

UNOFFICIAL TRANSLATION

This document has been translated from its original language using DeepL Pro (AI translation technology) in order to make more content available to HIV Justice Academy users. We acknowledge the limitations of machine translation and do not guarantee the accuracy of the translated version.

No copyright infringement is intended. If you are the copyright holder of this document and have any concerns, please contact academy@hivjustice.net.

TRADUCTION NON OFFICIELLE

Ce document a été traduit de sa langue d'origine à l'aide de DeepL Pro (une technologie de traduction en ligne basée sur l'intelligence artificielle) pour offrir aux utilisateurs de HIV Justice Academy une plus grande sélection de ressources. Nous sommes conscients des limites de la traduction automatique et ne garantissons donc pas l'exactitude de la traduction.

Aucune violation des droits d'auteur n'est intentionnelle. Si vous êtes le détenteur des droits d'auteur associés à ce document et que sa traduction vous préoccupe, veuillez contacter academy@hivjustice.net.

TRADUCCIÓN NO OFICIAL

Este documento fue traducido de su idioma original usando DeepL Pro (una aplicación web basada en inteligencia artificial) a fin de facilitar la lectura del contenido para los usuarios de la HIV Justice Academy. Reconocemos las limitaciones de las traducciones realizadas a través de este tipo de tecnología y no podemos garantizar la precisión de la versión traducida.

No se pretende infringir los derechos de autor. Si usted es el titular de los derechos de autor de este documento y tiene alguna duda, pónganse en contacto con academy@hivjustice.net.

НЕОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД

Этот документ был переведен с языка оригинала с помощью DeepL Pro (технологии перевода на основе искусственного интеллекта), чтобы обеспечить доступ пользователей Академии правосудия по ВИЧ к большему объему контента. Мы отдаем себе отчет в ограниченных возможностях машинного перевода и не гарантируем точности переведенной версии документа

Мы не имели намерения нарушить чьи-либо авторские права. Если вам принадлежат авторские права на этот документ, и у вас имеются возражения, пожалуйста, напишите нам на адрес academy@hivjustice.net

L'analyse phylogénétique comme outil médico-légal dans les enquêtes sur la transmission du VIH

Ana B. Abecasis^{a,b} Marta Pingarilho^a et Anne-Mieke Vandamme^{a,b}

Le VIH étant un virus à évolution rapide, les séquences génomiques du VIH de plusieurs individus peuvent être utilisées pour déterminer s'ils appartiennent à un réseau de transmission. Depuis la tristement célèbre "affaire du dentiste de Floride" au début des années 1990, les analyses phylogénétiques sont utilisées de manière récurrente dans les tribunaux comme outil médico-légal dans les enquêtes sur la transmission du VIH, par exemple dans les cas où un ou plusieurs plaignants allèguent qu'un défendeur les a illégalement infectés par le VIH. Ces cas peuvent survenir dans le cadre de lois pénales spécifiques au VIH - dans les pays où la transmission de l'infection par le VIH est spécifiquement criminalisée - ou dans le cadre de lois générales, par exemple en appliquant les lois sur les agressions physiques ou sexuelles aux cas liés au VIH. Bien que l'analyse phylogénétique en tant que technique médico-légale pour les enquêtes sur la transmission du VIH soit devenue courante dans plusieurs pays, les méthodologies ne sont pas encore standardisées, ce qui donne parfois lieu à des conclusions injustifiées. Dans cette revue de la littérature, nous revisitons les enquêtes sur les cas de transmission du VIH au tribunal publiées dans la littérature scientifique, ainsi que les aspects méthodologiques importants pour l'application et la normalisation des méthodes d'analyses phylogénétiques comme outil médico-légal. Les méthodologies phylogénétiques s'améliorent rapidement, de sorte que, plus récemment, la parenté phylogénétique, la directionnalité de la transmission et la chronologie des nœuds de l'arbre sont utilisées pour évaluer si l'analyse phylogénétique de la transmission est compatible avec ou contredit les accusations. Nous constatons qu'il y a eu un manque de cohérence entre les méthodes utilisées dans les enquêtes sur les affaires judiciaires et qu'il est essentiel de définir des lignes directrices à utiliser par les experts judiciaires phylogénétiques dans les affaires de transmission du VIH - sion devant les tribunaux.

réservés.

Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. Tous droits

AIDS 2018, 32:543- 554

Mots-clés : tribunal, médecine légale, VIH, phylogénétique, transmission

Introduction

- (1) Le taux d'évolution rapide du VIH permet d'étudier les réseaux de transmission de l'infection par le VIH-1.
- (2) L'enquête sur la transmission du VIH en tant qu'outil médico-légal est fréquente. Elle peut avoir lieu dans le cadre du droit pénal ou civil, qu'il s'agisse ou non d'une loi spécifique au VIH.
- (3) Les sujets brûlants actuellement débattus dans le contexte des enquêtes médico-légales sur la transmission du VIH sont les suivants

si l'on peut déterminer le sens de la transmission, si l'on peut exclure les liens intermédiaires et si l'on peut fournir des preuves du moment de la transmission du VIH.

La divergence génétique du VIH est si importante qu'un même individu abrite un essaim de virus génétiquement légèrement différents : les "quasi-espèces" [1]. Au cours de la transmission, un ou quelques uns de ces variants de virus sont transmis et

Correspondance avec Ana B. Abecasis, PhD, MD, PharmD, Global Health and Tropical Medicine (GHTM), Instituto de Higiene e Medicina Tropical/Universidade Nova de Lisboa (IHMT/UNL), Lisbonne, Portugal.

Courriel : ana.abecasis@ihmt.unl.pt

Reçu : 26 juin 2017 ; révisé : 27 novembre 2017 ; accepté : 11 décembre 2017.

DOI:10.1097/QAD.0000000000001728

ISSN 0269-9370 Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. Tous droits réservés.
Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. Tous droits réservés.

divergent ensuite chez l'individu nouvellement infecté, de sorte que des individus épidémiologiquement liés n'ont jamais le même virus [2]. Cette énorme variation génétique a été utilisée avec succès pour la recherche à l'échelle épidémique, pour étudier l'histoire de l'évolution et la phylogéographie [3,4], et à l'échelle locale, pour étudier les réseaux de transmission des patients atteints du VIH-1 [5,6].

L'inférence phylogénétique est devenue un moyen standard de caractériser les réseaux de transmission du VIH-1. Elle peut être utilisée pour comprendre la transmission, pour aider à développer de meilleures initiatives de prévention en santé publique [5,6] ou pour étudier la transmission de la résistance aux médicaments [7]. En outre, elle a été utilisée au tribunal comme élément de preuve dans les tentatives de prouver ou de réfuter la transmission entre le défendeur et le plaignant.

Les enquêtes sur les cas de transmission du VIH relèvent du droit pénal ou du droit civil. Le droit pénal traite du crime et de la sanction légale des infractions pénales. Le droit civil traite des litiges entre individus, entre organisations et/ou entre les deux. En droit civil, le résultat consiste principalement en une compensation pour les blessures ou les dommages, et/ou une injonction ; en droit pénal, un défendeur est déclaré innocent ou coupable, et s'il est coupable, il fait l'objet d'une peine privative de liberté ou non, souvent accompagnée d'une condamnation publique par les médias et, parfois, d'un enregistrement à vie comme délinquant sexuel (dans les juridictions où les poursuites liées au VIH sont considérées comme des agressions sexuelles). Les lois pénales relatives à cette question varient d'un pays à l'autre. Les poursuites peuvent être engagées en vertu de lois spécifiques au VIH (environ 70 pays disposent de lois pénales spécifiques au VIH) ou en vertu de lois pénales générales ou de lois sur la santé publique, comme la mise en danger, l'empoisonnement, l'agression physique ou sexuelle et même le meurtre. On sait qu'au moins 32 pays ont appliqué des lois générales ou de santé publique, et trois (Australie, Danemark et Etats-Unis) ont appliqué à la fois des lois pénales spécifiques au VIH et des lois pénales générales [8,9]. Dans les affaires pénales portant sur des allégations de transmission du VIH-1, on s'appuie parfois sur la médecine légale du VIH pour prouver à la fois le moment et la direction de la transmission afin de démontrer que le défendeur a infecté le plaignant et que le défendeur était au courant de son diagnostic de séropositivité au moment de la transmission présumée [10].

La technologie du profilage de l'ADN a été utilisée avec succès pour relier des suspects à des scènes de crime, identifier des victimes d'accidents, de catastrophes et de guerres ou disculper des prisonniers condamnés à tort, car le génome humain reste relativement inchangé au cours de notre vie. Cependant, pour les personnes infectées par le VIH-1, le problème devient beaucoup plus difficile, car chaque patient abrite une quasi-espèce de souches virales qui évoluent de manière dynamique. La différence entre les virus de deux individus épidémiologiquement liés dépend de nombreux facteurs et ne peut toujours pas être

prédite de manière fiable. Pourtant, l'inférence phylogénétique tente d'appréhender l'épidémiologie moléculaire des virus. Lorsqu'il est possible de formuler des hypothèses a-priori sur la base des contacts, l'inférence phylogénétique peut être utilisée.

sources potentielles d'infection à inclure dans l'analyse. Étant donné que le traitement peut prévenir la transmission [12,13], il est également important de déterminer si le défendeur était infectieux au moment de l'événement. Nous

Dans le cadre du traçage, les analyses phylogénétiques peuvent être utilisées pour tirer des conclusions limitées sur les liens épidémiologiques entre les individus impliqués, dans le contexte de la relation des virus avec les contrôles locaux appropriés. Par conséquent, l'analyse phylogénétique a été utilisée de manière récurrente comme technique médico-légale pour déterminer si la relation entre les virus infectant un ensemble d'individus est compatible ou en contradiction avec un passage direct du virus entre eux [10].

