

Réseaux de transmission du VIH : les identifier pour améliorer la prévention et le dépistage

Karl Stefic

Service de Bactériologie, Virologie, Hygiène hospitalière – CHU TOURS

INSERM U1259 MAVIVH

L'épidémie de VIH dans le monde en 2017

36.9 m
people living with HIV
[31.1 million – 43.9 mil]



1.8 million

people newly infected
[1.4 million – 2.4 million]



0.9 million

HIV-related deaths
[0.7 millions – 1.3 million]

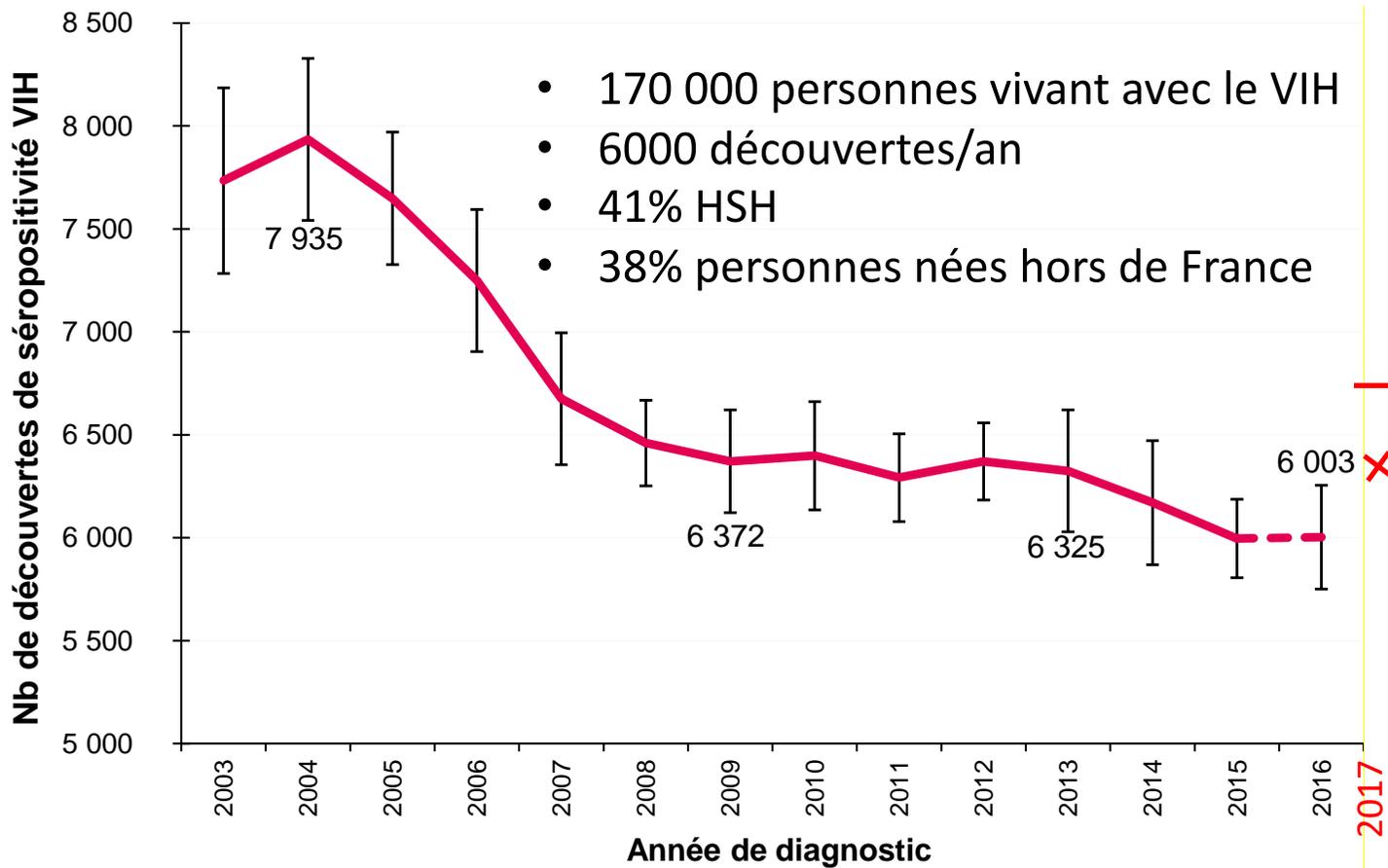
Source: UNAIDS/WHO estimates



World Health
Organization

En France

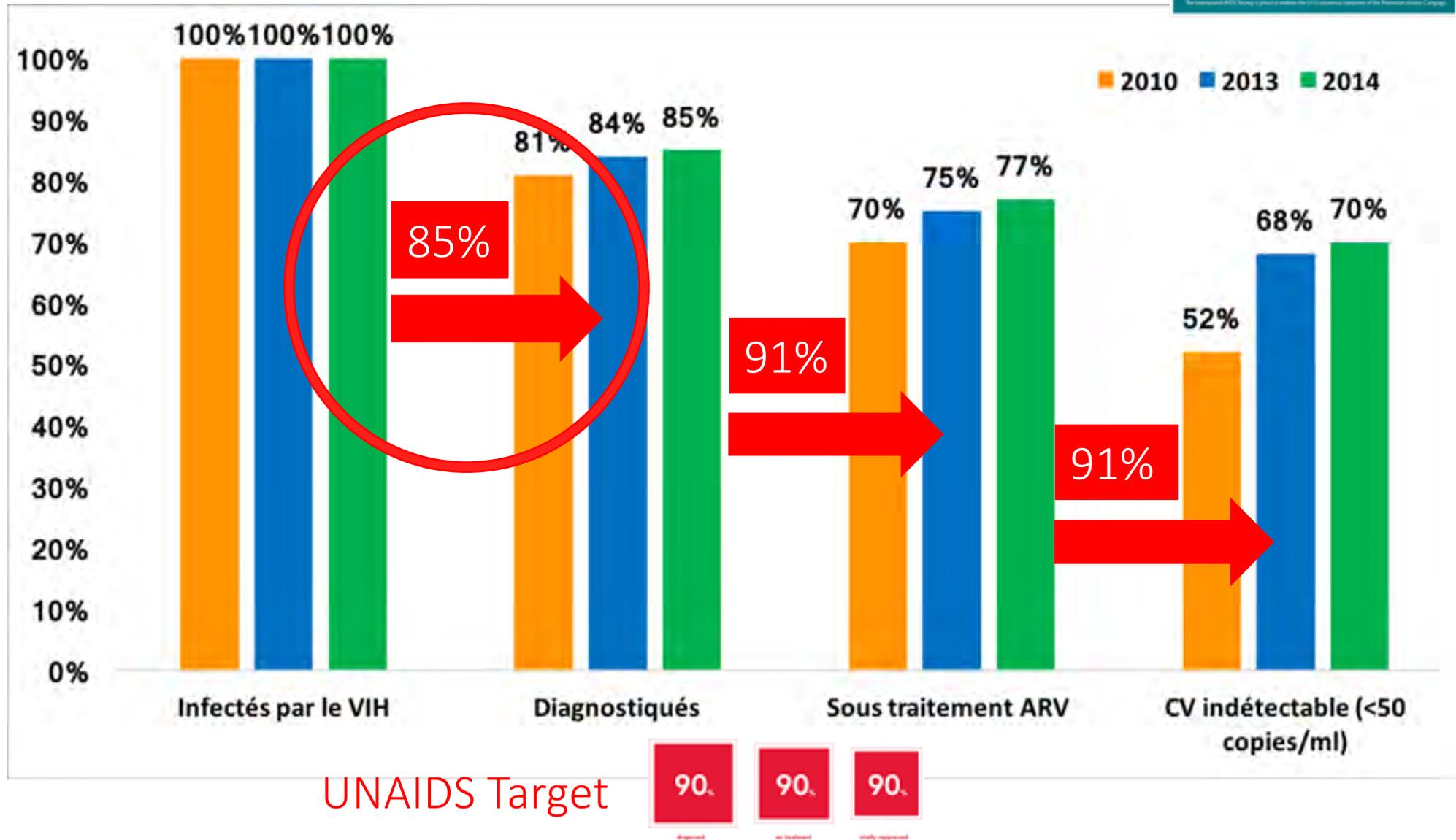
Fig. 2 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH, France, 2003-2016
(Source : Déclaration obligatoire du VIH, données corrigées au 30/06/2017, SpFrance)



La cascade de soins VIH en France



in **2014**, ca. 156600 (IC à 95 % : 154600-158500) living with HIV

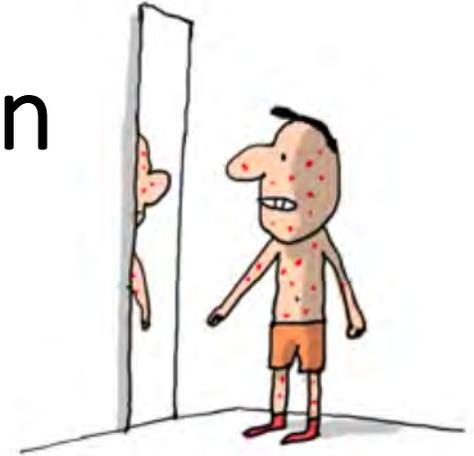


Stratégie de prévention diversifiée

- Campagne de prévention
- Préservatifs
- Prophylaxie Pré-Exposition (PrEP)
- Traitement (TasP : Treatment as Prevention)
- Dépistage
 - ✓ sérologie au laboratoire (5 600 000 tests, 1.9/1000 positifs)
 - ✓ CEGIDD ((300 000, 3.6/1000 positifs)
 - ✓ TROD communautaires (55 000, 8.7/1000 positifs)
 - ✓ autotest
- Identification des réseaux de transmission
- Notification au partenaire

