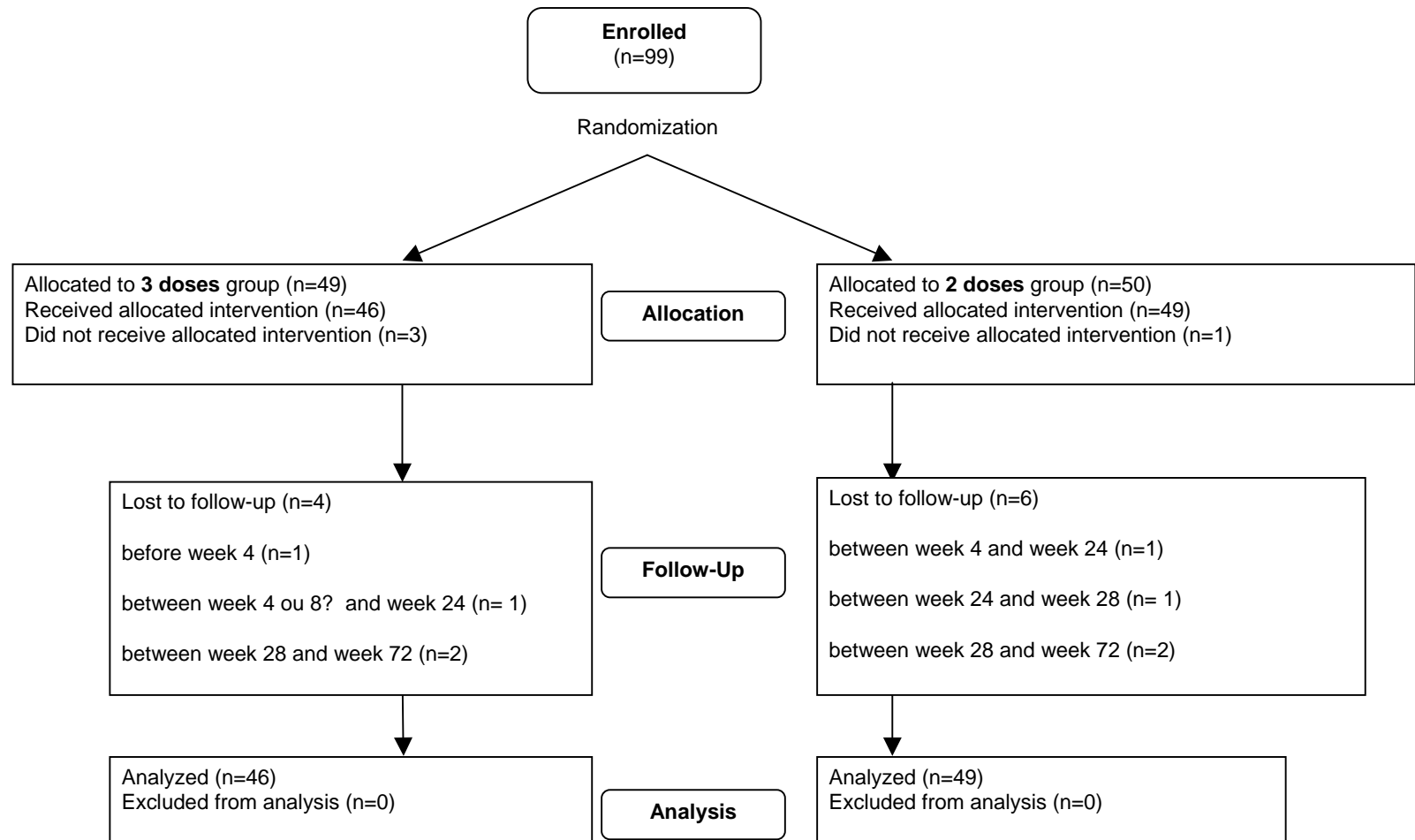
HEPAVAC - Critères de non inclusion

- cytolysse hépatique aiguë (datant de moins de 3mois)
transaminases $\geq 2N$ ou $\geq 5N$ (patients co-infectés
VHC ou VHB)
- vaccination anti-VHA
- autre vaccination prévue
- infection opportuniste évolutive ou fièvre inexpliquée,
- hémopathie ou cancer solide,
- TP $\leq 50\%$ et/ou plaquettes $\leq 50\ 000/\text{mm}^3$
- traitement par corticoïdes ($\geq 0,5\ \text{mg}/\text{kg}/\text{j} > 7$ jours),
immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (IL-2 ou
IFN- α) en cours ou reçu dans les 6 mois précédents
- splénectomie

