



HAL
open science

Intérêt de l'analyse moléculaire en cluster phylogénétique des personnes vivant avec le VIH pour la lutte contre l'épidémie cachée

Émilie Cellamen

► **To cite this version:**

Émilie Cellamen. Intérêt de l'analyse moléculaire en cluster phylogénétique des personnes vivant avec le VIH pour la lutte contre l'épidémie cachée. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04792834

HAL Id: dumas-04792834

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04792834v1>

Submitted on 20 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE SANTE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2024

**THESE POUR LE DOCTORAT EN
MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

CELLAMEN Emilie

NEE LE 24/07/1996 A MONT-SAINT-AIGNAN

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11 OCTOBRE 2024

Intérêt de l'analyse moléculaire en cluster phylogénétique des personnes vivant avec le VIH
pour la lutte contre l'épidémie cachée

PRESIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur Jean-Christophe PLANTIER

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Manuel ETIENNE

MEMBRES DU JURY :

Docteur Kévin ALEXANDRE

Docteur Alice MOISAN

Docteur Guillemette UNAL, PhD

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023 - 2024

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---------------------------------------|-------|---|
| Mme Najate ACHAMRAH | HCN | Nutrition |
| Mr Frédéric ANSELME | HCN | Cardiologie |
| Mme Gisèle APTER | Havre | Pédopsychiatrie |
| Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR | HCN | Chirurgie plastique |
| Mr Jean-Marc BASTE | HCN | Chirurgie Thoracique |
| Mr Fabrice BAUER | HCN | Cardiologie |
| Mme Soumeya BEKRI | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Ygal BENHAMOU | HCN | Médecine interne |
| Mr Jacques BENICHOU | HCN | Bio statistiques et informatique médicale |
| Mr Emmanuel BESNIER | HCN | Anesthésiologie - Réanimation |
| Mr Olivier BOYER | UFR | Immunologie |
| Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS | HCN | Chirurgie Digestive |
| Mme Sophie CANDON | HCN | Immunologie |
| Mr François CARON | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Philippe CHASSAGNE | HCN | Médecine interne (gériatrie) |
| Mr Thomas CLAVIER | HCN | Anesthésie-Réanimation |
| Mr Florian CLATOT | CB | Cancérologie – Radiothérapie |

| | | |
|--|-------|--|
| Mr Moïse COEFFIER | HCN | Nutrition |
| Mr Vincent COMPERE | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mr Jean-Nicolas CORNU | HCN | Urologie |
| Mr Antoine CUVELIER | HB | Pneumologie |
| Mr Jean-Nicolas DACHER | HCN | Radiologie et imagerie médicale |
| Mr Stéfan DARMONI | HCN | Informatique médicale et techniques de communication |
| Mr Pierre DECHELOTTE | HCN | Nutrition |
| Mme Sophie DENEUVE | HCN | ORL |
| Mr Stéphane DERREY | HCN | Neurochirurgie |
| Mr Frédéric DI FIORE | CHB | Cancérologie |
| Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>) | HCN | Chirurgie Cardio Vasculaire |
| Mr Franck DUJARDIN | HCN | Chirurgie orthopédique - Traumatologique |
| Mr Fabrice DUPARC | HCN | Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mr Eric DURAND | HCN | Cardiologie |
| Mme Hélène ELTCHANINOFF | HCN | Cardiologie |
| Mr Manuel ETIENNE | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Jean François GEHANNO | HCN | Médecine et santé au travail |
| Mr Emmanuel GERARDIN | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Priscille GERARDIN | HCN | Pédopsychiatrie |
| M. Guillaume GOURCEROL | HCN | Physiologie |
| Mr Dominique GUERROT | HCN | Néphrologie |
| Mme Julie GUEUDRY | HCN | Ophthalmologie |
| Mr Olivier GUILLIN | HCN | Psychiatrie Adultes |
| Mr Florian GUISIER | HCN | Pneumologie |
| Mr Claude HOUDAYER | HCN | Génétique |
| Mr Vivien HEBERT | HCN | Dermatologie |
| Mr Fabrice JARDIN | CHB | Hématologie |
| Mr Luc-Marie JOLY | HCN | Médecine d'urgence |
| Mr Pascal JOLY | HCN | Dermato – Vénérologie |
| Mme Bouchra LAMIA | Havre | Pneumologie |
| Mr Hervé LEFEBVRE | HB | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Mr Thierry LEQUERRE | HCN | Rhumatologie |
| Mme Anne-Marie LEROI | HCN | Physiologie |
| Mr Hervé LEVESQUE | HCN | Médecine interne |

| | | |
|--|-----|---|
| Mme Agnès LIARD-ZMUDA | HCN | Chirurgie Infantile |
| Mr Pierre Yves LITZLER | HCN | Chirurgie cardiaque |
| M. David MALTETE | HCN | Neurologie |
| M. Florent MARGUET | HCN | Histologie |
| Mr Christophe MARGUET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Isabelle MARIE | HCN | Médecine interne |
| Mr Jean-Paul MARIE | HCN | Oto-rhino-laryngologie |
| Mr Stéphane MARRET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Véronique MERLE (<i>disponibilité</i>) | HCN | Epidémiologie |
| Mr Pierre MICHEL | HCN | Hépto-gastro-entérologie |
| M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>) | HCN | Réanimation Médicale |
| Mr Marc MURAINÉ | HCN | Ophtalmologie |
| Mr Gaël NICOLAS | UFR | Génétique |
| Mr Mourad OULD SLIMANE | HCN | Chirurgie Orthopédique |
| Mr Christian PFISTER | HCN | Urologie |
| Mr Jean-Christophe PLANTIER | HCN | Bactériologie - Virologie |
| Mr Didier PLISSONNIER | HCN | Chirurgie vasculaire |
| Mr Gaëtan PREVOST | HCN | Endocrinologie |
| Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>) | HCN | Réanimation médicale - Médecine d'urgence |
| Mr Vincent RICHARD | UFR | Pharmacologie |
| Mme Nathalie RIVES | HCN | Biologie du développement et de la reproduction |
| Mr Frédéric ROCA | HCN | Médecine Gériatrique |
| Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>) | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Jean-Christophe SABOURIN | HCN | Anatomie – Pathologie |
| Mr Mathieu SALAUN | HCN | Pneumologie |
| Mr Guillaume SAVOYE | HCN | Hépto-gastro-entérologie |
| Mme Céline SAVOYE-COLLET | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Pascale SCHNEIDER | HCN | Pédiatrie |
| Mr Lilian SCHWARZ | HCN | Chirurgie Viscérale et Digestive |
| Mme Fabienne TAMION | HCN | Réanimation médicale |
| Mr Luc THIBERVILLE | HCN | Pneumologie |
| Mr Sébastien THUREAU | CB | Radiothérapie |
| M. Gilles TOURNEL | HCN | Médecine Légale |
| Mr Olivier TROST | HCN | Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale |

| | | |
|-------------------------------|--------------|--|
| Mr Jean-Jacques TUECH | HCN | Chirurgie digestive |
| Mr Benoît VEBER | HCN | Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale |
| Mr Pierre VERA | CHB | Biophysique et traitement de l'image |
| Mr Eric VERIN | Les Herbiers | Médecine Physique et de Réadaptation |
| Mr Eric VERSPYCK | HCN | Gynécologie obstétrique |
| Mr Olivier VITTECOQ | HCN | Rhumatologie |
| Mr David WALLON | HCN | Neurologie |
| Mme Marie-Laure WELTER | HCN | Physiologie |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---|-----|-------------------------------------|
| Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT | HCN | Virologie |
| Mr Kévin ALEXANDRE | HCN | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG | HCN | Bactériologie – Virologie |
| Mme Carole BRASSE LAGNEL | HCN | Biochimie |
| Mr Gérard BUCHONNET | HCN | Hématologie |
| Mme Mireille CASTANET | HCN | Pédiatrie |
| Mr Damien COSTA | HCN | Parasitologie |
| Mme Ivana DABAJ | HCN | Pédiatrie |
| Mme Charlotte DESPREZ | HCN | Physiologie |
| Mr Pierre DECAZES | CB | Médecine Nucléaire |
| Mr Maxime FONTANILLES | GHH | Oncologie Médicale |
| M. Vianney GILARD (<i>disponibilité</i>) | HCN | Neurochirurgie |
| Mr Serge JACQUOT | UFR | Immunologie |
| Mr Joël LADNER | HCN | Epidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Baptiste LATOUCHE | UFR | Biologie cellulaire |
| Mme Chloé MELCHIOR | HCN | Hépatogastro-entérologie |
| M. Sébastien MIRANDA | HCN | Médecine Vasculaire |
| Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>) | HCN | Virologie |
| Mme Muriel QUILLARD | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme Laëtitia ROLLIN | HCN | Médecine du Travail |
| Mme Maud ROTHARMEL | HCN | Psychiatrie Adultes |

| | | |
|---|-----|-----------------------------------|
| Mme Mélanie ROUSSEL | HCN | Médecine d'Urgences |
| Mme Pascale SAUGIER-VEBER | HCN | Génétique |
| M. Abdellah TEBANI | HCN | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN | HCN | Anatomie |
| Mr Julien WILS | HCN | Pharmacologie |

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

| | | |
|--------------------------------------|-----|---------------|
| Mme Noémie MARIE | UFR | Communication |
| Mr Thierry WABLE | UFR | Communication |
| Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL | UFR | Anglais |
| Mme Cécile POTTIER-LE GUELLEC | UFR | Anglais |

| |
|-----------------------|
| II - PHARMACIE |
|-----------------------|

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

| | |
|---|----------------------|
| Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH) | Pharmacologie |
| Mr Thierry BESSON | Chimie Thérapeutique |
| Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite) | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Abdelhakim EL OMRI | Pharmacognosie |
| Mr François ESTOUR | Chimie Organique |
| Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH) | Parasitologie |
| Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite) | Toxicologie |
| Mme Christelle MONTEIL | Toxicologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH) | Microbiologie |
| Mme Malika SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mr Rémi VARIN (PU-PH) | Pharmacie clinique |
| Mr Jean-Marie VAUGEOIS | Pharmacologie |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | |
|---|--|
| Mme Margueritta AL ZALLOUHA | Toxicologie |
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et Minérale |
| Mr Paul BILLOIR (MCU-PH) | Hématologie Biologique |
| Mr Frédéric BOUNOURE | Pharmacie Galénique |
| Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS | Chimie Organique |
| Mr Abdeslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) (MCU-PH) | Statistiques |
| Mme Elizabeth CHOSSON | Botanique |
| Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation pharmaceutique et économie de la santé |
| Mr Romain COPPEE | Bio-Informatique |
| Mme Cécile CORBIERE | Biochimie |
| Mme Sandrine DAHUYOT (MCU-PH) | Bactériologie |
| Mme Isabelle DUBUC | Pharmacologie |
| Mr Thomas DUFLOT (MCU-PH) | Pharmacologie |
| Mr Gilles GARGALA (MCU-PH) | Parasitologie |
| Mr Henri GONDÉ (MCU-PH) | Pharmacie |
| Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA | Chimie analytique |
| Mr Chervin HASSEL | Virologie |
| Mme Maryline LECOINTRE | Physiologie |
| Mme Hong LU | Biologie |
| Mme Marine MALLETER | Biologie Cellulaire |
| M. Jérémie MARTINET (MCU-PH) | Immunologie |
| Mr Valentin PLATEL | Pharmacologie |
| M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ | Parasitologie |
| Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT | Chimie analytique |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |

PROFESSEURS ASSOCIES

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| Mme Caroline BERTOUX | Pharmacie officinale |
| M. Charles CALTOT | DEUST Pharmacie |
| Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ | Pharmacie officinale |
| Mme Christine HAIMET-LEROY | DEUST Pharmacie |

| | |
|--------------------------------|------------------------|
| Mme Lucile LOUIN | DEUST Officine |
| Mme Stéphanie LAMOUREUX | DEUST Pharmacie |
| M. Damien SALAUZE | Pharmacie industrielle |

PAU-PH

| | |
|----------------------------|----------------|
| M. Pierre BOHN | Radiopharmacie |
| M. Mikaël DAOUPHARS | Pharmacie |

PROFESSEUR CERTIFIE

| | |
|----------------------------|---------|
| Mme Mathilde GUERIN | Anglais |
|----------------------------|---------|

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

| | |
|-----------------------------|--------------------|
| M. Eric BARAT | Pharmacie |
| Mme Marine CAVELIER | Pharmacie |
| M. Guillaume FEUGRAY | Biochimie Générale |
| M. Romain LEGUILLON | Pharmacie |

| |
|---|
| LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES |
|---|

| | |
|--|-------------------------------------|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et minérale |
| Mr Thierry BESSON | Chimie thérapeutique |
| Mr Abdeslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| Mme Elisabeth CHOSSON | Botanique |
| Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation et économie de la santé |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Abdelhakim EL OMRI | Pharmacognosie |
| Mr François ESTOUR | Chimie organique |
| Mr Loïc FAVENNEC | Parasitologie |

| | |
|---------------------------------|---------------------|
| Mme Christelle MONTEIL | Toxicologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON | Microbiologie |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mr Rémi VARIN | Pharmacie clinique |
| M. Jean-Marie VAUGEOIS | Pharmacologie |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

III – ODONTOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Rénata **KOZYRAKI**

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Anne-Charlotte **BAS**

MAST

Mme Isabelle **FONTANILLES**

Mr Romain **JACQ**

Mr Benjamin **SOMMAIRE**

IV – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG)

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

| | | |
|-----------------------------|-----|-------------------|
| Mr Pascal BOULET | UFR | Médecine générale |
| Mr Emmanuel HAZARD | UFR | Médecine Générale |
| Mr Emmanuel LEFEBVRE | UFR | Médecine Générale |
| Mme Lucille PELLERIN | UFR | Médecine Générale |
| Mme Yveline SEVRIN | UFR | Médecine générale |

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

| | | |
|---------------------------------|-----|-------------------|
| Mme Blandine BILLET | UFR | Médecine Générale |
| Mr Julien BOUDIER | UFR | Médecine Générale |
| Mme Laëtitia BOURDON | UFR | Médecine Générale |
| Mme Elsa FAGOT-GRIFFIN | UFR | Médecine Générale |
| Mme Ségolène GUILLEMETTE | UFR | Médecine Générale |
| Mr Frédéric RENOU | UFR | Médecine Générale |
| Mme Charlotte SIEFRIDT | UFR | Médecine Générale |

| |
|--------------------------------------|
| ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS |
|--------------------------------------|

PROFESSEURS

| | |
|--|---|
| Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905) | Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm |
| Mr Paul MULDER (phar) | Sciences du Médicament |
| Mme Su RUAN (med) | Génie Informatique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|--|
| Mr Jonathan BRETON (med) | Nutrition |
| Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) | Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079) |
| Mme Carine CLEREN (med) | Neurosciences (Néovasc) |
| M. Sylvain FRAINEAU (med) | Physiologie (Inserm U 1096) |
| Mme Pascaline GAILDRAT (med) | Génétique moléculaire humaine (UMR 1079) |
| Mme Rachel LETELLIER (med) | Physiologie |
| Mr Loïc MARTIN | Sciences Rééducation et Réadaptation |
| Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med) | Physiologie (Unité Inserm 1076) |
| Mr Frédéric PASQUET | Sciences du langage, orthophonie |
| Mme Anne-Sophie PEZZINO | Orthophonie |
| Mme Christine RONDANINO (med) | Physiologie de la reproduction |
| Mr Youssan Var TAN | Immunologie |
| Mme Isabelle TOURNIER (med) | Biochimie (UMR 1079) |

PAU

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| Mme Léopoldine DEHEINZELIN | Orthophonie |
| Mme Séverine ROBERT | Orthophonie |

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbations.

