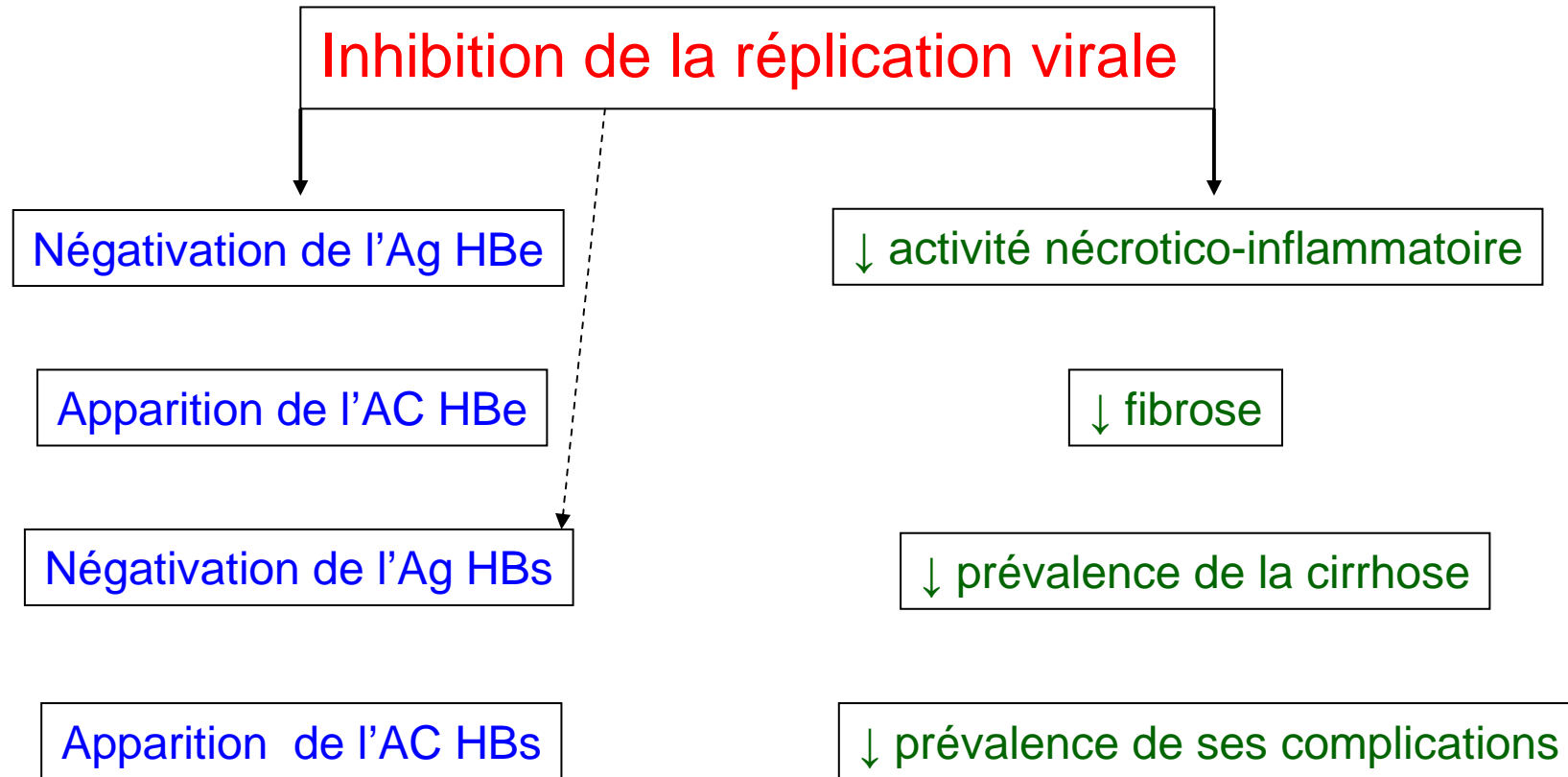


Y a-t-il une place pour un vaccin thérapeutique contre l'hépatite B ?

