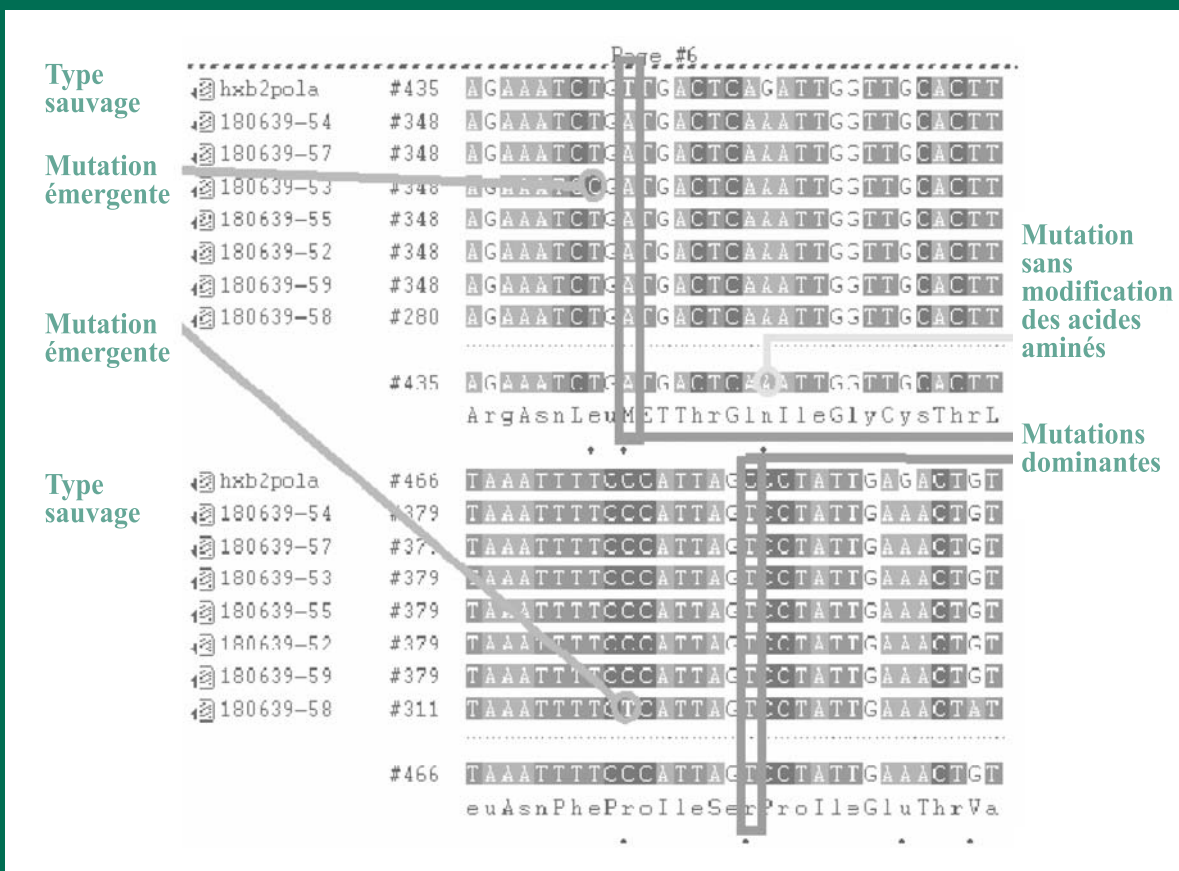




Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

Rapport de surveillance en date du 31 mars 2004



mai 2005

Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

Rapport de surveillance
en date du 31 mars 2004

Mai 2005

Division de la surveillance et de l'évaluation des risques

Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie

Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses

Agence de santé publique du Canada

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 santé publique du Canada

On peut se procurer ce rapport :

Par la poste

Division de la surveillance et de l'évaluation des risques, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Agence de santé publique du Canada, pré Tunney, Indice de l'adresse : 0602B, Ottawa (Ontario) Canada K1A 0K9

Ou en communiquant avec le

Centre national de documentation sur le sida, Association canadienne de santé publique, 1565, avenue Carling, bureau 400, Ottawa (Ontario) Canada K1Z 8R1; tél. : (613) 725-3769, téléc. : (613) 725-9826

Ou par Internet

Il est possible de se procurer *Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada* par voie électronique dans l'une ou l'autre des deux langues officielles via Internet au http://www.phac-aspc.gc.ca/hast-vsmt/public_f.html (sélectionnez les sous-types du VIH et la pharmacorésistance primaire au Canada).

This report is also available in English.

Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses

Division de la surveillance et de l'évaluation des risques tél. : (613) 954-5169

Directeur
Adjointe exécutive

Chris Archibald, MDCM, M.Sc.S., FRCPC
Moheene Soondrum

Section de la surveillance des souches du VIH et de la pharmacorésistance

Chef intérimaire
Analyste de recherche

Gayatri Jayaraman, Ph.D., MPH
Neil Goedhuis, BSc

Agents de surveillance sur le terrain

Colombie-Britannique et Yukon
Alberta et Territoires du Nord-Ouest
Saskatchewan
Manitoba
Ontario

Elsie Wong, M.B.A., BSN
Sabrina Plitt, Ph.D. (contractant)
Sonia Harmen, MAppS, BSc
Michelyn Wood, MSc, BS
Jane Njihia, M.Sc.S., BSc, inf. aut.

Section de la surveillance du VIH/sida

Gestionnaire
Analyste de recherche

Jennifer Geduld, M.Sc.S., BSc
Chris Sheardown, BA

Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie tél. : (613) 957-8060

Directeur
Adjointe exécutive

Paul Sandstrom, Ph.D.
Paula Reinert

Laboratoire national de la génétique du VIH

Chef
Technicienne

James Brooks, MD
Isabelle Joannis, BSc

Laboratoire national des services de référence du VIH

Chef
Technicienne

John Kim, Ph.D.
Laurie Malloch, BSc

Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

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 échantillons de sérum ainsi que les données épidémiologiques non nominatives confidentielles qui permettent la publication de ce rapport. L'annexe 7 fournit une liste de ces contributeurs.

Nous remercions également les Services de publications scientifiques et multimédias pour leur contribution dans l'édition et la production de ce rapport.

Note : Le présent document doit être cité comme la source de toute information qui a été extraite et tirée du rapport.

Suggestion pour citer la source : Agence de santé publique du Canada. *Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada : Rapport de surveillance en date du 31 mars 2004*. Division de la surveillance et de l'évaluation des risques, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Agence de santé publique du Canada, 2005.

Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

Division de la surveillance et de l'évaluation des risques
Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie
Agence de santé publique du Canada
Pré Tunney, I.A. 0602B
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
tél. : (613) 954-5169
téléc. : (613) 946-8695

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

Au nom de la Division de la surveillance et de l'évaluation des risques et des Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie, nous sommes heureux de vous présenter *Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada : Rapport de surveillance en date du 31 mars 2004*. Ce rapport s'insère dans le cadre d'une série annuelle, et présente un examen de la diversité génétique du VIH au Canada.

Nous présentons des données qui sont partagées par les provinces qui participent au programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH. Les agents de surveillance sur le terrain sont responsables de coordonner la collecte des données et la soumission à la Section de la surveillance du VIH/sida et à la Section du Programme des souches et de la pharmacorésistance. La Section de la surveillance des souches du VIH et de la pharmacorésistance est responsable de la gestion et de l'analyse des données ainsi que de la rédaction et de la coordination de la publication de ce rapport. Le Laboratoire national de la génétique du VIH a effectué le génotypage des souches et de la pharmacorésistance primaire. Le laboratoire national des services de référence du VIH détermine le temps estimé de l'infection, en ayant recours à une combinaison de deux trousseaux offertes sur le marché : les essais Organon Technika Vironostika HIV-1-LS^{MC} et Abbott 3A11-LS^{MC}. Ce laboratoire sert également de système sentinelle pour la surveillance de souches inhabituelles de VIH au Canada.

Les constatations d'importance des données de surveillance sont décrites brièvement dans la section intitulée *Survool des résultats*. Cette section sera suivie par une série de tableaux qui font le résumé des souches VIH-1 ainsi que des données de pharmacorésistance primaire. Chacun des tableaux donne des détails explicatifs spécifiques, comme il convient. Les notes techniques, les références, et les sources des données sont présentées dans les annexes.

Une description plus poussée des souches du VIH-1 et de la pharmacorésistance primaire au Canada se trouve dans les rapports *Actualités en épidémiologie VIH/sida* de notre site Web au http://www.phac-aspc.gc.ca/hast-vsmt/public_f.html.

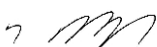
La publication de ce rapport n'aurait pas été possible sans la collaboration des provinces qui participent à notre programme national de surveillance des souches du VIH et de la pharmacorésistance. C'est avec une grande reconnaissance que nous les remercions à l'annexe 7 de leur contribution continue à ce programme de surveillance.

Voici le troisième rapport sur la surveillance des souches du VIH et 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 dans la pharmacorésistance. Nous acceptons et nous apprécions vos commentaires ainsi que vos suggestions.

Veillez agréer, Madame, Monsieur, nos salutations distinguées



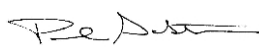
Dr. Gayatri Jayaraman



Dr. Chris Archibald



Dr. James Brooks



Dr. Paul Sandstrom

Table des matières

Survol des résultats 1

TABLEAUX

SECTION I

Sous-types du VIH-1 (1984 – 31 mars 2004) 3

Tableau 1. Nombre et distribution en pourcentage des sous-types du VIH-1 chez des sujets nouvellement diagnostiqués, naïfs de tout traitement (1984 – 31 mars 2004) 4

Tableau 2. Nombre et distribution en pourcentage des sous-types du VIH-1 par année de diagnostic 5

Tableau 3. Nombre et distribution en pourcentage des sous-types du VIH-1 par province 6

Tableau 4. Nombre et distribution en pourcentage des sous-types du VIH-1 selon l'âge au moment du diagnostic pour une infection par le VIH-1 7

Tableau 5. Nombre et distribution en pourcentage des sous-types du VIH-1 selon le sexe 8

Tableau 6. Nombre et distribution en pourcentage des sous-types du VIH-1 selon la catégorie d'exposition 9

Tableau 7. Nombre et distribution en pourcentage des sous-types du VIH-1 selon l'origine ethnique 10

Tableau 8. Nombre et distribution en pourcentage des sous-types du VIH-1 selon une infection par le VIH-1 récemment acquise par rapport à une infection établie 11

Tableau 9. Nombre et distribution en pourcentage des sous-types du VIH-1 selon la pharmacorésistance primaire 12

SECTION II :

Pharmacorésistance primaire du VIH-1 (1996 – 31 mars 2004) 13

Tableau 10. Nombre et distribution en pourcentage de la pharmacorésistance primaire chez des sujets nouvellement diagnostiqués, naïfs de tout traitement (1996 – 31 mars 2004) 14

Tableau 11. Mutations dans la transcriptase inverse et mutations majeures dans la protéase 15

Tableau 12. Nombre et distribution en pourcentage de la pharmacorésistance primaire dans un échantillon selon l'année de diagnostic 17

Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

Tableau 13.	Nombre et distribution en pourcentage de la pharmacorésistance primaire dans l'échantillon selon la province	18
Tableau 14.	Nombre et distribution en pourcentage de la pharmacorésistance primaire dans un échantillon selon l'âge au moment du diagnostic pour une infection par le VIH.	19
Tableau 15.	Nombre et distribution en pourcentage de la pharmacorésistance primaire dans l'échantillon selon le sexe	20
Tableau 16.	Nombre et distribution en pourcentage de la pharmacorésistance primaire dans un échantillon selon la catégorie d'exposition	21
Tableau 17.	Nombre et distribution en pourcentage de la pharmacorésistance primaire dans un échantillon selon l'origine ethnique	22
Tableau 18.	Nombre et distribution en pourcentage de la pharmacorésistance primaire dans un échantillon selon le sous-type du VIH-1	23
Tableau 19.	Nombre et distribution en pourcentage de la pharmacorésistance primaire dans l'échantillon selon une infection récente par opposition à une infection établie du VIH-1	24
Tableau 20.	Résumé des études clés sur la pharmacorésistance chez des sujets nouvellement diagnostiqués, naïfs de tout traitement, au Canada . . .	25
Tableau 21.	Résumé des études clés sur la pharmacorésistance chez des sujets nouvellement diagnostiqués, naïfs de tout traitement, aux États-Unis et en Europe de l'Ouest.	26
ANNEXES		
Annexe 1.	Survol du Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH	28
Annexe 2.	Méthodologie	29
Annexe 3.	Notes techniques	31
Annexe 4.	Limites des données	32
Annexe 5.	Glossaire	34
Annexe 6.	Liste des mutations retenues dans le présent rapport	35
Annexe 7.	Sources des données	37

Survol des résultats

Introduction

Cette section est un résumé des principales constatations qui découlent des données de surveillance et est suivie de deux sections additionnelles. La première section fait la description des sous-types du VIH-1 au Canada en vertu du Programme de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH (le Programme SRM), et décrit brièvement les résultats d'autres études clés menées au Canada, aux États-Unis et en Europe de l'Ouest. La deuxième section fait la description de la pharmacorésistance primaire du VIH-1 au Canada, en vertu du programme SRM, et fait également une brève description des résultats en provenance d'autres études clés dans des pays où des thérapies antirétrovirales très actives sont pratiquées à grande échelle.

Résumé des principales constatations

- Alors que le sous-type B du VIH-1 continue de prédominer, 10,1 % de la population échantillonnée ($n = 2\ 152$) a été infectée avec des sous-types non B. Ces sous-types non B comprennent également diverses formes circulantes recombinantes de VIH-1.
- Des taux sensiblement plus élevés d'infections par le sous-type non B ont été détectées chez des femmes (par rapport à des hommes), chez ceux et celles qui étaient plus âgé(e)s lors du diagnostic initial, chez les Africains et les Antillais ou chez ceux et celles d'origine ethnique mixte (par rapport aux Caucasiens) et chez ceux et celles qui ont déclaré que les relations hétérosexuelles étaient leur principal facteur de risque (par rapport aux relations homosexuelles chez les hommes).
- Il existe une variation géographique dans tout le Canada dans la prévalence des sous-types de VIH-1 non B. Cette variation est liée probablement aux voyages et à la migration à partir des pays où les autres sous-types prédominent.

- La prévalence générale de la pharmacorésistance primaire pour au moins un médicament antirétroviral a été déterminée chez 8,6 % de notre population échantillons composé de 1 738 sujets nouvellement diagnostiqués et qui n'avaient jamais reçu de traitement.
- Une polypharmacorésistance à 2 classes de médicaments antirétroviraux a été déterminée chez 1,3 % de l'échantillon.
- Une pharmacorésistance primaire a été observée chez des femmes et des hommes; chez différents groupes d'âge, chez différentes origines ethniques ainsi que pour différentes catégories d'exposition; pour des infections par les sous-types A, B et C du VIH; pour des infections récentes et établies.

La prévalence de la pharmacorésistance primaire est analogue aux taux observés dans d'autres pays, où des traitements antirétroviraux très actifs sont pratiqués à grande échelle.

Répercussions sur la santé publique

L'efficacité des éventuels vaccins anti-VIH sera probablement spécifique pour une souche donnée du virus. Pour savoir à quel point un vaccin potentiel nous serait utile, il importe donc de connaître les souches présentes au Canada. Étant donné la prédominance du sous-type B au Canada, les vaccins ciblant ce sous-type devraient nous être les plus utiles. Les vaccins ciblant les sous-types non B devraient être le plus utiles là où ces sous-types dominent (en Afrique et en Asie, par exemple), mais ils demeurerait intéressants pour nous, car 10 % des nouveaux cas diagnostiqués ici appartiennent à ces sous-types.

Les analyses de dépistage du VIH doivent détecter de façon fiable chacune des souches en circulation dans le pays. La découverte du VIH-2 et celle de souches fortement divergentes du VIH-1 du groupe O ont illustré cette problématique : les analyses sérologiques ont dû être modifiées par

Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

l'addition de nouveaux antigènes. Afin d'améliorer la détection de souches inhabituelles du VIH, le programme SRM s'est associé aux services de référence des Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie, qui analysent les échantillons présentant des résultats virologiques inhabituels et assurent le contrôle de la qualité et la surveillance des trousse de diagnostic.

L'évaluation de la pharmacorésistance primaire du VIH est un nouveau champ d'étude qui évolue rapidement, et qui pourrait favoriser l'élaboration de programmes de prévention et de soins plus efficaces. Par exemple :

- Connaître la prévalence de la pharmacorésistance primaire au Canada permettrait d'élaborer des recommandations ciblées pour le traitement initial de la maladie (en particulier chez les femmes enceintes et dans la prophylaxie post-exposition);

- La prévalence de la pharmacorésistance chez les patients nouvellement diagnostiqués est fonction de la fréquence de la transmission des souches résistantes du VIH à partir de patients déjà sous traitement, et donne donc des indications sur l'efficacité des programmes de prévention et de conseils aux patients.

Le Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH poursuit son expansion, ce qui permettra d'obtenir des données plus représentatives, qui pourront être exploitées dans le meilleur intérêt de la santé publique.

SECTION I : Sous-types du VIH-1 (1984 – le 31 mars 2004)

Contexte

Depuis les premiers cas signalés de VIH/sida dans le milieu des années 80, le VIH est devenu l'un des plus importants agents infectieux, touchant 40 millions de personnes à la grandeur de la planète. L'élément clé de la pathogénicité du VIH est son hétérogénéité génétique, qui découle de la tendance aux erreurs de la transcriptase inverse, du renouvellement rapide du VIH-1 *in vivo*, de la recombinaison, et des pressions sélectives immunitaires exercées par l'hôte.

La classification initiale du VIH en deux types principaux, le VIH-1 et le VIH-2, se fonde sur la distribution géographique et la source animale de l'infection humaine – le chimpanzé (*Pan troglodytes*) pour le VIH-1 et le mangabé enfumé (*Cercocebus atys*) pour le VIH-2. Un accès étendu à divers échantillons de VIH-1 ainsi que l'avènement de nouveaux outils moléculaires ont mené à la classification du VIH-1 en trois «groupes» vaguement apparentés : M (pour majeur), N (pour nouveau, non M, non O) et O É (de l'anglais *outlier*). La grande majorité des isolats (> 90%) appartiennent au groupe «M». En se fondant sur le séquençage partiel des gènes *gag* et *env* du VIH, les formes génétiques circulantes de ce groupe «M» comprennent neuf «variantes» ou sous-types majeurs (A à D, F à H et J), au moins 4 «sous-variantes» différents, et 13 formes recombinantes circulantes. Cette classification n'est pas exhaustive; de nouvelles souches recombinantes du VIH émergent continuellement, et cette émergence, lorsque combinée avec la migration des populations, constitue un puissant facteur de dissémination du VIH à la grandeur de la planète.

Bien qu'il n'ait pas eu de surveillance systématique sur la diversité génétique des sous-types du VIH au Canada, des études à ce jour sur les populations à haut risque donnent à penser que le sous-type B du VIH-1 est le sous-type le plus courant au pays. Malgré la prédominance du sous-type B du VIH-1, les sous-types non B ont également été signalés au Canada. En raison de l'augmentation des migrations et des voyages internationaux, il est inévitable que diverses souches du VIH continueront de s'introduire dans ce pays. Cependant, on ne sait que peu de chose sur la distribution des sous-types du VIH au Canada, la façon dont celle-ci se modifie avec le temps, ou ses effets sur des groupes à risque particuliers dans différentes régions du pays. Cette information est importante pour évaluer l'utilité des vaccins potentiels dans le contexte canadien ainsi que pour évaluer toute différence sur les susceptibilités particulières aux sous-types relativement aux

médicaments antirétroviraux et dans la pathogénicité des divers sous-types. Dans la même veine, mener une surveillance systématique de la diversité génétique du VIH permettrait de déterminer si les essais actuels approuvés pour le VIH au Canada peuvent détecter toutes les souches circulantes. Cela comprend la capacité de contenir et de gérer l'infection par le VIH par des essais approuvés de charge virale et par le recours à d'autres essais qui déterminent le stade et la progression de la maladie.

Tableaux de données

Cette section met l'accent sur les principales constatations du Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH (le programme SRM) fondées sur des prélèvements faits sur des sujets nouvellement diagnostiqués pour une infection par le VIH entre 1984 et le 31 mars 2004. Digne d'intérêt, ces résultats représentent des personnes qui cherchaient à être testées, qui ont été diagnostiquées adéquatement et dont les résultats ont été positifs pour le VIH. De plus, les résultats comprennent uniquement ces sujets pour lesquels suffisamment de sérum, prélevé à des fins de test de diagnostic, était fourni pour être envoyé à l'Agence de santé publique du Canada et, de ces échantillons, le sous-ensemble pour lequel l'amplification par RT-PCR et le séquençage en vue de déterminer des mutations associées à la pharmacorésistance se sont avérés un succès (l'annexe 4 indique les limites supplémentaires des données). Un total de 2 937 échantillons de sérum, prélevés sur des sujets qui ont été nouvellement diagnostiqués entre 1984 et le 31 mars 2004 et les données épidémiologiques correspondantes non nominatives ont été reçues par l'Agence de santé publique du Canada en provenance de la Colombie-Britannique, de l'Alberta, de la Saskatchewan, du Manitoba, de l'Ontario, de Terre-Neuve et de la Nouvelle-Écosse pour l'analyse des sous-types du VIH-1. Des discussions sont en cours pour étendre le Programme SRM aux autres provinces et aux territoires. L'ARN viral a été amplifié avec succès pour 2 152 (73,2 %) des échantillons de sérum. Ce niveau de succès relativement à l'amplification du virus des prélèvements de sérum s'élèvera probablement davantage en améliorant la qualité de l'échantillon et en identifiant et en utilisant diverses combinaisons d'amorce pour l'amplification par RT-PCR. (l'annexe 2 décrit en détail les méthodes expérimentales utilisées pour désigner les sous-types.)