Remerciements

A monsieur le Professeur Jean-Christophe PLANTIER

Vous me faites l'honneur de présider ce travail, et je vous en suis sincèrement reconnaissante.

A monsieur le Docteur Kévin ALEXANDRE

Tu me fais l'honneur de juger mon travail, je t'en remercie. Tu m'as beaucoup appris et tu m'as transmis ta curiosité.

A madame le Docteur Alice MOISAN

Tu m'as fait l'honneur de t'associer à ce travail depuis le départ, et tu me fais également l'honneur de le juger. Merci pour ton implication et celle du service de virologie.

A madame Guillemette UNAL

Tu m'as accompagné à toutes les étapes de ce travail long et difficile, il n'aurait pas pu voir le jour sans ton regard aiguisé et tes conseils. Merci de me faire l'honneur de juger ma thèse.

A madame Fabienne TOMBETTE

Nous avons découvert ensemble de formidables outils, et tu m'as aidé à les comprendre ainsi qu'à en tirer le meilleur. Ta contribution à la réussite de ce projet est inestimable.

A monsieur le Docteur Benoit VISSEAU

Votre expertise nous a éclairé, merci pour votre temps et vos explications précieuses.

A monsieur le Professeur Manuel ETIENNE

Tu m'as confié ce projet ambitieux, et tu m'as accompagné tout au long de sa réalisation. Tu auras également été tour à tour mon chef de service, responsable de DES, et directeur de thèse. Tu as soutenu mes projets, et m'as encouragé dans les moments difficiles. Merci pour tes conseils, toujours pertinents, pour ton temps et ta gentillesse.

A monsieur le Professeur François CARON

Vous m'avez toujours poussé à donner le meilleur de moi-même, j'ai appris de vous le respect que l'on doit à nos patients comme à nos confrères.

Aux services de Maladies Infectieuses qui m'ont accueillies tout au long de mon parcours, d'abord à Rouen, puis au Havre et enfin à Bordeaux. Merci aux médecins et aux équipes formidables qui m'ont accompagné toutes ces années. Ma gratitude va également aux TEC du COREVIH.

A mes parents, pour leur soutien indéfectible. Vous vous êtes fait au moins autant de souci que moi pendant toutes ces années d'étude, j'espère que vous serez soulagés au moment où elles prendront fin.

A mes grands-parents et mon petit frère, merci de m'avoir encouragée.

A mes amis de Poitiers, sans qui ces années de médecine n'auraient pas eu la même saveur.

A mes collègues de Rouen, pour leur accueil et leur soutien durant ces quatre années.

A Raphaëlle, pour tout ce que je te dois.

Lexique

ADN : Acide DésoxyryboNucléique

ARN : Acide RyboNucléique

ARV : anti rétroviral

CDC : Centers for Disease Control, Centres pour le contrôle et la prévention des maladies

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNS : Conseil National du SIDA et des hépatites virales

COREVIH : COordination REgionale de lutte contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine

CRF : Circulating Recombinant form, formes recombinantes circulantes

DPO : délégué à la protection de données

HSH : Homme ayant des relations Sexuelles avec les Hommes

IQR : InterQuartile Range, intervalle inter-quartile

KYSS : Know Your StatuS©

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONUSIDA : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida

PACS : PActe Civil de solidarité

PrEP : Pre-Exposure Prophylaxis, prophylaxie pré-exposition

PVVIH : Personne Vivant avec le VIH

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise

SPF : Santé Publique France

THF : Transsexuel Homme vers Femme

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

UDI : Usager de Drogues Injectables

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des matières

| | |
|--|----|
| Remerciements..... | 13 |
| Lexique | 15 |
| Résumé..... | 17 |
| Introduction..... | 18 |
| Généralités | 18 |
| Enjeux de santé publique | 18 |
| Comment atteindre ces objectifs ?..... | 19 |
| Patients et méthodes : | 24 |
| Design de l'étude | 24 |
| Critères d'inclusion et d'exclusion | 24 |
| Détermination des clusters virologiques..... | 24 |
| Analyse phylogénétique | 24 |
| Analyse statistique | 25 |
| Aspects réglementaires | 26 |
| Résultats : | 27 |
| Sélection des patients | 27 |
| Caractéristiques des patients inclus. | 28 |
| Arbre phylogénétique et description des clusters virologiques | 31 |
| Comparaison des populations selon l'appartenance ou non à un cluster | 34 |
| Analyse des dyades | 37 |
| Analyse détaillée des clusters larges (≥ 7 individus) | 37 |
| Discussion : | 43 |
| Conclusion : | 50 |
| Bibliographie :..... | 51 |

Résumé

Introduction

Réduire l'épidémie cachée de VIH est nécessaire pour espérer atteindre l'objectif de 95% de personnes dépistées, traitées et indétectables. L'analyse phylogénétique des séquences de VIH des patients diagnostiqués et leur regroupement en cluster peut permettre d'identifier des chaînes de transmission et de guider des enquêtes épidémiologiques pour rompre ces chaînes. L'objectif de l'étude était de déterminer dans notre territoire si des clusters pouvaient être identifiés, et de les décrire.

Méthodes

Le premier génotypage de résistance disponible de tous les patients adultes nouvellement diagnostiqués dans l'Eure et la Seine Maritime entre 2018 et 2023 était analysé. Les séquences étaient reportées sur un arbre phylogénétique et considérées comme appartenant à un cluster si le support de branche était inférieur à 95% et si la distance maximale génétique était inférieure à 4,5%. Les caractéristiques épidémiologiques saisies dans le dossier patient étaient alors décrites, et comparées selon que les patients appartenaient ou non à un cluster.

Résultats

283 patients ont été inclus dans l'étude, comprenant 64% d'hommes, 33% de femmes et 3% de personnes transsexuelles. Dans cette population, 33 clusters ont été identifiés, 20 des clusters de 2 personnes, et 13 de 3 personnes ou plus, dont 3 clusters de 7, 8 et 10 personnes. La probabilité d'appartenir à un cluster était significativement accrue pour les personnes de sexe masculin, les HSH et les personnes nées en France. L'âge, la charge virale au diagnostic ainsi que le nombre de lymphocytes T-CD4+ ne différaient pas selon que les patients étaient liés ou non à un cluster.

Conclusion

Dans notre territoire, 36% des nouveaux diagnostics sont reliés à au moins un autre cas dans un cluster. Si 14% d'entre eux sont des dyades en lien avec le dépistage du partenaire d'une personne nouvellement diagnostiquée, certains d'entre eux comprennent jusqu'à 10 membres, et pourraient orienter vers une enquête épidémiologique et la mise en œuvre de mesures ciblées pour interrompre la transmission.

Introduction

Généralités

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) augmente la mortalité et la morbidité des personnes infectées : en diminuant l'immunité cellulaire jusqu'au stade SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) (1), il augmente le risque de survenue de cancers et d'infections (2). Il induit également une inflammation chronique avec des répercussions cardiovasculaires, et un vieillissement accéléré (2).

L'ONUSIDA estime qu'en 2022 entre 33,1 et 45,7 millions de personnes dans le monde vivaient avec le VIH. L'organisation estime qu'il y a eu cette année-là entre 1 et 1,7 million de nouvelles infections ainsi que 480.000 à 880.000 décès liés au SIDA. Depuis le début de l'épidémie dans les années 1980, environ 85,6 millions de personnes ont été contaminées et 40,4 millions sont décédées de maladies liées au VIH (3). Au niveau mondial, la prévalence du VIH est de 0,7% mais certaines populations ont un risque accru d'infection par le VIH : personnes résident dans des pays à forte prévalence du VIH, travailleurs du sexe, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), usagers de drogues injectables (UDI), personnes transgenres, et détenus (3).

En France, Santé Publique France (SPF) estime qu'entre 4233 et 5738 personnes ont découvert leur séropositivité en 2022 (4). Ces chiffres sont calculés à partir des déclarations obligatoires. Les diagnostics étaient faits à un stade précoce dans 30% des cas et à un stade avancé (stade SIDA ou lymphocytes T-CD4+ < 200/mm³) dans 28% des cas. Le nombre de nouvelles infections était en augmentation entre 2021 et 2022, après un recul du nombre de nouveaux diagnostics en 2020.

Dans la région Normandie (ex-Haute et Basse Normandie) 85 nouvelles infections par le VIH ont été découvertes en 2021 (5). Ces diagnostics étaient réalisés à un stade avancé de l'infection pour 21,2% d'entre eux. Le nombre de nouveaux diagnostics d'infection était en diminution entre 2018 et 2021.

Enjeux de santé publique

En raison du caractère peu ou pas symptomatique de l'infection précoce par le VIH, des personnes vivant avec le VIH peuvent ignorer leur statut sérologique. Cette méconnaissance expose à un risque individuel d'évolution vers des complications, et à un risque collectif de transmission du virus. Les patients qui ignorent leur séropositivité et ne sont, de ce fait, pas traités constituent ce que l'on nomme l'épidémie cachée d'infection par le VIH. Ils sont responsables d'une partie des contaminations, Li et al. ont estimé qu'aux Etats-Unis ils sont responsables de 37,6% des transmissions (6). En France, Supervie et al ont estimé que 29.000 personnes ignoraient leur infection par le VIH en France à la fin de l'année 2010 (7).

L'un des enjeux de l'élimination de l'épidémie de VIH est donc de dépister, prendre en charge et rendre indétectable ces personnes, pour ainsi bloquer la transmission, car une personne dont la charge virale est indétectable ne transmet plus le virus à ses partenaires.

En 2020, l'ONUSIDA a estimé que si en 2025, 95% des patients vivants avec le VIH connaissaient leur statut, que 95% des personnes ainsi diagnostiqués étaient sous traitement antirétroviral, et que 95% des patients sous traitements antirétroviral avaient une charge virale indétectable, cela permettrait de mettre fin à l'épidémie de VIH à l'horizon 2030. Ces objectifs ont déjà été atteints dans certains pays comme aux Pays-Bas en 2022 suite à la mise en place d'une initiative de santé publique à Amsterdam (8). Une revue de la littérature par Frescura et al. (9) a rapporté que 8 pays (l'Eswatini-ex Swaziland-, la Suisse, le Rwanda, le Qatar, le Botswana, la Slovénie, l'Ouganda et le Malawi) avaient atteint en 2020 les objectifs fixés par l'ONUSIDA en 2016, qui étaient fixés à 90% pour les 3 mêmes indicateurs. Les auteurs concluaient que la réussite de ces objectifs avait conduit à fixer ces objectifs plus ambitieux (95/95/95), destinés à réduire les inégalités dans l'accès au dépistage et aux traitements, et à inciter au financement et à la mise en place de programmes ciblant les populations les plus à risque, notamment dans les pays à revenus limités. Il a été démontré qu'atteindre ces objectifs diminuait l'incidence de l'infection par le VIH (10).

En Normandie en 2022, on estime que 88,5% des personnes vivant avec le VIH connaissaient leur statut et sont pris en charge dans un des services de maladies infectieuses de la région, que 98,3% des personnes ainsi pris en charge recevaient un traitement antirétroviral et 93,9 % des personnes ainsi traités avaient une charge virale indétectable. Le COREVIH estime donc que 74,3% des personnes vivant avec le VIH en Normandie seraient traités depuis plus de 6 mois et auraient une charge virale indétectable. Le principal axe d'amélioration pour freiner l'évolution du VIH dans la région est donc de dépister et diagnostiquer les personnes ignorant leur infection par le VIH (11).

Comment atteindre ces objectifs ?

Pour atteindre ces objectifs de réduction de l'épidémie, une multiplicité de mesures complémentaires d'information, de moyens de prévention, d'outils de dépistage, et de traitement peuvent être mobilisés. Cela permettra à chacun de pouvoir disposer des moyens adaptés à son mode de vie et à sa sexualité. Il est également démontré que raccourcir le délai entre le moment où le patient contracte l'infection et le moment où le diagnostic est réalisé est nécessaire pour diminuer la transmission sexuelle du VIH. Dans l'étude de Cohen et al., l'initiation précoce du traitement antirétroviral a diminué de 93% le risque de transmission du virus à son partenaire au sein de couples sérodiscordants comparé à un traitement débuté en dessous de 250/mm³ lymphocytes T-CD4⁺ ou au stade SIDA (12). Dans cette étude, il n'y a pas eu de transmission au sein des couples si l'infection était contrôlée sur le plan virologique.

La réduction du délai diagnostique peut être recherchée par une approche populationnelle, à travers des campagnes de dépistage ciblée, communautaires, ou par une approche individuelle. Dans d'autres pathologies que l'infection par le VIH (tuberculose, monkeypox, etc.), une approche individuelle est privilégiée, à travers la recherche de personnes ayant pu transmettre ou être exposées au pathogène, le « contact tracing ». Au cours de l'infection par le VIH, cette démarche a pu être testée avec notamment la notification assistée aux partenaires, c'est-à-dire le partage du statut viral aux partenaires par le patient index, qui peut être assisté dans ses démarches par un professionnel, s'il le désire. En France, le Conseil National du SIDA et des hépatites a émis un avis suivi de recommandations sur la notification formalisée aux partenaires en 2018 (13).