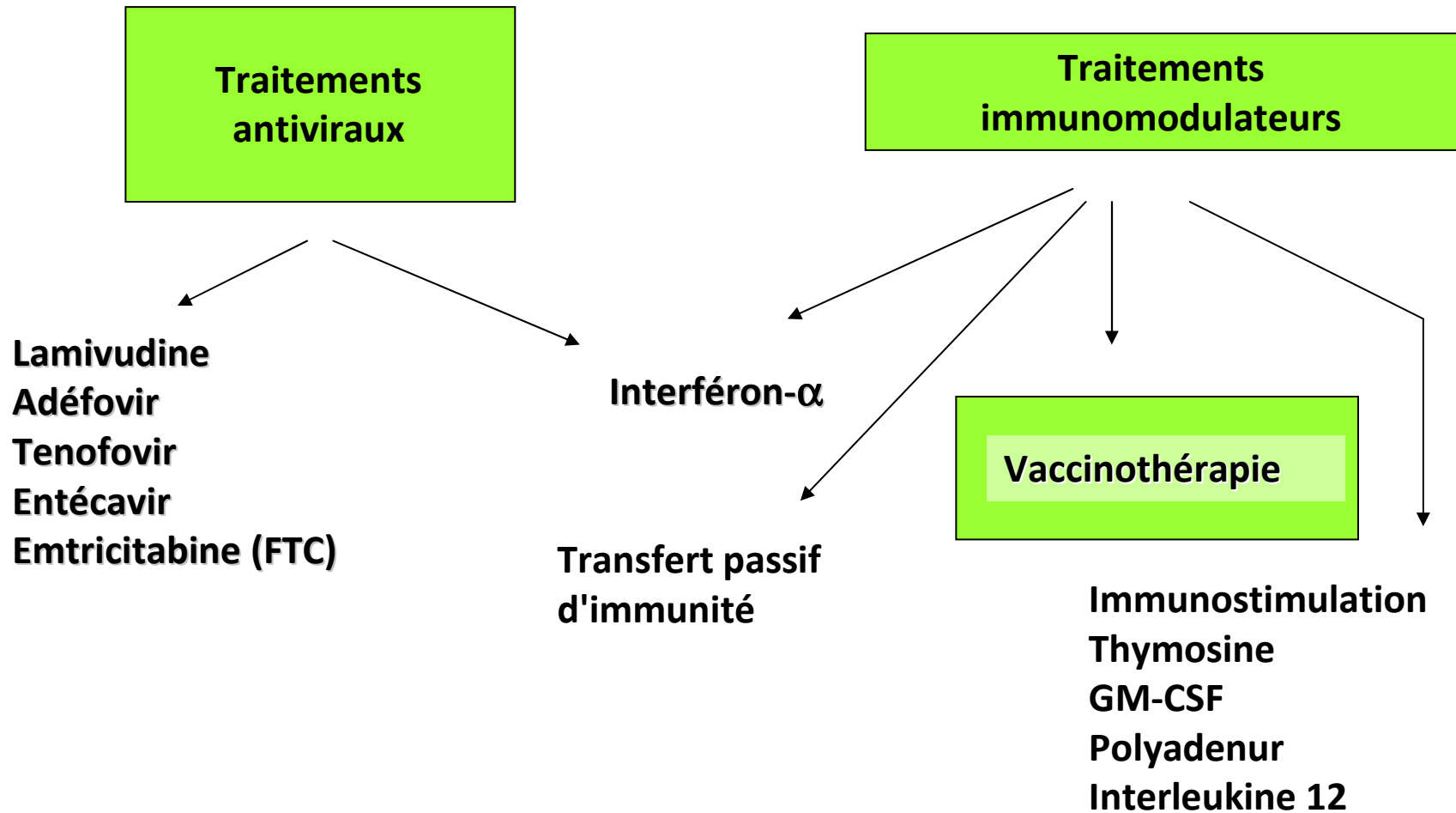
H. Fontaine, Unité d'Hépatologie Médicale, Hôpital Cochin

