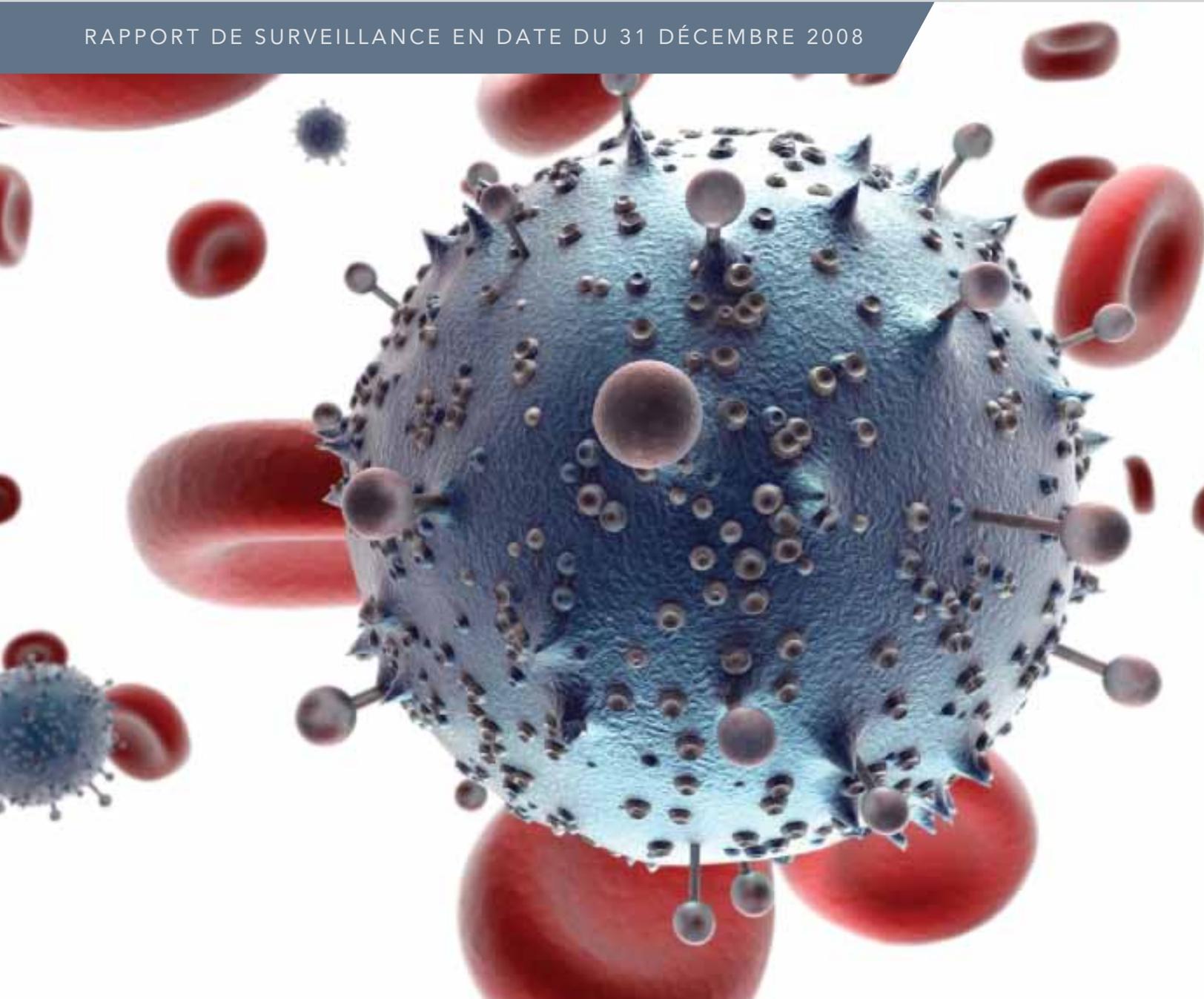




LES SOUCHES VIH-1 ET LA TRANSMISSION DE LA PHARMACORÉSISTANCE AU CANADA

RAPPORT DE SURVEILLANCE EN DATE DU 31 DÉCEMBRE 2008



Promouvoir et protéger la santé des Canadiens grâce au leadership, aux partenariats, à l'innovation et aux interventions en matière de santé publique.

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:
HIV-1 Strain and Transmitted Drug Resistance in Canada

Pour obtenir une copie de ce rapport, veuillez envoyer votre demande à :

Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections
Agence de la santé publique du Canada
Pièce 2410, 100 promenade Eglantine, Immeuble Santé Canada
I.A. 0602C, Pré Tunney
Ottawa (ON) K1A 0K9
Courriel : ccdlic-clmti@phac-aspc.gc.ca

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2012

Imprimé Cat. : HP37-13/2008F
PDF Cat. : HP37-13/2008F-PDF

LES SOUCHES VIH-1 ET LA TRANSMISSION DE LA PHARMACORÉSISTANCE AU CANADA

Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections

Division de la surveillance et de l'épidémiologie

Directeur Chris Archibald
Adjointe exécutive Louise Chevrier

Section de la surveillance de base du VIH/sida et tuberculose

Gestionnaire Jessica Halverson
Épidémiologiste principale Qiuying Yang
Analyste de recherche Mark Vanderkloot

Programme de surveillance sur le terrain

Coordonnateur de la surveillance sur le terrain Ulrick Auguste
Agente de surveillance sur le terrain, C.-B. Elsie Wong
Agente de surveillance sur le terrain, Alb. Sabrina Plitt
Agent de surveillance sur le terrain Sask. Germain Bukassa Kazadi
Agente de surveillance sur le terrain Man. Tracey Rusznak Redden
Agente de surveillance sur le terrain Ont. Ashleigh Sullivan
Agente de surveillance sur le terrain N.-É. Angela Mask

Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie

Directeur Paul Sandstrom
Adjointe exécutive Céline Brennan
Biologiste Richard Pilon

Laboratoire national de la génétique du VIH

Chef James Brooks
Technicienne Harriet Merks

Laboratoire national, services de référence sur le VIH

Chef John Kim
Technicienne Laurie Malloch

Remerciements : Nous remercions les coordonnateurs provinciaux et territoriaux du VIH/sida, les laboratoires, les fournisseurs de soins de santé et les médecins déclarants pour avoir fourni les données nécessaires à la publication de ce rapport. Vous trouverez une liste de ces contributeurs à l'annexe D et dans la section III du rapport.

N.B. : Le présent document doit être cité comme la source de toute information extraite et tirée du rapport.

Suggestion pour citer la source : Agence de la santé publique du Canada. *Les souches VIH-1 et la transmission de la pharmacorésistance au Canada: Rapport de surveillance en date du 31 décembre 2008*. Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections, Agence de la santé publique du Canada, 2012.

Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie
Agence de la santé publique du Canada
Ottawa (Ontario)

Information aux lecteurs de **Les souches VIH-1 et la transmission de la pharmacorésistance au Canada**

Au nom de la Division de la surveillance et de l'épidémiologie et des Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie, nous sommes heureux de vous présenter *Les souches VIH-1 et la transmission de la pharmacorésistance au Canada : Rapport de surveillance en date du 31 décembre 2008*. Ce rapport s'insère dans le cadre d'une série continue, visant à présenter un examen de la diversité génétique du VIH au Canada.

Les principales observations tirées des données de la surveillance sont décrites dans la section intitulée *Survol des résultats*. Cette section est suivie d'une série de tableaux résumant les données relatives aux souches VIH-1 et à la transmission de la pharmacorésistance. Chaque tableau fournit des détails explicatifs précis, selon le cas. Une description supplémentaire des souches VIH-1 et de la transmission de la pharmacorésistance au Canada est présentée dans les rapports d'Actualités en épidémiologie sur le VIH/sida sur notre site web au <http://www.phac-aspc.gc.ca/aids-sida/publication/index-fra.php>. Les notes techniques, les références et les sources des données sont présentées en annexe au présent rapport.

La première section décrit les sous-types de VIH-1 au Canada, déterminés par le Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH. La deuxième section décrit la pharmacorésistance transmise du VIH-1 au Canada, déterminée par ce même programme et donne un aperçu des résultats provenant d'autres études clés dans des pays où le traitement antirétroviral hautement actif est facilement accessible. La troisième section décrit les données qui ont été recueillies par l'entremise du programme du Québec visant à effectuer des tests de pharmacorésistance du VIH. La quatrième section donne un aperçu des résultats d'autres études clés menées au Canada, aux États-Unis et en Europe occidentale.

Les agents de surveillance sur le terrain sont responsables de coordonner la collecte des données et leur transmission au programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments. Cette section est responsable de la gestion et de l'analyse des données, ainsi que de la rédaction du rapport et de la coordination de sa publication. Le Laboratoire national de la génétique du VIH dirige le génotypage des souches dont la résistance aux médicaments est transmissible et les analyses phylogénétiques. Le Laboratoire national, services de référence sur le VIH détermine la durée estimée de l'infection à l'aide de l'un des trois trousseaux offerts sur le marché : les épreuves de bioMérieux Vironostika HIV-1-LS^{MC}, d'Abbott 3A11-LS^{MC} ou de Calypte BED^{MC}. Le Laboratoire sert aussi de système sentinelle pour la surveillance de souches inhabituelles de VIH au Canada.

La publication de ce rapport n'aurait pas été possible sans la collaboration des provinces qui participent à notre Programme de surveillance des souches du VIH et de la pharmacorésistance. Des collègues à travers le Canada ont fourni des données et des rétroactions scientifiques sur le contenu du Programme, en contribuant notamment au développement de l'infrastructure, au flux de l'information, et à l'élaboration des procédés de transfert des échantillons sur lesquels se fonde le Programme canadien. Nous les remercions sincèrement pour leur collaboration et leur contribution continues au programme de surveillance à l'annexe D. Un gros merci également à nos collègues du Québec grâce à qui nous avons pu inclure les données tirées du programme québécois de génotypage du VIH pour la résistance aux antiviraux dans la section III du présent rapport.

Voici maintenant le cinquième Rapport de surveillance sur *Les souches du VIH et la transmission de la pharmacorésistance au Canada*. Nous nous emploierons à améliorer ce rapport pour qu'il reflète les changements dans la surveillance des souches du VIH et la pharmacorésistance primaire au Canada.

Nous vous invitons à nous communiquer vos commentaires et suggestions.

Veuillez agréer, Madame, Monsieur, nos salutations distinguées.

Jessica Halverson
Dr Chris Archibald

Dr James Brooks
Dr Paul Standstrom



TABLE DES MATIÈRES

SURVOL DES RÉSULTATS	1
MÉTHODOLOGIE	2
SECTION I : SOUS-TYPES DU VIH-1	4
Tableau 1.1 : Nombre d'isolats présentant des résultats de séquençage réussis, selon la province et l'année de diagnostic	5
Tableau 1.2 : Nombre et proportion des sous-types du VIH-1 dans les spécimens de séquençage réussi chez des sujets nouvellement diagnostiqués et n'ayant jamais reçu de traitement, soumis au programme SSR, 1984-2008.....	6
Tableau 1.3a : Nombre et proportion des sous-types du VIH-1 selon l'année du diagnostic.....	6
Tableau 1.3b : Nombre et proportion des sous-types non B parmi tous les spécimens selon l'année du diagnostic	7
Figure 1.1 : Proportion des sous-types B, C et A du VIH 1 selon l'année du diagnostic du VIH.....	7
Tableau 1.4a : Nombre et proportion des sous-types du VIH-1 selon la province, 1984-2008.....	8
Tableau 1.4b : Nombre et proportion des sous-types non B parmi tous les spécimens selon la province, 1984-2008.....	8
Figure 1.2 : Proportion des sous-types non B selon l'année de diagnostic du VIH dans les provinces sélectionnées.....	9
Tableau 1.5a : Nombre et proportion des sous-types selon le groupe d'âge, 1984-2008	9
Tableau 1.5b : Nombre et proportion des sous-types non B parmi tous les spécimens selon le groupe d'âge, 1984-2008.....	9
Tableau 1.6a : Nombre et proportion des sous-types selon le sexe, 1984-2008	10
Tableau 1.6b : Nombre et proportion des sous-types non B parmi tous les spécimens selon le sexe, 1984-2008	10
Figure 1.3 : Proportion des sous-types non B selon le sexe et l'année du diagnostic.....	10
Tableau 1.7a : Nombre et proportion des sous-types selon la catégorie d'exposition déclarée, 1984-2008.....	11
Tableau 1.7b : Nombre et proportion des sous-types non B parmi tous les spécimens selon la catégorie d'exposition déclarée, 1984-2008.....	11
Tableau 1.8a : Nombre et proportion des sous-types selon la race/ethnicité déclarée, 1984-2008	12
Tableau 1.8b : Nombre et proportion des sous-types non B parmi tous les spécimens selon la race/ethnicité déclarée, 1984-2008	12
Tableau 1.9a : Nombre et proportion des sous-types selon une infection récente par rapport à une infection établie, 1984-2008	13
Tableau 1.9b : Nombre et proportion des sous-types non B parmi tous les spécimens selon une infection au VIH-1 récente par rapport à une infection établie, 1984-2008.....	13
Tableau 1.10a : Nombre et proportion des sous-types selon la catégorie de transmission de la pharmacorésistance, 1984-2008.....	13
Tableau 1.10b : Nombre et proportion des sous-types non B parmi tous les spécimens selon la catégorie de transmission de la pharmacorésistance, 1984-2008.....	14

SECTION II : TRANSMISSION DE LA PHARMACORÉSISTANCE DU VIH15

Tableau 2.1 : Nombre d'échantillons avec des résultats du génotypage réussi, selon l'année de diagnostic et la province.....	16
Tableau 2.2 : Nombre et pourcentage d'échantillons avec transmission de la pharmacorésistance parmi 4 521 sujets nouvellement diagnostiqués et n'ayant jamais reçu de traitement, 1999-2008.....	16
Figure 2.1 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance selon la catégorie de drogue, 1999-2008.....	17
Tableau 2.3 : Mutations en séquences avec résistance à la catégorie de drogue associée, 1999-2008.....	18
Figure 2.2 : Transmission de la pharmacorésistance selon la catégorie de drogue, 1999-2008.....	19
Tableau 2.4 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance chez des sujets nouvellement diagnostiqués et n'ayant jamais reçu de traitement, selon l'année de diagnostic.....	20
Figure 2.3 : Prévalence de la transmission de la pharmacorésistance, selon la catégorie de drogue et l'année du diagnostic.....	20
Tableau 2.5 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance, selon la province, 1999-2008.....	21
Figure 2.4 : Pourcentage de la pharmacorésistance totale selon l'année et la province.....	22
Figure 2.5 : Pourcentage de la pharmacorésistance à l'INTI selon l'année et la province.....	22
Figure 2.6 : Pourcentage de la pharmacorésistance à l'INNTI selon l'année et la province.....	23
Figure 2.7 : Pourcentage de la pharmacorésistance à l'IP selon l'année et la province.....	23
Tableau 2.6 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance, selon le groupe d'âge, 1999-2008.....	24
Tableau 2.7 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance selon le sexe, 1999-2008.....	24
Tableau 2.8 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance selon la catégorie d'exposition, 1999-2008.....	25
Tableau 2.9 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance selon la race/ethnicité, 1999-2008.....	26
Figure 2.8 : Pourcentage de la transmission de la pharmacorésistance selon la race/ethnicité, 1999-2008.....	26
Tableau 2.10 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance selon le sous-type du VIH-1, 1999-2008.....	27
Tableau 2.11 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance selon une infection récente par rapport à une infection établie, 1999-2008.....	27

SECTION III : PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE MESURE DE LA RÉSISTANCE DU VIH AUX ANTIRÉTROVIRAUX28

Tableau 3.1 : Distribution des sous-types du VIH-1 chez les sujets nouvellement diagnostiqués et n'ayant jamais reçu de traitement au Québec, 2001-2008.....	31
Tableau 3.2 : Nombre et proportion des sous-types du VIH-1 selon l'année du premier test génotypique.....	31
Tableau 3.3 : Nombre et proportion des sous-types du VIH-1 selon le sexe et l'année.....	32
Tableau 3.4 : Nombre et proportion des sous-types du VIH-1 selon le groupe d'âge.....	32
Tableau 3.5 : Nombre et proportion des spécimens selon la catégorie de transmission de la pharmacorésistance, parmi les sujets n'ayant jamais reçu de traitement, septembre 2001-décembre 2008.....	32
Tableau 3.6 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance parmi les sujets n'ayant jamais reçu de traitement, selon l'année, septembre 2001-décembre 2008.....	33

Tableau 3.7 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance parmi les sujets n’ayant jamais reçu de traitement, selon le groupe d’âge	33
Tableau 3.8 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance selon une infection récente par rapport à une infection établie, 2001-2008.....	34
SECTION IV : SOMMAIRE DES ÉTUDES CLÉS SUR LES SOUCHES ET LA PHARMACORÉSISTANCE	35
Tableau 4.1 : Sommaire des études clés sur la pharmacorésistance chez les sujets nouvellement diagnostiqués et n’ayant jamais reçu de traitement au Canada.....	35
Tableau 4.2 : Sommaire des études clés sur la pharmacorésistance chez les sujets nouvellement diagnostiqués et n’ayant jamais reçu de traitement aux États-Unis et en Europe occidentale.....	37
ANNEXE A : SURVOL DU PROGRAMME CANADIEN DE SURVEILLANCE DES SOUCHES ET DE LA RÉSISTANCE AUX MÉDICAMENTS AYANT TRAIT AU VIH.....	47
ANNEXE B : NOTES TECHNIQUES.....	49
ANNEXE C : LIMITATIONS DES DONNÉES	51
ANNEXE D : PARTENAIRES PROVINCIAUX DU PROGRAMME SSR.....	53

SURVOL DES RÉSULTATS

Sommaire des principales observations tirées du Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH

- › Parmi les 4 521 personnes nouvellement diagnostiquées, qui n'avaient jamais reçu le traitement à l'étude de 1999 à 2008, une proportion globale de 9,8 % démontrait une transmission de la pharmacorésistance à au moins un traitement. La majorité des échantillons pharmacorésistants présentaient une résistance aux catégories de médicaments inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (38,2 %) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (32,4 %), alors qu'environ 10,2 % démontraient une multirésistance (≥ 2 médicaments).
- › Dans l'ensemble, la pharmacorésistance a augmenté durant la période s'étendant de 1999 à 2008, la catégorie de médicament INNTI démontrant la plus forte augmentation.
- › Tandis que toutes les provinces participantes ont enregistré des fluctuations, la plupart des augmentations pour l'ensemble de la pharmacorésistance étaient liées au profil particulier observé en Saskatchewan. Cette augmentation dans la province a été observée surtout pour la catégorie de médicaments INNTI. La stratégie provinciale de la Saskatchewan sur le VIH/sida, mise en œuvre en 2010, est fondée sur les 4 piliers suivants: l'engagement de la communauté et l'éducation, la prévention et la réduction des méfaits, la gestion clinique, et la surveillance et la recherche. Tous ces éléments serviront à la surveillance des tendances en matière de pharmacorésistance et à la réponse à ces tendances.
- › Le sous-type B du VIH-1 continue à être responsable de la grande majorité des nouveaux cas de personnes infectées au VIH au Canada d'après 88,3 % des échantillons analysés de 1984 à 2008. Toutefois, des proportions grandissantes de sous-types non B ont été observées depuis 2003. Les sous-types non B les plus courants étaient les sous-types C et A, qui représentaient une quantité cumulée de 3 à 12 % de cas annuels analysés.
- › Les sous-types non B étaient plus fréquents dans les provinces de l'Ontario et du Manitoba, également plus fréquents chez les femmes, et étaient fortement liés à la catégorie d'exposition « hétérosexuels/pays où le VIH est endémique » et aux personnes de race noire.
- › Une proportion plus élevée de pharmacorésistance a été observée dans les infections au VIH les plus récentes comparativement aux infections déjà établies, particulièrement en ce qui concerne le sous-type B.

MÉTHODOLOGIE

Collecte et transfert de données épidémiologiques et de spécimens de laboratoire

Les partenaires provinciaux du Programme canadien de la surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH (programme SSR) envoient, pour test de diagnostic, des échantillons de sérum provenant d'individus qui n'ont encore jamais été traités et chez lesquels on vient de diagnostiquer une infection par le VIH; ces échantillons sont envoyés au Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections (CLMTI) de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). L'analyse des sous-types et le génotypage de la résistance primaire aux médicaments se font au Laboratoire national de la génétique du VIH, qui fait partie des Laboratoires nationaux de VIH et de rétrovirologie. Le Laboratoire national, services de référence sur le VIH, aux Laboratoires nationaux de VIH et de rétrovirologie, fait des tests pour déterminer s'il s'agit d'une infection récente.

Pour chaque échantillon de laboratoire soumis, de l'information épidémiologique non nominative est aussi envoyée à l'ASPC. Les données incluent de l'information automatiquement recueillie sur les formulaires fédéraux ou provinciaux de déclarations des cas de VIH, et, lorsqu'elle est disponible, de l'information supplémentaire qui aide à interpréter les résultats de laboratoire, y compris l'historique des traitements, la numération des récepteurs CD4 et la charge virale lors du diagnostic, ainsi que les antécédents relatifs aux tests de VIH. Les analyses épidémiologiques sont faites par le CLMTI.

La Colombie-Britannique, l'Alberta, la Saskatchewan, le Manitoba, l'Ontario, Terre-Neuve-et-Labrador et la Nouvelle-Écosse participent actuellement au programme SSR. Les résultats exposés dans le présent rapport sont fondés sur les échantillons des cas diagnostiqués en date du 31 décembre 2008 et qui avaient été soumis avec succès au sous-typage du VIH et à l'analyse de la pharmacorésistance.

Algorithme génétique utilisé pour le sous-typage du VIH et l'analyse de la pharmacorésistance

Des aliquotes des échantillons de sérum contaminé au VIH sont reçues sur de la glace sèche au Laboratoire national de la génétique du VIH (LNGV) où elles sont codées et entreposées à une température de -80°C . Pour extraire l'ARN-VIH des spécimens, on a recours à la robotique semi-automatisée. L'ARN purifié est soumis à une épreuve de transcription inverse, puis on effectue une réaction en chaîne de la polymérase (RCP) nichée avec les amorces spécifiques au gène Pol englobant le gène entier de la protéase et les 321 premiers aminoacides de la transcriptase inverse. Les amorces sont conçues pour amplifier efficacement tous les sous-types du groupe M du VIH. L'acide nucléique amplifié est purifié et la séquence d'ADN est déterminée par la méthodologie du terminateur d'élongation sur un séquenceur ABI 3130XL. La séquence de l'acide nucléique viral est déterminée pour les deux souches avec des ensembles d'amorces se recoupant et couvrant le gène entier de la protéase et la plupart des gènes de la transcriptase inverse.

Une analyse supplémentaire est réalisée si l'on n'a recueilli que peu d'information sur la séquence ADN ou si l'on obtient des résultats de séquençage pour une souche seulement. L'algorithme de test des échantillons permet de répéter l'extraction de l'acide nucléique viral, de choisir des amorces différentes et de cloner les produits RCP pour réaliser d'autres analyses.