Tableau 1 : Nombre et distribution en pourcentage des sous-types du VIH-1 chez des sujets nouvellement diagnostiqués, naïfs de tout traitement (1984 – 31 mars 2004)

Sous-type du VIH-1	Fréquence(n)	Pourcentage
K/AG	1	0.05
K/AE	1	0.05
K	1	0.05
G	1	0.05
F	1	0.05
D	6	0.3
C	124	5.6
BD	4	0.2
BC	1	0.05
B/AG	1	0.05
B	1934	89.9
AG	19	0.9
AE ¹	19	0.9
AD	12	0.6
AC	1	0.05
AB	2	0.09
A	24	1.1
Total	2152	100

¹ La forme circulante recombinante (CRF) AE est désignée également sous le nom de sous-type E.

Le tableau 1 montre la distribution des sous-types du VIH-1 dans notre échantillon. Digne d'intérêt, entre juillet 1998 et décembre 2000, la région C2-V5 (233 acides aminés) de la protéine d'enveloppe a été utilisée pour évaluer le sous-type du VIH. Depuis ce temps, l'analyse de la séquence du gène *pol* (la protéase entière et les 253 premiers acides aminés de la transcriptase inverse) a été utilisée pour l'analyse des sous-types. Alors que la plupart des échantillons (89,9 %) sont des VIH-1 de sous-type B, d'autres sous-types ainsi que des souches recombinantes circulantes du VIH ont été déterminées. En ordre décroissant de prévalence, celles-ci comprennent le sous-type C (5,6%), A (1,1 %), AE et AG (0,9 % chacun), D (0,3 %), BD (0,2 %), AB (0,09 %), et AC, B/AG, BC, F, G, K, K/AE, K/AG (0,05 % chacun).

Alors que des études actuelles sur les populations à risque élevé laissent croire également à la prédominance du VIH de sous-type B au Canada, le sous-type A a été signalé au Canada en 1995 (M. Montpetit *AIDS Res Hum Retroviruses*, vol. 11, n° 11, 1995 p. 1421-1422). La grande majorité des cas de séroconversions de la cohorte POLARIS (y compris les hommes qui ont eu des relations sexuelles avec d'autres hommes [HRSH]) en Ontario sont de sous-type B (Paul Sandstrom, co-chercheur, cohorte POLARIS, Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie). Le British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS a déterminé les sous-types A, C et D chez au moins 4 % des sujets liés aux études de cohortes et au B.C. HIV drug treatment program (C. Alexander et coll., 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, février 2000, n° 174). Toutes les séquences du VIH-1 analysées chez les utilisateurs de drogues injectables (n = 17) et HRSH (n = 5) qui résident à Montréal étaient de sous-type B (L. Bernier et coll., 8^e Conférence canadienne de recherche sur le VIH/sida, Vancouver, C.-B., mai 1999, n° 104).

Tableau 2 : Nombre et distribution (en pourcentage) des sous-types du VIH-1 par année de diagnostic

	Sous-types du VIH								Total
	B ¹	C ²	A ³	AE ⁴	AG	AD ⁵	D	Autres ⁶	
Année du diagnostic	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1995	60 (95.2)	1 (1.6)	2 (3.2)	0	0	0	0	0	63 (100)
1996	83 (83)	13 (13)	3 (3)	0	0	0	0	1 (1)	100 (100)
1997	101 (91)	2 (1.8)	7 (6.3)	1 (0.9)	0	0	0	0	111 (100)
1998	156 (91.8)	10 (5.9)	2 (1.2)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	170 (100)
1999	348 (91.6)	21 (5.5)	4 (1.1)	3 (0.8)	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	380 (100)
2000	417 (94.6)	13 (2.9)	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.7)	4 (0.9)	0	1 (0.2)	441 (100)
2001	325 (95.6)	10 (2.9)	0	0	1 (0.3)	0	0	4 (1.2)	340 (100)
2002	135 (84.4)	11 (6.9)	0	6 (3.8)	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.6)	160 (100)
2003	143 (74.5)	25 (13)	3 (1.6)	6 (3.1)	8 (4.2)	3 (1.6)	1 (0.5)	3 (1.6)	192 (100)
Janvier-mars 2004	67 (75.3)	13 (14.6)	0	2 (2.2)	4 (4.5)	0	0	3 (3.4)	89 (100)
Total, n (%)	1835 (89.7)	119 (5.8)	23 (1.1)	19 (0.9)	19 (0.9)	11 (0.5)	6 (0.3)	14 (0.7)	2046 (100)

¹ L'année du diagnostic était inconnue pour 99 sujets porteurs du VIH-1 de sous-type B.

² L'année du diagnostic était inconnue pour cinq sujets porteurs du VIH-1 de sous-type C.

³ L'année du diagnostic était inconnue pour un sujet porteur du VIH-1 de sous-type A.

⁴ La forme circulante recombinante (CRF) AE est désignée également sous le nom de sous-type E du VIH-1.

⁵ L'année du diagnostic était inconnue pour un sujet porteur d'une CRF AD.

⁶ La catégorie «autres» fait référence aux sous-types et aux CRF suivants du VIH-1 : BD, AB, AC, B/AG, BC, F, G, K, K/AE, et K/AG.

Le tableau 2 montre le nombre et la distribution des sous-types du VIH-1 par année de diagnostic pour une infection par le VIH. Les résultats laissent croire à une augmentation dans la prévalence de sous-types non B du VIH-1 de 4,8 %

Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

Tableau 3 : Nombre et distribution (en pourcentage) des sous-types du VIH-1 par province

Province	Sous-type du VIH-1								Total n (%)
	B n (%)	C n (%)	A n (%)	AE ¹ n (%)	AG n (%)	AD n (%)	D n (%)	Autres ² n (%)	
Colombie-Britannique	924 (94.8)	32 (3.3)	11 (1.1)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	4 (0.4)	975 (100)
Alberta	396 (92.5)	18 (4.2)	0	5 (1.2)	2 (0.5)	0	3 (0.7)	4 (0.9)	428 (100)
Saskatchewan	214 (79.3)	42 (15.6)	5 (1.9)	5 (1.9)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	270 (100)
Manitoba	257 (85.7)	17 (5.7)	5 (1.7)	3 (1.0)	4 (1.3)	11 (3.7)	3 (1.0)	0	300 (100)
Ontario	99 (74.4)	13 (9.8)	3 (2.3)	3 (2.3)	10 (7.5)	0	0	5 (3.8)	133 (100)
Nouvelle-Écosse	2 (50)	2 (50)	0	0	0	0	0	0	4 (100)
Terre-Neuve	42 (100)	0	0	0	0	0	0	0	42 (100)
Total, n (%)	1934 (89.9)	124 (5.8)	24 (1.1)	19 (0.9)	19 (0.9)	12 (0.6)	6 (0.3)	14 (0.7)	2152 (100)

¹ La forme circulante recombinante (CRF) AE est désignée également sous le nom de sous-type E du VIH-1.

² La catégorie «autres» fait référence aux sous-types et aux CRF suivants du VIH-1 : BD, AB, AC, B/AG, BC, F, G, K, K/AE, et K/AG.

Le tableau 3 présente le nombre et la distribution en pourcentage des sous-types du VIH-1 selon la province où s'est fait le diagnostic. Les données indiquent la variation géographique dans la distribution des sous-types non B du VIH-1. Tous les 42 échantillons de Terre-Neuve ont été désignés comme de sous-types B, et 5,2 %, 7,5 %, 20,7 %, 14,3 % et 25,6 % des échantillons analysés de la Colombie-Britannique, de l'Alberta, de la Saskatchewan, du Manitoba et de l'Ontario, respectivement, étaient des sous-types non B du VIH-1. Cependant, les tailles de l'échantillon peuvent ne pas représenter la population totale diagnostiquée dans chacune des provinces mentionnées. De plus, la province de Québec, où l'on signale une prévalence élevée d'infection par le VIH, n'est pas présentée ici; de ce fait, la prudence est de mise quant à toute interprétation de ces résultats.

Tableau 4 : Nombre et distribution (en pourcentage) des sous-types du VIH-1 selon l'âge au moment du diagnostic pour une infection par le VIH-1

	Sous-type du VIH-1								Total
	B ¹	C ²	A ³	AE ⁴	AG	AD ⁵	D	Autres ⁶	
Âge (années)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
< 15	7 (53.8)	3 (23.1)	2 (15.4)	0	0	0	1 (7.7)	0	13 (100)
15-19	134 (91.8)	7 (4.8)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	146 (100)
20-29	269 (85.4)	29 (9.2)	7 (2.2)	2 (0.6)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	315 (100)
30-39	684 (88.5)	56 (7.2)	4 (0.5)	12 (1.6)	10 (1.3)	0	2 (0.3)	5 (0.6)	773 (100)
40-49	468 (93)	15 (3.0)	6 (1.2)	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (1.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	503 (100)
50-59	152 (89.9)	7 (4.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	3 (1.8)	0	2 (1.2)	169 (100)
60	59 (92.2)	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)	2 (3.1)	0	1 (1.6)	64 (100)
Total	1773 (89.4)	118 (6.0)	23 (1.2)	19 (1.0)	19 (1.0)	11 (0.6)	6 (0.3)	14 (0.7)	1983 (100)

¹ L'âge au diagnostic était inconnu pour 161 sujets porteurs du sous-type B du VIH-1

² L'âge au diagnostic était inconnu pour six sujets porteurs du sous-type C du VIH-1

³ L'âge au diagnostic était inconnu pour un sujet porteur du sous-type A du VIH-1

⁴ La forme circulante recombinante (CRF) AE est désignée également sous le nom de sous-type E du VIH-1.

⁵ L'âge au diagnostic était inconnu pour un sujet porteur d'une CRF AD.

⁶ La catégorie «autres» fait référence aux sous-types et aux CRF suivants du VIH-1 : BD, AB, AC, B/AG, BC, F, G, K, K/AE, et K/AG

Le tableau 4 montre le nombre et la distribution des sous-types du VIH-1 selon l'âge au moment du diagnostic. Bien que les tailles de l'échantillon pour certaines catégories d'âge soient petites et qu'elles ne représentent pas tous les cas nouvellement diagnostiqués d'infection par le VIH au Canada, les résultats ont permis de déterminer des sous-types non B du VIH-1 dans tous les groupes d'âge.

Tableau 5 : Nombre et distribution (en pourcentage) des sous-types du VIH-1 selon le sexe

	Sous-type du VIH								Total
	B ¹	C ²	A ³	AE ⁴	AG	AD ⁵	D	Autres ⁶	
Sexe	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Homme	1428 (92.4)	68 (4.4)	12 (0.8)	11 (0.7)	8 (0.5)	6 (0.4)	2 (0.1)	10 (0.6)	1545 (100)
Femme	406 (81)	52 (10.4)	11 (2.2)	8 (1.6)	11 (2.2)	5 (1.0)	4 (0.8)	4 (0.4)	501 (100)
Total	1834 (89.6)	120 (5.9)	23 (1.1)	19 (0.9)	19 (0.9)	11 (0.5)	6 (0.3)	14 (0.7)	2046 (100)

¹ Le sexe était inconnu pour 100 sujets porteurs du sous-type B du VIH-1.