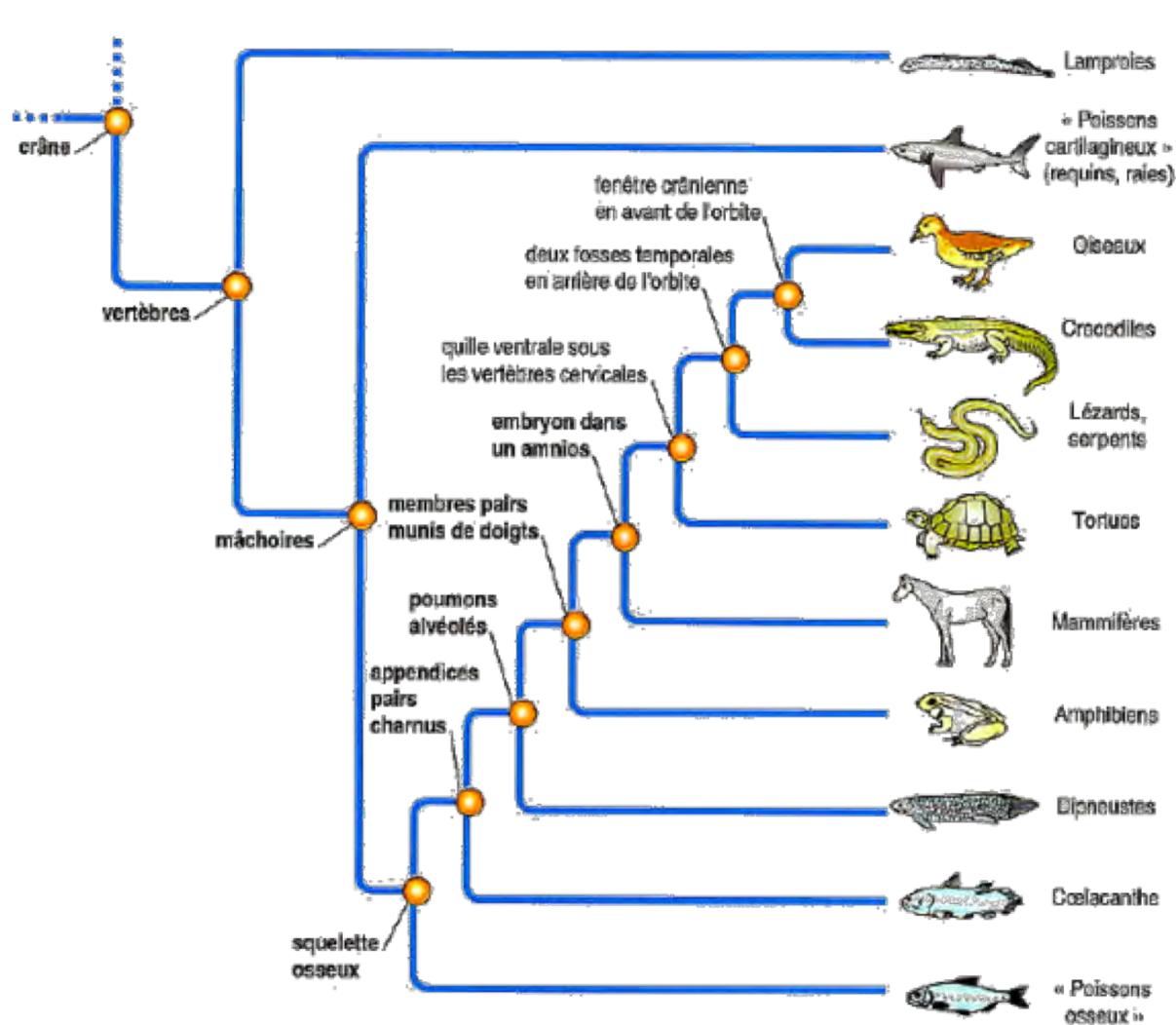


Clusters de Transmission (networks)



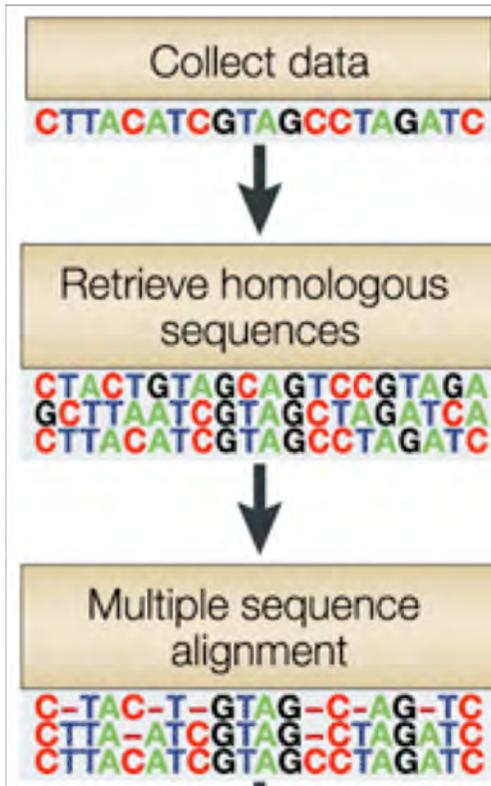
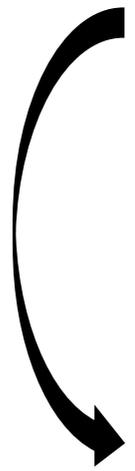
- Un **cluster de transmission** d'une maladie se caractérise par une incidence anormalement haute d'une maladie se déclarant chez plusieurs patients avec une **proximité géographique et temporelle**
- ➔ **Objectif : Prévention, Dépistage, Traitement**
- Identification simple pour les maladies de symptomatologie aiguë bruyante (rougeole, grippe, etc.), par pour le VIH
- Identification des **populations clés** par des enquêtes épidémiologiques : facteurs de risque, comportement...
- Identification d'une **souche** commune
- ➔ **identification des clusters de transmission du VIH par analyses phylogénétiques et similarité génétique des souches virales**

Bases moléculaires de la phylogénie



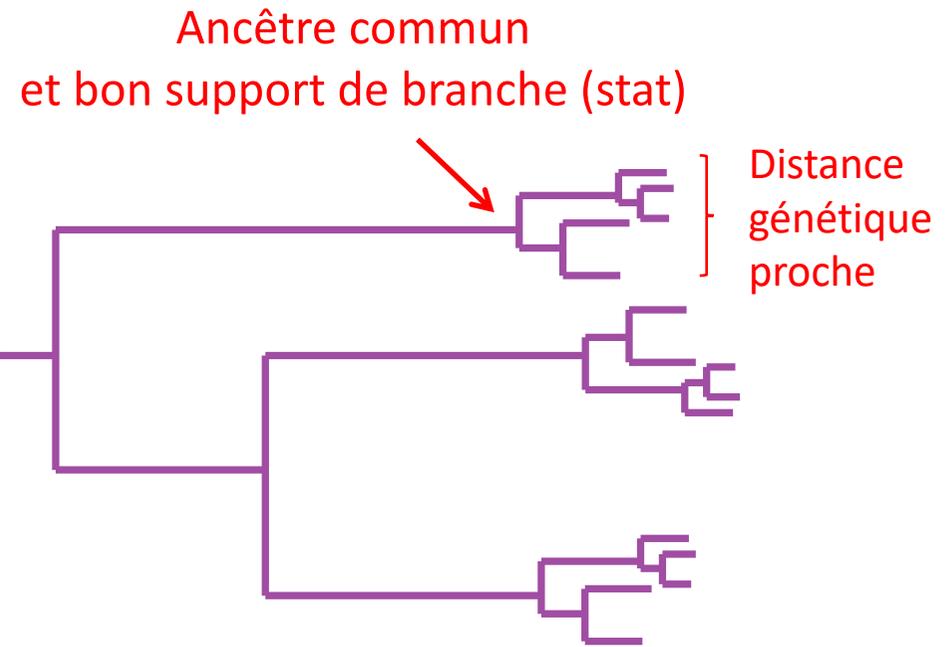


HIV genome : obtained during biomedical investigations for HIV drug susceptibility testing.
 HIV drug resistance genotyping on ***pol*** gene



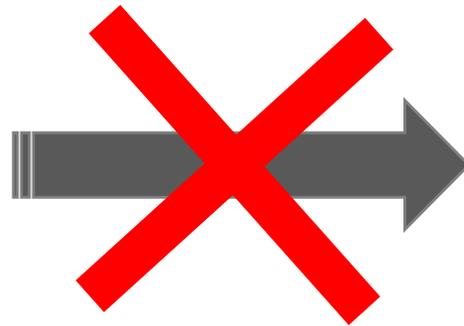
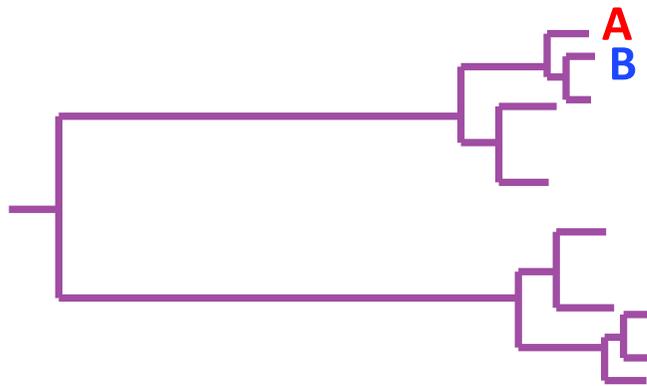
You obtain one or several sequences in the lab → **database**

You look for homologous sequences in Genbank
To built a phylogeny you need at least 4 sequences!

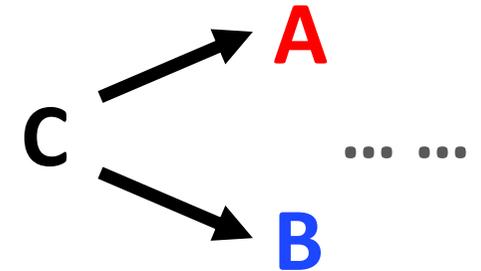




Bases moléculaires de la phylogénie

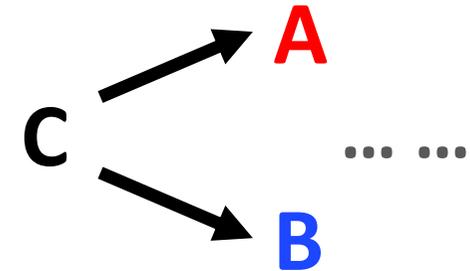
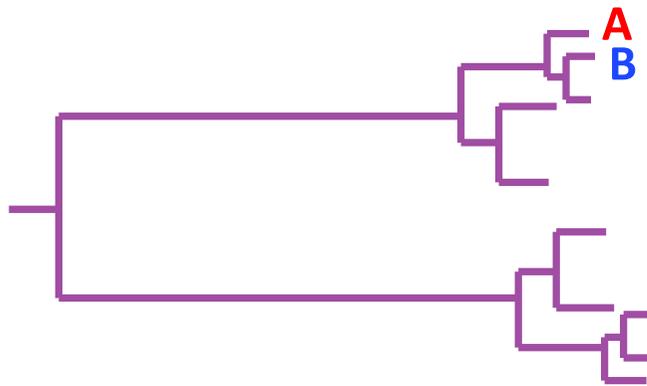