La technologie utilisée au LNGV permet d'amplifier les acides nucléiques viraux et de déterminer la séquence ADN à partir d'un petit nombre, soit environ 100 exemplaires du matériau source. À titre de comparaison, une fois amplifiée, la séquence virale peut être recopiée au nombre de 1×10^{10} ou plus. Le potentiel de contamination des échantillons entrants avec une aliquote d'ADN amplifiée est toujours présent. Le laboratoire est conçu pour faciliter le flux des travaux dans une seule direction au moyen de produits d'avant et après amplification séparés par le temps et l'espace. Toutes les séquences virales générées au laboratoire sont comparées entre elles pour s'assurer qu'aucun spécimen précédent n'a contaminé de nouveaux spécimens. L'intégrité des résultats est maintenue par la participation à un programme externe d'assurance de la qualité.

Consensus sur les mutations associées à la pharmacorésistance

Pour pouvoir interpréter les résultats obtenus au moyen des algorithmes génétiques, il faut connaître le lien entre certaines mutations précises et la réaction virologique aux médicaments antirétroviraux. Ces liens sont souvent complexes et pas forcément additifs. Des listes consensuelles de mutations associées à la pharmacorésistance ont été publiées à l'aide de bases de données (p. ex. celle de la Stanford University, <http://hivdb.stanford.edu/hiv/>, et la base de données sur les séquences du VIH de Los Alamos, http://resdb.lanl.gov/Resist_DB/), ainsi que par des comités d'experts sur la résistance aux médicaments relatifs au VIH (p. ex. la Société internationale sur le sida - *USA Drug Resistance Mutations Group*).

Une série définie de mutations pharmacorésistantes ont été identifiées et font l'objet d'un suivi dans ce rapport. Les mutations pharmacorésistantes sont identifiées à partir de la base de données sur le VIH de la *Stanford University*. Les mutations responsables de la pharmacorésistance du VIH saisies dans la base de données du programme SSR sont celles définies dans la *List of mutations for surveillance of transmitted drug resistant HIV: 2009 update* (Liste des mutations pour la surveillance des pharmacorésistances transmises du VIH [mise à jour en 2009]) de l'Organisation mondiale de la Santé, qui vise à fournir une mesure simple, normalisée et sans équivoque de la pharmacorésistance transmise du VIH-1 (Bennett et al).

Détermination d'une infection récente

On a eu recours à diverses méthodes en laboratoire pour calculer l'incidence du VIH. Auparavant, des infections récentes ont été identifiées à l'aide d'une des deux épreuves immunoenzymatiques : le Abbott 3A11-LS^{MC} ou le bioMérieux Vironostika HIV-1-LS^{MC} (souvent désigné sous le nom de STARHS – Serologic Testing Algorithm for Recent HIV-1 Seroconversion) (Algorithme de test sérologique pour séroconversion à VIH-1 récente). Ces tests commerciaux modifiés définissent les récentes infections comme celles survenues au cours des 170 derniers jours de collecte des sérums (IC 95 % = 162-183 jours). On a élaboré ces tests avec les antigènes de sous-type B du VIH-1, ce qui restreint leur utilité aux populations infectées par le sous-type B. Ces tests ne sont plus disponibles et ont été remplacés par une technologie plus récente.

Actuellement, des tests sur l'incidence sont effectués à l'aide d'un test dit de 2^e génération, le Calypte BED^{MC}. Ce test définit une récente infection comme celle survenue 155 jours après une séroconversion (IC 95 % = 146-165 jours). C'est une EIA de capture IgG qui utilise un antigène à multiples sous-types convenant à la détermination de l'incidence dans la population de sous-type B et dans celle de sous-type non B.

Analyses épidémiologiques

On a relié les données en laboratoire et épidémiologiques à l'aide d'identificateurs uniques. Les statistiques résumées à une variable ont été calculées à partir de la pharmacorésistance ou des sous-types non B. Les variables explicatives examinées comprennent l'âge au moment du diagnostic d'infection au VIH, le sexe, la catégorie d'exposition, la race ou l'ethnicité et l'année du diagnostic d'infection au VIH; ces variables ont été catégorisées, puis résumées à l'aide de pourcentages. On a examiné les tendances temporelles à l'aide du test de tendance Cochran-Armitage. Les tests étaient bilatéraux et $p < 0,05$ était significatif pour les statistiques. Les analyses des données ont été effectuées à l'aide du SAS Enterprise Guide 4 (SAS Institute, Cary, NC).

Références : Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, Heneine W, Kantor R, Jordan MR, Schapiro JM, Vandamme AM, Sandstrom P, Boucher CA, van de Vijver D, Rhee SY, Liu TF, Pillay D, Shafer RW (2009). Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update. *PLoS One*. v. 4 n° 3, p. e4724. Epub le 6 mars 2009.

SECTION I : SOUS-TYPES DU VIH-1

Contexte

Au cours des trois décennies qui se sont écoulées depuis les premiers cas signalés de VIH/sida au début des années 1980, le VIH est devenu l'un des principaux agents infectieux au monde. Avec environ 33,3 millions de personnes vivant avec le virus au monde en 2009, 2,6 millions de nouvelles infections et 1,8 million de décès la même année, cette condition s'est avérée un défi d'importance en santé publique. Malgré les avancées significatives de notre compréhension du virus, des méthodes de transmission et des réactions des hôtes à l'infection, son contrôle demeure un défi considérable. Une partie de la pathogénicité du virus est attribuable à la variabilité du virus, qui découle du mécanisme d'action – susceptible de présenter des erreurs – de la transcriptase inverse de l'enzyme, du taux élevé de réplication, de la recombinaison et des pressions de sélection immunes observées chez l'hôte.

Il existe deux types de VIH : le VIH-1 et le VIH-2. Les deux types sont transmis par contact sexuel, par le sang, et d'une mère à son enfant; il se trouve que les deux types causent le sida de façon non distincte, cliniquement parlant. Toutefois, il semble que le VIH-2 soit moins facilement transmissible et que la période entre l'infection initiale et la maladie soit plus longue dans le cas du VIH-2. Mondialement, le virus prédominant demeure le VIH-1, et généralement, lorsque les personnes mentionnent le VIH sans spécifier son type, elles font référence au VIH-1. Par conséquent, le VIH-1 sert de prototype dans la majorité des études sur le VIH en épidémiologie, en pathogenèse et en traitement. Le type de VIH-2 relativement peu commun se concentre en Afrique occidentale et on le trouve rarement dans d'autres régions.

Le VIH-1 se classe en quatre groupes : le principal groupe M, le groupe O (*outlier*) et deux nouveaux groupes, le N et le P. Les infections par les virus du groupe M constituent la grande majorité de tous les cas de VIH. Dans les virus du groupe M, les souches virales distinctes sont divisées en sous-types, ou variantes. On désigne les sous-types à l'aide d'une lettre (A à D, F à H, J et K) et ces lettres sont parfois suivies d'un chiffre (p. ex. A1, A2), si la variabilité est suffisante dans un sous-type. Avec l'analyse de plus en plus fréquente de spécimens, il devient évident que les différents sous-types de VIH se sont recombinaisonnés afin de créer de nouvelles formes circulantes recombinantes (FCR), identifiant les sous-types les constituant (p. ex. FCR02_AG) par l'utilisation de lettres. Au total, on dénombre environ 50 FCR. La prolifération de formes recombinantes du VIH présente des défis notables quant au dessin de vaccins.

Les sous-types de VIH-1 sont distribués de façon hétérogène partout sur la planète et leur distribution est dynamique. On tente de calculer la distribution régionale et mondiale des sous-types du VIH-1 et des formes circulantes recombinantes dans de nombreuses études. À l'échelle planétaire, les sous-types de VIH-1 les plus courants sont le C, le A et le B en fréquence descendante. Au Canada, une analyse des spécimens provenant de tous les nouveaux diagnostics de VIH disponibles dans les Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie démontre que le sous-type B du VIH-1 est le plus courant. Les infections par le sous-type B ont traditionnellement constitué plus de 95 % de tous les nouveaux diagnostics au Canada; toutefois, avec les tendances changeantes en matière d'immigration, les infections au sous-type non B peuvent actuellement représenter environ le tiers des nouveaux diagnostics dans certaines provinces. Par conséquent, la distribution des sous-types de VIH au Canada et les tendances au fil du temps sont surveillées par le Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH (programme SSR) de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC).

La possibilité d'une augmentation de la diversité des sous-types du VIH-1 au Canada a des répercussions sur les méthodes de tests pour les diagnostics du VIH, les réponses au traitement antirétroviral (y compris le développement de la résistance) et la conception de vaccins. La surveillance du sous-type du VIH-1 sert de plateforme pour examiner les différences propres aux sous-types dans la transmissibilité, la pathogénicité et le traitement. Afin d'aborder les défis posés par ces aspects de la diversité des souches du VIH, il est donc important de poursuivre la collecte et l'analyse systématiques des renseignements relatifs à l'évolution dynamique des sous-types de VIH au Canada.

Tableaux des données

La présente section décrit brièvement les principales conclusions tirées du nombre et de la distribution des sous-types de VIH provenant de spécimens soumis par l'entremise du programme SSR. Les données présentées dans ce rapport proviennent de personnes sur qui des tests ont été effectués et qui ont reçu leur premier diagnostic d'infection au VIH. Les résultats du sous-typage ne sont disponibles que par ces personnes dont une quantité de sérum était suffisante pour effectuer un séquençage. Le sous-typage se fonde sur la séquence génétique du gène pol, y compris toutes les protéases et les premiers 321 codons de la transcriptase inverse (TI). La classification se fonde sur la base de données sur le VIH de Stanford ou le Rega Subtyping Tool (outil de sous-typage).

Les spécimens ont été obtenus de 6 186 personnes parmi les 30 607 (20,2 %) qui ont reçu un nouveau diagnostic du VIH dans sept provinces entre 1984 et 2008, et dont on a déclaré les cas à l'ASPC. Parmi eux, 5 082 échantillons (82,2 %) présentaient un volume suffisant de spécimens pour séquençage en vue d'identifier les sous-types. Les nombres exacts de résultats de séquençage réussis pour les isolats reçus au programme SSR, selon la province et l'année du diagnostic, sont mentionnés dans le tableau 1.1.

Tableau 1.1 : Nombre d'isolats présentant des résultats de séquençage réussis, selon la province et l'année de diagnostic

Année du diagnostic	Nombre d'isolats ayant des résultats de séquençage réussi							Total
	Colombie-Britannique	Alberta	Manitoba	Terre-Neuve-et-Labrador	Nouvelle-Écosse	Ontario	Saskatchewan	
≤ 1998	232	39	55	39	0	5	83	453
1999	200	58	53	3	9	1	27	351
2000	274	113	42	0	1	9	16	455
2001	237	45	35	0	3	2	18	340
2002	312	97	42	0	12	1	20	484
2003	201	88	81	0	16	37	34	457
2004	331	34	83	0	27	117	49	641
2005	203	57	95	0	19	22	80	476
2006	253	73	57	0	15	0	60	458
2007	300	88	23	0	16	0	100	527
2008	215	81	0	0	13	0	131	440
Total	2 758	773	566	42	131	194	618	5 082

Tableau 1.2 : Nombre et proportion des sous-types du VIH-1 dans les spécimens de séquençage réussi chez des sujets nouvellement diagnostiqués et n'ayant jamais reçu de traitement, soumis au programme SSR, 1984-2008

Sous-type du VIH-1	Fréquence	Proportion (%)
B	4 490	88,3
Non B	592	11,7
C	317	6,2
A	99	2,0
FCR02_AG	55	1,1
FCR01_AE	50	1,0
D	26	0,5
G	15	0,3
AD	11	0,2
BD	4	0,08
FCR06_cpx	3	0,06
F	2	0,04
AB	2	0,04
AC	1	0,02
BC	1	0,02
B/AG	1	0,02
H	1	0,02
J	1	0,02
K	1	0,02
K/AE	1	0,02
K/AG	1	0,02
Total	5 082	100,0

Le tableau 1.2 indique la distribution des sous-types de VIH-1. La majorité des spécimens ont été identifiés comme sous-type B du VIH-1 (88,3 %), alors que les sous-types non B constituent 11,7 % des spécimens analysés. Le sous-type non B le plus courant est le sous-type C (6,2 %), suivi du sous-type A (2 %), de FCR02_AG (1,1 %) et de FCR01_AE (1,0 %), alors que tous les autres sous-types constituent moins de 1 % de l'échantillon total.

Tableau 1.3a : Nombre et proportion des sous-types du VIH-1 selon l'année du diagnostic

Année du diagnostic	B	Non B	Total
	n (%)	n (%)	n
≤1998	411 (90,7)	42 (9,3)	453
1999	323 (92,0)	28 (8,0)	351
2000	433 (95,2)	22 (4,8)	455
2001	323 (95,0)	51 (5,0)	340
2002	436 (90,1)	48 (9,9)	484
2003	379 (82,9)	78 (17,1)	457
2004	540 (84,2)	101 (15,8)	641
2005	393 (82,6)	83 (17,4)	476
2006	388 (84,7)	70 (15,3)	458
2007	475 (90,1)	52 (9,9)	527
2008	389 (88,4)	51 (11,6)	440
Total	4 490 (88,3)	592 (11,7)	5 082

Tableau 1.3b : Nombre et proportion des sous-types non B parmi tous les spécimens selon l'année du diagnostic

Année du diagnostic	C	A	FCR02_AG*	FCR01_AE*	Autres**	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
≤1998	25 (5,5)	13 (2,9)	0 (0,0)	1 (0,2)	3 (0,7)	42 (9,3)
1999	18 (5,1)	3 (0,9)	0 (0,0)	3 (0,9)	4 (1,1)	28 (8,0)
2000	12 (2,6)	1 (0,2)	3 (0,7)	1 (0,2)	5 (1,1)	22 (4,8)
2001	11 (3,2)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	4 (1,2)	51 (5,0)
2002	19 (3,9)	5 (1,0)	8 (1,7)	10 (2,1)	9 (1,2)	48 (9,9)
2003	41 (9,0)	6 (1,3)	8 (1,8)	13 (2,8)	10 (2,2)	78 (17,1)
2004	56 (8,7)	19 (3,0)	10 (1,6)	5 (0,8)	11 (1,7)	101 (15,8)
2005	42 (8,8)	16 (3,4)	10 (2,1)	3 (0,6)	12 (2,5)	83 (17,4)
2006	38 (8,3)	14 (3,1)	4 (0,9)	5 (1,1)	9 (1,9)	70 (15,3)
2007	23 (4,4)	10 (1,9)	5 (1,0)	8 (1,5)	6 (1,1)	52 (9,9)
2008	32 (7,3)	11 (2,5)	6 (1,4)	1 (0,2)	1 (0,2)	51 (11,6)
Total	317 (6,2)	99 (2,0)	55 (1,1)	50 (1,0)	71 (1,4)	592 (11,7)

*FCR = forme circulante recombinante.

**La catégorie « autres » fait référence aux sous-types du VIH-1 et aux CRF suivants : D, G, AB, AC, AD, B/AG, BC, BD, F, H, J, K, K/AE, K/AG et FCR06_cpx.

Les tableaux 1.3a et 1.3b démontrent le nombre et la distribution des sous-types du VIH-1 selon l'année du diagnostic du VIH. La proportion du sous-type B a augmenté entre 1998 et 2001, et a diminué de 2001 à 2003, s'est stabilisé entre 2003 et 2006, a légèrement augmenté en 2007 et a légèrement diminué en 2008. Toutefois, la tendance générale indique une diminution pour la période qui s'étend de 1984 à 2008 (valeur de $p < 0,0001$) (figure 1.1). Il y a une variation dans les proportions des sous-types C et A de 1984 à 2008; toutefois, la tendance générale présente une augmentation de ces sous-types (valeur de p 0,002 pour le sous-type C et 0,009 pour le sous-type A).

Figure 1.1 : Proportion des sous-types B, C et A du VIH-1 selon l'année du diagnostic du VIH

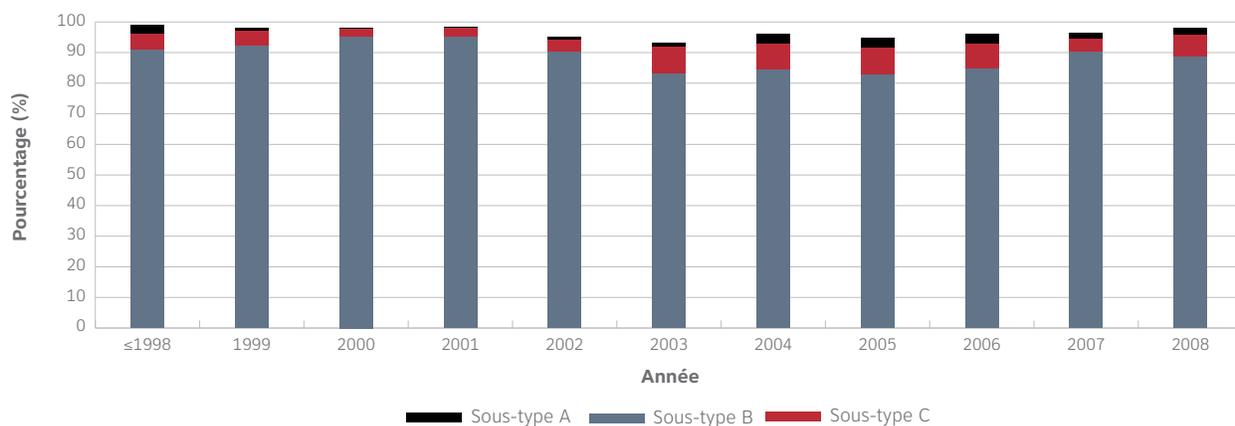


Tableau 1.4a : Nombre et proportion des sous-types du VIH-1 selon la province, 1984-2008

Province	B	Non-B	Total
	n (%)	n (%)	n
Alberta	656 (84,9)	117 (15,1)	773
Colombie-Britannique	2 574 (93,3)	184 (6,7)	2 758
Manitoba	418 (73,9)	148 (26,1)	566
Terre-Neuve-et-Labrador	42 (100,0)	0 (0,0)	42
Nouvelle-Écosse	113 (86,3)	18 (13,7)	131
Ontario	144 (74,2)	50 (25,8)	194
Saskatchewan	543 (87,9)	75 (12,1)	618
Total	4 490 (88,3)	592 (11,7)	5 082

Tableau 1.4b : Nombre et proportion des sous-types non B parmi tous les spécimens selon la province, 1984-2008

Province	C	A	FCR02_AG*	FCR01_AE*	Others**	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Alberta	76 (9,8)	8 (1,0)	12 (1,6)	8 (1,0)	13 (1,7)	117 (15,1)
British Columbia	99 (3,6)	30 (1,1)	11 (0,4)	28 (0,9)	19 (0,7)	184 (6,7)
Manitoba	84 (14,8)	23 (4,0)	14 (2,5)	5 (0,9)	22 (3,9)	148 (26,1)
Newfoundland	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nova Scotia	7 (5,3)	6 (4,6)	2 (1,5)	1 (0,8)	2 (1,5)	18 (13,7)
Ontario	22 (11,3)	5 (2,6)	12 (6,2)	5 (2,6)	6 (3,1)	50 (25,8)
Saskatchewan	29 (4,7)	27 (4,4)	4 (0,6)	6 (1,0)	9 (1,4)	75 (12,1)
Total	317 (6,2)	99 (2,0)	55 (1,1)	50 (1,0)	71 (1,4)	592 (11,7)

*FCR = forme circulante recombinante.

** La catégorie « autres » fait référence aux sous-types du VIH-1 et CRF suivants : D, G, AB, AC, AD, B/AG, BC, BD, F, H, J, K, K/AE, K/AG et FCR06_cpx.

Les tableaux 1.4a et 1.4b décrivent le nombre et la distribution des sous-types du VIH-1 selon la province du diagnostic pour les années qui couvrent 1984 à 2008. Les données indiquent la variation géographique dans la distribution des sous-types non B. À remarquer, les 42 échantillons provenant de Terre-Neuve-et-Labrador ont tous été identifiés comme sous-type B, alors que 15,1 %, 6,7 %, 26,1 %, 13,7 %, 25,8 % et 12,1 % des sous-types reçus comme diagnostic en Alberta, en Colombie-Britannique, au Manitoba, en Nouvelle-Écosse, en Ontario et en Saskatchewan respectivement, étaient des sous-types non B.

Étant donné les petites quantités de spécimens ou les années d'études incomplètes dans certaines provinces, l'analyse des tendances se limitait aux provinces de la figure 1.2, nommément l'Alberta, la Colombie-Britannique, le Manitoba et la Saskatchewan. La proportion de sous-types non B a considérablement augmenté depuis 1984 en Alberta ($p < 0,0001$) et au Manitoba ($p < 0,0001$), alors qu'elle n'a pas changé au cours de la période s'étendant entre 1984 et 2008 ni en Colombie-Britannique (valeur de p 0,83) ni en Saskatchewan (valeur de p 0,12) (figure 1.2).

Figure 1.2 : Proportion des sous-types non B selon l'année de diagnostic du VIH dans les provinces sélectionnées

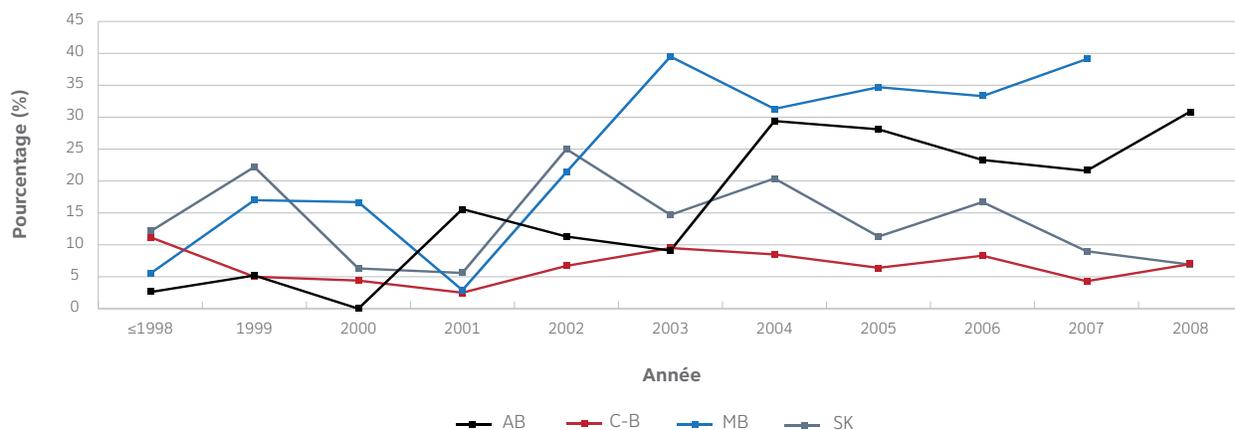


Tableau 1.5a : Nombre et proportion des sous-types selon le groupe d'âge, 1984-2008

Groupe d'âge (en années)	B	Non-B	Total
	n (%)	n (%)	n
<15	10 (32,3)	21 (67,7)	31
15-19	88 (90,7)	9 (9,3)	97
20-29	926 (85,1)	162 (14,9)	1 088
30-39	1 557 (86,6)	241 (13,4)	1 798
40-49	1 280 (93,3)	92 (6,7)	1 372
50+	624 (90,6)	65 (9,4)	689
Total	4 485 (88,4)	590 (11,6)	5 075

Tableau 1.5b : Nombre et proportion des sous-types non B parmi tous les spécimens selon le groupe d'âge, 1984-2008

Groupe d'âge (en années)	C	A	FCR02_AG*	FCR01_AE*	Autres**	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<15	12 (38,7)	5 (16,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (12,9)	21 (67,7)
15-19	5 (5,2)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	9 (9,3)
20-29	86 (7,9)	35 (3,2)	10 (0,9)	11 (1,0)	20 (1,8)	162 (14,9)
30-39	141 (7,8)	31 (1,7)	26 (1,5)	22 (1,2)	21 (1,2)	241 (13,4)
40-49	48 (3,5)	18 (1,3)	5 (0,4)	7 (0,5)	14 (1,0)	92 (6,7)
50+	24 (3,5)	8 (1,2)	13 (1,9)	9 (1,3)	11 (1,6)	65 (9,4)
Total	316 (6,2)	98 (1,9)	55 (1,1)	50 (1,0)	71 (1,4)	590 (11,6)

*FCR = forme circulante recombinante.

