

Intérêts des analyses de cluster pour la surveillance épidémiologique du VIH

Karl Stefic

Service de Bactériologie, Virologie, Hygiène hospitalière – CHU TOURS
CNR VIH – Laboratoire associé
INSERM U1259 MAVIVH

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : STEFIC Karl

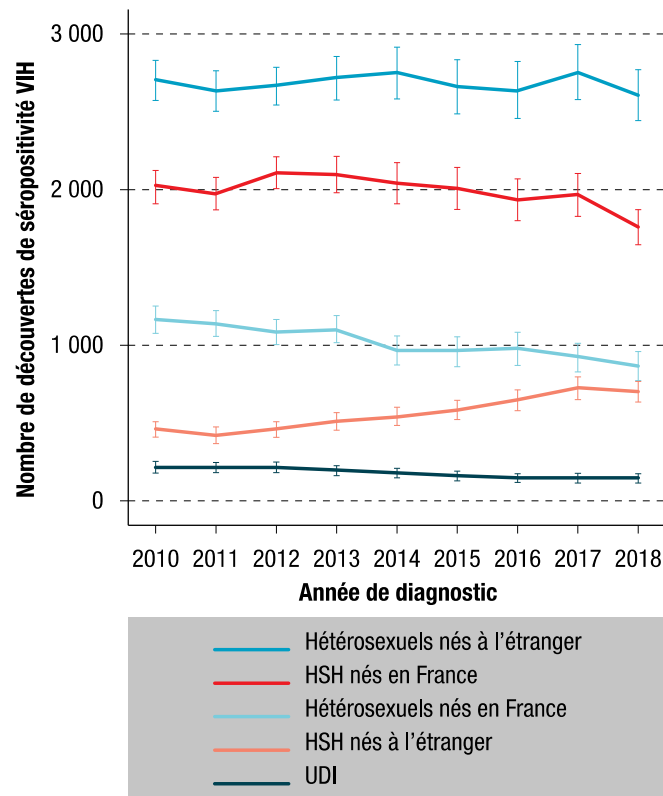
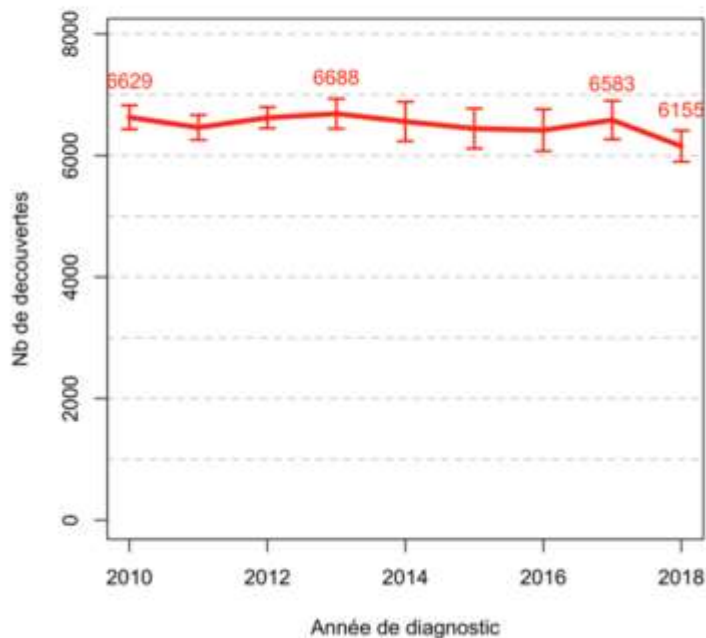
Titre Intérêts des analyses de cluster pour la surveillance épidémiologique du VIH

 L'orateur ne souhaite pas répondre ☐

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique ☐ OUI ☒ NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents Gilead, ViiV Healthcare ☒ OUI ☐ NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations Gilead, ViiV Healthcare ☒ OUI ☐ NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique ☐ OUI ☒ NON

Situation épidémiologique en France

Nombre de découvertes de séropositivité VIH par année de diagnostic -
(DO VIH, Données au 31/03/2019 corrigées pour les délais de déclaration
et la sous-déclaration)



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 ?



