



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Emergence de virus mutants de l'hépatite B chez les patients infectés par le VIH et le VHB: quelles implications pour la santé publique ?

Karine Lacombe^{1,2,3}, Anders Boyd¹, Fabien Lavocat⁴, Joel Gozlan³, Patrick Mialhes⁵, Philippe Bonnard³, Caroline Lascoux-combe³, Guy Vernet⁶, Pierre-Marie Girard^{1,2,3}, Fabien Zoulim^{4,5}



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Déclaration de conflits d'intérêts : Karine LACOMBE

- Intervenant au titre d'orateur : laboratoires Gilead, BMS, Roche
- Intervenant au titre de consultant: laboratoires Gilead, BMS, Roche, Shering Plough, Tibotec



Montpellier

JNI

11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



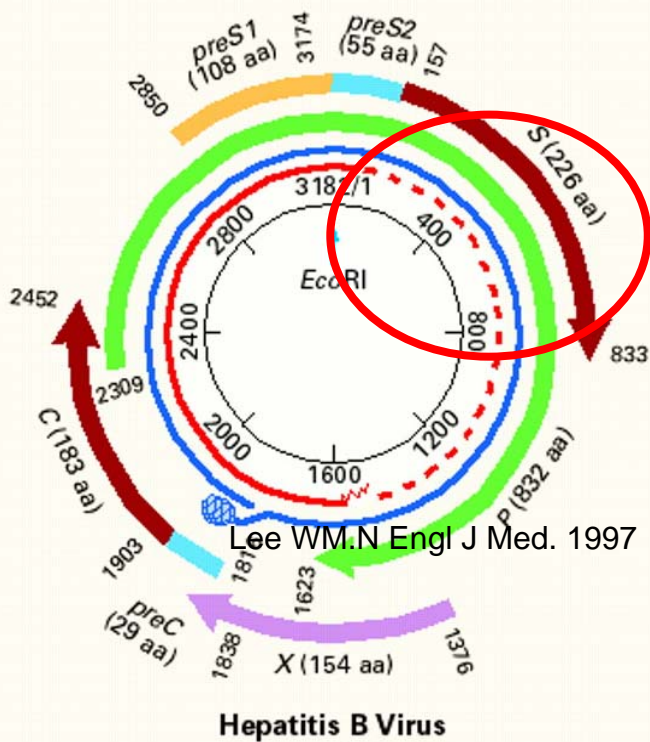
CONTEXTE (1)

- Co-infection VHB: 5 à 15% des patients infectés par le VIH à travers le monde¹
- 36% d'excès de risque de mortalité globale attribuable au VHB dans une cohorte de 12,382 patients co-infectés VIH-VHB d'origine Européenne²
- Utilisation très large depuis le début des années 1990 des analogues nucléos(t)idiques dans le contexte de la co-infection à cause de leur double activité anti-VIH et anti-VHB.
- Emergence fréquente de mutations sur le gène Pol par pression de sélection exercée par la lamivudine³ et l'adéfovir⁵, conférant une résistance aux analogues nucléos(t)idiques (baisse de sensibilité pour le tenofovir⁶)

¹ Alter M, J Hepatol 2006. ²Nikolopoulos GK, J Infect Dis 2009. ³Benhamou Y, Hepatol 1999. ⁴Lacombe K, AIDS 2007. ⁶Amini-Bavil-Olyae S, Hepatol 2009



CONTEXTE (2)



➤ Association de mutations du gène S avec mutations du gène Pol par superposition des deux cadres de lecture

➤ Production de souches mutantes S appelées ADAPVEMs (*Antiviral drug-associated potential vaccine escape mutants*) :

- **P120T/S** et **G145R/K/A**: baisse de l'antigénicité et de l'immunogénicité de L'AgHBs^{1,2}
- **E164D**, **W196S**, **I195M**: diminution de l'affinité entre l'AgHBs et anticorps antiHBs³
- association **E164D + I195M** (avec schéma de mutation LAM-R 173+180+204): infection expérimentale chez les chimpanzées⁴