** La catégorie « autres » fait référence aux sous-types du VIH-1 et aux CRF suivants : D, G, AB, AC, AD, B/AG, BC, BD, F, H, J, K, K/AE, K/AG et FCR06_cpx.

Les tableaux 1.5a et 1.5b indiquent le nombre et la distribution des sous-types du VIH-1 selon le groupe d'âge au moment du diagnostic. Les résultats ont indiqué la présence de sous-types non B dans tous les groupes d'âge, mais on a observé la proportion la plus forte chez les jeunes âgés de moins de 15 ans au moment du diagnostic.

Tableau 1.6a : Nombre et proportion des sous-types selon le sexe, 1984-2008

Sexe	B	Non B	Total
	n (%)	n (%)	n
Homme	3 483 (92,5)	283 (7,5)	3 766
Femme	997 (76,3)	309 (23,7)	1 306
Total	4 490 (88,3)	592 (11,7)	5 082

Tableau 1.6b : Nombre et proportion des sous-types non B parmi tous les spécimens selon le sexe, 1984-2008

Sexe	C	A	FCR02_AG*	FCR01_AE*	Autres**	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Homme	152 (4,0)	42 (1,1)	23 (0,6)	33 (0,9)	33 (0,9)	283 (7,5)
Femme	165 (12,6)	57 (4,4)	32 (2,5)	17 (1,3)	38 (2,9)	309 (23,7)
Total	317 (6,2)	99 (2,0)	55 (1,1)	50 (1,0)	71 (1,4)	592 (11,7)

*FCR = forme circulante recombinante.

** La catégorie « autres » fait référence aux sous-types du VIH-1 et aux CRF suivants : D, G, AB, AC, AD, B/AG, BC, BD, F, H, J, K, K/AE, K/AG et FCR06_cpx.

Les tableaux 1.6a et 1.6b indiquent le nombre et la distribution en pourcentage des sous-types du VIH-1 selon le sexe. Les résultats présentés au tableau 1.6a indiquent que la prévalence des sous-types non B est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (23,7 % par rapport à 7,5 %). L'explication de ce phénomène réside dans le fait qu'un plus grand pourcentage de femmes est signalé dans la catégorie d'exposition hétérosexuelle; cette catégorie d'exposition (en particulier la sous-catégorie hétérosexuelle-endémique) est associée à une plus forte proportion du sous-type non B du VIH-1. En revanche, la majorité des diagnostics du VIH chez les hommes au Canada sont attribués aux hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH), chez lesquels prédomine le sous-type B (veuillez-vous référer aux tableaux 1.7a et 1.7b).

La figure 1.3 indique la proportion de sous-types non B, relativement stable chez les hommes pendant la période 1984-2008, alors qu'elle était variable chez les femmes, avec une augmentation générale ($p < 0,0001$).

Figure 1.3 : Proportion des sous-types non B selon le sexe et l'année du diagnostic



Tableau 1.7a : Nombre et proportion des sous-types selon la catégorie d'exposition déclarée, 1984-2008

Catégorie d'exposition	B	Non B	Total
	n (%)	n (%)	n
HARSAH ¹	1 593 (97,9)	35 (2,1)	1 628
HARSAH/UDI	159 (95,8)	7 (4,2)	166
UDI ²	1 501 (97,3)	41 (2,7)	1 542
Hétérosexuel/endémique ³	21 (8,6)	223 (91,4)	244
Hétérosexuel/non-endémique ⁴	945 (80,9)	223 (19,1)	1 168
Autres ⁵	67 (67,7)	32 (32,3)	99
Total	4 286 (88,3)	561 (11,7)	4 847

¹ HARSAH fait référence aux hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.

² UDI fait référence aux utilisateurs de drogue par injection.

³ Hétérosexuel/endémique fait référence au pays d'origine comme étant un pays où le VIH est endémique (où les relations hétérosexuelles sont la principale méthode de transmission du VIH et où la prévalence au VIH est élevée, notamment les pays d'Afrique du Sud du Sahara et les Caraïbes).

⁴ Hétérosexuel/non-endémique fait référence au contact hétérosexuel avec une personne à risque ou infectée par le VIH ou dont le contact hétérosexuel est le seul risque identifié.

⁵ La catégorie « autres » fait référence aux récepteurs de transfusion sanguine ou au facteur de coagulation, à la transmission périnatale ou à la transmission en milieu de travail.

Tableau 1.7b : Nombre et proportion des sous-types non B parmi tous les spécimens selon la catégorie d'exposition déclarée, 1984-2008

Catégorie d'exposition	C	A	FCR02_AG*	FCR01_AE*	Autres**	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HARSAH ¹	12 (0,7)	7 (0,4)	1 (0,1)	6 (0,4)	9 (0,5)	35 (2,1)
HARSAH/UDI	4 (2,4)	1 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)	7 (4,2)
UDI ²	16 (1,0)	14 (0,9)	1 (0,1)	5 (0,3)	20 (1,3)	41 (2,7)
Hétérosexuel/endémique ³	142 (58,2)	24 (9,8)	27 (11,1)	6 (2,5)	24 (9,8)	223 (91,4)
Hétérosexuel/non-endémique ⁴	112 (9,6)	40 (3,4)	20 (1,7)	27 (2,3)	24 (2,1)	223 (19,1)
Autres ⁵	18 (18,2)	6 (6,1)	1 (1,0)	2 (2,0)	5 (5,0)	32 (32,3)
Total	304 (6,2)	92 (2,0)	50 (1,1)	48 (1,0)	67 (1,4)	561 (11,7)

¹ HARSAH fait référence aux hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.

² UDI fait référence aux utilisateurs de drogue par injection.

³ Hétérosexuel/endémique fait référence au pays d'origine comme étant un pays où le VIH est endémique (où les relations hétérosexuelles sont la principale méthode de transmission du VIH et où la prévalence au VIH est élevée, notamment les pays d'Afrique du Sud du Sahara et les Caraïbes).

⁴ Hétérosexuel/non-endémique fait référence au contact hétérosexuel avec une personne à risque ou infectée par le VIH ou dont le contact hétérosexuel est le seul risque identifié.

⁵ La catégorie « autres » fait référence aux récepteurs de transfusion sanguine ou au facteur de coagulation, à la transmission périnatale ou à la transmission en milieu de travail.

*FCR = forme circulante recombinante.

**La catégorie « autres » fait référence aux sous-types du VIH-1 et aux FCR suivants : D, G, AB, AC, AD, B/AG, BC, BD, F, H, J, K, K/AE, K/AG et FCR06_cpx.

Les tableaux 1.7a et 1.7b décrivent le nombre et la distribution en pourcentage des sous-types du VIH-1 selon la catégorie d'exposition déclarée. Les résultats laissent entendre qu'une proportion plus élevée de cas de VIH attribuée au contact hétérosexuel est de sous-type non B, avec une tendance plus marquée dans la sous-catégorie hétérosexuel-endémique. Par contraste, les cas attribués aux relations sexuelles homme-homme ou à la drogue par injection ont démontré les plus petites proportions de sous-types non B.

Tableau 1.8a : Nombre et proportion des sous-types selon la race/ethnicité déclarée, 1984-2008

Race/Ethnicité	B	Non B	Total
	n (%)	n (%)	n
Blancs	2 674 (96,4)	101 (3,6)	2 775
Noirs	86 (20,1)	342 (79,9)	428
Asiatiques	131 (85,6)	22 (14,4)	153
Total Autochtones	1 115 (94,7)	63 (5,3)	1 178
Premières nations	807 (96,3)	31 (3,7)	838
Inuits	4 (100,0)	0 (0,0)	4
Métis	110 (93,2)	8 (6,8)	118
Non spécifiée	194 (89,0)	24 (11,0)	218
Arabes / Asie du Sud et occidentale	77 (70,6)	32 (29,4)	109
Amérique latine	121 (95,3)	6 (4,7)	127
Autres	18 (85,7)	3 (14,3)	21
Total	4 222 (88,1)	569 (11,9)	4 791

Tableau 1.8b : Nombre et proportion des sous-types non B parmi tous les spécimens selon la race/ethnicité déclarée, 1984-2008

Race/Ethnicité	C	A	FCR02_AG [*]	FCR01_AE [*]	Autres ^{**}	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blancs	41 (1,5)	18 (0,6)	8 (0,3)	21 (0,8)	13 (0,4)	101 (3,6)
Noirs	209 (48,8)	47 (11,0)	41 (9,6)	7 (1,6)	38 (8,9)	342 (79,9)
Asiatiques	5 (3,3)	2 (1,3)	1 (0,7)	12 (7,8)	2 (1,3)	22 (14,4)
Total Autochtones	20 (1,7)	26 (2,2)	1 (0,1)	3(0,2)	13 (1,1)	63 (5,3)
Premières nations	10 (1,2)	13 (1,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	6 (0,7)	31 (3,7)
Inuits	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Métis	3 (2,5)	3 (2,5)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	8 (6,8)
Non spécifiée	7 (3,2)	10 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (3,2)	24 (11,0)
Arabes / Asie du Sud et occidentale	25 (23,0)	2 (1,8)	0 (0,0)	4 (3,7)	1 (0,9)	32 (29,4)
Amérique latine	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	3 (2,4)	6 (4,7)
Autres	2 (9,5)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (14,3)
Total	304 (6,3)	96 (2,0)	51 (1,1)	48 (1,0)	70 (1,5)	569 (11,9)

*FCR = forme circulante recombinante.

**La catégorie « autres » fait référence aux sous-types du VIH-1 et aux FCR suivants : D, G, AB, AC, AD, B/AG, BC, BD, F, H, J, K, K/AE, K/AG et FCR06_cpx.

Les tableaux 1.8a et 1.8b démontrent le nombre et la distribution de sous-types du VIH-1 selon la race/ethnicité déclarée pour la période allant de 1984 à 2008. Ces résultats indiquent qu'une proportion plus élevée de sujets dans les catégories Noirs (79,9 %) ou Arabes/Asie du Sud et occidentale (29,4 %) étaient infectés par les sous-types non B, par rapport à la population blanche (3,6 %). Ces résultats s'expliquent probablement par les voyages et les migrations de pays où les souches non B du VIH-1 dominent.

Tableau 1.9a : Nombre et proportion des sous-types selon une infection récente par rapport à une infection établie, 1984-2008

Moment de l'infection*	B	Non B	Total
	n (%)	n (%)	n
Infection récente	1 182 (91,8)	106 (8,2)	1 288
Infection établie	2 577 (87,0)	385 (13,0)	2 962
Total	3 759 (88,4)	491 (11,6)	4 250

*On a testé les échantillons à l'aide d'un algorithme de test sérologique pour séroconversion au VIH récente et on l'a classifié comme infection récente (dans les 170 jours précédant la collecte des échantillons) ou infection établie (plus de 170 jours) à l'aide de l'un des trois tests EIA modifiés (épreuves d'Abbott 3A11, de bioMérieux Vironostika HIV-1-LS ou de Calypte BED).

Tableau 1.9b : Nombre et proportion des sous-types non B parmi tous les spécimens selon une infection au VIH-1 récente par rapport à une infection établie, 1984-2008

Moment de l'infection***	C	A	FCR02_AG*	FCR01_AE*	Autres**	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Infection récente	49 (3,8)	21 (1,6)	12 (0,9)	13 (1,0)	11 (0,9)	106 (8,2)
Infection établie	216 (7,3)	51 (1,7)	39 (1,3)	32 (1,1)	47 (1,6)	385 (13,0)
Total	265 (6,2)	72 (1,7)	51 (1,2)	45 (1,1)	58 (1,4)	491 (11,6)

*FCR = forme circulante recombinante.

**La catégorie « autres » fait référence aux sous-types du VIH-1 et aux FCR suivants : D, G, AB, AC, AD, B/AG, BC, BD, F, H, J, K, K/AE, K/AG et FCR06_cpx.

***On a testé les échantillons à l'aide d'un algorithme de test sérologique pour séroconversion au VIH récente et on l'a classifié comme infection récente (dans les 170 jours précédant la collecte des échantillons) ou infection établie (plus de 170 jours) à l'aide de l'un des trois tests EIA modifiés (épreuves d'Abbott 3A11, de bioMérieux Vironostika HIV-1-LS ou de Calypte BED).

Les tableaux 1.9a et 1.9b démontrent le nombre et la proportion de sous-types du VIH-1 parmi les infections récentes (environ dans les 170 jours précédant la collecte des spécimens ayant un diagnostic) par rapport aux infections établies. On a utilisé un des trois tests EIA modifié (épreuves d'Abbott 3A11, de bioMérieux Vironostika HIV-1-LS ou de Calypte BED) afin de déterminer les infections récentes. Étant donné la rareté de ces tests, le total des spécimens ne tient pas compte de tous les nouveaux cas d'infection au VIH-1 ayant récemment reçu un diagnostic pour lesquels le sous-typage du VIH-1 a été réalisé. Tel que mentionné dans le tableau 1.9a, 8,2 % des infections récentes et 13,0 % des infections établies étaient de sous-types non B. Alternativement parmi les sous-types non B, on y constate moins d'infections récentes (21,6 %) qu'établies (78,4 %). En revanche, comparativement au non B, les cas de sous-type B présentaient une plus forte proportion d'infections récentes (31,4 % de tous les cas de sous-type B).

Tableau 1.10a : Nombre et proportion des sous-types selon la catégorie de transmission de la pharmacorésistance, 1984-2008

Classe de médicament	B	Non B	Total
	n (%)	n (%)	n
Type sauvage ¹	3 700 (87,6)	524 (12,4)	4 224
INTI ²	165 (94,8)	9 (5,2)	174
INNTI ³	140 (98,0)	3 (2,0)	143
IP ⁴	78 (88,6)	10 (11,4)	88
MR ⁵	44 (88,0)	6 (12,0)	50
Total	4 127 (88,2)	552 (11,8)	4 679

¹ Aucune mutation d'importance associée à la pharmacorésistance n'a été identifiée.

² Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

³ Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

⁴ Inhibiteur de protéase.

⁵ Multirésistance, comprend les mutations du VIH-1 associées au moins deux des trois classes de médicaments antirétroviraux (INTI, INNTI et inhibiteurs de protéase).

Tableau 1.10b : Nombre et proportion des sous-types non B parmi tous les spécimens selon la catégorie de transmission de la pharmacorésistance, 1984-2008

Classe de médicament	C	A	FCR02_AG*	FCR01_AE*	Autres**	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Type sauvage ¹	282 (6,7)	80 (1,9)	53 (1,3)	47 (1,1)	62 (1,4)	524 (12,4)
INTI ²	4 (2,3)	3 (1,7)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)	9 (5,2)
INNTI ³	1(0,7)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,0)
IP ⁴	2 (2,3)	2 (2,3)	1 (1,1)	0 (0,0)	5 (5,7)	10 (11,4)
MR ⁵	6 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (12,0)
Total	295 (6,3)	87 (1,9)	55 (1,2)	47 (1,0)	68 (1,4)	552 (11,8)

¹ Aucune mutation d'importance associée à la pharmacorésistance n'a été identifiée.

² Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

³ Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

⁴ Inhibiteur de protéase.

⁵ Multirésistance, comprend les mutations du VIH-1 associées au moins deux des trois classes de médicaments antirétroviraux (INTI, INNTI et inhibiteurs de protéase).

*FCR = forme circulante recombinante

**La catégorie « autres » fait référence aux sous-types du VIH-1 et aux FCR suivants : D, G, AB, AC, AD, B/AG, BC, BD, F, H, J, K, K/AE, K/AG et FCR06_cpx.

Les tableaux 1.10a et 10b indiquent le nombre et la distribution des sous-types du VIH-1 selon la catégorie de transmission de la pharmacorésistance pour les années 1984-2008. Le début du génotypage de la pharmacorésistance remonte à 1999, et par conséquent, tous les échantillons sous-typés n'ont pas été testés à cet égard. Une résistance à classe unique aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) ou les inhibiteurs de protéase (IP) a été observée parmi de nombreux sous-types de VIH-1, ou la plupart, alors qu'une résistance à classe unique contre les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) n'a été observée que chez les sous-types B, C et A. On n'a observé la multirésistance que chez les spécimens des sous-types B et C.

SECTION II : TRANSMISSION DE LA PHARMACORÉSISTANCE DU VIH

Contexte

L'introduction du Traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) a considérablement réduit la morbidité et la mortalité chez les sujets atteints d'une infection au VIH. Cependant, ces avantages risquent d'être affectés considérablement par l'évolution des formes pharmacorésistantes du virus (Oette M et al, 2006; Kozal MJ et al, 2007).

La résistance au traitement antirétroviral (TAR) est classée soit comme transmise soit comme secondaire, selon la manière de sa progression. La pharmacorésistance secondaire ou acquise désigne la résistance qui se développe chez des patients consécutive au traitement sous-optimal. La pharmacorésistance transmise ou primaire est celle observée chez des sujets n'ayant jamais subi de traitement, chez qui la pharmacorésistance est probablement due à la transmission d'une variante pharmacorésistante du VIH-1. Les deux types de pharmacorésistance limitent les stratégies pour le TAR, entraînant des conséquences pour les résultats cliniques, et peuvent augmenter les coûts médicaux. L'émergence de la pharmacorésistance chez des populations traitées (les patients qui ont subi un traitement antirétroviral) et la transmission des souches pharmacorésistantes aux personnes récemment infectées s'avèrent des problèmes importants de santé publique dans la prévention et le contrôle du VIH.

La transmission de la pharmacorésistance a été consignée et observée dans la plupart des pays où le TAR est utilisé. Dans l'ensemble, des études ont démontré une variation dans la prévalence déclarée de transmission de la pharmacorésistance. Cette variation reflète l'hétérogénéité de la conception d'étude, les caractéristiques démographiques de la population, l'emplacement géographique, les stades de l'infection à VIH, les sous-types du VIH-1 et la méthodologie du dépistage de la pharmacorésistance.

Bien que l'interprétation des résultats soit difficile et toujours en évolution, les personnes infectées d'une variante pharmacorésistante du VIH courent un risque supérieur d'un échec médicamenteux en dépit du fait qu'elles n'ont jamais subi de traitement. La norme en matière de soins, tel que recommandé par de nombreuses lignes directrices, est de réaliser des tests relatifs à la pharmacorésistance avant le traitement. Cependant, il se peut que les résultats des tests ne soient pas disponibles avant le moment recommandé du commencement du traitement. De telles situations sont possibles dans les cas de blessures par piqûre d'aiguille ou par exposition sexuelle, où de la prophylaxie post-exposition est envisagé, et également dans les cas d'un diagnostic peri-partum d'infection à VIH exigeant du traitement afin de prévenir une transmission du VIH de la mère à l'enfant. La surveillance continue de la transmission de la pharmacorésistance est requise dans le but de développer des lignes directrices de ce traitement empirique, et de mieux comprendre, de mieux surveiller et de mieux prévenir la transmission du VIH résistant. L'objectif du présent rapport de surveillance est de fournir des preuves et des données pour alimenter les lignes directrices relatives au traitement et en même temps de mettre en évidence les tendances au niveau national de la pharmacorésistance au fil du temps.

Tableaux de données

La présente section met en évidence les résultats principaux en ce qui a trait au nombre et à la distribution de la transmission de la pharmacorésistance en se basant sur les échantillons recueillis par le Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH (programme SSR). Les données présentées dans ce rapport sont tirées des échantillons recueillis des personnes n'ayant jamais subi de TAR qui ont reçu un premier diagnostic de l'infection à VIH. De plus, ces résultats correspondent uniquement aux sujets dont suffisamment de sérum était disponible aux fins d'analyse et pour lesquels on a réussi à déterminer avec succès le géotypage successif.

Des échantillons ont été obtenus de la part de 5 646 personnes des 14 839 (38,0 %) ayant reçu un diagnostic du VIH pour la première fois et en provenance de 6 provinces entre 1999 et 2008. Sur ces cas, 4 521 échantillons (80,2 %) disposaient de suffisamment de volume pour réaliser avec succès l'analyse de la pharmacorésistance génotypique (tableau 2,1). Sur ces personnes, 442 (9,8 %) ont révélé une ou plusieurs mutations associées à la pharmacorésistance (selon la liste à jour des mutations publiée par Bennett et al¹).