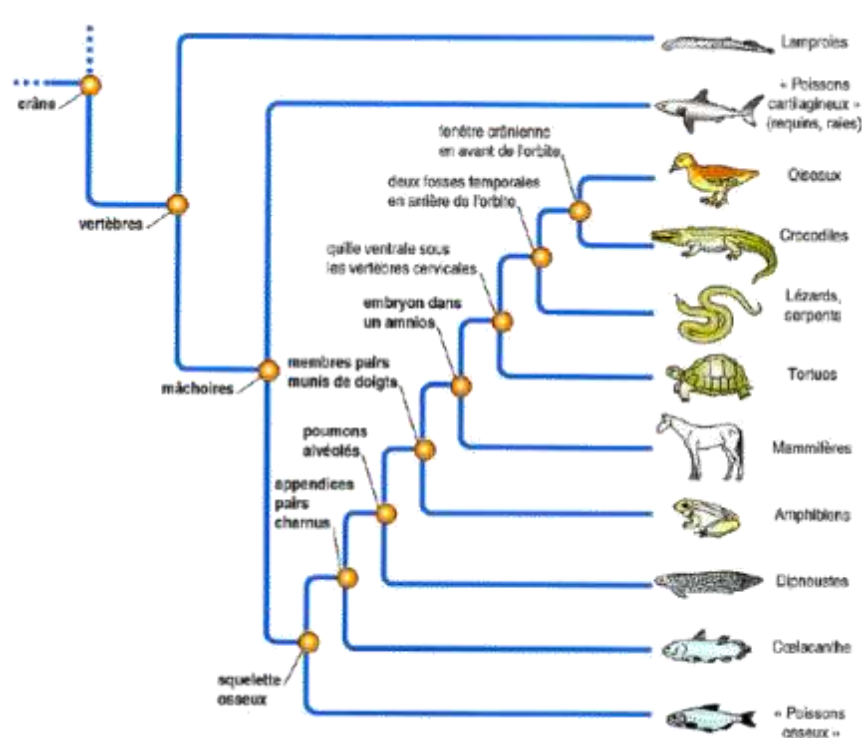
Clusters de Transmission (networks)



- 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
- ➔ **identifier les « outbreak »** : Prévention, Dépistage, Traitement
- Identification simple pour les maladies de symptomatologie aiguë bruyante (rougeole, grippe, *COVID-19*? etc.), pas 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



Collect data
CTTACATCGTAGCCTAGATC

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

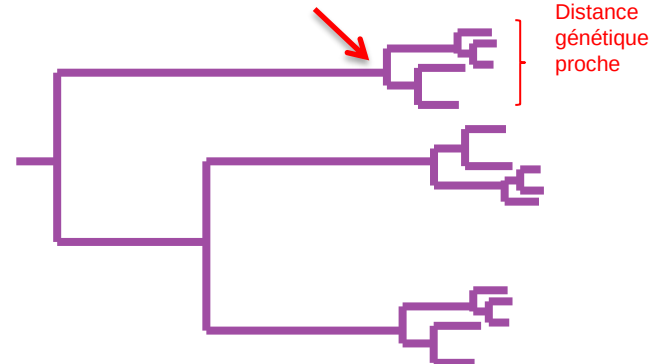
Retrieve homologous sequences
CTACTGTAGCAGTCCGTAGA
GCTTAATCGTAGCTAGATCA
CTTACATCGTAGCCTAGATC

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

Multiple sequence alignment
C-TAC-T-GTAG-C-AG-TC
CTTA-ATCGTAG-CTAGATC
CTTACATCGTAGCCTAGATC

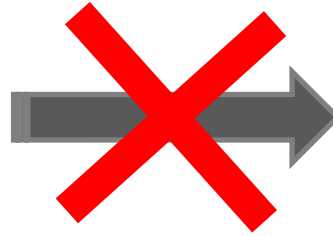
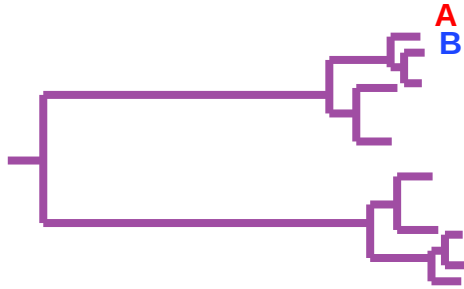


Ancêtre commun
et bon support de branche (stat)