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Objectifs

- **Objectif principal:**
 - Décrire la variabilité génétique du VHB chez les patients co-infectés VIH-VHB traités au cours du temps
- **Objectifs secondaires:**
 - Définir la prévalence et l'incidence des mutations des gènes Pol et S gene mutations au cours de 3 ans de suivi
 - Caractérisation de l'émergence de mutations associées aux traitements (lamivudine, adefovir, tenofovir)
 - Analyse des facteurs de risque d'acquisition de mutations du gène S



Montpellier

JN11

11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Patients et Méthodes

- **Schéma d'étude:** cohorte prospective multicentrique avec 3 ans de suivi¹
- **Critères d'inclusion:**
 - Sérologie VIH positive (ELISA et WB)
 - Ag HBs positif répété à 6 mois d'intervalle
 - Consentement écrit
 - ADN-VHB positif à au moins un point du suivi
- **Méthodes moléculaires:**
 - Charge virale VHB : PCR Taqman temps réel (Roche Dg), limite de détection: 12 IU/ml
 - Génotypes, mutations sur gènes Pol et S: puces à ADN après amplification du génome entier par PCR deux temps² chez les patients avec ADN-VHB > 194UI/mL.
- **Statistiques:** analyse des facteurs de risque de la présence de mutations S par régression logistique

¹Lacombe K, AIDS 2006. ²Tran N, J Clin Microbiol. 2006



Montpellier

JN1

11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Résultats (1): population d'étude

Variables	n = 221
Durée VIH, ans <i>my</i> (SD)	9.5 (5.3)
Pre-traitement avec LAM <i>n</i> (%)	185 (83.7)
Co-traitement avec LAM <i>n</i> (%)	142 (64.3)
CD4+ /mm ³ <i>med</i> (IQR)	437 (278)
HIV-RNA, cps/mL <i>med</i> (25th-75th %-tile)	76 (50-10,100)
HIV-RNA <50 cps/mL <i>n</i> (%) <i>n</i> =136	97 (50.0)
HBV-DNA, UI/mL <i>med</i> (25th-75th %-tile)	25,095 (461-3,802,281)
HBV-DNA <60UI/mL <i>n</i> (%)	14 (6.5)
ALT, UI/mL <i>my</i> (SD)	70 (81)
AST, UI/mL <i>my</i> (SD)	52 (38)
HBe Ag <i>n</i> (%)	151 (68.3)
mutations PreC (W28) <i>n</i> (%)	47 (29.2)
Genotypes A/D/E/G/mix ADEG <i>n</i> (%)	133 (60.2)/20 (9.1)/25(11.3)/27 (12.2)/9(4.1)