Cependant, l'analyse phylogénétique suscite des inquiétudes, notamment quant à sa capacité à indiquer la direction de la transmission, le moment de la transmission du VIH et à exclure les liens intermédiaires [10,11]. L'établissement du moment de l'infection, en particulier, est très pertinent, car l'une des conditions de l'état d'esprit requis (*mens rea*), par exemple l'imprudence, qui doit être prouvée, est que l'infection a eu lieu après que le défendeur ait connu sa séropositivité. Des cas plus récents ont utilisé des analyses phylogénétiques et de génétique des populations pour estimer une fenêtre temporelle approximative de l'infection.

Au-delà des objectifs de recherche, les analyses phylogénétiques dans les tribunaux impliquent une attention supplémentaire et rigoureuse quant à ce que les résultats peuvent prouver dans un cas particulier lorsqu'un défendeur est poursuivi. Dans ce contexte, cette revue rassemble des affaires judiciaires dans le monde entier, d'une importance cruciale pour la criminalistique du VIH. Alors que les analyses phylogénétiques pour enquêter sur les transmissions se développent dans le monde entier, les normes les plus rigoureuses doivent s'appliquer à l'utilisation appropriée de ces techniques dans les tribunaux. Une description de tous les cas publiés est disponible dans les documents complémentaires (Suppl. 1, <http://links.lww.com/QAD/B207>). Bien que les enquêtes sur la transmission du VIH dans le cadre de la médecine légale soient devenues très courantes, la publication scientifique de ces enquêtes est en baisse, étant donné le manque de nouveauté. Ainsi, de nombreux cas rapportés ne sont plus aussi récents.

Au tribunal, les résultats des analyses phylogénétiques doivent être placés dans le contexte d'autres types de preuves

L'enquête phylogénétique n'est qu'une des nombreuses étapes nécessaires pour encadrer ce que l'on peut conclure de l'arbre phylogénétique : il s'agit de conclure si l'arbre est cohérent ou contradictoire avec les accusations. Deux autres aspects très importants sont la détermination de la période fenêtre de l'infection sur la base des résultats sérologiques ou moléculaires, et la réalisation d'une recherche approfondie des contacts pour retrouver d'autres

n'a pas pu trouver de données sur ce type de preuves dans les articles discutés, nous ne pouvons donc pas commenter la façon dont elles ont été utilisées pour l'interprétation des résultats phylogénétiques.

Une topologie spécifique à arbre unique est compatible avec plusieurs scénarios de transmission alternatifs.

Il est impossible de savoir avec certitude que toutes les personnes impliquées dans le réseau de transmission ont été échantillonnées. L'absence de liens doit être évaluée par la recherche de contacts, et ceux-ci dépendent des témoignages du défendeur et du plaignant, ainsi que d'autres témoins éventuels. Par conséquent, lorsqu'on reconstruit l'histoire d'une transmission à partir d'un arbre phylogénétique dans le cadre d'enquêtes médico-légales, il ne faut jamais supposer que tous les liens sont connus. Les plaignants doivent se souvenir de tous les contacts à risque ou être prêts à les divulguer complètement [14].

Les résultats des analyses phylogénétiques doivent être interprétés avec prudence, que l'on utilise le séquençage de population, les clones multiples ou le séquençage de nouvelle génération (NGS). En cas d'utilisation du séquençage de population, si l'analyse phylogénétique montre que les deux souches étudiées sont plus apparentées l'une à l'autre qu'aux souches témoins, tous les autres scénarios sont également plausibles (Fig. 1) :

- (1) le défendeur a été infecté par le plaignant, et non l'inverse ;
- (2) il y a une tierce personne avec une souche virale similaire, reliant le défendeur et le plaignant ;
- (3) le plaignant et le défendeur ont tous deux été infectés par un ou plusieurs tiers avec des souches virales similaires ;

- (4) le plaignant était déjà séropositif et a été réinfecté par une autre souche, soit par le défendeur, soit par un tiers [10].

Dans de nombreux cas examinés dans le présent document (tableau 1 et Suppl. 1, <http://links.lww.com/QAD/B207>), le clustering monophylétique était important et les enquêtes judiciaires suggéraient que les contacts intermédiaires pouvaient être exclus, alors qu'aucun autre contact à risque ne pouvait être identifié. La façon dont la recherche des contacts a été effectuée n'a souvent pas été décrite, en partie parce que ceux qui effectuent la recherche des contacts ne sont pas les mêmes que ceux qui effectuent l'analyse phylogénétique. Pourtant, il est souvent clair que d'autres éléments de preuve ont été utilisés pour confirmer ou infirmer l'hypothèse de la transmission (par exemple, le moment de la séroconversion, l'examen physique, le statut VIH des autres membres de la famille, les témoignages d'autres personnes) [15-18].

La phylogénétique peut être utilisée pour disculper des individus.

Il existe des exemples où les informations présentes dans la topologie de l'arbre ont été utilisées pour disculper des individus. Dans le cas d'une infection nosocomiale rapporté dans [19], où deux infirmières étaient une source potentielle d'infection d'un patient, le virus de l'infirmière 1 s'est regroupé de manière significative dans un cluster séparé. L'analyse phylogénétique était cruciale pour exclure l'infirmière 1 comme source. De plus, la topologie de l'arbre reconstitué dans [20] a été utilisé comme preuve de la transmission d'un chirurgien infecté par le VIH-1 à son patient. Il semble en effet logique d'exonérer les accusés qui se regroupent de manière significativement distincte du plaignant. Cependant, plus le temps qui s'est écoulé depuis les événements est long, plus il y a de chances que la transmission ultérieure sépare les virus infectant des personnes liées.

Arbre phylogénétique Scénarios compatibles

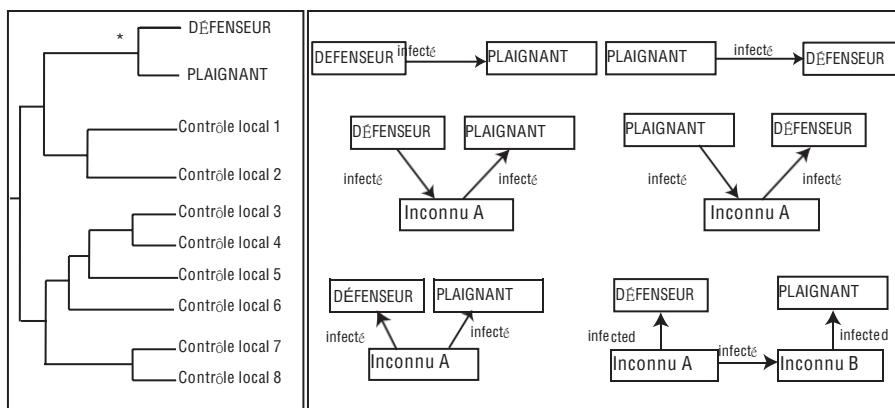


Fig. 1. Arbre phylogénétique hypothétique pour une enquête sur la transmission du VIH. Lorsque le défendeur et le plaignant forment un groupe monophylétique qui bénéficie d'un soutien significatif, des scénarios alternatifs ne peuvent être exclus. Étant donné qu'un échantillonnage complet de tous les patients atteints du VIH (ou du moins de la population épidémiologiquement pertinente qui est locale aux parties faisant l'objet de l'enquête) n'est pas réalisable, il est impossible de savoir si (et combien) d'autres individus appartiennent à la même chaîne de transmission. *Soutien statistiquement significatif de ce cluster.

Tableau 1. Liste des enquêtes sur la transmission où l'analyse phylogénétique a été utilisée comme technique médico-légale.