Objectifs thérapeutiques

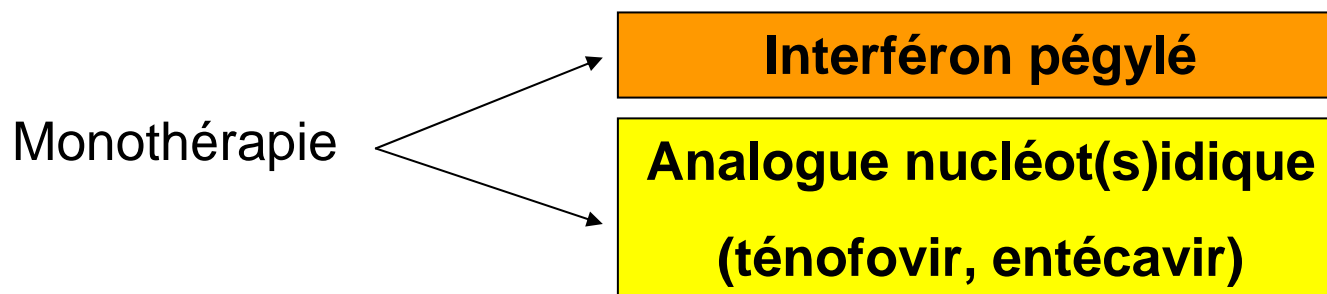


Aspects thérapeutiques des hépatites B

L'hépatite B est immuno-médiée

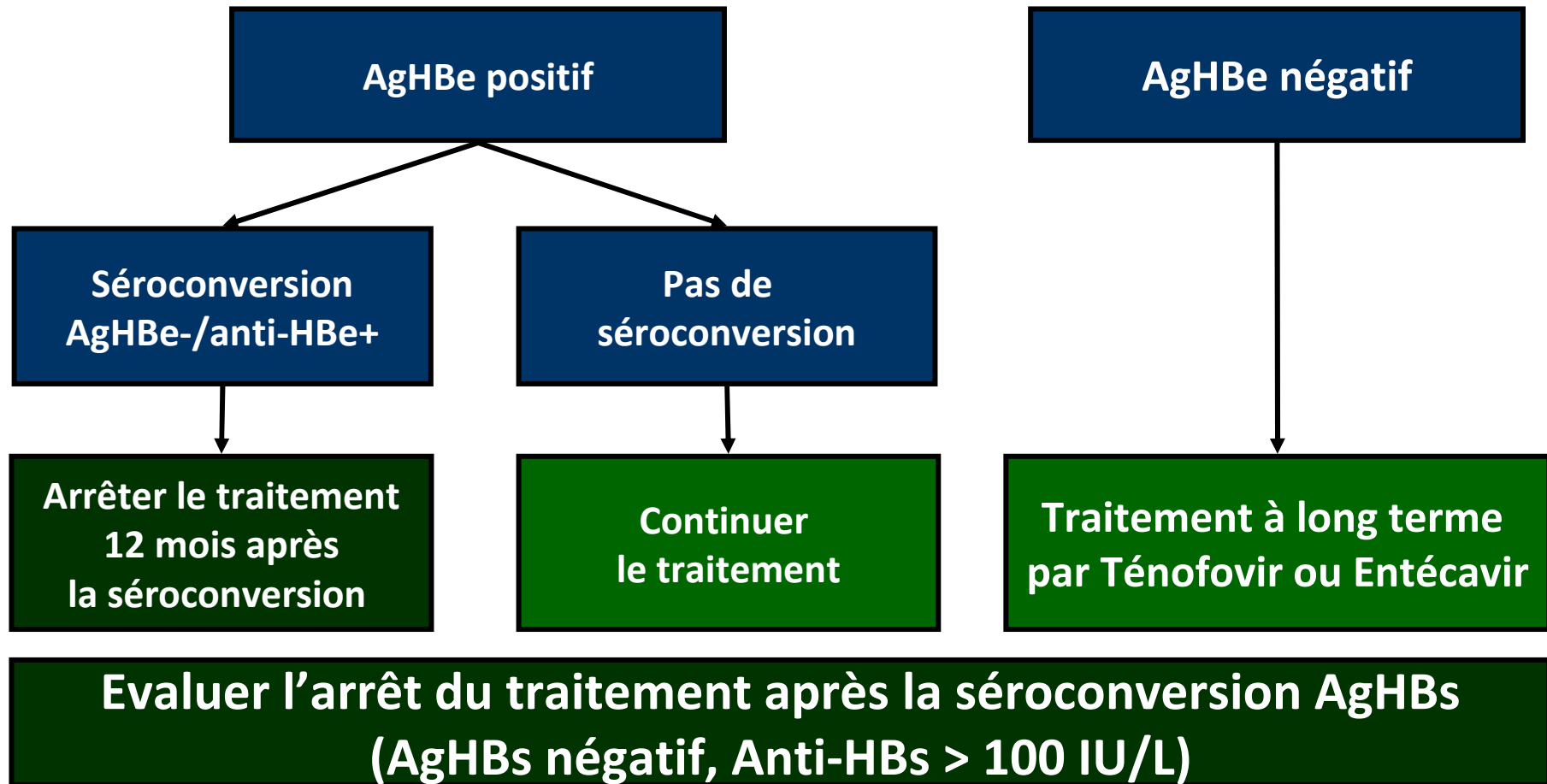


Stratégies chez les patients naïfs



	(PEG-)IFN	NAs
Advantages	<ul style="list-style-type: none"> • Finite duration • Absence of resistance • Higher rates of anti-HBe and anti-HBs seroconversion with 12 mo of therapy 	<ul style="list-style-type: none"> • Potent antiviral effect • Good tolerance • Oral administration
Disadvantages	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate antiviral effect • Inferior tolerability • Risk of adverse events • Subcutaneous injections 	<ul style="list-style-type: none"> • Indefinite duration • Risk of resistance • Unknown long-term safety

Quand arrêter un traitement antiviral par AN ?



Hétérogénéité des essais vaccinaux

Population :

- effectif
- patients traités ou non (analogues, durée, début par rapport à la vaccinothérapie)
- en période de réplication ou non (seuil)
- cytolyse biologique ou non (seuils)
- statut Ag HBe

Vaccin

- gènes codés
- voie d'administration
- adjuvant
- dose par injection
- schémas thérapeutiques

Groupe contrôle

Objectifs

- virologiques (seuils)
- sérologiques
- biologiques (seuils)
- combinés
- terme du suivi

Essais thérapeutiques : vaccins protéiques

Vaccination standard : 32 patients ADN VHB+
GenHevacB 20µg x 3 (S0, 4, 8, 12, 16)

 ADN VHB - chez 12 (37.5%)


Pol et al Lancet 1994; 344: 342

Vaccin anti-HBs : 14 patients ADN VHB+
60 µg Ag HBs, 38 µg HBIG (S0, 3, 6)

 ADN VHB - chez 9 (64.3%)