Bases moléculaires de la phylogénie



A → B

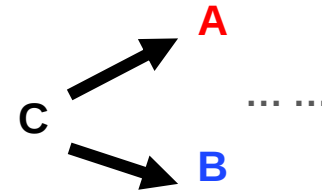
Scenarii multiples

A → B

A ← B

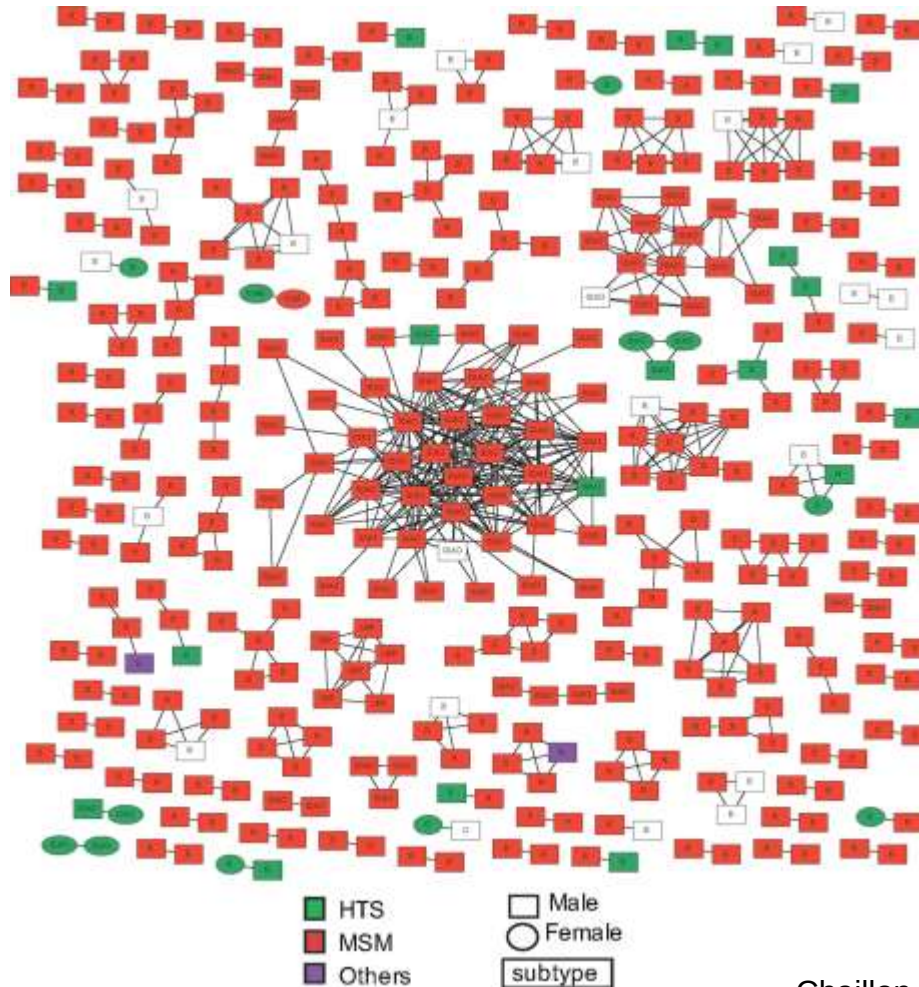
A → C → B

C → A → B



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%

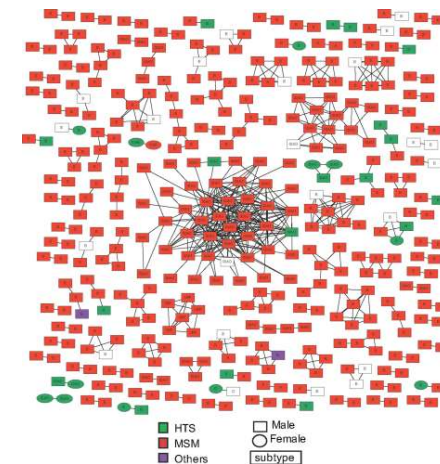


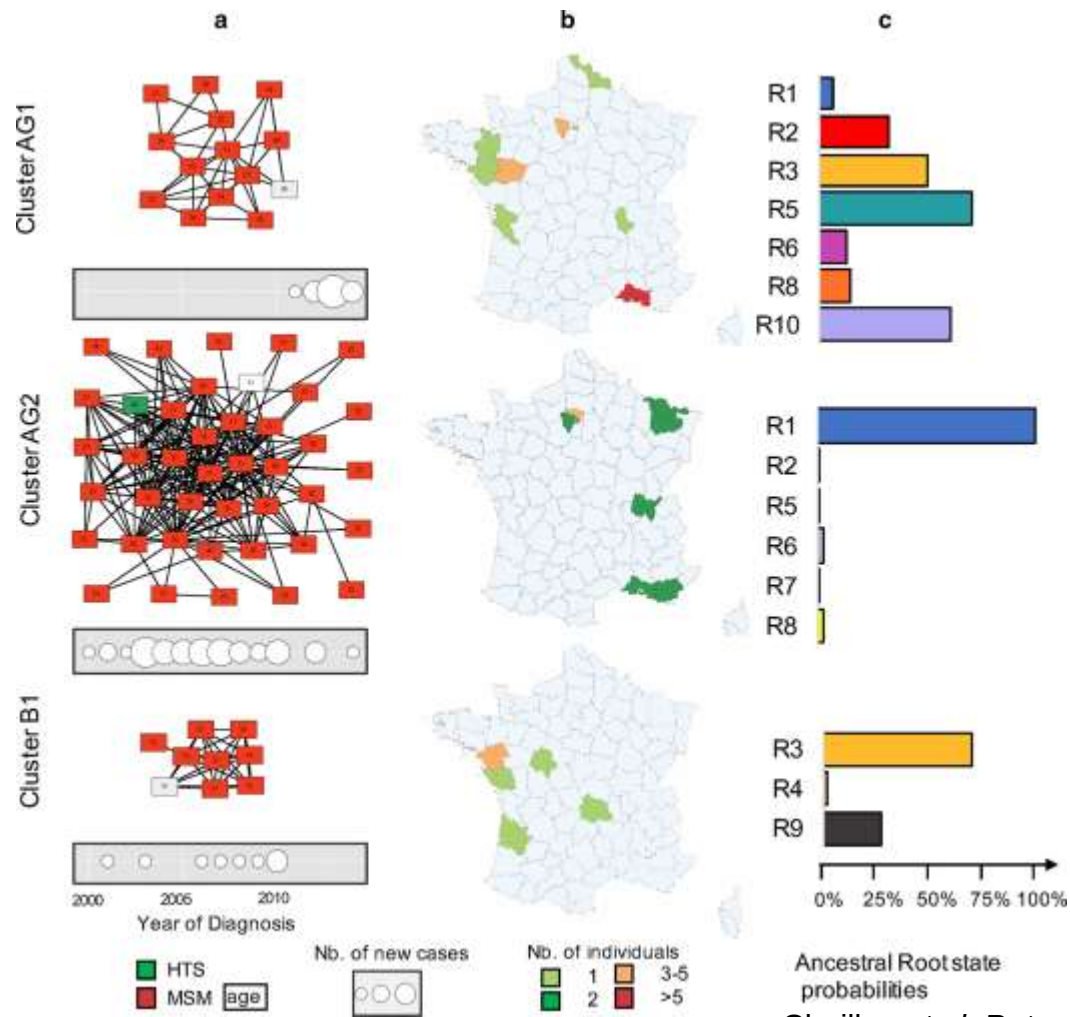
387/1356 (38,5%)
en clusters ≥ 2 sujets

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)	36 (17–79)	32.5 (18–68)	32 (18–64)	p < 0.01
Median (min–max)				
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	5.1 (4.4–5.8)	5.2 (4.7–5.8)	5.2 (4.6–5.8)	p = 0.15
Log ₁₀ copies/mL—median (IQR)				
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)	





