

The Medical Letter®

On Drugs and Therapeutics

Edition Française

Vol. 40 N° 05 (ML USA N° 1539)

23 février 2018

Egalement dans ce numéro :

Sémaglutide – Un autre agoniste du récepteur du GLP-1 par injection pour traiter le diabète de type 2	p. 35
L-glutamine pour traiter l'anémie falciforme.....	p. 37
Nélatinib pour traiter le cancer du sein HER2-positif.....	p. 38
En bref – Olmésartan et entéropathie de type cœliaque.....	p. 39
En bref – Réactions d'hypersensibilité sévères avec l'émulsion IV de rolapitant.....	p. 39

Un vaccin contre l'hépatite B en deux doses pour les adultes

La FDA des Etats-Unis a homologué un vaccin en deux doses (Heplisav-B – USA; non commercialisé – F, CH, B) contre le virus de l'hépatite B (VHB) pour les adultes âgés de ≥ 18 ans. Les trois autres vaccins contre le VHB commercialisés aux Etats-Unis s'administrent habituellement en trois doses. *Engerix-B* (Engerix et autres – F, CH, B) et *Recombivax HB* (non commercialisé – F, CH, B) sont homologués pour une utilisation chez des personnes de tous âges. *Twinrix* (F, CH, B), un vaccin combiné contre les hépatites A et B contient le même composant contre l'hépatite B qu'*Engerix-B* et peut être utilisé seulement chez les adultes.¹

INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B – L'infection par le VHB se transmet par des contacts percutanés ou muqueux avec du sang ou d'autres fluides corporels infectieux. Les facteurs de risque chez les adultes incluent l'exposition professionnelle, l'abus de drogues injectées, les relations sexuelles non protégées et l'hémodialyse. L'infection chronique par le VHB peut provoquer une cirrhose et un hépatocarcinome. La vaccination universelle des enfants contre le VHB, introduite aux Etats-Unis en 1991, a significativement réduit l'incidence des infections par le VHB.²

LES VACCINS – Les quatre vaccins contre le VHB disponibles aux Etats-Unis (voir tableau page 34) contiennent un antigène de surface recombinant de l'hépatite B (HBsAg) produit par des levures et un adjuvant destiné à stimuler le système immunitaire. *Engerix-B*, *Recombivax HB* et *Twinrix* utilisent l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant. *Heplisav-B* utilise la cytosine phosphoguanine (CpG 1018), un oligonucléotide synthétique dérivé d'ADN bactérien; on pense qu'il stimule le système immunitaire via l'activation de la voie de signalisation des récepteurs de type Toll TLR-9 (toll-like 9), ce qui induit la production de cytokines comme l'interleukine 12 et l'interféron alpha.³

ESSAIS CLINIQUES – L'immunogénicité du nouveau vaccin a été évaluée dans trois études randomisées, avec observateurs en aveugle, qui ont comparé les taux de séroprotection (définis comme une concentration d'anticorps anti-HBsAg ≥ 10 mUI/ml) après deux doses de *Heplisav-B* administrées aux semaines 0 et 4 aux taux obtenus après 3 doses d'*Engerix-B* données aux semaines 0 et 1, puis à 6 mois. Les taux de séroprotection étaient significativement plus élevés avec *Heplisav-B* en comparaison d'*Engerix-B* (voir tableau ci-contre).^{4,6}

Une des études a évalué les taux de séroprotection par catégories d'âge; la réponse immunitaire aux deux vaccins diminuait avec l'âge, mais les taux de séroprotection dans tous les groupes d'âges prédéfinis étaient significativement plus élevés avec *Heplisav-B* par rapport à *Engerix-B* (voir tableau ci-dessous).⁶

Résultats des études de séroprotection avec Heplisav-B

	<i>Heplisav-B</i>	<i>Engerix-B</i>	Différence du TSP (IC à 95%)
Etude 1:¹ Patients âgés de 18 à 55 ans (n=2032)			
Evaluation TSP	12 semaines 95,0%	28 semaines 81,3%	13,7% (10,4-17,5)
Etude 2:² Patients âgés de 40 à 70 ans (n=1474)			
Evaluation TSP	12 semaines 90,1%	32 semaines 70,5%	19,6% (14,7-24,8)
Etude 3:³ Patients âgés de 18 à 70 ans (n=6665)			
Evaluation TSP	24 semaines 95,4%	28 semaines 81,3%	14,2% (12,5-15,9)
Etude 3:³ Patients âgés de 18 à 70 ans avec un diabète de type 2 (n=961)			
Evaluation TSP	28 semaines 90,0%	28 semaines 65,1%	24,9% (19,3-30,7)

TSP: Taux de séroprotection

1. Halperin SA. Vaccine 2012;30:2556.
2. Heyward WL, et al. Vaccine 2013;31:5300.
3. Jackson S, et al. Vaccine 2017 Dec 27 (epub).

