

Clusters de Transmission VHC

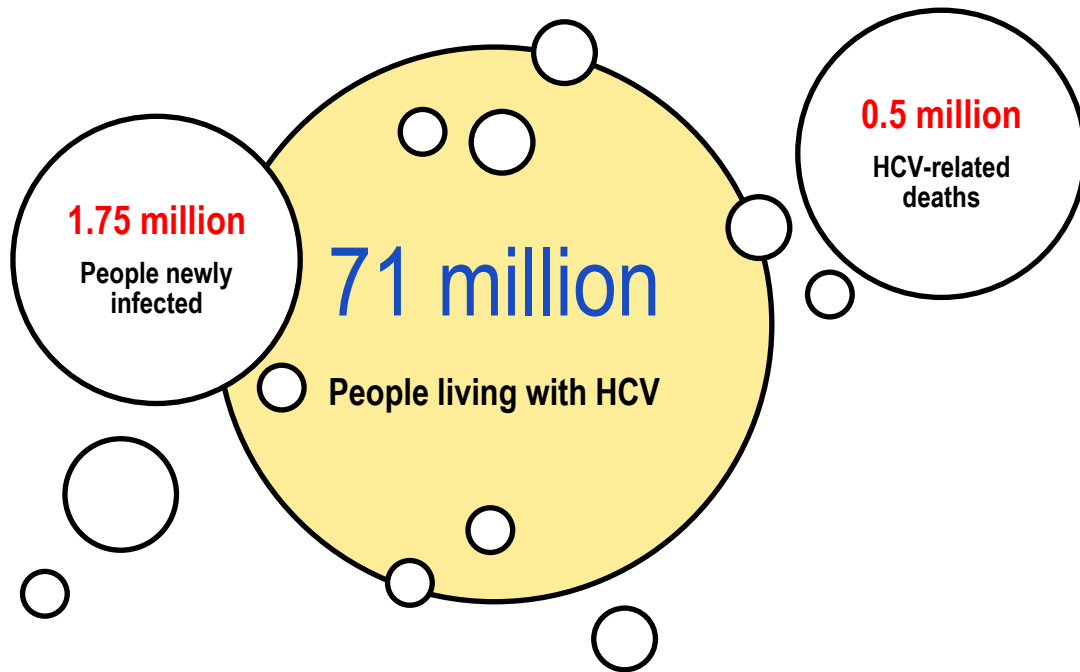
Stéphane Chevaliez

Centre National de Référence des Hépatites Virales B, C et delta
Laboratoire de Virologie & INSERM U955
Hôpital Henri Mondor – Université Paris-Est
Créteil

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2018

- Intérêts financiers : NON
- Liens durables ou permanents : NON
- Interventions ponctuelles : Orateur/Conférencier (VELA Diagnostics, Abbott Diagnostics, Cepheid, Abbvie)
- Intérêts indirects : Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou de frais d'inscription à des congrès

L'Epidémie de VHC dans le Monde



- **Prévalence de l'infection chronique**
 - 0,53% en 2004, soient 232 196 individus
 - 0,42% en 2011, soient 192 700 individus
 - 0,30% en 2016, soient 133 466 individus