Tableau 2.1 : Nombre d'échantillons avec des résultats du génotypage réussi, selon l'année de diagnostic et la province

Année de diagnostic	Nombre d'échantillons avec des résultats du génotypage réussi						Total
	Colombie-Britannique	Alberta	Manitoba	Nouvelle-Écosse	Ontario	Saskatchewan	
1999	158	55	49	9	1	26	298
2000	262	107	42	1	8	11	431
2001	237	45	35	2	2	18	339
2002	294	97	42	12	1	20	466
2003	199	84	81	16	37	34	451
2004	330	33	81	27	116	49	636
2005	203	57	97	19	22	79	477
2006	253	73	58	14	0	61	459
2007	300	88	23	14	0	100	525
2008	215	81	0	12	0	131	439
Total	2 451	720	508	126	187	529	4 521

Tableau 2.2 : Nombre et pourcentage d'échantillons avec transmission de la pharmacorésistance parmi 4 521 sujets nouvellement diagnostiqués et n'ayant jamais reçu de traitement, 1999-2008

Catégorie de drogue	Fréquence	Pourcentage (%)
Seulement INTI ¹	169	3,7
Seulement INNTI ²	143	3,2
Seulement IP ³	85	1,9
INNTI/INTI	25	0,6
IP/INNTI	6	0,1
IP/INTI	11	0,2
IP/INNTI/INTI	3	0,1
Pharmacorésistance globale	442	9,8

¹Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

²Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

³Inhibiteurs de la protéase

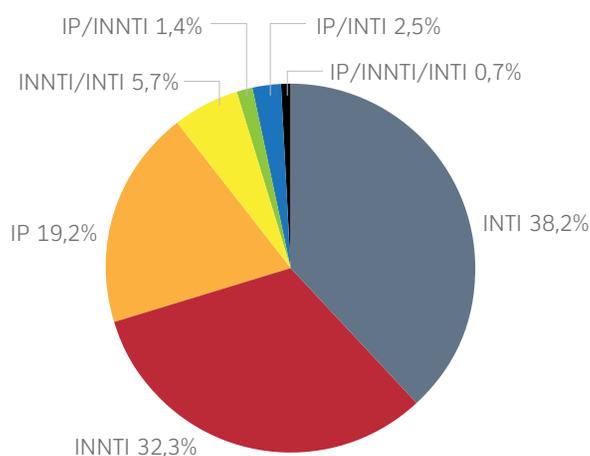
Le tableau 2.2 présente le nombre et le pourcentage de la transmission de la pharmacorésistance chez des personnes récemment diagnostiquées et n'ayant jamais reçu de traitement du 1^e janvier 1999 au 31 décembre 2008. Il est à noter qu'étant donné que ces personnes n'avaient pas reçu de traitement auparavant, il est probable qu'elles aient été infectées par une souche pharmacorésistante du VIH-1.

¹ Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, et al. Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-Drug Resistance: 2009 Update. *PLoS ONE* 4(3): e4724. doi:10.1371/journal.pone.0004724.

Des mutations associées à la pharmacorésistance se trouvaient chez 9,8 % de la population analysée. Des mutations associées à la pharmacorésistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) seulement ont été identifiées dans 169 (3,7 %) des échantillons, aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) seulement dans 143 (3,2 %) des échantillons, et aux inhibiteurs de la protéase dans 85 (1,9 %) des échantillons analysés. Sur tous les échantillons, 45 (1,0 %) ont été infectés par le VIH-1 multirésistant. La multirésistance a été définie comme des mutations associées au moins deux des trois catégories de drogues antirétrovirales.

La transmission de la pharmacorésistance à n'importe laquelle des trois catégories de drogues antirétrovirales évaluées était la suivante : 208 (4,6 %) présentait la transmission de la pharmacorésistance à tout INTI, 173 (3,8 %) présentait la transmission de la pharmacorésistance à tout INNTI, et 105 (2,3 %) présentait la transmission de la pharmacorésistance à tout inhibiteur de la protéase.

Figure 2.1 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance selon la catégorie de drogue, 1999-2008



INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, IP : inhibiteur de la protéase.

La figure 2.1 présente la distribution de la transmission de la pharmacorésistance chez des sujets récemment diagnostiqués et n'ayant jamais reçu de traitement entre l'année 1999 et 2008. Tel que montré, la pharmacorésistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) seulement et aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) seulement constituaient les proportions les plus importantes dans tous les échantillons présentant la pharmacorésistance, à 38,2 % et 32,4 %, respectivement. De toutes les mutations associées à la pharmacorésistance dans cette analyse, la multirésistance constituait 10,3 % de ces échantillons (INNTI/INTI : 5,7 %, IP/INTI : 2,5 %, IP/INNTI : 1,4 % et IP/INNTI/INTI : 0,7 %).

Tableau 2.3 : Mutations en séquences avec résistance à la catégorie de drogue associée, 1999-2008

Drogue antirétrovirale	Mutation(s)	Nombre d'échantillons (% de la catégorie de drogue)*
INTI ¹		208
	M41L	116 (55,8 %)
	K65R	3 (1,4 %)
	D67G	1 (0,5 %)
	D67N	11 (5,3 %)
	T69D	9 (4,3 %)
	K70R	4 (1,9 %)
	L74I	1 (0,5 %)
	V75A	1 (0,5 %)
	V75I	1 (0,5 %)
	F77L	1 (0,5 %)
	Y115F	1 (0,5 %)
	F116Y	2 (1,0 %)
	K129E	1 (0,5 %)
	K129Q	13 (6,3 %)
	K129R	2 (1,0 %)
	Q151M	3 (1,4 %)
	M184I	4 (1,9 %)
	M184V	19 (9,1 %)
	L201L	1 (0,5 %)
L201W	37 (17,8 %)	
T215 révertants	101 (48,6 %)	
INNTI ²		173
	L100I	3 (1,7 %)
	K101E	9 (5,2 %)
	K103N	90 (52,0 %)
	K103S	2 (1,2 %)
	V106A	1 (0,6 %)
	Y181C	12 (6,9 %)
	Y181I	1 (0,6 %)
	Y188H	1 (0,6 %)
	Y188L	4 (2,3 %)
	G190A	49 (28,3 %)
	G190E	4 (2,3 %)
	G190S	9 (5,2 %)
	P225H	4 (2,3 %)
	M230L	1 (0,6 %)

Drogue antirétrovirale	Mutation(s)	Nombre d'échantillons (% de la catégorie de drogue)*
IP ³		105
	D30N	1 (1,0 %)
	V32I	2 (1,9 %)
	M46I	27 (25,7 %)
	M46L	26 (24,8 %)
	I47V	1 (1,0 %)
	G48V	1 (1,0 %)
	I50V	4 (3,8%)
	F53L	1 (1,0%)
	F53Y	1 (1,0%)
	I54T	1 (1,0%)
	I54V	1 (1,0%)
	G73S	1 (1,0%)
	V82A	2 (1,9%)
	V82F	2 (1,9%)
	V82T	1 (1,0%)
	I84V	2 (1,9%)
N88D	2 (1,9%)	
L90M	31 (29,5%)	

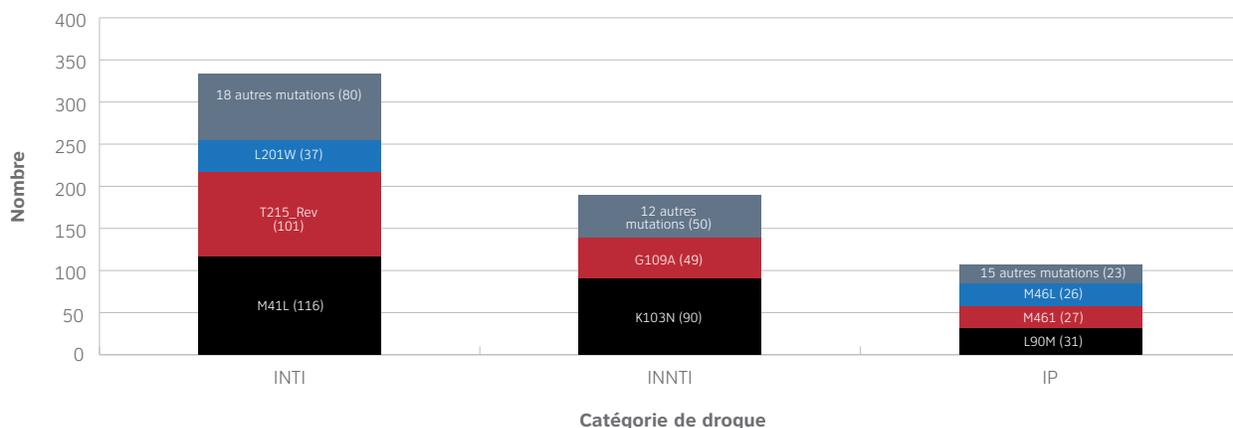
¹ INTI désigne l'inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

² INNTI désigne l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

³ IP désigne l'inhibiteur de la protéase.

*Des personnes présentant des mutations multiples ont été dénombrées plus d'une fois, et donc le nombre total des mutations présenté ici se chiffrera à un nombre supérieur au nombre total de tous les échantillons analysés.

Figure 2.2 : Transmission de la pharmacorésistance selon la catégorie de drogue, 1999-2008



Tel qu'on observe dans le Tableau 2.3, la majorité des mutations par catégorie de drogue ont été observé dans l'INTI (208), suivie de l'INNTI (173), et en dernier, de l'IP (105). Au sein du groupe transcriptase et du groupe protéase, certaines mutations ont été observées dans des proportions plus élevées, tel que montré dans la figure 2.2. En particulier, la M41L (55,8 %) et la T215 révertants (48,6 %) se sont avérées les plus prédominantes, suivies de la L201W (17,8 %) dans le INTI, alors que les mutations K103N (52,0 %) et G109A (28,3 %) étaient les plus prédominantes dans l'INNTI. Dernièrement, les mutations L90M (29,5 %), M46L (25,7 %) et M46I (24,8 %) étaient prédominantes dans l'IP.

Tableau 2.4 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance chez des sujets nouvellement diagnostiqués et n'ayant jamais reçu de traitement, selon l'année de diagnostic

Année du diagnostic	Nombre d'échantillons	Transmission de la pharmacorésistance				Pharmacorésistance globale n (%)
		Seulement INTI ¹	Seulement INNTI ²	Seulement IP ³	Multi-résistance ⁴	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
1999	298	16 (5,4)	0 (0,0)	5 (1,7)	3 (1,0)	24 (8,1)
2000	431	18 (4,2)	2 (0,5)	6 (1,4)	4 (0,9)	30 (7,0)
2001	339	16 (4,7)	7 (2,1)	6 (1,8)	3 (0,9)	32 (9,5)
2002	466	10 (2,1)	13 (2,8)	10 (2,1)	6 (1,3)	39 (8,3)
2003	451	12 (2,7)	9 (2,0)	12 (2,7)	4 (0,9)	37 (8,2)
2004	636	23 (3,6)	19 (3,0)	11 (1,7)	8 (1,3)	61 (10,0)
2005	477	14 (2,9)	20 (4,2)	7 (1,5)	7 (1,5)	48 (10,3)
2006	459	24 (5,2)	12 (2,6)	10 (2,2)	3 (0,7)	49 (10,7)
2007	525	17 (3,2)	32 (6,1)	12 (2,3)	2 (0,4)	63 (12,0)
2008	439	19 (4,3)	29 (6,6)	6 (1,4)	5 (1,1)	59 (13,4)
Total	4 521	169 (3,7)	143 (3,2)	85 (1,9)	45 (1,0)	442 (9,8)

¹ Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

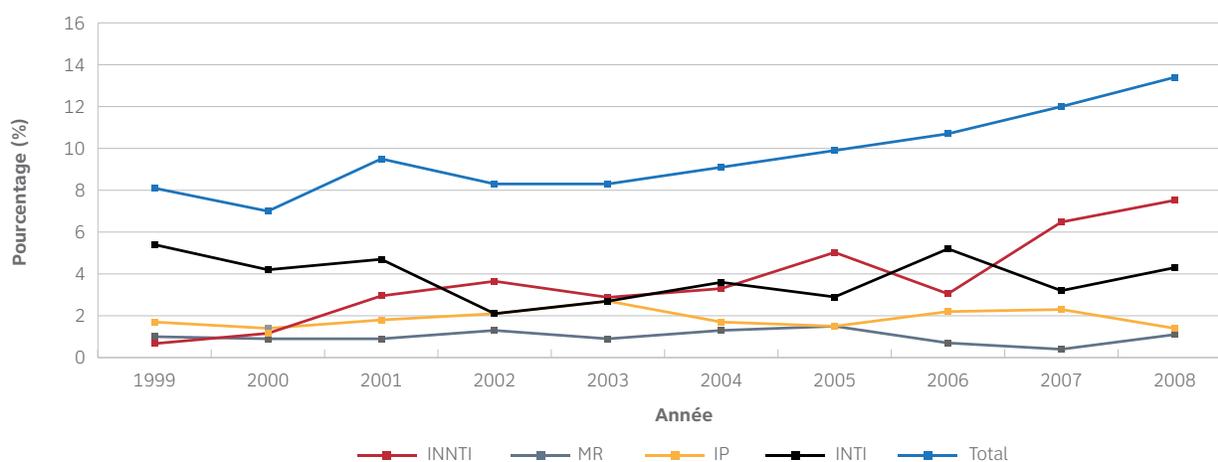
² Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

³ Inhibiteur de la protéase

⁴ La multirésistance comprend des mutations dans le VIH-1 qui sont liées à la résistance à n'importe laquelle de deux ou trois des trois catégories des drogues antirétrovirales (INTI, INNTI et IP).

Le tableau 2.4 illustre le nombre et le pourcentage de la transmission de la pharmacorésistance dans la population analysée selon l'année de diagnostic du VIH. La pharmacorésistance globale a enregistré une hausse au cours de la période, alors que chaque catégorie de drogue a subi des fluctuations d'une année à l'autre. Une partie de l'augmentation relevée au cours de la période allant de 2004 à 2008 peut être attribuable à l'augmentation constatée principalement dans la province de la Saskatchewan au cours de chacune de ces années. Des variations géographiques sont présentées ci-dessous dans les figures 2.4 à 2.7.

Figure 2.3 : Prévalence de la transmission de la pharmacorésistance, selon la catégorie de drogue et l'année du diagnostic



La proportion de la transmission de la pharmacorésistance globale a montré une tendance à la hausse importante au cours de la période 1999-2008 (valeur $p < 0,001$). Plus précisément, la proportion de l'INNTI a augmenté significativement au cours de 1999-2008 (valeur $p < 0,0001$). Cependant, la proportion de l'INTI, de l'IP et de la multirésistance n'a révélé aucun changement dans l'ensemble au cours de la même période (valeur p de 0,78, 0,85 et de 0,65 respectivement, figure 2,3). Cette augmentation au fil de temps est attribuée principalement aux augmentations constatées uniquement dans la province de la Saskatchewan au cours de ces années. La variation géographique des tendances sur le plan de la pharmacorésistance au fil du temps dans le contexte des catégories de drogues antirétrovirales est montrée dans les figures 2.4 à 2.7.

Tableau 2.5 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance, selon la province, 1999-2008

Province	Nombre d'échantillons	Transmission de la pharmacorésistance				Pharmacorésistance globale n (%)
		Seulement INTI ¹	Seulement INNTI ²	Seulement IP ³	Multi-résistance ⁴	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Columbia-Britannique	2 451	71 (2,9)	75 (3,1)	37 (1,5)	15 (0,6)	198 (8,1)
Alberta	720	18 (2,5)	10 (1,4)	18 (2,5)	11 (1,5)	57 (7,9)
Saskatchewan	529	23 (4,3)	47 (8,9)	7 (1,3)	3 (0,6)	80 (15,1)
Manitoba	508	43 (8,5)	7 (1,4)	22 (4,3)	6 (1,2)	78 (15,4)
Ontario	187	7 (3,7)	3 (1,6)	0 (0,0)	7 (3,7)	17 (9,0)
Nouvelle-Écosse	126	7 (5,5)	1 (0,8)	1 (0,8)	3 (2,4)	12 (9,5)
Total	4 521	169 (3,7)	143 (3,2)	85 (1,9)	45 (1,0)	442 (9,8)

¹ Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

² Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

³ Inhibiteurs de la protéase

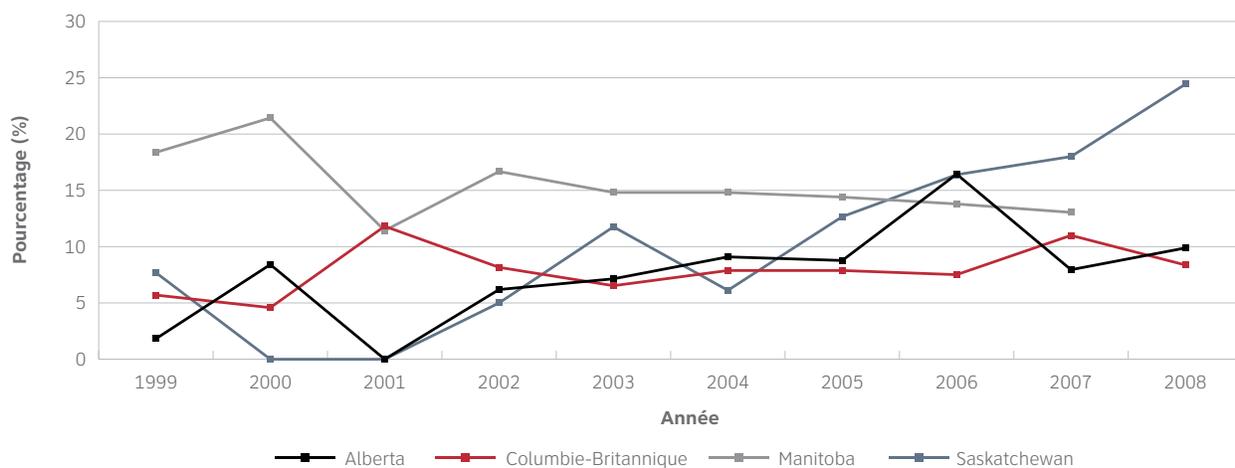
⁴ La multirésistance comprend des mutations dans le VIH-1 qui sont liées à la résistance au moins deux des trois catégories des drogues antirétrovirales (INTI, INNTI et IP).

Le tableau 2.5 présente le nombre et le pourcentage de la pharmacorésistance globale ainsi que la pharmacorésistance à chaque catégorie distincte de drogue antirétrovirale chez des personnes récemment diagnostiquées et n'ayant jamais reçu de traitement, selon la province, entre l'année 1999 et 2008. Il existait un peu de variation par année et par province, tel que démontré dans les figures 2.4 à 2.7 dans cette section.

Analyse de la tendance séculaire par province

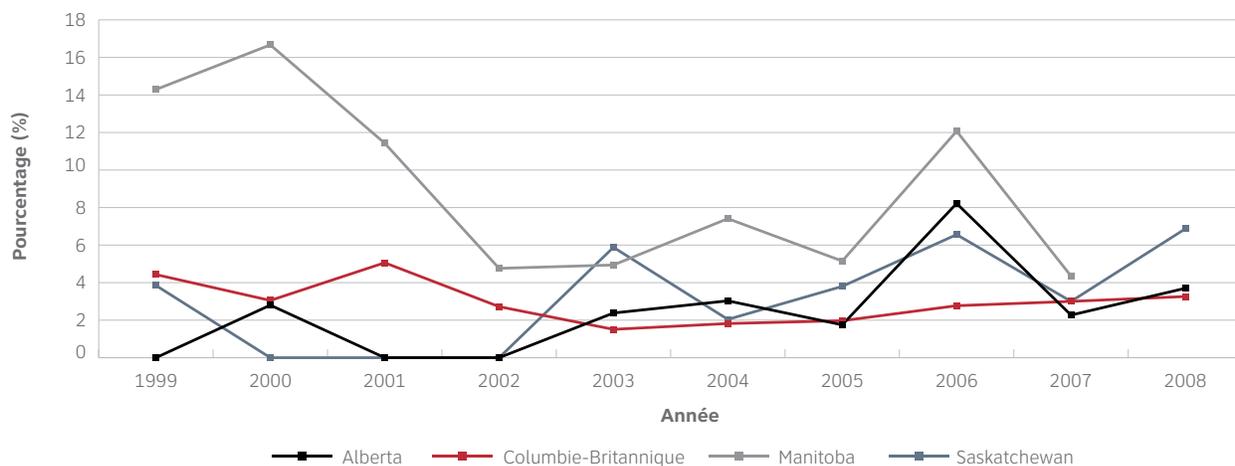
Dû à la taille restreinte d'échantillons ou aux données incomplètes des années à l'étude dans le cas de certaines provinces, les analyses présentées ci-dessous sont limitées aux provinces d'Alberta, de Colombie-Britannique, de Manitoba et de Saskatchewan.

Figure 2.4 : Pourcentage de la pharmacorésistance totale selon l'année et la province



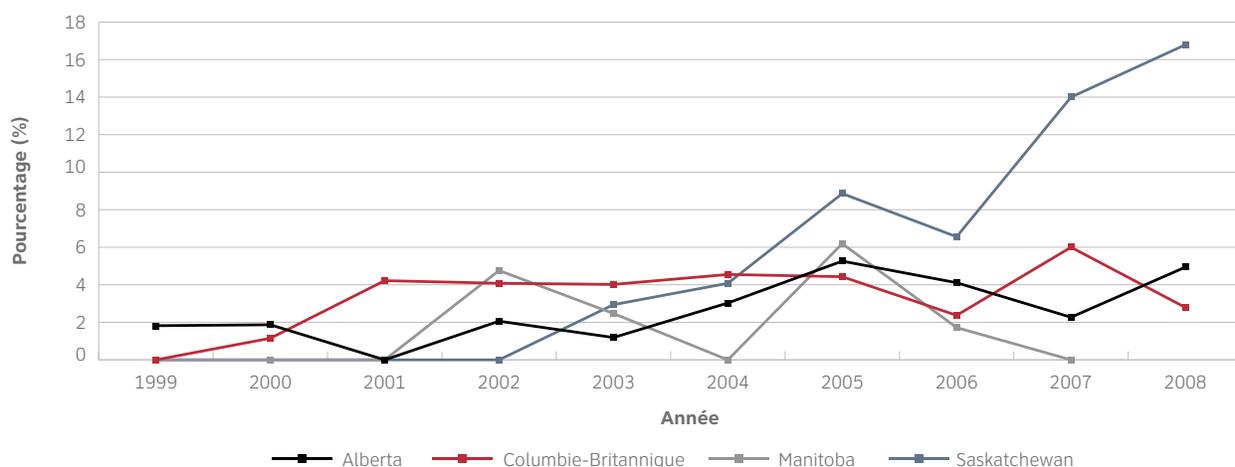
La figure 2.4 présente la distribution de la transmission de la pharmacorésistance totale chez des sujets récemment diagnostiqués et n'ayant jamais reçu de traitement, selon l'année et la province, de 1999 à 2008. La proportion de la transmission de la pharmacorésistance totale a considérablement augmenté en Alberta de 1999 à 2008 (valeur p de 0,02) et en Saskatchewan de 1999 à 2008 (valeur p de < 0,0001). Cependant, il n'y a eu aucun changement en Colombie-Britannique de 1999 à 2008 (valeur p de 0,13) ni au Manitoba au cours de 1999 à 2007 (valeur p de 0,28).