L'OMS a conduit une revue de la littérature avec méta-analyse qui a montré que la notification assistée augmentait d'un facteur 1,5 le recours au dépistage des partenaires du cas index et également d'un facteur 1,5 la proportion de partenaires dépistés positifs comparativement à une démarche passive (14).

Mais elle est peu réalisée jusqu'alors, car elle est limitée par le mode de transmission sexuel, majoritaire, qui impose une enquête vécue comme intrusive sur la vie des personnes nouvellement diagnostiquées, et par la stigmatisation associée à la maladie qui limitent les possibilités de partage de l'information diagnostique avec l'entourage.

En France, la notification aux partenaires, n'est pas obligatoire ni formalisée à la différence d'autres pays comme le Royaume-Uni (15) ou le Canada (où elle a été décrite comme efficace par Bergman et al. dans la ville d'Edmonton (16)). Cependant, des expériences ponctuelles sont menées en France, telles que l'usage d'une application (KYSS - Know Your StatuS©), sous statut associatif, pour informer anonymement un groupe de partenaires sexuels (financement participatif disponible via bit.ly/KYSS-theapp). Mais il existe à ce jour peu d'outils permettant de notifier à un partenaire sexuel son statut viral, ou une autre infection sexuellement transmissible dans notre pays, et la loi ne permet actuellement pas à un médecin ou à un autre professionnel de santé d'effectuer cette notification.

Pour réduire le nombre de nouvelles infections, une autre démarche consiste à identifier des chaînes de transmission, dans des groupes de patients. Ces chaînes de transmission sont liées à des personnes qui transmettent le virus car elles ignorent leur séropositivité, ou car leur charge virale VIH n'est pas contrôlée (17,18). Lorsque la transmission entre 2 individus est directe et récente, les virus transmis sont génétiquement proches. On peut donc supposer que la transmission de virus qui se révèlent être génétiquement proches témoignerait d'une proximité, géographique et temporelle entre les 2 individus porteurs des virus. Ainsi, la comparaison génétique des virus infectant est proposée pour permettre d'identifier des chaînes de transmission.

L'évolution permanente du génome du VIH peut permettre de dater et de comparer les virus entre eux via l'évolution de l'apparition des mutations sur le génome. En effet, le VIH se réplique de manière importante en produisant 10.000 virions par virion infectant une cellule humaine. Du fait d'une fréquence élevée de mutation (entre 1 et 10 mutations par cycle viral), chaque individu infecté par le VIH est porteur d'une quasi-espèce virale (un grand nombre de variants), évolutive dans le temps de manière naturelle, ou sous la pression de traitements antirétroviraux susceptibles de favoriser la sélection de souches plus résistantes ou plus virulentes. Cette diversité et cette évolutivité sont quantifiées par la mesure d'une distance génétique. L'analyse phylogénétique permet ainsi de représenter sur un arbre les liens entre les séquences virales de différents individus à partir des séquences protéiques, d'ADN ou d'ARN de leurs souches virales. Une fois représentée sur un arbre phylogénétique la distance génétique des séquences génétiques virales infectant différents individus, il est possible d'identifier des clusters. Ainsi, une faible distance génétique entre deux virus, serait le reflet d'un faible délai de contamination et d'un faible nombre d'hôtes intermédiaires entre les individus concernés. Sur l'arbre, la longueur de branche représente le nombre de différences (nombre de mutations) entre les différentes séquences à partir d'un nœud commun et le support de branche correspond à la confiance statistique qui soutient un nœud de l'arbre. Il n'existe pas de recommandation ou de consensus concernant les valeurs à utiliser comme support de branche et distance génétique pour considérer que des souches virales sont rassemblées au sein d'un cluster. Plus la valeur du support de branche est faible, plus le risque de rattacher à tort des branches à un cluster est grande. A l'inverse, un support de branche trop élevé risque de méconnaître des clusters par manque de confiance dans leur construction. Plus la distance génétique est faible, moins il y a eu d'évolution entre deux séquences. Plus la distance génétique entre 2 branches est grande, plus le risque de les rattacher à tort à un cluster est grand. A l'extrême, une distance génétique trop grande englobe l'intégralité des virus autour d'un ancêtre commun. A contrario, une distance génétique trop faible fera perdre des informations sur la transmission en ne mettant en évidence que les transmissions les plus récentes et les plus directes. Les valeurs retenues pour lier phylogénétiquement les séquences virales de différents individus au sein d'un cluster ont été discutées par Hassan et al. dans une revue de la littérature avec analyse de clusters connus (19). Les auteurs rapportaient que le support de branche le plus utilisé était 90% et la distance génétique 1,5%, toutes méthodes phylogénétiques confondues. Ainsi, si les valeurs de supports de branche et la longueur des branches sont inférieurs à un seuil prédéfini (90 à 95% de support de branche selon les méthodes ; et 1,5 à 4,5% de distance génétique), il est possible de définir des clusters qui sont des regroupements de séquences avec une proximité génétique importante. Une distance génétique de 4,5% correspond la plupart du temps à un cluster ayant évolué sur quelques années comme le cluster décrit par Wirden et al. à la découverte du CRF94 où les patients concernés ont été diagnostiqués entre 2013 et 2017 (20). Ces clusters témoignent d'une relation évolutive entre les séquences virales, sans en donner l'ordre dans lequel la transmission s'est produite, ni le nombre total d'individus concernés. En effet un cluster n'est mis en évidence qu'à

partir des cas connus, il ne tient pas compte d'éventuels individus intermédiaires dans la transmission, si ceux-ci n'ont pas de séquence identifiée.

Dès lors que des virus sont regroupés au sein d'un cluster, il paraît alors possible d'affirmer qu'un lien épidémiologique existe entre les patients, c'est à dire une proximité temporelle et/ou géographique (21).

Le clustering, manuel ou automatisé, de toute une population, a déjà été décrit dans la littérature. Ces travaux permis des avancées de santé publique, Cao et al. (22) ont pu ainsi cibler des sous-populations surreprésentées dans des clusters de transmissions (les individus illettrés, âgés de 60 ans ou natif de Zhaotong). Bachmann et al. ont mis au point une méthode combinant l'analyse moléculaire et la recherche de facteurs de risques comportementaux à l'échelle de la Suisse (23). Ils ont ainsi démontré l'efficacité du traitement antirétroviral en prévention de la transmission, mais aussi un changement dans les personnes transmettant le virus (switch de personnes diagnostiquées vers des personnes non diagnostiquées). L'analyse moléculaire à l'échelle d'un pays a aussi été réalisée par Planinić et al. en Croatie (24), ce qui a permis de détecter un taux de transmission de mutation de résistance à 16,7%, et la mise en évidence de plusieurs clusters (dans cette étude, 173/229 séquences, soit 75.5% des patients appartenaient à des clusters). Le Département de la Santé de Rhode Island a utilisé une approche en quasi-temps réel pour détecter des clusters actifs, leur permettant des actions au plus près de chaque cas groupé en fournissant des rapports mensuels sur les clusters locaux (25).

L'identification de tels clusters virologiques, associée à une enquête épidémiologique peut ainsi permettre des actions de prévention spécifique (interventions ciblées de prévention, de dépistages, ou de proposition de prophylaxie préexposition : PrEP). Cette approche a été documentée, par exemple dans l'état de Géorgie lors d'une recrudescence de cas d'infection par le VIH chez des individus hispaniques, regroupés en 5 clusters de transmission (26). Les autorités locales avaient pu mettre en place de multiples actions de santé publique pour enrayer cette épidémie : recherche des barrières dans l'accès aux soins, organisation de campagne de prévention et activités éducatives en accord avec la culture, partenariat avec des associations communautaires, financement d'un programme de médiation bilingue.

En France, plusieurs travaux prospectifs se sont attachés à la recherche de clusters à partir de certaines populations, notamment à travers la cohorte PRIMO qui suit les personnes vivant avec le VIH en France et diagnostiqués au stade de primo-infection (27,28). D'autres travaux rétrospectifs ponctuels ont permis une intervention pour interrompre une chaîne de transmission. Dans le travail de Wirten et al. (20), l'identification d'un sous type viral, le CRF94, dont la prévalence était anormalement élevée, a conduit à mettre en évidence l'expansion d'un cluster de transmission. Un lien épidémiologique a pu être identifié, la fréquentation d'un site particulier, et a permis des mesures de prévention ciblées dans

ce lieu précis, pour mettre un terme à cette chaîne de transmission. Dans le « cluster breton » décrit par Pronier et al., la circulation localisée (en Bretagne) d'un virus de sous-type B porteur d'un profil de résistance particulier a pu être détectée et mener à la découverte d'un cluster de 25 patients porteurs d'un profil de résistance transmis identique sur le gène de la transcriptase inverse (29). Là encore des actions ciblées de dépistage et de prévention ont été entreprises pour mettre un terme à cette chaîne de transmission.

L'identification de clusters virologiques combinée à la mise en place d'une enquête épidémiologique ciblée semble donc être une piste pour mettre en évidence des circonstances de contamination spécifiques dans l'Eure et la Seine Maritime et permettrait la mise en place d'actions ciblées de prévention et de dépistage et ainsi contribuer à la réduction de l'épidémie cachée de VIH dans la région. Dans ce contexte, l'objectif de ce travail préliminaire a été de déterminer si des clusters virologiques étaient identifiés sur notre territoire, et de décrire les principales caractéristiques épidémiologiques des personnes concernées.

Patients et méthodes :

Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique dans les 5 établissements hospitaliers de la région ex-Haute Normandie (Dieppe, Elbeuf, Evreux, Le Havre et Rouen) qui utilisent le dossier patient informatisé NADIS®.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Tous les patients majeurs, diagnostiqués et pris en charge pour une infection par le VIH-1 dans les services de maladies infectieuses des centres hospitaliers de Rouen, Evreux, Elbeuf et du Havre entre le 01/01/2018 et le 31/12/2023 et qui ne s'étaient pas opposés à l'utilisation de leurs données médicales à des fins de recherche, ont été sélectionnés via dossier le patient informatisé Nadis®. Parmi eux, ceux qui avaient au moins un génotypage de résistance complet sur ARN viral plasmatique (protéase, reverse-transcriptase et intégrase) réalisé par le laboratoire de virologie du CHU de Rouen étaient alors considérés comme incluables.

Les patients qui s'étaient opposés à l'utilisation de leurs données de santé à des fins de recherche, étaient mineurs au moment du diagnostic, présentaient des critères d'exclusion clinique ou virologiques n'étaient pas inclus dans l'étude.

Les critères d'exclusion cliniques étaient : l'absence de données médicales exploitables, la prise en charge dans d'autres établissements que dans les établissements de l'étude à la suite du diagnostic (en France ou à l'étranger).

Les critères d'exclusion virologiques étaient : l'infection par le VIH-2, l'absence de génotypage de résistance réalisé par le laboratoire du CHU de Rouen, un génotypage de résistance partiel, un échec de génotypage avant indétectabilité ou une charge virale trop faible pour effectuer un génotypage.

Détermination des clusters virologiques

Analyse phylogénétique

L'analyse phylogénétique a été utilisée pour identifier les clusters de transmissions. Un cluster était défini comme un groupe comprenant au moins deux patients dont les séquences virales présentent un lien génétique suggérant une transmission directe ou un ancêtre commun. Un cluster de 2 patients était désigné par le terme dyade.

Pour réaliser l'analyse phylogénétique les séquences obtenues lors du génotypage de résistance effectués en routine avant l'initiation du traitement de chaque patient ont été recueillies. Le génotypage de résistance avait été réalisé par le laboratoire de virologie du CHU de Rouen sur des échantillons de plasma recueillis avant l'initiation d'un traitement antirétroviral (ARV) pour tous les patients nouvellement pris en soins.

La méthode utilisée était un génotypage Sanger du gène de la polymérase contenant les régions de la protéase, de la reverse-transcriptase et de l'intégrase. Cette analyse était réalisée sur le séquenceur GenomeLab GeXP (AB Sciex Framingham, U.S.A).

Les séquences obtenues ont été alignées grâce au logiciel MEGA 7 (30) avec au total 1575 paires de bases.

Les 1575 paires de bases des régions de la protéase, de la reverse-transcriptase et de l'intégrase ont été concaténées pour chaque patient.

Puis l'alignement de 1575 paires de base a été exporté vers AliView V 1.28 (31) afin de générer un arbre phylogénétique grâce à l'outil FastTree[®] V2.1.8 (32). Cet outil open-source a permis de construire un arbre phylogénétique par la méthode statistique du maximum de vraisemblance en se basant sur le test Shimodaira-Hasegawa pour estimer la confiance dans chaque nœud de l'arbre. L'arbre généré a ensuite été visualisé dans FigTree[®] V 1.4.4 (créé par Andrew Rambaut et disponible à l'adresse <https://github.com/rambaut/figtree/releases/tag/v1.4.4>). La recherche de cluster a ensuite été effectuée manuellement. Pour cela, lorsque la valeur de branche (bootstrap) était strictement supérieure à 95%, la distance génétique était calculée entre chaque patient. Nous avons considéré qu'il y avait un cluster lorsque la distance génétique entre les patients était inférieure à 4.5 %. Une analyse secondaire a été réalisée en considérant qu'il y avait un cluster lorsque la distance génétique était inférieure à 1.5 %.

Analyse statistique

Les caractéristiques cliniques, biologiques et sociologiques au moment du diagnostic ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux informatisés des patients inclus dans l'étude, puis décrites.

Les caractéristiques des patients non liés au sein d'un cluster ont été comparés à celles des patients liés au sein d'un cluster comprenant au moins 2 patients en prenant l'hypothèse d'une distance génétique à 4.5%.

Les caractéristiques socio-démographiques des patients inclus dans les clusters comprenant au moins 7 patients en prenant l'hypothèse d'une distance génétique de 4.5 % ont ensuite été décrites par cluster.