Taux de séroprotection par groupes d'âge (étude 3)¹

Groupe d'âge (années)	<i>Heplisav-B</i>	<i>Engerix-B</i>
18-29	100%	93,9%
30-39	98,9%	92,0%
40-49	97,2%	84,2%
50-59	95,2%	79,7%
60-70	91,6%	72,6%

1. Jackson S, et al. Vaccine 2017 Dec 27 (epub).

EDITOR IN CHIEF: Mark Abramowicz, M.D. EXECUTIVE EDITOR: Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School. EDITOR: Jean-Marie Pflomm, Pharm.D. ASSISTANT EDITORS, DRUG INFORMATION: Susan M. Daron, Pharm.D., Corinne E. Zanone, Pharm.D. CONSULTING EDITORS: Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D. CONTRIBUTING EDITORS: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jules Hirsch, M.D., Rockefeller University; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Hans Meinertz, M.D., University Hospital, Copenhagen; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; F. Estelle R. Simons, M.D., University of Manitoba; Jordan W. Smoller, M.D., Sc.D., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M.F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weil Medical College of Cornell University. SENIOR ASSOCIATE EDITORS: Donna Goodstein, Amy Faucard. ASSOCIATE EDITOR: Cynthia Macapagal Covey. EDITORIAL FELLOW: Esperance A.K.Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School. MANAGING EDITOR: Susie Wong. ASSISTANT MANAGING EDITOR: Liz Donohue. PRODUCTION COORDINATOR: Cheryl Brown. EXECUTIVE DIRECTOR OF SALES: Gene Carbona. FULFILLMENT & SYSTEMS MANAGER: Cristine Romatowski. DIRECTOR OF MARKETING COMMUNICATIONS: Joanne F. Valentino. VICE PRESIDENT AND PUBLISHER: Yosef Wissner-Levy. Founded 1959 by Arthur Kallet and Harold Aaron, M.D. Copyright® 2018. The Medical Letter, Inc. (ISSN 0025 – 732X). TRADUCTION ET ADAPTATION DE L'ÉDITION FRANÇAISE: Dr Pierre-Alain Plan, Grandson.

Vaccins contre l'hépatite B

Médicaments	Formes galéniques et dosages	Posologie adulte habituelle	Calendrier d'administration	Coût ¹		
				France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Hépatite B						
Heplisav-B – USA; non commercialisé – F, CH, B	Solution injectable IM en ampoules unidoses de 0,5 ml	≥ 18 ans ² : 0,5 ml IM	2 doses (0 et 1 mois)	–	–	–
Engerix-B et autres – F, CH, B	Suspension injectable IM: • Adultes: 20 µg en seringues préremplies de 1 ml • Nourrissons et enfants: 10 µg en seringues préremplies de 0,5 ml	0-16 ans: 0,5 ml IM ³ (10 µg) > 16 ans: 1 ml IM ³ (20 µg)	3 doses (0, 1 et 6 mois) ⁴	28.02 51.03	125.10 (108.78) 135.45 (117.78)	51.48 79.83
Recombivax HB – USA; non commercialisé – F, CH, B	Suspension injectable IM: • Adultes: 20 µg en seringues préremplies de 1 ml • Nourrissons et enfants: 10 µg en seringues préremplies de 0,5 ml	0-19 ans: 0,5 ml IM ³ (10 µg) ≥ 20 ans: 1 ml IM ³ (20 µg)	3 doses (0, 1 et 6 mois) ^{4,5}	–	–	–
Hépatites A et B						
Twinrix – F, CH, B	Suspension injectable IM: • Adultes (F, B), adultes et enfants (CH): 720 U Elisa/20 µg en seringues préremplies de 1 ml • Enfant (F, B): 360 U Elisa/10 µg en seringues préremplies de 0,5 ml	F, B : 1-15 ans: 0,5 ml IM (360 U Elisa/20 µg) F, B : > 16 ans: 1 ml IM (720 U Elisa/20 µg) CH : ≥ 1 an: 1 ml IM (720 U Elisa/20 µg)	3 doses (0, 1 et 6 mois) ⁶	NR NR –	– – 225.75 (196.30)	123.15 163.80 –

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

NR: Non remboursé.