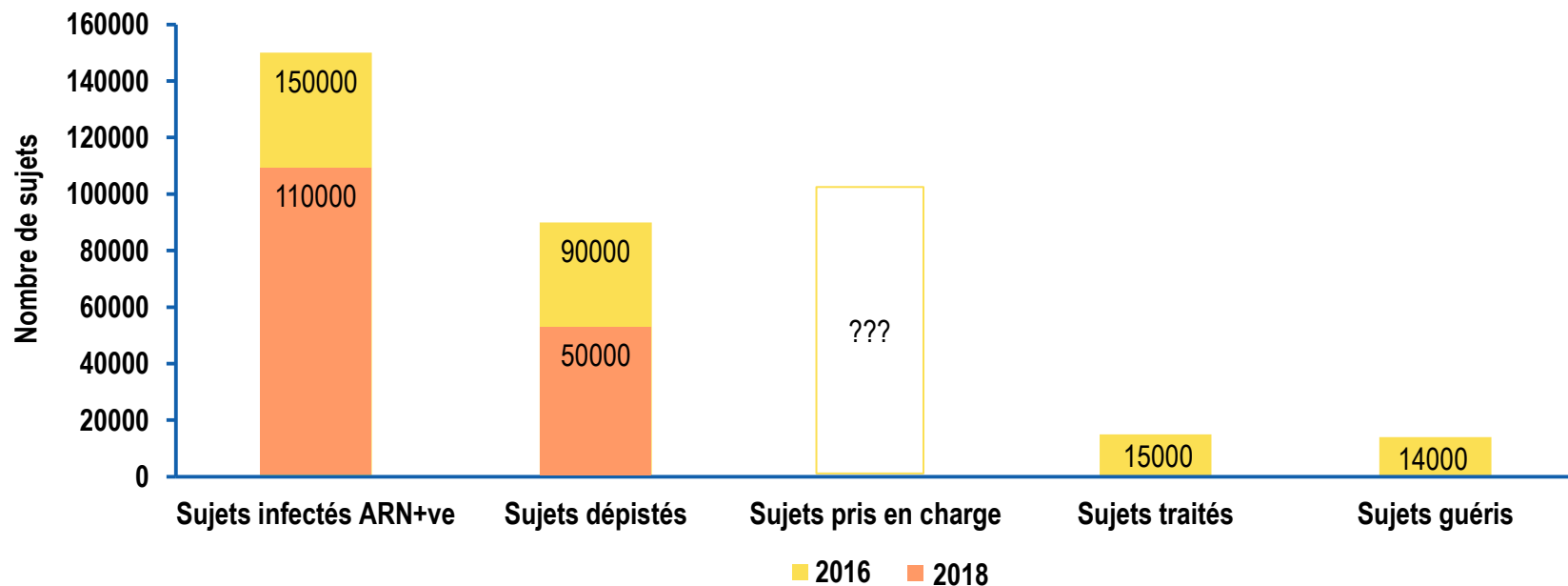
- **En 2016, 25 892 sujets non encore dépistés**