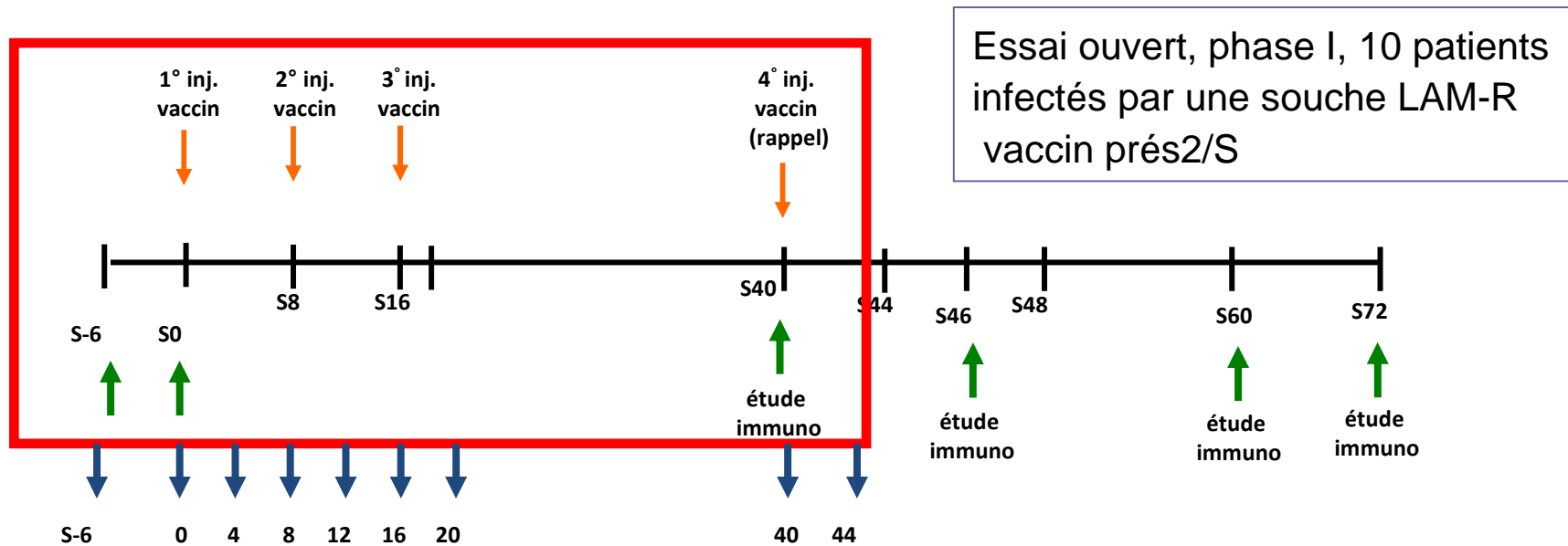
Wen et al. Lancet 1994; 345: 1575

Genhevac vs Recombivax vs pas de vaccin puis IFN 5MUI x 3, 6 mois :
118 patients ADN VHB+ (M0, M1, M2, M6, M9, M12)

 ADN VHB- chez 26 vs 26 vs 33 % (NS)
Séroconversion HBe : 19 vs 25 vs 13 % (NS)

Pol S et al. J Hepatol 2001

RBM 099-026: 1^{er} essai vaccination ADN



