

Vaccination contre l'hépatite B des personnes vivant avec le VIH

Odile Launay



CIC de vaccinologie Cochin Pasteur
Hôpital Cochin, Paris

*6^{ème} journée de vaccinologie clinique JG Guillet
Mardi 4 juin 2013*

Liens d'intérêts

- **Participation à des groupes de travail:** sanofi pasteur MSD, GlaxoSmithKline bio : pas de rémunération
- **Invitations à des congrès ou des journées scientifiques:** GSK bio, sanofi pasteur MSD, Abbott, Pfizer, MSD, Gilead
- **Autres :**
 - investigateur coordonnateur pour des essais vaccinaux avec MSD, GSK bio, spmsd, sanofi pasteur : financement organismes d'appartenance
 - vice-présidente du Comité Technique des Vaccinations (Haut Conseil de la Santé Publique)
 - coordinatrice du réseau national d'investigation clinique en vaccinologie (REIVAC)

Plan

- Rappels
 - co-infection VIH-VHB
 - vaccination VHB
- Vaccination VHB chez les personnes vivant avec le VIH:
 - primo-vaccination
 - non répondeurs
 - anti-HBc isolés
- Recommandations

Hépatite B et infection par le VIH : pourquoi vacciner?

Chez les personnes vivant avec le VIH il existe un risque accru d'infection VHB, d'hépatite chronique, de cirrhose et de CHC

- Risque d'infection par le VHB augmenté (voies de transmission commune des 2 virus: sexuelle, parentérale, materno-fœtale)
 - 30-90% des patients VIH+ ont au moins un marqueur sérologique du VHB
Piroth L et al, J Hepatol 2002;36:681-6.
 - Hépatite B chronique chez 6-10% des patients dans les régions de faible prévalence, > 10% dans les régions de haute prévalence.
- en cas d'infection par le VHB :
 - risque plus élevé de chronicité : 20% chez les patients infectés par le VIH vs 5% chez le sujet immunocompétent (*Chung RT et al, Antivir Chem Chemother 2001*), d'autant plus que les CD4 sont bas (*Gilson RJ et al, AIDS 1997*)
 - infection VHB plus rapide chez les sujets VIH: plus de cirrhose et d'hépatocarcinome (25%-30%) (*Colin JF, Hepatology 1999*)
 - chez les sujets infectés par le VIH, mortalité par maladie hépatique plus élevée (x10) en cas de co-infection VIH/VHB (*Thio CL, et al. Lancet 2002*)

Vaccin hépatite B (1)

- Première génération de vaccin hépatite B en 1981
- Vaccin actuel: protéine recombinante adjuvantée avec sels d'aluminium
- Vaccin bien toléré et efficace:
 - les **réactions au site d'injection** représentent les effets secondaires les plus fréquents
 - autres effets indésirables : fièvre, éruption cutanée, malaise, syndrome pseudo grippal, arthralgies, arthrites et myalgies
 - pas d'effet particulier rapporté chez les personnes vivant avec le VIH
 - efficacité des programmes de vaccination: réduction de l'endémicité et du carcinome hépatocellulaire.