² Le sexe était inconnu pour quatre sujets porteurs du sous-type C du VIH-1.

³ Le sexe était inconnu pour un sujet porteur du sous-type A du VIH-1.

⁴ La forme circulante recombinante (CRF) AE est également désignée sous le nom de sous-type E du VIH-1.

⁵ Le sexe était inconnu pour un sujet porteur d'une forme CRF AD.

⁶ La catégorie «autres» fait référence aux sous-types et aux CRF suivants : BD, AB, AC, B/AG, BC, F, G, K, K/AE, et K/AG.

Le tableau 5 permet de déterminer le nombre et la distribution en pourcentage des sous-types du VIH-1 selon le sexe. Bien que les données ne soient pas représentatives de tous les cas nouvellement diagnostiqués d'infection par le VIH, les résultats montrent que la prévalence des sous-types non B peut être plus élevée chez les femmes que chez les hommes (19 % contre 7,6 %, respectivement). Un taux plus élevé de femmes ont comme catégorie d'exposition principale des contacts hétérosexuels, et cette catégorie d'exposition est associée à un taux plus élevé de sous-types non B du VIH. (Tableau 6).

Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

Tableau 6 : Nombre et distribution (en pourcentage) des sous-types du VIH-1 selon la catégorie d'exposition

	Catégorie d'exposition								Total
	B ¹	C ²	A	AE ³	AG	AD ⁴	D	Autres ⁵	
Catégorie d'exposition	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HRSH ⁶	578 (97.6)	6 (1.0)	3 (0.5)	0	0	0	0	5 (0.8)	592 (100)
HRSH/ UDI ⁷	67 (93.1)	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0	72 (100)
IDU	572 (97.3)	9 (1.5)	2 (0.3)	2 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	588 (100)
Sang/produits du sang									
a) receveur de sang	6 (75)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (12.5)	8 (100)
b) receveur de facteur de coagulation	4 (66.7)	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	6 (100)
Contact hétérosexuel/région endémique									
a) originaire d'un pays de modèle II	15 (17.8)	46 (54.8)	1 (1.2)	6 (7.1)	9 (10.7)	0	3 (3.6)	4 (4.8)	84 (100)
b) contact sexuel avec personne à risque	278 (86.6)	22 (6.9)	5 (1.6)	7 (2.2)	3 (0.9)	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	321 (100)
Exposition professionnelle	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)
RNI - HÉT ⁸	132 (78.1)	20 (11.8)	6 (3.6)	1 (0.6)	4 (2.4)	5 (3.0)	0	1 (0.6)	169 (100)
Autre	1 (50)	0	1 (50)	0	0	0	0	0	2 (100)
RNI ⁹	134 (89.3)	8 (5.3)	4 (2.7)	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	150 (100)
Périnatale	1 (50)	0	1 (50)	0	0	0	0	0	2 (100)
Total	1789 (89.7)	116 (5.8)	24 (1.2)	17 (0.9)	17 (0.9)	12 (0.6)	5 (0.3)	14 (0.7)	1994 (100)

¹ L'exposition à risque était inconnue pour 145 sujets porteurs du sous-type B du VIH-1.

² L'exposition à risque était inconnue pour huit sujets porteurs du sous-type C du VIH-1.

³ La forme circulante recombinante (CRF) AE est également désignée sous le nom de sous-type E du VIH-1. L'exposition à risque était inconnue pour deux sujets porteurs d'une CRF AE.

⁴ L'exposition à risque était inconnue pour un sujet porteur du sous-type D du VIH-1.

⁵ La catégorie «autres» fait référence aux sous-types et aux CRF suivants du VIH-1 : BD, AB, AC, B/AG, BC, F, G, K, K/AE, et K/AG.

⁶ HRSH = hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes.

⁷ UDI = utilisation de drogues injectables.

⁸ RIN – HÉT fait référence au risque non précisé lié à une exposition hétérosexuelle.

⁹ RIN – fait référence aux expositions à risque non précisées, c.-à-d. lorsque aucune exposition à risque n'a été précisée

Le tableau 6 montre le nombre et la distribution en pourcentage des sous-types du VIH-1 selon la catégorie d'exposition. Bien que les tailles des échantillons dans certaines catégories d'exposition à risque soient peu importantes et que les données ne soient pas représentatives des cas nouvellement diagnostiqués d'infection par le VIH au Canada, les résultats laissent croire qu'un taux plus élevé de sujets infectés par un contact hétérosexuel (particulièrement chez des sujets en provenance d'autres pays ou les souches non B du VIH-1 prédominant) étaient porteurs des sous-types non B du VIH-1, en comparaison avec des hommes qui sont infectés lors de relations sexuelles avec d'autres hommes ou lors de l'utilisation de drogue injectable.

Tableau 7 : Nombre et distribution (en pourcentage) des sous-types du VIH-1 selon l'origine ethnique

	Sous-type du VIH-1								Total
	B ¹	C ²	A ³	AE ⁴	AG ⁵	AD ⁶	D	Autres ⁷	
Origine ethnique	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blanc	1075 (95.9)	22 (2.0)	7 (0.6)	7 (0.6)	4 (0.4)	2 (0.2)	0	4 (0.4)	1121 (100)
Noir	44 (28.4)	72 (46.5)	9 (5.8)	6 (3.9)	12 (7.7)	1 (0.6)	5 (3.2)	6 (3.9)	155 (100)
Autochtone									
Premières nations	264 (96)	7 (2.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	275 (100)
Métis	48 (94.1)	1 (2.0)	0	2 (3.9)	0	0	0	0	51 (100)
Inuit	3 (100)	0	0	0	0	0	0	0	3 (100)
Non précisé	101 (90.2)	3 (2.7)	2 (1.8)	0	0	5 (4.5)	1 (0.9)	0	112 (100)
Asiatique	45 (88.2)	2 (3.9)	2 (3.9)	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.0)	51 (100)
Asiatique (Sud-Est)	24 (80)	5 (16.7)	0	1 (3.3)	0	0	0	0	30 (100)
Latino-Américain	34 (94.4)	0	0	0	0	0	0	2 (5.6)	36 (100)
Autre (mixte)	10 (90.9)	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	11 (100)
Total	1648 (89.3)	113 (6.1)	21 (1.1)	18 (1.0)	16 (0.9)	9 (0.5)	6 (0.3)	14 (0.8)	1845 (100)

¹ On ne connaissait pas l'origine ethnique de 286 sujets porteurs du sous-type B du VIH-1.

² On ne connaissait pas l'origine ethnique de 11 sujets porteurs du sous-type C du VIH-1.

³ On ne connaissait pas l'origine ethnique de trois sujets porteurs du sous-type A du VIH-1.

⁴ La forme circulante recombinante (CRF) AE est également désignée sous le nom de sous-type E du VIH-1. On ne connaissait pas l'origine ethnique d'un sujet porteur d'une CRF AE.

⁵ On ne connaissait pas l'origine ethnique de trois sujets porteurs d'une CRF AG.

⁶ On ne connaissait pas l'origine ethnique de trois sujets porteurs d'une CRF AD.

⁷ La catégorie « autres » fait référence aux sous-types et aux CRF suivants : BD, AB, AC, B/AG, BC, F, G, K, K/AE, et K/AG.

Le tableau 7 met l'accent sur le nombre et la distribution en pourcentage des sous-types du VIH-1 selon l'origine ethnique. Bien que les tailles des échantillons chez certains groupes ethniques soient peu importantes et que les données ne soient pas représentatives de tous les cas nouvellement diagnostiqués d'infection par le VIH, les résultats laissent croire la possibilité d'un taux d'infection plus élevé des sous-types non B du VIH-1 chez les personnes d'origine africaine/antillaise (71,6 %), d'Asiatiques (11,8 %), et d'Asiatiques du Sud-Est (20 %), en comparaison avec la population caucasienne (4, %). Ces résultats peuvent être attribués aux voyages et à une migration à partir de pays où prédominent les souches non B du VIH-1.

Tableau 9 : Nombre et distribution (en pourcentage) des sous-types du VIH-1 selon la pharmacorésistance primaire

	Sous-type du VIH-1								Total
	B ¹	C ²	A ³	AE ⁴	AG	AD	D ⁵	Autres ⁶	
Mutations associées à la pharmacorésistance ⁷	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Type sauvage/mutations mineures ⁸	1414 (89.2)	101 (6.4)	11 (0.7)	17 (1.1)	18 (1.1)	9 (0.6)	5 (0.3)	11 (0.7)	1586 (100)
INTI ⁹	67 (95.7)	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	70 (100)
INNTI ¹⁰	21 (91.3)	0	0	0	0	2 (8.7)	0	0	23 (100)
Inhibiteurs de la protéase	32 (94.1)	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.9)	0	0	34 (100)
PPR ¹¹	22 (95.7)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	23 (100)
Total	1556 (89.6)	104 (6.0)	11 (0.6)	17 (1.0)	19 (1.1)	12 (0.7)	5 (0.3)	12 (0.7)	1736 (100)

¹ Les résultats de l'essai de pharmacorésistance primaire n'étaient pas disponibles pour 378 sujets porteurs du sous-type B du VIH-1.

² Les résultats de pharmacorésistance primaire n'étaient pas disponibles pour 20 sujets porteurs du sous-type C du VIH-1.

³ Les résultats de pharmacorésistance primaire n'étaient pas disponibles pour 13 sujets porteurs du sous-type A du VIH-1.

⁴ La forme circulante recombinante (CRF) AE est également désignée sous le nom de sous-type E du VIH-1. Les résultats de pharmacorésistance primaire n'étaient pas disponibles pour deux sujets porteurs de la forme CRF AE.

⁵ Les résultats de pharmacorésistance primaire n'étaient pas disponibles pour un sujet porteur du sous-type D du VIH-1.

⁶ La catégorie «autres» fait référence aux sous-types et aux CRF suivants du VIH-1 : BD, AB, AC, B/AG, BC, F, G, K, K/AE, et K/AG. Les résultats de pharmacorésistance primaire n'étaient pas disponibles pour deux sujets dans cette catégorie.

⁷ L'essai de pharmacorésistance a débuté en 2001 et a été effectué sur des échantillons en grande partie en provenance de sujets diagnostiqués 1999.

⁸ Le virus est dit de type sauvage lorsque aucune mutation majeure associée à une pharmacorésistance n'a été déterminée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance.

⁹ INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

¹⁰ INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

¹¹ PPR = polypharmacorésistance; comprend les mutations du VIH-1 qui sont associées à une résistance à deux des trois classes de médicaments antirétroviraux (INTI, INNTI, ou inhibiteurs de la protéase)

Le tableau 9 présente le nombre et la distribution de la pharmacorésistance primaire chez les sous-types du VIH-1. En raison du fait que le génotypage de la pharmacorésistance a débuté en 1999, presque une année après le début de l'essai du sous-type, ce ne sont pas tous les échantillons sous-typés qui ont été testés pour la pharmacorésistance. Cela laisse entendre que les échantillons reçus avant le début d'un essai pour la pharmacorésistance n'ont pas encore été testés pour la pharmacorésistance. De plus, les données ne sont pas représentatives de tous les cas nouvellement diagnostiqués d'infection par le VIH-1. Les résultats, cependant, montre qu'une polypharmacorésistance a été déterminée chez un sujet porteur du sous-type C du VIH-1. Une résistance à classe unique contre les INTI, les INNTI ou les inhibiteurs de protéase (IP) a également été déterminée pour le sous-type C du VIH-1 et les sous-types recombinants AG, BC, et AG du VIH-1.

