

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Nived COLLERCANDY

Né le 04/09/1992 à Longjumeau (91)

RESEAUX DE TRANSMISSION ET PHYLODYNAMIQUE DU VIH DANS LA REGION CENTRE-VAL DE LOIRE

Présentée et soutenue publiquement le **13 juin 2022** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT, Médecine Interne, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Docteur Leslie GRAMMATICO-GUILLON, Épidémiologie, Économie de la santé et prévention, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Adrien LEMAIGNEN, Maladies Infectieuses, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Karl STEFIC, Virologie, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Docteur Guillaume GRAS, Maladies infectieuses, PH, CHU – Tours

RESEAUX DE TRANSMISSION ET PHYLODYNAMIQUE DU VIH DANS LA REGION CENTRE-VAL DE LOIRE

Objectif : Nous avons cherché à identifier et caractériser les réseaux de transmission du VIH au sein de la région Centre-Val de Loire pour contribuer à l'orientation des mesures de lutte contre l'épidémie locale.

Méthodes : Nous avons réalisé une analyse phylogénétique des séquences du gène *pol* du VIH obtenues dans la région entre 2010 et 2020, couplées au recueil épidémiologique de manière anonymisée. Une distance génétique $< 1.5\%$ a été appliquée pour identifier les clusters, et des modèles phylodynamiques ont été utilisés pour étudier la dispersion des variants au sein de la région.

Résultats : 1305 séquences ont été incluses et ont permis d'identifier 33 clusters de plus de 3 individus (3 à 16 sujets par cluster), incluant un total de 170 patients. Nous avons identifié le mode de transmission HSH (OR 2.69, $p < 0.01$), la charge virale (OR 1.39, $p < 0.01$) et la domiciliation dans le Loir-et-Cher (OR 3.17, $p < 0.05$) comme étant des facteurs de risque d'appartenir à un cluster. Être originaire d'Afrique subsaharienne (OR 0.05, $p < 0.01$) était inversement associée à ce risque. Parmi les gros clusters de $N \geq 7$ individus le contrôle de la virémie avait une médiane de 75% (IQR 74-87) versus 84% pour l'ensemble de la cohorte. Le clade CRF06_cpx était impliqué dans un cluster en expansion persistante. Les inférences phylogéographiques ont mis en évidence des événements de dispersion entre les départements, variables selon les modes de transmission et à travers le temps. Des événements de dispersion multidirectionnels entre migrants et individus nés en France ont été détectés dans la région.

Conclusion : Les interventions de santé publique doivent être adaptées aux spécificités épidémiques territoriales au sein des publics cibles de l'infection par le VIH. Dans la région Centre-Val de Loire, les orientations seraient la poursuite du déploiement de la PrEP et du TASP chez les HSH et un accès généralisé au dépistage chez les migrants dès l'arrivée. L'analyse phylogénétique en temps réel pourrait être la prochaine étape dans le contrôle de l'épidémie.

Mots clés : Transmission du VIH, Phylogénétique, Clusters, Phylodynamique, Santé des migrants

HIV TRANSMISSION NETWORKS AND PHYLODYNAMIC ANALYSIS IN A REGION-WIDE STUDY TO UNRAVEL LOCAL DRIVERS OF THE EPIDEMIC IN FRANCE

Background : Centre-Val de Loire region has one of the most elevated rate of positive HIV testing in France. We aimed to identify and characterize HIV transmission networks within the region in order to develop an appropriate local response.

Methods : We realized a phylogenetic analysis of HIV *pol* sequences collected in the region between 2010-2020, combined with anonymized epidemiological data. A genetic distance < 1.5% was applied to identify clusters, and a phylogenetic approach was used to study viral dispersal within the region.

Results : 1305 sequences were included and 33 clusters of $N \geq 3$ were inferred, including 170 individuals (3-16 per cluster). We identified MSM (OR 2.69, $p < 0.01$), higher viral load (OR 1.39, $p < 0.01$) and residency in Loir-et-Cher department (OR 3.17, $p < 0.05$) as risk factors of clustering. Originating from sub-Saharan Africa was inversely associated with clustering (OR 0.05, $p < 0.01$). Among large clusters of $N \geq 7$, virological control was achieved in a median of 75% of visits (IQR 74-87) vs 84% for the total cohort. Clade CRF06_cpx was involved in an ongoing cluster growth and 14 clusters were still active despite PrEP introduction. Multidirectional dispersal events between migrants and individuals born in France were inferred within the region.

Conclusions : Public health interventions should be locally tailored to the targeted population and HIV molecular surveillance may help. MSM but not migrants are involved in transmission clusters, suggesting that further expansion of PrEP and TASP in MSM and generalized access to HIV screening for migrants may have the greatest positive impact in this setting.

Key words : HIV transmission; phylogenetic networks; clusters; phylodynamics; migrants' health

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie

Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université

Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale

Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue

Pr Patrick VOUREH, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean | Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille.....	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A **Monsieur le Professeur François MAILLOT**. Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je tiens à vous remercier sincèrement pour tout l'enseignement que vous m'avez prodigué au cours de ces années, et en particulier pour votre soutien constant pour chacun des projets que j'ai pu réaliser. Soyez assuré de mon plus grand respect.

A **Madame le Docteur Leslie GRAMMATICO-GUILLON**. Merci pour toute ton aide toujours bienveillante dans ce travail, et tes conseils qui ont permis que l'on puisse mener ce projet à bien. Je te remercie d'avoir accompagné mes premiers pas dans la recherche, sois assuré de ma profonde reconnaissance.

A **Monsieur le Docteur Adrien LEMAIGNEN**. Merci pour ton accompagnement, ton écoute, ton enseignement, tes encouragements et tous tes conseils pour me guider tout le long de mon internat. Nous avons vraiment de la chance de t'avoir pour nous aider à nous épanouir chacun à notre façon. Je t'adresse ma profonde gratitude.

A **Monsieur le Docteur Karl STEFIC**. Merci d'avoir co-dirigé cette thèse et m'avoir permis de mener à bien ce travail qui m'aura passionné. Tu m'as guidé patiemment et avec réactivité dans ce long projet que tu avais initié, merci de m'avoir fait confiance en me proposant ce sujet, et pour tout ce que tu m'auras enseigné. Sois assuré de toute ma gratitude.

A **Monsieur le Docteur Guillaume GRAS**. Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir proposé ce sujet. Je te remercie particulièrement pour ta bienveillance permanente et toute ton humanité envers les patients qui m'inspire et dont j'espère suivre le chemin. Sois assuré de mon profond respect.

A **Monsieur le Docteur Antoine CHAILLON**. Merci pour ton expertise avec des explications de pointes et ton aide d'une très grande célérité pour la réalisation des analyses phylogénétiques, qui ont été indispensable pour la réalisation de ce travail. Tu as toute ma reconnaissance.

Un grand merci à **Marc-Florent Tassi**, pour toute ton aide précieuse et efficace sur les analyses avancées que nous avons pu réaliser. J'espère que nous aurons l'occasion de travailler ensemble à nouveau.

Aux Dr **Emeline Laurent, Laurent Hocqueloux, Jérôme Guinard**, pour votre contribution à tous dans ce travail et vos conseils avisés. Merci en particulier à **Laurent** pour ton encadrement lors de mon passage en maladies infectieuses à Orléans, et tout ce que j'y ai appris.

Pascal Vigny, pour l'énorme travail de data management qui a dû nécessiter un grand investissement de ta part, je te remercie de ton aide sans laquelle ce projet n'aurait pas pu être réalisé. Merci également à **Julien Herbert** pour ton aide précieuse.

A tous les membres du COREVIH Centre-Val de Loire, notamment **Isabelle Arnault** pour tes retours éclairés sur ce travail, ainsi que **Vanessa Legros, Fabienne Peira, Maryse Tissinie** pour

votre travail à toutes sur le recueil de ces données, qui a été essentiel pour mener à bien cette thèse. Merci également à **Charlène Bleu** pour ton aide.

A **Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL**. Je tenais à te remercier particulièrement pour ton enseignement qui m'a guidé sur le chemin de l'infectiologie puis de la recherche sur le VIH. C'est avec plaisir et une totale confiance que j'espère pouvoir poursuivre notre projet de recherche pour les prochaines années sous ta direction. Merci pour tout ce que tu m'as apporté.

A tous les médecins qui m'ont formé,

Merci au **Dr Marie Chilles** pour avoir supporté mes premières semaines d'internat alors que j'avais encore tout à apprendre, et m'avoir inculqué ta rigueur. Au **Dr Noujoud El-Khoury** pour ta gentillesse et ton enseignement attentionné.

Au **Dr Elisabeth Diot**, pour avoir guidé mes premiers pas au CHU de Tours, en m'accordant votre confiance. Vous m'avez appris énormément, et m'avez toujours encouragé tout au long de mon internat. Je vous en remercie profondément.

Au **Dr Jean-Nicolas Royal** pour ta bienveillance et tes touches d'humour ainsi qu'au **Dr Estelle Coigneau-Beaufils**, vous avez su me transmettre votre passion pour la Gériatrie (et les escarres !).

Au **Pr Antoine Guillon** pour tout ton accompagnement bienveillant pendant mon semestre en réanimation, ton goût communicatif pour la recherche et pour m'avoir poussé à prendre de l'autonomie, ça a été un vrai plaisir de travailler et apprendre avec toi, ainsi qu'au **Dr Emmanuelle Mercier**, et au **Dr Annick Legras** pour votre rigueur.

A tous les infectiologues qui ont participé à ma formation et communiqué leur passion de cette spécialité : **Pr Patrice Massip**, **Dr Muriel Alvarez**, **Dr Lucie Lelièvre**, **Dr Lydie Porte**, **Pr Guillaume Martin-Blondel**, **Dr Alexa Debard**, tout d'abord dès mon externat à Toulouse, puis à Tours pendant mon internat : **Pr Louis Bernard**, **Dr Zoha Maakaroun**, **Dr Frédéric Bastides**, **Dr Claudia Carvalho**, **Dr François Coustilleres**, **Dr Camille Thorey**, **Dr Diama Ndiaye**, **Dr Marion Lacasse**, et ceux que j'ai été ravi de rencontrer plus récemment : **Dr Camille Garnier**, **Dr Géraldine Gaube**, **Dr Marie Piffaut**, **Dr Sarah Pellerin**, **Dr Colleen Beck** et **Dr Gaspard Grouteau** que je remercie particulièrement pour ta bonne humeur communicative qui égaye les journées et tout ton soutien.

Et à tous ceux que je ne peux continuer à énumérer.

A toutes les équipes médicales, paramédicales, administratives et sociales des services de Médecine interne, Néphrologie, Maladies Infectieuses du CHR d'Orléans, de Médecine interne Gériatrique du CH de Blois, de Médecine interne et Immunologie clinique, Médecine interne et Maladies infectieuses, Réanimation médicale, Bactériologie du CHRU de Tours, et du SMIT du CHU de Toulouse. Je pense en particulier au trio #l'élite, et à **Christelle** la reine de la dialyse qui m'ont aidé à trouver ma place pendant ma 1^{ère} année d'internat. Merci à **Morgan**, **Mylène**, **Johanna**, **Mélanie** pour ce super semestre en infectio. Merci à **Rodolphe** pour tous tes coups de mains !

Aux virologues et aux équipes du laboratoire de Virologie et d'INFINITY qui m'avez accueilli pour mon année-recherche, j'espère vous retrouver bientôt et d'autres gâteaux devraient vous attendre. Merci en particulier à **Mary** de m'avoir appris à tenir une pipette, et **Marie-P** pour ta bonne humeur communicative dans le P3 !

Sensei Floréal Del Pino, et avec vous **Robert** et **Fabien**, pour votre enseignement qui m'a tant apporté, en discipline, rigueur, équilibre. J'espère pouvoir fréquenter le dojo un peu plus assidument à l'avenir et continuer à progresser dans vos pas.

Arielle et Adrien, on a vécu tellement d'aventures tous ensemble, en Jordanie, en Corse, et tout au long de nos études, qui sont des merveilleux souvenirs. J'ai hâte de repartir découvrir le monde en votre superbe compagnie, et avec maintenant la petite Ellie. Vous êtes un peu mon modèle de famille et méritez tout plein de bonheur tous ensemble ! J'ai de la chance de vous avoir pour amis.