Vaccination HBV fait partie du Programme Etendu de Vaccination (PEV) depuis 1995

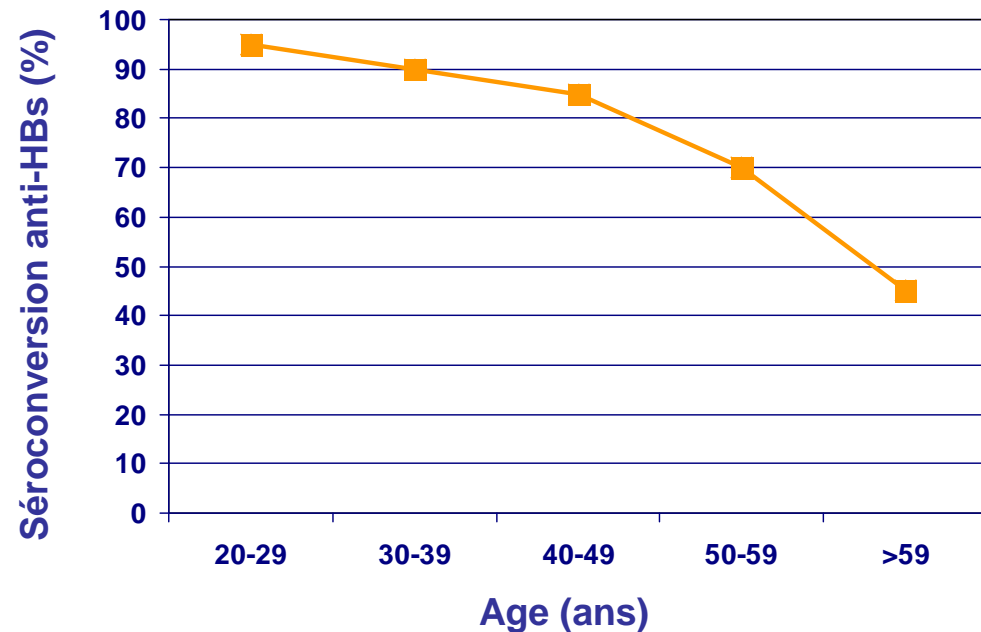
Vaccin hépatite B (2)

- Schéma standard de vaccination:
3 doses IM à 0, 1 et 6 mois
- Chez l'adulte jeune en bonne santé, **séroprotection (Ac anti-HBs \geq 10 mIU/ml) dans 90-95% des cas**, 1 à 6 mois après la dernière injection
- Non répondeur: Ac anti-HBs < 10 mIU/ml
- Fort répondeurs: Ac anti-HBs > 100 mIU/ml
- Persistance des Ac anti-HBs : > 10 ans chez 91% of adolescents)

Vaccin hépatite B (3)

Facteurs diminuant la réponse à la vaccination VHB

- Age > 40 ans
- Sexe masculin
- Obésité
- Tabac
- HLA
- Déficit immunitaire
 - IR, hémodialyse
 - cirrhose
 - infection VIH



Vaccin hépatite B: recommandations françaises

- **Recommandations générales:**
Vaccination recommandée pour tous les nourrissons dès 2 mois (DTcaP-Hib-Hépatite B 2, 4 et 11 mois) et rattrapage des enfants et adolescents jusqu'à 15 ans
- **Recommandée à partir de l'âge de 16 ans et chez les adultes à risque :**
 - ayant une **exposition particulière** : personnes susceptibles de recevoir des transfusions itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés...), toxicomanes par voie IV, personnes ayant des partenaires sexuels multiples, voyageurs en zone d'endémie, entourage de personnes porteuses de l'antigène HBs,
 - chez lesquels **l'infection par le virus de l'hépatite B présente une sévérité particulière** : patients transplantés d'organes solides ou candidats à une transplantation, personnes vivant avec le VIH
- **Obligatoire pour les personnels de santé**

Vaccin hépatite B et infection par le VIH (1)

Chez les personnes vivant avec le VIH, l'immunogénicité est diminuée :

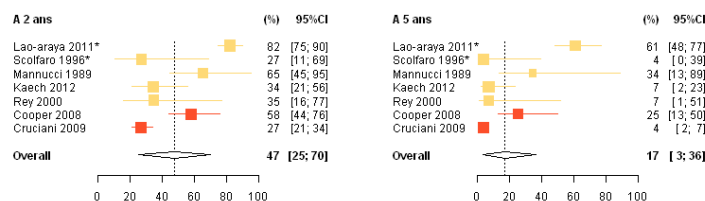
1. diminution du taux de réponse:

Schéma vaccinal classique 3 injections IM:

17.5 - 65% de séroconversion chez l'adulte VIH
vs 95% chez l'adulte immunocompétent

Facteurs associés à une moins bonne réponse immunitaire:
les CD4 mais surtout la charge virale VIH

2. diminution du titre en anticorps anti-HBs et de la durabilité de la réponse: < 50% à 2 ans, < 20% à 5 ans