Figure 2.5 : Pourcentage de la pharmacorésistance à l'INTI selon l'année et la province



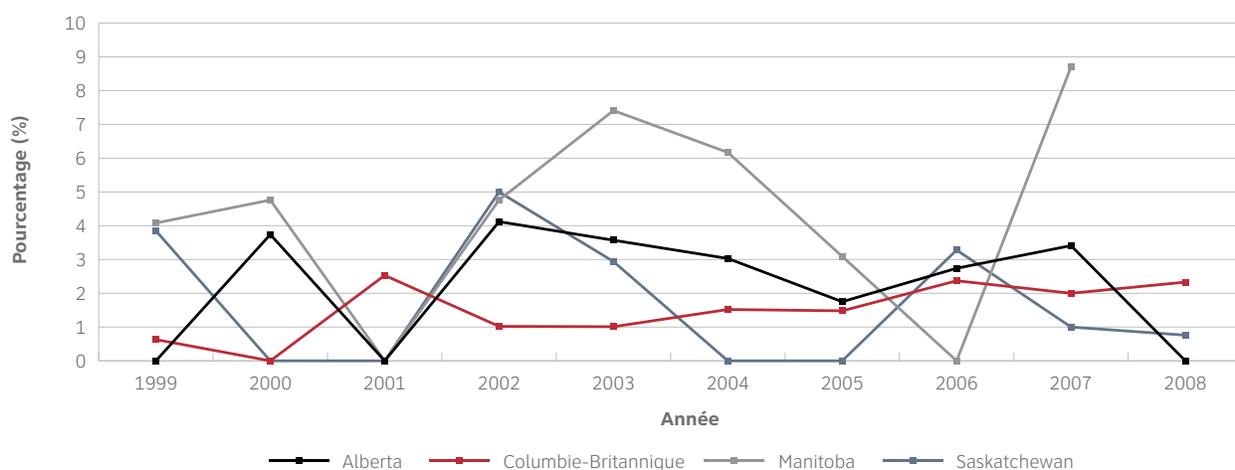
En ce qui a trait au pourcentage de la pharmacorésistance à l'INTI selon l'année et la province de 1999 à 2008 (figure 2.5), la proportion a considérablement augmenté significativement en Alberta (valeur p de 0,04), alors que la Colombie-Britannique (valeur p de 0,30), le Manitoba (valeur p de 0,06) et la Saskatchewan (valeur p de 0,14) ne présentaient aucun changement.

Figure 2.6 : Pourcentage de la pharmacorésistance à l'INNTI selon l'année et la province



On peut constater dans la figure 2.6 que le pourcentage de la pharmacorésistance à l'INNTI a considérablement augmenté au cours de la période en Saskatchewan (valeur p de < 0,0001) et en Colombie-Britannique (valeur p de 0,03), alors qu'aucun changement n'a été constaté en Alberta (valeur p de 0,09) ni au Manitoba (valeur prédictive de 0,22).

Figure 2.7 : Pourcentage de la pharmacorésistance à l'IP selon l'année et la province



On peut constater dans la figure 2.7 que le pourcentage de la pharmacorésistance à l'IP a considérablement augmenté au cours de la période seulement en Colombie-Britannique (valeur p de 0,04). En revanche, aucun changement n'a été constaté en Alberta (valeur p de 0,69), au Manitoba (p de 0,88) ni en Saskatchewan (p de 0,33).

Aucun changement n'a été constaté dans la multirésistance au cours de la période s'étendant de 1999 à 2008 dans toutes les quatre provinces (valeur p de 0,26, 0,06, 0,76 et 0,51 pour l'Alberta, la Colombie-Britannique, le Manitoba et la Saskatchewan respectivement).

Tableau 2.6 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance, selon le groupe d'âge, 1999-2008

Groupe d'âge (ans)	Nombre d'échantillons	Transmission de la pharmacorésistance				
		Seulement INTI ¹	Seulement INNTI ²	Seulement IP ³	Multi-résistance ⁴	Pharmacorésistance globale
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
< 15	27	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)	2 (7,4)
15-19	85	3 (3,5)	8 (9,4)	2 (2,4)	2 (2,4)	15 (17,7)
20-29	934	33 (3,5)	31 (3,3)	22 (2,4)	7 (0,8)	93 (10,0)
30-39	1 574	67 (4,3)	44 (2,8)	21 (1,3)	19 (1,2)	151 (9,6)
40-49	1 250	43 (3,4)	44 (3,5)	25 (2,0)	11 (0,9)	123 (9,8)
50 +	647	21 (3,2)	16 (2,5)	15 (2,3)	5 (0,8)	57 (8,8)
Total	4 517	168 (3,7)	143 (3,2)	85 (1,9)	45 (1,0)	441 (9,8)

¹ Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

² Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

³ Inhibiteurs de la protéase

⁴ La multirésistance comprend des mutations dans le VIH-1 qui sont liées à la résistance à au moins deux des trois catégories des drogues antirétrovirales (INTI, INNTI et IP).

Le tableau 2.6 présente le nombre et le pourcentage de la pharmacorésistance globale ainsi que la pharmacorésistance à chaque catégorie distincte de drogue antirétrovirale chez des personnes récemment diagnostiquées et n'ayant jamais reçu de traitement, entre l'année 1999 et 2008. Dans l'ensemble, la proportion la plus importante se trouvait dans le groupe d'âge de 15 à 19 ans (17,7 %), alors que la proportion la plus basse se trouvait dans le groupe d'âge de < 15 ans (7,4 %). La différence principale constatée chez les groupes d'âge était propre à la pharmacorésistance à l'INNTI (9,4 % de l'INNTI se situait dans le groupe d'âge 15-19 ans, alors que le chiffre était 0 % dans le groupe d'âge de moins de 15 ans et 2,5 à 3,5% chez les autres. Ce taux élevé apparent chez les jeunes pourrait être non-fiable à cause du nombre restreint des échantillons chez le groupe d'âge des plus jeunes. De plus, les échantillons des jeunes proviennent principalement de la Saskatchewan, ce qui fausse encore plus l'analyse résultant d'une taille d'échantillon qui est déjà restreinte.

Tableau 2.7 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance selon le sexe, 1999-2008

Genre	Nombre d'échantillons	Transmission de la pharmacorésistance				Pharmacorésistance globale
		Seulement INTI ¹	Seulement INNTI ²	Seulement IP ³	Multi-résistance ⁴	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Hommes	3 353	139 (4,1)	87 (2,6)	59 (1,8)	29 (0,9)	314 (9,4)
Femmes	1 159	30 (2,6)	56 (4,8)	26 (2,2)	16 (1,4)	128 (11,0)
Total	4 512	169 (3,7)	143 (3,2)	85 (1,9)	45 (1,0)	442 (9,8)

¹ Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

² Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

³ Inhibiteurs de la protéase

⁴ La multirésistance comprend des mutations dans le VIH-1 qui sont liées à la résistance au moins deux des trois catégories des drogues antirétrovirales (INTI, INNTI et IP).

Le tableau 2.7 présente le nombre et le pourcentage de la pharmacorésistance globale, ainsi que la pharmacorésistance à chaque catégorie distincte de drogue antirétrovirale selon le genre de 1999 à 2008. Dans l'ensemble, une proportion plus élevée des femmes présentait de la pharmacorésistance (11,0 %) comparativement aux hommes (9,4 %). Il est important de noter que cette tendance diffère dans le cas de la pharmacorésistance à l'INTI, où la proportion chez les hommes s'est avérée presque le double de celle des femmes (4,1 % par rapport à 2,6 %).

Tableau 2.8 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance selon la catégorie d'exposition, 1999-2008

Catégorie d'exposition	Nombre d'échantillons	Transmission de la pharmacorésistance				
		Seulement INTI ¹	Seulement INNTI ²	Seulement IP ³	Multi-résistance ⁴	Pharmacorésistance globale
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HARSAH ⁵	1 474	77 (5,2)	32 (2,2)	19 (1,3)	14 (1,0)	142 (9,6)
HARSAH/UDI	142	7 (4,9)	3 (2,1)	2 (1,4)	0 (0,0)	12 (8,4)
UDI ⁶	1 358	33 (2,4)	75 (5,5)	26 (1,9)	10 (0,7)	144 (10,6)
Hétérosexuel/endémique ⁷	235	6 (2,6)	0 (0,0)	5 (2,1)	5 (2,1)	16 (6,8)
Hétérosexuel/non endémique ⁸	1 021	30 (3,0)	29 (2,8)	29 (2,8)	13 (1,3)	101 (9,9)
Autres ⁹	89	3 (3,4)	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	6 (6,7)
Total	4 319	156 (3,6)	140 (3,2)	82 (1,9)	43 (1,0)	421 (9,8)

¹ Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

² Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

³ Inhibiteurs de la protéase

⁴ La multirésistance comprend des mutations dans le VIH-1 qui sont liées à la résistance au moins deux des trois catégories des drogues antirétrovirales (INTI, INNTI et IP).

⁵ HARSAH fait référence aux hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.

⁶ UDI fait référence aux utilisateurs de drogue par injection.

⁷ Hétérosexuel/endémique fait référence au contact hétérosexuel déclaré et au pays d'origine comme étant un pays où le VIH est endémique (et où la prévalence du VIH chez les adultes est de 1,0 % ou plus élevée et les relations hétérosexuelles constituent la principale méthode de transmission du VIH).

⁸ Hétérosexuel/non endémique fait référence au contact hétérosexuel déclaré avec une personne qui est soit infectée par le VIH soit court un risque accru d'une infection au VIH (p. ex. une personne qui s'injecte des drogues, un homme bisexuel, etc.), ou au contact hétérosexuel déclaré comme le seul risque identifiable.

⁹ La catégorie « autres » fait référence aux receveurs de transfusion sanguine ou au facteur de coagulation, à la transmission périnatale ou en milieu de travail, ainsi qu'aux cas dont le mode de transmission est connu mais ne peut être classifié dans aucune des principales catégories d'exposition.

Le tableau 2.8 présente le nombre et le pourcentage de la pharmacorésistance globale ainsi que la pharmacorésistance à chaque catégorie distincte de drogue antirétrovirale par catégorie d'exposition entre l'année 1999 et 2008. Au total, la proportion la plus importante a été constatée dans la catégorie d'UDI (10,6 %), alors que la proportion la plus petite se trouvait dans la catégorie d'Hétérosexuel/endémique (6,8 %). La catégorie de l'Hétérosexuel/non endémique et celle de l'HARSAH présentaient, respectivement, la deuxième et troisième proportion de pharmacorésistance avec 9,9 et 9,6 % respectivement. La pharmacorésistance principale chez des sujets ayant une catégorie d'exposition déclarée HARSAH ou HARSAH/UDI était l'INTI (5,2 % et 4,9 % respectivement), alors que la pharmacorésistance à l'INNTI était prédominante chez des cas attribués à l'UDI (5,5 %). Sur des cas attribués à la catégorie Hétérosexuel/endémique, on n'a constaté aucune pharmacorésistance à l'INNTI, et des chiffres semblables en ce qui concerne la résistance à l'INTI (2,6 %) et à l'IP (2,1 %), alors que les cas attribués à la catégorie Hétérosexuel/non endémique présentaient un niveau semblable aux trois catégories distinctes de drogues (INTI : 3,0 %, INNTI : 2,8 % et IP : 2,8 %).

Tableau 2.9 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance selon la race/ethnicité, 1999-2008

Race/ethnicité	Nombre d'échantillons	Transmission de la pharmacorésistance				
		Seulement INTI ¹	Seulement INNTI ²	Seulement IP ³	Multi-résistance ⁴	Pharmacorésistance globale
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blancs	2 453	103 (4,2)	65 (2,6)	36 (1,5)	26 (1,1)	230 (9,4)
Noirs	403	8 (2,0)	4 (1,0)	7 (1,7)	6 (1,5)	25 (6,2)
Asiatiques	140	6 (4,3)	1 (0,7)	2 (1,4)	0 (0,0)	9 (6,4)
Total Autochtones	1 068	34 (3,2)	59 (5,5)	31 (2,9)	9 (0,8)	133 (12,5)
Premières nations	741	22 (3,0)	48 (6,5)	16 (2,1)	6 (0,8)	92 (12,4)
Inuits	4	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)
Métis	108	2 (1,9)	3 (2,8)	3 (2,8)	2 (1,8)	10 (9,3)
Non spécifiée	215	10 (4,6)	7 (3,3)	12 (5,6)	1 (0,5)	30 (14,0)
Arabes/Asie du Sud et occidentale	97	3 (3,1)	2 (2,1)	1 (1,0)	0 (0,0)	6 (6,2)
Amérique latine	116	4 (3,4)	6 (5,2)	3 (2,6)	1 (0,9)	14 (12,1)
Autres	21	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)
Total	4 298	159 (3,7)	137 (3,2)	80 (1,9)	42 (1,0)	418 (9,7)

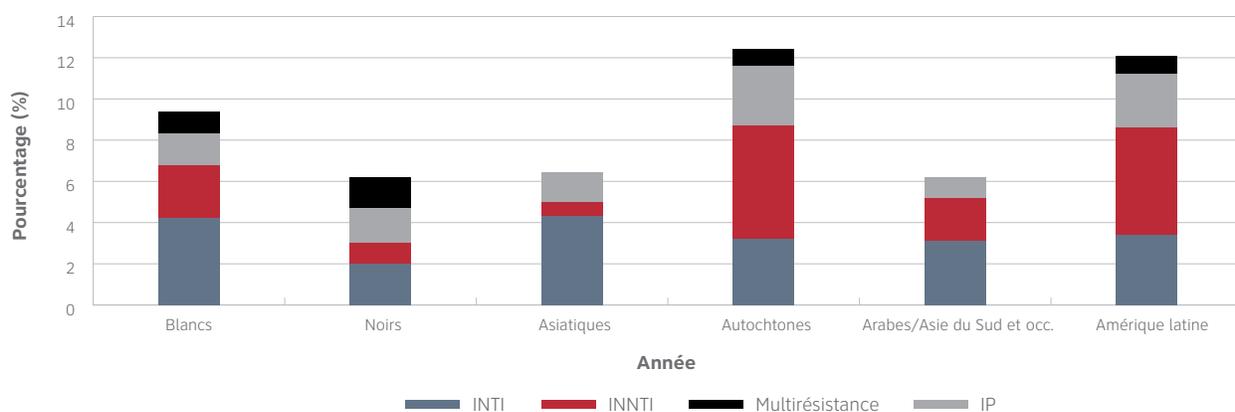
¹ Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

² Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

³ Inhibiteurs de la protéase

⁴ La multirésistance comprend des mutations dans le VIH-1 qui sont liées à la résistance au moins deux des trois catégories des drogues antirétrovirales (INTI, INNTI et IP).

Figure 2.8 : Pourcentage de la transmission de la pharmacorésistance selon la race/ethnicité, 1999-2008



Le tableau 2,9 et la figure 2,8 présentent la transmission de la pharmacorésistance selon la race ou l'ethnicité au cours de la période s'étendant entre 1999 et 2008. Au cours de cette période, la proportion la plus importante a été observée chez des cas identifiés comme Autochtones (12,5 %), dont la majorité a été attribuée à la catégorie Autochtone-Non spécifiée. La catégorie d'Amérique latine était la deuxième population la plus importante, à 12,1 %, suivie de la catégorie de Blancs (9,4 %). Des échantillons identifiés comme Asiatiques, Arabes ou Noirs présentaient de la pharmacorésistance dans des proportions moins importantes, à 6,4 %, 6,2 % et 6,2 % respectivement.

Tableau 2.10 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance selon le sous-type du VIH-1, 1999-2008

Sous-type	Nombre d'échantillons	Transmission de la pharmacorésistance				
		Seulement INTI ¹	Seulement INNTI ²	Seulement IP ³	Multi-résistance ⁴	Pharmacorésistance globale
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
B	3 979	159 (4,0)	140 (3,5)	75 (1,9)	39 (1,0)	413 (10,4)
Non B	539	9 (1,7)	3 (0,6)	10 (1,9)	6 (1,1)	28 (5,2)
C	286	4 (1,4)	1 (0,4)	2 (0,7)	6 (2,1)	13 (4,6)
A	84	3 (3,5)	2 (2,24)	2 (2,4)	0 (0,0)	7 (8,3)
FCR02_AG	55	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)	2 (3,6)
FCR01_AE	47	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
D	25	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (12,0)	0 (0,0)	3 (12,0)
G	16	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (7,1)
Autres	32	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	2 (6,2)
Total	4 518	168 (3,7)	143 (3,2)	85 (1,9)	45 (1,0)	441 (9,8)

¹ Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

² Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

³ Inhibiteurs de la protéase

⁴ La multirésistance comprend des mutations dans le VIH-1 qui sont liées à la résistance au moins deux des trois catégories des drogues antirétrovirales (INTI, INNTI et IP).

Le tableau 2.10 présente la transmission de la pharmacorésistance selon le sous-type du VIH de 1999 à 2008. Les personnes infectées par le sous-type B présentaient une proportion plus élevée de pharmacorésistance globale (10,4%) par rapport à ceux avec des sous-types non B (5,2 %). La pharmacorésistance la plus courante chez des personnes infectées par le sous-type B était l'INTI (4,0 %), suivi de l'INNTI (3,5 %) et l'IP (1,9 %). La pharmacorésistance la plus courante chez des personnes infectées par les sous-types non B était l'IP (1,9 %), suivi de l'INTI (1,7 %), très peu de cas étaient résistants à l'INTI (0,6 %).

Tableau 2.11 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance selon une infection récente par rapport à une infection établie, 1999-2008

Moment de l'infection ⁵	Nombre d'échantillons	Transmission de la pharmacorésistance				
		Seulement INTI ¹	Seulement INNTI ²	Seulement IP ³	Multi-résistance ⁴	Pharmacorésistance globale
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Infection récente	1261	57 (4.5)	64 (5.1)	19 (1.5)	17 (1.4)	157 (12.5)
Infection établie	2886	94 (3.3)	70 (2.4)	57 (2.0)	25 (0.9)	246 (8.5)
Total	4147	151 (3.6)	134 (3.2)	76 (1.8)	42 (1.0)	403 (9.7)

¹ Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

² Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

³ Inhibiteurs de la protéase

⁴ La multirésistance comprend des mutations dans le VIH-1 qui sont liées à la résistance à n'importe laquelle de deux ou trois des trois catégories des drogues antirétrovirales (INTI, INNTI et IP).

⁵ Les échantillons ont été testés en se servant d'un algorithme de détection sérologique pour une séroconversion VIH récente et classée comme une infection récente (dans les 170 jours précédant le prélèvement) ou une infection établie (plus de 170 jours) à l'aide de l'un des trois tests EIA modifiés (épreuves d'Abbott 3A11, de bioMérieux Vironostika HIV-1-LS ou de Calypte BED).

Le tableau 2.11 présente le nombre et le pourcentage de la transmission de la pharmacorésistance au moment de l'infection, pour les échantillons de 1999 à 2008. Les échantillons ont été analysés au moyen d'un algorithme de détection sérologique pour une séroconversion VIH récente et classée comme une infection récente (dans les 170 jours précédant le prélèvement) ou une infection établie (plus de 170 jours) à l'aide de l'un des trois tests EIA modifiés (épreuves d'Abbott 3A11, de bioMérieux Vironostika HIV-1-LS ou de Calypte BED). Dans l'ensemble, les cas d'infection récente ont présenté une proportion plus élevée de pharmacorésistance (12,5 %) que les cas d'infection établie (8,5 %).

SECTION III : PROGRAMME QUÉBÉCOIS DE MESURE DE LA RÉSISTANCE DU VIH AUX ANTIRÉTROVIRAUX

Distribution des variantes du VIH-1 et profils de mutations de résistance primaire chez les souches virales de primo-infections et d'infections chroniques dans la province de Québec.

Synthèse des données du programme provincial de mesure de la résistance du VIH aux antirétroviraux; 2001- 2008.

Introduction

Le test de génotypage pour la mesure de la résistance du VIH aux antirétroviraux s'inscrit dans un programme de suivi médical des patients infectés par le VIH. Dans le cas d'un échec thérapeutique, par exemple, les données du génotypage orientent le clinicien pour la détermination d'une combinaison de médicaments optimisée et adaptée à la population virale détectée chez le patient. Dans la province de Québec, il n'y a pas de restriction quant à la prescription d'une thérapie antirétrovirale pour une personne infectée par le VIH.

Les épreuves de génotypage du VIH effectuées dans le cadre d'un suivi thérapeutique ont débuté au Québec en octobre 2001. Trois laboratoires du réseau de la santé offrent ces tests pour leur corridor de services respectif, soit l'Hôpital Notre-Dame (HND) du CHUM, le centre SIDA-McGill à l'Hôpital général juif (HGJ) et le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ). Un comité clinique aviseur détermine les indications des tests et vérifie la pertinence d'ajouter de nouvelles épreuves analytiques dans ce programme. Depuis 2001, la liste des indications cliniques justifiant une demande inclut : l'échec thérapeutique, la transmission verticale, la grossesse, et la primo-infection. Cette dernière est définie comme une infection récente documentée, c-à-d avec une séroconversion dans les six mois précédents le prélèvement. En 2004 s'est ajoutée à cette liste l'infection chronique, spécifiquement dans le but d'établir un profil de résistance avant la prescription d'une première thérapie chez un patient séropositif depuis plus de six mois, et n'ayant jamais été traité auparavant avec des antirétroviraux.

Méthodologie

Les trois laboratoires du réseau utilisent des méthodes d'amplification génique et de séquençage standardisées, tant au niveau des protocoles que de l'appareillage. D'octobre 2001 à mai 2004 et de septembre 2006 à décembre 2008, le programme québécois émettait des rapports d'interprétation de la résistance par phénotypage virtuel (*VirtualPhenotype* ou *vircoTYPE*, *Virco*) de la compagnie *Virco* et utilisait des méthodes analytiques fournies par cette compagnie. Le rapport d'interprétation *TRUGENE HIV-1* de *Bayer HealthCare* et la méthode analytique associée à cette trousse commerciale ont été utilisés de juin 2004 à août 2006.

Malgré la décentralisation des tests, l'ensemble des données générées par les analyses ainsi que les résultats contenus dans les rapports d'interprétation de la résistance sont compilés dans une banque de données unique (BDpg). À ces résultats s'ajoutent des données sociodémographiques dénominalisées, le contexte clinique de la demande et un résultat de charge virale. Cette dernière peut avoir été effectuée sur l'échantillon ayant servi au génotypage ou bien sur un échantillon prélevé au cours des deux mois précédents. Initialement, la valeur seuil de charge virale requise pour effectuer un génotypage était de 1000 copies/ml. Elle a été ajustée à 400 copies/ml en 2004. Les données concernant le contexte clinique et la charge virale exacte ne sont pas strictement prérequis à l'analyse d'un échantillon.

Chaque rapport d'interprétation de la résistance s'accompagne d'une analyse de la variante (sous-type) du VIH. Cette donnée était disponible dans les rapports de la compagnie Virco. Pendant la période d'utilisation de la trousse TRUGENE HIV-1, la variante était déterminée par inférence génétique en comparant la séquence du gène *pol* aux références du HIV Sequence Database du Los Alamos National Laboratory (Los Alamos, NM). Ce processus était centralisé. Si les comparaisons géniques (Virco ou LSPQ) ne permettaient pas d'associer de façon non-équivoque une séquence à une variante de référence, le résultat émis était « indéterminé ».

De prime abord, la banque de données du programme provincial est un outil de gestion et de contrôle interne de la qualité. Les données analytiques sont saisies directement des appareils de séquençage, tandis que les données d'interprétation de la résistance, sont tirées des rapports d'interprétation commerciaux. Quant aux données sociodémographiques, elles sont compilées par chacun des laboratoires à partir des requêtes d'analyse et intégrées à la BDpg *a posteriori*, selon un calendrier défini. Chaque centre utilise un code de bénéficiaire unique pour le suivi des analyses. Comme ces données sont dénominalisées et qu'un code est généré par chaque centre pour chaque bénéficiaire, il n'est pas possible d'identifier les patients qui utiliseraient plus d'un corridor de services. D'autres limitations informatiques au niveau des systèmes intégrés de gestion des analyses de laboratoire, telle l'archivage périodique, limitent également le suivi des résultats associés à un patient, sur des longues périodes.