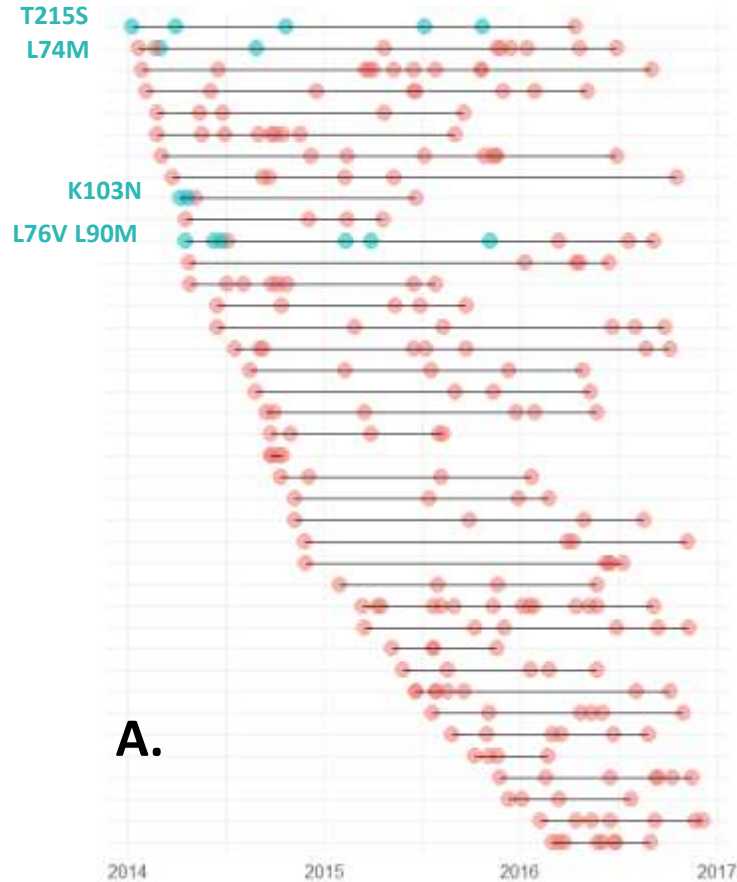
2ème exemple : France (suite)

- Visseaux *et al.* JAC 2020
- 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 ?

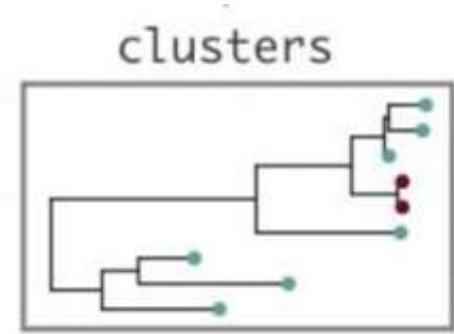
- Prévalence des mutations de résistance environ 10,8% (18,6% en incluant RPV et ETR) = stable en France et en Europe
- Quelques clusters de virus portants des mutations de résistance !
- Mais disparition du phénotype résistant dans le temps



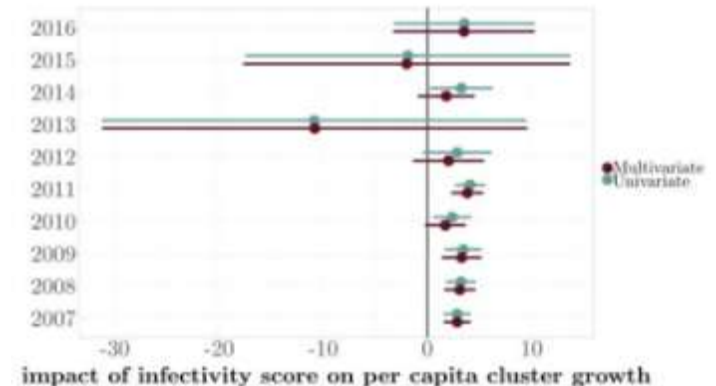
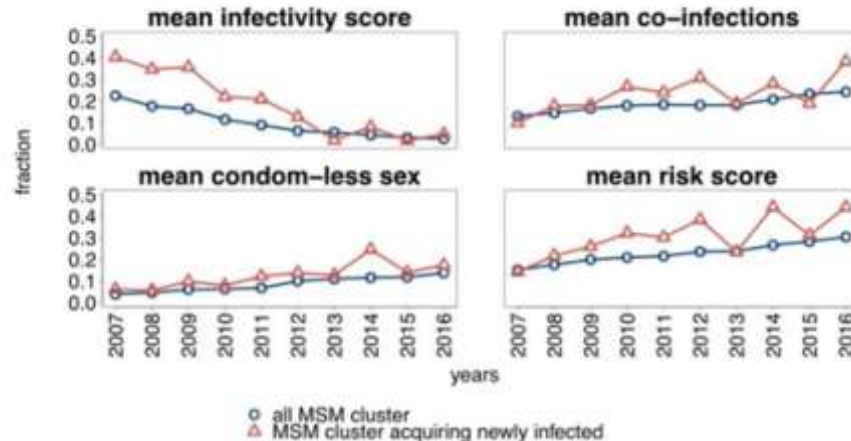
A.