Kernéis S et al, submitted

Stratégies de vaccination contre le VHB chez les personnes vivant avec le VIH

- Schémas utilisant des doubles doses de vaccin et/ou des doses supplémentaires
- Vaccination intradermique
- Utilisation de cytokines ou d'adjuvants de l'immunité

Stratégies de vaccination contre le VHB chez les personnes vivant avec le VIH

1. doubles doses de vaccin

- 192 patients VIH+ sans marqueur VHB et sans vaccination préalable randomisés : dose standard (20 µg) ou double dose (40 µg) à 0, 1 and 6 mois

Vaccine schedule : 0-1-6 months	3 x 20 µg	3 x 40 µg	p
Anti-HBs \geq 10 mIU/ml All patients	32/94 (34%)	46/98 (46.9%)	0.07
Anti-HBs \geq 10 mIU/ml (patients with CD4 \geq 350/mm ³)	39.3%	64.3%	0.008
Anti-HBs \geq 10 mIU/ml (patients with CD4<350/mm ³)	23.8%	26.3%	0.08

Stratégies de vaccination contre le VHB chez les personnes vivant avec le VIH

2. augmentation du nombre de doses de vaccin

- Etude prospective, 20 patients HIV+, CD4 > 200/mm³
- 3 injections 20 µg à 0, 1 et 2 mois
- chez les non-répondeurs, 3 doses à 4, 5 et 6 mois

	3 injections 20 µg		6 injections 20 µg		
CD4 cell count	Nb	Anti-HBs > 10	Nb	Anti-HBs > 10	Total
≥ 500/mm ³	8	7 (87.5%)	1	0	7/8 (87.5%)
< 500/mm ³	12	4 (33.3%)	8	7 (87.5%)	11/12 (91.7%)
Total	20	11 (55%)	9	7 (77.8%)	18/20 (90%)

Stratégies de vaccination contre le VHB chez les personnes vivant avec le VIH

3. augmentation de la dose d'antigène et du nombre de doses

- Essai prospectif ouvert, 65 patients CD4 > 200/mm³ non préalablement vaccinés
- 3 injections 40 µg à 0, 1 et 2 mois
- en cas de non-réponses, 1-3 doses additionnelles (40 µg)
- Taux de réponse
 - 60% après les 3 premières doses
 - 89.2% après 4-6 injections
- Réponse long terme:
 - à 1 an : 70.6%
 - à 2 ans: 32.7%

Essai de stratégies de vaccination contre le VHB chez les personnes vivant avec le VIH (1)

- **Essai multicentrique randomisé 437 adultes VIH+, CD4 > 200/mm3, vaccination VHB**
 - 3 injections (20µg) IM (M0, M1, M6),
 - 4 injections (40µg) IM (M0, M1, M2, M6),
 - 4 injections (4µg) ID (M0, M1, M2, M6).
- **Critère d'évaluation principal**
% de répondeurs 4 semaines après la dernière injection (S28)

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients by Vaccination Regimen^a

Characteristics	Recombinant HBV Vaccination Regimen		
	IM20 × 3 (n = 145)	IM40 × 4 (n = 148)	ID4 × 4 (n = 144)
Women	41 (28)	50 (34)	52 (36)
Age, median (range), y	43 (19-74)	42 (19-65)	43 (19-70)
BMI, median (range)	23 (17-36)	24 (18-56)	23 (16-39)
Active smoking ^b	52 (36)	45 (30)	50 (35)
Excessive alcohol use ^c	11 (8)	7 (5)	12 (8)
Anti-HCV antibodies	5 (3)	7 (5)	5 (3)
Time elapsed since HIV diagnosis, median (range), y	7.0 (0.2-23.4)	8.1 (0.2-21.3)	7.3 (0.3-22.9)
CDC stage C ^d	15 (10)	19 (12)	19 (13)
Nadir CD4 cell count, median (range), cells/µL	211 (0-908)	217 (3-779)	191 (0-601)
Antiretroviral therapy	124 (86)	118 (80)	124 (86)
Baseline CD4 cell count, median (range), cells/µL	516 (180-1632)	509 (219-1679)	482 (213-1340)
CD4 cell count <350 cells/µL	22 (15)	21 (14)	21 (15)
HIV-RNA level <50 copies/mL	114 (79)	114 (77)	113 (78)