Scenarii multiples



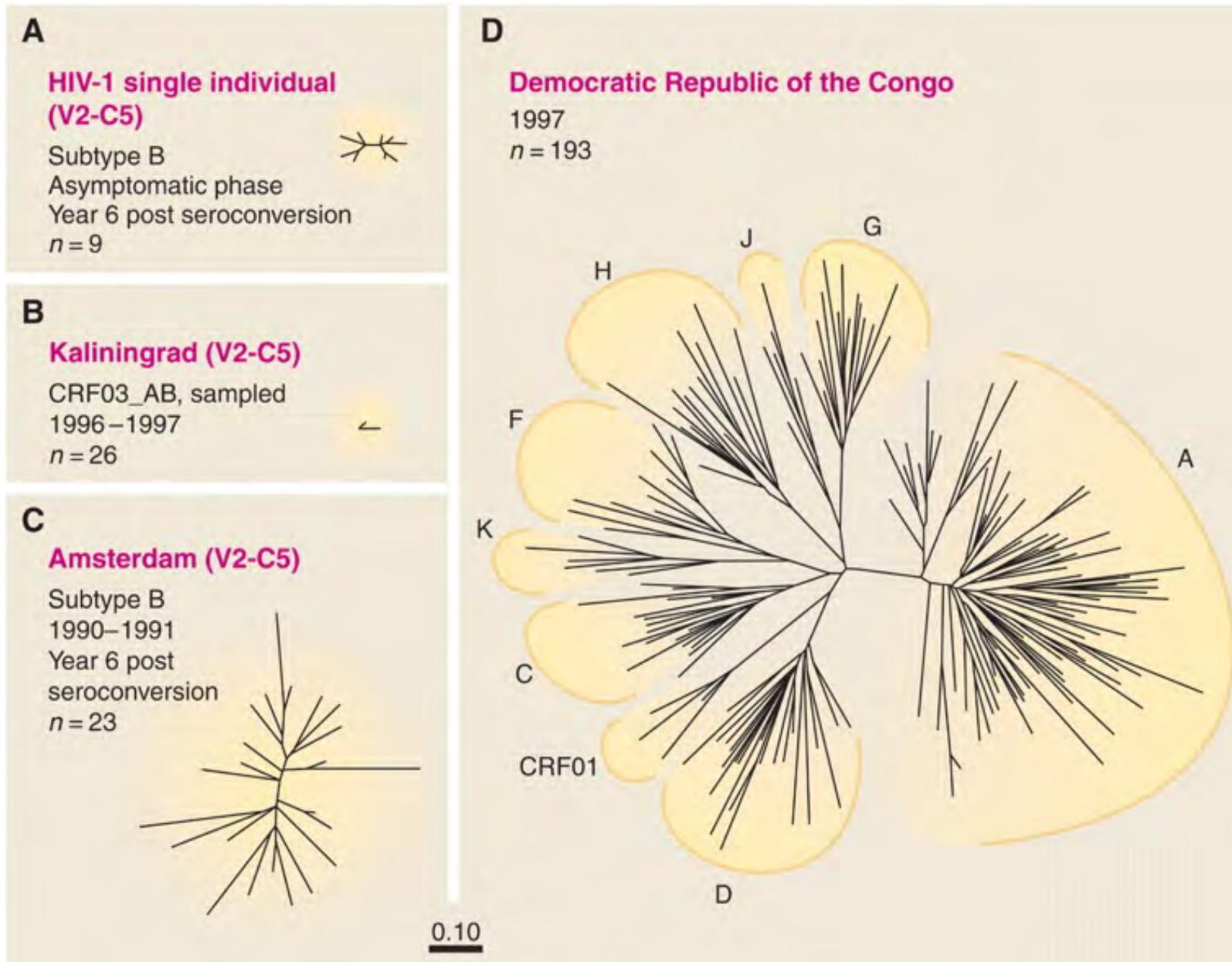


Bases moléculaires de la phylogénie



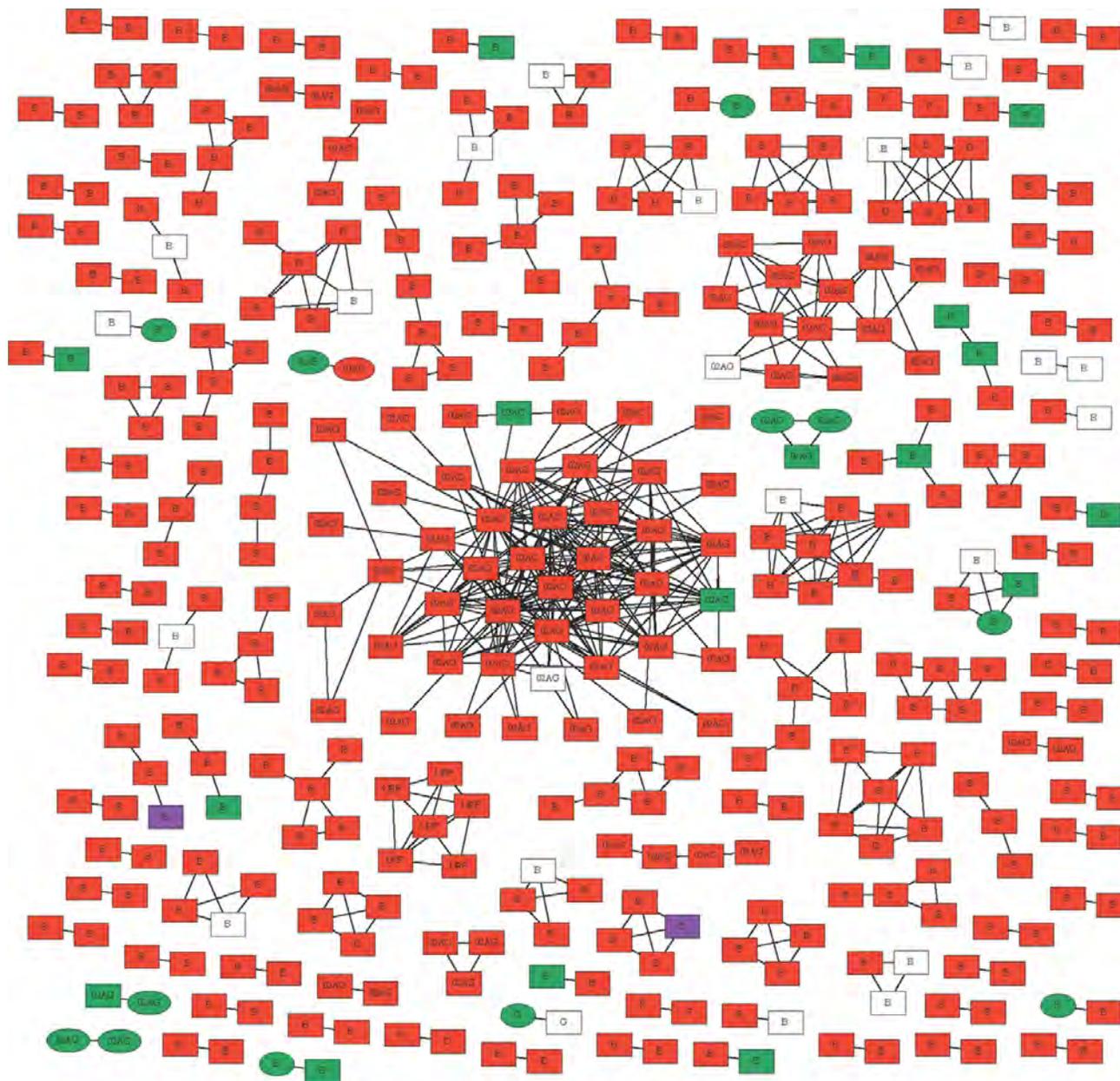
**who sleeps with whom*

La diversité génétique du VIH au service de l'épidémiologie



Exemple : France

- Cohorte ANRS **PRIMO**, *Chaillon et al. Retrovirology, 2017*
- **1356 sujets de 1999 à 2014**
- Population :
 - Hommes 86,7%
 - Caucasien 85,9%
 - HSH 71,4%
 - 37% diagnostiqués à Paris
 - Âge médian 35ans (17-79 ans)
- Virus de sous-type B : 72,5%, CRF02_AG ensuite
- Distance génétique moyenne entre les séquences de virus étudiés : 6 %
- Identification des réseaux : différence < 1,5%



387/1356 (38,5%)
en clusters ≥ 2 sujets

44 clusters ≥ 3 sujets
(3 – 41, médiane 4)

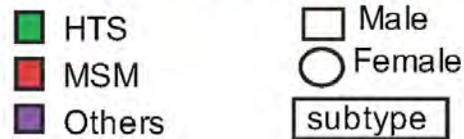
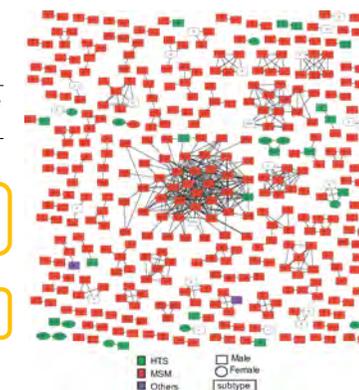
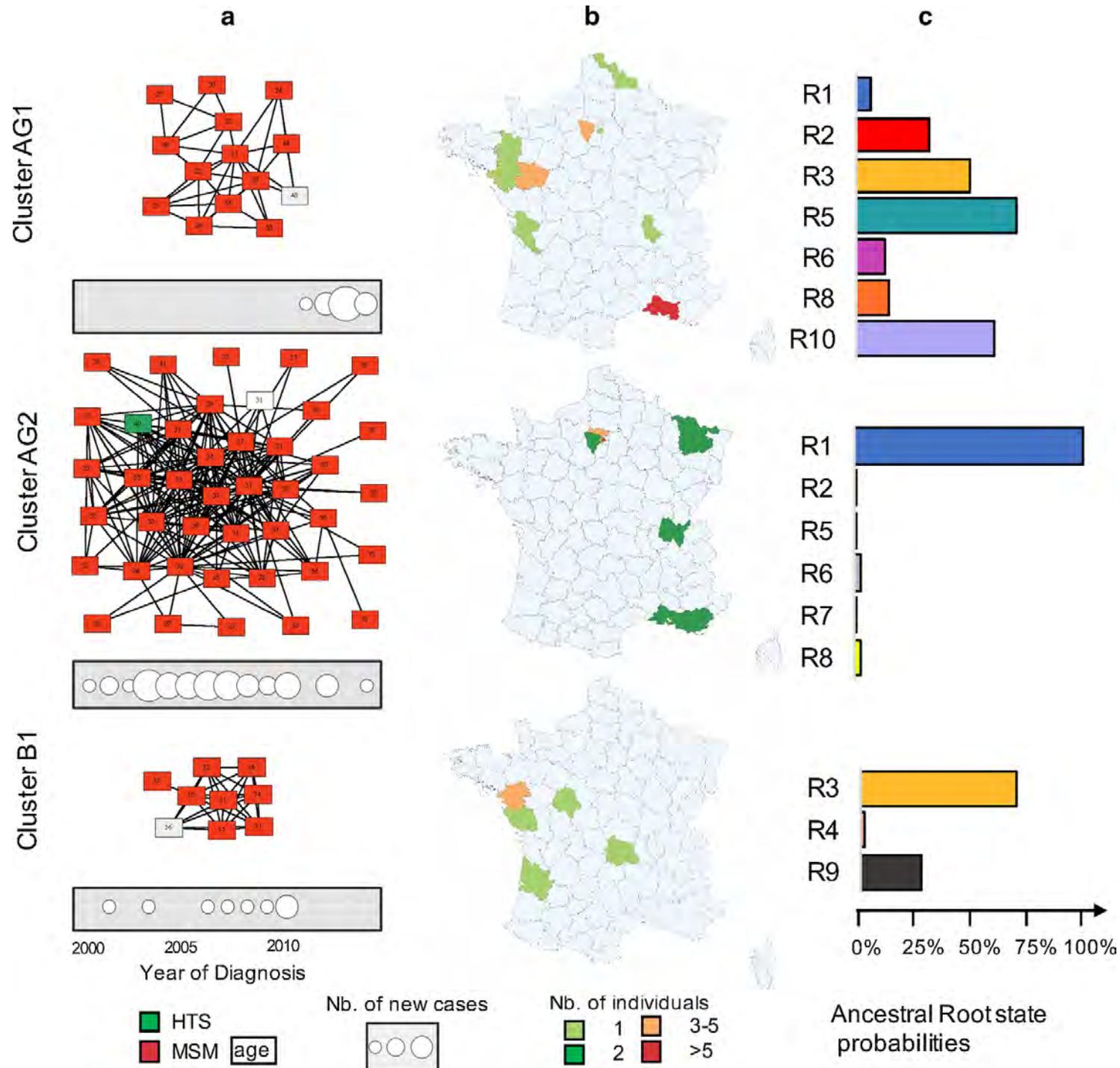