Pour ces raisons, dans le but d'exclure les doublons, les compilations présentées dans ce rapport sont dérivées d'extractions sélectives de la BDpg. Les données ont été épurées à partir de comparaisons des codes de bénéficiaires, des dates de naissance, des variantes du VIH, des profils de résistance et des séquences nucléotidiques. Par exemple, pour des séquences nucléotidiques ayant moins de 2,0 % de différence et dérivées de patients ayant la même date de naissance, seulement la plus ancienne de séquences a été considérée. La comparaison des profils de résistance permettait de valider la sélection. La même méthodologie est utilisée en routine pour détecter et contrôler la contamination croisée dans les laboratoires. Quoiqu'imparfaite, cette méthode permet d'identifier avec un certain degré de précision le premier test de génotypage effectué pour un patient par le programme provincial. La date de prélèvement a été utilisée pour les compilations présentées sur des bases annuelles.

Résultats

Distribution des variantes du VIH

Les compilations présentées dans cette section sont basées sur les données des rapports d'interprétation de la résistance du premier test de génotypage du VIH effectué par le programme québécois pour chaque patient inscrit à la BDpg, toutes indications cliniques confondues.

Le tableau 3.1 montre qu'une vaste gamme de variantes du VIH cocirculaient dans la province pendant la période étudiée, mais que les souches B prédominaient largement (88,4 %). Depuis 2001, on remarque une lente mais constante augmentation des variantes non-B chez les personnes traitées avec des antirétroviraux et suivies par des épreuves de génotypage. Cependant, on n'observe pas de tendance à la hausse dans la proportion relative d'une variante non-B par rapport aux autres (tableau 3.2). En 2005, les souches de variante C ont représenté jusqu'à 6,6 % des isolats séquencés. Toutefois, leur proportion relative a diminué progressivement au cours des années subséquentes. Les variantes A et AE sont en constante progression depuis 2002 et représentaient plus de 5 % des souches séquencées en 2008.

Près de 80 % des tests de génotype ont été réalisés pour des hommes (tableau 3.3). Cette proportion relative de cas d'infections par le VIH-1 corrèle avec la prévalence calculée dans la population québécoise pendant la période étudiée. La variante B prédominait largement chez les hommes avec 94,0 % des infections, tandis qu'elle ne représentait que 67,6 % des cas chez les femmes. La prévalence de souches de variantes non-B est cinq (5) fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes au sein de la population étudiée.

La distribution des variantes par groupes d'âges est présentée au tableau 3.4. On observe une différence appréciable dans la proportion de variantes non-B entre les jeunes et les personnes plus âgées. La prévalence atteint 35,0 % chez les enfants de moins de 15 ans tandis qu'elle ne représente que 5,2 % chez les personnes de 60 ans et plus. Cette diminution de la prévalence de la variante B chez les personnes plus jeunes (< 50 ans) est marquée entre chacun des groupes d'âges étudiés.

Pharmacorésistance primaire du VIH-1.

Le phénomène de transmission de virus résistants aux antirétroviraux demeure inquiétant d'un point de vue clinique à cause de la réduction inhérente des options de traitement. La proportion de transmission de souches résistantes a également un impact majeur sur la sélection de médicaments pour la prophylaxie post-exposition. La fréquence de transmission de souches résistantes est présentée au tableau 3.5. Pour les compilations de cette section, seuls les échantillons associés aux catégories d'indications cliniques « primo-infection », « infection chronique », et « transmission verticale » ont été considérés, pour ainsi n'inclure que les patients qui n'ont jamais reçu de traitement antirétroviral. La résistance aux médicaments a été évaluée par la présence dans les séquences des mutations primaires définies dans la *List of mutations for surveillance of transmitted drug resistant HIV: 2009 update* (Liste des mutations pour la surveillance des pharmacorésistances transmises du VIH [mise à jour en 2009]) de l'Organisation mondiale de la Santé (Bennett et al). Ces mutations sont reconnues comme étant spécifiquement induites par un traitement antirétroviral. Celles qui sont associées à du polymorphisme chez certaines variantes du VIH-1 sont exclues de cette liste.

Pendant la période étudiée, la grande majorité des souches transmises (88,6 %) étaient sauvages (tableau 3.5). Les mutations conférant la résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) étaient celles les plus souvent identifiées chez les souches arborant une résistance primaire. Un virus multirésistant, c-à-d qui contient des mutations primaires à plus d'une classe de médicaments, a été identifié chez 0,4 % des souches séquencées. La présence de virus porteurs de mutations primaires chez des personnes n'ayant pas reçu de traitement antirétroviral suggère la transmission de virus résistants.

On n'observe pas de variation appréciable dans la proportion de souches porteuses de mutations primaires au cours des années (tableau 3.6). Cependant, le phénomène de transmission de souches résistantes était sensiblement plus important chez les enfants et les jeunes adultes, représentaient jusqu'à 19,2 % des infections chez les adolescents de 15 à 19 ans. Chez les adultes de 30 ans et plus, cette proportion oscillait plutôt autour de 10 % (tableau 3.7). La transmission de souches multirésistantes était davantage associée aux infections chez les personnes de 20 à 39 ans que dans les autres groupes d'âge.

Le tableau 3.8 compare la distribution de la pharmacorésistance primaire dans les infections primaires et chroniques, en prétraitement. La proportion de souches résistantes est semblable dans les deux groupes. Les mutations aux INNTI sont les plus communément détectées dans les infections primaires tandis que celles aux NRTI se retrouvent plus souvent associées aux infections chroniques.

Discussion et conclusion

Pour bien mettre en contexte les données présentées aux tableaux précédents, il est important de réitérer qu'au Québec, l'échantillon analysé pour le premier test de génotypage n'est généralement pas celui utilisé à l'origine pour la confirmation en laboratoire d'une infection au VIH. De plus, une personne infectée peut être asymptomatique et ne connaître son statut d'infection que plusieurs années plus tard. Entre l'infection et le début d'un régime antirétroviral, certaines mutations de résistance, particulièrement celles qui réduisent la valeur d'adaptation (fitness) du virus, peuvent disparaître des quasi-espèces circulantes en absence de la pression sélective exercée par les médicaments. Par exemple, la mutation M184V qui confère la résistance à la lamivudine disparaît rapidement après la discontinuation d'un traitement. En contrepartie, les mutations en position 103, 181 et 190 qui sont induites par les INNTI persistent plusieurs mois, voire plusieurs années, dans la population virale circulante même sans pression sélective.

En résumé, les compilations du programme provincial de mesure de la résistance du VIH aux antirétroviraux montrent des changements importants au niveau de la distribution des variantes du VIH. La variante B reste toujours prédominante chez les adultes de plus de 50 ans, mais son importance relative diminue graduellement dans les tranches d'âges inférieures. Ce portrait est en accord avec le paradigme des infections au VIH-1 dans le monde et les mouvements démographiques des dix dernières années. Le phénomène de transmission de souches résistantes aux médicaments antirétroviraux n'a pas semblé s'accroître pendant la période étudiée. Les nouvelles options de traitement qui favorisent l'observance et qui incluent maintenant de nouvelles classes de médicaments contribueront à réduire le taux d'échecs thérapeutiques et, ainsi, la probabilité de transmission de virus résistants. Néanmoins, maintenir la surveillance épidémiologique à ce niveau est garant des meilleures options possibles en matière de prophylaxie post-exposition.

Auteurs

Laboratoire de santé publique du Québec
Institut nationale de santé publique du Québec
Hugues Charest, Linda Lemieux et Régis Cantinn

Collaborateurs

Centre hospitalier de l'Université de Montréal – Hôpital
Notre-Dame

Isabelle Hardy et Michel Roger.

Centre de SIDA de l'Université McGill

Daniela Moisi, Bluma Brenner et Mark Wainberg

Distribution des sous-types du VIH-1

Tableau 3.1 : Distribution des sous-types du VIH-1 chez les sujets nouvellement diagnostiqués et n'ayant jamais reçu de traitement au Québec, 2001-2008

Variante du VIH-1	nombre	% de l'ensemble	% au sein des échantillons de non-B
B	5 324	88,4	-
C	255	4,2	36,5
A/AE	168	2,8	24,1
AG	120	2,0	17,2
D	49	0,8	7,0
F	14	0,2	2,0
G	26	0,4	3,7
H	5	< 0,1	0,7
K	6	< 0,1	0,9
Autres FCR ¹	36	0,6	5,1
Indét. (non-B)	19	0,3	2,7
Total	6 022		

¹FCR réfère aux formes recombinées.

Tableau 3.2: Nombre et proportion des sous-types du VIH-1 selon l'année du premier test génotypique

Année	Sous-types du VIH-1											Total
	B (%)	C	A/AE	AG	D	F	G	H	K	Autres FCR ¹	Indet.	
Avant 2002	255 (92,1)	5	6	5	3	1	1	0	0	0	1	277
2002	833 (93,0)	25	17	10	3	0	5	0	0	1	2	896
2003	675 (89,3)	40	11	13	6	1	3	0	1	3	3	756
2004	677 (85,4)	52	22	11	8	1	5	1	1	8	7	793
2005	678 (89,2)	35	19	11	7	1	3	1	0	4	1	760
2006	711 (86,2)	33	23	26	12	3	3	1	0	8	5	825
2007	757 (87,6)	34	27	22	8	1	4	2	3	6	0	864
2008	738 (86,7)	31	43	22	2	6	2	0	1	6	0	851
Total	5 324 (88,4)	255	168	120	49	14	26	5	6	36	19	6 022

¹FCR réfère aux formes recombinées.

Tableau 3.3 : Nombre et proportion des sous-types du VIH-1 selon le sexe et l'année

Sexe	Sous-types du VIH-1											Total
	B (%)	C	A/AE	AG	D	F	G	H	K	Autres FCR ¹	Indét.	
Hommes	4 465 (94,0)	111	73	48	12	8	12	1	2	10	11	4 753
Femmes	833 (67,6)	141	90	72	36	6	14	4	4	24	8	1 232
Inconnu	26 (70,3)	3	5	0	1	0	0	0	0	2	0	37
Total	5 324 (88,4)	255	168	120	49	14	26	5	6	36	19	6 022

¹FCR réfère aux formes recombinées.

Tableau 3.4 : Nombre et proportion des sous-types du VIH-1 selon le groupe d'âge

Groupe d'âge	Sous-types du VIH-1											Total
	B (%)	C	A/AE	AG	D	F	G	H	K	Autres FCR ¹	Indét.	
<15	63 (65,0)	15	8	5	1	1	2	0	0	1	1	97
15-19	38 (71,7)	5	3	1	2	2	0	0	0	1	1	53
20-29	537 (78,4)	53	35	31	10	2	6	1	0	9	2	685
30-39	1 603 (86,2)	86	58	50	14	7	11	3	4	14	9	1 859
40-49	2 055 (92,5)	69	47	24	13	1	3	1	1	6	2	2 222
50-59	796 (93,8)	14	12	8	8	1	4	0	0	3	3	849
60+	220 (94,8)	4	5	1	0	0	0	0	0	1	1	232
Total	5 312 (88,6)	246	167	120	48	14	26	5	5	35	19	5 997

¹FCR réfère aux formes recombinées.

Pharmacorésistance primaire du VIH-1

Tableau 3.5 : Nombre et proportion des spécimens selon la catégorie de transmission de la pharmacorésistance, parmi les sujets n'ayant jamais reçu de traitement, septembre 2001-décembre 2008

Transmission de la pharmacorésistance	Nombre	Proportion (%)
Type sauvage ¹	1 715	88,6
INTI ²	46	2,4
INNTI ³	98	5,1
IP ⁴	30	1,5
INNTI/INTI	20	1,0
IP/INNTI	4	0,2
IP/INTI	15	0,8
Multirésistance ⁵	8	0,4
Total	1,936	100

¹ Aucune mutation d'importance associée à la pharmacorésistance n'a été identifiée.

² Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

³ Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

⁴ Inhibiteurs de la protéase

⁵ La multirésistance comprend des mutations dans le VIH-1 qui sont liées à la résistance à au moins deux des trois catégories des drogues antirétrovirales (INTI, INNTI et IP)

Tableau 3.6 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance parmi les sujets n'ayant jamais reçu de traitement, selon l'année, septembre 2001-décembre 2008

Transmission de la pharmacorésistance						
Année	Type sauvage ¹ (%)	INTI ²	INNTI ³	IP ⁴	Multirésistance ⁵	Total
sept-déc 2001	10 (76,9)	0	0	0	3	13
2002	70 (88,6)	2	3	1	3	79
2003	106 (84,1)	3	8	3	6	126
2004	165 (88,7)	3	12	4	2	186
2005	221 (88,4)	5	13	6	5	250
2006	318 (88,3)	14	14	2	12	360
2007	376 (89,5)	7	23	6	8	420
2008	449 (89,4)	12	25	8	8	502
Total	1 715 (88,6)	46	98	30	47	1 936

¹ Aucune mutation d'importance associée à la pharmacorésistance n'a été identifiée.

² Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

³ Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

⁴ Inhibiteurs de la protéase

⁵ La multirésistance comprend des mutations dans le VIH-1 qui sont liées à la résistance à au moins deux des trois catégories des drogues antirétrovirales (INTI, INNTI et IP).

Tableau 3.7 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance parmi les sujets n'ayant jamais reçu de traitement, selon le groupe d'âge

Transmission de la pharmacorésistance						
Groupe d'âge	Type sauvage ¹ (%)	INTI ²	INNTI ³	IP ⁴	Multirésistance ⁵	Total (%)
<15	9 (80,8)	0	1	0	1	11 (19,2)
15-19	15 (80,0)	0	2	1	1	19 (20,0)
20-29	286 (85,1)	8	27	3	12	336 (14,9)
30-39	549 (88,4)	17	28	12	15	621 (11,6)
40-49	587 (90,3)	15	30	10	8	650 (9,7)
50-59	199 (88,8)	6	7	3	9	224 (11,2)
60+	58 (92,1)	0	3	1	1	63 (7,9)
Total	1 703 (88,5)	46	98	30	47	1 924 (11,5)

¹ Aucune mutation d'importance associée à la pharmacorésistance n'a été identifiée.

² Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

³ Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

⁴ Inhibiteurs de la protéase

⁵ La multirésistance comprend des mutations dans le VIH-1 qui sont liées à la résistance à au moins deux des trois catégories des drogues antirétrovirales (INTI, INNTI et IP).

Tableau 3.8 : Distribution de la transmission de la pharmacorésistance selon une infection récente par rapport à une infection établie, 2001-2008

Transmission de la pharmacorésistance						
Moment de l'infection	Type sauvage ¹ (%)	INTI ²	INNTI ³	IP ⁴	Multirésistance ⁵	Total
Infection récente	806 (87,1)	17	62	17	23	925
Infection établie	909 (89,9)	29	36	13	24	1 011
Total	1 715 (88,6)	46	98	30	47	1 936

¹ Aucune mutation d'importance associée à la pharmacorésistance n'a été identifiée.

² Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

³ Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

⁴ Inhibiteurs de la protéase

⁵ La multirésistance comprend des mutations dans le VIH-1 qui sont liées à la résistance à au moins deux des trois catégories des drogues antirétrovirales (INTI, INNTI et IP).

SECTION IV : SOMMAIRE DES ÉTUDES CLÉS SUR LES SOUCHES ET LA PHARMACORÉSISTANCE

Tableau 4.1 : Sommaire des études clés sur la pharmacorésistance chez les sujets nouvellement diagnostiqués et n'ayant jamais reçu de traitement au Canada

Province*	Année du diagnostic	Expositions au risque **	Taille de l'échantillon†	ITI† (%)	IP§ (%)	MR* (%)	Total (%)
C.-B. ¹	1996-1998	Mélangé	423	1,9 (INTI)	1,9	0,2	3,5
C.-B. ²	1997-1998	Mélangé	479	3,4	3,8	0,2	6,3
C.-B. ³	1996-2007	UDI	128	1,6 (INTI) 3,1 (INNTI)	Aucun	Aucun	4,7
QC ⁴	1997	HARSAH (54,4%)	50	12 (INTI) 0 (INNTI)	5	-5	14,0
	1998		42	-5 (INTI) 0 (INNTI)	0	0	-
	1999		17	-18 (INTI) -13 (INNTI)	-18	-12	23,5
	2000		18	-12 (INTI) -6 (INNTI)	-6	-5	11,1
	2001		18	0 (INTI) 0 (INNTI)	-6	0	5,6
	2002		18	0 (INTI) -6 (INNTI)	-0	0	5,6
	2003		17	0 (INTI) 0 (INNTI)	0	0	0,0
QC ⁵	1997-2005	Mélangé	230	-	-	-	8,0
Canada ⁶	2004	Mélangé	537	-	-	-	9,7
C.-B., AB, SK, MB ⁷	2000-2001	Mélangé	715	4,1 (INTI) 1,4 (INNTI)	1,5	1,0	8,1
C.-B., AB, SK, MB, ON, N.-É. ⁸	1996	Mélangé	35	8,6 (INTI) 0 (INNTI)	5,7	14,3	28,6
	1997		38	0	0	0	0
	1998		88	3,4 (INTI) 0 (INNTI)	1,1	0	4,5
	1999		307	5,9 (INTI) 0,3 (INNTI)	1,6	1,0	8,8
	2000		440	3,9 (INTI) 0,5 (INNTI)	1,1	1,1	6,6
	2001		349	4,6 (INTI) 2,3 (INNTI)	1,7	1,1	9,7
	2002		160	1,2 (INTI) 1,9 (INNTI)	4,4	1,9	9,3
	2003		241	3,3 (INTI) 2,1 (INNTI)	4,6	0,8	10,8
	2004		611	3,3 (INTI) 2,8 (INNTI)	1,6	1,3	9,0
	2005		49	6,1 (INTI) 2,0 (INNTI)	2,0	6,1	16,3
	1996-2005		2 318	3,9 (INTI) 1,6 (INNTI)	2,1	1,4	9,0

* C.-B.=Colombie-Britannique, QC=Québec, ON=Ontario, AB=Alberta, SK=Saskatchewan, MB=Manitoba, NÉ=Nouvelle-Écosse

** Il se peut que les proportions déclarées n'égalent pas à 100 % puisque la catégorie d'exposition au risque peut ne pas être absolument exclusive. UDI=utilisation d'une drogue par injection, HARSAH=hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.

† La taille de l'échantillon consiste en ceux dont le génotypage est réussi.

‡ ITI=inhibiteur de la transcriptase inverse, INTI=inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, INNTI=inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Les renseignements sur l'INTI et l'INNTI sont fournis là où disponibles.

§ IP=inhibiteur de la protéase

* MR=multirésistance

Références

- ¹ Brumme, ZL, Chan, KJ, Dong WW et al (2003). Prevalence and clinical implications of insertions in the HIV-1 p6Gag N-terminal region in drug-naïve individuals initiating antiretroviral therapy. *Antivir Ther*; v. 8, pp.91-96.
- ² Alexander CS, Dong W, Chan K, Jahnke N, O'Shaughnessy MV, Mo T, et al (2001). HIV protease and reverse transcriptase variation and therapy outcome in antiretroviral-naïve individuals from a large North American cohort. *AIDS*; v. 15 no 5, p. 601-607.
- ³ Tossonian HK, Raffa JD, Grebely J, Viljoen M, Mead A, Khara M, et al (2009). Primary drug resistance in antiretroviral-naïve injection drug users. *Int J Infect Dis*; v. 13 no 5, p. 577-583.
- ⁴ Routy JP, Machouf N, Edwardes MD et al (2004). Factors associated with a decrease in the prevalence of drug resistance in newly HIV-1 infected individuals in Montreal. *AIDS*; v. 18 no 17, p. 2305-2312.
- ⁵ Routy JP, Machouf N, Rouleau D, et al (2005). Influence of patient characteristics, year of infection, CD4 cell count, and viral load on the presence of primary HIV-1 drug resistance in recently infected patients. *Antivir Ther*; v. 10 no 133.
- ⁶ Brooks JI, Pilon RG, Merks H, et al (2006). Regional variation in HIV strain and drug resistance: the Canadian experience with a national surveillance program. *Antivir Ther*; v. 11 no 119.
- ⁷ Jayaraman GC, Archibald CP, Kim J, Rekart ML, Singh AE, Harmen S, et al (2006). A population-based approach to determine the prevalence of transmitted drug-resistant HIV among recent versus established HIV infections: results from the Canadian HIV Strain and Drug Resistance Surveillance Program. *J Acquir Immune Defic Syndr*; v. 42, no 1 p. 86-90.
- ⁸ Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH. Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections, Agence de la santé publique du Canada, 2006.