L'Hépatite C en France

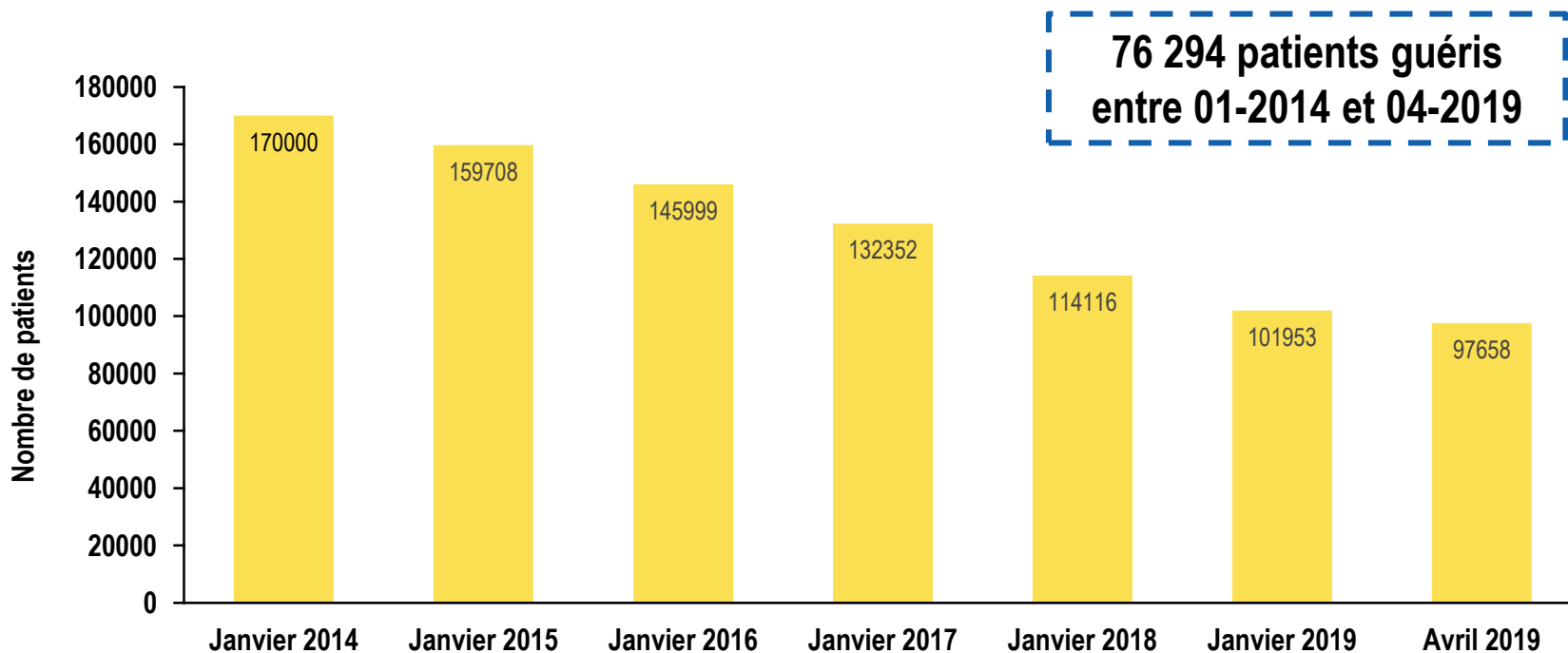
Populations Particulières

- **Séroprévalence estimée à 44% chez les UDI en 2011 (enquête COQUELICOT)**
- **Séroprévalence estimée à 4,8% chez les individus incarcérés (46% ARN+ve)**
- **Prévalence de l'infection chronique estimée à 0,7% chez les HSH en 2015 (enquête PREVAGAY)**

Cascade de Soins du VHC en France



Nombre de Patients Restant à Traiter



Quelles Interventions Possibles ?

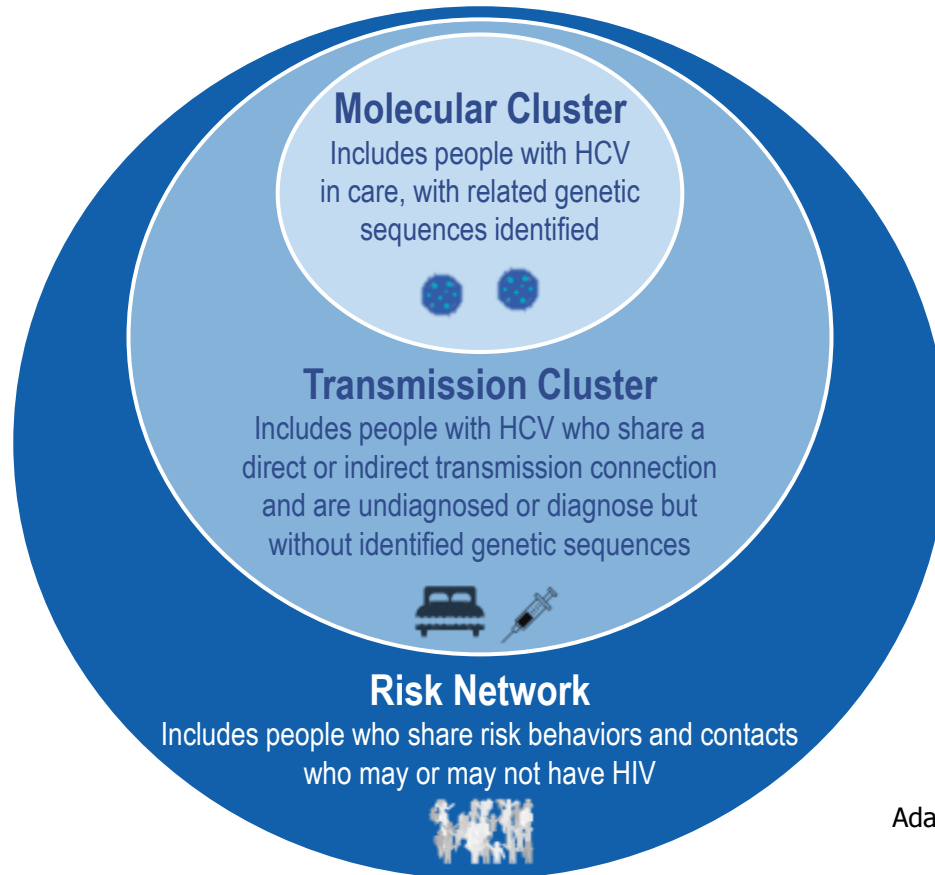
Traitements efficaces et bien tolérés désormais disponibles ✓ □

👉 Favoriser la prévention

👉 Faciliter l'accès au traitement

👉 Renforcer le dépistage

Du Cluster Moléculaire Au Réseau de Transmission



Adapted from CDC, June 2018.