Contexte médico-légal	Type d'affaire	Recherche des contacts	Phylogénétique méthode	Génomique régions	Critères de sélection des contrôles	Analyse de la génomique signatures	Résultat	Phrase	Publication et date
Premier dentiste de Floride cas	Épidémiologique enquête	1100 patients testés (7 trouvés infectés)	MP	env.	Deux cliniques VIH situées dans un rayon de 90 kilomètres du dentiste	Oui	Les preuves n'ont pas permis d'écarter l'hypothèse de transmission	-	Ou <i>et al.</i> (1992) [24]
Affaire de viol	suédoise Affaire criminelle	NAML	, MP et NJ	gag, pol	Même région géographique, même risque groupe gag10, principalement isolées aux États-Unis	Oui	Les preuves n'ont pas permis d'écarter l'hypothèse de la transmission.	Condamné	Albert (1993, 1994) [15,18]
Cas de transfusion sanguine Epidémiologique	enquête	416 patients	estés Dist ance par paires , ML, MP et NJ		souches de VIH-1	Non	Preuves contre la transmission	-	Holmes (1993) [20] Jaffe (1994) Suppl. 1, http://links.lww.com/QAD/B207 - [6]
Deuxième Premier cas de dentiste en Floride	Épidémiologique Enquête	1279 patients testés (28 se sont révélés infectés)	NJ MP	env. Deux	Information non disponible cliniques VIH situées à moins de 90 miles du dentiste	No Oui	Preuves contre Non concluant transmission	- DeBry (1995) [27]	
Premier cas de dentiste en Floride	Enquête épidémiologique	1100 patients testés (7 se sont révélés infectés)	Estimation du cladogramme par analyses imbriquées	env. Deux	cliniques VIH situées à moins de 90 miles du dentiste		L'absence de preuve n'a pas permis d'écarter l'hypothèse de la transmission.	-	Crandall (1995) Suppl. 1, http://links.lww.com/QAD/B207 - [4]
Obstétricien/gynécologue britannique	Enquête épidémiologique	Les patients sur lesquels le médecin infecté a pratiqué des interventions chirurgicales au cours des 10 années précédentes ; 475 personnes supplémentaires qui ont demandé à être testées après avoir eu connaissance du cas	Par paire distance, ML, NJ	env	Membre féminin séropositif du même "cercle sexuel" ; paire de transmission homme-femme établie ; trio de transmission établi ; séquences de référence publiques.	Non	Preuves contre la transmission	-	Arnold (1995) Suppl. 1, http://links.lww.com/QAD/B207 - [8] Hochuli (1995) Suppl. 1, http://links.lww.com/QAD/B207 - [9]
L'épidémie de la prison de Glenochil	Enquête épidémiologique	Sur les 378 détenus qui étaient incarcérés pendant la période de l'enquête, 227 (60 %) ont accepté de conseil et 162 (43%) à un test de dépistage du VIH	MLgag	, env. Deux	anciens détenus de cette prison, sources présumées de l'épidémie, épouse de l'un des détenus, patients écossais non apparentés, sous-type B non apparenté.	Aucune preuve de l'existence d'un foyer carcéral provenant d'une source unique.	-		Taylor (1995), BMJ [53] Yirrell (1997) [54]
Infection entre le patient et le chirurgien	Enquête épidémiologique	3004 patients ayant effectué des interventions chirurgicales avec le chirurgien après le moment où il a été infecté.	Par paire distance, NJ, ML	env, gag	Séquences de référence de différents VIH-1 sous-types		L'absence de preuve n'a pas permis d'écarter l'hypothèse de la transmission.	-	Blanchard (1998) Suppl. 1, http://links.lww.com/QAD/B207 - [11]
Affaire d'abus sexuel en Allemagne	Affaire pénale	NA	NJ	gag, env	Information non disponible	No	Evidence n' a pas permis de écarter l'hypothèse de la transmission	Le défendeur a avoué son crime après avoir été confronté aux données ; pas d'information sur la sentence du tribunal.	Banaschack (2000) [16]
Cas de chirurgie à Paris	Épidémiologique enquête	2 infirmières séropositives du personnel chirurgical	ML et MP	pol	les personnes infectées par le VIH-1 de l'env. même zone géographique	Oui	Preuve de la transmission par l'infirmière 1 ; pas de preuve de la transmission par		l'infirmière 2.

-	Goujon (2000)	[19]				Les preuves n'ont pas permis d'écarter l'hypothèse d'une transmission	Le défendeur a été condamné pour avoir transmis le VIH en connaissance de cause et par négligence.	Birch (2000) [21]
Transmission imprudente du VIH en Australie	Affaire pénale	traçage Les contacts sexuels du suspect et contact	Distance par paire, ML, MP et NJ	gag, env	lien vers le suspect Les patients de la même région géographique région sans épidémiologie	Oui			
Transmission imprudente du VIH à Glenochil		Affaire pénale l'agit de la même analyse que celle de l'épidémie de la prison de Glenochil, utilisée dans une deuxième affaire judiciaire.	MLgag		, env lls'agit de la même analyse que celle de l'épidémie de la prison de Glenochil, utilisée dans une deuxième affaire judiciaire.	noEvidence	n'a pas permis d'écarter l'hypothèse d'une transmission	5 ans d'emprisonnement	Bird (2001) [56]
Affaire de l'entraîneur danois garçons entraînés par le		Affaire criminelle 10 suspect	ML, MP et NJgag par le VIH-1.	, pol, env 14 personnes non apparentées infectées	des individus d'une même zone géographique représentant différents groupes de risque de transmission	Oui Les preuves	n'ont pas permis d'écarter l'hypothèse de la transmission.	Le défendeur est condamné à 6 ans d'emprisonnement	Machuca (2001) [17]

Tableau 1 (suite)

Contexte médico-légal	Type d'affaire	Recherche des contacts	Phylogénétique méthode	Génomique régions	Critères de sélection des contrôles	Analyse de génomique signatures	Résultat	Phrase	Publication et date
Louisiane	Affaire criminelle gastro-entérologue	Tous les contacts sexuels du défendeur	MP, ME, Bayesian	pol, env	32 contrôles sélectionnés parmi les mêmes région métropolitaine locale	Non	Les preuves n'ont pas permis de écarter l'hypothèse de transmission	Défendeur condamné à 50 ans pour tentative de seconde-meurtre au premier degré	Metzker (2002) Suppl. 1, http://liens.lww.com/QAD/B207 - [27]
Agression sexuelle pendant une affaire pénale	professionnel activités	NA	ML, Bayesian, Statistiques Parsimonie Réseaux	env, pol	Contrôles collectés auprès de deux collectivités locales les hôpitaux sur la base de critères épidémiologiques zone géographique, moment de l'infection, correspondance d'âge et groupe à risque p10 contrôles BLAST de la base de données par plaignant	Non	Les preuves n'ont pas permis de écarter l'hypothèse de transmission	-	Lemey (2005) [28]
Affaire criminelle concernant un médecin étranger en Libye	cas du personnel	NA	ML et Bayesian MCMC, moléculaire Analyse de l'horloge	bâillon	Séquences de référence publiques les plus proches de les séquences des personnes infectées par le VIH enfants, sélectionnés à l'aide de BLAST	Non	Soutien de longue date transmission nosocomiale à l'hôpital	Tous les accusés sont libérés	de Oliveira (2006) [46]
Affaire Washington et deux affaires criminelles	Cas du Texas	Aucun autre contact	NJ, ML, Bayesian	pol, env	Contrôles locaux et Genbank les séquences les plus proches des séquences des cas, sélectionnés à l'aide de BLAST	Non	Les preuves n'ont pas permis de écarter l'hypothèse de transmission	Texas : Défendeur accusé de intentionnellement, en connaissance et causant de manière irresponsable "lésions corporelles graves blessure" à 6 femmes partenaires ; Le cas de Washington : Défendeur accusé avec l'intention de d'infliger de "grands dommages corporels préjudice" à 17 femmes partenaires	Scaduto (2010) [44]
Fêtes du sexe dans le pays Pays-Bas	Affaire criminelle	Les personnes qui assistent à la des réunions privées et organisation de soirées sexe par les trois suspects	NJ, Bayesian	env, pol	Séquences de référence représentatives de l'épidémie de VIH aux Pays-Bas, généré à partir du plasma sanguin de patients ambulatoires infectés par le sous-type B en visitant l'Academic Medical Centre à Amsterdam, le Pays-Bas, entre 2005 et 2009	Non	Les preuves n'ont pas permis de écarter l'hypothèse de transmission	Défendeurs condamnés (ce qui n'est pas clair d'après le littérature ce qui était les charges)	van der Kuyl (2011) [45]
L'allaitement partagé	Épidémiologique enquête	Famille de l'enfant	ML, Bayesian	pol	100 souches de sous-type C provenant du même zone géographique (État libre Province, Afrique du Sud)	Non	Les preuves n'ont pas permis de écarter l'hypothèse de transmission	-	Goedhals (2012) [29]
Anesthésiste valencien	Épidémiologique enquête	Tous les patients qui ont subi une intervention chirurgicale en les 2 hôpitaux où le suspect travaillait	NJ, ML	NS5B, E1-E2	44 échantillons provenant de personnes infectées avec le VHC-1a dans la ville de Valence qui n'étaient pas liés à l'épidémie, sur la base de la preuves épidémiologiques, dont Les sérums avaient été conservés à -80 °C dans des des hôpitaux locaux. Ces échantillons ont été utilisés comme témoins locaux	Non	Les preuves n'ont pas permis de écarter l'hypothèse de transmission	Le défendeur a été condamné pour professionnel faute professionnelle	Gonzalez-Candelas F (2013) [47]
Partage de la manucure	Épidémiologique enquête	NA	Bayésien, moléculaire	env, pol	Les patients de la même région géographique	Oui (analyse)	Les preuves n'ont pas permis de	-	Matsuda (2014) [48]

instruments			Analyse de l'horloge		région ; séquences de référence de bases de données publiques		écarter l'hypothèse de transmission du source présumée	
			Distance par paire, NJ,	bâillon, pol,	Contrôles locaux sélectionnés parmi	de DRM)	Les preuves n'ont pas permis de	NA
Yunnan sexuel transmission	Affaire criminelle	NA	Bayésien, recombinaison profil (balayage de bottes)	env.	les individus sur la base de critères épidémiologiques zone géographique, groupe de risque et le moment du diagnostic	No n	écarter l'hypothèse de transmission	Chen (2015) Suppl. 1, http://links.lww.com/QAD/B207 - [29]

La description complète des cas se trouve dans les documents supplémentaires, <http://links.lww.com/QAD/B207>, où le cas est répertorié selon le type d'accusation et identifié avec le contexte médico-légal de la colonne 1 mentionné en gras. Dans le tableau, les cas sont classés par date de publication, les plus anciens en premier. BLAST, basic local assignment search tool ; DRM, drug resistance mutation ; MCMC, markov chain monte carlo ; ML, maximum likelihood ; MP, maximum parsimony ; NA, not available ; NJ, neighbor joining.

individus, comme on peut l'apprécier dans [21]. Dans ce cas, une période de plus de 2 ans a potentiellement entraîné la séparation d'un lien direct par transmission ultérieure.

Les facteurs de confusion potentiels dans les analyses phylogénétiques, tels que l'évolution convergente, doivent être pris en compte et corrigés dans les enquêtes médico-légales.