HEPAVAC - Calcul du nombre de sujets

- Hypothèse de 60% de séroconversion avec le schéma standard
- 102 patients randomisés 1:1 3 doses/2 doses mise en évidence d'une différence de 25% dans le pourcentage de séroconversion entre les 2 groupes
- puissance > 80% et un risque alpha 0,5
- Analyse en intention de traiter, donnée manquante = échec

HEPAVAC - Déroulement de l'essai



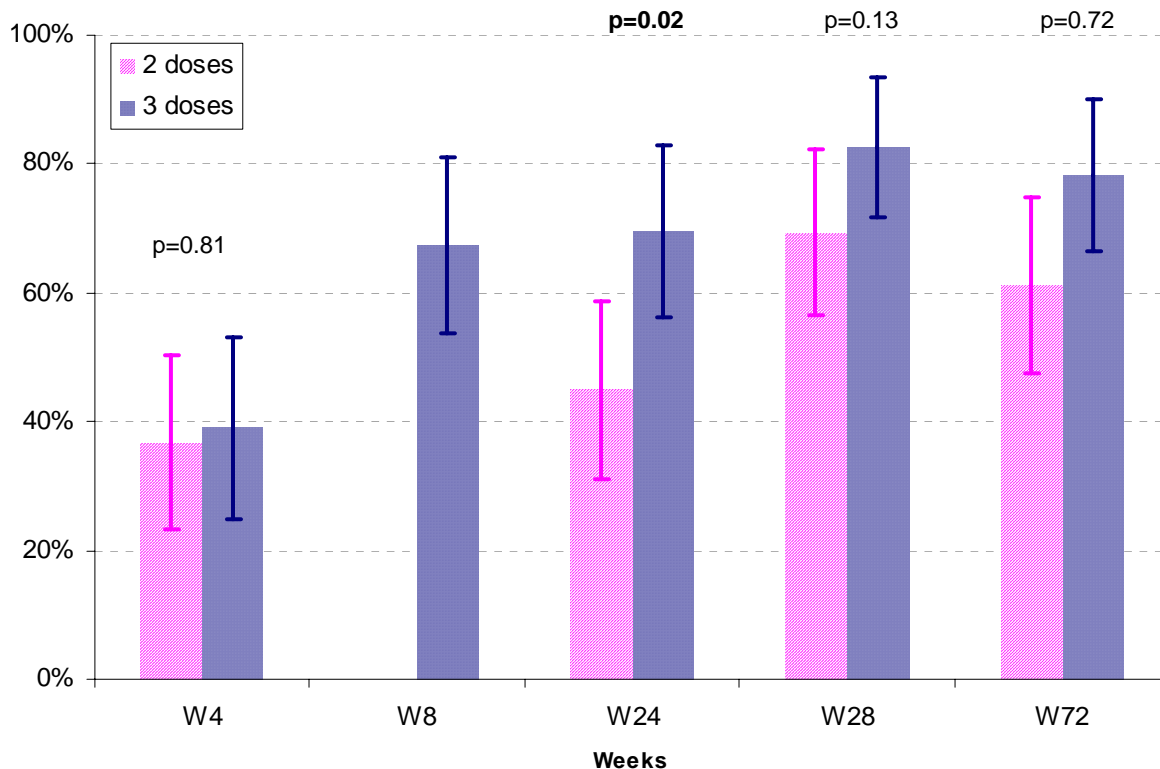
HEPAVAC - Caractéristiques des patients

	"3 doses" (n = 46)	"2 doses" (n = 49)	Total (n = 95)
Sexe masculin, n (%)	39 (84,8)	40 (81,6)	79 (83,2)
Age moyen, année (DS)	38,7 (7,6)	38,9 (7,2)	38,8 (7,3)
Fumeur, n (%)	19 (41,3)	17 (34,7)	36 (37,9)
Stade SIDA, n (%)	11 (23,9)	11 (22,4)	22 (23,2)
Patients traités par ARV, n (%)	36 (78,3)	37 (75,5)	73 (76,8)
Co-infection HCV et/ou HBV, n (%)	6 (13)	8 (16,3)	14 (14,7)
CD4 à l'inclusion/mm ³ , médiane (IQR)	351 (283;416)	355 (290;415)	355 (283;416)
ARN-VIH log ₁₀ copies/ml, médiane (IQR)	<50 (<50;900)	<50 (<50;1469)	<50 (<50;1300)
< 50 copies/ml, n (%)	36 (78,3)	37 (75,5)	73 (76,8)