SECTION II : Pharmacorésistance primaire du VIH-1 (1996 – 31 mars 2004)

Contexte

L'on cite souvent la pharmacorésistance comme un facteur responsable d'un échec de traitement. La pharmacorésistance qui est associée aux sujets qui suivent déjà un traitement et qui est décrite dans un contexte d'échec de traitement est désignée sous le nom de pharmacorésistance «secondaire». Un phénomène qui a reçu une attention considérable récemment est la transmission du VIH-1 pharmacorésistant. Ce type de pharmacorésistance, que l'on nomme également pharmacorésistance «primaire», a été signalée chez des sujets qui n'avaient reçu aucun traitement antérieur contre une infection par le VIH, et de ce fait, l'on présume que ces sujets ont été infectés par un VIH pharmacorésistant. Un glossaire des termes employés dans ce rapport est présenté à l'annexe 5. La pharmacorésistance primaire devient de plus en plus répandue dans la plupart des pays où la thérapie antirétrovirale est utilisée. Il se peut que les personnes infectées avec des variantes pharmacorésistantes du VIH courent un risque accru d'échec médicamenteux, malgré le fait qu'ils n'aient jamais été traités auparavant. Cependant, la prévalence de la pharmacorésistance primaire et la variation de cette prévalence avec le temps, la région géographique et le groupe de population à risque ne sont pas bien compris.

Tableaux des données

Cette section met l'accent sur les principales constatations liées au nombre et à la distribution de la pharmacorésistance primaire à partir d'échantillons soumis au Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH (le programme SRM), qui repose sur des cas nouvellement diagnostiqués entre 1996 et le 31 mars 2004. À noter que ces résultats représentent des sujets qui cherchaient à subir un test, qui ont été diagnostiqués adéquatement, et dont le test au VIH s'est avéré positif. De plus, les résultats comprennent uniquement ces sujets chez qui suffisamment de sérum, prélevé à des fins de tests

de diagnostic, était fourni pour être envoyé à l'Agence de santé publique du Canada en vue d'un génotypage et, de ces échantillons, le sous-ensemble pour lequel l'amplification par RT-PCR et le séquençage en vue de déterminer des mutations associées à la pharmacorésistance se sont avérés un succès. (voir l'annexe 4 pour des limites supplémentaires des données)

En date du 31 mars 2004, 2 272 échantillons de sérum prélevés de sujets qui ont été nouvellement diagnostiqués depuis 1996 et le 31 mars 2004 ainsi que leurs données épidémiologiques correspondantes non nominatives ont été reçus en provenance de la Colombie-Britannique, de l'Alberta, de la Saskatchewan, du Manitoba, de l'Ontario et de la Nouvelle-Écosse pour la pharmacorésistance. Des discussions sont également en cours pour prolonger le programme aux autres provinces et aux territoires. Bien que le but du programme SRM soit de recueillir des échantillons de sérums prélevés sur des cas nouvellement diagnostiqués, les données présentées dans ce rapport sont le résultat de méthodes d'échantillonnage de commodité et peuvent ne pas être représentatives. L'ARN viral a été amplifié avec succès pour 1 738 échantillons (76,5 %) de sérum. Ce niveau de succès quant à l'amplification du virus à partir des échantillons de sérum augmentera probablement en améliorant la qualité de l'échantillon et en déterminant et utilisant diverses combinaisons d'amorces pour l'amplification par RT-PCR. L'annexe 2 décrit brièvement les méthodes expérimentales utilisées pour le génotypage de la pharmacorésistance.

Pour ce rapport, les mutations d'importance déterminées dans le gène de la protéase ainsi que les mutations déterminées dans les gènes de la transcriptase inverse du VIH ont été définies par des listes consensuelles rapportées par le International AIDS Society - USA Drug Resistance Mutations Group, *Topics in Medicine*, mai/juin 2003, vol. 11, n° 3, p. 92-96. L'annexe 6 donne une liste exhaustive des mutations associées à la résistance clinique.

Tableau 10 : Nombre et distribution en pourcentage de la pharmacorésistance primaire chez des sujets nouvellement diagnostiqués, naïfs de tout traitement (1996 – 31 mars 2004)

Pharmacorésistance primaire	Fréquence (n)	Pourcentage
Type sauvage/mutations mineures ¹	1587	91.4
INTI ²	71	4.1
INNTI ³	23	1.3
IP ⁴	34	1.9
INTI/INNTI	13	0.6
IP/INTI	4	0.3
IP/INNTI	3	0.2
IP/INTI/INNTI	3	0.2
Total	1738	100

¹ Le type sauvage indique qu'aucune mutation majeure associée à la pharmacorésistance n'a été déterminée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance

² INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

³ INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

⁴ IP = inhibiteur de la protéase

Le tableau 10 présente le nombre et le pourcentage de distribution de la pharmacorésistance primaire parmi un échantillon de sujets qui ont été nouvellement diagnostiqués entre 1996 et le 31 mars 2004, dans des territoires de compétence participant au programme SRM. Les mutations majeures étaient présentes dans 8,6 % de la population échantillonnée composée de 1 738 sujets nouvellement diagnostiqués, naïfs de tout traitement. À noter qu'en raison du fait que ces sujets n'ont suivi aucun traitement antérieurement, il est probable qu'ils aient été infectés avec une souche pharmacorésistante du VIH-1. Les mutations associées aux INTI et aux INNTI, et les mutations majeures associées aux IP ont été déterminées chez 71 (4,1 %), 23 (1,2%), et 34 (1,9 %) des sujets de la population échantillonnée, respectivement. De l'échantillon, 23 (1,3 %) étaient infectés par un VIH-1 polypharmacorésistant, présentant des mutations majeures pour 2 classes de médicaments antirétroviraux. La résistance aux IP nécessite habituellement une accumulation de mutations majeures pour une résistance à tous les membres de cette classe de médicaments antirétroviraux. Ce n'est pas le cas, cependant, pour les INNTI où une seule mutation peut entraîner une résistance à la catégorie entière des médicaments.

Tableau 11 : Mutations dans la transcriptase inverse et dans les mutations majeures dans la protéase

Médicament antirétroviral	Nombre de sujets (%)*	Mutations Majeures ¹
INTI ² , total	71 (100)	
	46	M41L ³
	1	K65R
	2	D67N
	4	T69D
	1	K70R
	3	M184V
	19	L210W
	1	T215Y
	36	T215C/D/E/S ⁴
	1	K219Q
INNTI ⁵ , total	23 (100)	
	1	L100I
	11	K103N
	1	V106A
	5	V108I
	2	Y181C
	1	Y181I
	3	G190A
	1	M230L
IP ⁶ , Total	34 (100)	
	3	D30N
	10	M46I
	7	M46L
	1	G48V
	2	I50V
	2	V82F
	11	L90M

* Ne comprend pas les sujets avec des mutations associées à une résistance à >1 classe de médicament (n = 23). Cependant, certains sujets avaient >1 mutations associées à une résistance pour toute classe de médicament donnée.

¹ Le type sauvage indique qu'aucune mutation majeure associée à la pharmacorésistance n'a été déterminée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance. L'année du diagnostic était inconnue pour 54 sujets infectés par le virus de type sauvage ou par le VIH-1 présentant une mutation mineure.

² INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. L'année du diagnostic était inconnue pour un sujet infecté par le VIH-1 présentant une mutation majeure sur un INTI.

³ INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. L'année du diagnostic était inconnue pour un sujet infecté par le VIH-1 présentant une mutation majeure sur un INNTI.

⁴ IP = inhibiteur de la protéase.

⁵ PPR = polypharmacorésistance; comprend les mutations du VIH-1 qui sont associées à une résistance à deux des trois classes des médicaments antirétroviraux (INTI, INNTI, et IP). L'année du diagnostic était inconnue pour deux sujets porteurs d'un VIH-1 polypharmacorésistant.

Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

La résistance aux IP nécessite habituellement une accumulation de mutations majeures pour une résistance à tous les membres de cette classe de médicaments antirétroviraux. Ce n'est pas le cas, cependant, pour les INNTI où une seule mutation peut entraîner une résistance à la catégorie entière des médicaments.

Le tableau 11 présente les mutations sur le gène de la transcriptase inverse et les mutations majeures sur les gènes de la protéase du VIH-1 qui sont associées à la résistance aux INTI, aux INNTI et au IP. Des 71 sujets infectés par un VIH avec des mutations associées à la résistance aux INTI, la majorité (46, 64,7 p. 100) étaient porteurs d'un virus avec une mutation M41L sur la transcriptase inverse associée à une sensibilité réduite à la zidovudine et à la stavudine. La mutation M41L désigne le remplacement de l'acide aminé méthionine (M) par la leucine (L) à la position 41 de l'enzyme transcriptase inverse. Un total de 23 sujets étaient porteurs d'un virus résistant aux INNTI. De ces sujets, la majorité (11, 47,8 p. 100) étaient porteurs du virus avec une mutation K103N associée à une sensibilité réduite à la delavirdine, à l'efavirenz, et au nelfinavir. K103N désigne le remplacement de l'acide aminé lysine (K) par des asparagines (N) à la position 103 de l'enzyme de la transcriptase inverse. Des 15 sujets avec des mutations majeures associées à la résistance au IP, la majorité (11, 73,3 p. 100) étaient porteurs d'un virus avec une mutation L90M associée à une résistance au nelfinavir et au saquinavir. L90M désigne le remplacement de la leucine (L) avec la méthionine (M) à la position 90 de l'enzyme protéase.

L'annexe 6 contient une liste des mutations associées à la résistance aux médicaments qui ont été utilisées pour la production de ce rapport.

Tableau 12 : Nombre et distribution (en pourcentage) d'une pharmacorésistance primaire dans un échantillon selon l'année du diagnostic

	Pharmacorésistance primaire					Total
	Type sauvage/mutations mineures ¹	INTI ²	INNTI ³	IP ⁴	PPR ⁵	
Année du diagnostic	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1996	25 (92.5)	2 (7.4)	0	0	0	27 (100)
1997	38 (100)	0	0	0	0	38 (100)
1998	82 (95.3)	3 (3.5)	0	1 (1.2)	0	86 (100)
1999	298 (91.7)	18 (5.5)	1 (0.3)	5 (1.5)	3 (0.9)	325 (100)
2000	388 (93.5)	17 (4.1)	2 (0.5)	5 (1.2)	3 (0.7)	415 (100)
2001	306 (90)	16 (4.7)	8 (2.4)	6 (1.8)	4 (1.2)	340 (100)
2002	145 (90.6)	2 (1.2)	3 (1.9)	7 (4.4)	3 (1.9)	160 (100)
2003	170 (88.5)	8 (4.2)	5 (2.6)	8 (4.2)	1 (0.5)	192 (100)
De janvier à mars 2004	81 (91)	4 (4.5)	3 (3.4)	0	1 (1.1)	89 (100)
Total	1533 (91.7)	70 (4.2)	22 (1.3)	32 (1.9)	15 (0.9)	1672 (100)

¹ Le type sauvage indique qu'aucune mutation majeure associée à la pharmacorésistance n'a été déterminée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance. L'année du diagnostic était inconnue pour 54 sujets infectés par le virus de type sauvage ou par le VIH-1 présentant une mutation mineure.

² INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. L'année du diagnostic était inconnue pour un sujet infecté par le VIH-1 présentant une mutation majeure sur un INTI.

³ INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. L'année du diagnostic était inconnue pour un sujet infecté par le VIH-1 présentant une mutation majeure sur un INNTI.

⁴ IP = inhibiteur de la protéase.

⁵ PPR = polypharmacorésistance; comprend les mutations du VIH-1 qui sont associées à une résistance à deux des trois classes des médicaments antirétroviraux (INTI, INNTI, et IP). L'année du diagnostic était inconnue pour huit sujets porteurs d'un VIH-1 polypharmacorésistant.

Le tableau 12 présente le nombre et la distribution de la pharmacorésistance primaire dans l'échantillon selon l'année du diagnostic de l'infection du VIH. Cependant, les observations suivantes doivent être faites avec prudence : chez les sujets nouvellement diagnostiqués, des sujets naïfs de tout traitement, la résistance aux INTI a été observée aussi tôt que 1996, celle aux IP aussi tôt que 1998, et celle au INNTI aussi tôt que 1999. De plus, la polypharmacorésistance dans cette population a été observée aussi tôt que 1999. Des tailles d'échantillons plus importantes et plus représentatives sont nécessaires en vue d'effectuer des analyses des tendances et de déterminer les associations significatives entre le moment du diagnostic et la pharmacorésistance primaire. En conséquence, plus de données représentatives d'années additionnelles sont nécessaires avant que toute tendance temporelle nette sur la pharmacorésistance ne puisse survenir.

Tableau 13 : Nombre et distribution (en pourcentage) de la pharmacorésistance primaire dans l'échantillon selon la province

	Pharmacorésistance primaire					Total
	Type sauvage/mutations mineures ¹	INTI ²	INNTI ³	IP ⁴	PPR ⁵	
Province	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Colombie-Britannique	730 (92.2)	30 (3.8)	10 (1.3)	9 (1.1)	13 (1.6)	792 (100)
Alberta	380 (94.8)	4 (1.0)	(0.7)	9 (2.2)	5 (1.2)	401 (100)
Saskatchewan	123 (92.5)	4 (3.0)	2 (1.5)	4 (3.0)	0	133 (100)
Manitoba	229 (82.7)	28 (10.1)	4 (1.4)	12 (4.3)	4 (1.4)	277 (100)
Ontario	121 (92.4)	5 (3.8)	4 (3.1)	0	1 (0.8)	131 (100)
Nouvelle-Écosse	4 (100)	0	0	0	0	4 (100)
Total	1587 (91.3)	71 (4.1)	23 (1.3)	34 (2.0)	23 (1.3)	1738 (100)

¹ Le type sauvage indique qu'aucune mutation majeure associée à la pharmacorésistance n'a été déterminée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance.

² INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

³ INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

⁴ IP = inhibiteur de la protéase.

⁵ PPR = polypharmacorésistance; comprend les mutations du VIH-1 qui sont associées à une résistance à deux des trois classes de médicaments antirétroviraux (INTI, INNTI, et IP).

Le tableau 13 présente le nombre et la distribution en pourcentage des cas de pharmacorésistance primaire dans la population échantillonnée selon la province de résidence au moment du diagnostic de l'infection par le VIH. Des tailles d'échantillons plus importantes, qui sont plus représentatives de tous les cas nouvellement diagnostiqués au Canada, seront utiles pour déterminer les associations significatives entre chaque province de résidence et la pharmacorésistance primaire. Les observations sont les suivantes : une pharmacorésistance primaire a été déterminée en Colombie-Britannique, en Alberta, en Saskatchewan, au Manitoba et en Ontario; une polypharmacorésistance a été déterminée chez des sujets naïfs de tout traitement qui ont été nouvellement diagnostiqués en Colombie-Britannique, en Alberta, au Manitoba et en Ontario. Il faut noter qu'une résistance aux trois classes de médicaments antirétroviraux a été déterminée par une surveillance par sentinelle des sujets nouvellement diagnostiqués, naïfs de tout traitement, au Québec (tableau 20).

Tableau 14 : Nombre et distribution (en pourcentage) de la pharmacorésistance primaire dans un échantillon selon l'âge au moment du diagnostic d'une infection par le VIH

	Pharmacorésistance primaire					
	Type sauvage/mutations mineures ¹	INTI ²	INNTI ³	IP ⁴	PPR ⁵	Total
Âge au diagnostic (années)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<15	9 (90)	1 (10)	0	0	0	10 (100)
15-19	20 (90.1)	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0	22 (100)
20-29	303 (91.8)	15 (4.5)	1 (0.3)	7(2.1)	4 (1.2)	330 (100)
30-39	566 (90.3)	29 (4.6)	8 (1.3)	11 (1.8)	13 (2.1)	627 (100)
40-49	397 (91.9)	14 (3.2)	8 (1.9)	10 (2.3)	3 (0.7)	432 (100)
50-59	134 (92.4)	4 (2.8)	4 (2.8)	3 (2.1)	0	145 (100)
60	54 (91.5)	3 (5.1)	0	2 (3.4)	0	59 (100)
Total	1483 (91.3)	66 (4.1)	22 (1.4)	34 (2.1)	20 (1.2)	1625 (100)

¹ Le type sauvage indique qu'aucune mutation majeure associée à la pharmacorésistance n'a été déterminée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance. L'âge au moment du diagnostic était inconnu pour 104 sujets infectés par le virus de type sauvage ou par le VIH-1 présentant des mutations mineures.

² INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. L'âge au moment diagnostic était inconnu pour cinq sujets infectés par le VIH-1 présentant une mutation majeure sur un INTI.

³ INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. L'âge au moment du diagnostic était inconnu pour un sujet infecté par le VIH-1 présentant une mutation majeure sur un INNTI.

⁴ IP = inhibiteur de la protéase

⁵ PPR = polypharmacorésistance; comprend les mutations du VIH-1 qui sont associées à une résistance à deux des trois classes de médicaments antirétroviraux (INTI, INNTI, et inhibiteurs de la protéase). L'âge au moment du diagnostic était inconnu pour trois sujets porteurs d'un VIH-1 polypharmacorésistant.

Le tableau 14 présente le nombre et la distribution en pourcentage des cas de pharmacorésistance primaire dans la population échantillonnée selon l'âge au moment du diagnostic d'une infection par le VIH. Bien que les données ne représentent pas tous les cas nouvellement diagnostiqués entre 1996 et le 31 mars 2004, elles permettent de démontrer qu'une pharmacorésistance primaire a été déterminée chez des sujets d'une grande plage d'âge. Il faut noter qu'en Ontario, uniquement les échantillons de sujets qui étaient âgés de plus de 18 ans au moment du premier diagnostic d'une infection par le VIH sont admissibles pour une insertion dans le cadre du programme SRM.

Tableau 15 : Nombre et distribution (en pourcentage) de la pharmacorésistance primaire dans l'échantillon selon le sexe

	Pharmacorésistance primaire					Total
	Type sauvage/mutations mineures ¹	NRTI ²	NNRTI ³	IP ⁴	PPR ⁵	
Sexe	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Homme	1142 (91.4)	59 (4.7)	16 (1.3)	21 (1.7)	12 (1.0)	1250 (100)
Femme	357 (90.8)	9 (2.3)	6 (1.5)	13 (3.3)	8 (2.0)	393 (100)
Total	1499 (91.2)	68 (4.1)	22 (1.3)	34 (2.1)	20 (1.2)	1643 (100)

¹ Le type sauvage indique qu'aucune mutation associée à la pharmacorésistance n'a été déterminée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance. L'exposition à risque était inconnue pour 54 sujets infectés par le virus de type sauvage ou par le VIH-1 présentant des mutations mineures.

² INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. L'exposition à risque était inconnue pour trois sujets infectés par le VIH-1 présentant une mutation majeure sur un INTI.

³ INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

⁴ IP = inhibiteur de la protéase

⁵ PPR = polypharmacorésistance; comprend les mutations du VIH-1 qui sont associées à une résistance à deux des trois classes de médicaments antirétroviraux (INTI, INNTI, et les inhibiteurs de la protéase). L'exposition à risque était inconnue pour deux sujets porteurs d'un VIH-1 polypharmacorésistant.

Le tableau 15 présente le nombre et la distribution en pourcentage de la pharmacorésistance primaire dans l'échantillon selon le sexe. Les données permettent de démontrer la présence d'une pharmacorésistance chez des sujets des deux sexes. Alors que le taux de cas diagnostiqués pour une pharmacorésistance primaire est similaire chez les deux sexes, (8,6 % chez les hommes et 9,2 % chez les femmes), le nombre absolu de cas présentant une pharmacorésistance primaire est plus élevé chez les hommes (108 cas) que chez les femmes (36 cas).

Tableau 16 : Nombre et distribution (en pourcentage) de la pharmacorésistance primaire dans un échantillon selon la catégorie d'exposition

	Pharmacorésistance primaire					Total
	Type sauvage/mutations mineures ¹	NRTI ²	NNRTI ³	IP ⁴	PPR ⁵	
Catégorie d'exposition	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HRSH ⁶	435 (89.7)	30 (6.2)	7 (1.4)	4 (0.8)	9 (1.9)	485 (100)
HRSH/UDI ⁷	47 (90.4)	3 (5.8)	2 (3.8)	0	0	52 (100)
UDI	441 (92.6)	10 (2.1)	7 (1.5)	16 (3.4)	2 (0.4)	476 (100)
Sang/produits du sang						
a) receveur de sang	7 (87.5)	1 (12.5)	0	0	0	8 (100)
b) receveur de facteur de coagulation	3 (100)	0	0	0	0	3 (100)
Contact hétérosexuel/ région endémique						
a) originaire d'un pays de modèle II	80 (96.4)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	83 (100)
b) contact sexuel avec personne à risque	233 (93.2)	3 (1.2)	3 (1.2)	7 (2.8)	4 (1.6)	250 (100)
Exposition professionnelle	0	0	0	0	0	0
RNI - HÉT ⁸	116 (84.7)	10 (7.3)	3 (2.2)	6 (4.4)	2 (1.5)	137 (100)
Autre	1 (100)	0	0	0	0	1 (100)
RNI ⁹	85 (91.4)	4 (4.3)	1 (1.1)	0	3 (3.2)	93 (100)
Périnatale	2 (100)	0	0	0	0	2 (100)
Total	1533 (96.4)	68 (4.3)	23 (1.4)	34 (2.1)	21 (1.3)	1590 (100)

¹ Le type sauvage indique qu'aucune mutation associée à la pharmacorésistance n'a été déterminée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance. L'exposition à risque était inconnue pour 54 sujets infectés par le virus de type sauvage ou par le VIH-1 présentant des mutations mineures.

² INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. L'exposition à risque était inconnue pour trois sujets infectés par le VIH-1 présentant une mutation majeure sur un INTI.

³ INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

⁴ IP = inhibiteur de la protéase

⁵ PPR = polypharmacorésistance; comprend les mutations du VIH-1 qui sont associées à une résistance à deux des trois classes de médicaments antirétroviraux (INTI, INNTI, et les inhibiteurs de la protéase). L'exposition à risque était inconnue pour deux sujets porteurs d'un VIH-1 polypharmacorésistant.

⁶ HRSM = hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes

⁷ UDI = l'utilisation de drogues injectables

⁸ RNI - HÉT fait référence au risque non déterminé lié à une exposition hétérosexuelle

⁹ RNI - fait référence aux expositions à risque non déterminées, c.-à-d. lorsque aucune exposition à risque n'a été déterminée.

Le tableau 16 présente le nombre et la distribution en pourcentage de la pharmacorésistance primaire selon la catégorie d'exposition. Les données ne sont pas représentatives de tous les cas qui ont été nouvellement diagnostiqués entre 1996 et le 31 mars 2004. De plus, en raison du taux élevé de sujets présentant des facteurs de risque inconnus et des petites tailles d'échantillons dans certaines cases, des liens significatifs entre l'exposition à risque et la pharmacorésistance primaire n'ont pu être déterminés. Cependant, les données indiquent qu'une pharmacorésistance primaire a été observée dans les catégories principales suivantes : hommes qui ont eu des relations sexuelles avec d'autres hommes, utilisation de drogues par injection, et contact hétérosexuel, plus particulièrement un contact hétérosexuel avec une personne à risque pour une infection par le VIH.

Tableau 17 : Nombre et distribution (en pourcentage) de la pharmacorésistance primaire dans un échantillon selon l'origine ethnique

	Pharmacorésistance primaire					
	Type sauvage/mutations mineures ¹	INTI ²	INNTI ³	IP ⁴	PPR ⁵	Total
Origine ethnique	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blanc	831 (91.1)	37 (4.1)	14 (1.5)	16 (1.8)	14 (1.5)	912 (100)
Noir	140 (97.2)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (1.4)	144 (100)
Autochtone						
Indiens d'Amérique du Nord	198 (91.7)	4 (1.9)	3 (1.4)	8 (3.7)	3 (1.4)	216 (100)
Métis	41 (95.3)	0	0	2 (4.7)	0	43 (100)
Inuit	3 (100)	0	0	0	0	3 (100)
Non précisé	94 (87)	6 (5.6)	2 (1.9)	6 (5.6)	0	108 (100)
Asiatique	35 (89.7)	3 (7.7)	0	1 (2.6)	0	39 (100)
Asiatique (Sud-Est)	18 (94.7)	1 (5.3)	0	0	0	19 (100)
Latino-américain	24 (85.7)	3 (10.7)	1 (3.6)	0	0	28 (100)
Autre (mixte)	11 (100)	0	0	0	0	11 (100)
Total	1395 (91.5)	55 (3.6)	20 (1.3)	34 (2.2)	19 (1.2)	1523 (100)

¹ Le type sauvage indique qu'aucune mutation majeure associée à la pharmacorésistance n'a été déterminée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance. L'origine ethnique était inconnue pour 192 sujets infectés par le virus de type sauvage ou par le VIH-1 avec des mutations mineures.

² INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. L'origine ethnique était inconnue pour 16 sujets infectés par le VIH-1 présentant une mutation majeure sur un INTI.

³ INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. L'origine ethnique était inconnue pour un sujet présentant des mutations majeures sur un INNTI.

⁴ IP = inhibiteur de la protéase

⁵ PPR = polypharmacorésistance; comprend les mutations du VIH-1 qui sont associées à une résistance à deux des trois classes de médicaments antirétroviraux (INTI, INNTI, et les inhibiteurs de la protéase). L'origine ethnique était inconnue pour quatre sujets porteurs d'un VIH-1 polypharmacorésistant.

Le tableau 17 présente le nombre et la distribution en pourcentage de la pharmacorésistance primaire selon l'origine ethnique. Les données ne représentent pas tous les cas nouvellement diagnostiqués du VIH entre 1996 et le 31 mars 2004 et en raison des petites tailles d'échantillons dans certaines cases, des liens significatifs entre l'ethnicité et la pharmacorésistance primaire n'ont pu être déterminés. Les données laissent croire que bien que la plupart des cas de pharmacorésistance primaire pour une origine ethnique connue ont été déterminés dans la population caucasienne (63,3 %), une pharmacorésistance primaire a également été déterminée chez des groupes autochtones, asiatiques, africains/antillais (noirs) et latino-américains.

Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

Tableau 18 : Nombre et distribution (en pourcentage) de la pharmacorésistance primaire dans un échantillon selon le sous-type du VIH-1

	Pharmacorésistance primaire					Total
	Type sauvage/mutations mineures ¹	INTI ²	INNTI ³	IP ⁴	PPR ⁵	
Sous-type du VIH-1	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
B	1414 (90.9)	67 (4.3)	21 (1.3)	32 (2.1)	22 (1.4)	1556 (100)
A	11 (100)	0	0	0	0	11 (100)
C	101 (97.1)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	104 (100)
D	5 (100)	0	0	0	0	5 (100)
F	1 (100)	0	0	0	0	1 (100)
G	1 (100)	0	0	0	0	1 (100)
K	1 (100)	0	0	0	0	1 (100)
AC	1 (100)	0	0	0	0	1 (100)
AD	9 (75)	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0	12 (100)
AE ⁶	17 (100)	0	0	0	0	17 (100)
AG	18 (94.7)	1 (5.3)	0	0	0	19 (100)
BC	0	1 (100)	0	0	0	1 (100)
BD	4 (100)	0	0	0	0	4 (100)
B/AG	1 (100)	0	0	0	0	1 (100)
K/AE	1 (100)	0	0	0	0	1 (100)
K/AG	1 (100)	0	0	0	0	1 (100)
Total	1586 (91.3)	70 (4.0)	23 (1.3)	34 (2.0)	23 (1.3)	1736 (100)

¹ Le type sauvage indique qu'aucune mutation majeure associée à la pharmacorésistance n'a été déterminée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance. Le sous-type du VIH-1 était inconnu pour un sujet infecté par le virus du type sauvage ou par le VIH-1 avec des mutations mineures.

² INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. Le sous-type du VIH-1 était inconnu pour un sujet présentant une mutation majeure sur un INTI.

³ INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

⁴ IP = inhibiteur de la protéase.

⁵ PPR = polypharmacorésistance; comprend les mutations du VIH-1 qui sont associées à une résistance à deux des trois classes de médicaments antirétroviraux (INTI, INNTI, et inhibiteurs de la protéase).

⁶ Le sous-type AE du VIH-1 est également désigné sous le nom de sous-type E.

Le tableau 18 montre la prévalence de la pharmacorésistance primaire selon le sous-type du VIH-1. Les données ne sont pas représentatives de tous les cas nouvellement diagnostiqués pour une infection par le VIH entre 1996 et le 31 mars 2004. En raison des petites tailles d'échantillons dans certaines cases, des liens significatifs entre le sous-type du VIH-1 et la pharmacorésistance n'ont pu être déterminés. Les données laissent croire que bien que la plupart des cas de pharmacorésistance dont on connaît les sous-types ont été déterminés comme appartenant au sous-type B du VIH-1 (142 des 150, 94,7 %), une pharmacorésistance primaire a également été déterminée chez des sujets infectés par le sous-type C du VIH-1 et par les sous-types recombinants AD, AG, et BC.

Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

Tableau 20 : Résumé des études clés sur la pharmacorésistance chez des sujets nouvellement diagnostiqués et naïfs de tout traitement au Canada

Province*	Année du diagnostic	Expositions à risque**	Taille de l'échantillon	ITI ^d	IP [‡]	PPR [¶]	Total %
C.-B. ¹	1996-1998	Mixtes	423	1.9	1.9	0.2	3.5
QC ²	1997-1999	UDI (26%) De nature sexuelle (69%)	81	20	6	9.9	-
QC ³	1997	Mixtes	50	12 (INTI) 0 (INNTI)	5	~5	-
	1998		42	6 (INNTI) 0 (INTI)	0	0	-
	1999		17	~18 (INTI) ~14 (INTI)	~18	~12	-
	2000		18	~12 (INTI) ~6 (INNTI)	~6	~5	-
	2001		18	0 (INTI) 0 (INNTI)	~6	0	-
	2002		18	0 (INTI) ~6 (INNTI)	0	0	-
	2003		17	0	0	0	-
Ont ⁴	1997-1999	HRSH	23	13	-	-	-
C.-B., Alb. Sask, Man., Ont, N.-É. ⁵	1997	Mixtes	38	0	0	0	0
	1998		86	3.5 (INTI)	1.2	0	4.7
	1999		325	5.5 (INTI) 0.3 (INNTI)	1.5	0.9	8.2
	2000		415	4.1 (INTI) 0.5 (INNTI)	1.2	0.7	6.5
	2001		340	4.7 (INTI) 2.4 (INNTI)	1.8	1.2	10.1
	2002		160	1.2 (INTI) 1.9 (INNTI)	4.4	1.9	9.4
	2003		192	4.2 (INTI)	4.2	0.5	11.5

* C.-B. = Colombie-Britannique, QC = Québec, Ont. = Ontario, Alb. = Alberta, Sask. = Saskatchewan, Man. = Manitoba, N.-É. = Nouvelle-Écosse.

** L'addition des taux rapportés peut ne pas correspondre à 100 p. 100 en raison du fait que les catégories d'exposition à risque peuvent ne pas être mutuellement exclusives. UDI = utilisation de drogues injectables, HRSH = hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes.

^d ITI inhibiteurs de la transcriptase inverse, INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Des renseignements sur l'INTI et l'INNTI sont fournis où ils sont disponibles.

[‡] IP = inhibiteurs de la protéase

[¶] PPR = polypharmacorésistance

¹ Z. L. Brumme, K. J. Chan, W. W. Dong et coll. «Prevalence and clinical implications of insertions in the HIV-1 p6Gag N-terminal region in drug-naïve individuals initiating antiretroviral therapy», dans *Antivir Ther*; vol. 8, 2003, p.91-96.

² H. Salomon, M. A. Wainberg, B. Brenner et coll. «Prevalence of HIV-1 viruses resistant to antiretroviral drugs in 81 individuals newly infected by sexual contact or intravenous drug use», dans *AIDS*, vol. 14 n° 2, 2000, p. F17-23.

³ J. P. Routy, N. Machouf, M. D. Edwardes et coll. «Factors associated with a decrease in the prevalence of drug resistance in newly HIV-1 infected individuals in Montreal», dans *AIDS*, 2004, 2305-2312.

⁴ S. Cassol, L. Calzavara, C. Major et coll. «HIV-1 drug resistance in Ontario seroconverters», dans 9^e Conférence canadienne de la recherche sur le VIH/sida, Montréal, Qc, du 27 au 30 avril, 2000, n° 135P.

