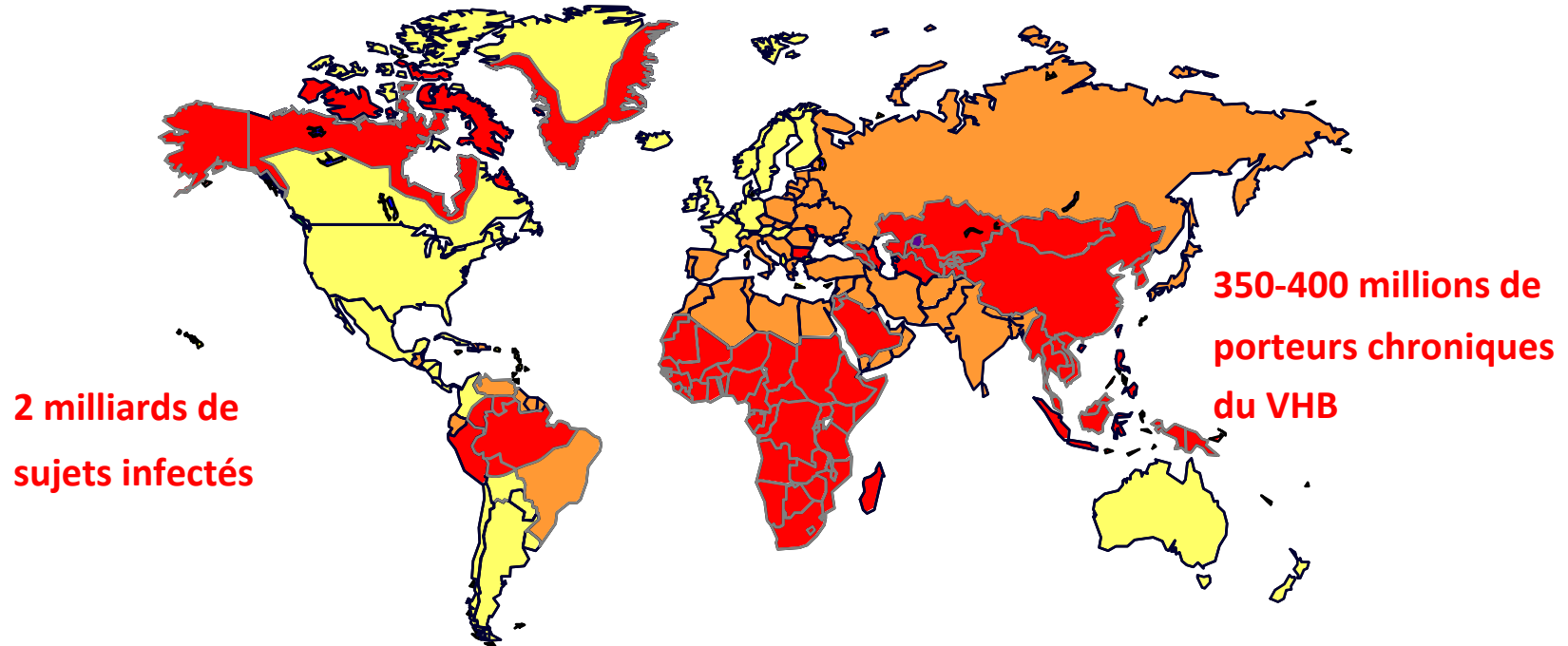


Essai randomisé comparatif évaluant l'immunogénicité  
et la tolérance de deux schémas de vaccination  
contre l'hépatite B chez des personnes de 7 à 18 ans  
vivant avec le VIH et suivis à Abidjan  
Essai IMMUB soumis à l'ANRS,  
mars 2009 et 2010

**Pr A. ATTIA pour le Groupe IMMUB**  
**Service de gastro-entérologie du CHU de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire**  
**Programme PACCI, Site ANRS Côte d'Ivoire**

# Contexte (1)



	Prévalence de l'infection chronique	Prévalence de l'infection passée	Moment maximal de l'infection
■	Élevée : $\geq 8\%$	40–90%	Période périnatale et petite enfance
■	Intermédiaire : 2–7%	16–55%	Petite enfance
■	Basse : $< 2\%$	4–15%	Âge adulte