Alexandre et Estelle, c'est une joie de vous compter parmi mes amis. Merci Alex pour ta capacité à raconter ma rencontre avec l'océan Atlantique à Biarritz comme si tu y étais, ta passion infatigable des fourmis et ta bonne humeur. Vous êtes géniaux tous les deux et je vous souhaite plein de bonheur avec ce petit être qui a sans doute déjà pointé le bout de son nez aujourd'hui !

Marine G., depuis nos jeudi après-midi en M1 d'immuno, je suis ravi de te compter parmi mes amis, et heureux que nous arrivions encore à tous nous retrouver. Je te souhaite le meilleur dans la nouvelle vie qui s'ouvre à toi, ma neurologue préférée.

Cyril, vieux frère depuis tant d'années, c'est toujours un vrai plaisir de te revoir, et poursuivre des discussions toujours passionnantes. Je ne doute pas qu'à travers tous les océans que tu traverses, ceux qui t'entourent doivent être aussi ravis que moi de partager ta formidable compagnie.

Gaël, le plus grand des hasards peut décidément mener à de très belles rencontres. Je serai bref sur les compliments pour ne pas que tu deviennes aussi rouge que tes cheveux mais tu es une personne formidable et ceux que tu accompagneras (aux 4 coins du monde, je te le souhaite) auront beaucoup de chance. Merci pour les thés, cookies, conversations sans fin, photos d'amygdales et autres joyeusetés. Merci également de m'avoir appris ce mot qui aura ponctué ma dernière journée de rédaction de thèse : choupisson.

Laura, depuis le temps tu fais partie de la famille, c'est un plaisir de t'avoir dans mes amis depuis toutes ces années, et même si tu fuis quand un lézard me tombe sur l'épaule, j'ai hâte de nos prochaines randos !

Marine et Alexou, mes karate kids, pour toutes ces années en votre compagnie, ces fous rires à chaque fois, notre tour du monde des saveurs, et cette indéfectible amitié. Uss !

Chantal, heureusement que tu es là pour veiller au grain, on ne sait pas ce qu'on ferait sans toi !

Philippe et Emeline, je suis ravi de bientôt pouvoir assister à une étape importante de votre vie ensemble. Je vous souhaite le meilleur. Phil depuis le collège tu restes la même personne rayonnante, et c'est toujours une joie de vous revoir.

Thibaut, fidèle au poste depuis toutes ces années, c'est une chance de t'avoir pour ami depuis si longtemps, et j'ai été ravi que l'on arrive à se retrouver dans la même région. (Il va quand même être grand temps que je goûte à toutes tes spécialités culinaires soit dit en passant). Tu es vraiment quelqu'un sur qui l'on peut compter et je te souhaite de bons vols dans ta vie, en évitant les bières et autres projectiles qui te tombent dessus !

Valentin, après avoir plus que géré mon successeur au TAT préféré, j'ai l'impression de toujours nous découvrir une nouvelle passion en commun et c'est une belle amitié qui a suivi. C'est toujours un plaisir de te retrouver. Je n'ai aucun doute que tu vas grandement briller pour ta thèse qui va approcher aussi.

Camille G., quelle joie d'avoir pu te retrouver dans la région et découvrir tous ces châteaux que tu me vantais depuis des années. Amboise est devenu comme une 2^e maison, merci pour tous ces bons moments et ces super rencontres, je ne pouvais espérer meilleur accueil.

Camille et Anaïs (aka la team « Le Boulou »), c'est toujours un plaisir de vous retrouver et ce week-end en à Colmar avec Alex, Michael et la petite Eva m'a fait beaucoup de bien pour souffler pendant la rédaction de la thèse. Heureusement qu'Anaïs s'est perdue pour aller à notre 1^{er} TD tous ensemble ! Je vous souhaite encore pleins de belles retrouvailles.

Bastien, notre amitié de longue date remplie d'histoires fabuleuses m'est précieuse. Je ne sais pas comment j'aurai traversé le collège et le lycée sans ta fidèle compagnie. Je te souhaite tout plein de bonheur avec Flora et Eugène, et de trouver ta voie qui te rendra heureux.

Viviane, c'était déjà une joie de découvrir un charmant accent hollandais à mon entrée en P2, la joie n'a fait que se poursuivre de découvrir une personne d'une gentillesse et sincérité incroyable (ponctuée quand même de quelques accès violents « soi-disant » pour me rendre service que je ne m'endorme pas en amph...), te voir est à chaque fois rafraichissant. Je te souhaite de belles aventures et plein de bonheur.

Marine F., merci pour ton formidable accueil à la Réunion, ton gout de l'aventure, depuis nos gardes au SAMU jusqu'à nos grandes randonnées qui mènent à la rhabdomyolyse, j'espère avoir que malgré les océans qui nous séparent nous aurons l'occasion de nous retrouver sur le globe.

Arthur, mon ami de plus longue date depuis les bancs du CP, je suis ravi que nos chemins arrivent encore à se recroiser, et au plaisir de te retrouver rapidement j'espère !

Nico, vivement que tu nous reviennes des Antilles, c'est toujours une joie de te voir mon ami !

Claire et Olivia, la team du P3, pour la meilleure ambiance au milieu des cultures virales, en affrontant ensemble toutes les galères possibles. Attention, préparez-vous, je vais bientôt venir récupérer ma hotte (et ma soi-disant discothèque). J'espère que vous en avez pris soin et gravé mon nom dessus au minimum.

Camille V., et **Marion**, merci pour votre accueil au laboratoire et toute l'entraide apportée, en espérant pouvoir redevenir bientôt votre voisin de bureau. Camille, plein de bonheur pour la famille qui s'agrandit, et puissent les dd-PCR t'être favorables !

MCB, pour ton sens de l'humour à toute épreuve, depuis les bancs de la fac à Toulouse et au tutorat jusqu'à la fin de l'internat à Tours, ça a été un plaisir de parcourir tous ces chemins ensemble.

Mary, j'ai été ravi que ton retour en métropole se fasse dans la région, et de te retrouver à Loches et à Tours pour de super moments en regardant ton petit Louis grandir.

Romain, pour tous ces bons moments et pour la personne formidable que tu es, avec ton regard singulier sur le monde, je te souhaite de t'épanouir dans ta voie.

Alice, pour avoir eu la joie de te découvrir durant l'internat alors que l'on se croisait déjà à Toulouse (et pour avoir eu la chance d'admirer tes leishmanies !), j'espère continuer à partager des verres et des rires au cours de discussions fort passionnantes !

Aux prochains infectiologues de Tours : **Yoann, Chems, Robin** et ceux que je ne connais pas encore, vous êtes une petite équipe formidable et j'ai été ravi de vous découvrir les uns après les autres au cours de l'internat, chacun débordant de passions, de projets, et d'humanité, la famille de l'infectiologie Tourangelle a de beaux jours devant elle ! J'ai hâte des prochains congrès en votre compagnie.

A tous les co-internes dont j'ai croisé la route aux cours de mes différents semestres, **Caroline, Matthieu, Mathieu, Chloé, Marie, Camille, Cassandre, Mathilda, Juliette, Romain, Marion, Timothée, Justine, Fanny, Pauline, Mathilde, Xavier, Julien, Juliette, Noémie, Laura, Antoine, Lucas**, ainsi que la nouvelle équipe de la MIIC **Cecilia, Sarah, Simon, Alexandra, Alexandre, Inès, Charlotte**, et tous les autres... Merci pour la bonne ambiance et les rires.

Merci également à tous ces amis perdus de vues par le temps ou la distance, vous m'avez chacun apporté beaucoup tout au long de ces études, et je vous garde dans mes pensées.

Et à tous ces amis que je ne vois plus assez, mais avec qui chaque retrouvaille semble être comme si c'était la veille : **Marie, Eva, Catherine, Quentin, Sophie, Alex, Marion, Johan...** vous me manquez.

A **ma famille**, en Inde et ailleurs. Malgré la distance vous m'avez toujours montré tout votre soutien toutes ces années, et vous comptez beaucoup. J'espère revoir chacun de vous bientôt !

Nirmal et Camille, merci pour tous les week-end Lyonnais et les Noël entre nous qui me font trouver une belle pause avec vous ces dernières années. Mon cher grand frère qui m'a ouvert la voie pour beaucoup de choses, même si entre nous on relève beaucoup nos différences, qui néanmoins s'équilibrent bien, on a quand même autant en commun. Merci d'avoir été là.

Agathe, ma merveilleuse nièce, te voir grandir m'emplit de joie, et j'ai hâte de continuer à te voir découvrir tous les aspects de la vie. Ton sourire a été un réconfort à chaque fois que j'ai eu l'occasion de te voir ces dernières années. Maintenant que tu es la prochaine Collercandy à « aller à l'école », je te passe avec joie le flambeau et te souhaite de t'y épanouir et d'arriver au meilleur de toi-même.

A **mes parents**, pour avoir toujours tout fait pour que je puisse avoir tout ce dont j'avais besoin, toute l'aide que vous m'avez apporté pendant mes études, et tout ce que je pourrai ajouter pendant encore des pages... Merci pour tout.

Et enfin merci aux patients que j'ai eu la chance de soigner toutes ces années, j'ai appris par vous et pour vous, dans les meilleures comme les pires situations, et vous avez contribué à l'aboutissement de ce long chemin.

La nuit printanière

s'achève

avec la floraison des cerisiers

Bashō

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION	17
METHODES	19
RESULTATS	23
DISCUSSION	31
REFERENCES	35
ANNEXES	37
FIGURES SUPPLEMENTAIRES	37
NOTE D'INFORMATION PATIENTS – ETUDE PHYLOVIH	43
FORMULAIRE DE CONSENTEMENT PATIENTS – DOMEVIH	44
AVIS DU COMITE D'ETHIQUE CLINIQUE	45

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ART : Anti-retroviral treatment

BF : Bayes factor

BF_{adj} : Adjusted Bayes factor

CDC : Center for diseases control

CD4 : Cluster of differentiation 4

CI : Confidence interval

CRF : Circulating recombinant form

CVL : Centre-Val de Loire

DOMEVIH : Dossier Médico-
Epidémiologique du VIH

DRM : Drug resistance mutation

HBV : Hepatitis B virus

HCV : Hepatitis C virus

HIV : Human Immunodeficiency Virus

IQR : Inter-quartile range

NNRT : Non-Nucleoside Reverse
Transcriptase Inhibitors

NRTI : Nucleoside Reverse
Transcriptase Inhibitors

MCC : Maximum clade credibility

MSM : Men who have sex with men

OR : Odds ratio

PI : Protease Inhibitors

PLHIV : People living with HIV

PrEP : Pre-exposure prophylaxis

PWID : People who inject drugs

RT : reverse transcriptase

STI : Sexually transmitted infection

TASP : Treatment as prevention

tMRCA : Time to most recent common
ancestor

UNAIDS : Joint United Nations
Programme on HIV and AIDS

RESEAUX DE TRANSMISSION ET PHYLODYNAMIQUE DU VIH DANS LA REGION CENTRE-VAL DE LOIRE

INTRODUCTION

By the year 2020, UNAIDS estimates at more than 37.7 million people living with HIV (PLHIV) in the world, among which 1.5 million are new infections, with a remaining high death toll of more than 680 000 people per year [1]. Fast-Track targets of 90-90-90 have not been reached for 2020 but 84% of PLHIV know their status, from which 87% have access to treatment, 90% of them are virally suppressed, with the current objective of 95-95-95 by 2030. Prevention and testing are at utmost importance to limit new contaminations and their effectiveness could be enhanced by the targeting of key populations.

Centre-Val de Loire (CVL) region in France is beyond the global goal for detection of the undiagnosed population, with one of the lowest rate of HIV testing (60/1000 inhabitants) in France, but the highest rate for positive tests (1.4/1000 HIV screening) after Paris region in the country despite having one the lowest population (2.6 million inhabitants) and density (65.7 inhabitant/km²) in France [2]. CVL also presents the lowest medical density with 350 physicians per 100,000 inhabitants. The region and its 6 departments may be linked to hotspots of HIV transmission fueled by the “hidden epidemic”. Introduction of pre-exposure prophylaxis (PrEP) in 2016 in France might have had variable impact differing from targeted populations, creating a gap in prevention access. Between 2015-2019, 39.9% of new seropositive persons in CVL were men who have sex with men (MSM) and 42.9% were heterosexuals born in a different country (N = 487 new diagnoses). Those rates differ locally as newly diagnosed born in Sub-Saharan Africa represented 54.5% of cases in Loiret department (n = 178 cases). Moreover, the PARCOURS survey suggest HIV infection amongst migrants commonly occurs after their arrival in France and is linked to social hardship [3,4]. With poor access to prevention, migrant population may be an increasing driver of HIV epidemic in Western Europe since the PrEP-era.

