

**ANRS 0789s PRINAVIH - Information destinée aux chercheurs**

**Titre : ETUDE DE LA PREVALENCE DE LA RESISTANCE TRANSMISE DU VIH-1, DE LA DIVERSITE DES VIRUS ET DE LA MISE EN EVIDENCE DE CLUSTER CHEZ LES PATIENTS AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE LEUR INFECTION PAR LE VIH-1**

En bref	Investigateur : Dr Marie-Laure CHAIX et Pr Diane DESCAMPS
	<p>Structure/équipes :</p> <p>Responsable de traitement (RT) : INSERM-ANRS MIE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cheffe de projet : Tounes SAIDI</li> </ul> <p>Centres de méthodologies et de gestion (IPLESP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lambert ASOUMOU (Directeur) ;</li> <li>- Clara AVERLANT (Cheffe de projet) ;</li> <li>- Haithem BEN KAHLA (Data-manager) ;</li> <li>- Arbnor ZENUNI (Statisticien).</li> </ul>
	<p>Dates de démarrage : Decembre 2025</p> <p>Date de Fin de la recherche : Decembre 2035</p>
	<p>Nombre de participants attendus/recrutés : Environ 30 060 participants sont prévus au total pour cette recherche.</p>
	<p>Statut de la recherche : En cours</p>
	<p>Pathologie : VIH-1</p>
	<p>Promotion : Inserm - ANRS MIE</p>
Le projet	<p>L'étude PRINAVIH vise à évaluer la prévalence de la transmission de virus VIH-1 présentant au moins une mutation de résistance aux antirétroviraux, à analyser la diversité des virus et à identifier les clusters de transmission chez les participants au moment du diagnostic de leur infection. Il s'agit d'une étude nationale et multicentrique avec une collecte de données rétrospectives et prospectives chez tous les patients découvrant leur séropositivité, qu'il soit au stade de la primo-infection ou pas. L'étude sera proposée à tous les laboratoires de virologie ayant participé au dernier contrôle de qualité du génotypage du groupe résistance de l'AC43 de l'ANRS MIE.</p> <p>La population cible comprend des adultes (<math>\geq 18</math> ans), naïfs de tout traitement antirétroviral (à l'exception de la PrEP ou d'un TPE), pour lesquels un génotype de résistance du VIH est disponible avec amplification d'au moins la reverse transcriptase et la protéase, et qui ne se sont pas opposés à la participation.</p> <p>Ce projet de surveillance propose :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De créer une base de données des séquences virales obtenue à la prise en charge d'un nouveau patient dans une base de données unique sous la promotion de l'ANRS-MIE</li> <li>- De corrélérer les séquences virales avec les données clinico-virologiques recueillis dans un e-CRF sous la responsabilité de l'ANRS-MIE</li> </ul> <p>Cette étude permettra de suivre en temps réel la circulation de virus résistants et d'identifier les clusters de transmission. Les résultats contribueront à la surveillance nationale et européenne de la résistance du VIH, et fourniront des informations pour</p>