Montpellier

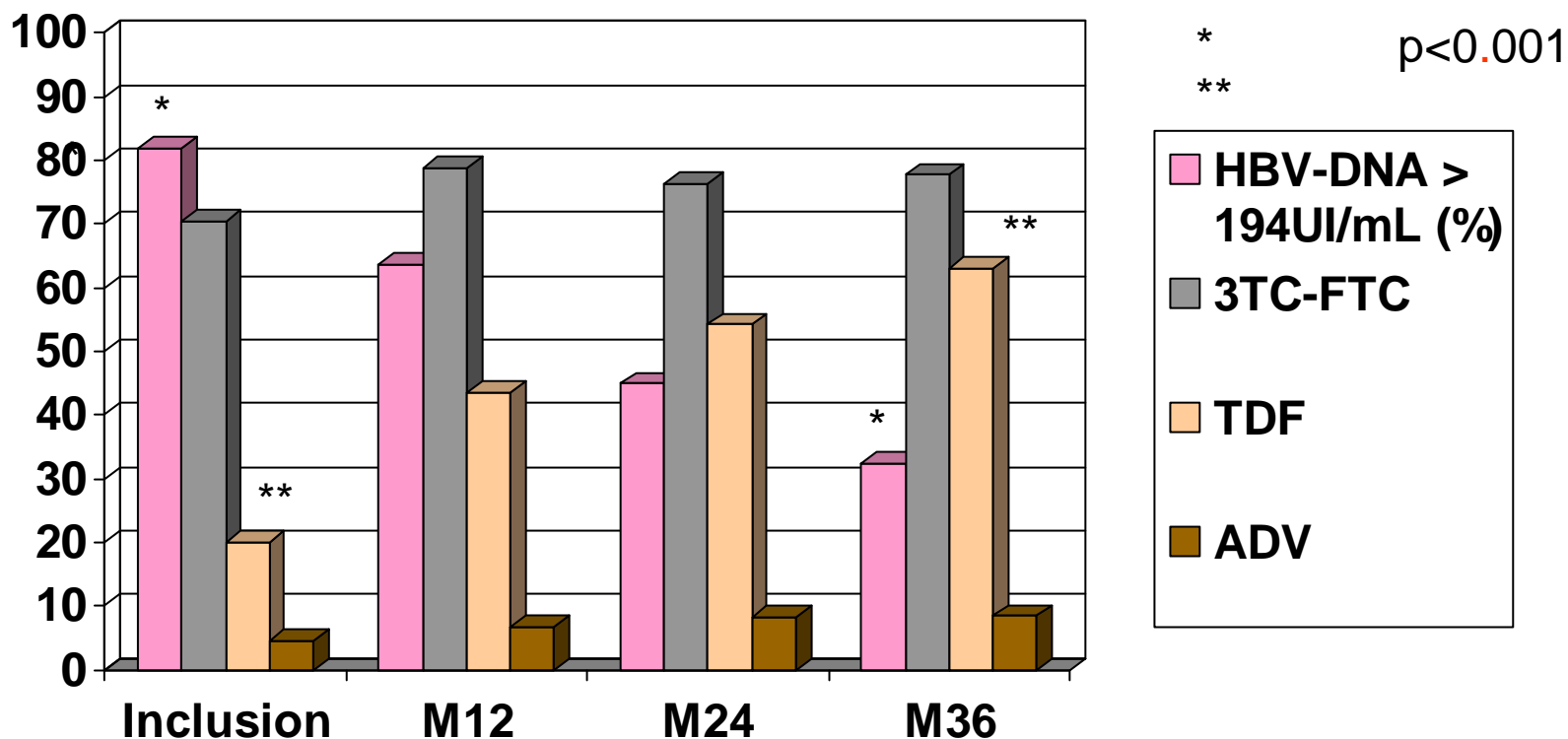
JN11
11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Résultats (2): HBV-DNA

Figure. Détection de l'ADN-VHB et traitement antiVHB au cours du suivi





Montpellier

JNI 11^{es} Journées Nationales d'Infectiologie

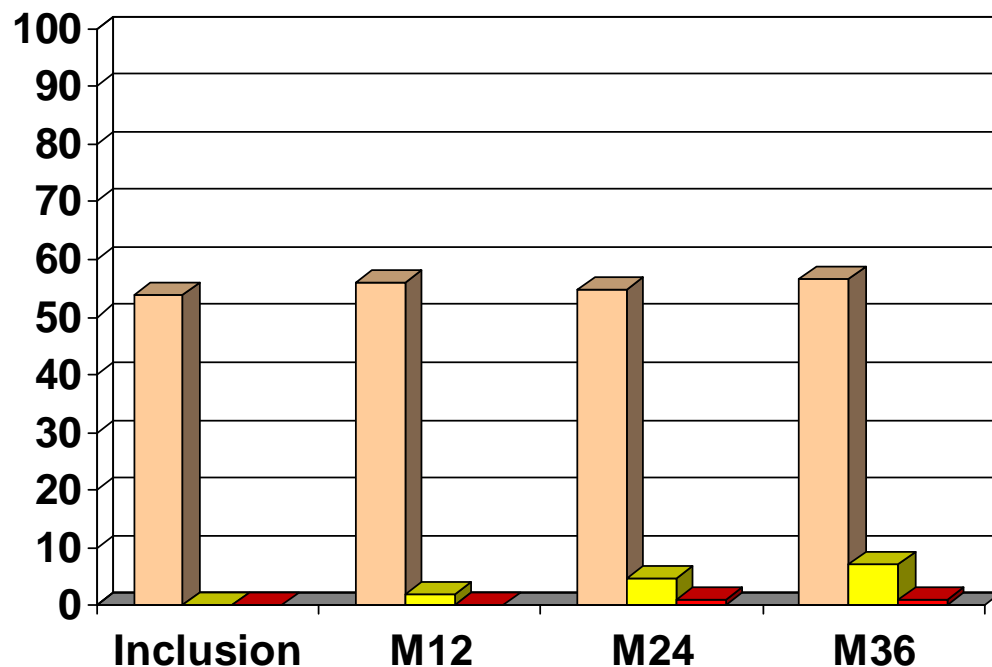
Du mercredi 9 au vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Résultats (3): mutations du gène Pol