- Coût de la vaccination complète. Taux de change: 1 € = 1.15 CHF.
- Non homologué chez les patients de < 18 ans.
- Engerix* et *Recombivax HB* peuvent être administrés par voie sous-cutanée chez les hémophiles et les patients présentant un risque d'hémorragie après une injection intramusculaire; la réponse immunitaire est inférieure avec l'administration sous-cutanée.
- La posologie recommandée d'*Engerix-B* chez les patients en hémodialyse est de 2 ml administrés à 0, 1, 2 et 6 mois (4 doses). *Recombivax HB* est disponible dans une présentation spéciale pour les patients dialysés (40 µg/1 ml) qui s'administre à 0, 1 et 6 mois. On peut aussi utiliser ce schéma d'administration pour les patients immunodéprimés.
- Les adolescents âgés de 11 à 15 ans peuvent aussi recevoir deux doses de 1 ml de *Recombivax HB* à 0 et 4-6 mois.
- Twinrix* peut aussi être administré selon un calendrier accéléré, avec des doses données aux jours 0, 7 et 21-30, suivies d'une injection de rappel à 12 mois.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables les plus fréquents de *Heplisav-B* lors des études cliniques ont été des douleurs au point d'injection (23-39%), une fatigue (11-17%) et des céphalées (8-17%). Les douleurs, les rougeurs et les tuméfactions au point d'injection ont été observées plus souvent avec *Heplisav-B* qu'*Engerix-B*, mais les taux de décès et d'effets indésirables graves rapportés pour les deux vaccins étaient similaires.

RECOMMANDATIONS POUR LA VACCINATION DES ADULTES – Toute personne souhaitant se protéger contre l'infection par le VHB doit être vaccinée; la présence de facteurs de risque n'est pas nécessaire pour que la vaccination soit indiquée.

La vaccination contre l'hépatite B est spécifiquement recommandée pour les adultes présentant des facteurs de risque médicaux, professionnels ou comportementaux d'infection par le VHB. Les indications médicales comprennent les maladies hépatiques chroniques, les maladies rénales terminales et l'hémodialyse (*Heplisav-B* n'a pas été étudié chez les patients hémodialysés), le diabète (en particulier chez les personnes âgées de 19 à 59 ans) et l'infection par le VIH. Les indications professionnelles incluent les emplois dans la santé ou la sécurité publique avec exposition potentielle à du sang ou des fluides corporels. Les adultes présentant des comportements à risque comprennent les usagers de drogues injectées et ceux qui ont eu des partenaires sexuels multiples au cours des 6 derniers mois ou qui ont récemment contracté une autre infection sexuellement transmissible.

Les autres populations adultes qui devraient être vaccinées contre l'infection par le VHB incluent les hommes qui ont des relations sexuelles avec des hommes, les résidents des établissements pour les personnes âgées ou les malades chroniques, le personnel et les clients des établissements qui dépistent et prennent en charge les infections sexuellement transmissibles ou la toxicomanie, le personnel et les pensionnaires des institutions pour handicapés mentaux, les détenus et le personnel des institutions carcérales, les contacts familiaux et les partenaires sexuels des personnes avec une infection chronique par le VHB et les voyageurs dans les pays avec un risque intermédiaire ou élevé d'infection chronique par le VHB.^{7,8}

CONCLUSION – *Heplisav-B*, un nouveau vaccin contre l'hépatite B avec un oligonucléotide synthétique comme adjuvant pour stimuler la réponse immunitaire, est homologué pour une utilisation chez les adultes âgés de ≥ 18 ans. Dans les études cliniques, deux doses de *Heplisav-B* se sont montrées plus immunogènes que trois doses d'un vaccin plus ancien contre le virus de l'hépatite B (*Engerix-B*), mais *Heplisav-B* a provoqué davantage de réactions au point d'injection. Les taux d'effets indésirables graves avec les deux vaccins étaient similaires, mais la sécurité d'emploi à long terme de *Heplisav-B* reste à démontrer.

Références

- Adult immunization. *Treat Guidel Med Lett* 2014;12:39.
- CDC. Surveillance for viral hepatitis – United States, 2015. Accessible à: www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2015surveillance/index.htm. Consulté le 18 janvier 2018.
- Scheiermann J, Klinman DM. Clinical evaluation of CpG oligonucleotides as adjuvants for vaccines targeting infectious diseases and cancer. *Vaccine* 2014;32:6377.
- Halperin SA, et al. Comparison of safety and immunogenicity of two doses of investigational hepatitis B virus surface antigen co-administered with an immunostimulatory phosphorothioate oligodeoxyribonucleotide and three doses of a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 18-55 years of age. *Vaccine* 2012;30:2556.
- Heyward WL, et al. Immunogenicity and safety of an investigational hepatitis B vaccine with a Toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared to a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 40–70 years of age. *Vaccine* 2013;31:5300.
- Jackson S, et al. Immunogenicity of a two-dose investigational hepatitis B vaccine, HBsAg-1018, using a toll-like receptor 9 agonist adjuvant compared with a licensed hepatitis B vaccine in adults. *Vaccine* 2017 Dec 27 (epub).
- Schillie S, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2018;67:1.
- Vaccins pour les voyageurs. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2014;36:129.