Abbreviations: BMI, body mass index, calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; IM20 × 3, 3 intramuscular injections of 20-µg standard dose of recombinant HBV vaccine; IM40 × 4, 4 intramuscular double doses (40 µg [2 injections of 20 µg]) of recombinant HBV vaccine; and ID4 × 4, 4 intradermal injections of low doses (4 µg [1/5 of 20 µg]) of recombinant HBV vaccine.

^aData presented as No. (%) unless otherwise specified.

^bDefined as smoking at least 5 cigarettes per day.

^cDefined as at least 15 glasses per week for a woman or 22 glasses per week for a man, or at least 6 consecutive glasses on at least 1 occasion per week.

^dCategory of disease as defined in <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>.

Essai de stratégies de vaccination contre le VHB chez les personnes vivant avec le VIH (2)

- Résultats**

Supériorité des 2 schémas alternatifs par rapport au schéma standard :

- répondeurs (Ac anti-HbS \geq 10 mUI/ml):
bras standard: 65% (IC95%, 56%-72%)

double dose: 82% (IC95%, 77%-88%)

ID: 77% (IC965%, 69%-84%)

- forts répondeurs (Ac anti-HbS \geq 100 mUI/ml)
(41%, 74%, 53%),

GMT: 55, 795 et 104 mIU/mL.

Pas d'effet sur CD4 et CV VIH

Figure 2. Percentages of Responders and High-Level Responders by Vaccination Regimen

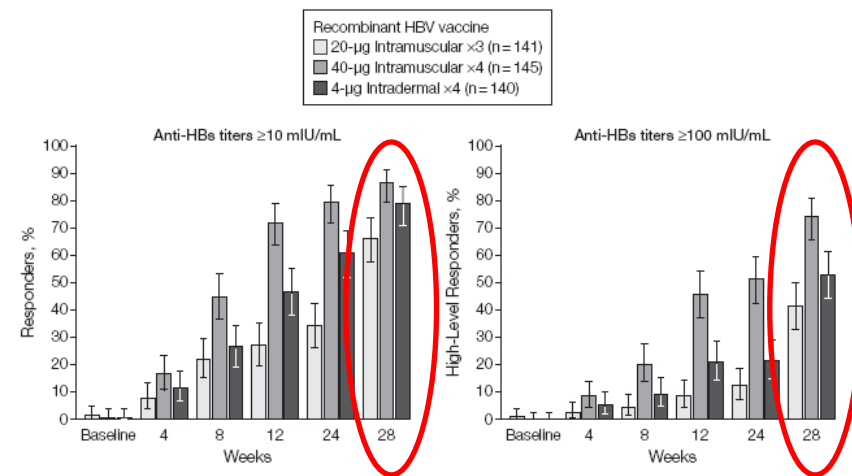
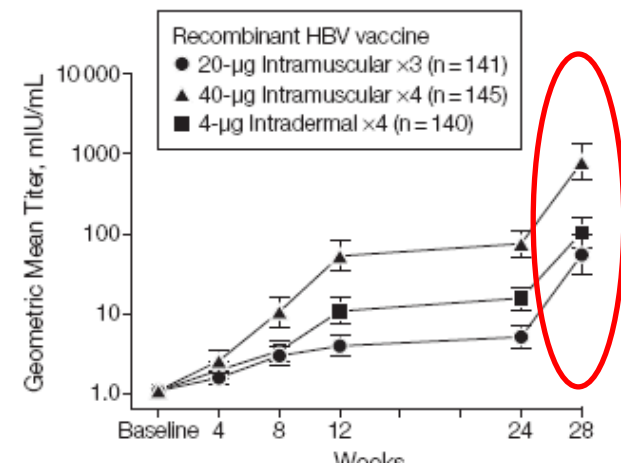