Table 1 Population characteristics at primary infection

| | Not clustered individuals | All clustered individuals | Large clustered individuals (≥ 3 individuals) | p value [§] |
|---|---------------------------|---------------------------|---|-----------------------|
| N | 71.5% (969) | 28.5% (387) | 17% (231) | |
| Age (years) Median (min–max) | 36 (17–79) | 32.5 (18–68) | 32 (18–64) | p < 0.01 |
| Sex | | | | |
| Male | 83.0% (804) | 95.9% (371) | 98.2% (227) | p < 0.01 |
| Female | 16.6% (161) | 3.9% (15) | 1.3% (3) | |
| NA | 0.4% (4) | 0.2% (1) | 0.5% (1) | |
| Ethnicity | | | | |
| White | 83.7% (811) | 91.5% (354) | 93.1% (215) | p < 0.01 |
| Black | 12.8% (124) | 5.7% (22) | 3% (7) | |
| Asian | 1.5% (15) | 1.3% (5) | 1.3% (3) | |
| Others/NA | 2.0% (19) | 1.6% (6) | 2.6% (6) | |
| Origin | | | | |
| Paris area ^a | 38.4% (372) | 37% (143) | 41.6% (96) | p = 0.66 |
| Other French regions | 55.3% (536) | 56.8% (220) | 52.8% (122) | |
| Overseas | 6.3% (61) | 6.2% (24) | 5.6% (13) | |
| Risk | | | | |
| MSM | 65.6% (636) | 85.8% (332) | 88.3% (204) | p < 0.01 |
| HTS | 27.6% (267) | 7.5% (29) | 4.3% (10) | |
| IDU | 0.3% (3) | 0% (0) | 0% (0) | |
| Others/NA | 6.5% (63) | 6.7% (26) | 7.4% (17) | |
| Year of diagnosis | | | | |
| 1999–2005 | 38.4% (372) | 24.8% (96) | 20.3% (47) | p < 0.01 [†] |
| 2006–2010 | 34.2% (332) | 40.6% (157) | 43.7% (101) | |
| 2011–2014 | 27.4% (265) | 34.6% (134) | 35.9% (83) | |
| CD4 (cells/ μ L)—median (IQR) | 506 (382–655) | 522 (382–655) | 525 (379–659) | p = 0.25 |
| HIV-RNA level Log ₁₀ copies/mL—median (IQR) | 5.1 (4.4–5.8) | 5.2 (4.7–5.8) | 5.2 (4.6–5.8) | p = 0.15 |
| HIV-1 subtype | | | | |
| B | 71.5% (693) | 74.9% (290) | 69.2% (160) | p = 0.01 |
| CRF02_AG | 13.4% (130) | 20.4% (79) | 28.1% (65) | |
| A | 3.2% (31) | 0.2% (2) | 0 | |
| C | 2.4% (23) | 0% (0) | 0 | |
| Others | 9.5% (92) | 3.8% (16) | 2.6% (6) | |





2ème exemple : France (suite)

- *Visseaux et al. abstract CROI 2019*
- 2014-2016, 1121 patients en primo-infection
- Identification de 138 clusters incluant 41% des patients
- Clusters > 3 patients → **jeunes, MSM, nés en France, CRF02_AG**

| | Total | Not included in a cluster | Small cluster (≤3) | Large cluster (>3) | P |
|------------------------------|------------|---------------------------|--------------------|--------------------|--------|
| N sequences (%) | 1121 (100) | 664 (59) | 214 (19) | 243 (22) | |
| Age (years) - median [IQR] | 36 [28-45] | 38 [30-47] | 34 [26-45] | 31 [26-39] | <0.001 |
| Men - n(%) | 1009 (90) | 568 (86) | 200 (93) | 241 (99) | <0.001 |
| Country of birth - n(%) | | | | | <0.001 |
| France | 790 (70) | 448 (67) | 158 (74) | 184 (76) | |
| Other European countries | 37 (3) | 23 (3) | 5 (2) | 9 (4) | |
| Sub-Saharan Africa | 74 (7) | 66 (10) | 4 (2) | 4 (2) | |
| Other/unknown | 220 (20) | 127 (19) | 47 (22) | 46 (19) | |
| Route of transmission - n(%) | | | | | <0.001 |
| MSM | 788 (70) | 421 (63) | 170 (81) | 197 (81) | |
| Subtype | | | | | <0.001 |
| B | 628 (56) | 365 (55) | 154 (72) | 109 (45) | |
| CRF02_AG | 222 (20) | 122 (18) | 30 (14) | 70 (29) | |
| URF | 64 (6) | 29 (4) | 11 (5) | 24 (10) | |
| Other | 207 (18) | 148 (22) | 19 (9) | 40 (16) | |

- **Charge virale initiale plus élevée pour les CRF02_AG vs B : plus grande virulence ?**

- Prévalence des mutations de résistance environ 10,8% (18,6% en incluant RPV et ETR) = stable en France et en Europe
- Quelques clusters de virus portants des mutations de résistance !
- Mais disparition du phénotype résistant dans le temps

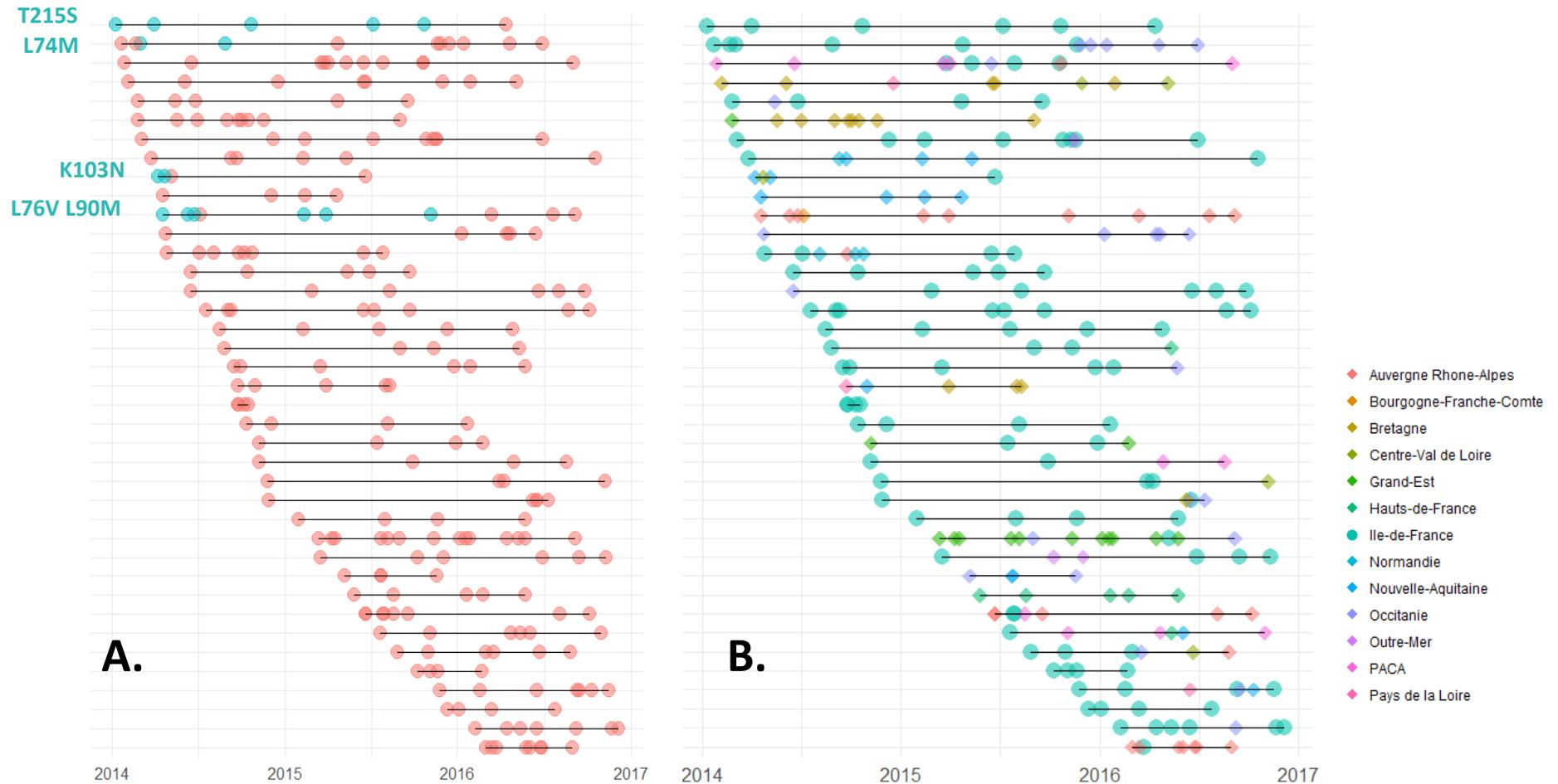


Figure 3. Time distribution of large clusters (>3 sequences included). Each line represents a distinct large cluster of transmission while