Un facteur de confusion qui influence la topologie est l'évolution convergente ou parallèle, comme illustré dans [22]. Lors de la reconstitution d'une chaîne de transmission de patients traités, Lemey *et al.* ont constaté que l'analyse phylogénétique basée sur le gène *pol* était incompatible avec l'historique de transmission connu. Cependant, après avoir éliminé les positions de codon associées à la résistance aux médicaments, la phylogénie est devenue compatible avec l'histoire de la transmission. Contrairement au gène *pol*, les résultats générés par l'alignement du gène *gp41* étaient entièrement compatibles avec l'histoire de la transmission. En effet, certains des échantillons avaient été prélevés après l'échec du traitement, et la différence entre l'arbre *pol* et *env* pourrait donc être attribuée à une pression sélective des médicaments entraînant un modèle d'évolution parallèle. Depuis cet article, les mutations de résistance aux médicaments sont généralement supprimées des alignements de *pol* avant d'effectuer des analyses phylogénétiques des enquêtes sur la transmission. Parmi les autres facteurs susceptibles d'entraîner une évolution convergente, citons le type d'antigènes leucocytaires humains des patients et l'adaptation du VIH aux anticorps neutralisants agissant sur *env* [23,24].

Les analyses des grappes de transmission du VIH-1 doivent être replacées dans le contexte de l'épidémie locale.

Un groupe de transmission du VIH-1 a été défini comme un ensemble de séquences de VIH-1 agrégées de manière non aléatoire, liées à leur épidémiologie [25]. Même lorsque deux individus sont phylogénétiquement et épidémiologiquement liés, cette preuve ne peut pas à elle seule prouver que la personne A a infecté la personne B. La quantité de variation génétique entre les souches de VIH de la personne qui a transmis l'infection et de la personne qui l'a reçue dépend de nombreux facteurs, notamment le temps écoulé depuis l'infection, la thérapie suivie, la pression immunitaire et les événements ultérieurs potentiels de surinfection. Par conséquent, la topologie et les distances évolutives d'un arbre reliant le défendeur et le ou les plaignants doivent être placées dans le contexte de l'épidémie. L'inclusion de témoins dans les analyses, ainsi que de toute personne identifiée dans la recherche de contacts, et éventuellement d'autres infections liées connues, est d'une importance critique pour traduire le lien phylogénétique présent dans un cluster de transmission reconstruit en un lien épidémiologique significatif.

Le premier cas de dentiste en Floride avait déjà utilisé des contrôles locaux et la recherche des contacts. Cependant, elle a été critiquée pour la manière dont les contrôles ont été sélectionnés : ils ont été échantillonnés dans des cliniques qui

n'étaient pas assez proches du milieu de transmission potentiel [26-28]. A la suite de ce cas, il est devenu consensuel dans la plupart des études (tableau 1) que l'ensemble des témoins devait contenir le plus grand nombre possible de séquences locales sans lien direct connu avec le cas. Les critères pour les souches de contrôles locaux étaient le plus souvent la même origine géo- graphique, le même groupe à risque ou le même sous-type que le plaignant et que le défendeur, souvent des ensembles différents si ces critères étaient différents entre les deux parties.

Plus récemment, il est devenu courant d'inclure également les séquences disponibles publiquement les plus similaires sélectionnées comme contrôles de base de données, en utilisant la recherche BLAST [29,30]. L'objectif est de trouver des séquences qui se regroupent avec la séquence d'interrogation, et comme une séquence de regroupement potentielle n'est pas nécessairement la plus similaire, il est d'usage d'ajouter au moins 10 séquences les plus similaires par séquence d'interrogation [31]. En effet, le pouvoir de disculper le défendeur, s'il n'est pas à l'origine de l'infection, dépend de la proximité des souches de contrôle avec les souches du cas. Plus les souches de contrôle sont proches, plus il est probable que les souches du défendeur et du plaignant seront séparées dans l'arbre si elles ne sont pas liées. Cependant, pour la plupart des cas mentionnés (tableau 1), cela n'a pas été fait ou n'a pas été signalé (non disponible).

Il est souvent difficile d'obtenir des contrôles pertinents si aucune séquence locale n'a été déposée dans les bases de données publiques. Les médecins légistes doivent alors recourir à l'échantillonnage de la population infectée locale, ce qui pose des questions éthiques. La création de bases de données à l'échelle nationale contenant des séquences et des informations anonymes limitées provenant de tous les patients VIH-1 échantillonnés est un effort de santé publique dans de nombreux pays ; cependant, tous les consortiums ne sont pas prêts à partager leurs données, en partie pour éviter leur utilisation dans des affaires judiciaires.

Les contrôles utilisés jusqu'à présent sont épidémiologiquement et temporellement pertinents pour les parties étudiées. Dans certaines études, la recherche des contacts a été utilisée pour définir l'ensemble des contrôles ; dans d'autres, elle a été définie sur la base de critères de groupes à risque ou de critères géographiques ou de sous-types, mais le plus souvent, il n'est pas fait mention de l'utilisation de recherches BLAST. Ainsi, les contrôles inclus dans les analyses ont été sélectionnés à l'aide de critères incohérents.

L'analyse de la région génomique *pol* présente des avantages par rapport à l'utilisation d'autres régions génomiques pour les enquêtes judiciaires

Dans le tableau 1, nous énumérons les régions
Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. Tous droits réservés.

génomiques utilisées pour les analyses effectuées dans les différentes affaires judiciaires. La plupart des cas utilisent *env* ; certains combinent l'analyse de *env* avec celle d'une autre région génomique, soit *gag* ou *pol*. Un seul cas a analysé trois régions génomiques (*gag*, *env* et *pol*) [17]. Leitner *et al.* [32] ont conclu que la précision de la topologie de l'arbre reconstruit dépendait davantage de la région génomique.

quantité d'informations génétiques prises en compte que sur les méthodes de reconstruction phylogénétique utilisées. En étudiant la chaîne de transmission suédoise, impliquant neuf patients, il a constaté que le fragment génomique V3 générait des reconstructions de l'histoire phylogénétique plus précises que le fragment p17. Cependant, la combinaison des deux ensembles de données V3 p p17 a donné des résultats encore meilleurs [33]. Holmes *et al.* [20] ont également établi que p17 est une région génomique informative sur le plan épidémiologique à utiliser dans les cas de transmission.

Lemey et Vandamme [34] ont réalisé une étude systématique de la région génétique la plus appropriée pour reconstruire trois groupes de transmission connus en effectuant une analyse phylogénétique de fragments génétiques extraits d'un alignement du génome complet des groupes de transmission avec des séquences de contrôle. L'approche par fenêtre glissante a montré que, si certains clusters étaient fortement soutenus dans certaines régions, d'autres ne l'étaient pas du tout dans la même région. Le seul résultat cohérent était que plus la région était grande, plus la reconstruction était fiable. *pol* semblait être particulièrement cohérent pour tous les clusters de transmission étudiés, à condition que le fragment utilisé soit suffisamment grand. Cependant, comme décrit ci-dessus, lors de l'utilisation de *pol*, les positions liées à la résistance doivent être supprimées. L'analyse de *pol* présente également un avantage pour la sélection des séquences de contrôle, car de nombreuses séquences disponibles dans les tests de résistance aux médicaments proviennent de *pol*. Cependant, bon nombre des cas examinés ici ont été réalisés avant l'ère des tests de résistance aux médicaments de routine.

Ces observations plaident en faveur de l'analyse de deux régions pour obtenir le plus d'informations possible. De plus, le site permet d'évaluer le potentiel de recombinaison.

Il convient d'utiliser différentes méthodes de reconstruction phylogénétique, afin d'évaluer dans quelle mesure les résultats dépendent de la méthode utilisée.

Le sous-typage, l'alignement de séquences multiples, la reconstruction phylogénétique et l'analyse génétique des populations sont des étapes importantes des enquêtes médico-légales. Plusieurs algorithmes d'alignement existent [35], mais pour les enquêtes sur la transmission du VIH, et en particulier pour le *pol*, le niveau de complexité des alignements est très faible, et tous les algorithmes se sont avérés performants [36]. Pour la reconstruction phylogénétique, les méthodes de distance, en particulier la jonction des voisins, se sont avérées plus performantes que les méthodes de parcimonie, tandis que les méthodes ML sont plus performantes que les méthodes de distance. Dans tous les cas, l'utilisation d'un modèle correct pour estimer

les distances évolutives s'est avérée importante pour générer l'arbre correct [37-39]. Bien qu'elle soit beaucoup plus lente, l'estimation bayésienne semble plus performante que toute autre méthode. Les probabilités postérieures semblent toutefois surestimer la fiabilité des clades, alors que

Le support bootstrap est généralement considéré comme trop conservateur. Cependant, contredisant les études précédentes qui rapportaient que l'estimation bayésienne était plus performante que la ML, Wertheim *et al.* [40] ont trouvé que la topologie de l'arbre sans temps de la ML était étonnamment plus proche du véritable arbre que la distribution postérieure des arbres bayésiens, mais les comparaisons entre les arbres bootstrapés de la ML et la distribution postérieure des arbres bayésiens ont montré qu'ils étaient quantitativement similaires [37,40-44]. Pattengale *et al.* [45] ont analysé le nombre de répliques bootstrap ML nécessaires pour atteindre la convergence et ont constaté que ce nombre dépend fortement de l'ensemble de données. Dans leurs analyses des "critères d'arrêt", le nombre de répliques jugé suffisant variait généralement entre 100 et 500. De même, la longueur des exécutions de la chaîne de Markov Monte Carlo nécessaires pour l'analyse bayésienne est très variable selon l'ensemble de données.