Figure 3. Geometric Mean Titer of Anti-HBs by Vaccination Regimen



Essai de stratégies de vaccination contre le VHB chez les personnes vivant avec le VIH (3)

- **Facteurs prédictifs de réponse à S28:**
 - Facteurs classiques: sexe masculin, tabac,
 - Facteurs liés au VIH: les CD4 et surtout le contrôle de la CV.
- **Durabilité de la réponse M18, M30 et M42 : *en cours***

Table 2. Significant Predictive Factors for Response at Week 28 (Multivariate Analysis)^a

Factors	No. of Responders/ No. of Participants (%)	Adjusted OR (95% CI)
Sex		
Male	206/287 (72)	1 [Reference]
Female	122/139 (88)	2.03 (1.11-3.73)
Age, per 10-y increase		0.70 (0.54-0.92)
Recombinant HBV vaccination regimen		
IM20 × 3	93/141 (66)	1 [Reference]
IM40 × 4	125/145 (86)	3.58 (1.92-6.67)
ID4 × 4	110/140 (79)	2.09 (1.18-3.68)
Active smoking ^b		
No	231/282 (82)	1 [Reference]
Yes	97/144 (67)	0.46 (0.27-0.77)
Baseline CD4 cell count, per 100 cells/ μ L		1.12 (1.00-1.26)
Baseline HIV-RNA level		
<50 copies/mL	267/332 (80)	1 [Reference]
\geq 50 copies/mL	61/94 (65)	0.40 (0.23-0.71)