CDC Hepatitis B slide set  
 Hahne S, et al *J Clin Virol* 2004; 29:211–220  
 Brabin B, et al *Arch Dis Child* 2002; 86:67–68

**RCI →  $\approx 8-16\%$  HVB chronique & 75-80% Infection passée**

CNTS, Combe et al, Rouet et al, N'dri-Yoman, Attia, Eholie et al,

## Contexte (2)

En cas de co-infection VHB-VIH :

- **Risque ↗ d'infection chronique** (20% versus 5%) (1)  
risque plus élevé en cas de **CD4 bas** (2)
- **Risque ↗ de cirrhose et CHC** (3)
- **Mortalité par maladie hépatique plus ↗** que chez les mono-infectés VIH (4, 5)

(1) : Chung RT & al. **HIV/Hepatitis B and C co-infection: pathogenic interactions, natural history and therapy.** *Antivir Chem Chemother.* 2001;12 Suppl 1:73-91.

(2) : Gilson RJ & al. **Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection.** *Aids.* 1997;11(5):597-606.

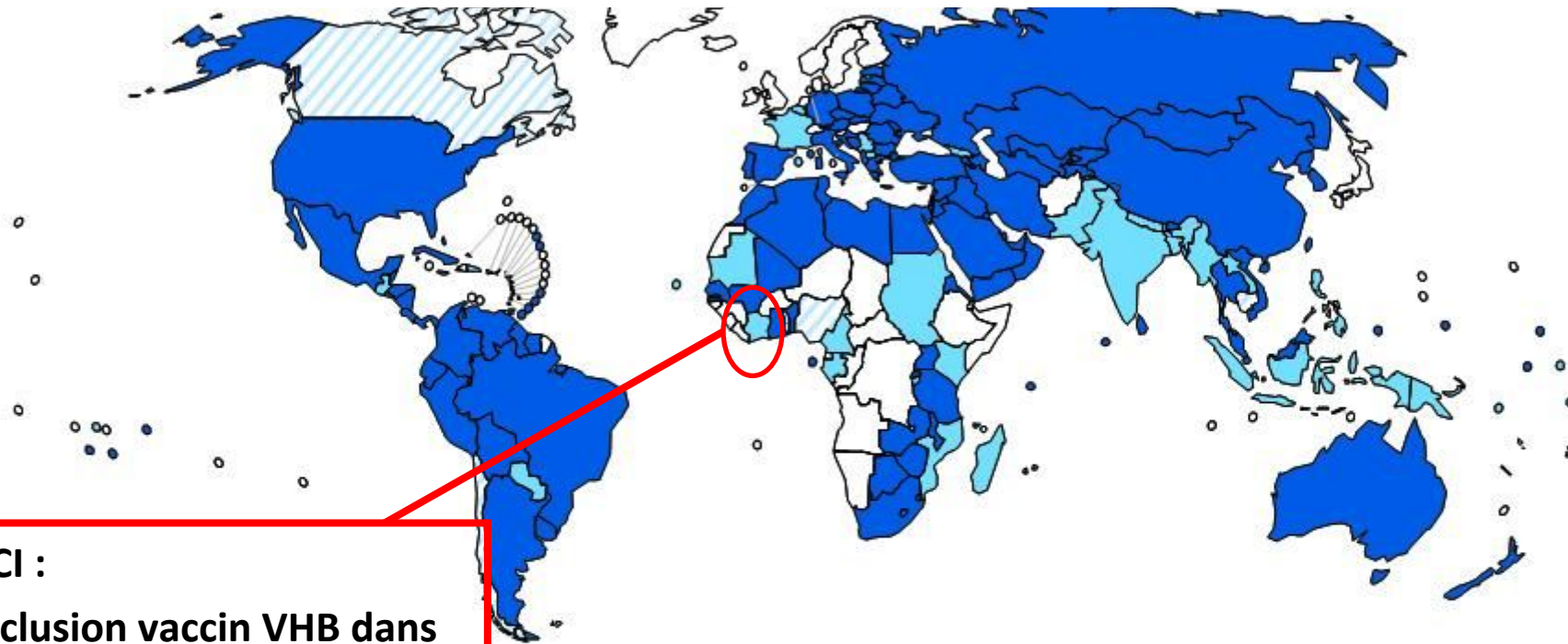
(3) : Colin JF & al. **Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men.** *Hepatology.* 1999;29(4):1306-10.