- **Bachmann *et al.* CID 2020**

- 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) 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**



- **Wertheim *et al.* AIDS 2020**

- 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”

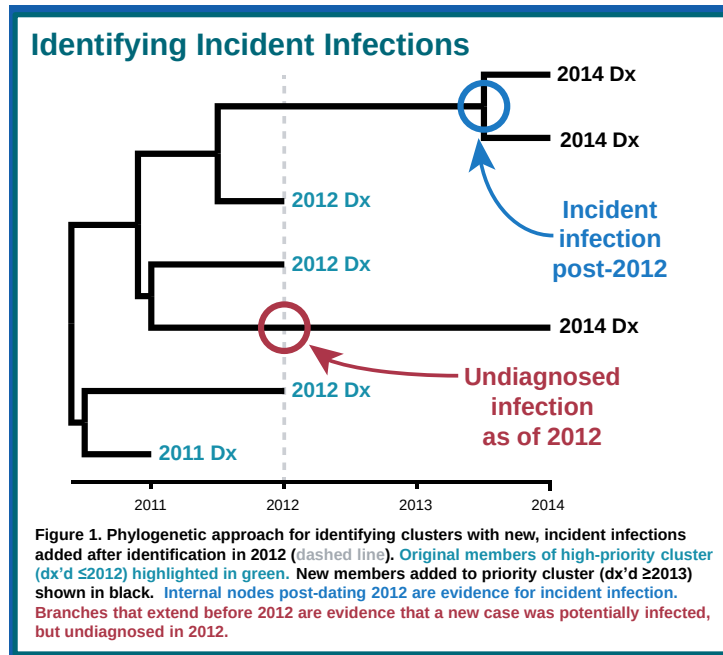


Table 1. Predictors of clusters with ≥ 1 incident infection between 2013–2017 in priority clusters in multivariate logistic regression model

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

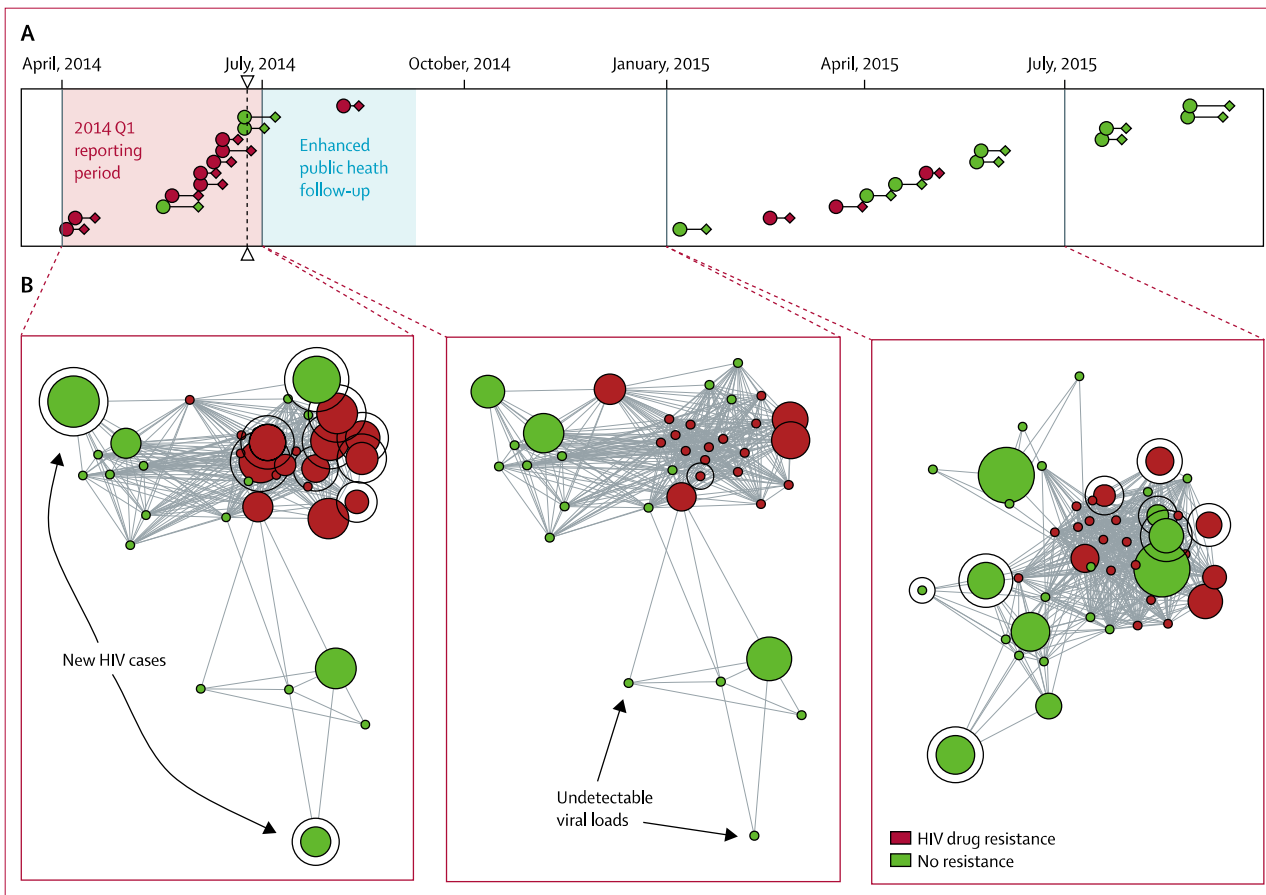
²Representing more than 50% of individuals in the cluster