Conclusion

- Supériorité des 2 schémas alternatifs en terme de réponse sérologique

Stratégies de vaccination contre le VHB chez les personnes vivant avec le VIH

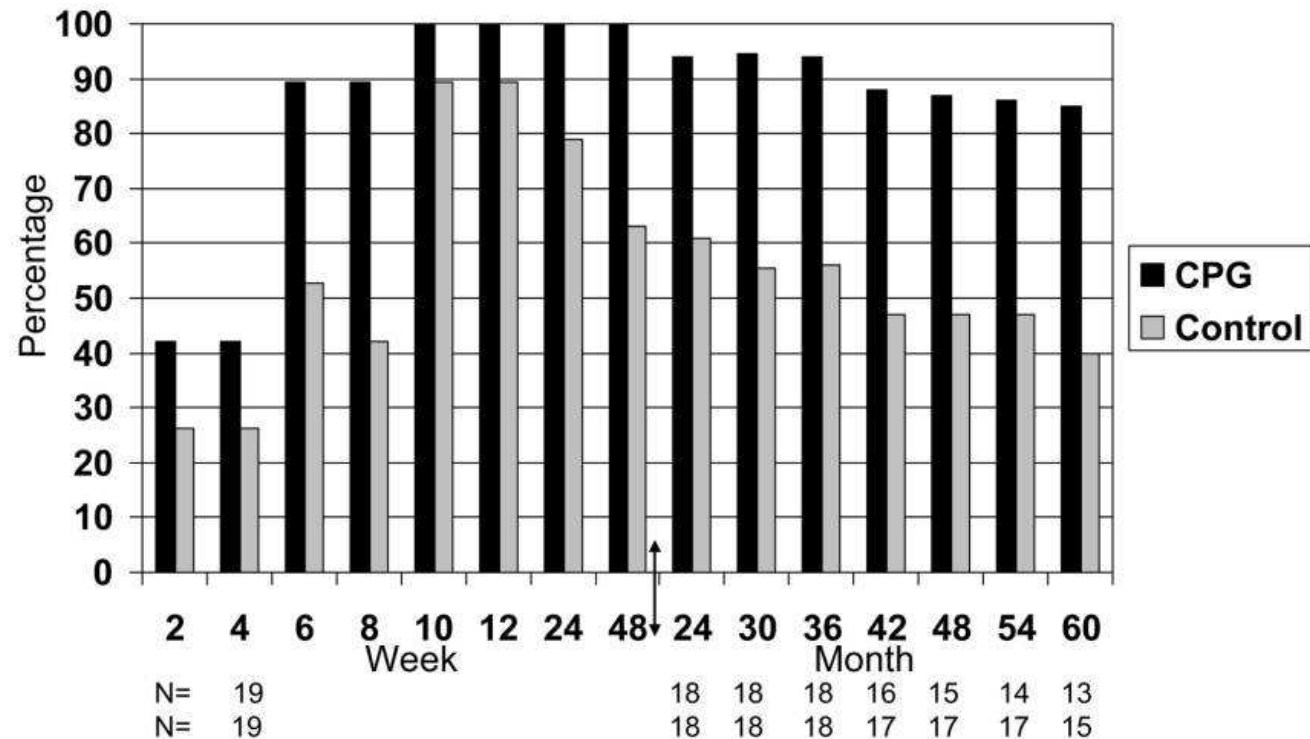
4. utilisation d'adjuvants

- **CPG 7909** : oligodeoxynucleotide contenant des motifs CpG immunostimulants, activation des lymphocytes B et des cellules dendritiques via TLR 9
- essai randomisé, double aveugle contrôlé, adultes HIV+ sous ART, 50% non répondeurs à une vaccination VHB antérieure
- 3 injections de vaccin HBV double dose à 0, 1 et 2 mois +/- CPG 7909 1mg (19 patients par groupe)
- Anticorps antiHBs mesurés tous les 6 mois jusqu'à 60 mois

Stratégies de vaccination contre le VHB chez les personnes vivant avec le VIH

4. utilisation d'adjuvants

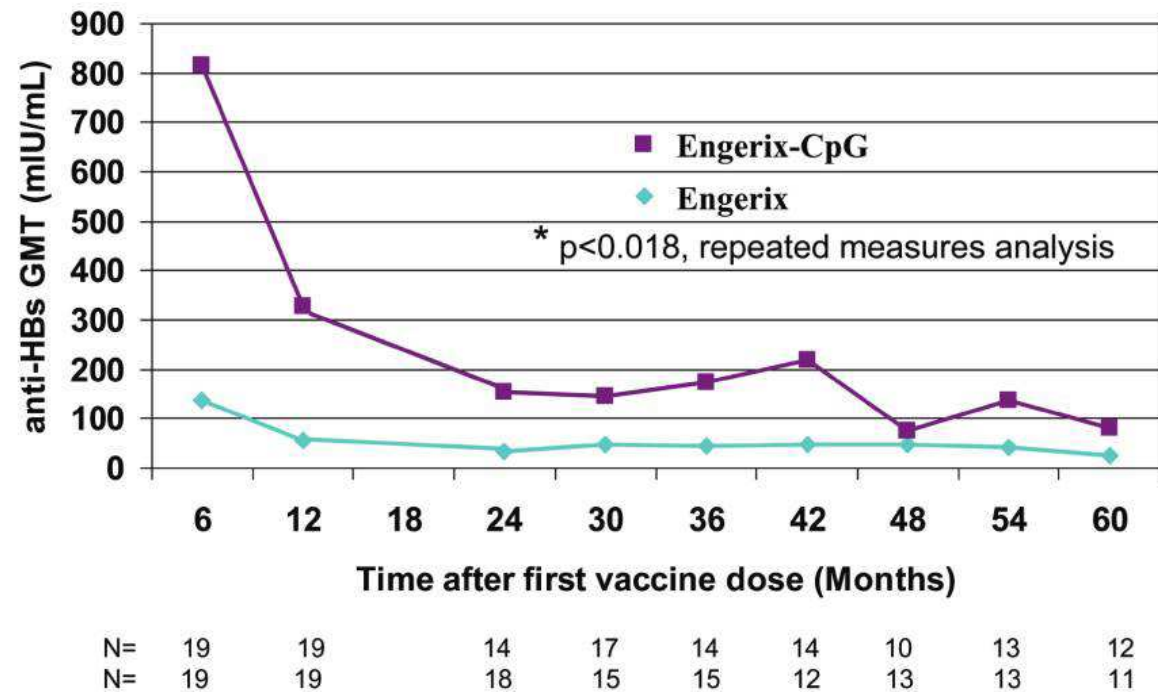
Proportion plus élevée de séroprotection et de maintien de la réponse chez les patients ayant reçu le CPG 7909 ($P < .05$ à chaque point)