Figure. Incidence des mutations du gène Pol au cours du temps



- 1 patient avec mutation A194T après 6 mois de traitement par TDF
- HBV-DNA < 60 UI/mL à M12 et restant indétectable à 5 ans de suivi^{1,2}
- 1 patient avec mutation N236T après 6 mois de traitement par ADV
- HBV-DNA < 60 UI/mL après 5 mois de traitement par TDF

■ V173L, M180L, M204I
■ A181 + N236
■ A194T

¹Sheldon J, et al. Antivir Ther 2005. ²Amini-Bavil-Olyaei, Hepatol 2009



Montpellier

JNI 11^{es} Journées Nationales d'Infectiologie

Du mercredi 9 au vendredi 11 juin 2010

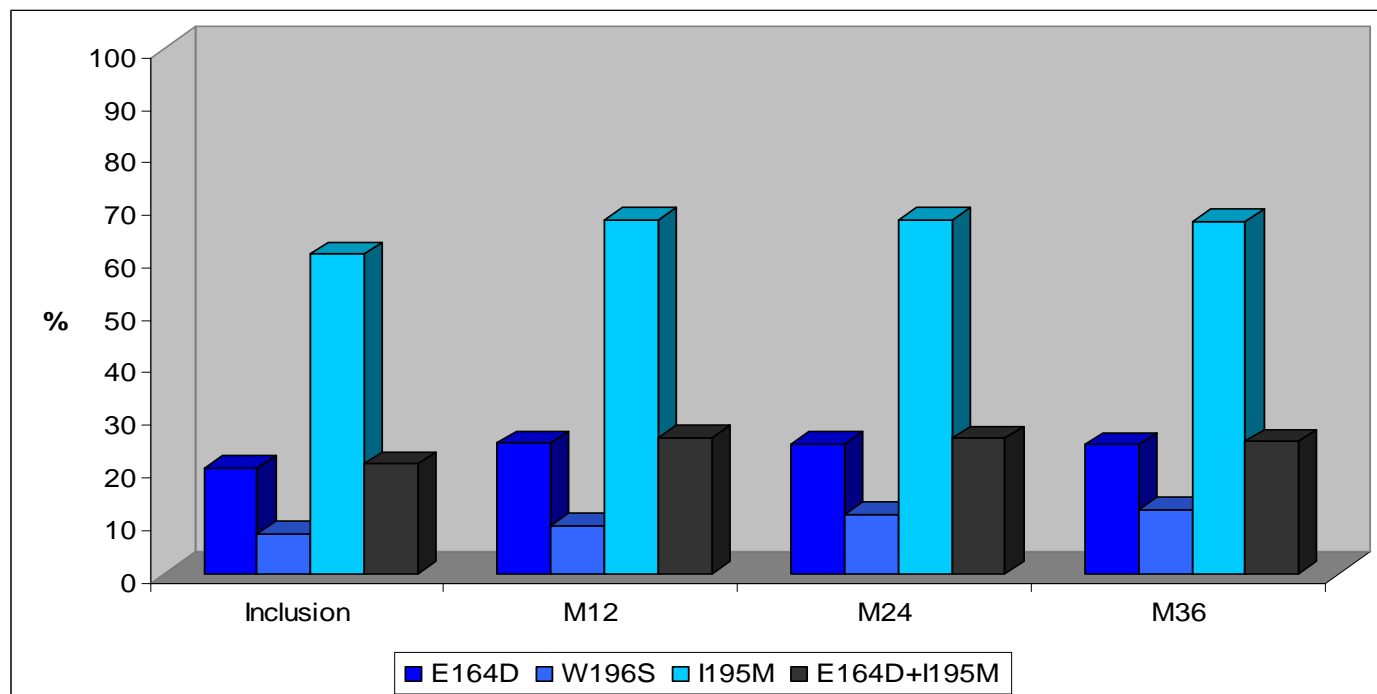
Corum - Montpellier



Résultats (4): mutations du gène S

E164D, W196S, I195M

- associées aux mutations du gène Pol en position 173, 181, 204



Incidence (E164D+I195M) = 1.8 / 100 p-a



Montpellier

JN11 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Résultats (5)