Clusters de Transmission

- **Incidence anormalement élevée d'une maladie se déclarant chez plusieurs patients avec une proximité géographique et temporelle**
 - Objectifs : prévention, dépistage, traitement
- **Identification de populations clés**
- **Identification d'une souche commune par analyses phylogéniques et génétiques**

Population HSH

- **Epidémie VHC essentiellement observée chez les sujets VIH+ve**
 - Incidence estimée à 1,34/100 personnes-année en 2010
- **En France, incidence d'hépatite aigüe C comparable entre les sujets VIH+ve et VIH-ve recevant la PrEP**
 - 1,20 personnes-année

Hépatites Aigües C et HSH

- **108 hépatites aigües diagnostiquées entre 2014 et 2017 à Lyon (i.e, 96 sujets)**
 - 80 primo-infections et 28 réinfections
 - 75% VIH+ve
- **Analyses génétiques et phylogéniques des régions NS5A et NS5B par “population sequencing”**
 - 85 souches séquencées (G1a, 55%; G4d, 31%; G3a, 7%)

Caractéristiques de la Population HSH

N=96	HIV infected (n=72)	HIV non-infected (n=24)
Age, y (range)	47 (39-52)	37 (32-46) [†]
HAART (n,%)	71 (98.6)	NA
CD4 cell count (/mm ³ , range)	641 (492-758)	NA
HIV RNA (<50 cp/mL) (n,%)	69 (95.8)	NA
PrEP (n,%)	NA	16 (66.7)
Current STI (n,%)	46 (63.9)	23 (95.8) [†]
IV drug (n,%)	19 (26.4)	13 (54.2) [†]
Nasal drug (n,%)	16 (22.2)	17 (70.8) [†]
Sex party (n,%)	47 (65.3)	19 (79.2)
Fisting (n,%)	11 (15.3)	12 (50.0) [†]

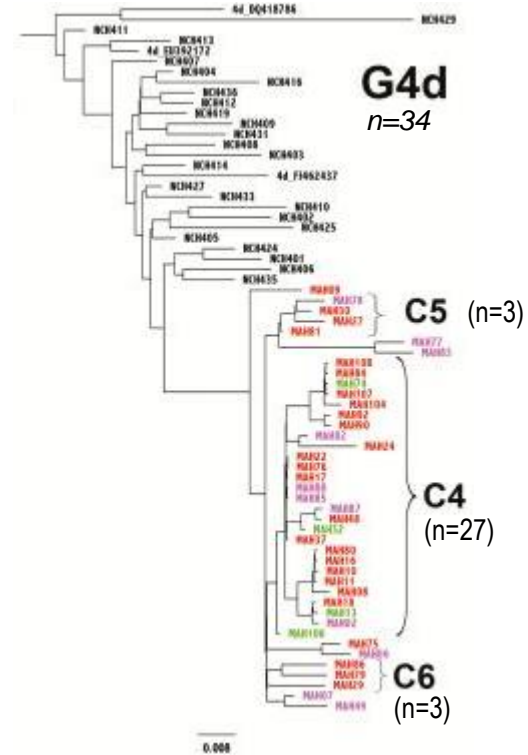
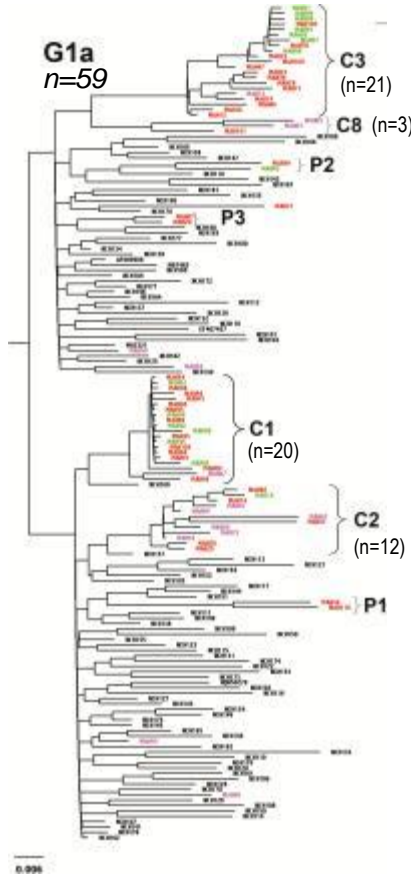
Estimation de l'Incidence