Exemple 3 : le biais de déclaration, en image

UK HIV Drug Resistance Database

14405 individus

8452 HSH

1743 femmes HET

1341 hommes HET

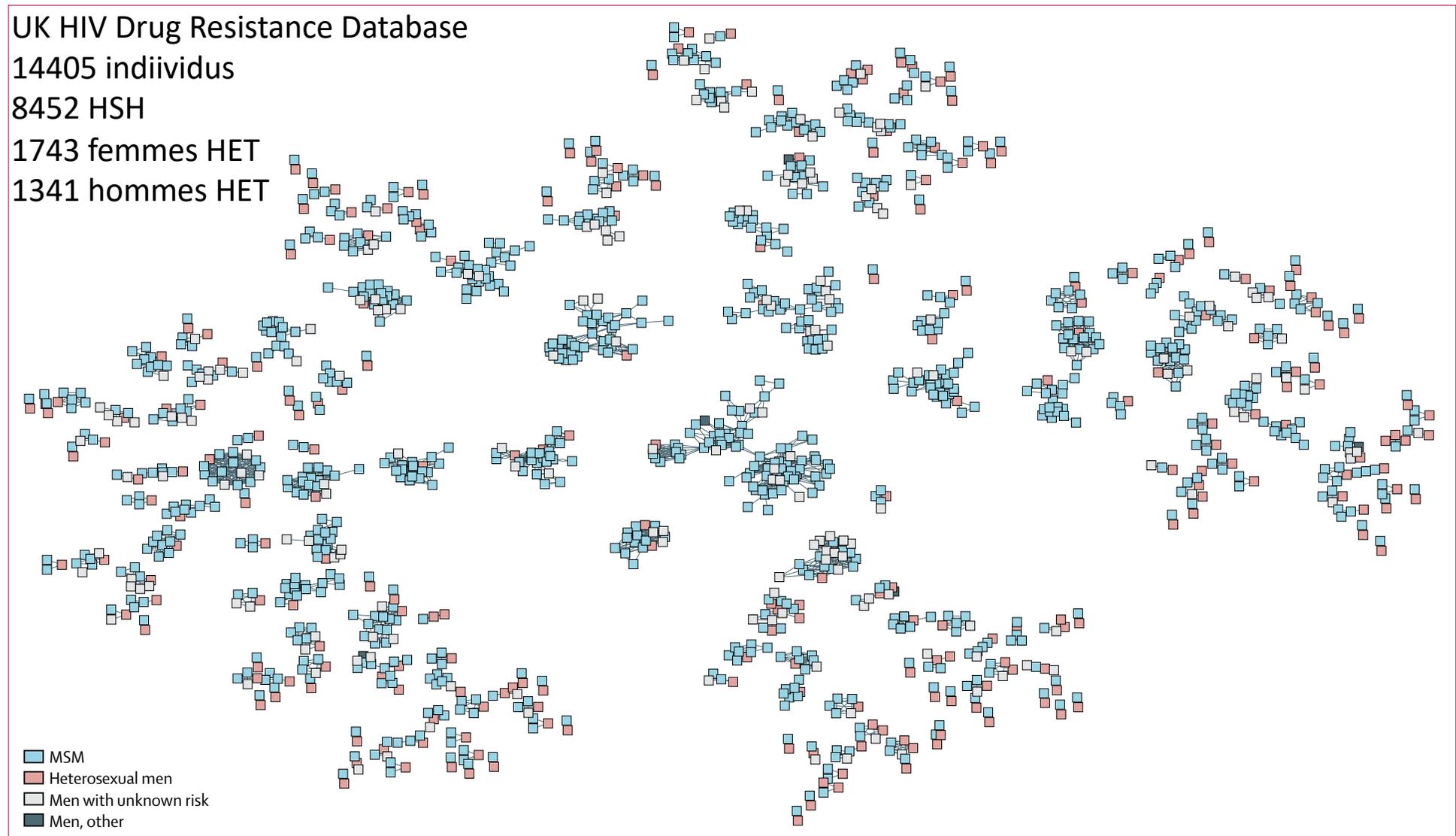


Figure 3: Clusters containing MSM and heterosexual men

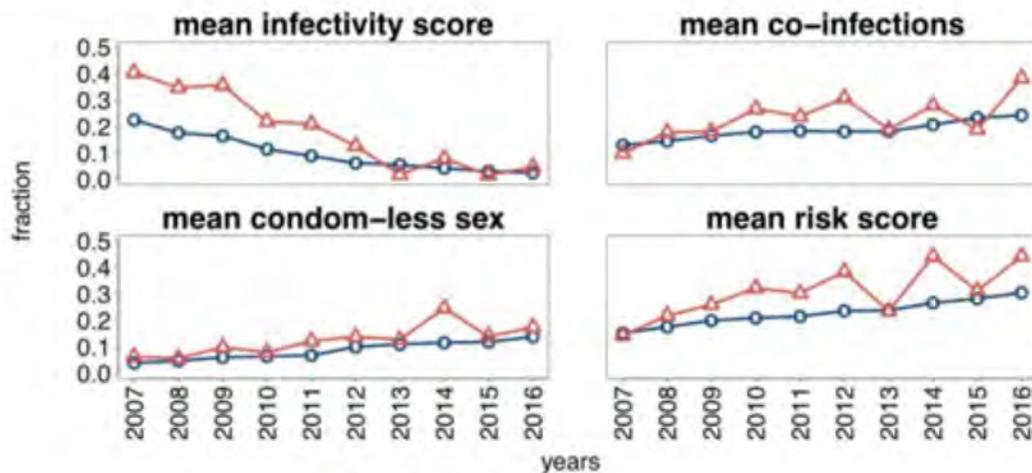
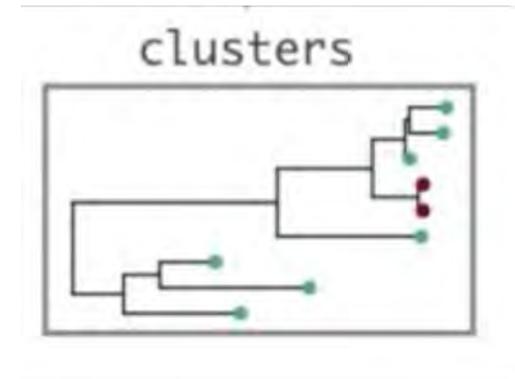
Quels apports des résultats des l'étude de clusters de transmission ?

- Analyse descriptive des populations clés, à haut risque, faisant partie de chaînes de transmission actives (jeune, HSH, né en France, infection par virus CRF02_AG)
- Nombre de patients en primo-infection inclus dans des clusters de transmission en augmentation: Augmentation de la vitesse de propagation ? population cible de plus en plus cloisonnée ?
- Confirme la puissance de l'outil pour des analyses plus poussées : **analyse en temps réel** ?
- Base pour une **approche interventionnelle** ?

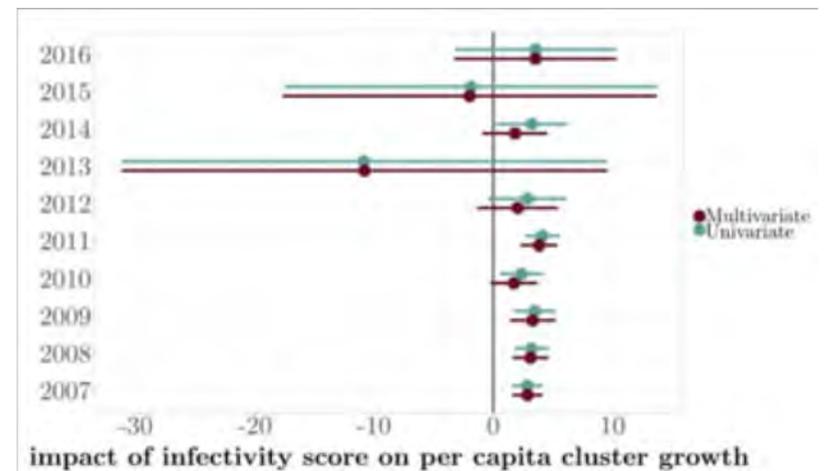
Exemple 4 : quid des clusters qui grossissent

- Bachmann N. Abstract 41 CROI 2018

- **Swiss Cohort**
- **2007-2017**
- Identification des clusters en expansion
- Associés à la proportion de sujets détectable et à un score de risque plus élevé (oubli préservatif ou co-infection dans l'année) au sein du cluster
- Proportion de patients bien contrôlés augmente, ce qui souligne l'importance de la part des sujets non diagnostiqués dans l'expansion des clusters



○ all MSM cluster
△ MSM cluster acquiring newly infected



Exemple 5 : Identifier les infections « manquées »

- Wertheim *et al.* Abstract 856 CROI 2019
 - CDC, USA
 - 2010-2017
 - En 2012 : 20 000 séquences, 116 clusters ≥ 3 patients (soit 759 cas), 86% MSM
 - Identification des clusters en expansion depuis 2012
 - Distinguer les cas “incidents” des cas “non diagnostiqués en 2012”

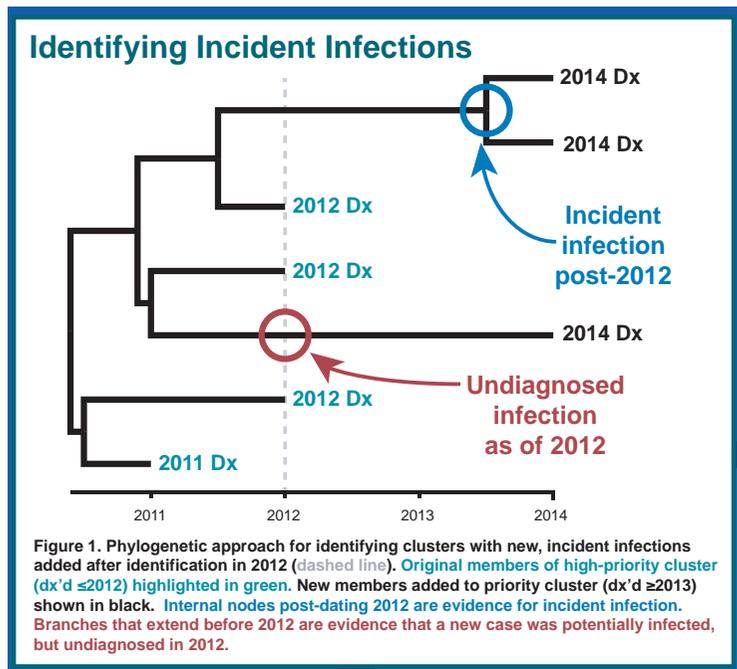


Table 1. Predictors of clusters with ≥ 1 incident infection between 2013–2017 in priority clusters in multivariate logistic regression model.