Les variables quantitatives étaient décrites sous forme de médiane et d'intervalle interquartile (IQR), des comparaisons univariées étaient réalisées elles étaient comparées à l'aide d'un test de Wilcoxon. Les variables qualitatives étaient décrites sous forme de pourcentages (%) et une comparaison univariée était réalisée à l'aide d'un test de chi². Les analyses statistiques comparatives ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata software version 13 (StataCorp, College Station, Texas).

Aspects réglementaires

Cette étude utilisait des données de santé déjà collectées en routine, et pour des patients qui ne se sont pas opposés à l'utilisation de leurs données à des fins de recherche. Elle a été classifiée en dehors de la Loi Jardé par la commission de qualification du CHU de Rouen et est conforme à la MR004 de la CNIL.

Résultats :

Sélection des patients

D'après les dossiers médicaux des 5 établissements hospitaliers de la région ex-Haute Normandie (Dieppe, Elbeuf, Evreux, Le Havre et Rouen), 388 patients ont eu un diagnostic d'infection par le VIH et ont été pris en charge dans un service de maladies infectieuses entre le 01/01/2018 et le 31/12/2023.

Cent-cinq patients (27%) n'ont pas été inclus dans l'analyse : un patient avait refusé l'utilisation de ses données à des fins de recherche, et 79 patients présentaient des critères d'exclusion clinique : 6 étaient mineurs au moment du diagnostic, 51 avaient été préalablement pris en soins dans une autre région, et 13 n'avaient pas de données médicales exploitables.

Parmi les 308 patients restant, 25 (8%) ont été exclus de l'étude sur des critères virologiques faute de génotypage viral complet disponible et exploitable au laboratoire du CHU. Deux patients ont été exclus car ils étaient suivis pour une mono infection par le VIH-2. Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, 283 patients ont été inclus dans l'analyse (figure 1).

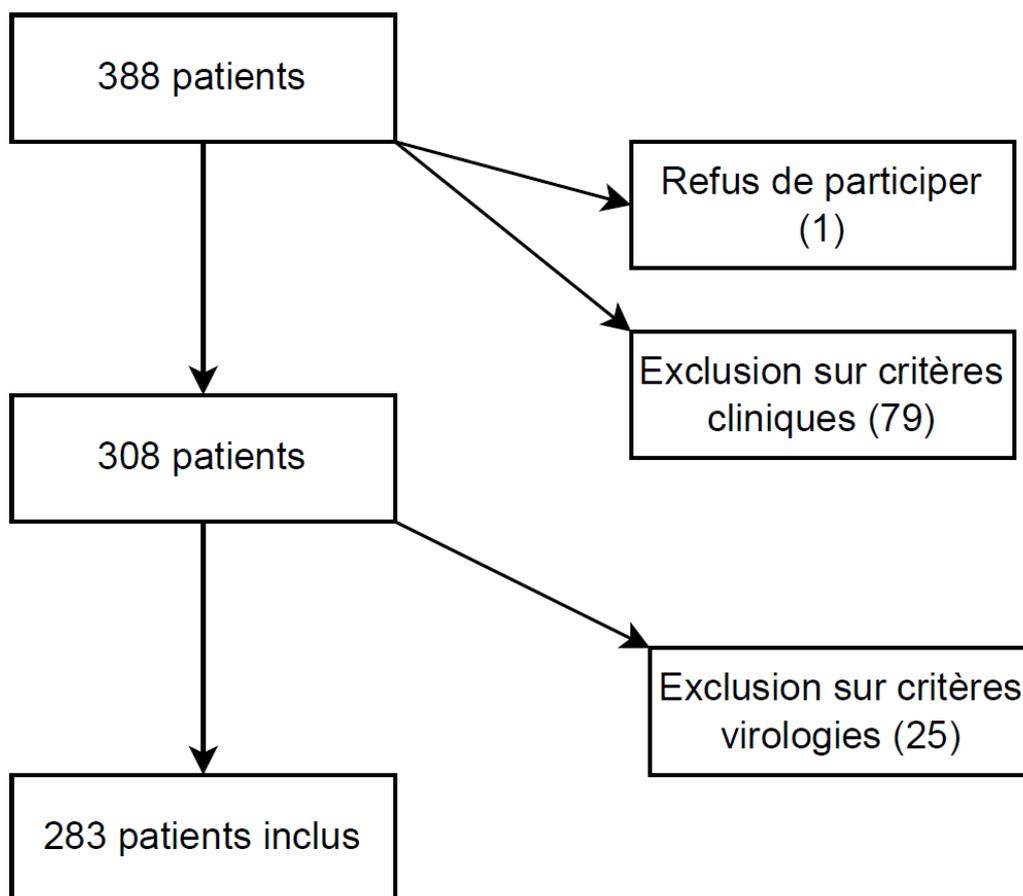


Figure 1 : diagramme de flux de l'étude

Caractéristiques des patients inclus.

Les principales caractéristiques cliniques, sociologiques et biologiques des 283 patients inclus dans l'étude et recueillies au moment du diagnostic sont présentées dans les tableaux 1 et 2. Parmi ces patients, l'âge médian au moment du diagnostic était de 35ans (IQR 28 ; 49). La répartition par classe d'âge est présentée dans la figure 2.

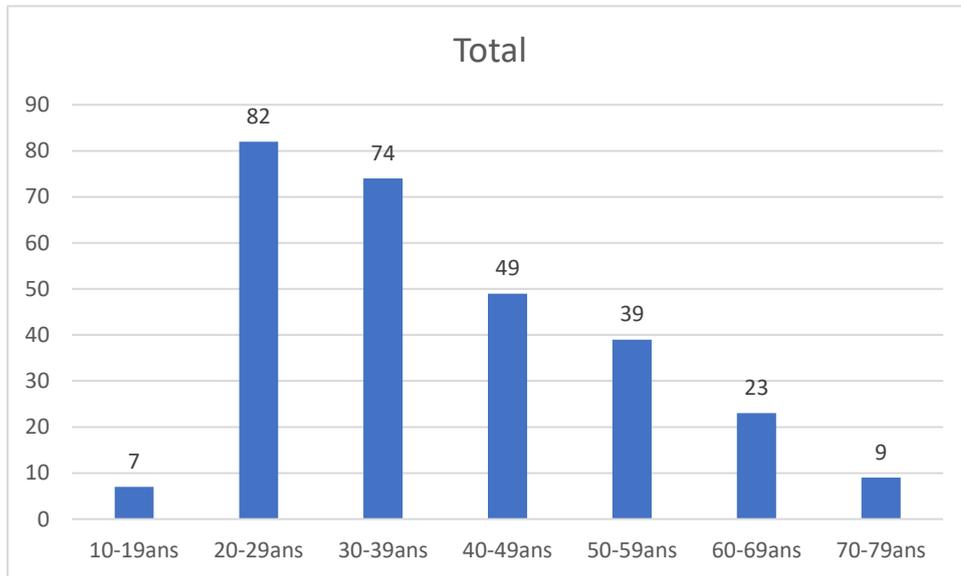


Figure 2 : Répartition des classes d'âge au moment du diagnostic (nombre).

Plus de la moitié des patients avaient été diagnostiqués en 2020 ou avant. C'est en 2018 qu'il y a eu le plus grand nombre de nouveaux diagnostics avec 56 cas soit 20% des patients de l'étude. Les hommes représentaient 64% de la population, les femmes 33% et les personnes trans 3%.

Cinquante et un pourcent des individus étaient nés en France, et 31% en Afrique sub-saharienne.

Moins de la moitié des patients déclaraient vivre en couple (48%), et moins d'un tiers (31%) se déclaraient célibataires, veufs ou séparés. Le statut socio-professionnel était connu pour 75% des personnes, et plus de la moitié (52%) des patients inclus dans l'étude déclaraient être actifs.

Le facteur de risque principal d'infection par le VIH était connu pour 267 patients (94%) et était majoritairement sexuel (92%). Parmi ces 267 patients, le mode de contamination présumé était hétérosexuel pour 47%, homo/bisexuels pour 45%. Pour 5 patients (soit 2%) le facteur de risque d'infection était autre que sexuel : une transmission materno-fœtale, un par transmission sanguine, trois avaient un mode de contamination autre que sexuel mais non précisé.

Tableau 1 : Principales caractéristiques cliniques et sociologiques, au moment du diagnostic

| | | Patients inclus N=283 (%) |
|-------------------------------|---|------------------------------|
| Age au moment du diagnostic | Médiane (IQR)* | 35 (28 ; 49) |
| Année du diagnostic | 2018 | 56 (20) |
| | 2019 | 55 (19) |
| | 2020 | 41 (14) |
| | 2021 | 42 (15) |
| | 2022 | 52 (18) |
| | 2023 | 37 (13) |
| Sexe | Hommes | 181 (64) |
| | Femmes | 93 (33) |
| | Transsexuel | 9 (3) |
| Pays de naissance | France | 143 (51) |
| | Afrique subsaharienne | 89 (31) |
| | Amérique latine | 16 (6) |
| | Moyen-Orient et Afrique du Nord | 9 (3) |
| | Autres régions | 19 (7) |
| | Inconnu | 7 (2) |
| Situation familiale | En couple (mariage, PACS, concubinage) | 136 (48) |
| | Pas en couple (célibataire, veuf, divorcé/séparé) | 89 (31) |
| | Inconnu | 58 (20) |
| Activité | Actif | 147 (52) |
| | Inactif | 65 (23) |
| | Inconnu | 71 (25) |
| Mode de contamination présumé | Hétérosexuel | 134 (47) |
| | Homosexuel / bisexuel | 127 (45) |
| | Autre (dont materno-fœtale, transfusion, etc.) | 5 (2) |
| | UDI | 1 (0) |
| | Inconnu | 16 (6) |
| Circonstances du dépistage | Proposition du médecin | 54 (19) |
| | Demande du patient | 22 (8) |
| | Autre | 13 (4) |
| | Inconnues | 194 (69) |

*IQR : intervalle interquartile

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques à l'initiation de la prise en soins

| Caractéristiques biologiques | | Valeur (% ou IQR) |
|--|---------------------------|------------------------|
| Stade SIDA (CDC C) | | 39 (14) |
| Taux de lymphocytes T-CD4+/mm ³ | Médiane | 317 (191 ; 510) |
| | CD4 > 350/mm ³ | 118 (42) |
| | CD4 < 350/mm ³ | 148 (52) |
| | Inconnu | 17 (6) |
| Charge virale, log ₁₀ /mL | Médiane | 4,97 (4,3 ; 5,8) |
| CV au diagnostic, cp/mL | Médiane | 93325 (19953 ; 620000) |
| Co-infection | Hépatite B | 7 (2) |
| | Hépatite C | 3 (1) |
| Méthode diagnostique | Sérologie | 52 (18) |
| | TROD | 13 (5) |
| | Autotest | 7 (2) |
| | Inconnu | 211 (75) |
| Motif de dépistage | Connu | 82 (29) |
| | Inconnu | 201 (71) |

Les patients étaient diagnostiqués au stade SIDA dans 14% des cas. Au moment du diagnostic, les patients avaient en médiane 317 (IQR : 191 ; 510) lymphocytes T-CD4+/mm³ et une charge virale de 4,97 log₁₀/mL (IQR : 4,3 ; 5,8). Plus de la moitié des patients (52%) étaient diagnostiqués avec moins de 350/mm³ lymphocytes T-CD4+.

Le sous type viral a été recueilli dans cette étude pour 20% des patients : 8% étaient infectés par un CRF_02AG (22 patients), 7% étaient infectés par sous-type B (20 patients) et 5% étaient infectés par un autre sous-type (15 patients). Les autres sous-types étaient : A (2 patients), groupe M non sous-typable (2), C (2), CRF01_AE (2), F (1), CRF25cpx (1), G (1), CRF012_BF (1), non B non sous-typable (1), CRF014_BG (1) et CRF06_cpx (1).

Des co-infections par l'hépatite B ou l'hépatite C étaient retrouvées respectivement chez 7 et 3 patients.

Le motif de dépistage était connu pour 29% des patients soit 82. Parmi ces 82 patients, 28% avaient fait un test de dépistage en raison de symptômes ou signes cliniques liés au VIH, 18% l'avaient fait sans notion déclarée d'exposition au VIH, 15% suite à un risque d'exposition datant de moins de 6 mois, 9% dans le cadre d'une grossesse, 7% suite à un risque d'exposition datant de plus de 6 mois, 6%

suite à l'arrivée d'une zone d'endémie, 5% pour une autre infection sexuellement transmissible, 1% suite à la découverte de la séropositivité d'un partenaire, 1% souhaitaient confirmer un TROD positif et 1% avaient été dépistés suite à la découverte de la séropositivité d'un des parents, et 9% pour un autre motif non précisé.

Arbre phylogénétique et description des clusters virologiques

L'arbre phylogénétique présenté en figure 3 regroupe les séquences des 283 virus de patients inclus dans l'étude. Parmi les 283 séquences, 101 (36%) appartenaient à un cluster, c'est-à-dire qu'elles étaient reliées à au moins une autre séquence de l'étude en sélectionnant une distance génétique maximale de 4,5%. En considérant une distance génétique maximale de 1,5%, 81 séquences (29%) appartenaient à un cluster. La proportion de séquences qui n'étaient pas reliées à une autre séquence était de 64% (182) et 71% (202) en considérant la distance génétique maximale de 4,5% et de 1,5%, respectivement.

Au total, 33 clusters étaient donc identifiés dans la population de l'étude, selon l'hypothèse la plus permissive (distance génétique de 4,5%), et 27 selon l'hypothèse la plus stricte (distance génétique de 1,5%). En prenant en considération une distance génétique maximale de 4,5%, 61% des clusters étaient des dyades, constituées de 2 patients et 39% étaient des clusters de 3 patients ou plus (figure 5).

Le nombre médian de personnes par cluster était de 2 (IQR : 2 ; 3) et ne différait pas selon la distance génétique considérée.