	orienter les stratégies de prévention, le dépistage ciblé et la prise en charge rapide des personnes infectées.
Dernières actualités	<p>Depuis 1999, l'ANRS MIE a instauré un système de surveillance de la résistance transmise et de la diversité chez des participants au moment de leur primo-infection (surveillance annuelle, étude PRIMO) et chez des participants naïfs de traitement antirétroviral (tous les 4 ans, étude ODYSSEE) [1]–[6]. Ces études montrent une stabilité globale de la résistance transmise, une augmentation de la diversité avec une forte augmentation des virus non-B et des formes recombinantes. Une analyse des « clusters » de transmission au sein de ces études a montré que la proportion de participants inclus dans des « clusters » au moment de leur primo-infection augmente au cours du temps allant jusqu'à 41% des participants pour la période 2014-2016 [1]–[7]. Le nombre et l'importance de ces clusters de transmission récents dans ces études sous-évaluent le nombre de participants réellement concernés. Ainsi pour le cluster de transmission du CRF94 seulement 7 participants étaient effectivement capturés dans la base de données PRIMO sur les 34 participants, dont 13 en primo-infection, composant le cluster fin 2016 [10]. Malgré cette sousestimation de l'importance réelle des clusters, 39 grands clusters de transmission, incluant de 4 à 14 participants, peuvent être identifiés dans l'étude PRIMO. Ces études présentent cependant aujourd'hui certaines limites, la principale étant la non-exhaustivité des nouveaux diagnostiques. Ce point n'est pas gênant pour leur conduite ou l'exactitude de leurs conclusions, mais ne permet pas aujourd'hui (i) d'apprécier l'importance exacte des clusters de transmission, largement sous-estimée comme illustré par le CRF94, (ii) ni d'identifier les principaux lieux et foyers de transmission qui pourraient faire l'objet de mesures ciblées.</p>
Références des Publications	<p>[1] M.-L. Chaix <i>et al.</i>, « Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among participants with primary HIV-1 infection in France », <i>AIDS Lond. Engl.</i>, vol. 17, n° 18, p. 2635-2643, déc. 2003, doi: 10.1097/01.aids.0000088223.55968.1a.</p> <p>[2] M.-L. Chaix <i>et al.</i>, « Stable frequency of HIV-1 transmitted drug resistance in participants at the time of primary infection over 1996-2006 in France », <i>AIDS Lond. Engl.</i>, vol. 23, n° 6, p. 717-724, mars 2009, doi: 10.1097/QAD.0b013e328326ca77.</p> <p>[3] M.-L. Chaix <i>et al.</i>, « Increasing HIV-1 non-B subtype primary infections in participants in France and effect of HIV subtypes on virological and immunological responses to combined antiretroviral therapy », <i>Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.</i>, vol. 56, n° 6, p. 880-887, mars 2013, doi: 10.1093/cid/cis999.</p> <p>[4] P. Frange <i>et al.</i>, « HIV-1 subtype B-infected MSM may have driven the spread of transmitted resistant strains in France in 2007-12: impact on susceptibility to first-line strategies », <i>J. Antimicrob. Chemother.</i>, vol. 70, n° 7, p. 2084-2089, juill. 2015, doi: 10.1093/jac/dkv049.</p> <p>[5] M.-L. Chaix <i>et al.</i>, « Increasing HIV-1 non-B subtype primary infections in participants in France and effect of HIV subtypes on virological and immunological responses to combined antiretroviral therapy », <i>Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.</i>, vol. 56, n° 6, p. 880-887, mars 2013, doi: 10.1093/cid/cis999.</p> <p>[6] A. Chaillon <i>et al.</i>, « Spatiotemporal dynamics of HIV-1 transmission in France (1999-2014) and impact of targeted prevention strategies », <i>Retrovirology</i>, vol. 14, n° 1, p. 15, févr. 2017, doi: 10.1186/s12977-017-0339-4.</p> <p>[7] B. Visseaux <i>et al.</i>, « Surveillance of HIV-1 primary infections in France from 2014 to 2016: toward stable resistance, but higher diversity, clustering and virulence? », <i>J. Antimicrob. Chemother.</i>, vol. 75, n° 1, p. 183-193, 01 2020, doi: 10.1093/jac/dkz404.</p>
Type d'étude	Etude nationale, multicentrique, rétrospective et prospective : Recherche clinique non interventionnelle non RIPH.