**Table: facteurs de risque d'émergence des mutations E164D + I195M
mutations en fin de suivi**

<i>N=202 (37 cas prévalents et 9 cas incidents)</i>					
	naOR	95%CI	aOR*	95%CI	p
Durée d'infection VIH (an)	1.07	1.00-1.15	0.98	0.88-1.09	0.7
Durée d'ARV (an)	1.21	1.09-1.35	1.16	1.00-1.34	0.05
Durée de lamivudine (an)	1.12	1.01-1.24	1.01	1.00-1.02	0.05
Durée d'adéfovir (an)	1.75	1.19-2.57	1.04	1.00-1.08	0.03
Durée de ténofovir (an)	1.20	0.93-1.55	-	-	-
Présence d'AgHBe	2.71	1.26-5.85	2.91	0.62-13.57	0.2
Présence du génotype G	2.35	0.95-5.82	-	-	-

*Ajusté sur: sexe, age, sida, taux CD4, HIV-RNA, HBV-DNA, ARV



Montpellier

JNI 11^{es} Journées Nationales d'Infectiologie

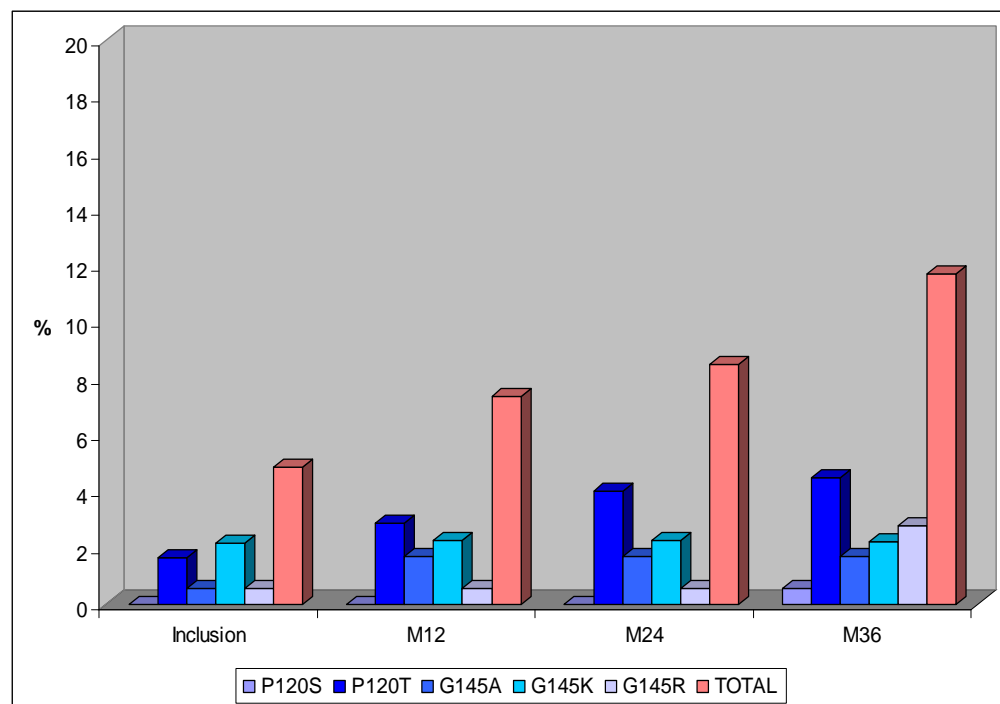
Du mercredi 9 au vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Résultats (6): mutations du gène S