HEPAVAC - Résultats: taux de séroconversion

A S4: seulement 38%
séroconversion

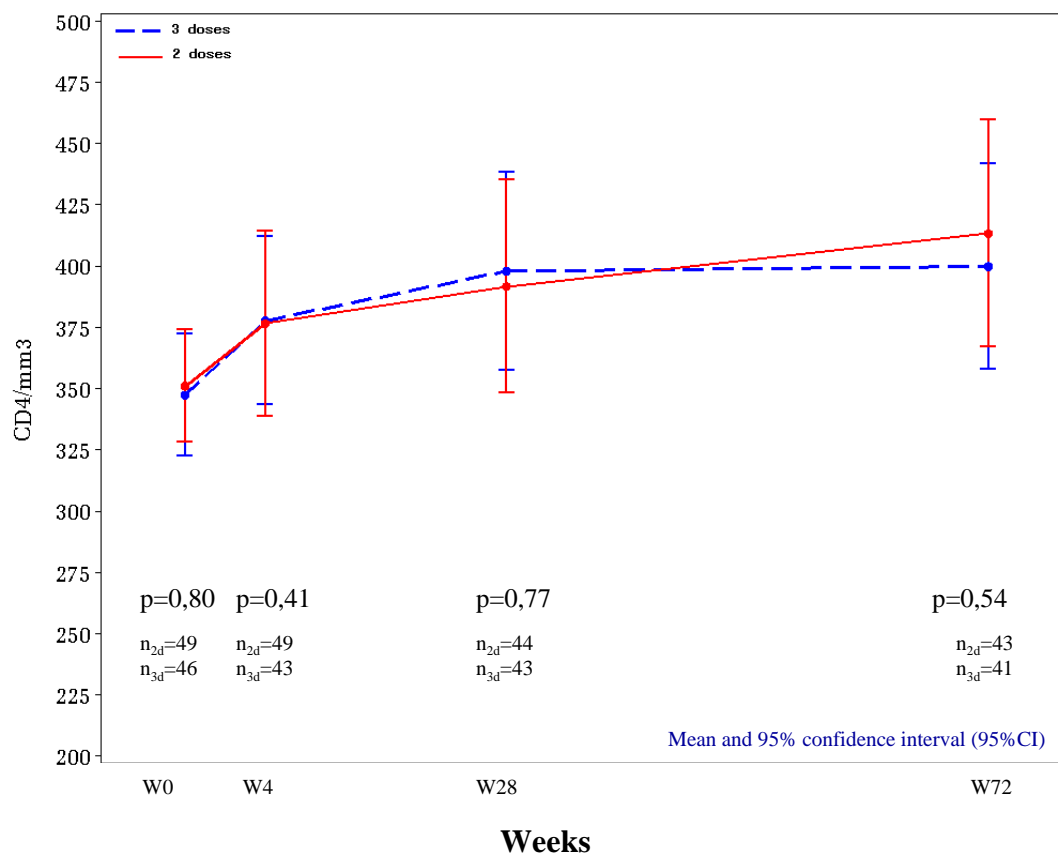
A S28:
Séroconversion 83%
dans le groupe 3 doses
69% dans le groupe 2
doses (p=0.13)