Objectif principal	L'objectif principal de l'étude est de déterminer la fréquence de transmission de virus présentant au moins une mutation de résistance aux antirétroviraux chez tous les participants découvrant leur séropositivité VIH-1.
Objectifs secondaires	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Déterminer la fréquence de mutation de résistance à chaque classe thérapeutique (INTI, INNTI, IP, INI) 1.</li> <li>2. Déterminer la prévalence de virus présentant des mutations de résistance à 0, 1, 2, 3, et 4 classes thérapeutiques.</li> <li>3. Déterminer la prévalence de virus sensibles à chacune des combinaisons antirétrovirales recommandées en première ligne et aux molécules utilisées en PrEP/TPE</li> <li>4. Déterminer les facteurs associés à la transmission des virus résistants aux antirétroviraux.</li> <li>5. Étudier la dynamique de diffusion des différents sous types du VIH dans les différents groupes à risque et dans les différents territoires.</li> <li>6. Mettre en évidence des nouvelles formes recombinantes du VIH</li> <li>7. Mettre en évidence des clusters et des « hot spots » de transmission permettant d'envisager et de proposer des actions de prévention et de prise en charge adaptées aux usages constatés (affichage, stand d'information, messages ciblés sur les applications de rencontres), l'accès au dépistage et à des moyens de prévention adaptés, ainsi qu'une prise en charge rapide en cas d'infection diagnostiquée.</li> <li>8. Alerter en cas de mise en évidence d'un cluster de transmission actif pour permettre des actions de dépistage, de prévention et de prise en charge mieux ciblées ainsi que d'alimenter la réflexion sur les adaptations des politiques de prévention.</li> <li>9. Participer à la surveillance européenne de la résistance du VIH aux antirétroviraux. Les données individuelles et de résistance sont aujourd'hui adressées à l'ECDC de façon compilées et déconnectées, faute d'une base unique comme proposé ici, et ne peuvent pas être croisées. De plus les études de résistances françaises chez les participants chroniquement infectés n'étant réalisées que tous les 5 ans environ, elles ne permettent pas d'être comparées rigoureusement et régulièrement aux données européennes. Les données individuelles de résistance, qui pourront être obtenues dans le cadre de ce projet, pourront être adressées, après leur exploitation par les chercheurs français, à la base des nouveaux diagnostics d'infection VIH de l'ECDC aujourd'hui transmise par Santé Publique France.</li> </ol>
Optionnel : Lien site web de la recherche	RAS
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Participant (homme ou femme) âgé de 18 ans ou plus.</li> <li>○ Participant nouvellement diagnostiquée dans le laboratoire pour lequel une déclaration obligatoire de séropositivité doit être faite à Santé Publique France (SPF)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Participant naïf de tous traitements antirétroviraux (à l'exception de la PrEP et/ou d'un TPE)</li> <li>○ Participant avec un génotype de résistance du VIH disponible avec amplification d'au moins la reverse transcriptase et la protéase</li> <li>○ Participant ne s'étant pas opposé à la participation à l'étude.</li> </ul>
<b>Critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Participant opposé à l'utilisation de ses données.</li> <li>○ Participant traité</li> </ul>
<b>Critères de jugement principal</b>	Proportion de participants primo-infectés ou naïfs de traitement présentant un virus porteur d'au moins une mutation de résistance aux antirétroviraux.
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Proportion de participants ayant des mutations de résistance spécifiques à chaque classe thérapeutique (INTI, INNTI, IP, INI).</li> <li>2. Proportion de participants ayant des mutations de résistance à 0, 1, 2, 3 ou 4 classes thérapeutiques.</li> <li>3. Proportion de participants présentant des virus sensibles aux schémas de traitement recommandés en première ligne et aux molécules utilisées en PrEP/TPE.</li> <li>4. Analyse des facteurs épidémiologiques, cliniques et comportementaux associés à la transmission de souches résistantes (âge, sexe, mode de transmission, origine géographique, etc.).</li> <li>5. Identification et classification de nouvelles formes recombinantes.</li> <li>6. Nombre et localisation géographique des clusters de transmission détectés. Identification des "hot spots" de transmission selon les groupes à risque et pratiques rapportées.</li> <li>7. Délai entre la détection d'un cluster actif et la mise en place d'actions de dépistage et de prévention. Nombre de nouvelles infections diagnostiquées à la suite d'actions ciblées autour d'un cluster.</li> <li>8. Intégration des données individuelles et de résistance dans la base européenne des nouveaux diagnostics VIH. Comparaison des prévalences de résistances observées en France avec celles des autres pays européens.</li> </ol>

## Sommaire

A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés

B – Modalités d'accès à la collection

---

### **A – Méthodologie de l'étude et type de données et/ou échantillons collectés**

<b>Données et des échantillons collectés</b>	<b>Biothèques</b>	NA
	<b>Données</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 premières lettres du nom et première lettre du prénom</li> <li>- Date de naissance (mois et année)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pays de naissance</li> <li>- Sexe</li> <li>- Date de 1ère sérologie VIH positive</li> <li>- Date du prélèvement sur lequel le génotype a été réalisé</li> <li>- Date de la charge virale au moment de l'inclusion</li> <li>- Valeur de la charge virale plasmatique de l'ARN VIH en copies/ml au moment de l'inclusion</li> <li>- Valeur du nombre de lymphocytes T CD4, la plus proche de la date de la charge virale</li> <li>- Existence d'une PrEP au moment de la découverte de la séropositivité et date de la dernière prise/administration</li> <li>- Prise de TPE au moment de la découverte de séropositivité et date de la dernière prise de TPE</li> <li>- Numéro d'inclusion dans la cohorte PRIMO ANRS-MIE CO06 (pour les participants inclus dans cette cohorte)</li> <li>- N° identifiant SmartGene (pour les labos qui l'utilisent)</li> <li>- Séquences nucléotidiques et acides aminées de la protéase, de la transcriptase inverse, de l'intégrase et de l'enveloppe pour les laboratoires qui n'utilisent pas SmartGene</li> <li>- Sous-type viral</li> <li>- Dosage pharmacologique si présence de mutations de résistance</li> </ul>
--	--

**Calendrier de la visite :**

	Inclusion S0
Non opposition	x
Critères d'éligibilité	x
Examen clinique	x
Taux de CD4	x
ARN VIH plasmatique	x
Test génotypique de résistance	x