- 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 ?

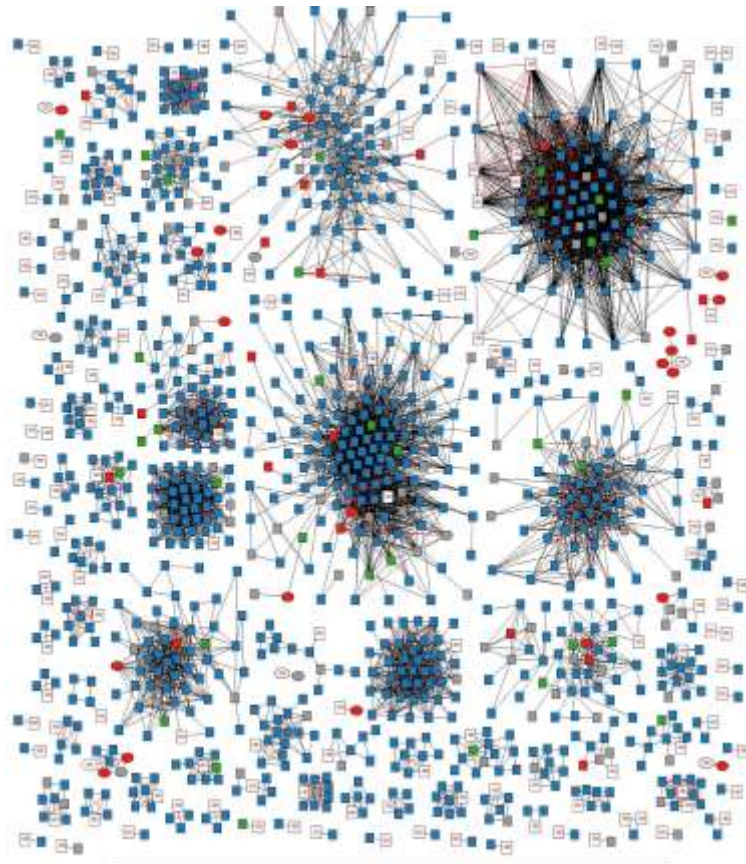
Exemple 6 : Near real-time monitoring of HIV transmission hotspots from routine HIV genotyping.

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



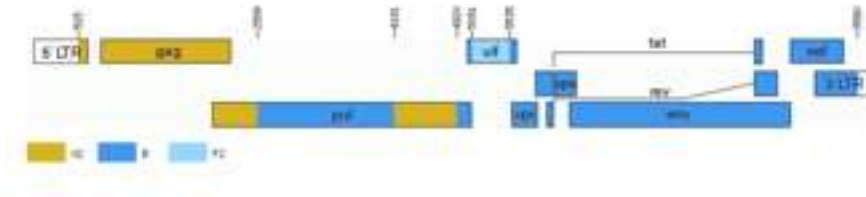
L. Taurian *et al.* abstract 860, CROI 2019