- **Doublement du nombre d'hépatites aiguës entre 2014 et 2017**
- **Incidences en 2017**
 - Sujets VIH+ve : 2,4/100 personnes-année
 - Sujets VIH-ve recevant la PrEP : 3,0/100 personnes-année

Analyse Phylogénétique de la Région NS5B

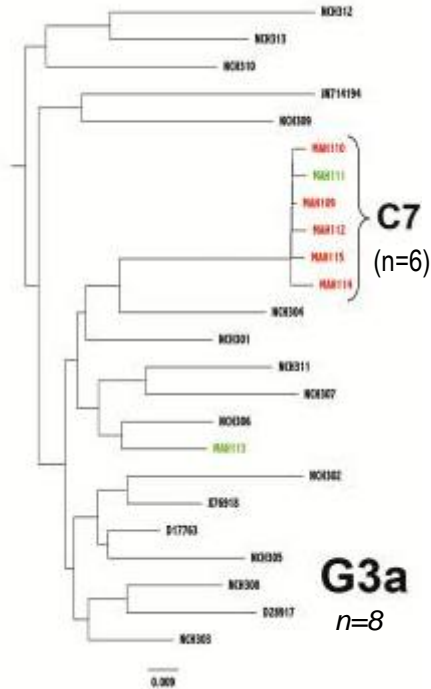
Maximum de vraisemblance
 Modèle HSK
 Distance génétique 4,5%
 Bootstrap >70
 Cluster Picker

HIV-positive MSM
 HIV-negative MSM
 MSM infected before 2014



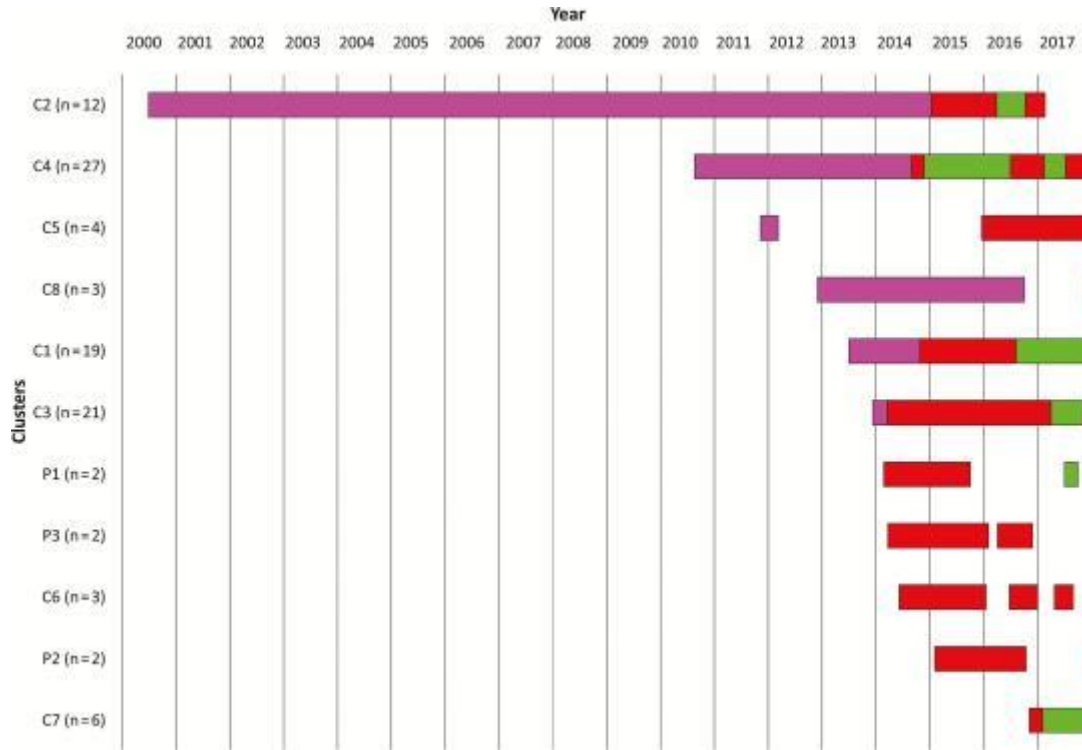
Analyse Phylogénique de la Région NS5A

Maximum de vraisemblance
Modèle HSK
Distance génétique 4,5%
Bootstrap >70
Cluster Picker