Molecular cluster identification has proven to be an effective tool to identify key populations for tailored interventions [5,6]. Previous national phylogenetic analysis have shown evidence that Paris was a central hub for HIV dissemination, especially subtype B and Circulating Recombinant Form (CRF) CRF02_AG, but those networks mainly implied MSM and data on transmission networks in the migrant population is lacking [7,8]. Clusters are commonly acquired within the region and former studies have concordantly identified clusters among migrants and migrants within local clusters [9–11]. Better understanding of local epidemic can be accessed in region-wide studies, with locally growing clusters identification [12].

To identify and characterize HIV transmission networks in CVL region we performed phylogenetic analysis on all HIV *pol* sequences collected within the region over the last decade. We additionally realized phylogeographic inference of phylogenetic clades for transmission events within the region, between different risk groups, and between individuals of different origins. We defined local risk factors of clustering and unraveled drivers of transmissions dispersal to provide potential key public health interventions toward a better epidemic control.

METHODS

Ethical Statement

Ethical approval (no. 2020_056) was provided by the Ethics Committee in Human Research ERERC Centre Val de Loire, Tours, France on 10 July 2020. All subjects of this study gave their informed and written consent for the reuse of their anonymized data for research purposes and their inclusion in the Dossier Medico-Epidemiologique du VIH (DOMEVIH) database. An additional individual and collective information of the current study was provided mentioning patients' rights accordingly to the European General Data Protection Regulation. This research follows the recommended framework for phylogenetic analysis [13,14].

Study population and data collection

We realized an observational, retrospective, multicentric study using DOMEVIH database, which includes clinical, laboratory and epidemiological data from all patients followed in seven general hospitals of Centre-Val de Loire region (France): Tours (Indre-et-Loire), Orleans (Loiret), Blois (Loir-et-Cher), Chartres (Eure-et-Loir), Dreux (Eure-et-Loir), Bourges (Cher) and Chateauroux (Indre). All individuals aged 15 years and 3 months old or above, HIV-infected, who agreed to DOMEVIH database inclusion, and had a drug-resistance genotyping between year 2010-2020 were included in this study. Collected data included: age at diagnosis; sex; geographic department (administrative subdivision) of residency; birthplace; CDC HIV infection category at diagnosis; risk group; date of diagnosis (defined as date of first available date of seropositivity or self-declared); CD4 counts and HIV-1 viral loads; HBV or HCV co-infection; associated STI (positive testing for syphilis, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, or reported diagnosis of any STI in medical records) at any point of follow-up.

Clinical proxy estimation of infectiousness

The initial period of infectiousness was estimated as the interval between the date of diagnosis and the first negative viral load (threshold 50 copies/mL). Persistent replication despite ARV

(antiretroviral) therapy was estimated using the ratio of the number of detectable viral loads to the number of viral load measurements subsequent to the first undetectable viral load. Sufficient virological control was defined as a ratio $\geq 90\%$, taking into account viral blips.

***Pol* gene sequencing**

Drug resistance genotyping was realized either in Tours University Hospital's or Orleans Regional Hospital's Virology laboratory by sequencing *pol* gene encoding HIV-1 reverse transcriptase (RT) and protease from patients' plasma samples as previously described [15]. HIV drug resistance for Protease Inhibitors (PI), Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI) and Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTI) was assessed using the 2021 Stanford University HIV-1 genotypic resistance interpretation algorithm (<https://hivdb.stanford.edu>). HIV-1 subtypes were determined uploading sequences individually into the REGA HIV-1 automated Subtyping Tool version 3 and confirmed by in-house phylogenetic analysis [16].

Transmission network reconstruction

We employed HIV Transmission Cluster Engine (HIV-TRACE; www.hivtrace.org) to infer transmission network clusters using *pol* gene sequencing [17]. All pairwise distances were calculated and a putative linkage between each pair of two sequences was considered whenever their sequences were $\leq 1.5\%$ distant (0.015 substitutions/site, TN93 substitution model), similarly to previous studies [7,11,18]. When calculating pairwise genetic distance, all nucleotide ambiguities were resolved and only sequences with less than 0.2% ambiguities were retained. Clusters comprised of only two linked nodes were identified as dyads. Singletons were defined as individuals without any identified connection for the given genetic distance.

Identification of representative phylogenetic clades

After sequence curation, transmission networks that best approximate the epidemic dynamics were identified according to Cuypers *et al.* [19]. CVL region HIV partial *pol* sequences were complemented with available location-annotated publicly available HIV *pol* sequences from other countries. We used BLAST to select the 50 closest genomes to each of our sequences in order to maintain the most relevant set of background sequences [20]. This selection accounted for a total of 6,728 sequences outside of CVL region, for a total of 8033 sequences in background dataset. These sequences were aligned to the HXB2 *pol* reference sequence (GenBank accession K03455). Next, phylogenetic trees were inferred using FastTree2 under the GTR+ Γ substitution model [21]. From these trees, well-supported clades (i.e. Shimodaira Hasegawa (SH) local support of at least 0.9) including only sequences from CVL were identified [22].

Phylogeographic inference

Phylogeographic inference was performed using the asymmetric discrete phylogeographic model implemented in the BEAST 1.10.5 software package [23]. To promote estimation accuracy and precision of the migration rates and the nucleotide substitution rates, the migration and substitution model (GTR+ Γ) were shared across the clades [24]. Estimates of the expected number of migration events between all pairs of locations (Markov jumps) were computed through stochastic mapping techniques [25]. Specifically, we looked at migration from outside the study region to the study region (viral introductions) and migration within the region (between French departments). Sampling uncertainty was allowed by assigning missing risk group information as an ambiguous risk that can take the value of the different risk groups. The starting state of a change in location or risk group is referred to as “from” and where the virus migrated is referred to as the “to”.

In the absence of clear temporal signal, evolutionary rate parameter can commonly be estimated by using independently derived evolutionary rate parameters [26]. For subtype B (47% of our cohort), the evolutionary rate for *pol* is estimated between ~0.001 and ~0.003

substitutions/site/year (s/s/y). For this reason, we specified a normal distribution as prior on the mean clock rate with mean 0.002 s/s/y and standard deviation such that the 95% CI ranges from 0.001 s/s/y to 0.003 s/s/y. We used a relaxed clock model in clades with ≥ 10 taxa and a strict clock model was assumed for smaller clades. A constant size coalescent tree prior was specified for all clades.

To interrogate HIV dispersal within the region, we analyzed all clades of size ≥ 3 sequences (n=56). MCMC chains were run sufficiently long to ensure adequate mixing. Maximum clade credibility (MCC) trees were obtained with TreeAnnotator 1.10 and convergence and mixing properties were inspected using Tracer 1.7. Using the same approach, we developed additional discrete phylogeographic models using the country of origin as main trait and risk group to interrogate the spread across risks between individuals from different origin. To interrogate HIV dispersal across individuals of different origins, we analyzed all clades of size ≥ 3 sequences (n=38).

Statistical analysis

Variations between 2 groups were compared using Mann-Whitney's unpaired test for quantitative variables. Contingency tables analysis was performed using Fisher's test for 2 proportions comparison and Chi² test for multiple proportions comparison. For multivariate analysis, logistic regression was used to identify risk factors for being part of a cluster of $N \geq 3$ [27]. Covariates included age, sex, transmission mode, HBV, HCV, STI coinfection, birth country, department of residency, infectivity control, ART resistance, viral load, CD4 count. Final model was based on Akaike information criterion and covariates' clinical relevance. Significant interactions were checked. Individuals with lacking data of interest were not included in the multivariate model. For all calculations, statistical significance was defined as a *p*-value of < 0.05 . Statistical analyses were performed using both R software version 3.1 through the GMRC Shiny Stat interface from Strasbourg University Hospital (2017) and GraphPad Prism version 9.1.1.

RESULTS

Flow chart. Of the 1546 available HIV genotypes, 1305 patients matching the DOMEVIH database and age limit were then included in the phylogenetic analysis. (Appendix 2).

Transmission networks. We inferred a total of 86 clusters using a pairwise distance matrix with a genetic distance of less than 1.5% (Figure 1), comprising 20.7% of the population. 1029 individuals were singletons, 106 were clustered in dyads and 170 in clusters of $N \geq 3$ ($n = 33$ clusters). Clusters size ranged between 16 ($n = 1$ cluster), 10 to 7 ($n = 7$ clusters), 6 to 4 ($n = 9$ clusters) and 3 individuals ($n = 16$ clusters). Multiple clusters connected individuals from different transmission risk groups. Several large transmission clusters have emerged or developed in the years since the implementation of PrEP in France in 2016. DRM removal did not impact the network inferences (Appendix 1).

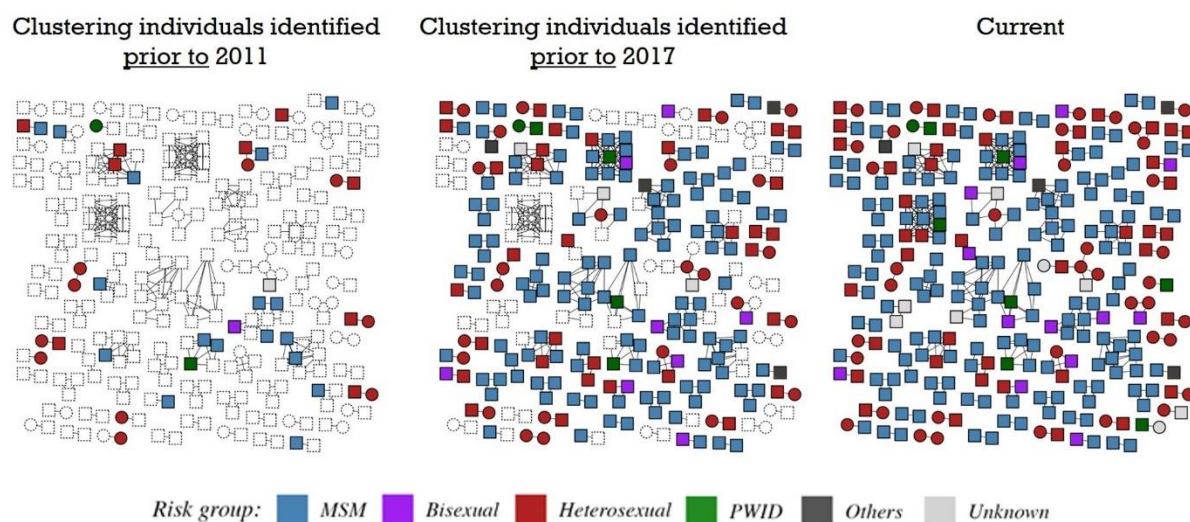


Figure 1. HIV transmission networks in Centre-Val de Loire region between 2010 and 2020. $N = 86$ clusters, including 53 dyads ($N = 2$) and 35 clusters of $N \geq 3$. Each person is represented individually; square = man and circle = woman. Lines represent pairwise distance between 2 individuals. A genetic distance threshold of 1.5% was applied to define clusters. New identification after 2017 are posterior to PrEP introduction in France.