-Tolérance : satisfaisante

-Efficacité virologique chez 2 patients et sérologique : Ac HBe chez 1 patient

-Efficacité immunologique :

Réponses cellulaires prolifératives aux protéines d'enveloppe (Ag HBs)

→ Réponses induites chez 2 patients

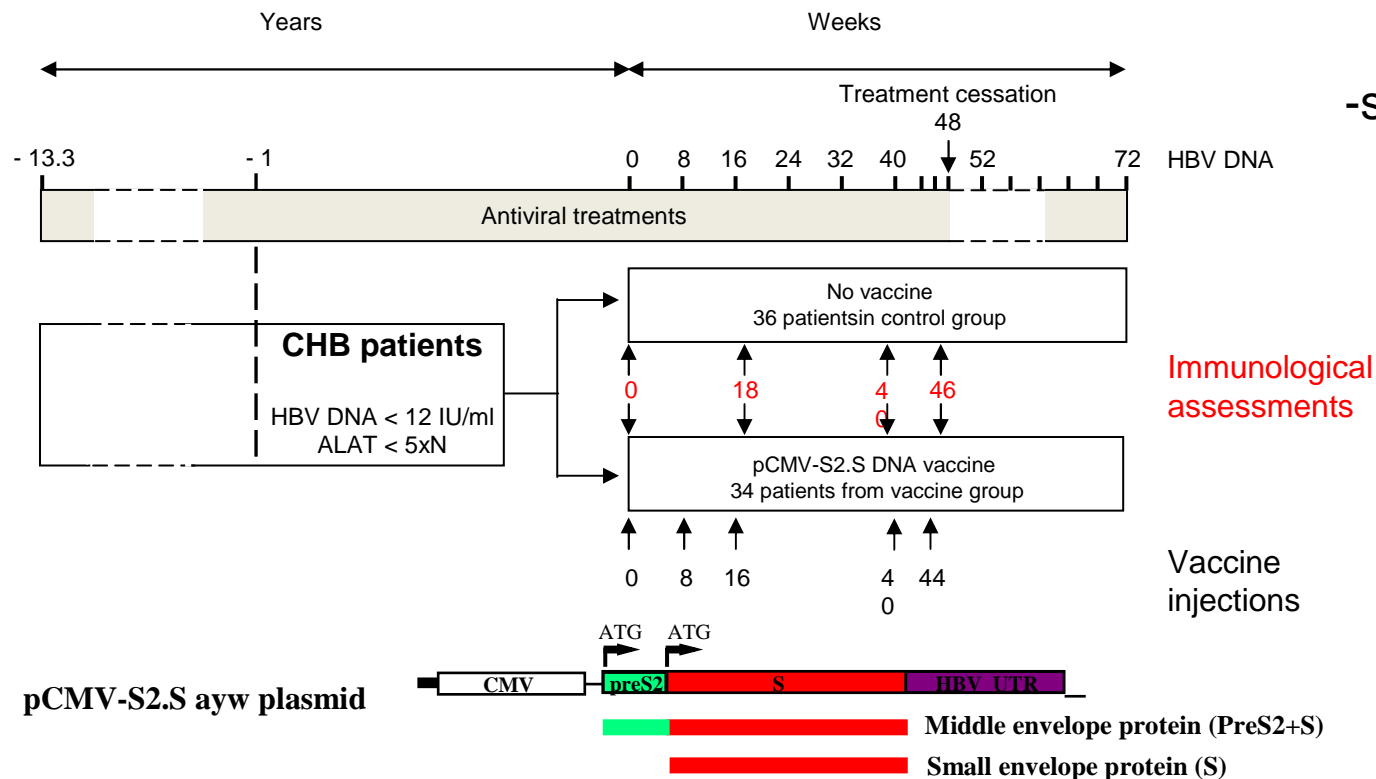
Réponses cellulaires IFN- γ spécifiques des peptides pré-S2 et S, après stimulation