- 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

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

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

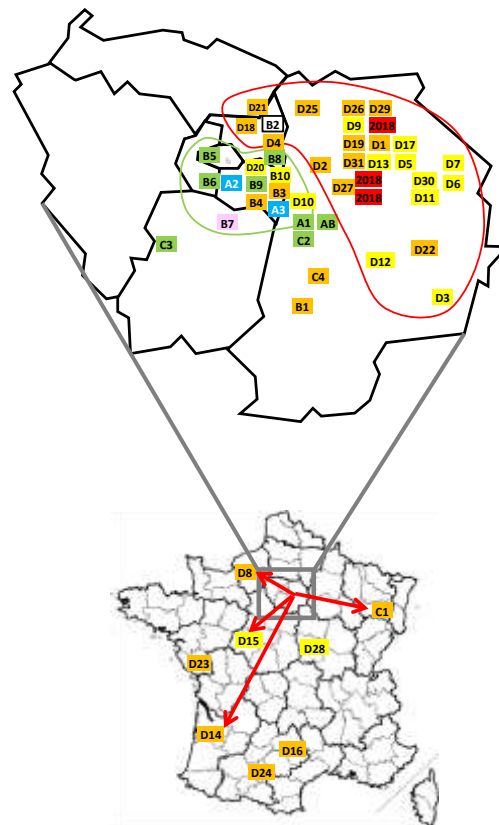
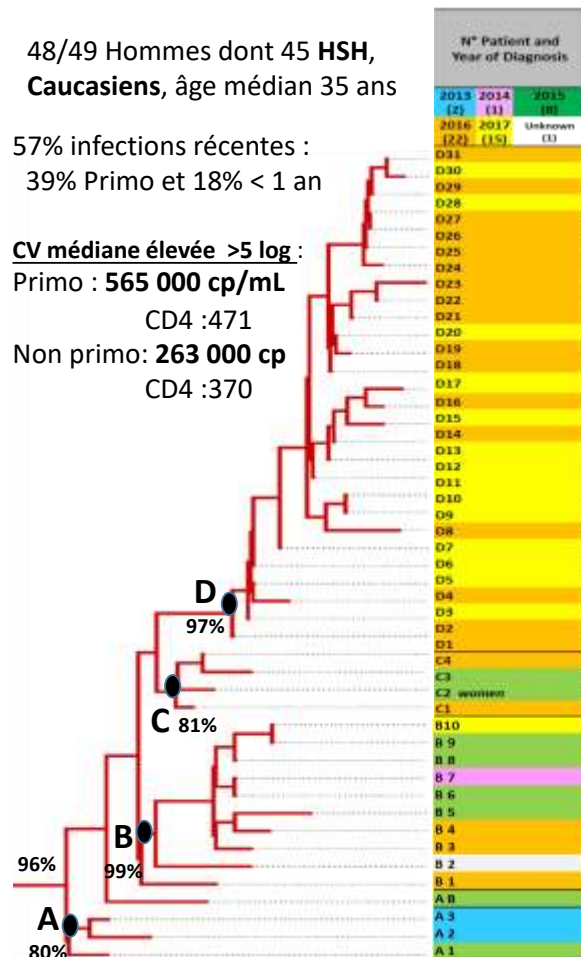
CV médiane élevée >5 log :

Primo : **565 000 cp/mL**

CD4 :471

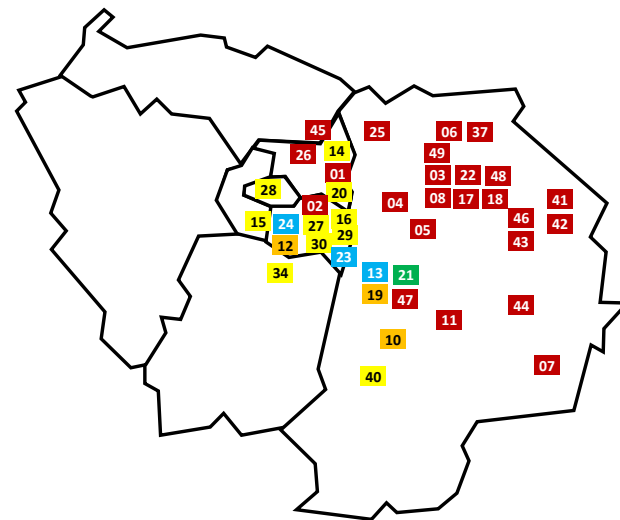
Non primo : **263 000 cp**

CD4 :370



Cas du « Cluster 94 » : bilan

- **Forte réplication même hors primo-infection**
- Après 1 an 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**



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



Merci de votre attention