HIV-positive MSM
HIV-negative MSM
MSM infected before 2014

Evolution de l'Épidémie au Cours du Temps



- **Diffusion à travers la population HSH VIH-ve**
 - 50% des clusters à partir de sujets contaminés avant 2014
- **Facteurs de risque**
 - Usage de drogues (IV et nasales)
 - Relations sexuelles en groupe
 - Fisting

Hépatites Aigües C et HSH

- **58 hépatites aigües**
 - 43 patients suivis à la Pitié-Salpêtrière ou à Tenon
 - 15 patients issus de l'essai ANRS IPERGAY
- **Analyses génétiques et phylogéniques de la région NS5B par “population sequencing” et séquençage haut-débit**
 - G1a, 47%; G4d, 41%; G3a, 9% et G2k, 3%

Caractéristiques de la Population HSH

	N=58
Age (median, years)	38.5
HIV infection (n,%)	50 (86%)
HCV RNA level (median, Log IU/mL)	5.90
ALT (median, IU/L)	320
HCV reinfection (n,%)	15 (22%)

Clusters de Transmission

	Sanger Dist. génétique 3%	UDS Dist. Genetique 3%	UDS Dist. Genetique 4,5%
Nb de clusters	10	17	18
Nb médian de sujets	3	2	2
Nb sujets VIH-ve formant des clusters avec sujets VIH+ve	9	9	10

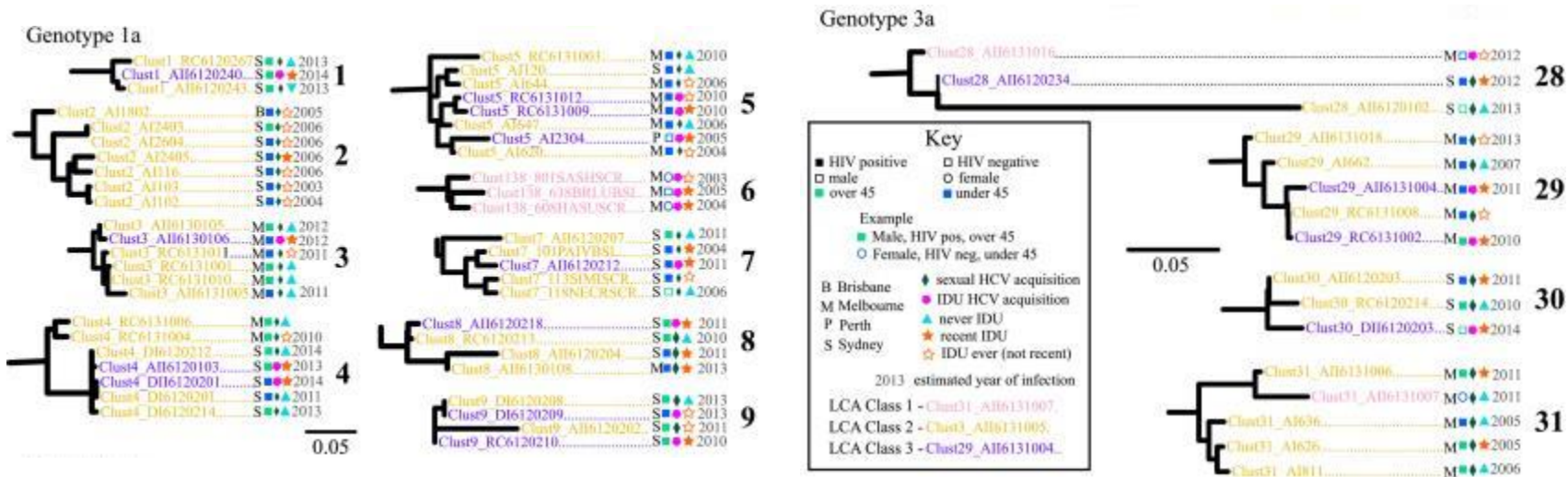
Hépatites C et HSH

- **296 sujets inclus entre 2004 et 2015 en Australie et Nouvelle Zélande**
- **Analyses génétiques et phylogéniques de la région Core-E1 par “population sequencing”**
 - 237 souches séquencées (G1, 59%; G3, 38%; autres, 3%)