	Total	No cluster / Dyads	Clusters (n ≥ 3)	p-value
N	1305	1135	170	
Sex (F/M/T)	494 (38) / 810 (62) / 1	479 (42) / 655 (58) / 1	15 (9) / 155 (91)	< 0.01
Age at diagnosis				
16-25	269 (21)	240 (21)	29 (17)	0.06
26-35	472 (36)	420 (37)	52 (31)	
36-49	391 (30)	326 (29)	65 (38)	
≥ 50	173 (13)	149 (13)	24 (14)	
Department of residency				
Indre-et-Loire	560 (43)	483 (43)	77 (45)	< 0.01
Loiret	358 (27)	329 (29)	29 (17)	
Loir-et-Cher	142 (11)	111 (10)	31 (18)	
Cher	148 (11)	124 (11)	24 (14)	
Indre	30 (2)	28 (2)	2 (1)	
Eure-et-Loir	14 (1)	12 (1)	2 (1)	
Sarthe	15 (1)	12 (1)	3 (2)	
Others	38 (3)	36 (3)	2 (1)	
Contamination				
MSM	433 (33)	307 (27)	126 (74)	< 0.01
Heterosexual	694 (53)	661 (58)	33 (19)	
PWID	67 (5)	63 (6)	4 (2)	
Others	35 (3)	33 (3)	2 (1)	
Unknown	76 (6)	71 (6)	5 (3)	
Birth Country				
Metropolitan France	715 (55)	562 (50)	153 (90)	< 0.01
Migrants	579 (44)	565 (50)	14 (8)	
<i>French overseas</i>	20 (2)	17 (1)	3 (2)	
<i>Europe</i>	31 (2)	27 (2)	4 (2)	
<i>Sub-Saharan Africa</i>	468 (36)	466 (41)	2 (1)	
<i>North Africa</i>	27 (2)	23 (2)	4 (2)	
<i>Others</i>	33 (3)	32 (3)	1 (1)	
Unknown	11 (1)	8 (1)	3 (2)	
Acute infection	97 (7)	67 (6)	30 (18)	< 0.01
CDC category				
A	1038 (80)	891 (79)	147 (86)	0.02
B	35 (3)	29 (3)	6 (4)	
C	232 (18)	215 (19)	17 (10)	
CD4 (cell count/mm³) median (± IQR)	371 (192-576)	365 (185-569)	417 (247-611)	0.06
Viral load (copies/ml) median (± IQR)	15,000 (141-110,000)	8920 (75-96,600)	61,250 (8883-195,250)	< 0.01
Virological control				
Controlled	1094 (84)	939 (83)	155 (91)	< 0.01
Never undetectable	39 (3)	32 (3)	7 (4)	
Insufficient control	124 (10)	120 (11)	4 (2)	
No follow up	48 (4)	44 (4)	4 (2)	
Clade				
B	611 (47)	483 (43)	128 (76)	< 0.01
02_AG	285 (22)	259 (23)	26 (15)	
06_cpx	21 (2)	11 (1)	10 (6)	
ART resistance	348 (27)	322 (28)	26 (15)	< 0.01
Coinfection				
HBV	65 (5)	62 (5)	3 (2)	0.04
HCV	124 (10)	117 (10)	7 (4)	< 0.01
STI	139 (11)	94 (8)	45 (26)	< 0.01

Table 1. Clustered and nonclustered participants characteristics. Data are N (%), except if stated otherwise. CD4 and viral load are first available results in DOMEVIH database. Virological control was defined as : controlled if undetectable at last visit or $\geq 90\%$ of undetectable viral load since first undetectability ; no follow up was defined as strictly less than 3 viral load testing in DOMEVIH database. ART resistance was defined as at least one class (PI, NRTI or NNRTI) resistance following Stanford algorithm. *p*-values for univariate two-sided analysis between “No cluster / dyads” and “clusters” groups were calculated using Fisher’s exact test for 2 proportions comparisons, Chi² test for more than 2 proportions comparisons or unpaired Mann-Whitney test for variations between 2 groups. PWID = Persons Who Inject Drugs.

Population characteristics and risk factors of clustered individuals. Table 1 displays characteristics of participants, including 62% of men, 33% MSM and 44% individuals born in a foreign country. Available sequences mainly came from 4 CVL region departments: Indre-et-Loire (43%), Loiret (27%), Loir-et-Cher (11%) and Cher (11%) (see map - appendix 3). 348 (27%) individuals had ART resistance, among which 46 (4%) had PI resistance, 187 (14%) to NRTI and 267 (20%) to NNRTI. ART resistance was less frequent in clusters (15% vs 28%, $p < 0.01$) but shared resistance within cluster was observed in 6 clusters (2 of $n = 6$, 2 of $n = 4$, 2 of $n = 3$). Individuals in clusters were more frequently diagnosed at acute infection (18% vs 6%, $p < 0.01$) and CDC stage A (86% vs 79%, $p = 0.02$).

We performed a multivariate analysis to determine risk factor of clustered individuals (Figure 2). MSM (OR 2.69, $p < 0.01$), higher first viral load (OR 1.39 $p < 0.01$), residency in Loir-et-Cher (OR 3.17, $p < 0.05$) were factors significantly associated with increased risk of clustering. There were no migrants among the identified clusters and birth in sub-Saharan Africa was inversely associated with clustering (OR 0.05, $p < 0.01$).

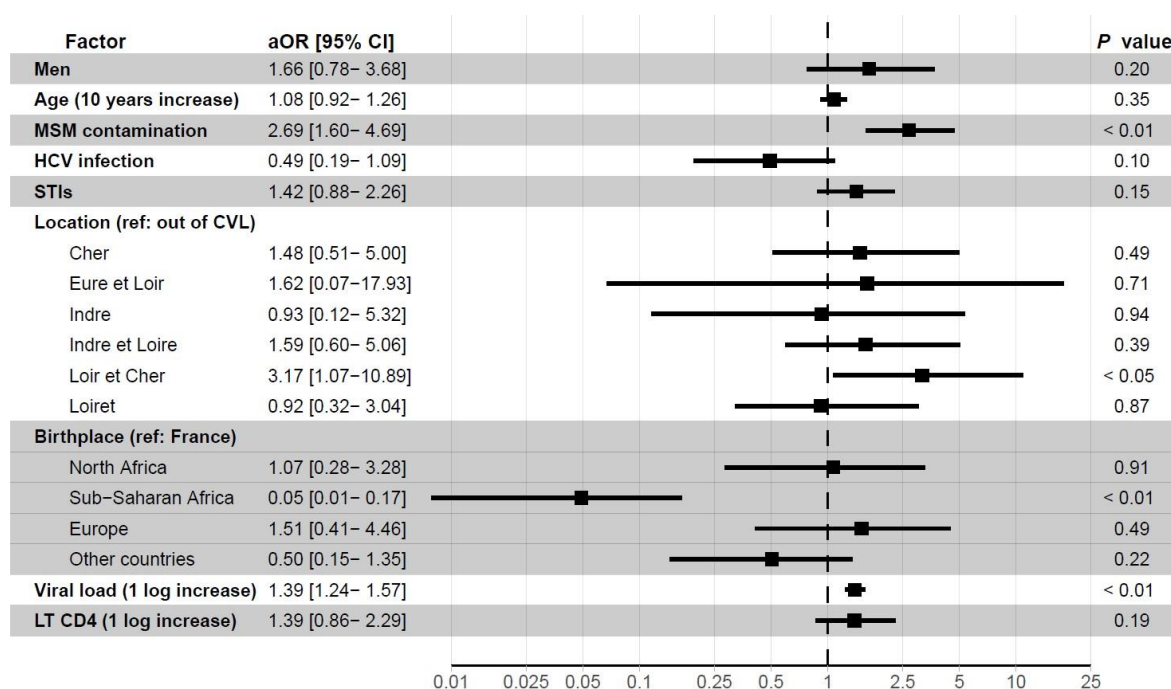


Figure 2. Risk factors of clustering. Risk factors of being part of cluster of size $N \geq 3$ were calculated in a multivariate analysis using logistic regression. Individuals included in the analysis were those with no lacking data of concern ($N = 1179$ including 159 in clusters of $N \geq 3$). STI = Sexually Transmitted Infection. CVL = Centre-Val de Loire region.

Large clusters investigation. 8 large clusters of $n \geq 7$ individuals have been inferred, with individuals diagnosed between 2000 and 2020 (Figure 3 and Table 2). Our dataset was more effective to infer clusters for individuals diagnosed after 2013-2015. The largest inferred cluster (A, $n = 16$) had a first individual diagnosed in 2000, peaked in 2012 and continues to grow through 2020, mainly in Indre-et-Loire (94%). Cluster C (clade 06_cpx) had only ongoing new diagnoses since its first case in 2017 until 2020, shared between Loir-et-Cher (67%), Indre-et-Loire (22%), Loiret (11%). Cluster D new cases emerged in 2015 in Loiret (100%), but no new case has been diagnosed since 2016. Cluster D was also the only large cluster with 100% of its members with under presumptive virological control ($\geq 90\%$ of undetectability since first undetectability), while median estimated infectiousness of all large clusters was significantly lower than that of the nonclustered individuals (75% versus 83%, $p < 0.01$).

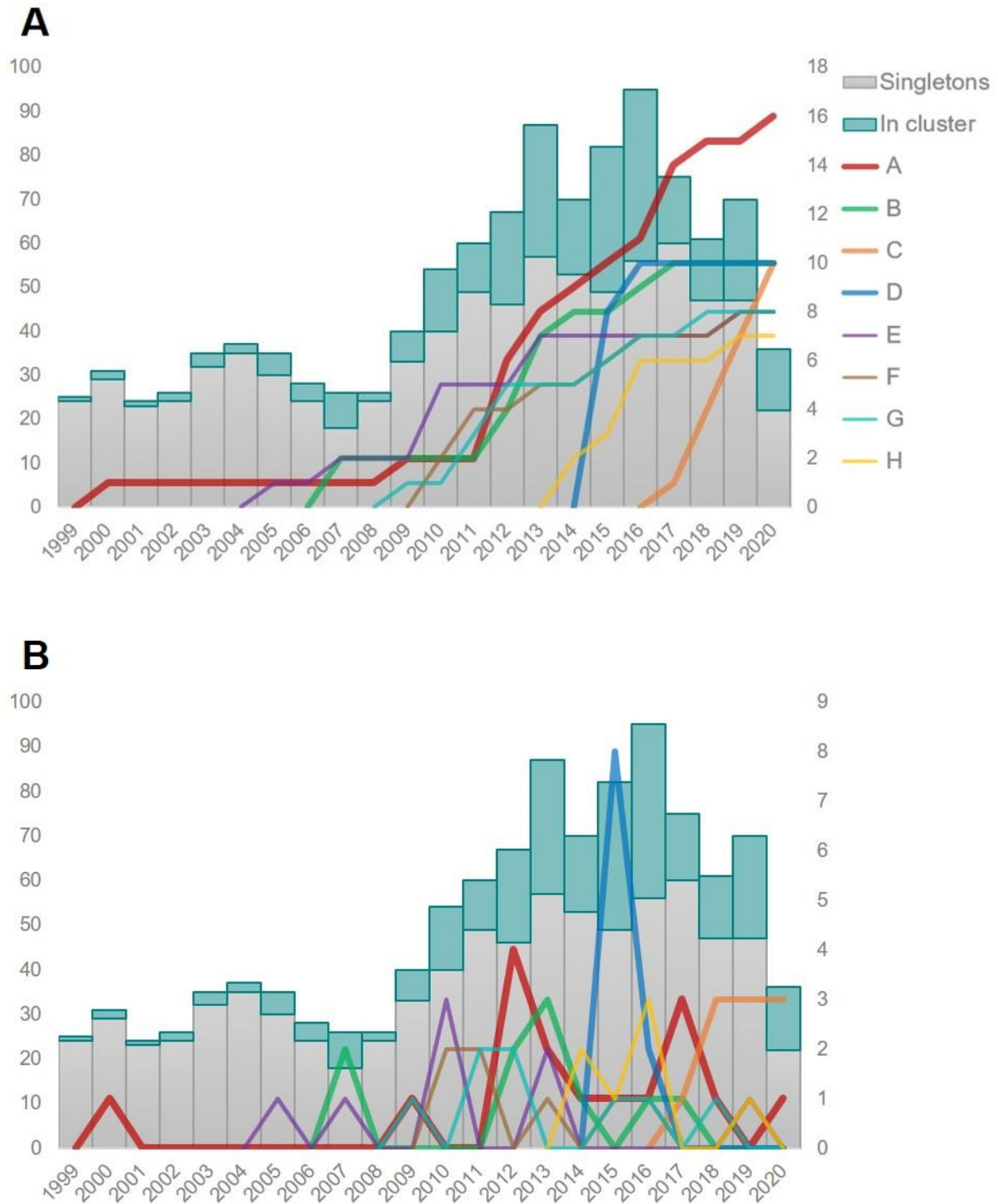


Figure 3. Year of diagnosis of clustered individuals between 2010-2020 in CVL. (A) Cumulated growth and (B) Growth per year of large clusters ($N \geq 7$). Data are shown only from 1999. Each bar represents the total number of newly diagnosed individuals per year (left axis), the proportion of clustered individuals (any size of cluster) being displayed in green and the proportion of unclustered individuals being displayed in grey. Cluster size is represented on right axis.