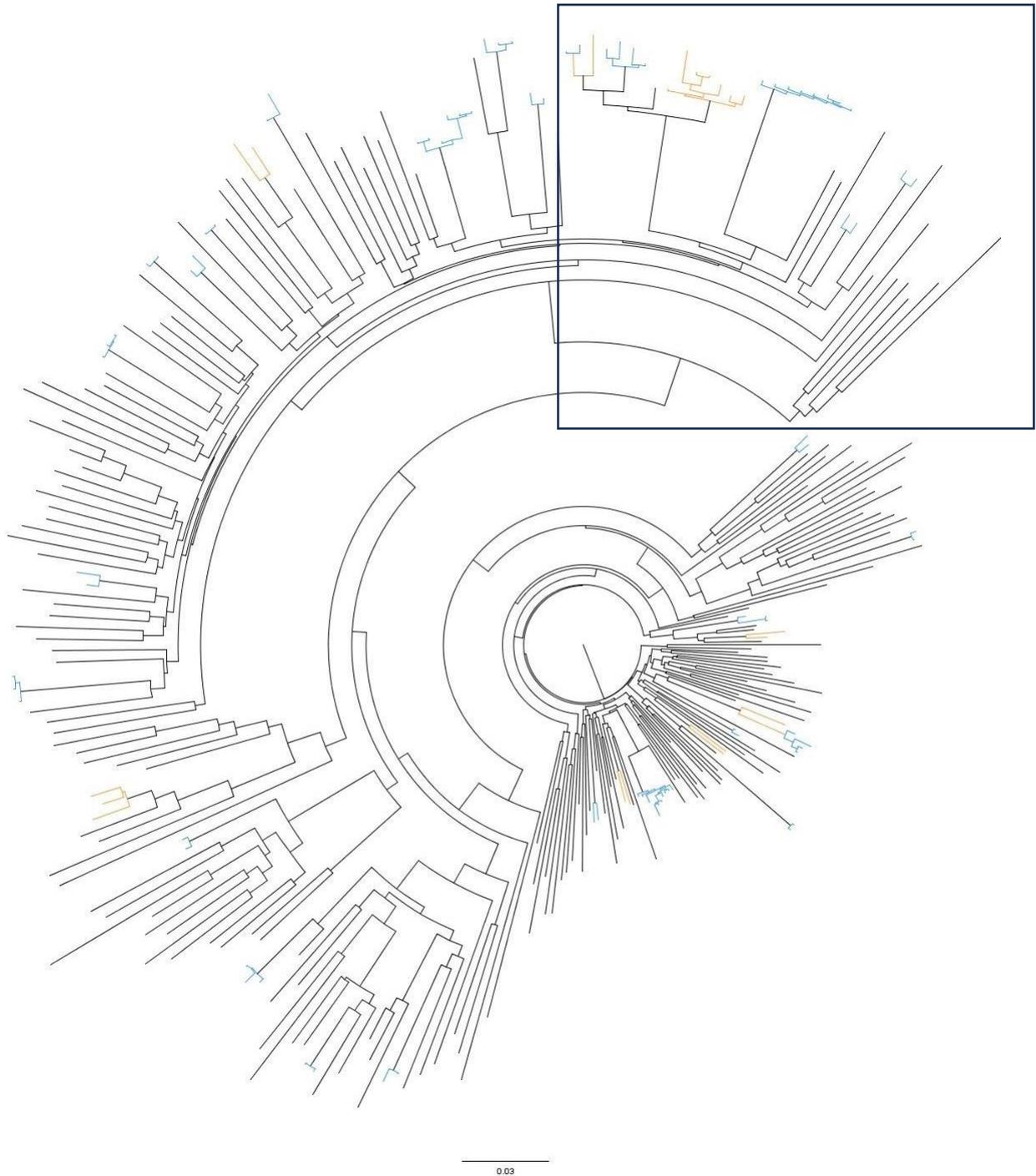


Figure 3 : Arbre phylogénétique des 283 séquences VIH inclus dans l'étude.

L'arbre phylogénétique a été construit par la méthode de maximum de vraisemblance à partir de 283 séquences concaténées de la région polymérase (protéase, RT et intégrase : 1575 nucléotides). Les clusters ont été définis selon un support de branche de 95% minimum, et avec une distance génétique maximale interne de 4,5% (représentés en orange) ou 1,5% (représentés en bleu). La longueur de branche témoigne de l'évolution depuis le nœud.

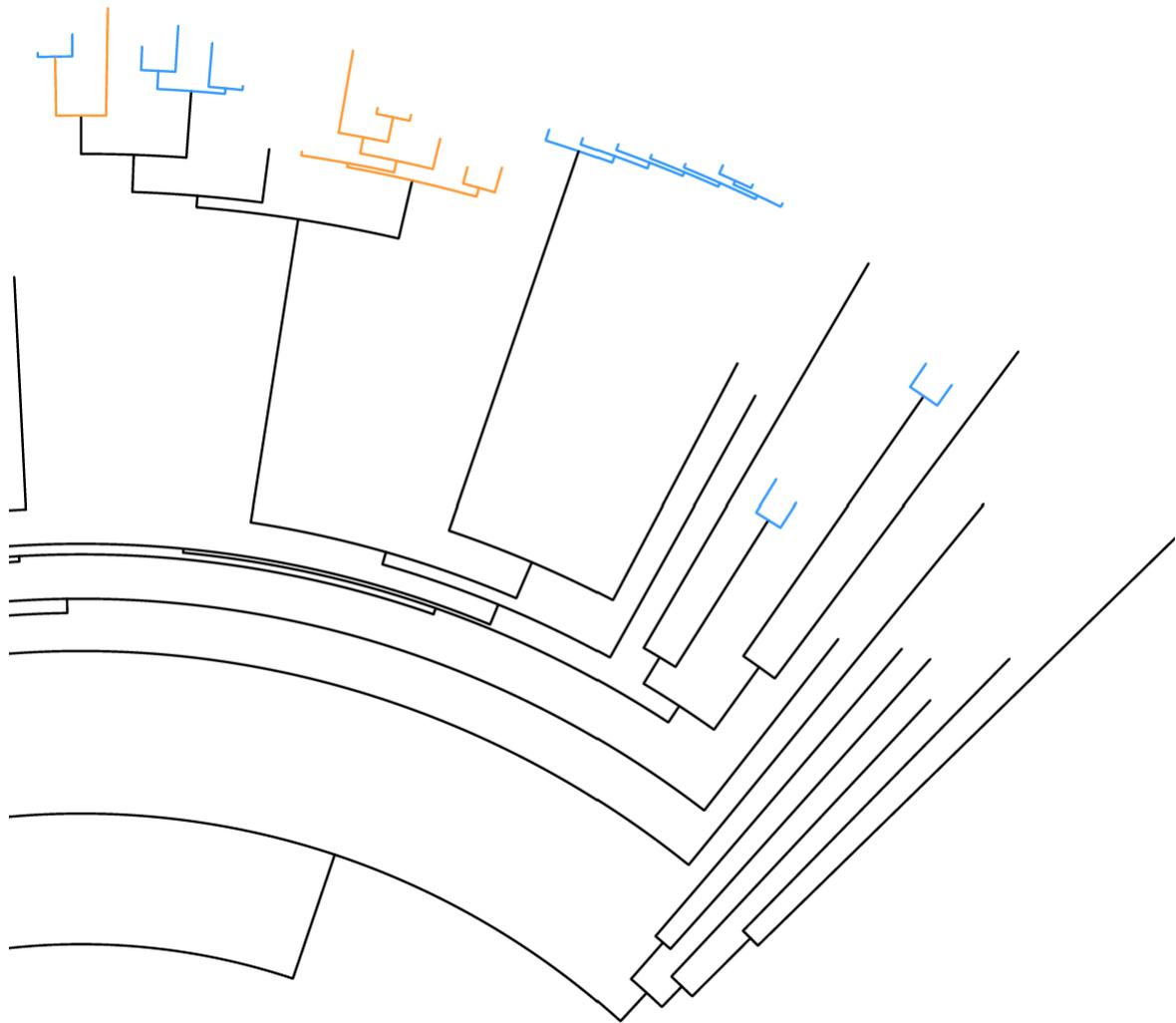


Figure 4 : agrandissement de l'arbre phylogénétique centré sur le quart supéro-externe, présence de 6 clusters viraux. Les clusters ont été définis selon un support de branche de 95% minimum, et avec une distance génétique maximale interne de 4,5% (représentés en orange) ou 1,5% (représentés en bleu). Il y avait 6 clusters à la distance de 4,5% (26 séquences) et 5 à la distance de 1,5% (18 séquences).

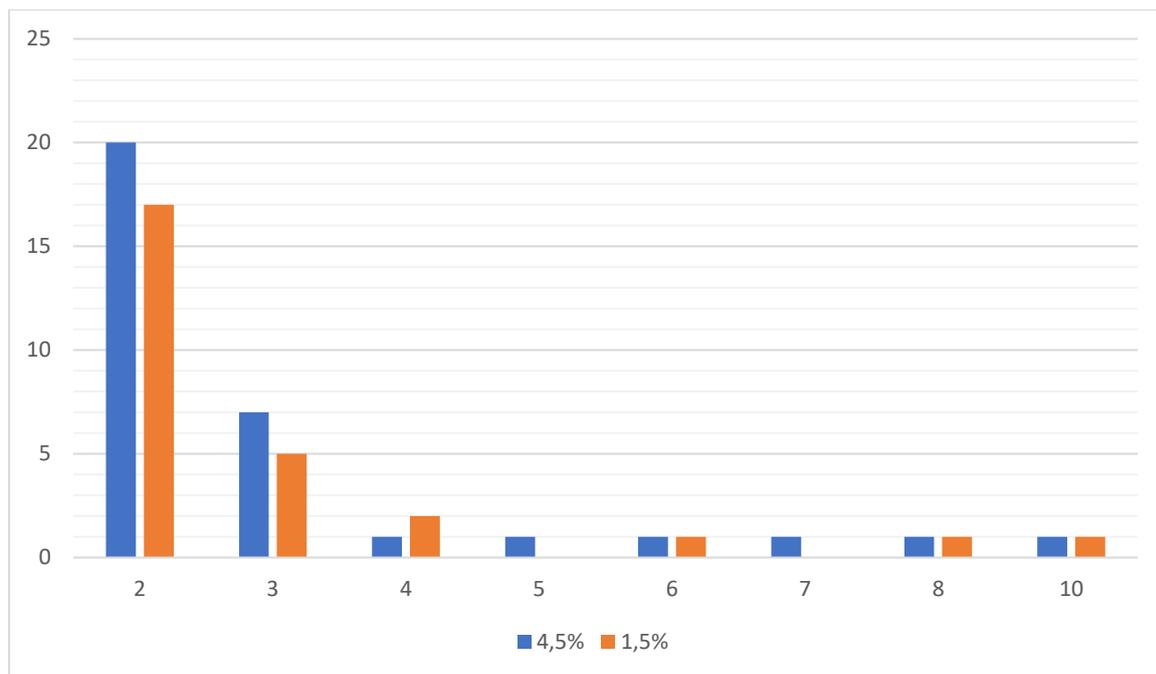


Figure 5 : diagramme représentant en abscisse le nombre de personnes au sein d'un cluster et en ordonnée le nombre de clusters, pour une distance génétique de 4,5% en bleu, et de 1,5% en orange.

Comparaison des populations selon l'appartenance ou non à un cluster

Les caractéristiques des 182 patients dont les séquences n'ont pas été reliées à d'autres patients dans un cluster, à la distance génétique de 4,5% ont été comparés avec celles des 101 patients dont les séquences sont reliées au sein d'un cluster (tableau 9).

Les résultats des analyses menées dans les clusters avec une distance génétique de 4,5% étaient comparables dans les clusters avec une distance génétique de 1,5%. Aussi, pour le reste de l'étude, seuls les résultats selon l'hypothèse d'une distance génétique de 4,5% seront présentés.

La proportion d'homme était significativement plus importante dans le groupe des patients liés à un cluster que dans le groupe des patients non liés à un cluster : 81,2% vs 54,4 % ($p < 0,001$).

Le mode de contamination HSH était significativement plus importante chez les patients appartenant à un cluster que chez les patients n'appartenant pas à un cluster : 58,4% versus 37,4%, $p < 0,05$.

La proportion de patients nés en France était significativement plus importante chez les individus liés par un cluster que chez les individus n'appartenant à aucun cluster (75,2% et 36,8% respectivement, $p < 0,001$).

La proportion de patients se déclarant en couple était plus importante chez les patients appartenant à un cluster (54,5%) que chez les patients n'appartenant pas à un cluster (44,5%), bien que cette différence ne soit pas significative.

La proportion de patients qui déclarent avoir une activité professionnelle était plus importante chez les patients liés au sein d'un cluster (58,4% vs 48,4%, $p=0,03$). La différence était significative uniquement en prenant en considération les données manquantes, et cette différence disparaissait en ne prenant en considération que les patients pour lesquels cette information était connue.

La proportion de patient dépistés avec moins de 350/mm³ lymphocytes T-CD4⁺ était plus importante chez les patients n'appartenant pas à un cluster (55,5% contre 46,5%), bien que la différence ne soit pas significative.

La médiane d'âge (IQR) ne différait pas significativement selon que les patients appartenaient ou non à un cluster, respectivement de 39 (28 ; 53) et 34 (28 ; 47) ans.

Le stade CDC au moment du dépistage, la charge virale ou le nombre de lymphocytes T-CD4⁺ n'étaient pas significativement différents au sein des deux groupes.

Au 31 décembre 2023 (date où les données ont été figées pour l'étude), 92% des patients étaient indétectables au seuil de 50cp/mL.

Cette comparaison mettait en évidence que les caractéristiques suivantes étaient significativement plus représentées, en analyse univariée, chez les patients dont les séquences étaient liées au sein d'un cluster : sexe masculin, HSH, naissance en France.