Phase II - VACADN HB02

Phase I/II, multicentrique randomisée chez 70 patients Ag HBs + et ADN indétectable pendant un traitement par AN depuis au moins 1 an
 Sans co-infection, ni maladie auto-immune



Efficacité :
 -virologique
 -échappement
 -réactivation
 -sérologique



Caractéristiques initiales

	Vaccine (n=34)	Control (n=36)
Hommes	22 (65%)	31 (86%)
Age (années)	49.3 (39.6 - 56.8)	46.3 (39.2 - 56.3)
Période de contamination	(n=30)	(n=29)
Néonatale ou dans l'enfance	17 (57%)	13 (45%)
Ancienneté du traitement par AN	(n=30)	(n=32)
(années)	4.5 (2.9 - 5.5)	6.7 (4.0 - 8.5)
ALAT (UI/ml)	29.5 (19.0 - 35.0)	28.0 (21.0 - 37.5)
AgHBe - / AchBe +	28 (82%)	25 (69%)
AgHBe - / AchBe -	3 (9%)	6 (17%)
AgHBe + / AchBe -	3 (9%)	5 (14%)

Tolérance

- Pas d'AES ni de grade 4 liés à la vaccination
- 97 réactions locales (22% grade 2) dont 65% douleurs au point d'injection
- 167 réactions systémiques (33% grade 2, 2% grade 3) dont 25% d'asthénie
- sans différence entre les 2 groupes

Effets secondaires grade 3-4 non liés au vaccin		
	Vaccin	Control
Sub iléus	0	1
Hépatite cytolytique	3	2
Hépatite A	0	1
Fracture de la cheville	1	0
Hypophosphatémie	1	1
Glomus tumour	0	1

1 à S48, 3 à S56, 1 à S60, sans insuffisance hépatique

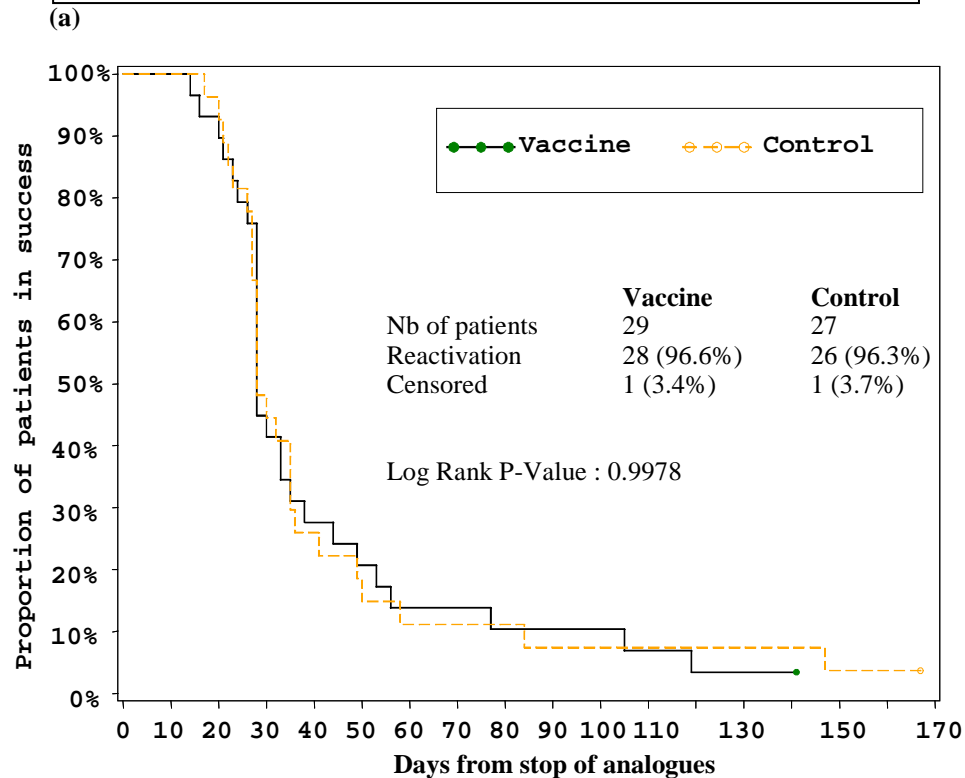
- un carcinome hépato-cellulaire diagnostiqué à S48 dans le groupe vaccin