| Cluster attribute as of end of 2012 | aOR | 95% CI | p-value ¹ |
|---|------|-----------|----------------------|
| # diagnosed but unsuppressed | 1.57 | 1.03–2.58 | 0.049 |
| # undiagnosed | 1.57 | 1.11–2.48 | 0.027 |
| Cluster size | 1.32 | 0.97–1.87 | 0.093 |
| Time of most recent common ancestor | 0.71 | 0.50–0.93 | 0.033 |
| Median viral load | 1.06 | 0.79–1.42 | 0.688 |
| Majority ² men who have sex with men | 0.20 | 0.04–0.88 | 0.043 |
| Majority ² Hispanic/Latino | 1.07 | 0.24–4.71 | 0.403 |
| Majority ² Black/African American | 1.94 | 0.41–9.51 | 0.930 |
| Majority ² White | 0.47 | 0.11–1.98 | 0.304 |

aOR, adjust odds ratio of ≥ 1 incident infection in cluster; CI, confidence interval

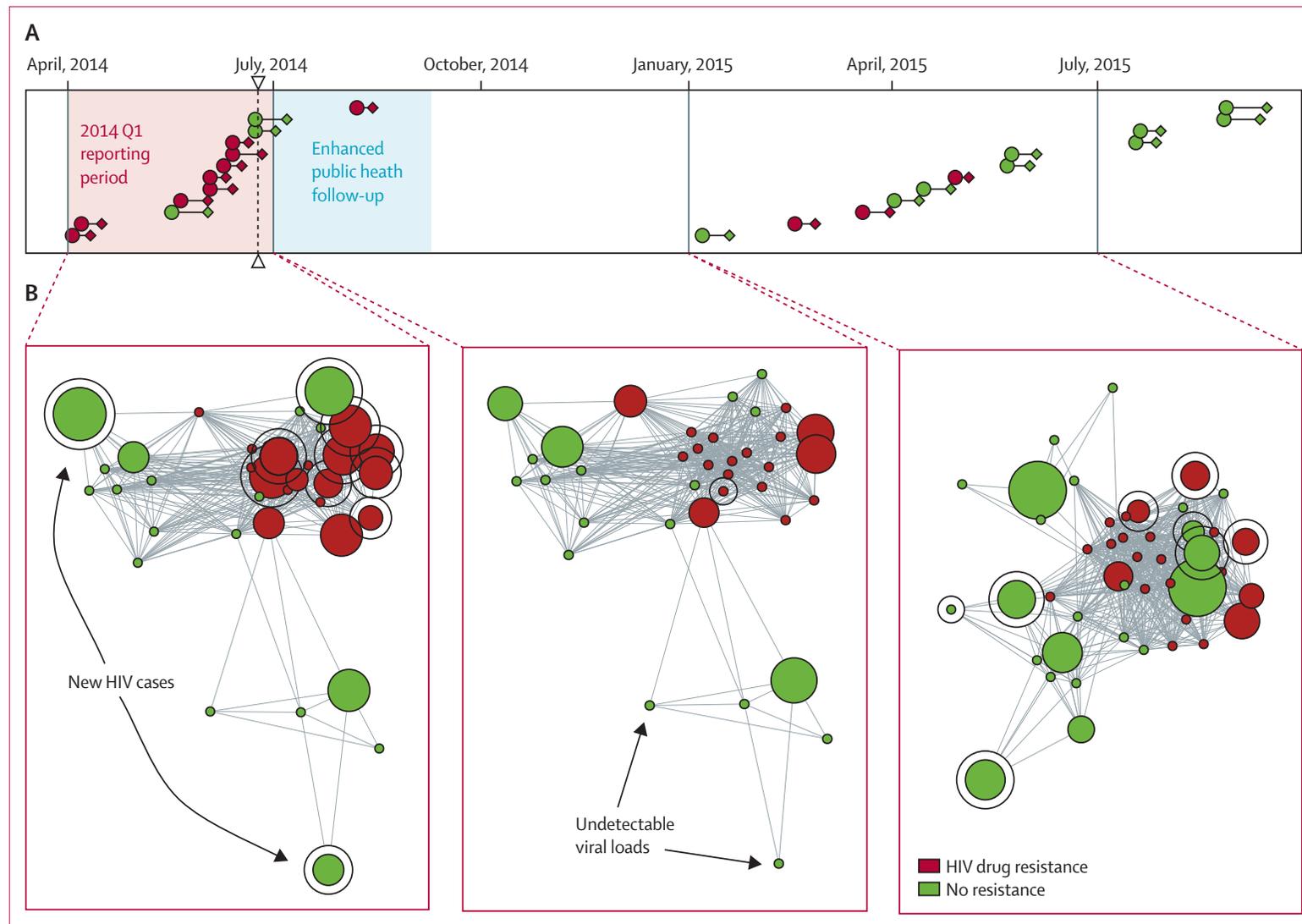
¹Attributes significantly associated with subsequent incident case highlighted in red

²Representing more than 50% of individuals in the cluster

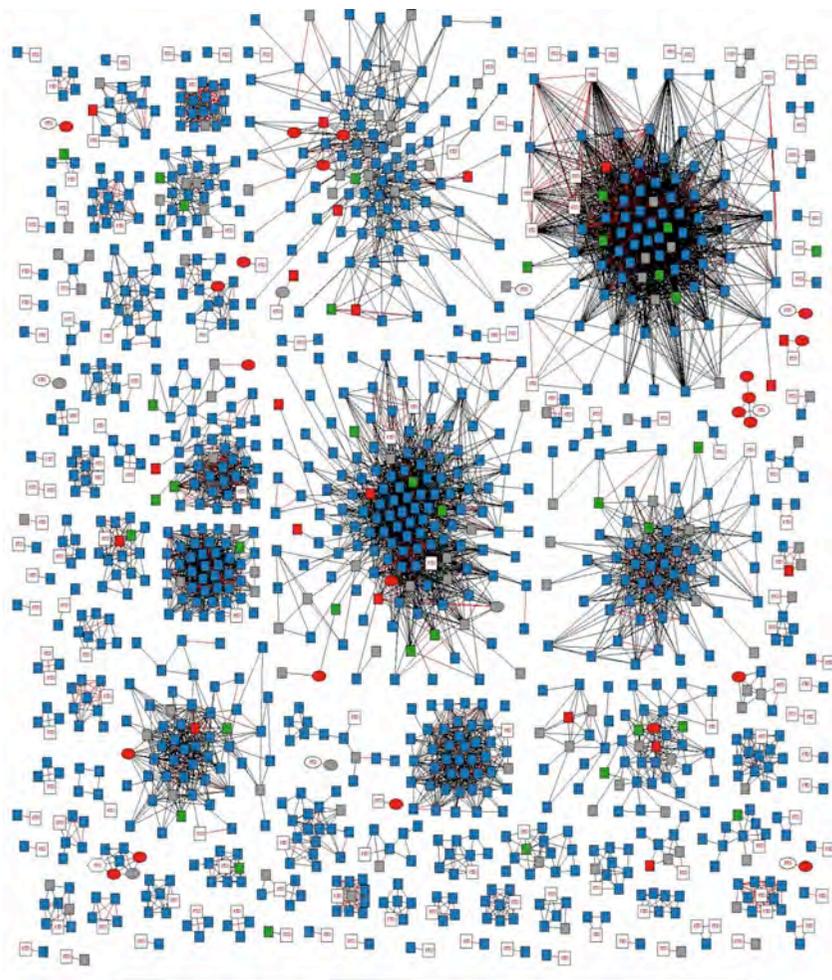
Exemple 6 : Near real-time monitoring of HIV transmission hotspots from routine HIV genotyping.

Art F Y Poon *et al. Lancet HIV*, 2016

THE LANCET
HIV

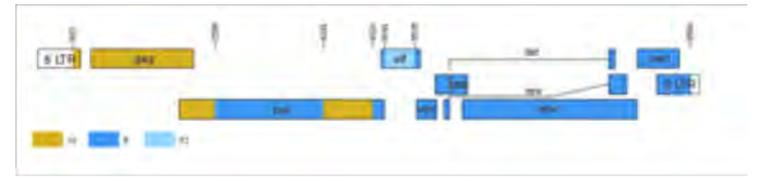


Exemple 6 : Near real-time molecular surveillance to inform data-to-care in NYC



L. Taurian *et al.* abstract 860, CROI 2019

- NYC, sexual health center
- Objectif : analyse des clusters de transmission en temps réel pour joindre les personnes dans ces réseaux et offrir une offre de soin/dépistage renforcée
- Analyse des séquences *pol* des cas incidents juin 2016-juin 2018, n = 722
- Banque de 70 000 séquence de cas prévalents
- 225 clusters avec 2778 membres (2-155 prsonnes)
- ➔ Résultats des analyses rendus trop tardivement au moment de l'entrevue des cas index
- ➔ Identification des individus sortis du parcours de soin depuis plus d'un an (5%) et des individus avec CV positives (4%), dont respectivement 1/3 et 2/3 ont pu être jointes



Last and not least : Cas du « Cluster 94 »

Été 2017, au laboratoire de virologie de la Pitié-Salpêtrière
profils de génotypage inhabituels pour plusieurs souches
virales :

- Protéase : CRF02_AG (score parfait des blasts)
- Reverse transcriptase : B (score parfait des blasts)
- Recherche des séquences proches : ramène une dizaine de patients sur la base de la Pitié-Salpêtrière !?!?