Tableau 3 : comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et sociodémographiques selon l'appartenance à un cluster

| Caractéristiques, valeur (%) | | Patients non liés, n=182 (%) | Patients en cluster, n=101 (%) | P |
|---|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Genre | Homme | 99 (54,4) | 82 (81,2) | <0.001 |
| | Femme | 77 (42,3) | 16 (15,8) | |
| | THF | 6 (3,3) | 3 (3) | |
| Age (années) | Médiane (IQR) | 34 (28 ; 47) | 39 (28 ; 53) | 0.1 |
| | < 20 ans | 4 (2,2) | 3 (3) | 0,4 |
| 20-29 ans | 57 (31,3) | 25 (24,8) | | |
| 30-39 ans | 49 (26,9) | 25 (24,8) | | |
| 40-49 ans | 33 (18,1) | 16 (15,8) | | |
| 50-59 ans | 23 (12,6) | 16 (15,8) | | |
| 60-69 ans | 13 (7,1) | 10 (9,9) | | |
| 70-79 ans | 3 (1,6) | 6 (5,9) | | |
| Mode de contamination par le VIH | Hétérosexuel | 99 (54,4) | 35 (34,7) | <0.05 |
| | Homosexuel/bisexuel | 68 (37,4) | 59 (58,4) | |
| | Autre | 5 (2,7) | 1 (1) | |
| | Inconnu | 10 (5,5) | 6 (5,9) | |
| Stade de l'infection par le VIH | Non-C | 158 (86,8) | 86 (85,1) | NS |
| | C | 24 (13,2) | 15 (14,9) | |
| Dépistage tardif (lymphocytes T CD4 < 350/mm ³) | Oui | 101 (55,5) | 47 (46,5) | NS |
| | Non | 71 (39,0) | 47 (46,5) | |
| | Inconnu | 10 (5,5) | 7 (6,9) | |
| Charge virale, médiane, log ₁₀ /mL | Médiane (IQR) | 4,895 (4,1075 ; 5,565) | 5,18 (4,48 ; 6,08) | 0.2 |
| Taux de lymphocytes T-CD4+ (nb/mm ³) | Médiane (IQR) | 308,5 (175,5 ; 494,25) | 351 (209,75 ; 532,25) | NS |
| | Afrique subsaharienne | 76 (41,8) | 13 (12,9) | |
| Zone de naissance | France | 67 (36,8) | 76 (75,2) | <0.001 |
| | Amérique latine | 12 (6,6) | 4 (4,0) | |
| | Moyen-Orient/Afrique du Nord | 7 (3,8) | 2 (2,0) | |
| | Autre | 16 (8,8) | 3 (3,0) | |
| | Inconnu | 4 (2,2) | 3 (3,0) | |
| | En couple * | 81 (44,5) | 55 (54,5) | |
| Situation familiale | Pas en couple ** | 58 (31,9) | 31 (30,7) | 0.1 |
| | Inconnu | 43 (23,6) | 15 (14,9) | |
| Activité | Actif ¹ | 88 (48,4) | 59 (58,4) | 0.03 |
| | Inactif ² | 39 (21,4) | 26 (25,7) | |
| | Inconnu | 55 (30,2) | 16 (15,8) | |
| Année de dépistage | 2018 | 36 (19,8) | 20 (19,8) | 0.6 |
| | 2019 | 40 (22,0) | 15 (14,9) | |
| | 2020 | 23 (12,6) | 18 (17,8) | |
| | 2021 | 27 (14,8) | 15 (14,9) | |
| | 2022 | 31 (17,0) | 21 (20,8) | |
| | 2023 | 25 (13,7) | 12 (11,9) | |

Certains pourcentages totaux peuvent être différents de 100% après arrondi

*mariage, PACS, concubinage, **célibataire, veuf, divorcé/séparé

¹ travail, étudiant, en formation, ² retraité, chômage, autre, longue maladie ou inactivité

Analyse des dyades

Les 20 dyades étaient composées pour 9 (45%) d'entre elles de 2 hommes, et pour 9 autres (45%) d'un homme et d'une femme, une dyade était composée d'une personne transsexuelle et d'un homme, et une autre était composée de 2 femmes. L'âge médian des patients reliés au sein d'une dyade était de 43 ans (IQR : 33 ; 55). Le mode de contamination était homo/bisexuel dans 48% des cas, hétérosexuel dans 45% des cas et inconnu dans 8% des cas. La majorité de ces patients étaient nés en France (68%), ¼ en Afrique sub-saharienne, 2 patients étaient originaires de la zone Asie et Pacifique, et 1 du Maghreb.

La médiane de leurs lymphocytes T-CD4⁺ au moment du dépistage était de 238/mm³ (IQR : 147 ; 490). La charge virale au moment du dépistage était en médiane de 5,56 log₁₀/mL (IQR : 4,66 ; 6,0925).

Les personnes appartenant à 11 dyades avaient été diagnostiquées la même année. La médiane de l'étendue entre leurs dates de diagnostic était de 2,2 mois (IQR : 0,2 ; 11,9 mois). Il y avait entre 0 et 51 mois d'étendue entre le diagnostic de chaque membre d'une dyade parmi ce sous-groupe de patients.

Le stade CDC au moment du diagnostic (A, B ou C) de l'infection par le VIH était le même pour 11/20 dyades (55%). Le mode de contamination présumé, hétérosexuel ou homosexuel, était concordant pour 13/20 dyades (65%), discordant pour 4/20 dyades (20%) et les données étaient manquantes pour 3 dyades (15%). Parmi les 40 individus, 24 étaient déclarés en couple (60%), 12 célibataires (30%), et les données étaient manquantes pour 4 (10%).

Analyse détaillée des clusters larges (≥ 7 individus)

Analyse du 3^e principal cluster, contenant 7 personnes

Ce cluster est décrit dans le tableau 4. Il n'était identifié que si l'on considérait la distance génétique de 4,5% et n'était pas retrouvé en utilisant la distance génétique de 1,5%.

Il comprenait 6 hommes et une femme. Parmi les hommes, 5 avaient des relations sexuelles avec des hommes comme mode de contamination présumé et un ne rapportait pas de facteur de risque sexuel. La femme rapportait un mode de contamination hétérosexuel. Tous les membres du cluster étaient nés en France. L'âge médian était de 45 ans (IQR : 40 ; 49).

La charge virale était en médiane de 4,4 log (IQR : 3,8 ; 4,9). Les lymphocytes T-CD4⁺ étaient en médiane de 292/mm³. Six patients ont été diagnostiqués au stade A, un au stade B. Aucun de ces patients n'a été diagnostiqué au stade de primo-infection ni au stade SIDA.

La moitié avait un taux de lymphocytes T-CD4+ inférieur à 350/mm³. Leurs diagnostics ont eu lieu entre juillet 2018 et juillet 2022 (1 en 2018, 2 en 2021 et 1 en 2022).

Six de ces patients étaient suivis au CHU de Rouen, et un à Evreux.

Parmi les patients inclus dans ce cluster, 5 étaient actifs sur le plan professionnel, 1 inactif et pour 1 cette information n'était pas connue. Quatre des personnes incluses dans le cluster se déclaraient en couple, 2 célibataires et pour 1 l'information n'était pas connue.

Tableau 4 : caractéristiques individuelles au diagnostic des membres du cluster de 7 personnes

| Date de diagnostic | Genre | Age | Mode de contamination | Stade de l'infection | Charge virale (log10/ml) | Taux de lymphocytes T-CD4+/mm ³ | Zone de naissance | Centre de suivi |
|--------------------|-------|-----|-----------------------|----------------------|--------------------------|--|-------------------|-----------------|
| 12/07/2018 | Homme | 46 | Homo/bisexuel | A | 3,8 | 277 | France | Rouen |
| 18/11/2021 | Homme | 45 | Homo/bisexuel | B | 5,18 | 251 | France | Rouen |
| 24/11/2021 | Homme | 41 | Homo/bisexuel | A | 4,6 | 608 | France | Evreux |
| 30/11/2021 | Homme | 38 | Inconnu | A | 5,94 | 125 | France | Rouen |
| 09/12/2021 | Femme | 39 | Hétérosexuel | A | 3,7 | 645 | France | Rouen |
| 08/03/2022 | Homme | 51 | Homo/bisexuel | A | 2,6 | 796 | France | Rouen |
| 12/07/2022 | Homme | 51 | Homo/bisexuel | A | 4,4 | 292 | France | Rouen |

Tableau 5 : caractéristiques individuelles au diagnostic des membres du cluster de 8 personnes

| Date de diagnostic | Genre | Age | Mode de contamination | Stade de l'infection | Charge virale (log10/ml) | Taux de lymphocytes T-CD4+/mm ³ | Zone de naissance | Centre de suivi |
|--------------------|-------|-----|-----------------------|----------------------|--------------------------|--|-------------------|-----------------|
| 30/03/2022 | Homme | 33 | Homo/bisexuel | A * | 7 | 724 | France | Rouen |
| 12/04/2022 | Homme | 49 | Hétérosexuel | A | 5,79 | 675 | France | Rouen |
| 15/04/2022 | Homme | 30 | Homo/bisexuel | A | 5,8 | 533 | France | Rouen |
| 20/04/2022 | Homme | 31 | Hétérosexuel | A | 4,6 | 642,8 | Europe orientale | Rouen |
| 22/04/2022 | Homme | 33 | Hétérosexuel | A * | 7 | 317 | France | Le Havre |
| 13/06/2022 | Homme | 60 | Hétérosexuel | A * | 5,54 | 300 | France | Rouen |
| 05/05/2023 | Homme | 31 | Inconnu | A | 4,87 | 277 | France | Rouen |
| 17/10/2023 | Homme | 39 | Hétérosexuel | A * | 5,8 | 273 | France | Rouen |

*patient diagnostiqué au stade de primo-infection

Analyse du 2^e principal cluster, contenant 8 personnes

Le 2^{ème} cluster plus important regroupait 8 personnes, leurs caractéristiques détaillées sont visibles dans le tableau 7. Ce cluster était mis en évidence en considérant les deux distances génétiques étudiées (4,5% et 1,5%).

Il s'agissait exclusivement d'hommes, dont 63% (5) rapportaient un mode de contamination hétérosexuel. L'âge médian était de 33 ans (IQR : 31 ; 41,5). Toutes ces personnes étaient nées en France sauf une qui était née en Arménie. Ils avaient en médiane 425 lymphocytes T-CD4+ /mm³ au diagnostic. La charge virale médiane était à 5,8 log₁₀/mL (IQR : 5,4 ; 6,1). Tous ont été diagnostiqués au stade A de la classification CDC, 4 patients avaient des lymphocytes T-CD4+ compris entre 200/mm³ à 350/mm³ (2 en 2022 et 2 en 2023) et 4 patients avaient des lymphocytes T-CD4+ supérieurs à 350/mm³. Les diagnostics ont eu lieu exclusivement entre mars 2022 et octobre 2023.

Parmi ces patients, 4 patients ont été diagnostiqués au stade de primo-infection (1 en mars 2022, 1 en avril 2022, 1 en juin 2022 et 1 en octobre 2023).

Sept de ces patients étaient pris en charge au CHU de Rouen et un au Havre.

Parmi ces patients, 4 se déclaraient actifs sur le plan professionnel, 1 inactif et pour les 3 autres cette information n'était pas connue. Six patients déclaraient être en couple (dont 4 patients qui déclaraient un mode de contamination hétérosexuels, 1 homo/bisexuel et 1 pour lequel l'information était manquante), 1 célibataire (homo/bisexuel) et l'information était inconnue pour un patient qui déclarait que le mode de contamination était hétérosexuel.

Tableau 6 : Caractéristiques individuelles des membres du cluster de 10 personnes

| Date de diagnostic | Genre | Age | Mode de contamination | Stade de l'infection | Charge virale (log10/ml) | Taux de lymphocytes T-CD4+/mm ³ | Zone de naissance | Centre de suivi |
|--------------------|-------|-----|-----------------------|----------------------|--------------------------|--|-------------------|-----------------|
| 15/02/2020 | Homme | 22 | Homo/bisexuel | A | 4,69 | 1381 | Guinée | Rouen |
| 03/07/2020 | Homme | 49 | Homo/bisexuel | C | 5,88 | 198 | France | Rouen |
| 04/12/2020 | Homme | 45 | Homo/bisexuel | A | NC | NC | France | Evreux |
| 22/01/2022 | Homme | 36 | Homo/bisexuel | A | 3,9 | NC | France | Evreux |
| 15/02/2022 | Homme | 32 | Homo/bisexuel | A | 4,32 | NC | Sénégal | Evreux |
| 12/07/2022 | Homme | 19 | Homo/bisexuel | A | 4,3 | 489 | France | Rouen |
| 25/07/2022 | Homme | 19 | Homo/bisexuel | A | 5,85 | 318 | France | Rouen |
| 03/11/2022 | Homme | 25 | Homo/bisexuel | A | 5,42 | 365 | France | Evreux |
| 13/01/2023 | Homme | 19 | Homo/bisexuel | A | 4,6 | 620 | France | Evreux |
| 29/05/2023 | Homme | 65 | Homo/bisexuel | C | 6,9 | 132 | France | Rouen |

Discussion :

L'objectif de cette étude était de mettre en évidence des clusters de transmission du VIH-1 dans la région, pour guider de futures actions de santé publique afin de briser les chaînes de transmission locales. Dans cet objectif, l'étude s'est focalisée sur les patients nouvellement diagnostiqués en Seine-Maritime et dans l'Eure. La population des patients nouvellement diagnostiqués d'une infection par le VIH-1 dans les 5 établissements hospitaliers de la région ex-Haute Normandie (Dieppe, Elbeuf, Evreux, Le Havre et Rouen) a ainsi été sélectionnée et décrite. Durant la période d'étude (de 2018 à 2023), 283 patients ont répondu aux critères d'inclusion.

Dans cette étude, nous avons mis en évidence 33 clusters comprenant de 2 à 10 patients chacun entre 2018 et 2023 en Haute-Normandie. Il y avait 20 dyades et 13 clusters d'au moins 3 patients. Au total, 36% des patients de l'étude appartenaient à un cluster, soit 101 patients. Les facteurs significativement associés avec l'appartenance à un cluster étaient le sexe masculin, les relations sexuelles entre hommes et la naissance en France.

La proportion de patients liés entre eux était supérieure à celle rapportée par Chaillon et al. dans la cohorte PRIMO où 28,5% patients diagnostiqués au stade de primo-infection en France entre 1999 et 2014 faisaient partis d'un cluster (28). Dans cette population, les auteurs ont mis en évidence une sur-représentation significative au sein des clusters, par rapport aux patients n'appartenant à aucun cluster, des caractéristiques suivantes : sexe masculin (95,9% vs 83%, $p < 0,01$), mode de contamination HSH (85.8 vs 65.6%, $p < 0.01$) qui étaient des caractéristiques que nous avons également retrouvé prédominante dans notre étude. Dans leur étude, une infection par un sous-type particulier, le sous-type CRF02_AG était également identifié (20.4 vs 13.4%, $p < 0.01$), nous n'avons pas, dans notre travail analysé les sous-types selon l'appartenance à un cluster.

