IST05

Cluster d'hépatites aiguës B chez des HSH

R.Rouget[1], V.Leducq[1], S.Maylin[2], J.Gozlan[3], V.Thibault[4], M-A.Valantin[5], S.Mercier-Delarue[2], A.Faycal[5], N.Valin[6], M.Wirden[1], T.Cocherie[1], S.Akhavan[1], A-M.Roque-Afonso[7], S.Sayon[1], S.Chevaliez[8], T.Bouille[1], A.Fauchois[1], V.Calvez[1], A-G.Marcelin[1], K.Lacombe[6], C.Delaugerre[2], V.Pourcher[5], V.Manda[9], S.Seang[5], E.Todesco[1]

1.Sorbonne University, INSERM, Sorbonne Public Health Institute, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Pitié-Salpêtrière Hospital, Virology Department, F-75013 Paris, France. 2.Paris Cité University, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Saint-Louis Hospital, Virology Department, INSERM, U1342, F-75010, Paris, France. 3.Sorbonne University, INSERM, Sorbonne Public Health Institute, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Saint-Antoine Hospital, Virology Department, F-75012, Paris, France. 4.Virology Department, Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset, UMR_S 1085, Rennes, France. 5.Sorbonne University, INSERM, Sorbonne Public Health Institute, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Department of Infectious Diseases, F-75013 Paris, France. 6.Sorbonne University, INSERM, Sorbonne Public Health Institute, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Saint-Antoine Hospital, Department of Infectious Diseases, F-75011, Paris, France. 7.Paris-Saclay University, French National Reference Center for Hepatitis A, Virology Laboratory, Paul Brousse Hospital, AP-HP, 94804 Villejuif, France. 8.French National Reference Center for Hepatitis B, C and delta Viruses, Department of Virology, Henri Mondor Hospital, INSERM U955, Créteil, France. 9.Paris Cité University, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Department of Infectious Diseases, Saint-Louis Hospital, Lariboisière Hospital, INSERM U1342, F-75010, Paris, France.

Contexte et objectifs

Allègement thérapeutique

✓Amélioration de la qualité de vie
✓Effets indésirables et toxicité médicamenteuse

PvVIH | Future PrEP

➢Retrait du ténofovir ou des molécules actives sur le VHB

➢Long-acting sans XTC/TXF (non actives sur le VHB)

Risques
Réactivation du VHB (patients co-infectés)
Acquisition du VHB (patients non-répondeurs au vaccin)

Identification de cas d'hépatite aiguë B chez des individus exposés

Objectif: comprendre la circulation et les dynamiques de transmission du virus au sein de cette population

Matériel et méthodes

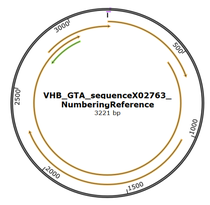
Observation de cas similaires

Alerte adressée au réseau national des virologues ANRS

1 en Bretagne



4 centres en region Parisienne



Amplification du génome entier en un seul fragment



Séquençage NGS (Oxford Nanopore Technologies)



Analyse bio-informatique des séquences

1. **Arbre phylogénétique:** méthode du maximum de vraisemblance (modèle de Tamura-Nei), basée sur l'alignement des génomes complets du VHB (1000 bootstraps)
2. **Analyse des haplotypes viraux:** prise en compte des sous-populations majoritaires et minoritaires intra-patient selon la distance génétique, la spécificité et la fréquence, pour une représentation en réseau

Résultats

Description de la population étudiée

16 hommes, **14** HSH

Age médian: **35 ans**

4 usagers de la PrEP (3 à la demande; 1 continue)



9 personnes vaccinées VHB

6 PvVIH

Prise de risques sexuels

6 patients >10UI/l

Nadir médian de CD4
463 cellules/mm³ (IQR:370-602;n=4)

Nombre médian de CD4 au moment de l'infection aiguë VHB
370 cellules/mm³ (IQR:708-987,n=6)

Charge virale VIH médiane au moment de l'infection aiguë VHB
<20 copies/ml (IQR:<20-31,n=6)