De nombreuses études décrites dans le présent document n'ont pas utilisé l'approche bayésienne pour l'estimation phylogénétique, très probablement parce que ces enquêtes ont été réalisées à une époque où cela prenait encore beaucoup de temps. Pourtant, dans la plupart des cas, au moins deux méthodes différentes ont été utilisées, ce qui permet de contourner tout excès ou manque de prudence des différentes approches phylogénétiques. Idéalement, toutes les méthodes sont concordantes, mais si les deux méthodes les plus fiables, la méthode ML et la méthode bayésienne, sont discordantes, il convient de faire preuve de prudence dans l'interprétation des résultats.

Enquête phylogénétique sur la direction de la transmission ne peut être réalisée que dans le cadre d'un séquençage de nouvelle génération ou de multiples clones (ou échantillons) représentant la quasi-espèce virale des patients.

Dans les cas où la transmission est étayée par des preuves phylogénétiques et autres, d'autres questions deviennent importantes, à savoir la direction de la transmission, directe ou indirecte, et le moment de la transmission. Pour ces enquêtes plus complexes, il est important de s'appuyer sur des méthodes de séquençage plus complexes que le séquençage Sanger, comme le NGS ou le séquençage de clones et/ou d'échantillons multiples. La direction de la transmission, en particulier, ne peut être étudiée que lorsque plusieurs souches virales sont disponibles chez le plaignant et le

défendeur. Celles-ci donnent une représentation des quasi-espèces présentes chez chaque patient et pas seulement de la souche virale prédominante. En outre, la direction de la transmission est évaluée de manière plus fiable lorsque plusieurs échantillons, et surtout des échantillons précoces, sont disponibles. En même temps, toute divergence entre les échantillons précoces et tardifs pourrait révéler une surinfection, si la contamination et le mélange d'échantillons peuvent être exclus.

En théorie, il est possible d'apporter une preuve moléculaire de la direction de la transmission (de la source au destinataire) si une

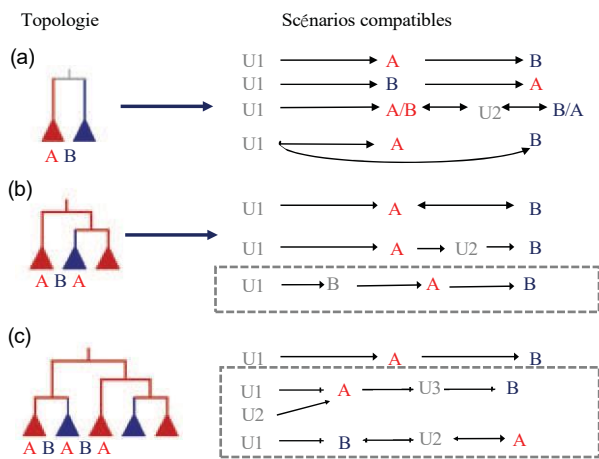


Fig. 2. Classes de signal topologique lors de l'estimation de la direction de transmission selon Romero-Severson *et al.* et scénarios compatibles correspondants. Les scénarios compatibles indiqués à l'intérieur des cases en pointillés n'ont pas été décrits par Romero-Severson *et al.* et ont été identifiés ici, en se basant sur les cas judiciaires décrits précédemment. Lorsqu'ils sont colorés en gris, ils indiquent les individus non échantillonnés (U1, U2, U3 et B). Lorsque l'hôte A (rouge) est épidémiologiquement lié à l'hôte B (bleu), les populations virales qui en résultent lors de l'échantillonnage peuvent être liées l'une à l'autre de telle sorte que : (a) les deux populations sont monophylétiques (MM) : Si une relation MM est observée, aucune affirmation ne peut être faite sur la direction de la transmission : A peut avoir infecté B ou vice versa, A et B peuvent être liés par un hôte intermédiaire U2 (non échantillonné 2), ou A et B peuvent tous deux avoir été infectés par une source commune U1 (non échantillonné 1). (b) l'un est paraphylétique et l'autre monophylétique (PM) : Selon Romero-Severson, si une relation PM est observée, cela indique que soit l'hôte A (paraphylétique) a infecté l'hôte B (monophylétique), soit l'hôte A a infecté un hôte intermédiaire U2, qui a ensuite infecté l'hôte B. Cependant, nous identifions encore un autre scénario possible : B et A se sont infectés mutuellement dans une relation à long terme, mais une population virale de B échantillonnée antérieurement fait défaut et, par conséquent, A est paraphylétique à B. (c) l'un est paraphylétique et l'autre polyphylétique par rapport au premier (PP). Selon Romero-Severson, si une relation PP est observée, elle indique à la fois la direction de la transmission et la transmission directe, par exemple que A a infecté B, sans hôtes intermédiaires impliqués. Cependant, nous identifions des scénarios alternatifs, basés sur une affaire judiciaire néerlandaise [48] : dans un réseau d'individus, où plusieurs individus se sont infectés mutuellement, par exemple dans des parties de sexe et/ou où au moins un individu transmet une double infection à plusieurs autres. Dans ce cas, A a pu infecter U3 avec une infection double et U3 a ensuite infecté B (donc, transmission indirecte par U2 non échantillonné) ou, encore, B a pu être non

un seul virus [46]. Cet argument a été utilisé dans [47], avec avec des preuves provenant de la recherche des contacts, non seulement sur la directionnalité de la transmission, mais aussi en soutenant qu'il y avait une transmission directe entre le défendeur et plusieurs plaignants. De même, Romero-Severson *et al.* [11] ont récemment fourni des preuves à partir de simulations qu'une relation phylogénétique paraphylétique-monophylétique observée correspond à un niveau élevé de confiance que la directionnalité de l'infection est du partenaire paraphylétique au partenaire monophylétique, n'excluant toujours pas un troisième contact potentiel entre les deux. On peut faire valoir que ce raisonnement n'est pas nécessairement valable si de multiples événements de transmission dans les deux sens peuvent avoir eu lieu, par exemple lorsque la relation entre le défendeur et le plaignant a duré pendant une période considérable. Ceci est particulièrement vrai lorsque

échantillonné plus tôt dans le temps et donc, B a pu infecter A et vice-versa, ou il y a une relation complexe entre U1, A et B et potentiellement même un autre U2. Adapté avec la permission de [11].

Une relation paraphylétique est observée (Fig. 2). La paraphylie résulte d'un important goulot d'étranglement génétique lors de l'établissement d'une infection productive chez un receveur, puisque la majorité (> 75 %) des infections productives dérivent d'un

des échantillons précoces du plaignant mais pas du défendeur sont disponibles (Fig. 2b).

Il est toutefois possible d'exclure une direction de transmission à partir de l'établissement de la fenêtre temporelle d'infection. Si les fenêtres temporelles ne se chevauchent pas, alors celui qui est infecté plus tard ne peut être la source de l'infection.

Une étude de modélisation récente affirme que la transmission directe peut être prouvée si l'on observe une relation paraphylétique-polyphylétique entre la source et le destinataire

En outre, une relation paraphylétique-polyphylétique pourrait indiquer non seulement la directionnalité de la transmission du partenaire paraphylétique au partenaire polyphylétique imbriqué, mais aussi que la transmission s'est produite directement de la source (paraphylétique) au récepteur (polyphylétique) [11] (Fig. 2). Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence, car : généralement, une seule variante établit la nouvelle infection, ce qui donne lieu à une relation paraphylétique-monophylétique, auquel cas la transmission directe ne peut être prouvée ; les simulations - comme celles utilisées ici - nécessitent des hypothèses qui ne sont pas nécessairement vraies dans le contexte d'un procès et les affirmations n'ont été testées que dans trois différents scénarios de transmission connus impliquant seulement deux individus. Les affaires qui aboutissent devant les tribunaux ne sont souvent pas simples, mais peuvent impliquer des individus en relation, de sorte qu'une transmission dans les deux sens ne peut être exclue. La directionnalité de la relation paraphylétique-monophylétique peut alors être inversée, en fonction des variantes échantillonnées ou disparues. De même, on connaît plusieurs cas judiciaires où plusieurs individus sont impliqués dans un réseau sexuel où le virus se transmet de manière répétée dans le réseau, et plusieurs des individus pourraient même être surinfectés. En outre, ces conclusions ne sont applicables que dans les cas où l'on dispose de différents clones et/ou échantillons de la population virale de chaque patient. Ce scénario idéal n'est pas disponible dans la plupart des cas décrits dans la littérature, et souvent les clusters de transmission impliquent plusieurs individus, même si seulement deux d'entre eux sont investigués (par exemple [48]).

Il n'est toujours pas possible d'estimer avec certitude le moment de la transmission à l'aide de modèles d'horloge moléculaire.