L'étude PRIMO-Resistance qui a inclus les patients diagnostiqués au stade de la primo-infection dans 46 laboratoires de virologie français entre 2014 et 2016 a mis en évidence 41% de séquences reliées dans le cadre d'un cluster (33). Dans cette étude de Visseaux et al., les patients étaient majoritairement des hommes (90%), ayant des relations sexuelles avec des hommes (70%), et vivant en région parisienne (42%). Dans la comparaison entre patients inclus dans un cluster de ≤ 3 séquences, ceux inclus dans un cluster > 3 séquences et ceux non inclus, des différences significatives existaient pour : l'âge (34 ans vs 31 ans vs 38 ans respectivement), le sexe masculin (93% vs 99% vs 86%), le pays de naissance (par exemple : né en France pour 74% vs 76% vs 67%), le mode de contamination (par exemple : les relations sexuelles entre hommes 82% vs 81% vs 63%), l'année de diagnostic, et le sous type (par exemple : B pour 72 vs 45% vs 55% ; CRF02_AG pour 14% vs 29% vs 18%). Là encore, ces déterminants de l'appartenance à un cluster confortent les résultats de notre étude, l'année de diagnostic n'étant pas mise en évidence comme un facteur de risque d'appartenance à un cluster dans notre travail.

Il existe cependant des données plus anciennes avec moins de patients en cluster (recueillies entre 1999 et 2010, publiées par Frange et al.) regroupant les patients inclus dans la cohorte PRIMO (patients infectés au stade de la primo-infection) qui mettaient en évidence seulement 12,7% d'individus liés (27). Dans cette étude les caractéristiques significativement différentes entre individus membres de clusters et isolés étaient : le sexe masculin (94,4% vs 83%), l'âge médian (33 vs 35 ans), le sous-type B (84,8% vs 71,2%), l'année d'inclusion (58,4% vs 47,1% ont été inclus entre 2006 et 2010) et le nombre de partenaires sexuels occasionnels entre 2 et 10 dans les 6 derniers mois (45,5% vs 31,9%).

Il faut noter que ces 3 études ont recherché des clusters avec chacune une méthode différente (approche bayésienne pour Chaillon et al. (28), maximum de vraisemblance pour Visseaux (33) et al., et « neighbour joining » et maximum de vraisemblance pour Frange et al. (27)). Des différences épidémiologiques peuvent également être notées entre ces études et notre travail : densité de population plus importante en région parisienne que dans notre région, dynamique épidémique potentiellement différente avec une proportion croissante ces dernières années de nouveaux diagnostics parmi les patients nés à l'étranger, etc.

Cette différence dans l'épidémiologie des populations étudiées, susceptible d'influencer l'analyse en cluster peut être notée dans l'étude de Robineau et al. portant sur les patients nouvellement diagnostiqués en région parisienne a mis en évidence seulement 20% de patients liés entre eux par des clusters entre 2008 et 2011 (34), et seulement 28 d'entre eux étaient reliés dans de larges clusters (>2). L'étude était menée dans une zone de forte prévalence du VIH chez les HSH, avec des comportements à haut risque de transmission, une forte proportion de patients liés au sein d'un cluster aurait donc attendu. Cependant les auteurs avaient mené leur étude uniquement dans 2 laboratoires (Le Chemin Vert et Saint-Antoine), et avaient choisi une définition restrictive des clusters (support de branche $\geq 98\%$ et distance génétique $< 1,5\%$). Selon les auteurs, ce petit nombre de patients inclus dans de larges cluster était une preuve supplémentaire du grand nombre de patients constituant l'épidémie cachée, c'est-à-dire séropositifs pour le VIH et non diagnostiqués et non traités. Dans cette étude, les variables significativement associées à l'appartenance à un cluster en analyse multivariée étaient : l'âge inférieur à 30 ans au moment du génotypage et l'infection récente (inférieure à 6 mois et définie par un test immuno-enzymatique). Plus de 40% des patients récemment infectés étaient inclus dans des chaînes de transmission, sans qu'ils ne semblent être préférentiellement associés dans des clusters.

Le nombre de clusters identifiés, était plus faible encore dans une étude portant sur la prévalence des mutations transmises chez les patients naïfs de traitement et chroniquement infectés par le VIH. Ainsi, Descamps et al. ont mis en évidence que 109/661 patient formaient 46 clusters, englobant 16,5% des patients de la cohorte ODYSSEE. Cette étude a été menée entre octobre 2010 et mars 2011 dans 36 centres spécialisés dans la prise en charge du VIH, en France et a inclus. Les auteurs n'avancent pas d'explication pour ce résultat, on peut penser que l'inclusion de patients au stade chronique uniquement

exclut les patients récemment infectés et donc les informations de transmission les plus récentes. Par ailleurs le nombre de patients inclus sur 36 centres et 10 ans paraît faible : moins de 20 patients par centre sur la période de l'étude, il y avait donc peu de proximité géographique entre les patients de l'étude. Mais cette étude était conçue pour la transmission de résistance aux ARV, l'analyse phylogénétique était secondaire et peu détaillée.

Dans notre étude, l'âge des patients ne différait pas de manière significative selon l'appartenance à un cluster, contrairement aux travaux de Chaillon et al. ou de Robineau et al. (28,34). Cette absence de différence d'âge significative selon l'appartenance à un cluster est retrouvée dans la cohorte suisse de personne vivant avec le VIH, publiée par Bachmann et al. (23). Dans cette étude, seuls les HSH étaient pris en compte, les facteurs significativement différents entre patients en cluster et hors clusters étaient : l'ethnie caucasienne (95,59% vs 92,45%, $p < 0,001$ en 2007 et 92,97% vs 86,69%, $p < 0,001$ en 2017) et les lymphocytes T-CD4+ en 2017 (médiane à 381,5/mm³ vs 367,5, $p = 0,03$), une contamination plus jeune et un diagnostic plus précoce dans cette population souvent plus informée pouvant introduire un biais dans l'analyse. Les clusters de notre étude comportaient principalement des hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes comme dans les études de Frange et al, Chaillon et al. et Visseaux et al. précédemment citées (27,28,33). Il s'agit d'études comparables dans leur dimension géographique, car réalisées en France. Le principal groupe à risque au sein des clusters de cette étude était donc les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes. Il est possible d'envisager l'existence de liens sociaux, géographiques ou temporels qui seraient exploitables par une enquête épidémiologique.

Parmi les nouveaux patient pris en soins dans le cadre d'une infection à VIH les personnes nées à l'étranger sont sur-représentées par rapport à la population générale (47 % de la file active des PVVIH Normands), mais sont significativement moins associées en clusters dans notre étude (21,8% des personnes en cluster). Au vu de ces données, la transmission dans cette population pourrait être moins directe, plus dispersée dans le temps ou l'espace, et l'identification épidémiologique de chaînes de transmission plus difficile.

Les dyades étaient soit mixtes (un homme et une femme), soit composées de 2 hommes, ou un homme avec une personne transsexuelle dans un cas, ou 2 femmes. Les personnes appartenant à une dyade se déclaraient pour 60% d'entre elles en couple. Les dyades correspondaient donc le plus probablement à la réalisation d'un diagnostic chez le partenaire d'une personne nouvellement diagnostiquée. Le membre de la dyade contaminé en premier ne pouvait être déterminé par l'analysé phylogénétique, ni relié par cette analyse phylogénétique à une autre personne récemment diagnostiquée dans la région. Il est également envisageable, qu'il s'agisse de cluster incomplet, témoignant de patients ignorant leur séropositivité, comme rapportés par Robineau et al. (34). Dans cette étude, la proportion de dyade était particulièrement importante avec 80/108 patients des clusters liés dans des dyades, et les

auteurs avaient avancé que l'absence de nouveau diagnostic de VIH génétiquement proche pouvait indiquer qu'une fraction importante des transmetteurs était non diagnostiqué ou non traité.

Le cluster de 8 patients de notre étude s'étendait sur 18 mois (entre mars 2022 et octobre 2023) et contenait 4 patients diagnostiqués en primo-infection. Il s'agissait donc d'un cluster que l'on pourrait qualifier de « large » et « dynamique », témoignant d'une chaîne de transmission active, et dont la contamination récente aurait sans doute rendu plus aisée une investigation épidémiologique à la recherche d'un lieu ou d'une circonstance de transmission récente.

Les 3 clusters de plus de 7 patients de notre étude semblaient répondre à des dynamiques différentes. En effet les âges médians, les sexes et les facteurs de risques sexuels rapportés différaient. Il existait également des différences en termes de charge virale (notamment du fait de 4 diagnostics au stade de primo-infection dans ce groupe), lymphocytes T-CD4+ et stades au moment du diagnostic. Nous n'avons pas mis en évidence a posteriori de facteurs de risque particuliers de contamination, mais les données épidémiologiques recueillies dans le cadre de la prise en soins usuelle sont parcellaires, ne recherchent pas de manière systématique de fréquentation de lieux de consommation sexuelle, de mobilité, l'utilisation de substances psychoactives (« chemsex ») ...

Concernant les patients qui n'appartiennent pas à des clusters, il existe plusieurs hypothèses sur leur mode de contamination. Il est possible qu'ils aient été contaminés par une personne vivant hors de la région. Une autre possibilité est une contamination par une personne non diagnostiquée (27,35). Il est également possible que leurs personnes-source aient été diagnostiquées avant ou après la période de l'étude.

Il est actuellement possible de rechercher des clusters, grâce à la modélisation d'un arbre phylogénétique à l'échelle d'une région de manière automatisée et répétée. Cela a été fait dans l'état de Rhode Island aux Etats-Unis et décrit par Howison et al. avec une réponse de santé publique possible presque en temps réel (25). Les auteurs ont ainsi pu mettre en évidence 37 cas reliés entre eux sur 57 nouveaux diagnostics entre janvier 2020 et juin 2022. Dans cette étude, les auteurs ont proposé un rapport mensuel qui était discuté entre de l'agence locale de santé publique multiples partenaires académiques (médecins, virologues, bio-informaticiens etc.). L'évaluation de ce procédé a été faite par Fulton et al. (36), et a mis en évidence 3 éléments : (i) L'approche multidisciplinaire est importante pour utiliser les clusters moléculaires et les données de santé publique. (ii) Réinterroger les patients pour rechercher leurs partenaires est perçu comme potentiellement négatif par les patients et les intervenants de santé mais pourrait être bénéfique pour le « contact tracing » et l'adhésion aux soins. Enfin, (iii) aux Etats-Unis, l'utilisation des données de l'analyse moléculaire pour des actions de santé publique est limité par le droit et par l'interdiction du partage des données issues de bases différentes.

La recherche mensuelle de cluster a également été utilisée dans l'étude de Poon et al. en Colombie Britannique, au Canada pour documenter les clusters en croissances qui faisaient l'objet d'un rapport aux autorités de santé publique (37). Les auteurs ont recherché les clusters d'au moins 5 patients pour surveiller leur croissance mensuellement. En juin 2014 ils ont détecté qu'un cluster connu était en croissance car 11 nouveaux cas avaient été enregistrés en 3 mois. Parmi ces 11 cas, 8 portaient la mutation K103N. Ce cluster était composé de jeunes hommes (âge médian de 27ans) ayant des relations sexuelles entre hommes. Cela a conduit à un suivi épidémiologique renforcé pour assurer la prise en soin et le traitement dans le sous-groupe concerné, ainsi que la notification des partenaires des cas index. Les 9 cas ciblés par ce suivi avaient déjà tous été pris en soin, et 5 avaient débuté un traitement. Après intervention des autorités de santé publique, 3 patients supplémentaires ont débuté un traitement, dans la majorité des cas un contrôle virologique a été obtenu, mais le cluster n'est devenu inactif que temporairement, puisqu'un seul cas a été enregistré fin 2014, mais que 12 nouveaux cas ont été identifiés l'année suivante.

Cette approche quasi en temps réel permettrait de suivre l'évolution des clusters au cours du temps, notamment ceux qui acquièrent de nouveaux membres. Cela permettrait de mieux cibler les chaînes de transmissions actives pour mettre en place des actions de prévention pour stopper la transmission groupée du VIH comme cela a pu être fait pour le CRF94 décrit par Wirden et al. (20). Dans cette étude, la découverte d'un nouveau sous-type viral atypique avait déclenché une analyse phylogénétique permettant d'isoler un cluster de transmission. L'enquête épidémiologique qui avait suivi avait permis de montrer que l'essentiel des transmissions, favorisées par les applications de rencontre, avaient eu lieu dans et autour d'une entreprise de région parisienne. Des actions de prévention locale dans et autour de cette entreprise, dans les lieux de rencontre et à travers une application de rencontre avaient permis de contrer la transmission de ce nouveau sous-type

Cette étude autour du CRF94 met également en évidence l'importance de surveiller les nouveaux sous-types viraux qui pourraient apparaître et se diffuser sur le territoire, ainsi que les profils de résistance aux antirétroviraux transmises qui pourraient également être le reflet de chaîne de transmission. Cette approche a déjà permis de découvrir , en plus du cluster autour du CRF94 qui était un nouveau sous-type (20), le cluster « breton » qui était lié à un profil de résistance particulier (29).

Une des limites de ce travail est son caractère rétrospectif et ponctuel. Les données médicales et socio-démographiques ont été recueillies de manière déclarative par les médecins des différents services impliqués au moment du diagnostic de l'infection et ne sont pas exhaustives. Par ailleurs, certaines informations telles que les pratiques sexuelles à risque, le nombre de partenaires, l'usage de substances psychoactives, d'applications de rencontres ou d'éventuelles relations sexuelles tarifées ne sont pas recueillies en routine de manière exhaustive ni formalisée.

L'analyse phylogénétique étant ponctuelle, ne portant que sur les patients nouvellement diagnostiqués. Les patients dont le diagnostic précédait la période de l'étude n'ont pas été inclus. Or, un cluster peut continuer de croître par deux mécanismes : soit par les patients non diagnostiqués en leur sein, soit par les patients diagnostiqués mais contagieux car non contrôlés sur le plan virologique. En effet les patients diagnostiqués et non indétectable ou diagnostiqués mais non traités contribuent à la propagation de l'épidémie de VIH. Leur poids respectifs ont été estimés par Soriano aux Etats-Unis à 19,8% et 42,6% des nouvelles contaminations (17). Pour identifier cette situation comme à l'origine de nouvelles contaminations, il serait nécessaire de coupler l'analyse phylogénétique de l'ensemble des patients diagnostiqués sans limitation de temps, et de combiner cette donnée à l'identification des patients connus séropositifs présumés contagieux, dont la charge virale reste élevée.