Caractéristiques de la Population HSH

	N=237
Age (median, years)	38
Male (n,%)	187 (79%)
HIV infection (n,%)	123 (52%)
Acquisition of HCV (n,%)	
Sexual	97 (41%)
Injecting drug use	121 (51%)
Unknown	19 (8%)
Injection drug use (recently or not)	180 (76%)
Opioid substitution therapy	25 (11%)

Analyse Phylogénique de la Région Core-E1



Maximum de vraisemblance
jModelTest
Distance génétique 5%
Bootstrap >90
Cluster Picker

👉 **46% des souches appartenait à un cluster**

- . 60% chez les sujets coinfectés VIH/VHC
- . 30% chez les sujets mono-infectés VHC

Hépatite C et UDI

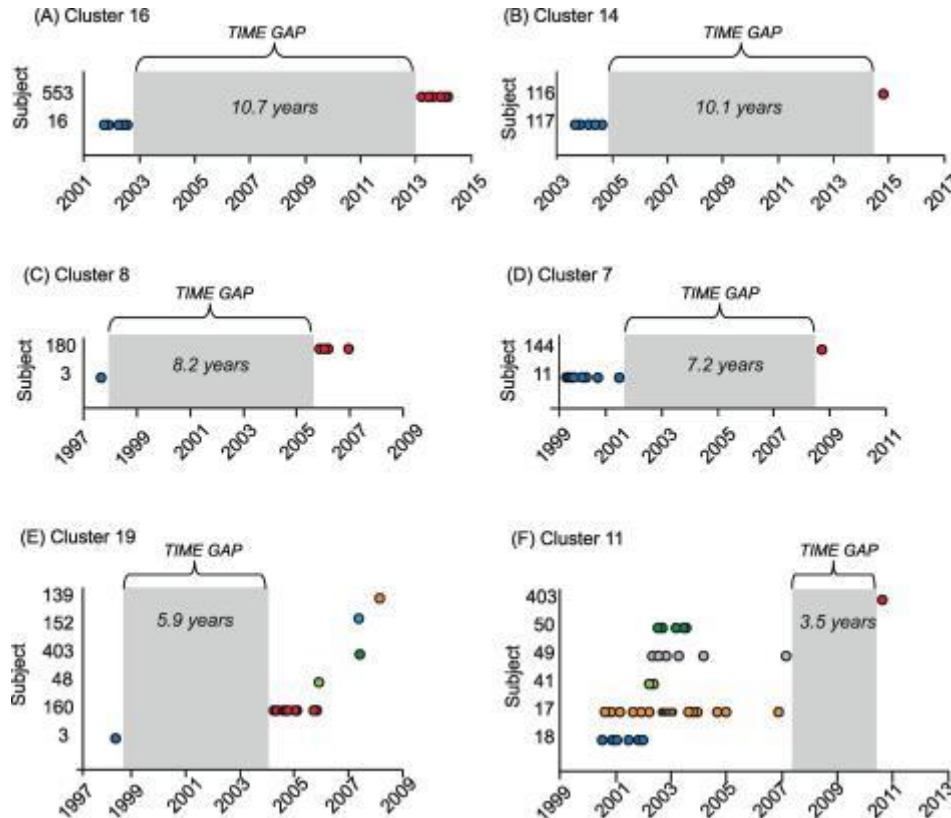
- **88 PWID issus de la cohorte BBAASH* suivis de 1997-2016**
 - En moyenne 8 échantillons par patients (intervalle 2-31)
- **Analyses génétiques et phylogéniques de la région E1 par “population sequencing”**
 - Plus de 700 séquences analysées (8 en moyenne par patient)

**Baltimore Before and After Acute Study of Hepatitis*

Caractéristiques de la Population UDI

	N=88
Female (%)	42
Race (n,%)	
African American	16 (17%)
Caucasian	70 (78%)
Other	3 (3%)
Mean age at seroconversion (y)	27
Mean year of HCV seroconversion	2003
Follow up post HCV seroconversion (y)	4.7

Analyse Phylogénique de la Région E1



Maximum de vraisemblance
Modèle GTR + gamma
Distance génétique 3%
HIV-TRACE

Conclusions

- **Importance de l'étude des réseaux de transmission dans les populations particulièrement exposées**
 - Mise en place de mesures de prévention, dépistage et traitement afin de limiter la propagation de l'épidémie et éviter les réinfections
- **Importance de disposer de plusieurs points de suivi et intérêt des techniques de séquençage haut débit (?)**