Pendant ce temps là, à Tours... : 1 patient au profil atypique
→ envoi de la souche à Rouen pour analyses complémentaire

The « Cluster 94 » case

48/49 Hommes dont 45 HSH,
Caucasiens, âge médian 35 ans

57% infections récentes :
39% Primo et 18% < 1 an

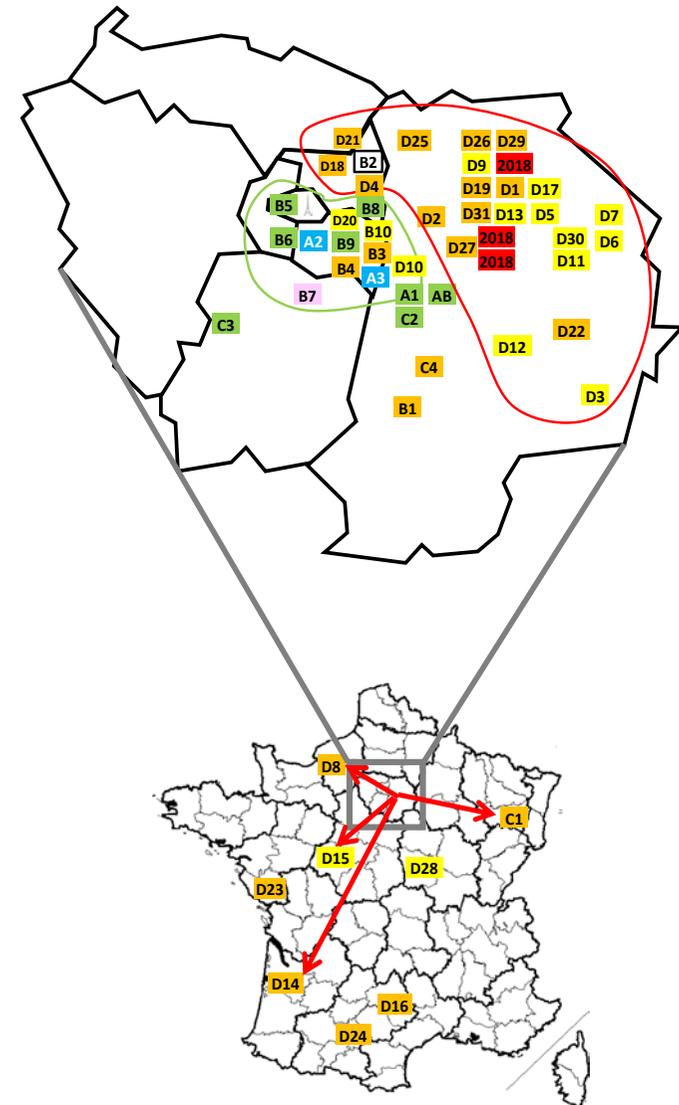
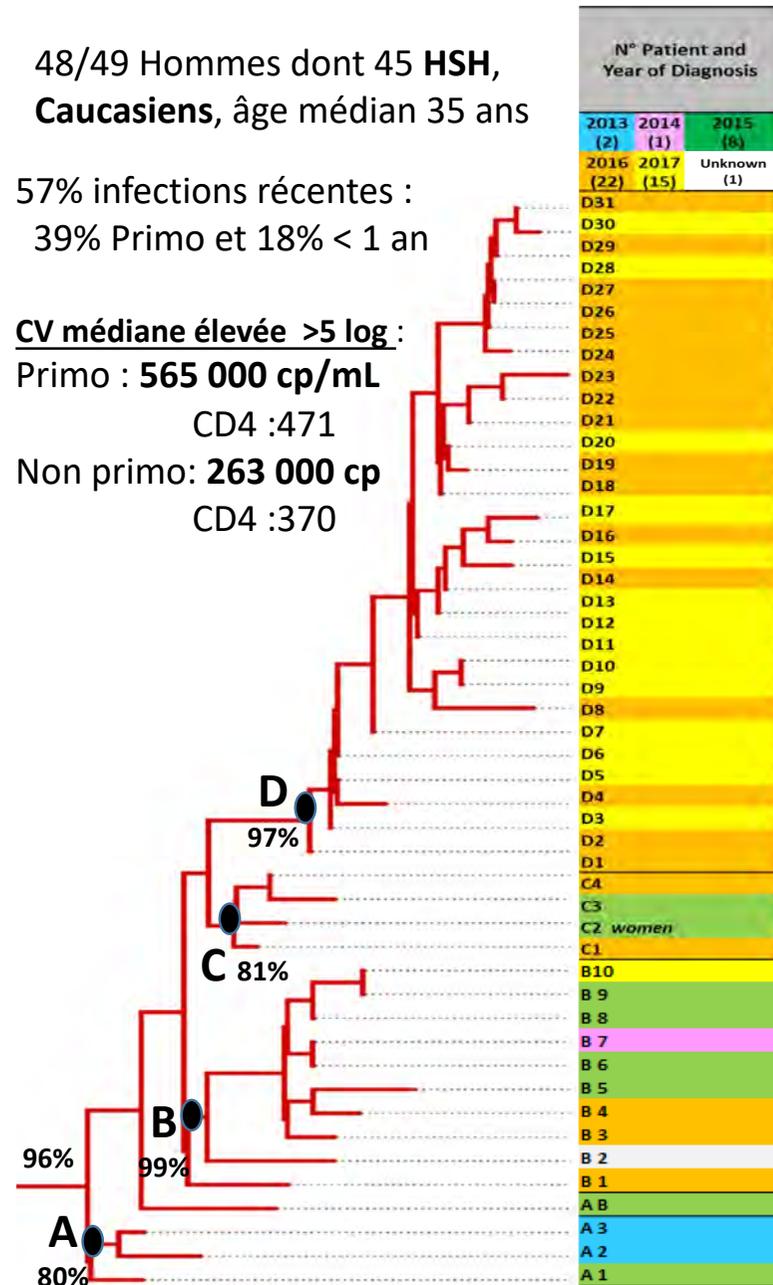
CV médiane élevée >5 log :

Primo : 565 000 cp/mL

CD4 :471

Non primo: 263 000 cp

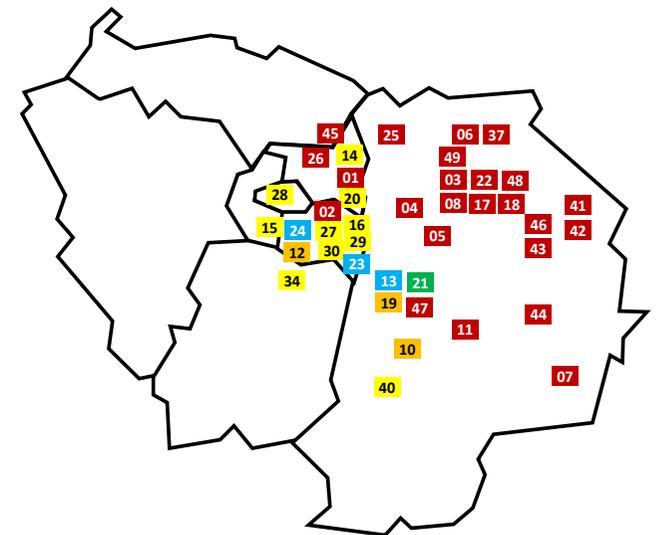
CD4 :370



Cas du « Cluster 94 » : bilan

- Forte réplication même hors primo-infection
- Après 1 ans sous trithérapie 6/31 (19%) > 50 copies dont 1 à 550 cp/mL (stade avancé)
- Proximité moléculaire avec X4, péjorative pour l'évolution clinique.
- Intérêt de diagnostiquer pour traiter rapidement

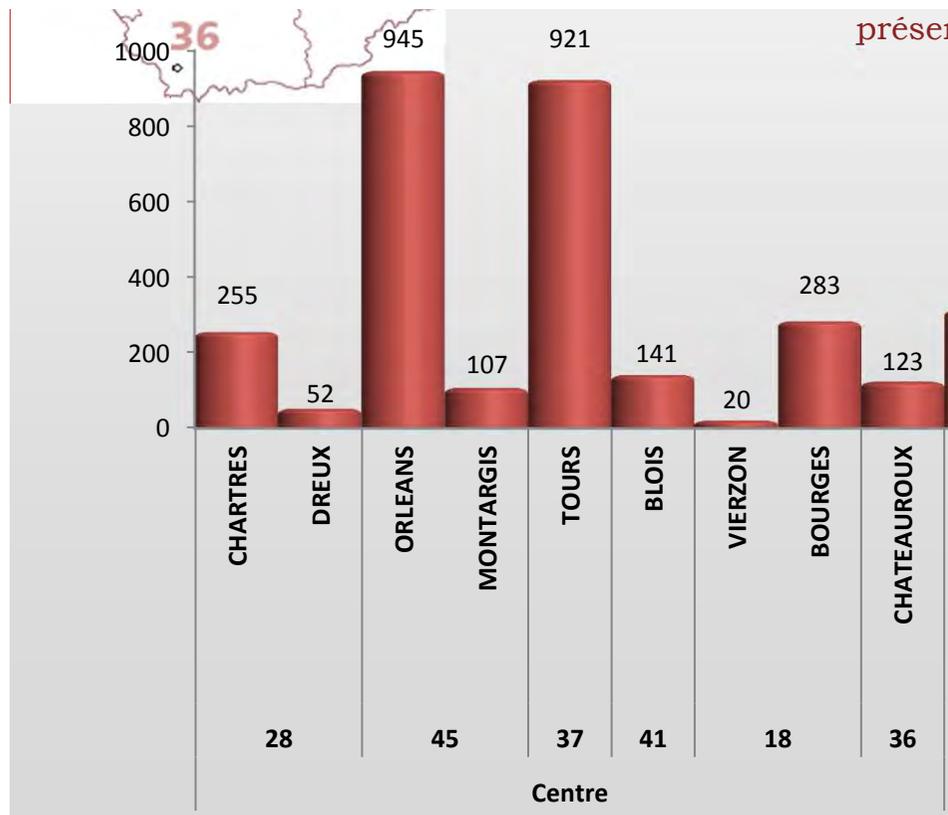
- **Actions en collaboration avec ARS et CEGIDD**
- **Rôle des applications de rencontre + réseau local**
- **Pas/peu de connaissance de la PrEP**