Tableau 4.2 : Sommaire des études clés sur la pharmacorésistance chez les sujets nouvellement diagnostiqués et n'ayant jamais reçu de traitement aux États-Unis et en Europe occidentale

Pays	Année du diagnostic	Expositions au risque*	Taille de l'échantillon**	IT† (%)	IP‡ (%)	MR§ (%)	Total (%)
États-Unis ¹	1989-1998	HARSAH (80 %)	141	3,0 (INT) 17 (INNT)	10,0	2,0	26,0
	1995-1999	HARSAH (94 %)	80	12,5 (INT) 7,5 (INNT)	2,5	3,8	16,3
États-Unis ³	1997-2001	Mélangé	1082	6,4 (INT) 1,7 (INNT)	1,9	1,3	8,3
	1998	Mélangé	238	3,4 (INT) 0,4 (INNT)	0	0	3,8
1999	240		8,3 (INT) 2,1 (INNT)	1,7	1,7	10,0	
2000	245		6,9 (INT) 1,2 (INNT)	2	1,2	9,0	
États-Unis ⁴	1998-2000	Mélangé	723	6,2 (INT) 1,2 (INNT)	1,2	1,0	7,6
	2003-2004		539	7,1 (INT) 9,1 (INNT)	3,2	3,2	15,2
États-Unis (avec des échantillons du Canada) ⁶	1995-1998	Mélangé	213	8,5 (INT) 1,7 (INNT)	0,9	3,8	8,0
	1999-2000		88	15,9 (INT) 7,3 (INNT)	9,1	10,2	22,7
	1995-2000		301	10,9 (INT) 3,5 (INNT)	3,3	5,6	12,3
États-Unis ⁷	1996-1997	Mélangé	40	25,0 (INT) 0,0 (INNT)	2,5	2,5	25,0
	1998-1999		94	7,4 (INT) 6,4 (INNT)	5,3	1,1	18,1
	2000-2001		91	20,9 (INT) 13,2 (INNT)	7,7	14,3	27,4
	1996-2001		225	16,0 (INT) 8,0 (INNT)	5,8	6,7	23,1
États-Unis ⁸	2004	Jeunes	55	4,0 (INT) 1,5 (INNT)	4,0	2,0	18,0
	1995-1998	HARSAH (97 %)	76	11,8 (INT) 2,6 (INNT)	1,3	2,6	13,2
1999-2000	71		15,5 (INT) 5,5 (INNT)	5,6	5,6	19,7	
2001-2002	102		8,8 (INT) 7,8 (INNT)	4,9	3,9	16,7	
États-Unis ⁹	2003-2004	HARSAH (97 %)	112	16,1 (INT) 13,4 (INNT)	7,1	9,8	24,1
	1995-2004		361	13,1 (INT) 8,0 (INNT)	5,0	5,8	18,8

Pays	Année du diagnostic	Expositions au risque*	Taille de l'échantillon**	IT† (%)	IP‡ (%)	MR§ (%)	Total (%)
États-Unis ¹⁰	2004	Mélangé	129	6,2 (INTI) 8,5 (INNTI)	2,3	3,1	13,2
	1997-1999	HARSAH (84 %)	69	4 (INTI) 2,9 (INNTI)	-	-	7
États-Unis ¹¹	1999-2003	HARSAH	195	8,7 (INTI) 6,7 (INNTI)	5,6	3,6	15,9
	2004	Mélangé	22	4,5 (INTI) 9,1 (INNTI)	-	1,36	27,3
États-Unis ¹²	2002-2006	HARSAH	117	-	-	-	12,5
	1998-1999	Mélangé	199	14,0 (INTI) 16,0 (INNTI)	3,0	-	-
États-Unis ¹³	1999-2001	HARSAH (69 %)	491	7,8 (INTI) 3,0 (INNTI)	0,7	0,7	11,6
	2003	Mélangé	317	3,0 (INTI) 6,0 (INNTI)	2,0	aucun	10,0
États-Unis ¹⁴	2005	Mélangé	103	*30,1 (INTI) **22,3 (INNTI)	*5,8	6,8	25,0
	1998-2007	Mélangé	253	7,5 (INTI) 9,5 (INNTI)	3,2	2,4	17,8
États-Unis ¹⁵	2002			6 (INTI) ⁻ 6 (INNTI) ⁻	15	-	19
	2003			4 (INTI) ⁻ 3 (INNTI)	-4	-	7
États-Unis ¹⁶	2004			-7 (INTI) -5 (INNTI)	-4	-	~12
	2005			-14 (INTI) -9 (INNTI)	-5	-	~21
États-Unis ¹⁷	2006	HARSAH (96 %)	372	16 (INTI) -4 (INNTI)	-7	-	~20
	2007			-8 (INTI) 13 (INNTI)	-6	-	24
États-Unis ¹⁸	2008			-3 (INTI) -10 (INNTI)	-5	-	15
	2009			11 (INTI) 8 (INNTI)	-6	-	15
États-Unis ¹⁹	2002-2009			-	-	-	16
	2006	Mélangé	1 997	5,6 (INTI) 7,8 (INNTI)	4,5	2,6	14,6
Allemagne ²⁰	1996-1999	Mélangé	64	6,3 (INTI) 3,1 (INNTI)	1,6	1,6	12,5

Pays	Année du diagnostic	Expositions au risque*	Taille de l'échantillon**	ITt† (%)	IP† (%)	MR‡ (%)	Total (%)
Allemagne ²³	2001	Mélangé	83	-4,5 (INTI)	0,0	0,0	-
	2002		123	-5,8 (INTI) -2,5 (INNTI)	-2,0	-2,0	-
	2003		138	-4,2 (INTI) -3,8 (INNTI)	-3,0	-1,8	-
	2004		242	-7,0 (INTI) -3,2 (INNTI)	-3,5	-2,0	-
	2005		245	-5,0 (INTI) -4,0 (INNTI)	-2,8	-1,5	-
	2001-2005		831	5,4 (INTI) 3,0 (INNTI)	2,4	1,3	9,0
Allemagne ²⁴	2001-2003	Mélangé	269	8,6 (INTI) 3,7 (INNTI)	1,5	1,5	11,2
Allemagne ²⁵	1999-2003	Mélangé	49	12,2 (INTI) 10,2 (INNTI)	2	-	20,4
Allemagne ²⁶	1996-2007	HARSAH (88 %)	1 276	7,5 (INTI) 3,5 (INNTI)	2,9	1,2	12,4
Belgique ²⁷	2000	Mélangé	83	5 (INTI) 2,5 (INNTI)	1,2	1,3	7,2
	2003		73	5,5 (INTI) 2,7 (INNTI)	1,4	-	6,8
	2004		72	11,1 (INTI) 6,9 (INNTI)	2,8	-	15,3
	2005		79	6,3 (INTI) 1,3 (INNTI)	0,0	-	6,3
Belgique ²⁸	2006	HARSAH (55 %)	61	4,9 (INTI) 3,3 (INNTI)	3,3	-	9,8
	2003-2006		285	7,0 (INTI) 3,5 (INNTI)	1,8	2,4	9,5
	1995		12	25,0	0,0	-	25,0
France ²⁹	1996	Mélangé	14	21,4	0,0	-	21,4
	1997		18	11,1	5,6	-	16,7
	1998		4	0,0	0	-	0,0
	1995-1998		48	17,0	2,0	-	18,7
France ³⁰	1999-2000	Mélangé	251	8,0 (INTI) 4,0 (INNTI)	5,0	5,0	10
France ³¹	2001-2002	Mélangé	666	2,4 (INTI) 0,3 (INNTI)	1,2	7,2	11,3

Pays	Année du diagnostic	Expositions au risque*	Taille de l'échantillon**	IT† (%)	IP‡ (%)	MR§ (%)	Total (%)
France ³²	1999-2000	Mélangé	249	8,0 (INT) 4,0 (INNTI)	6,0	5,0	10,0
France ³³	1996-2004	Mélangé	518	5,2 (INT) 2,5 (INNTI)	4,4	3,1	8,5
France ³⁴	1996-1999	Mélangé	204	*12,7 (INT) *8,8 (INNTI)	*6,4	4,4	8,8
France ³⁵	1996-2005	HARSAH (62 %)	172	11,6 (INT) 6,4 (INNTI)	4,1	-	13,4
France ³⁶	2003-2004	Mélangé	323	6,0 (INT) 5,9 (INNTI)	3,4	3,0	12,3
France ³⁷	1987-1997	Mélangé	90	5,6 (INT)	-	-	-
France ³⁸	1998	Mélangé	391	3,3 (INT) 0,8 (INNTI)	1,9	0,3	3,7
France ³⁹	2006-2007	Mélangé	466	5,8 (INT) 2,8 (INNTI)	4,7	-	10,6
Espagne ⁴⁰	1998	Mélangé	52	17,0 (NRTI)	6,0	1,9	-
Espagne ⁴¹	1997-1999	Mélangé	31	29,0 (INT) 3,2 (INNTI)	9,7	0	25,8
	2000-2001		21	0 (INT) 0 (INNTI)	4,8	0	4,8
Espagne ⁴²	2004	Mélangé	182	2,2 (INT) 1,1 (INNTI)	0,5	0,6	3,8
	1997		9	33,3 (INT) 0 (INNTI)	0	-	33,3
Espagne ⁴³	1998	Mélangé	17	29,4 (INT) 5,9 (INNTI)	5,9	-	29,4
			5	20 (INT) 0 (INNTI)	0	-	20
	2000		7	0 (INT) 0 (INNTI)	14,3	-	14,3
	2001		30	3,3 (INT) 0 (INNTI)	0	-	3,3
	2002		28	10,7 (INT) 3,6 (INNTI)	3,6	-	14,3
	2003		50	8 (INT) 4 (INNTI)	0	-	10,0
	2004		52	3,8 (INT) 7,7 (INNTI)	2,0	-	7,7
	Total		198	9,6 (INT) 4,0 (INNTI)	2,0	-	12,1

Pays	Année du diagnostic	Expositions au risque*	Taille de l'échantillon**	ITt† (%)	IP† (%)	MR‡ (%)	Total (%)
Suisse ⁴⁴	1996		35	5,6	3,0	-	8,6
	1997		41	6,9	7,7	-	14,6
	1998	Mélangé	60	6,8	2,0	-	8,8
	1999		61	3,1	1,9	-	5,0
	1996-1999		197	-	-	-	8,8
Suisse ⁴⁵	1999-2001	Mélangé	200	7,0 (INTI) 0,5 (INNTI)	1,0	1,5	10,0
Suisse ⁴⁶	1999-2001	Mélangé	225	8,6 (INTI) 0,9 (INNTI)	2,3	1,4	10,5
Suisse ⁴⁷	1996-2005	Mélangé	822	5,5 (INTI) 1,9 (INNTI)	2,7	2,0	7,7
Pays-Bas ⁴⁸	1994		13	-22,5 (INTI) -9,0 (INNTI)	0,0	0,0	-
	1995		12	-16,0 (INTI) 0,0 (INNTI)	-8,0	0,0	-
	1996		13	-15,0 (INTI) 0,0 (INNTI)	0,0	0,0	-
	1997		12	-8,0 (INTI) 0,0 (INNTI)	0,0	0,0	-
	1998		7	0,0 (INTI) 0,0 (INNTI)	0,0	0,0	-
	1999		10	-10,0 (INTI) 0,0 (INNTI)	0,0	0,0	-
	2000		7	0,0 (INTI) 0,0 (INNTI)	0,0	0,0	-
	2001		10	-9,0 (INTI) -11,0 (INNTI)	0,0	0,0	-
	2002		16	0,0 (INTI) 0,0 (INNTI)	0,0	0,0	-
	1994-2002		100	10,0 (INTI) 2,0 (INNTI)	1,0	0,0	13,0
Royaume-Uni ⁴⁹	1996-2000	Mélangé	60	5 (INTI) 6,7 (INNTI)	1,7	-	7,0

Pays	Année du diagnostic	Expositions au risque*	Taille de l'échantillon**	IT† (%)	IP‡ (%)	MR§ (%)	Total (%)
Royaume-Uni ⁵⁰	1996-1997	Mélangé	310	-7 (INTI) -1 (INNTI)	-1	-	-8,5
	1998		340	-8 (INTI) -2 (INNTI)	-3	-	-10
	1999		358	-10 (INTI) -5 (INNTI)	-2,5	-	-11
	2000		457	-9 (INTI) -5 (INNTI)	-3,5	-	-14
Royaume-Uni ⁵¹	2001	Mélangé	516	-9 (INTI) -5 (INNTI)	-4	-	-13
	2002		520	-11,5 (INTI) -6,5 (INNTI)	-5	-	-16
	2003		764	-7,5 (INTI) -6 (INNTI)	-3	-	-12,5
	2004		1 185	-4 (INTI) -4 (INNTI)	-2,5	-	-9
	2004-2005		180	3,3 (INTI) 2,8 (INNTI)	1,7	0,6	7,2
Royaume-Uni ⁵²	1996-2003	Mélangé	2 357	9,9 (INTI) 4,5 (INNTI)	4,6	3,3	14,2
Royaume-Uni ⁵³	2005-2006	Mélangé	149	3,4 (INTI) 4,7 (INNTI)	0,7	0,7	9,4
Italie ⁵⁴	1996-2001	Mélangé	112	11,6 (INTI) 0,9 (INNTI)	2,7	1,8	16,1
Italie ⁵⁵	1996-2007	Mélangé	1 690	11,0 (INTI) 6,0 (INNTI)	4	3,7	15,1
Italie ⁵⁶	2004-2008	Mélangé	108	8,3 (INTI) 10,2 (INNTI)	2,8	7,4	15,7
Portugal ⁵⁷	2003	Mélangé	180	3,9 (INTI) 1,7 (INNTI)	-	2,2	7,8
Luxembourg ⁵⁸	1983-2000	Mélangé	299	9,8 (INTI) 0,0 (INNTI)	-	-	2,2
Europe/Canada ⁵⁹	1987-1995	Mélangé	69	2,9 (INTI) 0 (INNTI)	-	-	2,9
	1996-1998		145	7,6 (INTI) 1,4 (INNTI)	2,1	-	10,3
	1999-2003		224	5,4 (INTI) 5,8 (INNTI)	4,5	-	12,5
Europe ⁶⁰	<1996-2003	Mélangé	438	5,7 (INTI) 3,4 (INNTI)	3,0	1,2	10,3
	1996-2002		2 208	7,6 (INTI) 2,9 (INNTI)	2,5	3,5	10,4
Europe ⁶¹	2000-2004	Mélangé	698	6,2 (INTI) 4,0 (INNTI)	1,9	-	10,0

Pays	Année du diagnostic	Expositions au risque*	Taille de l'échantillon**	ITI† (%)	IP‡ (%)	MR§ (%)	Total (%)
Europe ⁶²	2002-2003	Mélangé	1 050	5,4 (INTI) 2,6 (INNTI)	3,0	1,4	9,1
Europe et Israël ⁶³	2002-2005	Mélangé	2 793	4,7 (INTI) 2,3 (INNTI)	2,9	1,1	8,4

* Remarque : On signale la pharmacorésistance pour chacune des classes de médicaments, du moment que c'est possible de le faire. Dans certains cas, il y a certains chevauchements parmi les participants à l'échantillon de l'étude, puisqu'un participant peut présenter plus d'une souche de résistance pour une même classe de médicament. Dans ces circonstances où on ne peut distinguer entre le participant et la souche – nous avons choisi de ne pas indiquer la valeur. Dans d'autres circonstances où les valeurs sont indiquées dans les résultats, nous suggérons fortement d'interpréter les données avec précaution étant donné qu'il peut y avoir des chevauchements dans l'échantillon de l'étude.

** La taille de l'échantillon consiste en ceux dont le génotypage est réussi.

† ITI=inhibiteur de la transcriptase inverse, INTI=inhibiteur nucleosidique de la transcriptase inverse, INNTI=inhibiteur non nucleosidique de la transcriptase inverse. Les renseignements sur l'INTI et l'INNTI sont fournis la ou disponibles.

‡ IP=inhibiteur de la protease

§ MR=multiresistance

Références

- ¹ Little S, Daar E, D'Aquila M, et al (1999). Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection. *JAMA*; v. 282, no 7, p. 1142-1148.
- ² Boden D, Hurley A, Zhang L, et al (1999). HIV-1 drug resistance in newly infected individuals. *JAMA*; v. 282, no 12, p. 1135-1141.
- ³ Bennett D, Zaidi I, Heneine W, et al (2003). Prevalence of mutations associated with antiretroviral drug resistance among men and women newly diagnosed with HIV in 10 US cities, 1997-2001 [Abstract]. *Antivir Ther*; v. 8, no 133.
- ⁴ Bennett D, Zaidi I, Heneine W, et al. Prevalence of mutations associated with antiretroviral drug resistance among recently diagnosed persons with HIV, 1998-2000. Neuvième conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, Seattle, WA, 24-28 fév. 2002; #372-M
- ⁵ Bennett D, McCormick L, Kline R, et al. US surveillance of HIV drug resistance at diagnosis using HIV diagnostic sera. Douzième conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes. Boston, MA, 22-25 fév. 2005; #674
- ⁶ Little S, Holte S, Routy, J-P, et al (2002). Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *NEJM*; v. 347, no 6, p.385-394.
- ⁷ Grant R, Hecht F, Warmerdam M, et al (2002). Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. *JAMA*; v. 288, no 2, p. 181-188.
- ⁸ Viani RM, Peralta L, Aldrovandi G et al (2006). Prevalence of primary HIV-1 drug resistance among recently infected adolescents: a multicenter adolescent medicine trials network for HIV/AIDS interventions study. *J. Infect. Dis.*; v. 194, p.1505–1509.
- ⁹ Shet A, Berry L, Mohri H, Mehndru S, Chung C, Kim A, et al (2006). Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistant HIV-1: a decade of experience. *J Acquir Immune Defic Syndr*; v. 41, no 4, p. 439-446.
- ¹⁰ Truong H-M, Grant RM, McFarland W, Kellogg T, Kent C, Louie B, et al (2006). Routine surveillance for the detection of acute and recent HIV infections and transmission of antiretroviral resistance. *AIDS*; v. 20, no 17, p. 2193-2197.
- ¹¹ Sullivan PS, Buskin SE, Turner JH, Cheingsong R, Saekhou A, Kalish ML, et al (2002). Low prevalence of antiretroviral resistance among persons recently infected with human immunodeficiency virus in two US cities. *Int J STD AIDS*; v. 13, no 8, p. 554-55.
- ¹² Eshleman SH, Husnik M, Hudelson S, Donnell D, Huang Y, Huang W, et al (2007). Antiretroviral drug resistance, HIV-1 tropism, and HIV-1 subtype among men who have sex with men with recent HIV-1 infection. *AIDS*; v. 21, no 9, p. 1165-1174.
- ¹³ Barbour JD, Hecht FM, Wrin T et al (2004). Persistence of primary drug resistance among recently HIV-1 infected adults. *AIDS*; v. 18, p. 1683-1689.
- ¹⁴ Gorbach PM, Drumright LN, Javanbakht M, Pond SL, Woelk CH, Daar ES, et al (2008). Antiretroviral drug resistance and risk behavior among recently HIV-infected men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*; v. 47, no 5, p. 639-643.
- ¹⁵ Verbiest W, Brown S, Cohen C et al (2001). Prevalence of HIV-1 drug resistance in antiretroviral-naïve patients: a prospective study. *AIDS*; v. 15, p. 647–650.
- ¹⁶ Novak RM, Chen L, MacArthur RD et al (2005). Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in chronically HIV-infected, treatment-naïve patients: implications for routine resistance screening before initiation of antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis*; v. 40, p.468-474.
- ¹⁷ Ross L, Lim ML, Liao Q, Wine B, Rodriguez AE, Weinberg W, et al (2007). Prevalence of antiretroviral drug resistance and resistance-associated mutations in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected individuals from 40 United States cities. *HIV Clin Trials*; v. 8, no 1, p. 1-8.
- ¹⁸ Smith D, Moini N, Pesano R, Cachay E, Aiem H, Lie Y, et al (2007). Clinical utility of HIV standard genotyping among antiretroviral-naïve individuals with unknown duration of infection. *Clin Infect Dis*; v. 44, no 3, p. 456-458.
- ¹⁹ Hurt CB, McCoy SI, Kuruc J, Nelson JAE, Kerkau M, Fiscus S, et al (2009). Transmitted antiretroviral drug resistance among acute and recent HIV infections in North Carolina from 1998 to 2007. *Antivir Ther*; v. 14, no 5, p. 673-678.
- ²⁰ Jain V, Liegler T, Vittinghoff E, Hartogensis W, Bacchetti P, Poole L, Loeb L, Pilcher CD, Grant RM, Deeks SG, Hecht FM. Transmitted drug resistance in persons with acute/early HIV-1 in San Francisco, 2002-2009. *PLoS One*. 10 déc. 2010, v. 5, no 12, e15510.
- ²¹ Wheeler WH, Ziebell RA, Zabina H, Pieniazek D, Prejean J, Bodnar UR, Mahle KC, Heneine W, Johnson JA, Hall HI (2010). Variant, Atypical, and Resistant HIV Surveillance Group. Prevalence of transmitted drug resistance associated mutations and HIV-1 subtypes in new HIV-1 diagnoses, U.S.-2006. *AIDS*; v. 24, no 8, p. 1203-1212.
- ²² Duwe S, Brunn M, Altmann D, et al (2001). Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistance HIV-1 among therapy-naïve patients of the German Seroconverter Study. *JAIDS*; v. 26, no 3, p. 266-273.
- ²³ Sagir A, Oette M, Kaiser R, Däumer M, Fätkenheuer G, Rockstroh JK, et al (2007). Trends of prevalence of primary HIV drug resistance in Germany. *J Antimicrob Chemother*; v. 60, no 4, p. 843-848.