Cluster	N	Clade	MSM (%)	Migrants (%)	PWID (%)	Residency (%)	ART resistance (%)	Last acute infection	≥ 90% undetectability ratio (%)	Coinfection (%)
A	16	B	13 (81)	1 (6)	1 (6)	IL (94) LC (6)	0	2017	12 (75)	STI: 5 (31) HBV: 1 (6)
B	10	B	9 (90)	0	0	LC (50) IL (20) S (20) C (10)	0	2017	9 (90)	STI: 2 (20)
C	10	06_cpx	6 (60)	2 (20)	1 (10)	LC (67) IL (22) L (11)	1 (10) NRTI	2019	7 (70)	STI: 3 (30) HBV: 1 (10) HCV: 1 (10)
D	10	B	8 (80)	2 (20)	1 (10)	L (100)	0	NA	10 (100)	STI: 4 (40)
E	8	B	8 (100)	0	0	C (100)	0	NA	6 (75)	STI: 2 (25) HCV: 1 (13)
F	8	B	6 (75)	1 (13)	0	IL (50) L (38) LC (12)	0	2011	6 (75)	STI: 2 (25)
G	8	B	8 (100)	0	0	IL (75) EL (25)	0	2011	5 (63)	STI: 5 (63)
H	7	02_AG	6 (86)	1 (14)	0	IL (57) C (29) G (14)	1 (14) NNRTI	NA	6 (86)	STI: 2 (29)

Table 2. Large clusters (N ≥ 7) characteristics. All large clusters members were male. IL = Indre-et-Loire, LC = Loir-et-Cher, L = Loiret, S = Sarthe, C = Cher, EL = Eure-et-Loir, G = Gironde, PWID = Person Who Inject Drugs.

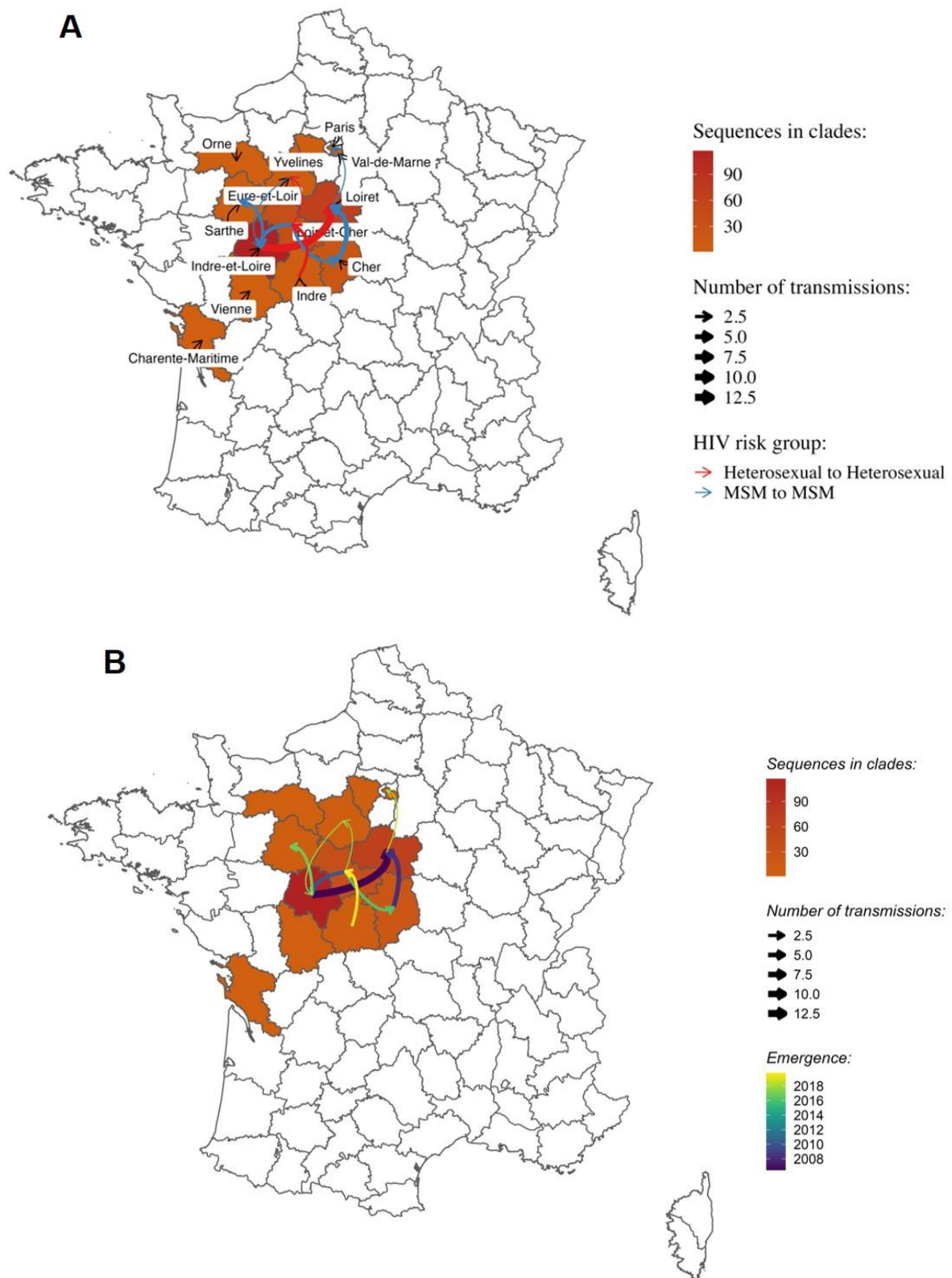


Figure 4. Dispersal across departments, by risk (A) and through time (B). Only supported events ($BF_{adj} \geq 3$) are displayed.

Clades' type and spatio-temporal activity. We performed phylogeographic inference using a Bayesian phylogenetic approach that enabled estimation of viral introductions of new clades and timing of transmission events, between individuals across CVL region's departments as well as individuals from different origins (Appendix 4). tMRCA was inferred for 210 clades (634 sequences) with 30 clades from the same location and 48 clades of the same origin of size ≥ 3 . This approach enabled to infer viral dynamics within the region (Appendix 5). We represented dispersal across departments by risk groups and through time (Figure 4 and Appendix 6) and between individuals from different origins (Figure 5 and Appendix 7), for events with $BF_{adj} \geq 3$. Most recent transmission events were inferred among heterosexuals from Indre to Loir-et-Cher. Regarding spread of HIV clades in the CVL region between individuals of different origins, we inferred MSM transmission from sub-Saharan Africa to metropolitan France, but also heterosexual transmission from France to migrants and between migrants from different origins.

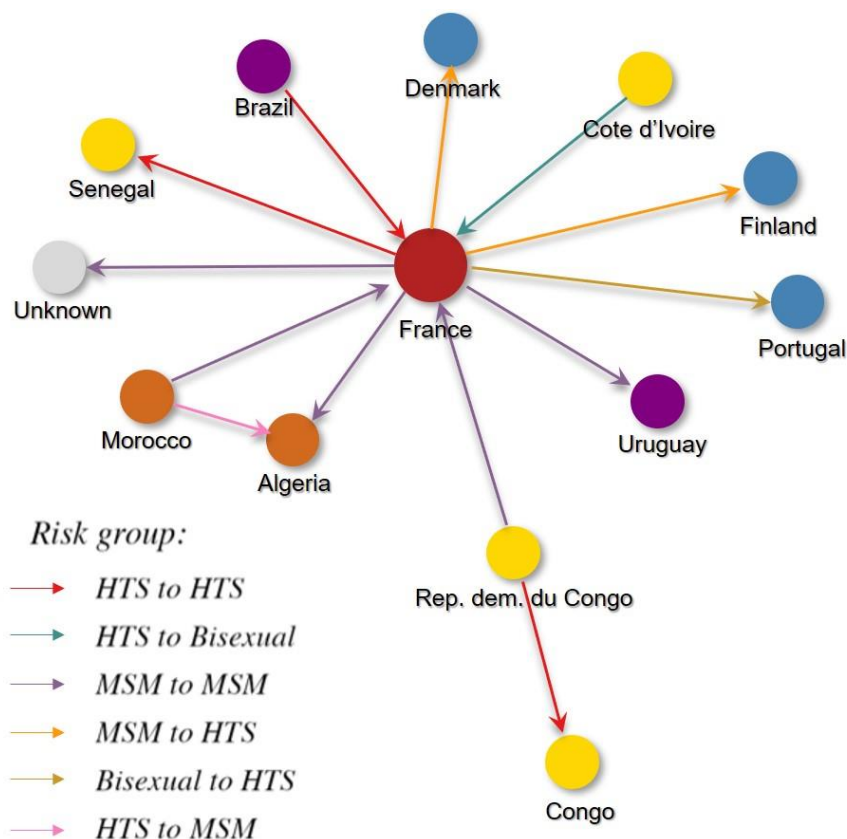


Figure 5. Dispersal between individuals from different origins. Circle sizes are proportional to the number of supported events ($BF_{adj} \geq 3$). HTS = Heterosexual.

DISCUSSION

We realized a local-scale study to improve insight on HIV epidemic dynamic and drivers of transmission in order to organize targeted interventions. CVL region clusters were largely composed of MSM, born in France, more frequently diagnosed during acute infection, with higher viral loads and subtype B infection. Contrarily to national data, subtype CRF02_AG represented only a minority of MSM clusters in CVL region [7,8,28]. Migrants were remarkably absent of the inferred regional transmission networks based on genetic distance analysis. ART resistance was scarce among clusters, as well as HBV and HCV coinfections. However STI were high, and as previously suggested could be a surrogate to infer increased at risk sexual behavior among clustered individuals [29].

We identified risk factors for clustering that were specific of CVL region, in addition to factors similar to other Western European countries such as MSM, natives and non-late presenters [27]. MSM may engage in more frequent at risk of transmission to multiple partners. Higher viral loads could be a consequence of more acute diagnoses, or due to increased viral virulence. [30]. Higher viral load is also associated to higher infectivity, thus increasing in turn the risk of virus transmission and foster cluster growth. Interestingly, Loir-et-Cher department was associated with an increased risk of clustering within the region. This department is one of the most under-resourced in infectious diseases specialists and STD screening centers in CVL region. Phylogeographic analysis also underline multiple transmission events from or toward this department across the region. This must be interpreted with caution due to its dependency over sampling comprehensiveness. The higher number of clusters in Indre-et-Loire and Loiret could be biased to oversampling in those departments, but is largely explained by the fact that they encompass the two largest metropolitan areas in the CVL region (Orleans and Tours). This was not the case for Loir-et-Cher where clustering rate may be linked to important transmission networks. Our data suggest that Loir-et-Cher and Indre-et-Loire might be important hubs for local HIV networks. We also show that 14 clusters emerged in CVL

despite PrEP implementation in 2016, underlining the need to improve its access for key populations across the region.

One of our primary focuses was to better understand the determinants of HIV epidemics among migrants who represent about 40% of PLHIV in the region. Our study shows that they were clearly not involved in transmission clusters based on viral genetic distance. Singletons may not have been connected to any clusters for several reasons that may coexist. First, in case of HIV contamination with missing chains of transmission from our dataset, i.e. undiagnosed individuals, participating to the “hidden epidemic”. Second, cluster inference was based on a short genetic distance (1.5%) ruling out a link between 2 individuals whose transmission occurred longer time ago, with greater individual viral evolution, consistent with the higher proportion of late-presentation diagnosis at CDC stage C. Other clades such as CRF02_AG may have a different evolutionary rate than subtype B which cannot be taken into account in this analysis [26]. Migrants epidemiological profile was different than individuals born in metropolitan France (Appendix 8). Primarily from sub-Saharan Africa, they included more women, heterosexual transmission, lower CD4 at diagnosis, and more frequently infection by CRF02_AG. Our data cannot address if migrants’ contamination may have happened outside CVL region (in their birth country or during their migration process). However, our phylogeographic analysis identified clades with greater genetic distance but specific to the CVL region, which enabled to infer transmissions events between individuals from different origins within the region. This may be a small but significant signal that this population is involved in the hidden epidemic within our region, reinforcing the suspicion from previous surveys that up to half of them have contracted HIV upon arrival. [3]. We also were able to infer transmission in multiple directions from different risk groups, illustrating that transmission do not always come from individuals originating from endemic countries and can occur in both directions. However, our dataset is likely lacking other transmission dynamics from individuals who were not part of the analysis and further interpretation of these results is not possible.