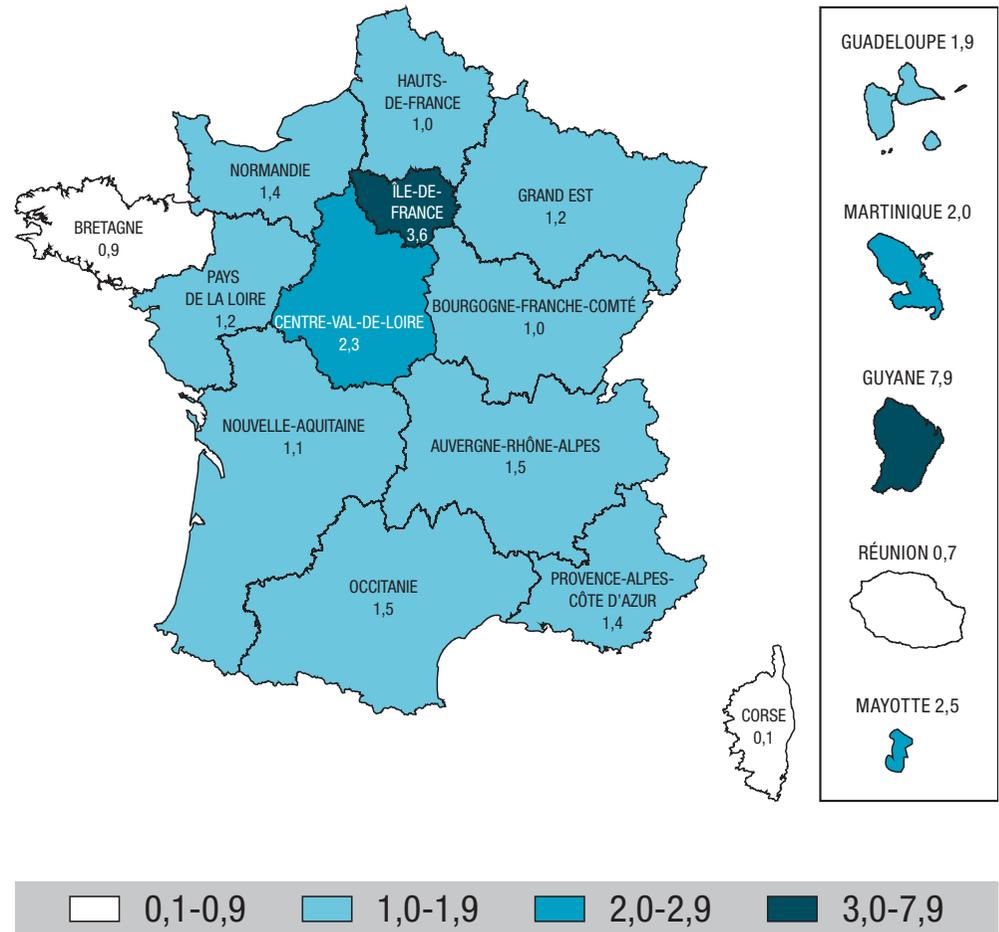
COREVIH Centre-Val de Loire

- 2847 patients suivis en 2017
- 172 nouveaux dépistés
- ~ 900 non diagnostiqués

LaboVIH, 2016



2b : Sérologies VIH positives / 1 000 tests



Identification des réseaux de transmission dans le COREVIH CVL

- **Objectifs :**

1) Description de l'épidémiologie régionale : identification de réseaux régionaux et/ou nationaux, et des facteurs de risques associés

2) Mise en place d'une surveillance en temps réel pour identifier les clusters en expansion

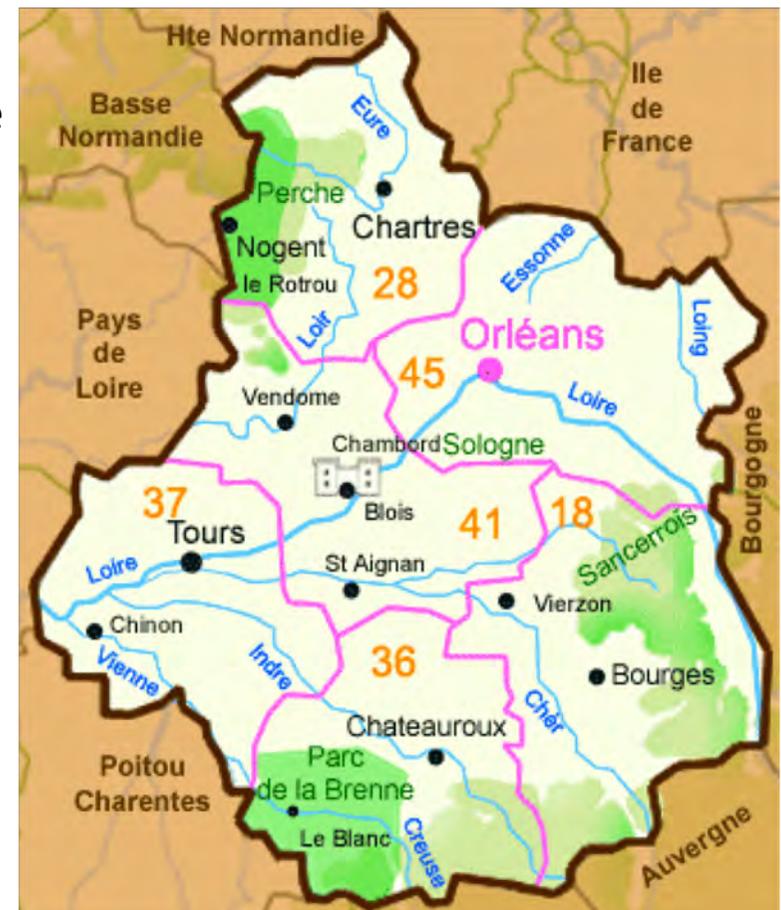
3) Amorcer une réflexion sur les moyens d'action

- **Méthode :**

- Mise en commun des bases de données de séquences de géotypage de résistance HIV, anonymisation

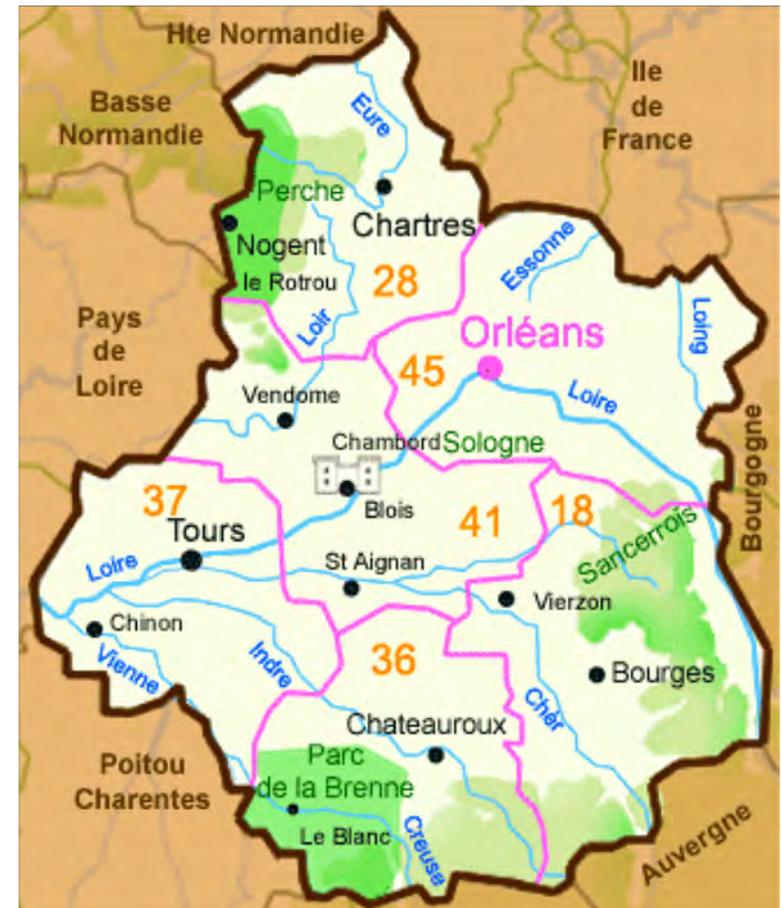
- Analyses par méthodes phylogénétiques et de networks

- Exploitation des données épidémiologiques disponibles



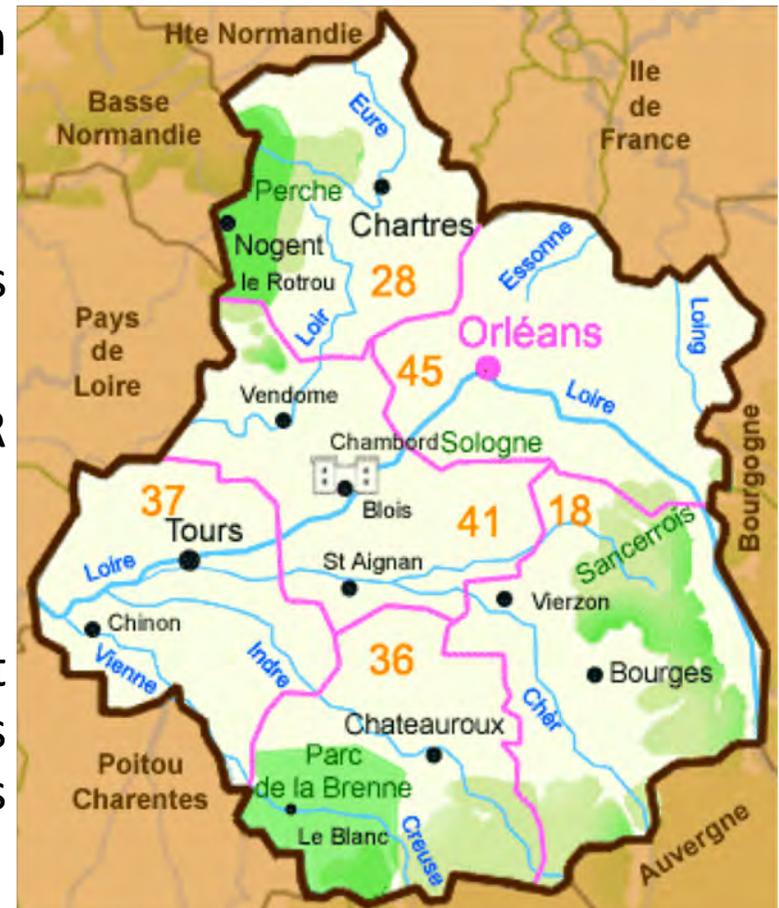
Phase test : CHRU de Tours

- Premières analyses sur environ 900 séquences (2010-2017) recueillies au CHU de Tours
- 723 patients uniques
- **72 clusters de transmissions**
- Recueil des données en cours



Perspectives

- Analyses en cours pour l'ensemble de la région sur 2013-2018
- Liens entre les réseaux de transmissions identifiés dans la région et les réseaux nationaux
Collaboration B. Visseaux et ML. Chaix (CNR VIH/ANRS)
- Réflexion en cours au niveau du CNR VIH, SPF et de l'AC43 de l'ANRS pour la surveillance en temps réel par les séquences des virus parmi les nouveaux cas diagnostiqués



Conclusion

- L'identification des réseaux de transmission par phylogénie apporte des **connaissances sur l'épidémie actuelle**
 - ➔ Évolution récente par le flux de migrants ?
- Analyse en temps réel permet de **détecter les clusters actifs** et ouvre une fenêtre d'intervention
 - opportunité pour des actions de **prévention ciblée**
 - **Renforcement du suivi thérapeutique** des patients diagnostiqués appartenant à ces clusters
- Peu coûteux car données déjà disponibles mais difficultés logistiques au départ pour la mise en commun des données
- Limites : respect de la **confidentialité, vie privée**
 - méthode d'anonymisation (y compris géolocalisation)
 - Avis du CNS en faveur de la notification aux partenaires



Remerciements