Concernant la méthode phylogénétique, il faut aussi noter qu'un lien phylogénétique n'est pas une preuve de transmission virale directe, mais de l'existence d'un ancêtre commun proche. Par ailleurs, la méthode de séquençage actuelle (Sanger) ne permet de mettre en évidence qu'une seule sous-population virale chez un hôte, et non pas la totalité des variants potentiellement transmissibles. L'outil utilisé pour l'analyse phylogénétique ne permet pas de connaître la chronologie de la contamination entre deux patients mais seulement l'existence d'un lien entre eux. La date de contamination ne peut pas non plus être déterminée avec précision, de même que le temps écoulé entre 2 contaminations. Par ailleurs, les patients isolés dans l'arbre sont nécessairement liés à au moins un autre individu. Les individus manquants peuvent avoir été pris en soin et traités efficacement après avoir contaminé un autre individu, avoir une charge virale détectable malgré la prise en charge, ou être infectés chroniquement mais non diagnostiqués et donc inconnus de l'analyse phylogénétique. Il n'y a pas eu de suivi au cours de l'étude, donc pas de recueil de l'évolution de la charge virale des patients inclus après le diagnostic et la prise en soin. Il est donc possible que des patients déjà diagnostiqués continuent de contaminer d'autres individus s'ils ne sont pas traités efficacement.

Une autre limite est le caractère régional de cette étude. Il faut noter que la région normande est très liée à la région Parisienne avec une mobilité importante des patients vers Paris (notamment pour leur suivi médical). Ainsi, un patient peut se contaminer dans une autre région que celle de l'étude et donc faire partie d'une chaîne de transmission étrangère à la région. De même, un patient appartenant à un cluster normand peut transmettre le VIH en dehors de la région, ou être diagnostiqué et suivi ailleurs. La création d'une base de données phylogénétiques, concernant tous les patients diagnostiqués en France augmenterait l'exhaustivité de la recherche de clusters. Cela a été fait en Croatie sur tous les patients du pays et documenté par Planinić et al. (24). Entre 2019 et 2022 les auteurs ont isolés 229 séquences, dont 173 (75,5%) faisaient partie de clusters de transmission. Mais pour être utile, en cas d'identification de clusters, cette base de données devrait permettre de déclencher des investigations épidémiologiques partout sur le territoire.

Enfin, le dépistage et la prise en charge de nouveaux patients a pu être empêchée ou reportée par l'épidémie de COVID-19 qui a débuté après le début de la période d'inclusion. Mais ce travail met en évidence un effet de rattrapage de l'activité de diagnostic à partir de 2022, après une diminution du nombre de nouveaux patients en 2020 et 2021, possiblement lié à l'épidémie de SARS-Cov-2.

Cependant, une des forces de ce travail est le nombre de patients inclus, puisque tous les centres de notre région qui prennent en charge des personnes vivant avec le VIH ont participé. Il s'agit d'un travail innovant, car effectué au niveau d'une région française et il existe peu de travaux de ce type en France. L'approche globale de l'épidémie récente, sans se focaliser sur un cluster en particulier, permet d'être plus exhaustif dans la mise en évidence de liens entre les cas. Nous avons ainsi mis en évidence des liens épidémiologiques qui étaient passés inaperçus jusque-là. En effet, il n'existe pas en France de dispositif de « contact-tracing » pour l'infection par le VIH, comme cela a pu être mis en place au moment de l'épidémie de SARS-Cov2. Nous avons également pu montrer que dans cette étude, utiliser un seuil de distance génétique de 1,5% ou 4,5% n'entraînait pas de perte d'information notable. En effet, malgré une différence de 20 patients, les variables significatives à 4,5% de distance génétique l'étaient aussi à 1,5%.

La suite de ce travail pourrait s'attacher à mieux identifier les circonstances dans lesquelles l'identification de l'appartenance à un cluster pourraient donner lieu à une enquête épidémiologique : cette enquête doit-elle être systématique dès le 1^{er} diagnostic, pour rechercher les sources de la contamination ? La notification au partenaire est d'ores et déjà obligatoire au Canada, et Bergman et al. ont montré son efficacité pour identifier des personnes infectées par le VIH, qu'elles aient été ou non diagnostiquées avant. D'après leurs données, le nombre de nouveaux patients à interroger pour identifier un nouveau cas non diagnostiqué était de 17,3 de manière globale et de 9,6 pour les HSH (16). L'enquête épidémiologique doit-elle être déclenchée uniquement pour des clusters dynamiques et de grande dimension, à la recherche d'un lieu ou d'une circonstance commune de contamination ? Selon quelles modalités, des patients récemment diagnostiqués pourraient-ils être interrogés, pour rechercher une source ou circonstance de contamination, dans le respect de la vie privée et de la confidentialité ?

Une telle démarche nécessiterait une anonymisation des données, un stockage sécurisé et un contact avec le délégué à la protection de données (DPO) pour nous aider à le mettre en œuvre dans le respect de la réglementation

Conclusion :

Cette étude a permis de mettre en évidence sur le plan moléculaire, que 36% des nouveaux diagnostics d'infection réalisés en Seine Maritime et dans l'Eure entre 2018 et 2023 étaient reliés entre eux, dans des clusters témoignant de chaînes de transmission. Cette transmission en cluster concernait principalement des PVVIH de sexe masculin, HSH, nés en France. Ce lien phylogénétique témoigne d'une proximité temporelle ou géographique entre les patients au moment de leur contamination, qu'une enquête épidémiologique pourrait chercher à mettre en évidence, en mobilisant des outils de santé publique comme la notification aux partenaires, la collaboration avec les acteurs de terrain (agences de santé, associations), pour continuer de réduire l'épidémie cachée dans notre région.

Bibliographie :

1. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *The Lancet*. août 2006;368(9534):489-504.
2. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*. 1 oct 2015;1(1):15035.
3. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida - ONUSIDA.
4. Bulletin de Santé Publique, novembre 2023 - Surveillance du VIH et des IST bactériennes.
5. Bulletin de Santé publique - Surveillance et prévention des infections à VIH et des infections sexuellement transmissibles bactériennes - 2022 - Normandie.pdf.
6. Li Z, Purcell DW, Sansom SL, Hayes D, Hall HI. *Vital Signs: HIV Transmission Along the Continuum of Care* — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 22 mars 2019;68(11):267-72.
7. Supervie V, Ndawinz JDA, Lodi S, Costagliola D. The undiagnosed HIV epidemic in France and its implications for HIV screening strategies. *AIDS*. 31 juill 2014;28(12):1797-804.
8. The HIV Transmission Elimination AMsterdam (H-TEAM) Initiative. A 95% decline in estimated newly acquired HIV infections, Amsterdam, 2010 to 2022. *Eurosurveillance* [Internet]. 5 oct 2023 [cité 26 août 2024];28(40). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.40.2300515>
9. Frescura L, Godfrey-Faussett P, Feizzadeh A. A, El-Sadr W, Syarif O, Ghys PD, et al. Achieving the 95 95 95 targets for all: A pathway to ending AIDS. Ambrose Z, éditeur. *PLoS ONE*. 4 août 2022;17(8):e0272405.
10. Akullian A, Morrison M, Garnett GP, Mnisi Z, Lukhele N, Bridenbecker D, et al. The effect of 90-90-90 on HIV-1 incidence and mortality in eSwatini: a mathematical modelling study. *The Lancet HIV*. mai 2020;7(5):e348-58.
11. Rapport d'activité 2023 sur les données 2022 - COREVIH Normandie.
12. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med*. sept 2016;375(9):830-9.
13. Conseil National du SIDA et des hépatites virales. Avis suivi de recommandations sur la notification formalisée aux partenaires. 2018 févr.
14. Dalal S, Johnson C, Fonner V, Kennedy CE, Siegfried N, Figueroa C, et al. Improving HIV test uptake and case finding with assisted partner notification services. *AIDS*. 24 août 2017;31(13):1867-76.
15. Bull L, Apea V, Wiggins H, Davies S, Saxon C, Hughes A, et al. BASHH 2018 UK national audit of HIV partner notification. *Int J STD AIDS*. août 2021;32(9):872-7.
16. Bergman J, Gratrix J, Pillay T, Houston S, Cooper R, Charlton CL, et al. Intensive HIV Partner Notification Is Effective in Identifying New and Previously Diagnosed HIV Infections in Edmonton, Canada. *AIDS Patient Care and STDs*. août 2015;29(8):419-22.

17. Soriano V. The Source of New HIV Infections are People not being Treated or Unaware of their Status. *AIDS Rev.* 2019;21(2):108-9.
18. Burns DN, DeGruttola V, Pilcher CD, Kretzschmar M, Gordon CM, Flanagan EH, et al. Toward an Endgame: Finding and Engaging People Unaware of Their HIV-1 Infection in Treatment and Prevention. *AIDS Research and Human Retroviruses.* mars 2014;30(3):217-24.
19. Hassan AS, Pybus OG, Sanders EJ, Albert J, Esbjörnsson J. Defining HIV-1 transmission clusters based on sequence data. *AIDS.* 1 juin 2017;31(9):1211-22.
20. Wirden M, De Oliveira F, Bouvier-Alias M, Lambert-Niclot S, Chaix ML, Raymond S, et al. New HIV-1 circulating recombinant form 94: from phylogenetic detection of a large transmission cluster to prevention in the age of geosocial-networking apps in France, 2013 to 2017. *Eurosurveillance* [Internet]. 26 sept 2019 [cité 21 janv 2024];24(39). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.39.1800658>
21. Grabowski MK, Herbeck JT, Poon AFY. Genetic Cluster Analysis for HIV Prevention. *Curr HIV/AIDS Rep.* avr 2018;15(2):182-9.
22. Cao R, Lei S, Chen H, Ma Y, Dai J, Dong L, et al. Using molecular network analysis to understand current HIV-1 transmission characteristics in an inland area of Yunnan, China. *Epidemiol Infect.* 2023;151:e124.
23. Bachmann N, Kusejko K, Nguyen H, Chaudron SE, Kadelka C, Turk T, et al. Phylogenetic Cluster Analysis Identifies Virological and Behavioral Drivers of Human Immunodeficiency Virus Transmission in Men Who Have Sex With Men. *Clinical Infectious Diseases.* 15 juin 2021;72(12):2175-83.
24. Planinić A, Begovac J, Rokić F, Šimičić P, Oroz M, Jakovac K, et al. Characterization of Human Immunodeficiency Virus-1 Transmission Clusters and Transmitted Drug-Resistant Mutations in Croatia from 2019 to 2022. *Viruses.* 11 déc 2023;2408.
25. Howison M, Gillani FS, Novitsky V, Steingrimsson JA, Fulton J, Bertrand T, et al. An Automated Bioinformatics Pipeline Informing Near-Real-Time Public Health Responses to New HIV Diagnoses in a Statewide HIV Epidemic. *Viruses.* 13 mars 2023;15(3):737.
26. Saldana C, Philpott DC, Mauck DE, Hershow RB, Garlow E, Gettings J, et al. Public Health Response to Clusters of Rapid HIV Transmission Among Hispanic or Latino Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex with Men - Metropolitan Atlanta, Georgia, 2021-2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 10 mars 2023;72(10):261-4.
27. Frange P, Meyer L, Deveau C, Tran L, Goujard C, Ghosn J, et al. Recent HIV-1 Infection Contributes to the Viral Diffusion over the French Territory with a Recent Increasing Frequency. *Vartanian JP, éditeur. PLoS ONE.* 14 févr 2012;7(2):e31695.
28. Chaillon A, Essat A, Frange P, Smith DM, Delaugerre C, Barin F, et al. Spatiotemporal dynamics of HIV-1 transmission in France (1999-2014) and impact of targeted prevention strategies. *Retrovirology.* 21 févr 2017;14(1):15.
29. Pronier C, Maillard A, Poinson Y, Corvaisier G, Cady A, Coz MFL, et al. Transmission d'une souche VIH-1 de sous-type B résistante aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.
30. Kumar S, Stecher G, Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets. *Molecular Biology and Evolution.* 1 juill 2016;33(7):1870-4.

31. Larsson A. AliView: a fast and lightweight alignment viewer and editor for large datasets. *Bioinformatics*. 15 nov 2014;30(22):3276-8.
32. Price MN, Dehal PS, Arkin AP. FastTree 2 – Approximately Maximum-Likelihood Trees for Large Alignments. Poon AFY, éditeur. *PLoS ONE*. 10 mars 2010;5(3):e9490.
33. Visseaux B, Assoumou L, Mahjoub N, Grude M, Trabaud MA, Raymond S, et al. Surveillance of HIV-1 primary infections in France from 2014 to 2016: toward stable resistance, but higher diversity, clustering and virulence? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 22 oct 2019;dkz404.
34. Robineau O, Frange P, Barin F, Cazein F, Girard PM, Chaix ML, et al. Combining the Estimated Date of HIV Infection with a Phylogenetic Cluster Study to Better Understand HIV Spread: Application in a Paris Neighbourhood. Zhang C, éditeur. *PLoS ONE*. 12 août 2015;10(8):e0135367.
35. Marzel A, Shilaih M, Yang WL, Böni J, Yerly S, Klimkait T, et al. HIV-1 Transmission During Recent Infection and During Treatment Interruptions as Major Drivers of New Infections in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 1 janv 2016;62(1):115-22.
36. Fulton J, Novitsky V, Gillani F, Guang A, Steingrimsson J, Khanna A, et al. Integrating HIV Cluster Analysis in Everyday Public Health Practice: Lessons Learned from a Public Health – Academic Partnership. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes [Internet]*. 12 juin 2024 [cité 29 sept 2024]; Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/QAI.00000000000003469>
37. Poon AFY, Gustafson R, Daly P, Zerr L, Demlow SE, Wong J, et al. Near real-time monitoring of HIV transmission hotspots from routine HIV genotyping: an implementation case study. *The Lancet HIV*. mai 2016;3(5):e231-8.