Overall, we hypothesize that as a result of differences in the epidemic profile among MSM and migrants, public health interventions might need to differ according to the targeted population. Migrants, who present less frequently with STIs associated with at risk sexual behavior and more frequently at late-stage diagnosis, with a likely higher share of undiagnosed population, should probably benefit firstly from improved screening programs to close the gap in the HIV care continuum. MSM, on the contrary, seem to be well reached by the HIV screening strategy, but are at increased risk of infection through transmission clusters with at risk sexual behavior. Accelerating the implementation of PrEP would likely have a much greater impact in reducing this risk and blocking transmission chains. Large clusters analysis also accentuates the importance of treatment as prevention (TASP). Indeed, if cluster growth may be fueled by undiagnosed individuals, all clusters that extended through the last decade also included individuals with insufficient virological control, who may have contributed to cluster expansion. Individuals in clusters had better overall virological control, but this tendency may differ in large clusters. Importantly for regional surveillance, we detected a large cluster of a less frequent clade, CRF06_cpx, which was still expanding in 2020, largely in Loir-et-Cher, with only 70% of estimated virological control since first undetectability.

Our dataset, although limited to an administrative region, provided 1305 sequences over a decade, enabling robust phylogenetic analysis. Almost all PLHIV whose genotyping test was realized within the region were included. However, some centers were undersampled as they could outsource this analysis outside the region, such as in Paris. Data from different centers also differed over the time-period, underpowering potential dynamics before 2013 and after 2018. Similarly to other studies using phylogenetic networks, the interpretation of our results is limited by data completeness. Undiagnosed population may have created a different interpretation of HIV dynamics if they were represented. It is thus not possible to interpret events among individuals who are not present in our dataset. A genetic distance link inference cannot be interpreted as direct transmission between 2 individuals, because intermediate or common ancestor for this event may not be shown. Those links can also differ according to the genetic distance cutoff, i.e. a higher distance could create new clusters.

Near-real time phylogenetic analysis have been developed to identify and swiftly respond to cluster growth [31,32]. It offers significant additional insight to contact tracing [33,34]. Notification to physicians following a newly-diagnosed individual being part of a cluster or formerly diagnosed individuals part of growing clusters could help reinforce screening and prevention around cluster members as well as support for better observance to individuals with poor virological control.

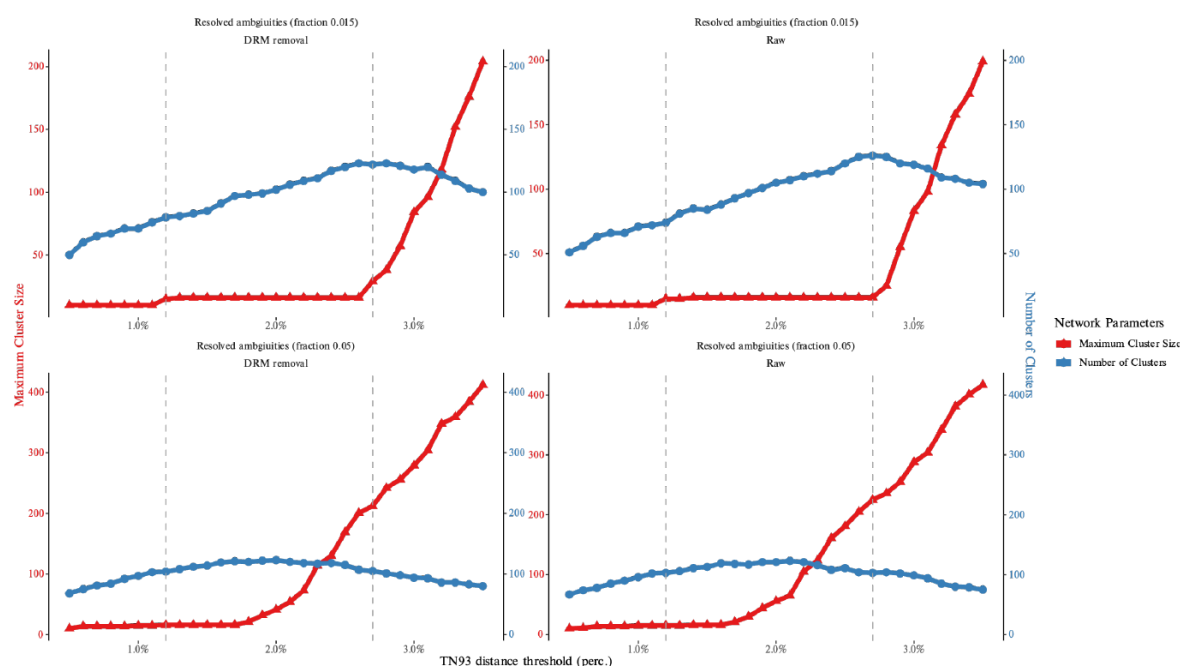
In conclusion, phylogenetic, dynamics and dispersal analysis have a high potential to guide tailored public health measures implementation, even locally in region wide-studies where national molecular surveillance are lacking. Real-time phylogenetic identification and notification of clusters may help limit the spread of HIV in the future, in conjunction with clinicians caring for PLHIV, as well as field actors to link with communities.

REFERENCES

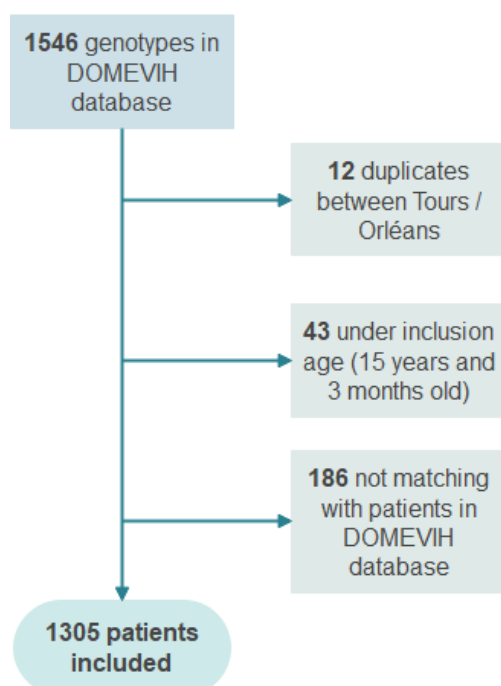
1. UNAIDS data 2021. Available at: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021_unaids_data.
2. Santé publique France. Bulletin de santé publique VIH et IST en Centre Val de Loire. Décembre 2021. Available at: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/centre-val-de-loire/documents/bulletin-regional/2021/bulletin-de-sante-publique-vih-et-ist-en-centre-val-de-loire.-decembre-2021>.
3. Gosselin A, Ravalihasy A, Pannetier J, Lert F, Desgrées du Loû A, PARCOURS Study Group. When and why? Timing of post-migration HIV acquisition among sub-Saharan migrants in France. *Sex Transm Infect* **2019**;
4. Desgrées-du-Lou A, Pannetier J, Ravalihasy A, et al. Is hardship during migration a determinant of HIV infection? Results from the ANRS PARCOURS study of sub-Saharan African migrants in France. *AIDS* **2016**; 30:645–656.
5. Wertheim JO, Leigh Brown AJ, Hepler NL, et al. The Global Transmission Network of HIV-1. *J Infect Dis* **2014**; 209:304–313.
6. Hassan AS, Pybus OG, Sanders EJ, Albert J, Esbjörnsson J. Defining HIV-1 transmission clusters based on sequence data. *AIDS* **2017**; 31:1211–1222.
7. Chaillon A, Essat A, Frange P, et al. Spatiotemporal dynamics of HIV-1 transmission in France (1999-2014) and impact of targeted prevention strategies. *Retrovirology* **2017**; 14:15.
8. Brand D, Capsec J, Chaillon A, et al. HIV surveillance combining an assay for identification of very recent infection and phylogenetic analyses on dried spots. *AIDS* **2017**; 31:407–416.
9. Di Giallonardo F, Pinto AN, Keen P, et al. Subtype-specific differences in transmission cluster dynamics of HIV-1 B and CRF01_AE in New South Wales, Australia. *J Int AIDS Soc* **2021**; 24:e25655.
10. Park H, Brenner B, Ibanescu R-I, et al. Phylogenetic Clustering among Asylum Seekers with New HIV-1 Diagnoses in Montreal, QC, Canada. *Viruses* **2021**; 13:601.
11. Vrancken B, Mehta SR, Ávila-Ríos S, et al. Dynamics and Dispersal of Local Human Immunodeficiency Virus Epidemics Within San Diego and Across the San Diego–Tijuana Border. *Clinical Infectious Diseases* **2021**; 73:e2018–e2025.
12. Novitsky V, Steingrímsson J, Howison M, et al. Longitudinal typing of molecular HIV clusters in a statewide epidemic. *AIDS* **2021**; 35:1711–1722.
13. Coltart CEM, Hoppe A, Parker M, et al. Ethical considerations in global HIV phylogenetic research. *Lancet HIV* **2018**; 5:e656–e666.
14. Dawson L, Benbow N, Fletcher FE, et al. Addressing Ethical Challenges in US-Based HIV Phylogenetic Research. *J Infect Dis* **2020**; 222:1997–2006.
15. Chaix M-L, Descamps D, Harzic M, et al. Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. *AIDS* **2003**; 17:2635–2643.
16. Pineda-Peña A-C, Faria NR, Imbrechts S, et al. Automated subtyping of HIV-1 genetic sequences for clinical and surveillance purposes: performance evaluation of the new REGA version 3 and seven other tools. *Infect Genet Evol* **2013**; 19:337–348.

17. Kosakovsky Pond SL, Weaver S, Leigh Brown AJ, Wertheim JO. HIV-TRACE (TRANsmission Cluster Engine): a Tool for Large Scale Molecular Epidemiology of HIV-1 and Other Rapidly Evolving Pathogens. *Mol Biol Evol* **2018**; 35:1812–1819.
18. Vrancken B, Zhao B, Li X, et al. Comparative Circulation Dynamics of the Five Main HIV Types in China. *J Virol* **2020**; 94:e00683-20.
19. Cuypers L, Vrancken B, Fabeni L, et al. Implications of hepatitis C virus subtype 1a migration patterns for virus genetic sequencing policies in Italy. *BMC Evolutionary Biology* **2017**; 17:70.
20. Dereeper A, Audic S, Claverie J-M, Blanc G. BLAST-EXPLORER helps you building datasets for phylogenetic analysis. *BMC Evol Biol* **2010**; 10:8.
21. Price MN, Dehal PS, Arkin AP. FastTree 2 – Approximately Maximum-Likelihood Trees for Large Alignments. *PLOS ONE* **2010**; 5:e9490.
22. Shimodaira H, Hasegawa M. CONSEL: for assessing the confidence of phylogenetic tree selection. *Bioinformatics* **2001**; 17:1246–1247.
23. Suchard MA, Lemey P, Baele G, Ayres DL, Drummond AJ, Rambaut A. Bayesian phylogenetic and phylodynamic data integration using BEAST 1.10. *Virus Evolution* **2018**; 4:vey016.
24. Drummond AJ, Ho SYW, Phillips MJ, Rambaut A. Relaxed Phylogenetics and Dating with Confidence. *PLOS Biology* **2006**; 4:e88.
25. Minin VN, Suchard MA. Counting labeled transitions in continuous-time Markov models of evolution. *J Math Biol* **2008**; 56:391–412.
26. Nasir A, Dimitrijevic M, Romero-Severson E, Leitner T. Large Evolutionary Rate Heterogeneity among and within HIV-1 Subtypes and CRFs. *Viruses* **2021**; 13:1689.
27. van Wijhe M, Fischer TK, Fonager J. Identification of risk factors associated with national transmission and late presentation of HIV-1, Denmark, 2009 to 2017. *Euro Surveill* **2021**; 26.
28. Brand D, Moreau A, Cazein F, et al. Characteristics of patients recently infected with HIV-1 non-B subtypes in France: a nested study within the mandatory notification system for new HIV diagnoses. *J Clin Microbiol* **2014**; 52:4010–4016.
29. Bachmann N, Kusejko K, Nguyen H, et al. Phylogenetic Cluster Analysis Identifies Virological and Behavioral Drivers of HIV Transmission in MSM. *Clin Infect Dis* **2020**;
30. Visseaux B, Assoumou L, Mahjoub N, et al. Surveillance of HIV-1 primary infections in France from 2014 to 2016: toward stable resistance, but higher diversity, clustering and virulence? *J Antimicrob Chemother* **2020**; 75:183–193.
31. Zhou S, Sizemore S, Moeser M, et al. Near Real-Time Identification of Recent Human Immunodeficiency Virus Transmissions, Transmitted Drug Resistance Mutations, and Transmission Networks by Multiplexed Primer ID-Next-Generation Sequencing in North Carolina. *J Infect Dis* **2021**; 223:876–884.
32. Poon AFY, Gustafson R, Daly P, et al. Near real-time monitoring of HIV transmission hotspots from routine HIV genotyping: an implementation case study. *Lancet HIV* **2016**; 3:e231-238.
33. Wertheim JO, Pond SLK, Forgione LA, et al. Social and Genetic Networks of HIV-1 Transmission in New York City. *PLOS Pathogens* **2017**; 13:e1006000.
34. Dennis AM, Frost SDW, Enders K, et al. HIV-1 Transmission linkages among persons with incident infection to inform public health surveillance. *EClinicalMedicine* **2021**; 37:100968.