Figure. Incidence des mutations P120 / G145 au cours du temps



P120, G145

- Associées aux mutations Pol en position 128, 153
- Représentent une tentative d'échappement au contrôle immunitaire (induit par le vaccin ou les Ig antiVHB)

Incidence (120, 145) = 2.1% p-a



Montpellier

JN11 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Résultats (7)

Table: facteurs de risque d'émergence des mutations P120 + G145 enfin de suivi

N=215 (9 cas prévalents et 10 cas incidents)

	naOR	95%CI	adjOR*	95%CI	P
Age (an)	1.06	1.01-1.12	1.07	1.00-1.14	0.04
Nés en zone >2%	2.75	1.00-7.58	4.46	0.69-28.83	0.1
Durée d'ARV (an)	1.18	1.02-1.35	1.14	0.94-1.38	0.2
Durée de lamivudine (an)	1.11	0.95-1.28	-	-	-
Durée d'adéfovir (an)	2.78	1.41-5.47	1.12	1.04-1.20	0.002
Durée de ténofovir (an)	2.11	1.34-3.31	1.07	1.02-1.12	0.006
Présence du génotype E	3.60	1.16-11.21	4.02	0.57-28.56	0.3

*Ajusté sur sexe, âge, sida, taux CD4, HIV-RNA, HBV-DNA, ARV, Ag HBe



Montpellier

JNI

11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Discussion (1): conclusions générales

- Incidence faible de mutations sur gène pol du VHB avec les nouveaux analogues nucléotidiques
- Emergence progressive et régulière dans le temps de souches mutantes dites "ADAPVEM"
- 1^{ère} étude longitudinale faisant état de taux d'incidence des mutations S
 - À ce jour, données uniquement transversales^{1,2}
- Facteurs de risque prépondérants d'émergence de mutants S = exposition aux analogues nucléos(t)idiques



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Discussion (2): quels enjeux ?

- **Dépistage souches mutantes S ?**
 - Ex: 1 patient d'une cohorte de donneurs pour transplantation de rein à la source de la contamination d'un transplanté (mutation E164D associée à mutations position 112 et 124)¹
 - Ex: 23% d'une cohorte de patients VIH+ d'Afrique du Sud avec AgHBs neg / HBV-DNA + avec test Elecsys Roche²
- Quid de la qualité du dépistage ? Faut-il adapter les tests ELISA actuels ?**



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Discussion (3): quels enjeux ?

- **Infectiosité des souches E164D+I195M?**
 - Émergent sous traitement par lamivudine ou entécavir (173, 180, 204)
 - Responsables d'une baisse d'affinité des Ac antiHBs pour l'AgHBs¹ (tout comme les mutants W196S)
 - Infections rapportées surtout chez l'enfant après vaccination post natale
 - 1^{ère} étude expérimentale chez le chimpanzé vacciné ayant prouvé le caractère infectieux, donc transmissible de ces souches²

➔ **Quid de l'utilisation à grande échelle de la lamivudine (contexte VIH pays du Sud...) ?**



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Discussion (4): quels enjeux ?

- **Impact des souches P120 / G145?**

- Sélectionnées principalement à ce jour par pression de sélection exercée par l'hôte suite aux perfusions d'immunoglobulines antiHBs (post-expo, enfants, transplantés hépatiques)
- S'accompagnent d'une baisse de l'antigénicité et immunogénicité des souches mutées

→ **Quid du lien entre émergence des souches mutantes S P120 / G145 et exposition au TDF ? (contexte VIH pays du Sud et problème de monitoring viro...)** ?



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Discussion (5): quels enjeux ?

- **Association mutations S et CHC?**
 - Lai MW (Antivir Ther 2009): sélection de mutations préS/S par la lamivudine (type L21, W126, W172) → pouvoir de transactiver des oncogènes promoteurs impliqués dans le CHC chez la souris

→ **Quid chez les patients VIH-VHB dont les facteurs de risque de CHC se surajoutent ?**



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Discussion (6): quels enjeux ?