(4) : Thio CL & al. **HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS).** *Lancet.* 2002;360(9349):1921-6.

(5) : Lemon SM, Thomas DL. **Vaccines to prevent viral hepatitis.** *N Engl J Med.* 1997;336(3):196-204.

# Contexte (3)

## HEPATITE B : COUVERTURE VACCINALE (PEV-Hép3) 2005



**RCI :**

**Inclusion vaccin VHB dans  
PEV en 2000 (S6-S10-S14,  
A1)**

**Couverture vaccinale <  
80%**

158 pays ont introduit le vaccin dans le PEV

- ← HépB3 ≥ 80% (119 pays, soit 62%)
- ← HépB3 < 80% (36 pays, soit 19%)
- ← Vaccin HépB dans le PEV mais pas de données (3 pays, soit 1%)
- ← Pas d'introduction du vaccin hépB (34 pays, soit 18%)
- ← 4 pays ont introduit le vaccin chez l'adolescent

Source: WHO/UNICEF coverage estimates 1980-2005, August 2006

Date of slide: 5 September 2006

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organisation concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.  
© WHO 2006. All rights reserved.



# Contexte (4)

Schéma vaccinal standard à 3 doses	VIH –	VIH +
Titre d'Ac anti-HBc protecteurs (> 10 mUI/ml)	95 à 99%	25 à 59% (44% sans ARV & 71% sous ARV)
Durabilité de la réponse vaccinale	87%	24%

(18) : Diamant EP & al. **Immunogenicity of hepatitis B vaccine in human immunodeficiency virus-infected children.**

*Pediatr Infect Dis* 1993, 12(10):877-8.

(19) : Arrazola MP & al. **Hepatitis B vaccination in infants of mothers infected with human immunodeficiency virus.** *J*

*Med Virol* 1995, 45(3):339-41.

(20) : Pippi FN & al. **Serological response to hepatitis B virus vaccine in hiv-infected children in Tanzania.** *HIV Med.* 2008 Aug;9(7):519-25.

(21) : Fernandes SJ & al. **Effects of vertical HIV infection on the persistence of anti-HBs after a schedule of three doses of recombinant hepatitis B vaccine.** *Vaccine.* 2008 Feb 20;26(8):1032-7.

# Contexte (4)

## Réponse vaccinale anti-VHB chez VIH

Nombre de CD4 (cells/ $\mu$ l)	Pourcentage de patients ayant des Ac anti-HBs >10 UI/L
> 500	87 %
200-500	33 %
< 200	25 %

La réponse vaccinale augmente avec les **fortes doses**  
**40  $\mu$ g (84%) vs 20  $\mu$ g (64%)**

# Objectifs (1)

## Objectif principal :

**Comparer l'immunogénicité de 2 schémas de vaccination (4 injections double doses et 3 injections double doses) chez des personnes âgées de 7 à 18 ans infectées par le VIH et suivies dans des programmes de prise en charge pédiatrique à Abidjan, Côte d'Ivoire.**