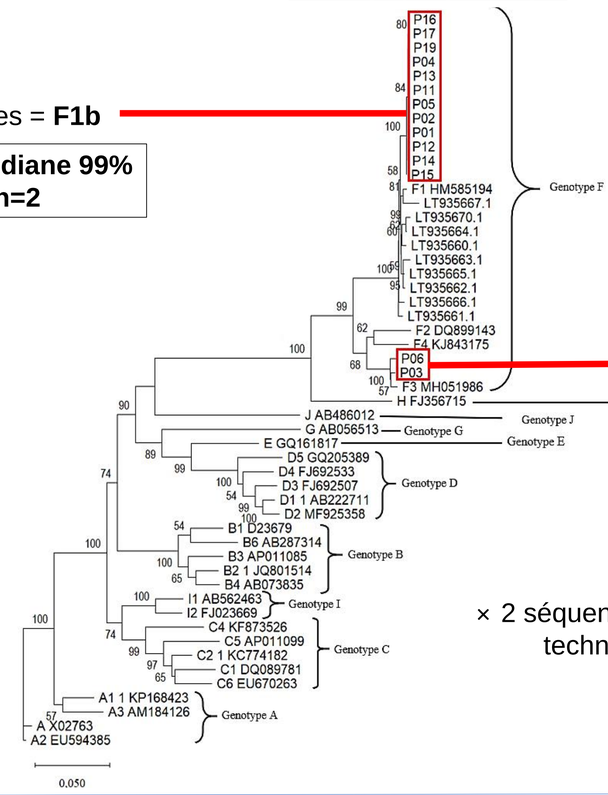
Temps d'allègement médian
13 mois (n=5)