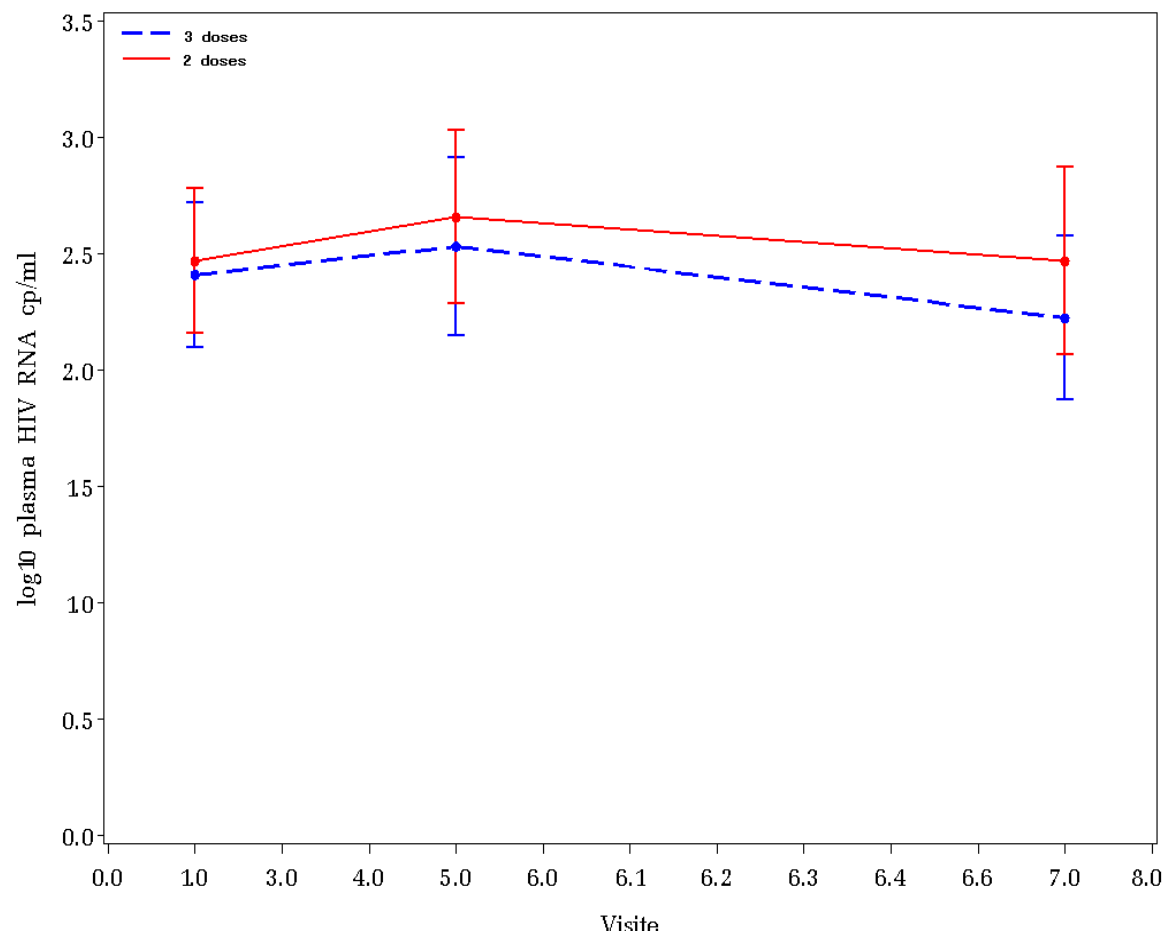
HEPAVAC - Résultats: Moyennes géométriques des titres d'Ac anti-VHA

Délai	3 doses		2 doses		p
	n	GMT mUI/ml	n	GMT mUI/ml	
S4	45	18,7	47	18,0	0,77
S8	43	35,9	-	-	
S24	43	47,7	47	21,1	< 0,01
S28	43	325,5	47	138,2	0,03
S72	42	132,2	42	66,8	0,05

HEPAVAC - Résultats: évolution des CD4



HEPAVAC - Résultats: évolution de la charge virale VIH



XIIIe Actualités du Pharo, 6, 7 et 8
septembre 2007

HEPAVAC- Facteurs associés à la réponse vaccinale; analyses uni et multivariée

	Odds ratio (95%CI)	<i>P</i> <i>value</i>	Odds ratio (95%CI)	<i>P</i> <i>value</i>
Sexe féminin	0,95 (0,27-2,52)	0.93		
Age > 40 ans	1,11 (0,42-2,90)	0.83		
Non fumeur	2,77 (1,06-7,25)	0.04	2,92 (1,07-7,97)	0.04
Coinfection HCV and/or HBV	1.07 (0.27-4.30)	0.92		
HIV-1 RNA \geq 50 cp/mL	0,65 (0.25-1,68)	0.37		
CD4 \geq 350/mm	2,48 (0.93-6,58)	0.07	2.48 (0.90-6,84)	0,08
Groupe 3 injections	2,10 (0.80-5,55)	0.13	2,43 (0,87-6,79)	0.09

HEPAVAC - Conclusions

- L'immunogénicité du vaccin VHA est faible chez les patients infectés par le VIH ayant des CD4 entre 200 et 500/mm³:
 - seulement 38% de séroconversion après une injection,
 - 69% après 2 injections
 - 83% après 3 injections
- La 3ème injection est bien tolérée et augmente le titre en anticorps anti-VHA (325 mUI/ml vs 138 mUI/ml)
- Le titre en anticorps anti-VHA doit être contrôlé après 2 immunisations et des immunisations supplémentaires pourraient être proposées afin d'augmenter la protection des patients infectés par le VIH

HEPAVAC - Remerciements

- Les patients ayant participé à l'étude
- Les laboratoires GSK pour la fourniture des vaccins
- « Ensemble contre le SIDA » pour le financement de l'étude