L'établissement de la chronologie de nœuds particuliers dans l'arbre est très pertinent pour déduire si l'arbre est compatible avec une infection ayant eu lieu à peu près au moment des événements décrits dans les charges. Le temps écoulé depuis l'infection a déjà été identifié comme une variable importante dans les analyses de ce type [27]. La détermination de la fenêtre temporelle de l'infection par le VIH-1 doit se faire à partir des tests de laboratoire, mais peut être affinée à l'aide de l'analyse phylogénétique. Cette fenêtre temporelle est importante dans un contexte judiciaire pour plusieurs raisons :

- (1) Savoir si le défendeur était effectivement infecté au moment des faits décrits dans les accusations ;
- (2) Confirmer que le plaignant a été infecté à l'époque des événements décrits dans les accusations ;

Il y a trois cas publiés [49-51] où la chronologie de l'infection a été estimée, en utilisant des méthodologies similaires : estimation de l'horloge moléculaire stricte ou relaxée en utilisant le cadre BEAST [52]. En 1993, il a été constaté que, bien que l'hypothèse d'une horloge moléculaire stricte permette de déduire des arbres précis pour des ensembles de données semblables à une horloge, lorsque les ensembles de données ne respectent pas l'hypothèse de l'horloge, la performance de la reconstruction de l'arbre est extrêmement faible [53]. Plus récemment, Wertheim *et al.* [40] ont évalué la précision de différentes hypothèses d'horloge sur les estimations d'arbres phylogénétiques et ont montré que les modèles d'horloge relaxés, en particulier les modèles d'horloge relaxés exponentiels et lognormaux, étaient plus précis que l'horloge stricte et les modèles sans temps bayésiens ou ML pour déduire la phylogénie correcte. Il est important de noter que les modèles d'horloge stricte ont constamment estimé des phylogénies moins précises que les modèles sans temps et que l'hypothèse d'une horloge moléculaire stricte sur des données qui ne ressemblent pas à une horloge peut sérieusement diminuer la précision de l'estimation de l'arbre [40]. De même, comme pour la direction de la transmission, la précision de l'estimation d'une fenêtre temporelle de transmission à partir des informations phylogénétiques s'améliore lorsque plusieurs clones/échantillons sont disponibles.

En ce qui concerne la date de transmission, il faut savoir qu'un arbre phylogénétique construit à partir de séquences génétiques virales est un arbre génique et non un arbre de transmission [54]. Le ou les variants transmis sont généralement antérieurs à la date de transmission et, inversement, certains variants transmis peuvent avoir disparu de la quasi-espèce virale après la transmission. Par conséquent, le temps jusqu'à l'ancêtre commun le plus récent d'un clade réunissant les variants du receveur et les

variants du donneur ne doit pas coïncider avec l'événement de transmission. C'est ce qu'on appelle l'intervalle de prétransmission (Fig. 3).

La discordance entre la synchronisation des nœuds dans un arbre et le temps de transmission est illustrée de manière élégante dans un article de

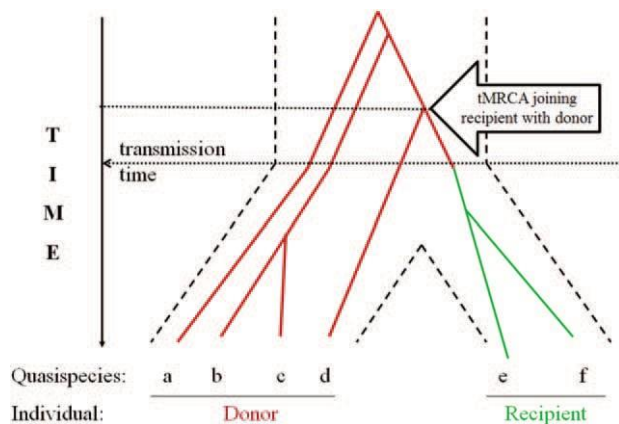


Fig. 3. Intervalle de prétransmission. Lorsque des séquences génétiques sont utilisées pour construire des arbres phylogénétiques, l'arbre résultant est un arbre génétique. Un tel arbre peut être utilisé pour reconstruire des événements historiques tels qu'un événement de transmission ; cependant, le moment du nœud où le donneur et le receveur se rejoignent ne coïncide pas nécessairement avec l'événement de transmission. Même lorsqu'une seule variante a été transmise, le moment de ce nœud peut être antérieur à l'événement de transmission (adapté avec la permission de [55]).

Vrancken *et al.* [56], qui ont montré que dans l'histoire de transmission connue étudiée, les virus ancestraux étaient préférentiellement transmis et que cela entraînait des incohérences entre l'intervalle de temps de transmission connu et celui qui a été estimé dans la généalogie. Paradoxalement, dans le contexte d'un modèle d'horloge moléculaire, la persistance préférentielle de souches virales ancestrales lors de la transmission peut donner lieu à des lignées source-récepteur plus similaires que prévu sur la base de leur temps de transmission et biaiser les estimations du temps de divergence vers des périodes plus récentes [56]. Dans certains des cas décrits [49,51], la chronologie estimée des nœuds dans les arbres phylogénétiques reconstruits a été utilisée comme une estimation de la période fenêtre de l'infection. En outre, Gonzalez-Candelas *et al.* [50] ont constaté que les plus grandes incohérences entre l'estimation du moment de l'infection à partir de l'arbre et les estimations dérivées indépendamment par l'accusation pendant le procès correspondaient à des patients infectés au début et à la fin de l'épidémie, ce qui indique que les estimations de l'horloge moléculaire pourraient ne pas être assez robustes, en particulier aux extrêmes de la distribution temporelle des nœuds de l'arbre phylogénétique.

Il est également possible d'estimer la période d'infection en se basant sur d'autres tests, tels que le comptage de l'avidité ou de l'ambiguïté, ou même sur des algorithmes de dosage

multiple. Cependant, aucune des affaires criminelles décrites n'a utilisé ce type de méthodologie. L'utilisation du NGS dans le contexte des affaires criminelles peut être importante pour estimer le moment de l'infection : une étude récente a indiqué que la diversité génétique calculée à partir des données NGS permet une estimation plus précise des temps de coalescence, ce qui peut donner des informations sur le moment de l'infection, même plusieurs années après.

infection. Les estimations les plus précises des temps de coalescence ont été obtenues en utilisant la distance moyenne par paire ou l'entropie de site basée sur les positions du troisième codon dans le gène *pol*, où la diversité virale augmente de manière approximativement linéaire pendant au moins 8 ans après l'infection [58].

L'utilisation de données de santé publique dans ce type d'enquêtes judiciaires soulève des questions éthiques majeures qui doivent être discutées.

L'épidémie de la prison de Glenochil, dont il est question dans le Suppl. 1, [http:// links. lww. com/QAD/B207](http://links.lww.com/QAD/B207) [59,60] a conduit à la première prosecution de transmission du VIH en Écosse, des données et des échantillons provenant de l'épidémie de la prison ont été saisis pour monter un dossier contre un ancien détenu, qui a été reconnu coupable de transmission imprudente du VIH à une partenaire sexuelle féminine [61]. Cette affaire a soulevé d'importantes questions éthiques, car elle a illustré la manière dont les données de santé publique peuvent être utilisées dans un tribunal et a souligné la nécessité de règles de confidentialité. Depuis cette affaire, des progrès ont été accomplis dans la communication entre les responsables de la santé publique et de la justice, notamment pour concevoir les meilleures lois permettant de trouver un compromis entre les dommages causés à l'individu et ceux causés à la santé publique.

La criminalisation de la transmission du VIH-1 compromet la santé publique générale lorsque des personnes à risque d'infection évitent le diagnostic, d'autant plus que de nombreuses lois et poursuites n'ont pas besoin de prouver la transmission, mais reposent plutôt sur des allégations de non-divulcation de la séropositivité connue ou interdisent l'exposition potentielle ou perçue au VIH pendant les rapports sexuels [62]. Cette utilisation trop large du droit pénal n'est pas recommandée par les principaux organismes mondiaux, notamment le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA [63] et la Commission mondiale sur le VIH et le droit [64].

Maintenant que de nouvelles techniques améliorent le pouvoir de la phylogénétique pour réduire la source d'une infection, la recherche des contacts et la phylogénétique sont de plus en plus utilisées dans le domaine de la santé publique pour traquer les super-transmetteurs et les traiter afin d'empêcher une transmission continue [65,66]. Les organismes de santé publique sont très préoccupés par l'utilisation qui en sera faite dans les procès. Lors d'une récente réunion du consortium Phylogenetics And Networks for Generalized HIV Epidemics in Africa, les participants ont discuté des questions éthiques () sur la manière de rendre publiques les séquences des cohortes, notamment en évitant d'exposer les patients des cohortes à des poursuites judiciaires [67].

Conclusion

La reconstruction phylogénétique est utilisée en justice dans le contexte d'autres types de preuves, diverses. L'analyse phylogénétique n'est donc qu'une des étapes nécessaires à l'enquête, à elle seule elle ne peut jamais exclure la présence d'hypothétiques tiers impliqués. Nous avons examiné les

Les cas publiés où l'analyse phylogénétique a été utilisée dans le contexte d'enquêtes médico-légales sur la transmission du VIH. Ces cas reflètent la pratique passée. Il est difficile d'établir à partir de ces sources comment l'analyse phylogénétique est actuellement effectuée dans un contexte médico-légal. Les premiers cas ont reçu beaucoup plus d'attention que les cas plus récents, et la plupart des cas publiés datent de plusieurs années.

L'enquête épidémiologique et la recherche des contacts ont constitué l'étape initiale de la plupart des cas examinés ici (tableau 1). L'enquête épidémiologique fournit des informations sur les séquences de contrôle à inclure, et la recherche des contacts par le biais d'entretiens permet de retrouver d'autres sources potentielles d'infection. Lorsque l'analyse phylogénétique indique que les deux souches de VIH étudiées ne sont pas apparentées, les preuves phylogénétiques sont considérées comme suffisamment solides pour exclure la possibilité d'une transmission directe. Il est important de noter que de telles enquêtes ont été utilisées pour disculper des suspects. En revanche, lorsque l'analyse phylogénétique indique que les deux souches de VIH sont monophylétiques, elle a été considérée comme un élément de preuve qui, avec les données épidémiologiques et d'autres types de preuves, a contribué à des condamnations en justice.