Médiane 21UI/l
IQR: 12-51

Arbre phylogénétique

12 séquences = **F1b**

Homologie **médiane 99%**
100% n=2

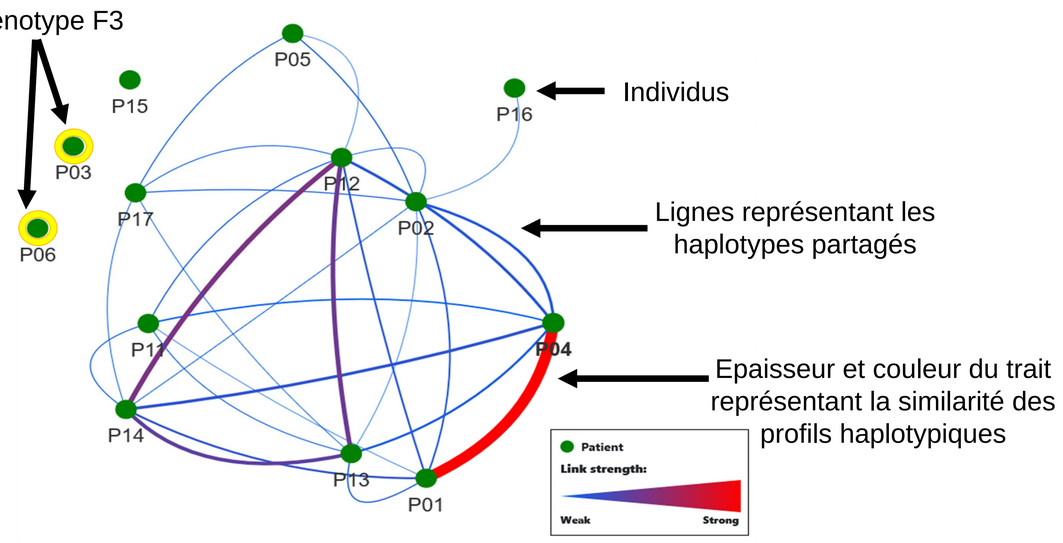


2 séquences = **F3**

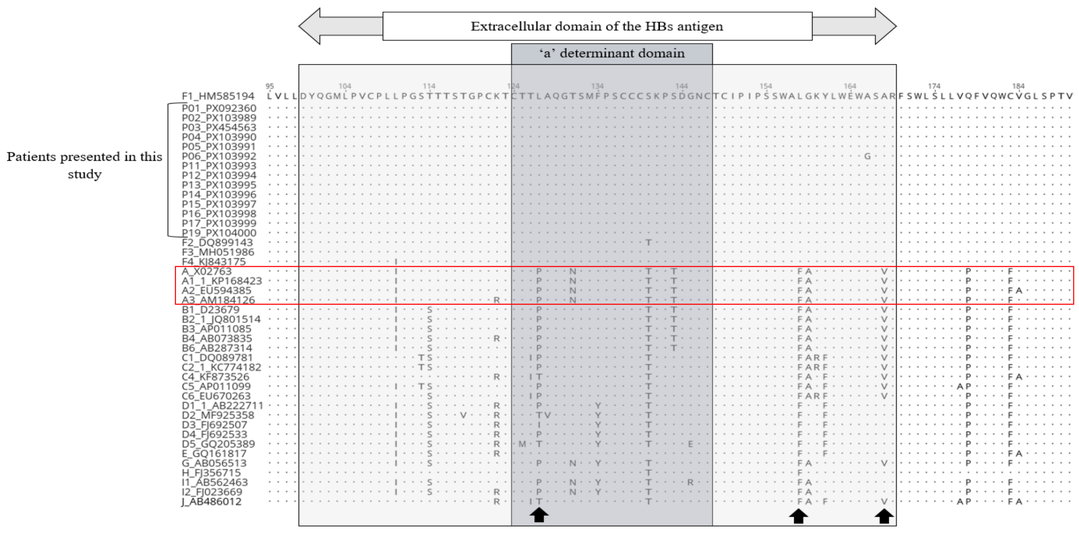
Homologie **98%**

× 2 séquences obtenues avec la technologie Sanger = **F**

Représentation en réseau des Haplotypes viraux



Alignement protéique d'une fraction de l'Ag HBs des séquences étudiées selon les génotypes du VHB



Absence de mutation d'échappement immunitaire

Conclusion et discussion

- **Cluster de transmission du VHB de génotype F1b** (Analyses phylogénétiques/haplotypiques)
  - ➢ Génotype rare en Europe, endémique d'Amérique Latine/Alaska
  - ➢ Cluster de transmission **VHB génotype F1 identifié en Italie** en 2015(1)
  - ➢ Génotype F **responsable de carcinome hépatocellulaire plus précoce en Alaska**(2)
- PVVIH: profil immunologique favorable mais **absence de molécules actives sur le VHB**
- Taux d'anticorps anti-HBs compris entre 11 et 99 IU/L suite à la vaccination anti-VHB
  - ➢ **Aucun échec vaccinal** rapporté dans les zones de circulation du génotype F
- **Aucune mutation** associée à un échappement immunitaire identifiée
  - ➢ Polymorphisme significatif à trois positions (⬆) entre le génotype F1 et le génotype A2 (vaccin)
  - ➢ Etudes complémentaires de séroneutralisation et de structure de l'antigène nécessaires

Risque d'infection par le VHB dans le contexte d'allègement thérapeutique chez les PVVIH, les usagers de la PrEP ou chez les individus qui répondent mal à la vaccination

L'utilisation généralisée des traitements antirétroviraux et de la PrEP sans TXF/XTC ne freinera pas la transmission du VHB au sein des populations à risque, tant dans les zones endémiques que non endémiques

Contacts
remi.rouget@aphp.fr; eve.todesco@aphp.fr

Cette étude a bénéficié du soutien de l'ANRS Maladies infectieuses émergentes

(1) Pollicita M, Alteri C, Bellocchi MC, Armenia D, Carioti L, Salpini R, et al. A recent epidemiological cluster of acute hepatitis B genotype F1b infection in a restricted geographical area of Italy. Clin Microbiol Infect. 2015 Dec 1;21(12):1124.e1-1124.e4. doi:10.1016/j.cmi.2015.07.022
(2) Ching LK, Gounder PP, Bulkow L, Spradling PR, Bruce M, Negus S, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma According to Hepatitis B Virus Genotype in Alaska Native People. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver. 2016 Oct;36(10):1507–15. doi:10.1111/liv.13129 PubMed PMID: 27009849; PubMed Central PMCID: PMC5021564