- **Variabilité VHB et immunodépression?**

- V. Svicher (CROI 2009):

- Corrélation positive entre degré de variabilité génétique de la RT et de l'AgHBs et degré d'immunodépression (en particulier si $CD4+ > 600$)
- Mutations spécifiques sur le déterminant a de l'AgHBs chez mono-infectés VHB et co-infectés VIH-VHB avec $T4 > 600 =$ « vaccine escape mutants »
- Variabilité génétique du VHB très faible si $CD4 < 200$

→ **Quid du traitement par ARV en zones de forte endémie VIH-VHB, sans dépistage du VHB, avec restauration immunitaire sous ARV ?**



Montpellier

JNI

11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Conclusion (1)

- **Contexte cohorte VIH-VHB Paris / Lyon:**
 - Détermination de l'incidence des mutations S
 - Mise en évidence des déterminants de l'émergence des souches mutantes S
- **Mais plusieurs limites :**
 - Patients très pré-traités par lamivudine donc pas de connaissance du génome VHB avant traitement
 - Pas d'estimation possible de la durée d'infection par le VHB
 - Pas assez d'hétérogénéité dans les niveaux d'immunodépression



Montpellier

JN11 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Conclusion (2)

→ Étude VarBvA (Abidjan, Côte d'Ivoire)

- Impact des antirétroviraux sur la variabilité génétique du VHB chez les patients co-infectés VIH-VHB des essais Trivacan et Temprano
- 250 Patients en 4 groupes
 - Pas de traitement
 - Traitement par lamivudine en continu
 - Traitement par lamivudine en séquentiel
 - Traitement par ténofovir / emtricitabine



Montpellier

JNI 11^{es} Journées Nationales d'Infectiologie

Du mercredi 9 au vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Patients in the French HIV-HBV Cohort

Hospital Saint-Antoine, Paris:

N. Algans	F. Lallemand
M. Atlou	B. Lefebvre
C. Bessette	C. Lupin
H. Bideault	V. Massari
D. Binet	C. Masseguin
D. Bollens	O. Massot
E. Bui	J. L. Meynard
F. Cao	M. C. Meyohas
A. Charrois	R. Mouchotte
N. Desplanque	L. Morand-Joubert
G. Epinette	M. Sebire
L. Fonquernie	L. Serfaty
J. Guéchet	P. Tangre
N. Harchi	J. Tredup
J. L. Lagneau	D. Wendum

Hospital Saint-Louis, Paris:

P. Bertheau	C. Pintado
N. de Castro	D. Ponscarne
N. C. de Verdière	A. Raschline
J. Delgado	C. Scieux
S. Ferret	M. E. Schlageter
S. Fournier	D. Séréni
I. François	O. Tauléra
A. Furco	M. Tourneur
A. Janin	F. Vincent
M. Lafaurie	
M. Lagrange	
S. Neuville	
P. Palmer	
J. Pavier	

Hospital Tenon, Paris:

X. Amiot	Ph. Mariot
A. Baakili	R. Missonnier
F. Bani-Sadr	C. Le Pendeven
P. Callard	G. Pialoux
B. Cardon	C. Poirot
E. Chakvetadze	W. Rozenbaum
B. Fouqueray	L. Slama
S. Gharakhanian	M. P. Treilhou
J. D. Grange	J. P. Vincensini
J. B. Guiard-Schmid	F. Zatlá
B. Hadacek	C. Zurita
M. G. Lebrette	

Hospital Hôtel-Dieu, Lyon:

C. Augustin-Normand
F. Bailly
I. Bordes
C. Brochier
M. Chevallier
L. Cotte
V. Guéripel
B. Lebouche
M. Maynard-Muet
I. Schlienger
V. Thoirain
A. M. Trabaud
C. Trepo
A. Ollivet
C. Durrafour
F. Lavocat

Laboratoire du Chemin-Vert:

G. Kreplak
R. Legouge

Inserm U707:

G. Pannetier
F. Carrat

Sponsored by IMEA
(Institut de Médecine et d'Épidémiologie Appliquée)



Special grant from GILEAD Sciences



anRS

Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales



Hôpitaux de Lyon

Inserm

Institut national de la santé et de la recherche médicale