Efficacité virologique (1)

	Vaccin (n=34)	Contrôle (n=36)
Echec virologique à S72 (p=1.0)	33 (97%)	35 (97%)
Réactivation après l'arrêt du traitement	27 / 28	25 / 26
Echappement virologique entre S0 et S46	4	3
Progression de la maladie entre S0 et S46	1	-
Pas d'arrêt des traitements ou reprise par erreur	1	7

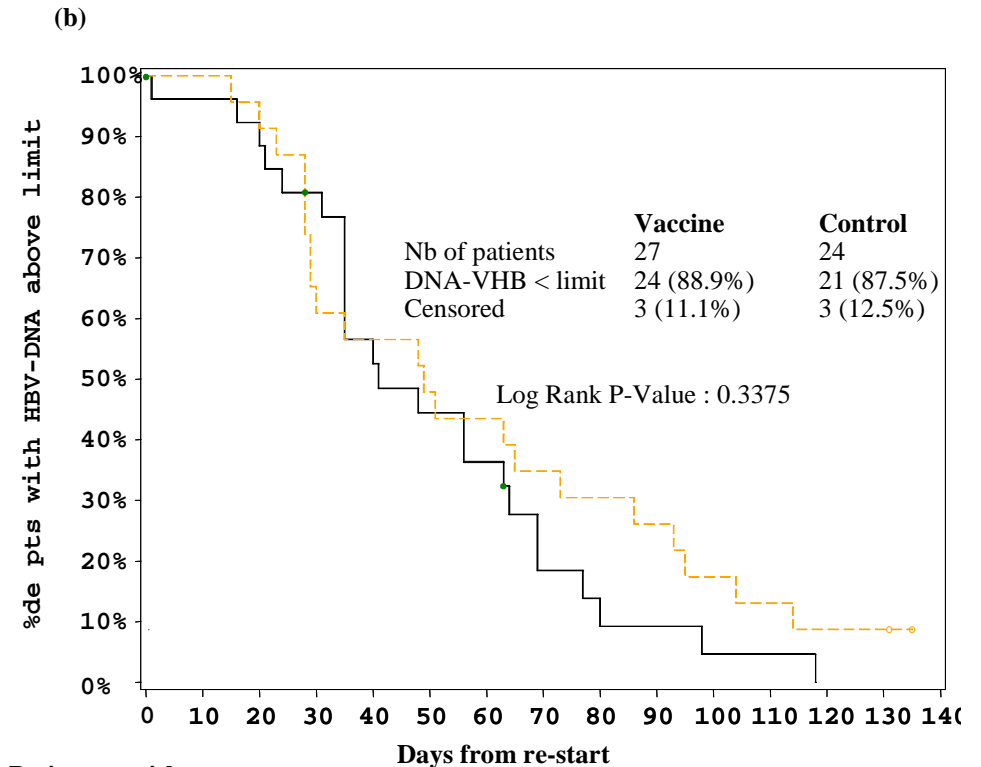
Effcacité virologique (2)

Effcacité virologique (absence de survenue d'échappement ou de réactivation)



Patients at risk		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170
Vaccine	29	29	27	13	8	6	4	4	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0
Control	27	27	26	13	7	5	3	3	3	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0

Pourcentage de patients avec un ADN VHB détectable après la reprise des analogues



Patients at risk		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
Vaccine	27	25	24	20	14	11	9	4	3	2	1	1	0	0	0	0
Control	24	23	22	15	13	11	10	8	7	6	4	3	2	2	0	0

Pente = 0,08 log₁₀ UIL/jour

Conclusions

1. Vaccinothérapie bien tolérée
2. Efficacité immunologique
3. Sans efficacité clinique



- Homogénéiser les critères des études pour leur comparaison
- Modifier les schémas vaccinaux
- Besoin médical non rempli actuel =
 éviter les réactivations à l'arrêt des analogues