**L'immunogénicité → titre d'Ac anti-HBs  $\geq$  10 mUI/ml (prélèvement un mois après le rappel vaccinal de M6).**

# Objectifs (2)

## Objectifs secondaires :

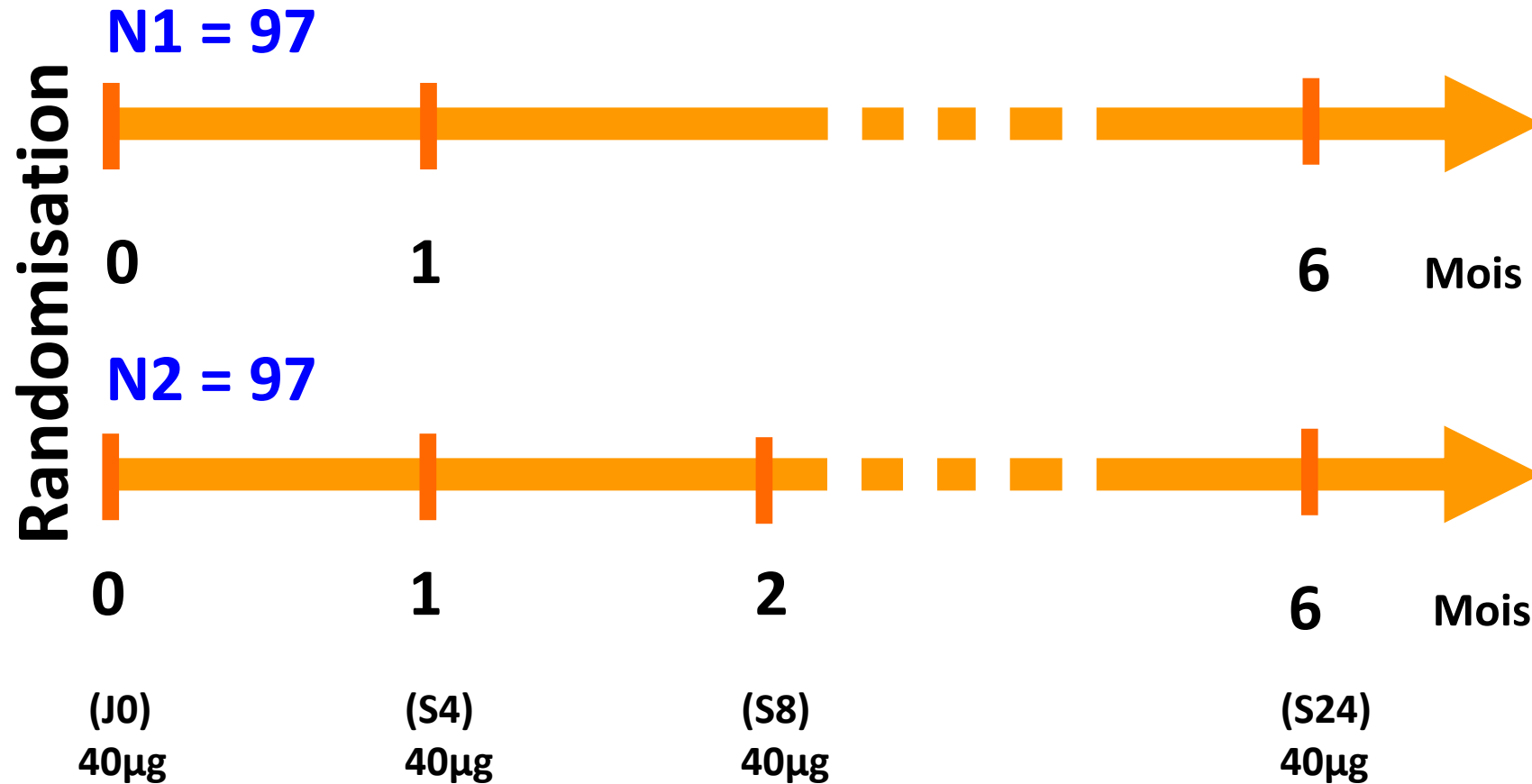
- ✓ Comparer le **titre moyen des Ac anti-HBs** obtenu 1-2 mois après la fin des 2 stratégies vaccinales,
- ✓ Comparer la **durabilité de la séro-protection** 12 mois après la fin des 2 schémas vaccinaux,
- ✓ Comparer la **tolérance clinique et biologique** des 2 stratégies vaccinales,
- ✓ Évaluer les **facteurs prédictifs de la réponse vaccinale**,
- ✓ Évaluer l'**acceptabilité** de la vaccination anti-VHB,
- ✓ Évaluer le **rapport coût-bénéfice** des 2 stratégies vaccinales.