Stratégies de vaccination contre le VHB chez les personnes vivant avec le VIH

4. utilisation d'adjuvants

GMT Ac antiHBs plus élevés dans le groupe ayant reçu le CpG



ANRSHB04

Quelle stratégie chez les non répondeurs?



Objectif:

Comparer l'immunogénicité de 2 stratégies de revaccination chez des patients non répondeurs à la primo vaccination

Critères d'inclusion

- CD4 > 200 /mm³
- Ayant reçu 2-4 injections de vaccin VHB
- Ac anti-HBs <10 mIU/ml 4 semaines après une injection de Genhevac-B® 20µg
- CV VIH indétectable sous ttt ARV pour les patients CD4 <350/mm³
- CV VIH < 100 000 cp/ml pour les patients non traités

ANRS HB04: design



Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales

W-6/W-11 Screening	W-5/W-4	W-1/W-4	W0 Inclusion/ randomisation	Nb	Vaccine	Immunisation		
						W0	W4	W24
	Vaccin 20 µg IM	anti-HBs < 10 mIU/ml	Arm A	90	20 µg IM	X	x	x
			Arm B	90	40 µg IM	X	x	X
		anti-HBs ≥ 10 mIU/ml	Stop					

178 patients inclus
Résultats en cours d'analyse

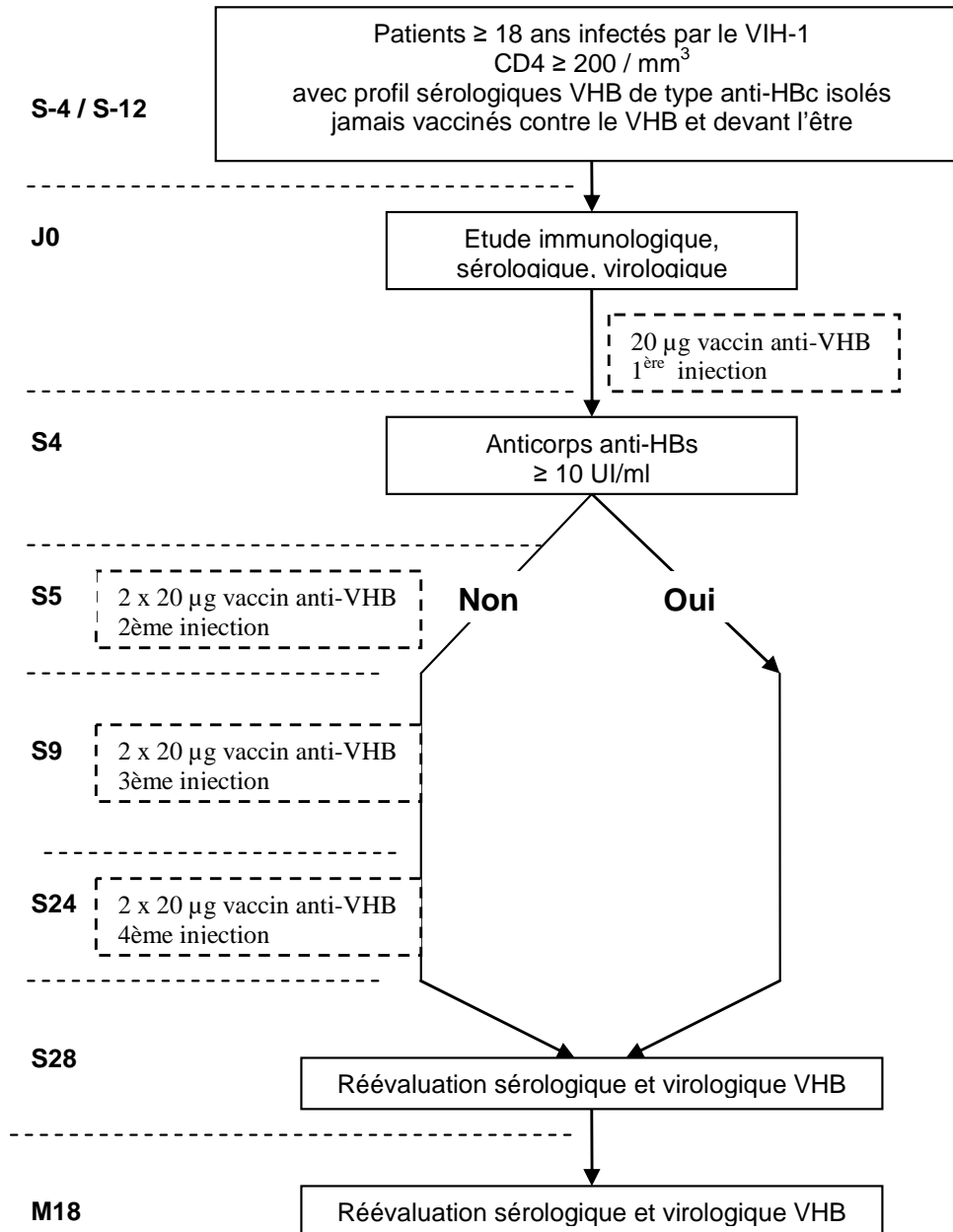
Vaccination HBV et anti HBc isolés

- Situation + fréquente chez les patients VIH +/- VHC+: 20% - 40% (*Piroth L et al, Scand J Infect Dis 2008;40:835-839; French AL, et al, J Infect Dis 2007;195:1437-1442*)
- Différentes situations cliniques: perte des anti HBs, hépatite B occulte ou faux+
- Vaccination recommandée chez ces patients si absence de replication virale
- 2 papiers récents:
 - Essai français chez 40 patients CD4 > 200, charge virale indétectable
après 1 dose: 13 répondeurs