De manière significative, aucune des études énumérées ici n'a signalé que rien ne pouvait être conclu à partir des données recueillies. Nous pensons cependant que, dans un certain contexte, lorsqu'une enquête épidémiologique adéquate n'a pas été réalisée, l'expert en phylogénie peut témoigner et dire qu'il n'y a pas assez d'informations pour tirer des conclusions. Un grand nombre de cas n'ont pas pu aboutir à une conclusion solide, même lorsque les souches de cas sont groupées, et cela est généralement dû au manque de preuves suffisantes et à l'absence d'une enquête épidémiologique appropriée [47,51].

Un autre aspect important est la détermination de la période d'infection sur la base de résultats sérologiques ou moléculaires réels. Cette tâche n'incombe généralement pas à l'expert en phylogénie, mais des données récentes indiquent que la détermination de l'ancêtre commun le plus récent des nœuds des arbres contribue à la compréhension de la période d'infection. Quelques cas rapportés ont utilisé cette information [49]. En outre, avec la généralisation des méthodes NGS, l'évaluation de la direction de la transmission et des liens intermédiaires pourrait devenir possible grâce à la phylogénétique et être utilisée comme preuve devant les tribunaux. Cependant, ces méthodes sont encore débattues. La fiabilité de ces estimations, notamment dans le cadre d'affaires judiciaires, devrait donc être étudiée et validée de manière plus approfondie, avant de commencer à être utilisée de manière routinière dans les tribunaux.

En résumé, les enquêtes phylogénétiques se sont révélées utiles pour l'analyse de la transmission du VIH en médecine légale et de nombreuses avancées prometteuses dans la recherche pourraient permettre son

utilisation dans des cas futurs. Dans le même temps, son utilisation dans le cadre de la santé publique préoccupe de plus en plus les organismes de santé publique, car leurs meilleurs outils pour traquer les sources d'infection par le VIH sont les suivants

Abecasis et al.

pour les traiter et prévenir d'autres infections peut être utilisé contre ces sources devant les tribunaux. Ce conflit entre la santé individuelle et la santé publique fait l'objet d'un large débat et il est à espérer qu'il aboutira à un équilibre acceptable dans les futures lois.

Remerciements

A.B.A. a effectué l'analyse documentaire et a conçu, rédigé et révisé l'article. M.P. a effectué l'analyse documentaire et rédigé l'article. A.-M.V. a effectué la revue de la littérature et a conçu, rédigé et révisé l'article.

A.B.A. a été soutenu par le Fundac,ãõ para a Cieˆncia e Tecnologia (FCT) par le biais du programme Investigador FCT.

M.P. a été financé par le Fonds européen par le biais de la subvention 'Bio- Molecular and Epidemiological Surveillance of HIV Transmitted Drug Resistance, Hepatitis Co-Infections and Ongoing Transmission Patterns in Europe (BEST HOPE) (projet financé par HIVERA : Harmoniz- ing Integrating Vitalizing European Research on HIV/ Aids, subvention 249697) et par le FCT (Projecto MigrantHIV ; subvention PTDC/DTP-EPI/7066/2014). Global Health and Tropical Medicine Center est financé par la FCT (UID/ Multi/04413/2013). Le présent travail a été soutenu en partie par le Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen (subvention G.0692.14), par la KU Leuven (Programme Financement no PF/10/018) et par le projet VIROGENESIS qui reçoit un financement du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne sous la convention de subvention numéro 634650.

Conflits d'intérêts

Il n'y a pas de conflits d'intérêts.

Références

1. Goodenow M, Huet T, Saurin W, Kwok S, Sninsky J, Wain-Hobson S. HIV-1 isolates are rapidly evolving quasiespecies : evidence for viral mixtures and preferred nucleotide substitu- tions. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989 ; 2:344-352.
2. Rambaut A, Posada D, Crandall KA, Holmes EC. The causes and consequences of HIV evolution. *Nat Rev Genet* 2004 ; 5:52-61.
3. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, et al. HIV epidemiology. La propagation précoce et l'allumage épidémique du VIH-1 dans les populations humaines. *Science* 2014 ; 346:56-61.
4. Pybus OG, Suchard MA, Lemey P, Bernardin FJ, Rambaut A, Crawford FW, et al. Unifier l'épidémiologie spatiale et l'évolution moléculaire des épidémies émergentes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012 ; 109:15066-15071.
5. Bezemer D, Cori A, Ratmann O, van Sighem A, Hermanides HS, Dutilh BE, et al. Dispersion de l'épidémie de VIH-1 chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes aux Pays-Bas : un modèle mathématique et une analyse phylogénétique combinés. *PLoS Med* 2015 ; 12:e1001898discussion e1001898.
6. Ragonnet-Cronin M, Lycett SJ, Hodcroft EB, Hue' S, Fearnhill E, Brown AE, et al. La transmission des sous-types non-B du VIH au Royaume-Uni est de plus en plus alimentée par de

7. Pineda-Pen̄a A-C, Schrooten Y, Vinken L, Ferreira F, Li G, Trovaˆo NS, *et al.* Tendances et pr̄dicteurs de la r̄sistance aux m̄dicaments transmis (TDR) et des clusters avec TDR dans une ̄pid̄mie locale belge de VIH-1. *PLoS One* 2014 ; 9:e101738.
8. Bernard EJ, Cameron S. *Tendances mondiales de la criminalisation du VIH [R̄sum̄ THPED428]*. Durban : 21e conf̄rence internationale sur le sida ; 2016. <http://programme.aids2016.org/Abstract/Abstract/7264>.
9. R̄seau mondial des personnes vivant avec le VIH (GNPp). *GNPR. Rapport 2010 du Global Criminalisation Scan*. R̄seau mondial des personnes vivant avec le VIH (GNPp) ; 2010.
10. Bernard EJ, Azad Y, Vandamme AM, Weait M, Geretti AM. HIV forensics : pitfalls and acceptable standards in the use of phylogenetic analysis as evidence in criminal investigations of HIV transmission. *HIV Med* 2007 ; 8:382-387.
11. Romero-Severson EO, Bulla I, Leitner T. Phylogenetically resolving epidemiologic linkage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016 ; 113:2690-2695.
12. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, *et al.* Pr̄vention de l'infection par le VIH-1 gr̄ce à un traitement antir̄troviral pr̄coce. *N Engl J Med* 2011 ; 365:493-505.
13. Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, Wang L, Debes R, Chen YQ, *et al.* Analyse du couplage ḡn̄tique du VIH chez les couples inscrits à l'essai HIV Prevention Trials Network 052. *J Infect Dis* 2011 ; 204:1918-1926.
14. Abecasis AB, Geretti AM, Albert J, Power L, Weait M, Vandamme A-M. La science au tribunal : le mythe des empreintes digitales du VIH. *Lancet Infect Dis* 2011 ; 11:78-79.
15. Albert J, Wahlberg J, Leitner T, Escanilla D, Uhlen M. Analysis of a rape case by direct sequencing of the human immunodeficiency virus type 1 pol and gages. *J Virol* 1994 ; 68:5918-5924.
16. Banaschak S, Werwein M, Brinkmann B, Hauber I. Human immunodeficiency virus type 1 infection after sexual abuse : value of nucleic acid sequence analysis in identifying the offender. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2000 ; 31:1098-1100.
17. Machuca R, Jørgensen LB, Theilade P, Nielsen C. Enqūte mol̄culaire sur la transmission du virus de l'immunod̄ficience humaine de type 1 dans une affaire criminelle. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001 ; 8:884-890.
18. Albert J, Wahlberg J, Uhlen M. Forensic evidence by DNA sequencing. *Nature* 1993 ; 361:595-596.
19. Goujon CP, Schneider VM, Grofti J, Montigny J, Jeantils V, Astagneau P, *et al.* Les analyses phyloḡn̄tiques indiquent une transmission atypique du virus de l'immunod̄ficience humaine de type 1 entre infirmières et patients. *J Virol* 2000 ; 74:2525-2532.
20. Holmes EC, Zhang LQ, Simmonds P, Rogers AS, Brown AJ. Enqūte mol̄culaire sur l'infection par le virus de l'immunod̄ficience humaine (VIH) chez un patient d'un chirurgien infect̄ par le VIH. *J Infect Dis* 1993 ; 167:1411-1414.
21. Birch CJ, McCaw RF, Bulach DM, Revill PA, Carter JT, Tomnay J, *et al.* Analyse mol̄culaire des souches du virus de l'immunod̄ficience humaine assocīes à un cas de transmission criminelle du virus. *J Infect Dis* 2000 ; 182:941-944.
22. Lemey P, Derdelinckx I, Rambaut A, Van Laethem K, Dumont S, Vermeulen S, *et al.* Empreinte mol̄culaire de la pr̄s̄lection des m̄dicaments dans une chaˆne de transmission du virus de l'immunod̄ficience humaine. *J Virol* 2005 ; 79:11981-11989.
23. Holmes EC, Zhang LQ, Simmonds P, Ludlam CA, Brown AJ. Evolution convergente et divergente de la s̄quence de la glycoprot̄ine d'enveloppe de surface du virus de l'immunod̄ficience humaine de type 1 chez un seul patient infect̄. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 ; 89:4835-4839.
24. Matthews PC, Leslie AJ, Katzourakis A, Crawford H, Payne R, Prendergast A, *et al.* Les empreintes HLA sur le virus de l'immunod̄ficience humaine de type 1 sont assocīes aux polymorphismes interclades et au regroupement phyloḡn̄tique intraclade. *J Virol* 2009 ; 83:4605-4615.
25. Hassan AS, Pybus OG, Sanders EJ, Albert J, Esbjornsson J. D̄finir les clusters de transmission du VIH-1 sur la base des donn̄es de s̄quence. *AIDS Lond Engl* 2017 ; 31:1211-1222.
26. Ou CY, Ciesielski CA, Myers G, Bandea CI, Luo CC, Korber BT, *et al.* Molecular epidemiology of HIV transmission in a dental practice. *Science* 1992 ; 256:1165-1171.
27. Smith TF, Waterman MS. The continuing case of the Florida dentist. *Science* 1992 ; 256:1155-1156.