- ²⁴ Oette M, Kaiser R, Däumer M, Petch R, Fätkenheuer G, Carls H, Rockstroh JK, Schmalöer D, Stechel J, Feldt T, Pfister H, Häussinger D (2006). Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. *J Acquir Immune Defic Syndr.*; 15, v. 41, no 5, p. 573-581.
- ²⁵ Metzner KJ, Rauch P, Walter H, Boesecke C, Zöllner B, Jessen H, Schewe K, Fenske S, Gellermann H, Stellbrink HJ (2005). Detection of minor populations of drug-resistant HIV-1 in acute seroconverters. *AIDS.*; v. 19, no 16, p. 1819-1825.
- ²⁶ Bartmeyer B, Kuecherer C, Houareau C, et al. Prevalence of transmitted drug resistance and impact of transmitted resistance on treatment success in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. *PLoS One.* 7 octobre 2010; v. 5 no 10, e12718.
- ²⁷ Derdelinckx I, Van Laethem K, Maes B, Schrooten Y, De Wit S, Florence E, Franssen K, Ribas SG, Marissens D, Moutschen M, Vaira D, Zissis G, Van Ranst M, Van Wijngaerden E, Vandamme AM (2004). Current levels of drug resistance among therapy-naïve HIV-infected patients have significant impact on treatment response. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 15, v. 37, no 5, p. 1664
- ²⁸ Vercauteren J, Derdelinckx I, Sasse A, Bogaert M, Ceunen H, De Roo A, et al (2008). Prevalence and epidemiology of HIV type 1 drug resistance among newly diagnosed therapy-naïve patients in Belgium from 2003 to 2006. *AIDS Res Hum Retroviruses.*; v. 24, no 3, p. 355-362.
- ²⁹ Tamalet C, Pasquier C, Yahi N, et al. Prevalence of drug resistant mutants and virological response to combination therapy in patients with primary HIV-1 infection. *J Med Virol.* v. 61, p. 181-186.
- ³⁰ Chaix M, Descamps D, Deveau C, et al (2002). Antiretroviral resistance, molecular epidemiology and response to initial therapy among patients with HIV-1 primary infection in 1999-2000 in France. *Antivir Ther.*; v. 7, no 138.
- ³¹ Descamps D, Chaix M-L, André P, et al (2005). French national sentinel survey of antiretroviral drug resistance in patients with HIV-1 primary infection and in antiretroviral-naïve chronically infected patients in 2001-2002. *J Acquir Immune Defic Syndr.*; v. 38, no 5, p. 545-552.
- ³² Chaix M-L, Descamps D, Harzic M, et al (2003). Stable prevalence of genotypic drug resistance mutations but increase in non-B virus among patients with primary HIV-1 infection in France. *AIDS.*; v. 17, p. 2635-2643.
- ³³ Ghosn J, Pellegrin I, Goujard C, et al (2006). HIV-1 resistant strains acquired at the time of primary infection massively fuel the cellular reservoir and persist for lengthy periods of time. *AIDS.*; v. 20, p. 159-170.
- ³⁴ Harzic M, Pellegrin I, Deveau C, Chaix ML, Dubeaux B, Garrigue I, et al (2002). Genotypic drug resistance during HIV-1 primary infection in France (1996-1999): frequency and response to treatment. *AIDS.*; v. 16, no 5, p. 793-796.
- ³⁵ Peuchant O, Thiebaut R, Capdepon S et al (2008). Transmission of HIV-1 minority-resistant variants and response to first-line antiretroviral therapy. *AIDS.*; v. 22, no 12, p. 1417-1423.
- ³⁶ Chaix ML, Deveau C, Clavez V et al (2006). Increase in non-B HIV-1 resistant virus in primary infected patients: 9 years of French experience 1996-2004. *Antivir. Ther.*; v. 11, no 123.
- ³⁷ Trabaud MA, Leriche-Guerin K, Regis C et al (2000). Prevalence of primary resistance to zidovudine and lamivudine in drug-naïve human immunodeficiency virus type-1 infected patients: high proportion of reverse transcriptase codon 215 mutant in circulating lymphocytes and free virus. *J. Med. Virol.*; v. 61, p. 352-359.
- ³⁸ Descamps D, Calvez V, Izopet J et al (2001). Prevalence of resistance mutations in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients in 1998: a French nationwide study. *AIDS.*; v. 15, p. 1777-1782.
- ³⁹ Descamps D, Chaix ML, Montes B, et al (2010). Increasing prevalence of transmitted drug resistance mutations and non-B subtype circulation in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients from 2001 to 2006/2007 in France. *J Antimicrob Chemother.*; v. 65, no 12, p. 2620-2627.
- ⁴⁰ Puig T, Pérez-Olmeda M, Rubio A, et al (2000). Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues and protease inhibitors in Spain. *AIDS.*; v. 14, p. 727-732.
- ⁴¹ de Mendoza C, del Romero J, Rodriguez C, et al. Decline in the rate of genotypic resistance to antiretroviral drugs in recent HIV seroconverters in Spain. *Neuvième conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, Seattle, WA, 24-28 fév. 2002; #371-M.*
- ⁴² Martinez-Picado J, Gutiérrez C, de Mendoza C, et al (2005). Surveillance of drug resistance and HIV subtypes in newly diagnosed patients in Spain during 2004. *Antivir Ther.*; v. 10, no 136.
- ⁴³ de Mendoza C, Rodriguez C, Colomina J, et al (2005). Resistance to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors and prevalence of HIV type 1 non-B subtypes are increasing among persons with recent infection in Spain. *Clin Infect Dis.*; v. 41, p. 1350-1354.
- ⁴⁴ Yerly S, Vora S, Rizzardì P, et al (2001). Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance. *AIDS.*; v. 15, p. 2287-2292.
- ⁴⁵ Yerly S, Jost S, Telenti A, et al (2002). Transmission of drug resistance: impact of primary and chronic HIV infection. *Antivir Ther.*; v. 7, no 150

- ⁴⁶ Yerly S, Jost S, Telenti A, et al (2004). Infrequent transmission of HIV-1 drug-resistant variants. *Antivir Ther*; v. 9, p. 375-384.
- ⁴⁷ Yerly S, von Wyl V, Ledergerber B et al (2007). Transmission of HIV-1 drug resistance in Switzerland: a 10-year molecular epidemiology survey. *AIDS*; v. 21, no 16, p. 2223-2229.
- ⁴⁸ Bezemer D, Jurriaans S, Prins M, et al (2004). Declining trend in transmission of drug-resistant HIV-1 in Amsterdam. *AIDS*; v. 18, p.1571-1577.
- ⁴⁹ Geretti AM, Smith M, Osner N, O'Shea S, Chrystie I, Easterbrook P, et al (2001). Prevalence of antiretroviral resistance in a South London cohort of treatment-naive HIV-1-infected patients. *AIDS*; v. 15, no 8, p. 1082-1084.
- ⁵⁰ UK HIV Drug Resistance Database. HIV drug resistance in the United Kingdom: data to end of 2004. *CDR Weekly*, 9 février 2006; 16(4).
- ⁵¹ Geretti A, Booth C, Labbett W, et al (2005). Risk group predicts the prevalence of primary resistance amongst newly diagnosed HIV-infected patients presenting with established infection according to the STARHS algorithm. *Antivir Ther*; v. 10, no 131.
- ⁵² Cane P, Chrystie I, Dunn D, Evans B, Geretti AM, Green H, et al (2005). Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ*; v. 331, no 7529, p. 1368.
- ⁵³ Fox J, Hill S, Kaye S et al (2007). Prevalence of primary genotypic resistance in a UK centre: Comparison of primary HIV-1 and newly diagnosed treatment-naive individuals. *AIDS*; v. 21, p. 237-239.
- ⁵⁴ Violin M, Velleca R, Cozzi-Lepri A, et al (2004). Prevalence of HIV-1 primary drug resistance in seroconverters of the ICoNA cohort over the period 1996-2001. *JAIDS*; v. 36, no 2, p. 761-764.
- ⁵⁵ Bracciale L, Colafigli M, Zazzi M, Corsi P, Meraviglia P, Micheli V, et al (2009). Prevalence of transmitted HIV-1 drug resistance in HIV-1-infected patients in Italy: evolution over 12 years and predictors. *J Antimicrob Chemother*; v. 64, no 3, pp. 607-615.
- ⁵⁶ Bonura F, Tramuto F, Vitale F, Perna AM, Viviano E, Romano N; Group for HIV-1 Antiretroviral Studies in Sicily (2010). Transmission of drug-resistant HIV type 1 strains in HAART-naive patients: a 5-year retrospective study in Sicily, Italy. *AIDS Res Hum Retroviruses*; v. 26, no 9, p. 961-965.
- ⁵⁷ Palma AC, Araújo F, Duque V, Borges F, Paixão MT, Camacho R (2007). Molecular epidemiology and prevalence of drug resistance-associated mutations in newly diagnosed HIV-1 patients in Portugal. *Infect Genet Evol*; v. 7, no 3, p. 391-398.
- ⁵⁸ Deroo S, Robert I, Fontaine E, Lambert C, Plesséria JM, Arendt V, et al (2002). HIV-1 subtypes in Luxembourg, 1983-2000. *AIDS*; v. 16, no 18, p. 2461-2467.
- ⁵⁹ Masquelier B, Bhaskaran K, Pillay D, et al (2005). Prevalence of transmitted HIV-1 drug resistance and the role of resistance algorithms: data from seroconverters in the CASCADE collaboration from 1987 to 2003. *JAIDS*; v. 40, no 5, p. 505-511.
- ⁶⁰ Wensing A, van de Vijver D, Angarano G, et al (2005). Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *Journal of Infectious Diseases*; v. 192, p. 958-966.
- ⁶¹ van de Vijver D, Wensing A, Åsjö B, et al (2005). Selective transmission of drug resistance mutations. *Antivir Ther*; v. 10, no 126.
- ⁶² Wensing AMJ, Vercauteren J, Van De Vijver DA et al (2008). Transmission of drug-resistant HIV-1 in Europe remains limited to single classes. *AIDS*; v. 22, no 5, p. 625-635.
- ⁶³ Vercauteren J, Wensing AMJ, Van De Vijver DAMC, Albert J, Balotta C, Hamouda O, et al (2009). Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *J Infect Dis*; v. 200, no 10, p. 1503-1508.

ANNEXE A : SURVOL DU PROGRAMME CANADIEN DE SURVEILLANCE DES SOUCHES ET DE LA RÉSISTANCE AUX MÉDICAMENTS AYANT TRAIT AU VIH

Le Programme canadien de surveillance des souches et de la pharmacorésistance ayant trait au VIH (programme SSR), amorcé en 1998, est géré à partir du Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections (CLMTI) à l'Agence de la santé publique du Canada à Ottawa, en Ontario. Il s'agit d'un effort commun regroupant six provinces au Canada, le CLMTI, et les Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie. Le programme SSR constitue un composant important d'un système national de surveillance améliorée du VIH/SIDA, des rétrovirus en émergence, et d'autres pathogènes à diffusion hématogène transmissibles sexuellement. De plus, le programme a été conçu pour servir de mécanisme intégré pour l'analyse des caractéristiques génétiques du VIH dans la mesure où elles se rapportent à l'épidémiologie du VIH, et pour aborder les problèmes des communautés touchées, des autorités en matière de santé publique, des médecins de premier recours et des chercheurs. Ayant un composant génétique et un composant épidémiologique, son objectif principal est de surveiller et de caractériser la diversité génétique du VIH au Canada.

L'objectif principal du programme, établi dans le cadre d'un atelier axé sur le consensus qui s'est tenu en 1998 à Vancouver, est comme suit :

1) Renforcer la sécurité de la réserve de sang

Afin de s'assurer de la sécurité de la réserve de sang, tous les tests de dépistage du VIH doivent pouvoir détecter, d'une manière fiable, les différentes souches du VIH circulant dans le pays. L'événement à l'origine de cette préoccupation est la découverte du VIH-2 et de souches de VIH-1 du groupe O qui diffèrent considérablement du groupe principal, ce qui a rendu nécessaire de modifier certains tests sérologiques par l'ajout de nouveaux antigènes en vue de garantir la détection. Les services de référence des Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie poursuivent cet objectif par l'évaluation des échantillons ayant des résultats de test atypiques, par la réalisation de procédés d'assurance qualité, et par la surveillance des trousseaux de diagnostic. En s'appuyant sur les connaissances en matière de souches du VIH en circulation, des modifications peuvent être apportées aux tests de dépistage actuels dans le but de s'assurer que les tests décèlent avec précision tous les cas séropositifs.

2) Apporter des renseignements en vue du développement d'un vaccin

La diversité génétique du VIH-1 constitue un défi majeur au développement d'un vaccin. Des renseignements portant sur la distribution des sous-types virologiques peuvent être utilisés pour cibler le développement du vaccin et les essais, étant donné que l'efficacité et l'efficacité de tout vaccin développé serait probablement liées au sous-type visé.

3) Évaluer les marqueurs génétiques de la pharmacorésistance du VIH

Le traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) a considérablement réduit la mortalité et la morbidité chez des personnes atteintes de l'infection au VIH de type 1 (VIH-1). De plus, ce traitement a contribué à la récupération significative de la fonction immunitaire compromise. Cependant, ces avantages risquent d'être neutralisés par l'évolution des formes du virus pharmacorésistantes. Les renseignements fournis par le programme SSR peuvent alimenter l'élaboration des directives sur le traitement à l'échelle de la population pour les régimes thérapeutiques de départ, ainsi que l'élaboration des stratégies de prévention du VIH plus efficaces.

4) Déterminer les taux de transmission du VIH, la pathogénèse et la progression vers des maladies reliées au VIH

Bien que des analyses génétiques soient utilisées pour évaluer la propagation du VIH à l'échelle mondiale, il existe peu de consensus sur l'impact des différences dans les sous-types du VIH et des mutations qui octroient la pharmacorésistance sur les taux de transmission, sur la pathogénie et sur la progression vers des maladies reliées au VIH. Les conséquences de ces observations pour la santé publique, notamment les stratégies de prévention et de traitement, présentent un intérêt particulier.

En date du 31 décembre 2008, les participants au programme SSR sont la Colombie-Britannique, l'Alberta, la Saskatchewan, le Manitoba, l'Ontario et la Nouvelle-Écosse. Les résultats présentés dans le présent rapport se rapportent à des échantillons pour lesquels l'analyse des sous-types de VIH et le géotypage de la pharmacorésistance primaire avaient été réalisés avec succès en date du 31 décembre 2008. Les échantillons et les données épidémiologiques continuent d'arriver à l'Agence de la santé publique du Canada, en provenance des provinces participantes. Les résultats de ces analyses seront présentés dans des rapports futurs.

ANNEXE B: NOTES TECHNIQUES

Collecte et communication des données

Les résultats de ce rapport représentent les personnes qui ont demandé à subir des tests, dont l'état a fait l'objet d'un diagnostic en bonne et due forme et qui ont été déclarées séropositives pour le VIH. En outre, les observations ne concernent que les sujets chez qui l'on a prélevé suffisamment d'échantillons de sérum aux fins de tests diagnostiques pour en envoyer aux Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie (LNVR) et, parmi ces échantillons, le sous-groupe pour lequel l'analyse du sous-groupe et/ou l'épreuve de la pharmacorésistance primaire ont été réalisées par le génotypage. La qualité des échantillons qui sont reçus par les LNVR détermine également la capacité d'obtenir des résultats sur les sous-types et sur la pharmacorésistance. La capacité de générer des résultats précis sur les sous-types et sur la pharmacorésistance est limitée, à un certain degré, par l'intégrité des échantillons reçus par les LNVR. Des tentatives multiples au moyen de diverses méthodes sont faites pour obtenir des résultats de qualité supérieure dans le cas des échantillons qui ne réussissent pas l'analyse initiale. L'obtention des résultats dépendait en grande partie de la qualité de l'échantillon, qui comprend les conditions de stockage et le volume de l'échantillon.

Les données épidémiologiques recueillies dans le cadre du programme SSR contiennent des renseignements figurant sur le *Formulaire de déclaration des cas de VIH et de sida*, ainsi que des données supplémentaires permettant d'interpréter les résultats de laboratoire. Ces données supplémentaires sont le type d'échantillons de laboratoire envoyés, la date du dernier test VIH négatif, l'historique de la séroconversion (s'il y a lieu), l'historique du traitement antirétroviral (s'il y a lieu), et la charge virale au moment du diagnostic.

Des données épidémiologiques entraînent plusieurs limitations. L'une des principales tâches des agents fédéraux de surveillance sur le terrain consiste à faciliter, de concert avec les partenaires provinciaux et territoriaux du domaine de la santé, la collecte de ces données et leur communication rapide à la Division de la surveillance et de l'épidémiologie de l'Agence de la santé publique du Canada.

Hiérarchie des catégories d'exposition

Les cas d'infection par le VIH ont été attribués à une seule catégorie d'exposition selon une hiérarchie préétablie de facteurs de risque. Des rapports intitulés *Le VIH et le sida au Canada: Rapports de surveillance* décrivent en détail cette hiérarchie. Pour en obtenir un exemplaire, veuillez contacter le CLMTI ou visiter la page Web au <http://www.phac-aspc.gc.ca/aids-sida/publication/survreport/2009/dec/index-fra.php>.

Interprétation de la pharmacorésistance

La pharmacorésistance de chaque échantillon est obtenue par l'analyse du génotype et par la recherche des mutations ou des changements génétiques qui engendrent la pharmacorésistance. Plusieurs organisations ont produit des listes des mutations, qui, selon l'interprétation de la preuve, accordent de la résistance aux différentes drogues (p. ex. la base de données du VIH de Stanford University, l'International AIDS Society, l'Agence nationale de recherches sur le SIDA, et l'Institute Rega). De plus, il existe des entités commerciales telles que Monogram Biosciences et Virco qui réalisent des interprétations ainsi que le génotypage intégral. En date de 2009, les LNVR se servent exclusivement de l'outil appelé le « calibrated population Resistance tool » de Stanford pour mesurer le degré de la pharmacorésistance (<http://cpr.stanford.edu/cpr/servlet/CPR>). Cette base de données utilise la liste de l'Organisation mondiale de la Santé intitulé « *List of mutations for surveillance of transmitted drug resistant HIV:2009 update* », dont l'objectif est de présenter une mesure de la transmission de la pharmacorésistance au VIH-1 qui est à la fois simple, non ambiguë et standardisée (Bennett et al). La liste est mise à jour chaque année dans le but de s'assurer que les mutations liées à la résistance aux médicaments qui existent en tant que les polymorphismes au sein de la population ne sont pas dénombrées à tort comme celles qui sont survenues en conséquence de l'exposition à un médicament. Réciproquement, la liste identifie également des mutations qui sont d'une importance clinique limitée, mais qui ne surviennent que dans le contexte d'exposition à un médicament. Un ensemble commun de mutations, tel que défini par Bennett et al, a été appliqué à tous les échantillons antérieurs afin d'arriver à des tendances au fil du temps.

Référence

Bennett DE, Camacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fleury H, Kiuchi M, Heneine W, Kantor R, Jordan MR, Schapiro JM, Vandamme AM, Sandstrom P, Boucher CA, van de Vijver D, Rhee SY, Liu TF, Pillay D, Shafer RW. *Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update* PLoS One. 2009;4(3):e4724. Epub 6 mars 2009.

ANNEXE C : LIMITATIONS DES DONNÉES

Il importe de faire preuve de prudence lorsqu'on interprète les données présentées dans ce rapport, pour les raisons qui suivent :

- › Les données rendent compte de sujets récemment diagnostiqués pour lesquels des échantillons de sérum et les informations épidémiologiques correspondantes ont été fournis à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) en provenance des partenaires provinciaux participant au Programme canadien de surveillance des souches et de la pharmacorésistance ayant trait au VIH (programme SSR). Par conséquent, si des tests sérologiques dans la province ne réussissent pas à déceler une nouvelle variante du VIH, l'échantillon ne sera alors pas envoyé à l'ASPC pour l'analyse.
- › Les données ont été recueillies au moyen de méthodes d'échantillonnage de commodité et, donc, ne comprennent pas tous les cas récemment diagnostiqués dans une population donnée au cours d'une année donnée. De plus, il existe une représentation variable dans la base de données du programme SSR entre les provinces, ce qui empêche la formulation de commentaires au sujet des taux de la pharmacorésistance au VIH à l'échelle nationale. On ne croit pas que le recours à l'échantillonnage de commodité effectué dans chaque province ait entraîné des erreurs systématiques, mais on ne doit pas perdre de vue que les données ne sont pas représentatives de tous les cas récemment diagnostiqués dans la population.
- › Les données du programme SSR n'incluent pas le Québec et peuvent ne pas être représentatives de tous les cas récemment diagnostiqués en Ontario. Ces deux provinces représentent, ensemble, environ deux tiers des cas signalés d'infection par le VIH au Canada. Des travaux sont en cours pour savoir comment inclure des données représentatives de ces provinces. Dans ce rapport, nous présentons une section distincte (section III) contenant les données du programme québécois de tests de pharmacorésistance au VIH qui décrivent la portée des sous-types et de la pharmacorésistance primaire dans cette province.
- › Ce rapport traite seulement de la transmission de la pharmacorésistance (c.-à-d. la résistance constatée chez des sujets qui n'ont jamais reçu de traitement). Pour cette raison, l'analyse a été effectuée sur des échantillons de laboratoire prélevés sur des sujets n'ayant jamais reçu de traitement au moment du test initial pour le VIH. Cependant, l'historique des traitements ne peut pas toujours être retracé. Par exemple, une étude menée en 2004 suggère qu'au moins 5 % des échantillons de laboratoire en provenance de la Colombie-Britannique ont probablement été prélevés chez des sujets qui avaient déjà reçu un traitement.
- › Des données épidémiologiques manquantes ou inconnues demeurent problématiques, notamment quant à l'information sur les tests antérieurs de VIH, la date du premier test VIH positif, l'origine ethnique, le comportement à risque, les CD4 et la charge virale au moment du diagnostic ainsi que des traitements antirétroviraux antérieurs. Pour traiter ce problème, le programme SSR valide les cas avec les provinces participantes, mettant à jour régulièrement les variables déclarées, et retirant les doublons, ainsi que des cas qui ne sont probablement pas des nouveaux diagnostics.
- › L'identification du sous-type est réalisée en séquence à partir du gène *pol*. Des sous-types de A à H ont une séquence *pol* conforme à leur sous-type. C'est probablement vrai pour la plupart des formes recombinantes circulantes. Dans les cas où le laboratoire retrouve un sous-type non identifié, d'autres parties du génome sont analysées pour aider à l'identification de la forme recombinante. Cependant, il reste toujours la possibilité d'une classification erronée, surtout dans le cas des nouvelles formes recombinantes.

- › Des tests sérologiques initiaux (Abbott 3A11-LS^{MC} ou bioMérieux Vironostika HIV-1-LS^{MC}) qui ont été mis au point en vue de détecter les infections récemment acquises se fondent sur des antigènes dérivés du sous-type B; or, il a été démontré que ceux-ci peuvent occasionnellement faire un mauvais diagnostic de nouvelles infections non B, les considérant comme des infections établies. Le test présentement utilisé, le Calypte BED^{MC} est un EIA de capture d'IgG se servant d'un peptide gp41 à sous-types multiples et peut être utilisé pour les études portant sur la population à sous-type B ainsi que la population à sous-type non B. Ce test comporte toujours des limitations, et les examens au sujet de la précision des tests sérologiques pour des infections récentes ont révélé qu'un pourcentage important des personnes atteintes d'infections à VIH établies (y compris le SIDA) aurait pu être classifié erronément comme des personnes récemment infectées par le VIH. Il faudrait faire des efforts pour exclure les personnes atteintes de SIDA ou de décomptes de CD4 inférieurs afin d'augmenter la valeur prédictive.

ANNEXE D: PARTENAIRES PROVINCIAUX DU PROGRAMME SSR

Colombie Britannique

D^r Michael Rekart
D^r Mark Gilbert
B.C. Centre for Disease Control
655, 12^e avenue ouest
Vancouver (Colombie-Britannique) V5Z 4R4

Alberta

D^{re} Marie Louie
Alberta Provincial Laboratory for Public Health (ProvLab)
3030, promenade Hospital
Calgary (Alberta) T2N 4W4

D^r George Zahariadis
Alberta Health and Wellness
TELUS Plaza North Tower, case postale 1360, STN Main
Edmonton (Alberta) T5J 2N3

Saskatchewan

D^{re} Moira McKinnon
Saskatchewan Ministry of Health
3475, rue Albert
Regina (Saskatchewan) S4S 6X6

Jim Putz
Immunologie, Chef d'unité de sérologie
Saskatchewan Disease Control Laboratory
5, promenade Research
Regina (Saskatchewan) S4S 0A4

Manitoba

Debbie Nelson
Manitoba Health
4^e étage – 300, rue Carlton
Winnipeg (Manitoba) R3B 3M9

D^r Paul VanCaseele
Cadham Provincial Laboratory
750, avenue William
Winnipeg (Manitoba) R3C 3Y1

Ontario

D^r Robert Remis
Dalla Lana School of Public Health
University of Toronto
Health Sciences Building, 5^e étage
155, rue College
Toronto (Ontario) M5T 3M7

Carol Swantee
Département du VIH,
Laboratoires de santé publique – Toronto
Agence ontarienne de protection
et de promotion de la santé
81, chemin Resources
Etobicoke (Ontario) M9P 3T1

Nouvelle-Écosse

D^r Todd F. Hatchette
Division of Microbiology
Department of Pathology and Laboratory Medicine
QEII Health Sciences Centre
MacKenzie Building, Suite 315
5788, avenue University
Halifax (Nouvelle-Écosse) B3H 1V8

Devbani Raha
Population Health Assessment and Surveillance
Nova Scotia Department of Health Promotion
and Protection
1601, rue Lower Water, case postale 487
Halifax (Nouvelle-Écosse) B3J 2R7

Terre-Neuve-et-Labrador

D^r Sam Ratnam
Newfoundland Public Health Laboratory
Leonard A. Miller Centre for Health Service
100 rue Forest, case postale 8800
St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador) A1B 3T2

D^{re} Faith Stratton
Newfoundland Department of Health
Disease Control and Epidemiology
West Block, Confederation Bldg, case postale 8700
St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador) A1B 4J6