vaccination par 3-6 doses d'Engérix des 27 non répondeurs: réponse chez 20 d'entre eux (74%) (*Chakvetadze C, Clin Infect Dis (2010) 50(8): 1184-86*)
 - Etude suisse: 37 patients, CD4 > 200,
après 1 dose: 8/37 patients (22%) ont une réponse
vaccination par 3 doses des non répondeurs: 60% de réponse
à 2 ans: 50% sont encore protégés (*Kaech c, J Infect 2012*)

Etude CISOVAC



Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales



Conclusions- Recommandations

- Les marqueurs du VHB (AgHBs, anti-HBs, anti-HBc) doivent être recherchés chez tous les patients infectés par le VIH
- Chez les patients sans marqueur du VHB, la vaccination contre le VHB est recommandée, en attendant si possible que la CV soit contrôlée et les CD4 > 200/mm³
- Patients naïfs de vaccination
 1. Schéma 4 doubles doses (0, 1, 2, 6 mois) en particulier chez les patients ayant des facteurs de mauvaise réponse
 2. Contrôle des Ac anti-HBs 1-2 mois après la 4^e injection
 3. En cas de non réponse, faire 3 doses supplémentaires à 1 mois d'intervalle

Conclusions-recommandations (2)

- Patients déjà vaccinés ou anti-HBc isolés :
 - Faire une injection pour recherche d'une mémoire anamnésitique
 - Si absence de reponse: 3 doses M0, M1, M6
- Chez les patients répondeurs: mesure annuelle des ac anti-HBs et injection de rappel si Ac anti-HBs < 10 mUI/ml
- Non répondeurs:
 - surveillance annuelle des marqueurs VHB
 - prévention par le ténofovir?

Pour en savoir plus

- **Recommandations HCSP: rapport d'experts pour la vaccination des immunodéprimés et aspléniques**
- **Rapport d'experts 2103**