28. DeBry RW, Abele LG, Weiss SH, Hill MD, Bouzas M, Lorenzo E, *et al.* Transmission dentaire du VIH ? *Nature* 1993 ; 361:691.
29. Lemey P, Van Dooren S, Van Laethem K, Schrooten Y, Derdelinckx I, Goubau P, *et al.* Molecular testing of multiple HIV-1 transmissions in a criminal case. *AIDS Lond Engl* 2005 ; 19:1649-1658.
30. Goedhals D, Rossouw I, Hallbauer U, Mamabolo M, de Oliveira T. Le lait contaminé de la bonté humaine. *Lancet Lond Engl* 2012 ; 380:702.
31. Paraschiv S, Banica L, Nicolae I, Niculescu I, Abagiu A, Jipa R, *et al.* Dispersion épidémique du VIH et du VHC dans une population d'usagers de drogues injectables roumains co-infectés . *PLoS One* 2017 ; 12:e0185866.
32. Leitner T, Albert J. Reconstruction des chaînes de transmission du VIH-1 à des fins médico-légales. *AIDS Rev* 2000 ; 24:241-251.
33. Leitner T, Escanilla D, Franze'n C, Uhle'n M, Albert J. Reconstruction précise d'une histoire de transmission connue du VIH-1 par l'analyse de l'arbre phylogénétique . *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 ; 93:10864-10869.
34. Lemey P, Vandamme A-M. Exploring full-genome sequences for phylogenetic support of HIV-1 transmission events. *AIDS Lond Engl* 2005 ; 19:1551-1552.
35. Abecasis A, Vandamme AM, Lemey P. Sequence alignment in HIV computational analysis. In : *HIV Sequence Compendium 2006/2007*. Leitner T, Foley B, Hahn BH, Marx P, McCutchan F, Mellors J, *et al.* (éditeurs). Los Alamos, Nouveau-Mexique : Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory.
36. Bahr A, Thompson JD, Thierry J-C, Poch O. BALI-BASE (Benchmark Alignment dataBASE) : enhancements for repeats, trans-membrane sequences and circular permutations. *Nucleic Acids Res* 2001 ; 29:323-326.
37. Hall BG. Comparaison de la précision de plusieurs méthodes phylogénétiques utilisant des séquences de protéines et d'ADN. *Mol Biol Evol* 2005 ; 22:792-802.
38. Kuhner MK, Felsenstein J. A simulation comparison of phylogeny algorithms under equal and unequal evolutionary rates. *Mol Biol Evol* 1994 ; 11:459-468.
39. Nei M. Phylogenetic analysis in molecular evolutionary genetics. *Annu Rev Genet* 1996 ; 30:371-403.
40. Wertheim JO, Sanderson MJ, Worobey M, Bjork A. Relaxed molecular clocks, the bias-variance trade-off, and the quality of phylogenetic inference. *Syst Biol* 2010 ; 59:1-8.
41. Alfaro ME, Zoller S, Lutzoni F. Bayes ou bootstrap ? A simulation study comparing the performance of Bayesian Markov chain Monte Carlo sampling and bootstrap in assessing phylogenetic confidence. *Mol Biol Evol* 2003 ; 20:255-266.
42. Douady CJ, Delsuc F, Boucher Y, Doolittle WF, Douzery EJP. Comparison of Bayesian and maximum likelihood bootstrap measures of phylogenetic reliability. *Mol Biol Evol* 2003 ; 20:248-254.
43. Cummings MP, Handley SA, Myers DS, Reed DL, Rokas A, Winka K. Comparing bootstrap and posterior probability values in the four-taxon case. *Syst Biol* 2003 ; 52:477-487.
44. Erixon P, Svennblad B, Britton T, Oxelman B. Reliability of Bayesian posterior probabilities and bootstrap frequencies in phylogenetics. *Syst Biol* 2003 ; 52:665-673.
45. Pattengale ND, Alipour M, Bininda-Emonds ORP, Moret BME, Stamatakis A. Combien de répliques bootstrap sont nécessaires ? *J Comput Biol J Comput Mol Cell Biol* 2010 ; 17:337-354.
46. Kariuki SM, Selhorst P, Arie'n KK, Dorfman JR. Le goulot d'étranglement de la transmission du VIH-1. *Retrovirology* 2017 ; 14:22.
47. Scaduto DJ, Brown JM, Haaland WC, Zwickl DJ, Hillis DM, Metzker ML. Identification de la source dans deux affaires criminelles à l'aide de l'analyse phylogénétique des séquences d'ADN du VIH-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 ; 107:21242-21247.
48. van der Kuyl AC, Jurriaans S, Back NKT, Sprenger HG, van der Werf TS, Zorgdrager F, *et al.* Unusual cluster of HIV type 1 dual infections in Groningen, The Netherlands. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011 ; 27:429-433.
49. de Oliveira T, Pybus OG, Rambaut A, Salemi M, Cassol S, Ciccozzi M, *et al.* Épidémiologie moléculaire : séquences du VIH-1 et du VHC de l'épidémie libyenne. *Nature* 2006 ; 444:836-837.
50. Gonzalez-Candelas F, Bracho MA, Wro'bel B, Moya A. Molecular evolution in court : analyse d'une grande épidémie de virus de l'hépatite C provenant d'une source évolutive. *BMC Biol* 2013 ; 11:76.
51. Matsuda EM, Coelho LPO, Pimentel VF, Onias HB, Brígido LF de M. Un cas de transmission du VIH-1 possiblement associé à des soins de manucure. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014 ; 30:1150-1153.
52. Drummond AJ, Suchard MA, Xie D, Rambaut A. Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7. *Mol Biol Evol* 2012 ; 29:1969-1973.
53. Huelsenbeck J, Hillis DM. Success of phylogenetic methods in the four-taxon case. *Syst Biol* 1993 ; 42:247-264.
54. Romero-Severson E, Skar H, Bulla I, Albert J, Leitner T. La chronologie et l'ordre des événements de transmission ne sont pas directement reflétés dans une phylogénie pathogène. *Mol Biol Evol* 2014 ; 31:2472-2482.
55. Vandamme AM. Concepts de base de l'évolution moléculaire. In : Lemey P, Salemi M, Vandamme AM, éditeurs. *The phylogenetic handbook : a practical approach to phylogenetic analysis and hypothesis testing*. New York : Cambridge University Press ; 2009.
56. Vrancken B, Rambaut A, Suchard MA, Drummond A, Baele G, Derdelinckx I, *et al.* La dynamique généalogique de la population du VIH-1 dans une grande chaîne de transmission : pontage des taux d'évolution au sein et entre les hôtes. *PLoS Comput Biol* 2014 ; 10:e1003505.
57. Cousins MM, Konikoff J, Sabin D, Khaki L, Longosz AF, Laeyen-decker O, *et al.* Une comparaison de deux mesures de la diversité du VIH dans les algorithmes multi-essais pour l'estimation de l'incidence du VIH. *PLoS One* 2014 ; 9:e101043.
58. Puller V, Neher R, Albert J. Estimation du moment de l'infection par le VIH-1 à partir de la diversité des séquences de nouvelle génération. *PLoS Comput Biol* 2017 ; 13:e1005775.
59. Taylor A, Goldberg D, Emslie J, Wrench J, Gruer L, Cameron S, *et al.* Outbreak of HIV infection in a Scottish prison. *BMJ* 1995 ; 310:289-292.
60. Yirell DL, Robertson P, Goldberg DJ, McMenamin J, Cameron S, Leigh Brown AJ. Enquête moléculaire sur une épidémie de VIH dans une prison écossaise. *BMJ* 1997 ; 314:1446-1450.
61. Bird SM, Brown AJ. Criminalisation de la transmission du VIH : implications pour la santé publique en Ecosse. *BMJ* 2001 ; 323:1174-1177.
62. ONUSIDA. *Rapport de la réunion d'experts sur les aspects scientifiques, médicaux, juridiques et des droits de l'homme de la criminalisation de la non-divulgaration, de l'exposition et de la transmission du VIH, 31 août - 2 septembre 2011*. ONUSIDA ; 2012.
63. ONUSIDA ; PNUD. *Policy brief : criminalization of HIV transmission*. Genève, juillet 2008 ; Note d'orientation de l'ONUSIDA : *Mettre fin à la criminalisation excessive de la non-divulgaration, de l'exposition et de la transmission du VIH : considérations scientifiques, médicales et juridiques critiques*. Genève : ONUSIDA ; 2013.
64. Commission mondiale sur le VIH et le droit. Le VIH et le droit : Risques, droits et santé. Commission mondiale sur le VIH et le droit, 2012. <https://hivlawcommission.org/>.
65. Wertheim F O, Kosakovsky Pond S L, Forgione L A, Mehta S R, Murrell B, Shah S, *et al.* Réseaux sociaux et génétiques de la transmission du VIH-1 dans la ville de New York. *PLoS Pathog* 2017 ; 13:e1006000.
66. Lin H, He N, Zhou S, Ding Y, Qiu D, Zhang T, *et al.* Traçage comportemental et moléculaire des contacts sexuels à risque dans un échantillon d'hommes chinois infectés par le VIH ayant des rapports sexuels avec des hommes. *Am J Epidemiol* 2013 ; 177:343-350.
67. Cohen J. La localisation de la propagation du VIH en Afrique présente des risques. *Science* 2017 ; 356:568-569.