# Schéma d'étude (1)

**Essai clinique** multicentrique **randomisé de phase III**  
**sans insu sur le traitement** comparant 2 schémas de  
**vaccination contre le VHB :**

Critères d'inclusion	Critères de non inclusion
<ul style="list-style-type: none"><li>- VIH-1 ou VIH-1_2 : programmes de PEC pédiatrique à Abidjan (CePREF, CHU Yopougon, CIRBA)</li><li>- Agés de 7 à 18 ans</li><li>- Non vaccinés ou 1 seule dose de vaccin anti-VHB</li><li>- Sans marqueurs d'infection VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc)</li><li>- Consentement signé des 2 parents</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Contre-indication au vaccin anti-VHB</li><li>- Infection opportuniste évolutive et traitée dans le mois précédent la pré-inclusion</li><li>- Fièvre inexplicquée ou infection fébrile sévère aiguë dans la semaine précédant la vaccination</li><li>- Hémopathie ou cancer solide évolutif</li><li>- Traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur</li></ul>

## Schéma d'étude (2)



**Dosage quantitatif des Ac anti-HBs au 7<sup>ème</sup> & 18<sup>ème</sup> mois**

# Schéma d'étude (3)

**File active des enfants de 7 à 18 ans suivis dans 3 sites de  
PEC pédiatrique à Abidjan (CePREF, CHU Yopougon, CIRBA)**

**≈ 533 sujets  
(janvier 2009)**



**Acceptabilité de l'essai ≈ 75%  
Présence d'au moins un marqueur du VHB ≈ 40%**



**Nombre d'inclusion possible dans l'essai  
minimum 240 sujets**

# Calendrier

- Début des premières inclusions : janvier 2011
- Durée de la période d'inclusion : 12 mois
- Durée du suivi : 18 mois
- Durée de l'essai : 30 mois
- Date de fin d'essai : juin 2013

## Le groupe IMMUB

### Responsable scientifique France

Dr O. Launay, CIC de vaccinologie Cochin-Pasteur

### Responsable scientifique Côte d'Ivoire

Pr A.K. Attia, Programme PACCI, Service de Gastro-Entérologie  
CHU de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire

### Centre de Méthodologie et de Gestion

Dr Valériane Leroy, Inserm U897, Bordeaux, France

### Partenaires Abidjan, Côte d'Ivoire

Service de pédiatrie, CHU Yopougon : Dr F. E Tanoh, Pr M. Timité-Konan

Centre de Prise en Charge, de Recherche et de Formation (CePREF) : Drs EA. Aka, E. Messou, P. Touré, S. Touré

Centre Intégré de Recherche Bioclinique d'Abidjan (CIRBA) : Dr K. Kouakou

Programme PACCI : Dr DK. Ekouévi, Dr C. Amani-Bossé,

Service de Maladies Infectieuses, CHU Treichville : Pr S. Eholié (coordonateur Sud  
du groupe Hépatites Virales à l'ANRS AC12)

Service de Gastro-Entérologie, CHU Cocody : Prs T. Ndri-Yoman et A. Attia

Laboratoire du CeDReS : Prs H. Menan et A. Inwoley

Programme National de Vaccination : Pr S. Dagnan



# Schéma d'étude

	S-4	S0	S4	S8	S24	S28	M18
<b>Consentement signé par les deux parents</b>	x						
<b>Examen clinique</b>	x	x	x	x	x	x	x
<b>Traitements (ARV, Bactrim, autres)</b>	x	x	x	x	x	x	x
<b>Évènements intercurrents (liés à la vaccination / à l'infection par le VIH / autres)</b>		x	x	x	x	x	x
<b>NFS, CD4, ALAT</b>	x				x	x	x
<b>Vaccination Groupe 1</b>		x	x		x		
<b>Groupe 2</b>		x	x	x	x		
<b>Sérothèque, plasmathèque</b>	x				x	x	x
<b>Ac anti-HBs en temps réel</b>	x					x	x
<b>Ag HBs, Ac anti-HBc</b>	x						