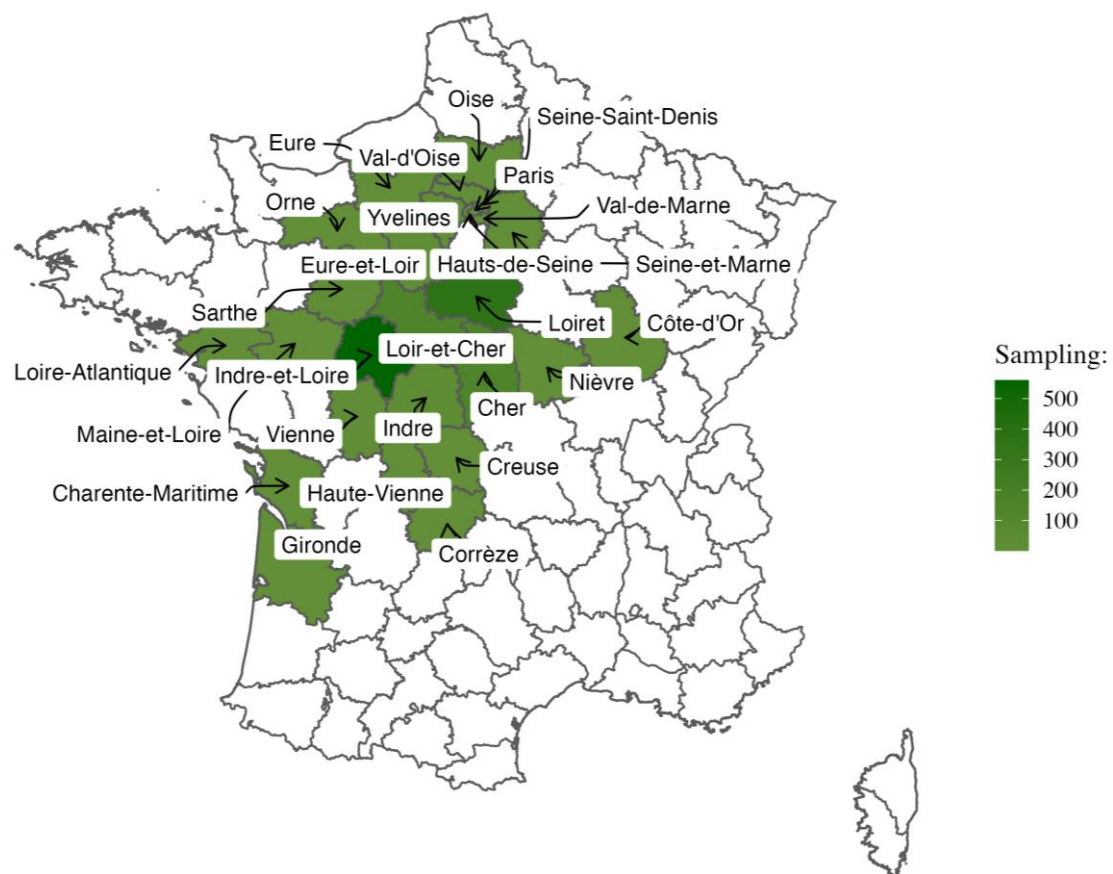
APPENDICES



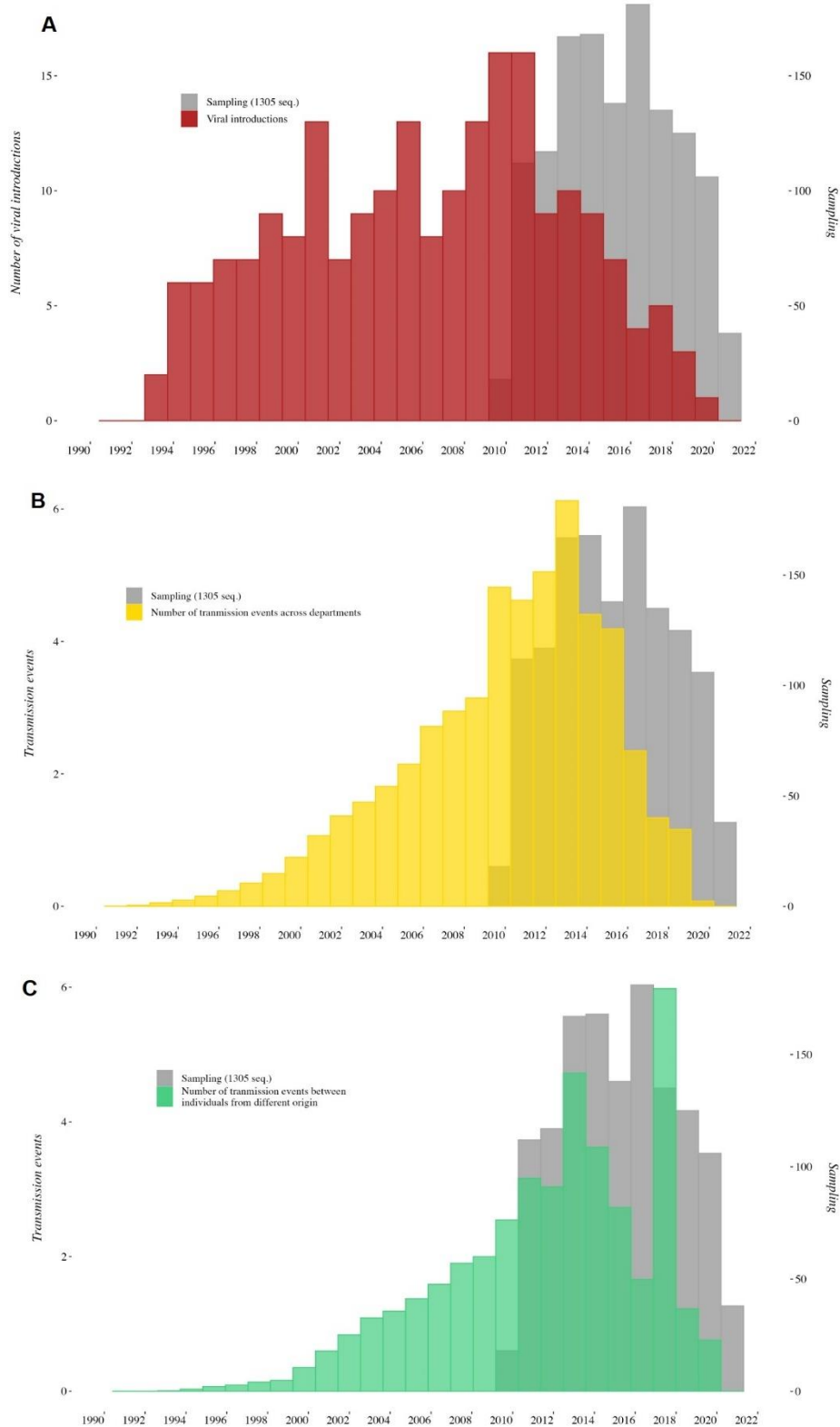
Appendix 1. Sensitivity analysis for network inference. Number of clusters and maximum cluster size, as a function of the TN93 distance threshold. Maximum cluster size (red) and number of clusters (blue) are similar using raw data (right) or with drug-related mutations (DRM, left) removal, with both 1.5% genetic distance (up) or 5% genetic distance (down) threshold.



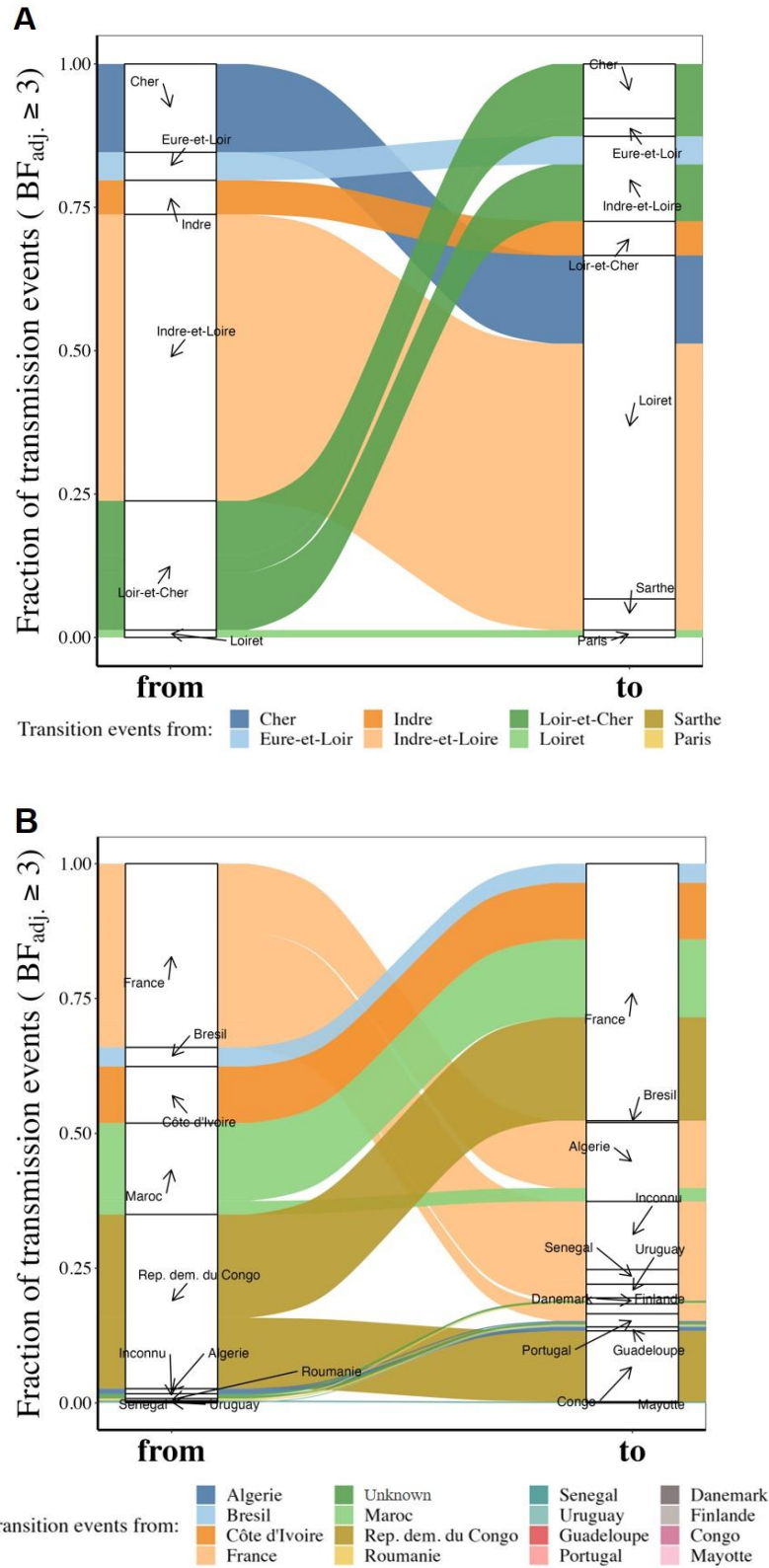
Appendix 2. Flow chart.



Appendix 3. Sampling map overview. Each department is colored according to the number of individual sequences sampled in the data set.



Appendix 4. Viral introductions (A) and timing of transmission events across departments (B) and between individuals from different origin (C) in Centre-Val de Loire region. Sampling was conducted between 2010 and 2021. Each colored bar represents, respectively, in red the number of viral introductions per year, in yellow the number of transmission events across departments per year, and in green the number of transmission events between individuals from different origin per year.



Appendix 5. Viral dynamics across departments (A) and between individuals from different origins (B). Sankey plot showing the proportions of transmission events from each source department (on the left) toward the recipient department (on the right). Only results with adjusted Bayes factor (BF_{adj}) of ≥ 3 are shown.

HIV transmission events				
Centre-Val de Loire region, France				
Department of origin	Department of destination	Events	BF	BF _{adj}
Cher	Loiret	8.1 (15.4%)	130.3	10.6
Eure-et-Loir	Indre-et-Loire	2.6 (4.9%)	25.6	7.9
Indre	Loir-et-Cher	3.1 (5.9%)	26.4	24.3
	Loiret	23.4 (44.5%)	604.4	3.4
Indre-et-Loire	Sarthe	2.9 (5.5%)	1389.8	1449.5
	Cher	5 (9.5%)	41.2	8.3
Loir-et-Cher	Eure-et-Loir	1.6 (3%)	12.9	3.6
	Indre-et-Loire	5.2 (9.9%)	12.7	7.2
Loiret	Paris	0.7 (1.3%)	14.5	33.4

Appendix 6. Dispersal between across departments. BF = Bayes factor. BF_{adj} = Adjusted Bayes factor.

HIV transmission events				
Centre-Val de Loire region, France				
Country of origin	Country of destination	Events	BF	BF _{adj}
Algeria	Guadeloupe	0.3 (0.7%)	5.2	3.7
	Portugal	0.1 (0.2%)	3.3	5.5
Brazil	France	1.4 (3.5%)	26	5.9
Côte d'Ivoire		4.3 (10.6%)	551.8	43.7
France	Algeria	4.9 (12.1%)	19,696.6	23.0
	Brazil	0.1 (0.2%)	3.1	3.7
	Denmark	0.2 (0.5%)	4.6	6.9
	Finland	0.7 (1.7%)	26.0	4.1
	Unknown	5.1 (1.2%)	39,421.5	46.0
	Portugal	0.5 (1.2%)	14.6	91.3
	Senegal	1.1 (2.7%)	52.9	25.2
	Uruguay	1 (2.5%)	46.6	93.0
Unknown	Denmark	0.2 (0.5%)	5.7	3.4
	Portugal	0.2 (0.5%)	6.3	6.0
Morocco	Algeria	1 (2.5%)	29.1	37.2
	France	5.9 (14.6%)	702.2	56.7
Rep. Dem. Du Congo	Congo	5.3 (13.1%)	569.4	4.2
	France	7.8 (19.3%)	519.6	3.1
Roumania	Denmark	0.1 (0.2%)	3.6	4.1
	Portugal	0.1 (0.2%)	3.0	3.8
Senegal	Mayotte	0.1 (0.2%)	4.1	3.0
Uruguay	Portugal	0.1 (0.2%)	3.1	3.8

Appendix 7. Dispersal between individuals from different origins. BF = Bayes factor. BF_{adj} = Adjusted Bayes factor.

	Migrants	Born in Metropolitan France	p-value
N	579	715	
Sex (F/M/T)	357 (62) / 221 (38) / 1	131 (18) / 584 (82)	< 0.01
Age at diagnosis			
16-30	250 (43)	265 (37)	< 0.01
31-49	273 (47)	334 (47)	
≥ 50	56 (10)	116 (16)	
Department of residency			
Indre-et-Loire	232 (40)	328 (46)	< 0.01
Loiret	217 (37)	137 (19)	
Loir-et-Cher	50 (9)	87 (12)	
Cher	42 (7)	105 (15)	
Indre	12 (2)	18 (3)	
Eure-et-Loir	7 (1)	6 (1)	
Sarthe	4 (1)	11 (2)	
Others	11 (2)	23 (3)	
Contamination			
MSM	39 (7)	393 (55)	< 0.01
Heterosexual	468 (81)	219 (31)	
PWID	19 (3)	48 (7)	
Others	9 (2)	15 (2)	
Unknown	44 (8)	40 (6)	
Acute infection	13 (2)	84 (12)	< 0.01
CDC category			
A	454 (78)	575 (80)	0.30
B	13 (2)	22 (3)	
C	112 (19)	118 (17)	
CD4 (cell count/mm³)	296 (150-468)	443 (234-636)	< 0.01
Viral load (copies/ml) median (± IQR)	13,205 (225-101,500)	15,000 (78-120,000)	0.92
Virological control			
Controlled	456 (79)	630 (88)	< 0.01
Never undetectable	25 (4)	13 (2)	
Insufficient control	72 (12)	51 (7)	
No follow up	26 (4)	21 (3)	
Clade			
B	63 (11)	545 (76)	< 0.01
02_AG	199 (34)	84 (12)	
06_cpx	12 (2)	8 (1)	
ART resistance	168 (29)	179 (25)	0.11
Coinfection			
HBV	53 (9)	12 (2)	< 0.01
HCV	44 (8)	79 (11)	0.04
STI	14 (2)	72 (10)	< 0.01

Appendix 8. Migrant population characteristics. CD4 and viral load are first available results in DOMEVIH database. Virological control was defined as : controlled if undetectable at last visit or ≥ 90% of undetectable viral load since first undetectability ; no follow up was defined as strictly less than 3 viral load testing in DOMEVIH database. ART resistance was defined as at least one class (PI, NRTI or NNRTI) resistance following Stanford algorithm. *p*-values for univariate two-sided analysis between “No cluster / dyads” and “clusters” groups were calculated using Fisher’s exact test for 2 proportions comparisons, Chi² test for more than 2 proportions comparisons or unpaired Mann-Whitney test for variations between 2 groups.

Etude PHYLOVIH : information aux patients

Une étude visant à identifier les dynamiques de transmission du VIH en région Centre-Val de Loire est actuellement menée par l'Unité INSERM U1259 MAVIVH, et le Comité de Coordination Régionale de lutte contre le VIH (COREVIH) Centre-Val de Loire. Cette étude permettra notamment, in fine, de proposer des actions pour améliorer le dépistage des partenaires potentiels et les politiques de prévention.

Cette étude nécessite l'utilisation des données du Dossier Médico-Epidémiologique du VIH (DOMEVIH) contenues dans votre dossier patient informatisé conservé au sein de votre(vos) établissement(s) hospitalier(s) de suivi. Ces données sont déjà recueillies en routine pour votre prise en charge et votre suivi, c'est pourquoi nous vous informons aujourd'hui. Les données utilisées comprendront les données relatives à votre infection par le VIH, ainsi que les données de séquençage du virus.

Le recueil ne vous engage à rien. Vos nom et prénom ne seront jamais mentionnés. Vous pouvez vous opposer sans justification à ce recueil à but de recherche, et ceci à tout moment de l'étude. Un refus sera sans conséquence sur votre prise en charge actuelle ou future, ou la relation avec votre médecin.

A cet égard, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification et d'opposition aux informations vous concernant, ainsi que d'un droit d'introduire une réclamation auprès de la commission nationale informatique et libertés ; conformément à la loi informatique et libertés n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée et au règlement général pour la protection des données personnelles entré en application le 25 mai 2018. Pour exercer vos droits, merci de contacter l'investigateur principal de l'étude : Karl STEFIC, Unité de virologie, CHRU de Tours, hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9 ou par mail : karl.stefic@univ-tours.fr

Les données recueillies seront conservées jusqu'à deux ans après la dernière publication relative à l'étude. Les résultats de l'étude seront communiqués aux professionnels de santé impliqués et mis à disposition sur le site du COREVIH Centre-Val de Loire (<https://www.corevihcpc.fr/>).

Pour toute autre question relative à la protection des données personnelles ou en cas de difficulté sur l'exercice de vos droits, merci de contacter le Délégué à la Protection des Données (dpo@chu-tours.fr).

MERCI



Consentement pour l'informatisation du dossier médical DOMEVIH

Vous consultez ou vous êtes hospitalisé(e) dans un centre hospitalier qui bénéficie d'un système informatisé du dossier médical. Les principales informations de votre dossier médical pourront donc être informatisées.

Localement, ce dossier médical informatisé permettra aux praticiens hospitaliers qui vous suivront d'accéder rapidement et de manière synthétique aux principales informations vous concernant lors des consultations ou hospitalisations. Par ailleurs et si vous l'acceptez, votre dossier rendu anonyme pourra être utilisé à des fins de recherches médicales, épidémiologiques et économiques en dehors du service hospitalier.

Un programme autorisé à ce jour par la Commission Nationale Informatique et des Libertés a défini les procédures qui garantissent la confidentialité des informations, l'anonymat et le strict respect du secret médical.

Vous pourrez avoir accès aux informations vous concernant par l'intermédiaire de votre médecin ou un autre médecin de votre choix et obtenir les précisions que vous souhaitez sur les procédures garantissant vos droits et sur les recherches auxquelles votre dossier contribuera.

Votre participation à ces recherches impliquant l'informatisation de votre dossier médical est vivement souhaitée car c'est grâce à la réunion de tous les cas individuels que des résultats pourront être obtenus.

Si vous êtes d'accord, veuillez écrire de votre main « Lu et approuvé », dater et signer. Cet accord est révisable à tout moment sur votre demande.

Mention : « Lu et approuvé »

Date :

Nom/Prénom :

Signature du patient :

Je soussigné, Dr....., certifie avoir expliqué les modalités et les objectifs de l'informatisation dans le DOMEVIH du dossier médical de Mr/Mme.....

Date :

Signature du médecin

**GROUPE ETHIQUE D'AIDE A LA RECHERCHE CLINIQUE POUR LES PROTOCOLES DE
RECHERCHE NON SOUMIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
ETHICS COMMITTEE IN HUMAN RESEARCH**

AVIS

Responsable de la recherche : Dr Guillaume GRAS / Dr Karl STEFIC / Nived COLLERCANDY
Titre du projet de recherche : Dynamique de transmission du VIH en région Centre-Val de Loire :
l'apport de la phylogénétique

N° du projet : 2020 056

Le groupe éthique d'aide à la recherche clinique donne un avis

☒ FAVORABLE

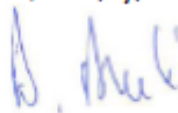
☐ DÉFAVORABLE

☐ SURSIS A STATUER

☐ DÉCLARATION D'INCOMPÉTENCE

au projet de recherche n° 2020 056

A Tours, le 10/07/2020



Dr Béatrice Birmelé
Présidente du Groupe Ethique Clinique

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke extending to the left.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

COLLERCANDY Nived

48 pages – 2 tableaux – 5 figures – 8 appendices

Résumé :

Objectif : Nous avons cherché à identifier et caractériser les réseaux de transmission du VIH au sein de la région Centre-Val de Loire pour contribuer à l'orientation des mesures de lutte contre l'épidémie locale.

Méthodes : Nous avons réalisé une analyse phylogénétique des séquences du gène *pol* du VIH obtenues dans la région entre 2010 et 2020, couplées au recueil épidémiologique de manière anonymisée. Une distance génétique $< 1.5\%$ a été appliquée pour identifier les clusters, et des modèles phylodynamiques ont été utilisés pour étudier la dispersion des variants au sein de la région.

Résultats : 1305 séquences ont été incluses et ont permis d'identifier 33 clusters de plus de 3 individus (3 à 16 sujets par cluster), incluant un total de 170 patients. Nous avons identifié le mode de transmission HSH (OR 2.69, $p < 0.01$), la charge virale (OR 1.39, $p < 0.01$) et la domiciliation dans le Loir-et-Cher (OR 3.17, $p < 0.05$) comme étant des facteurs de risque d'appartenir à un cluster. Être originaire d'Afrique subsaharienne (OR 0.05, $p < 0.01$) était inversement associée à ce risque. Parmi les gros clusters de $N \geq 7$ individus le contrôle de la virémie avait une médiane de 75% (IQR 74-87) versus 84% pour l'ensemble de la cohorte. Le clade CRF06_cpx était impliqué dans un cluster en expansion persistante. Les inférences phylogéographiques ont mis en évidence des événements de dispersion entre les départements, variables selon les modes de transmission et à travers le temps. Des événements de dispersion multidirectionnels entre migrants et individus nés en France ont été détectés dans la région.

Conclusion : Les interventions de santé publique doivent être adaptées aux spécificités épidémiques territoriales au sein des publics cibles de l'infection par le VIH. Dans la région Centre-Val de Loire, les orientations seraient la poursuite du déploiement de la PrEP et du TASP chez les HSH et un accès généralisé au dépistage chez les migrants dès l'arrivée. L'analyse phylogénétique en temps réel pourrait être la prochaine étape dans le contrôle de l'épidémie.

Mots clés : Transmission du VIH, Phylogénétique, Clusters, Phylodynamique, Santé des migrants

Jury :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT

Directeur de thèse : Docteur Guillaume GRAS

Membres du Jury : Docteur Leslie GRAMMATICO-GUILLON

Docteur Adrien LEMAIGNEN

Docteur Karl STEFIC

Date de soutenance : 13 juin 2022