⁵ Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH. Division de la surveillance et de l'évaluation des risques, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Agence de santé publique du Canada, 2005

Le tableau 20 fait le sommaire des résultats de pharmacorésistance tirés du programme SRM ainsi que d'autres études des cohortes et d'études transversales au Canada. Ce tableau, cependant, n'est pas destiné pour faire des comparaisons d'une étude à l'autre. Il est difficile de faire de telles comparaisons et d'en arriver à des conclusions solides en raison des différences dans la méthodologie. Par exemple, les taux de prévalence dépendent de la population à l'étude (à risque élevé par rapport à la population générale); les types d'essais de laboratoire utilisés (des essais génotypiques et/ou phénotypiques); et des différences dans les mutations étudiées et rapportées. Les résultats laissent croire que la prévalence des mutations associées à la pharmacorésistance est analogue à celle décrite aux États-Unis et en Europe de l'Ouest (Tableau 21).

Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

Tableau 21 : Résumé des études clés sur la pharmacorésistance chez des sujets nouvellement diagnostiqués, naïfs de tout traitement, aux États-Unis et en Europe de l'Ouest

Pays	Année du diagnostic	Expositions à risque*	Taille de l'échantillon	ITI** %	IP‡ %	PPR‡‡ %	Total %
États-Unis ¹	1989-1998	HRSH (80%)	141	0.7 (INNTI)	1.4	1.4	2.1
États-Unis ²	1995-1999	HRSH (94%)	80	12.5 (INTI) 7.5 (INNTI)	3	3.8	16.3
États-Unis ³	1997-2001	Mixtes	1,082	6.4 (INTI) 1.7 (INNTI)	1.9	1.3	8.3
États-Unis ⁴	1998	Mixtes	238	3.4 (INTI) 0.4 (INNTI)	0	0	3.8
	1999		240	8.3 (INTI) 2.1 (INNTI)	1.7	1.7	10
	2000		245	6.9 (INTI) 1.2 (INNTI)	2	1.2	9
États-Unis (et certains échantillons du Canada) ⁵	1995-1998	HRSH	377	8.5 (INTI, n = 213) 1.7 (INNTI, n = 176)	0.9 (n = 213)	3.8 (n = 213)	8
	1999-2000			15.9 (INTI, n = 82) 7.3 (INNTI, n = 82)	9.1 (n = 88)	10.2 (n = 88)	22.7
Allemagne ⁶	1996-1998	Mixtes	64	6.3 (INTI) 3.1 (INNTI)	1.6	1.6	12.5
France ⁷	1995-1998	Mixtes	48	16.6	2	-	-
France ⁸	1999-2000	Mixtes	251	7.6 (INTI) 4.0 (INNTI)	5.2	4.8	-
Espagne ⁹	1996-1998	Mixtes	68	16.2	6	4.4	-
Espagne ¹⁰	1997-1999	Mixtes	31	16.1	9.7	0	25.8
	2000-2001	Mixtes	21	0	4.8	0	4.8
Suisse ¹¹	1996	Mixtes	193	5.6	3	-	8.6
	1997			6.9	7.7	-	14.6
	1998			6.8	2	-	8.8
	1999			3.1	1.9	-	5
Suisse ¹²	1999-2001	Mixtes	200	6.5 (INTI) 0.5 (INNTI)	1	1.5	10
Royaume-Uni ¹³	1996-1997	Mixtes	310	9 (INTI) 1 (INNTI)	1	1	10
	1998	Mixtes	306	8 (INTI) 1 (INNTI)	2	1	9
	1999	Mixtes	342	9 (INTI) 3 (INNTI)	2	2	11
	2000	Mixtes	430	12 (INTI) 4 (INNTI)	3	1	16
	2001	Mixtes	476	12 (INTI) 4 (INNTI)	3	2	14
	2002-2003	Mixtes	161	16 (INTI) 8 (INNTI)	3	3	21
Europe ¹⁴	1996-2002	Mixtes	1,369	9	2	-	11

* HRSH = hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes

Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

** ITI = inhibiteurs de la transcriptase inverse, INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Des renseignements sur l'INTI et l'INNTI sont fournis où ils sont disponibles.

‡ IP= inhibiteurs de la protéase

‡‡ PPR = polypharmacorésistance

¹ Le total peut comprendre les mutations majeures et mineures associées à la pharmacorésistance primaire.

¹ S. J. Little, E. S. Daar, R. T. D'Aquila et coll. «Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection», dans *JAMA*, vol. 282, 1999, p.1142-1149.

² D. Richman, S. C. Morton, W. Terri et coll. «The Prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States», dans *AIDS*, 2004, p. 1393-1401.

³ D. Bennett, I. Zaidi, W. Heneine et coll. «Prevalence of mutations associated with antiretroviral drug resistance among men and women newly diagnosed with HIV in 10 US cities, 1997-2001» [Résumé], dans *Antivir Ther*; vol. 8, 2003, p. S133.

⁴ D. Bennett, I. Zaidi, W. Heneine et coll. «Prevalence of mutations associated with antiretroviral drug resistance among recently diagnosed persons with HIV 1998-2000», dans Ninth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, du 24 au 28 février 2002; n°95.

⁵ S. J. Little, S. Holte, J. P. Routy et coll. «Antiretroviral drug resistance among patients recently infected with HIV», dans *NEJM*, vol. 347, 2002, p. 385-394.

⁶ S. Duwe, M. Brunn, D. Altmann et coll. «Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistant HIV-1 among therapy-naïve patients of the German Seroconverter Study», dans *J Acquir Immune Defic Syndr*, vol. 26, 2001, p. 266-273

⁷ C. Tamalet, C. Pasquier, N. Yahi et coll. «Prevalence of drug resistant mutants and virological response to combination therapy in patients with HIV-1 infection», dans *J Med Virol*, vol. 61, 2000, p. 181-186.

⁸ M. L. Caix, D. Descamps, C. Deveau et coll. «Antiretroviral resistance, molecular epidemiology and response to initial therapy among patients with HIV-1 primary infection in 1999-2000 in France», XI International HIV Drug Resistance Workshop, Séville, Espagne, 2 au 5 juillet 2002, dans *Antiviral Ther*, vol. 7 (Suppl. 1), 2002, n° 166.

⁹ T. Puig, M. Perez-Olmeda, A. Rubio et coll. «Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues and protease inhibitors in Spain. The ERASE-2 Study Group», dans *AIDS*, vol. 14, 2000, p. 727-732.

¹⁰ C. De Mendoza, J. del Romero, C. Rodriguez et coll. «Decline in the rate of genotypic resistance to antiretroviral drugs in recent HIV seroconverters in Spain» dans *Ninth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Seattle, WA du 24 au 28 février 2002, 371M.

¹¹ S. Yerly, S. Vora, P. Rizzardì et coll. «Acute HIV infection: impact on the spread of HIV and transmission of Drug Resistance», dans *AIDS*, vol.12, 200, p. 2287-2292

¹² S. Yerly, S. Jost, A. Telenti et coll. «Transmission of Drug Resistance: impact of primary and chronic HIV infection», XI International HIV Drug Resistance Workshop, Séville, Espagne, du 2 au 5 juillet 2002, dans *Antiviral Ther*, vol. 7(Suppl. 1), 2002, n° 183.

¹³ UK HIV Drug Resistance Database. «HIV drug resistance in the United Kingdom», dans *Commun. Dis Rep CDR Wkly*, vol. 13 n° 43, 23 octobre 2003.

¹⁴ A. M. J. Wensing, C. A. M. C. van der Vijver, B. Asjo et coll. «Prevalence of transmitted drug resistance in Europe is largely influenced by the presence of non-B sequences: analysis of 1400 patients from 16 countries: the CATCH-Study», dans *Antivir Ther* vol. 8, 2003, p. S131.

Le tableau 21 présente les résultats tirés d'études sur la pharmacorésistance primaire qui ont été menées aux États-Unis ainsi que dans d'autres pays d'Europe de l'Ouest. Ce tableau n'est pas destiné pour effectuer des comparaisons d'une étude à l'autre car de telles interprétations sont difficiles en raison des différences dans la méthodologie.

Annexes

Annexe I. Survol du programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH.

À la suite des recommandations de la commission Krever pour le renforcement du Programme de sécurité du sang de Santé Canada, la Division de la surveillance et de l'évaluation des risques a reçu le mandat d'augmenter les activités de surveillance du sang et met au point un programme de surveillance intégré qui offrira du soutien aux provinces et aux territoires en vue d'élaborer et de maintenir leurs systèmes de surveillance pour le VIH et pour le sida. Une infrastructure fédérale améliorée et une surveillance nationale des sous-types du VIH et de la pharmacorésistance intègrent ce développement et le soutiennent. Le programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH (le programme SRM) est un élément clé dans un système national pour la surveillance accrue du VIH/sida, des rétrovirus en émergence ainsi que d'autres pathogènes transmis sexuellement à diffusion hémotogène. Le programme SRM, qui a débuté en 1998, est conçu dans le but de caractériser et de surveiller la diversité génétique des épidémies du VIH au Canada. C'est un effort de collaboration entre les provinces et les territoires du Canada et le Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, de l'Agence de santé publique du Canada. De plus, il a été conçu pour servir en tant que mécanisme intégré pour l'analyse des caractéristiques génétiques du VIH en raison du fait qu'elles ont un lien avec l'épidémiologie du VIH, abordant les préoccupations des collectivités touchées, les autorités en matière de santé publique, les médecins de premier recours ainsi que les chercheurs. Les objectifs principaux du programme, établis au cours d'un atelier de concertation en 1998 à Vancouver, sont énumérés ci-dessous.

1) Augmenter la sécurité de la réserve de sang

Pour s'assurer de la sécurité de la réserve de sang, tous les tests VIH doivent permettre de détecter avec fiabilité les différentes souches de VIH en circulation dans le pays. Le précédent pour cet objectif a été la découverte du VIH-2 et des souches du VIH-1 du groupe O hautement divergentes, qui demandent d'apporter des modifications à certains tests sérologiques par l'ajout de nouveaux antigènes qui garantiraient la détection. Les services de référence des Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie ont abordé cet objectif par l'essai des échantillons avec des résultats de tests virologiques inhabituels, par l'assurance de la qualité et par le suivi des trousseaux de diagnostic.

2) Fournir les données nécessaires à la mise au point des vaccins

Il importe de connaître la distribution des souches du VIH et des variations de clades afin de bien cibler la mise au point et le test des vaccins, car l'efficacité de ces vaccins pourrait être particulière à la souche ou au sous-type.

3) Évaluer les marqueurs génétiques de la résistance du VIH aux médicaments

Bien que les traitements antirétroviraux aient permis de réduire la morbidité et la mortalité au Canada, l'on craint que leur utilisation répandue, le nombre croissant d'échecs thérapeutiques et les taux élevés d'infection par le VIH favorisent la transmission de souches pharmacorésistantes. L'information fournie par le programme SRM peut être utilisée pour définir des directives sur le traitement à l'échelle de la population pour les schémas thérapeutiques initiaux et pour élaborer des stratégies de prévention du VIH plus efficaces.

4) Mieux comprendre les taux de transmission du VIH, de pathogénèse et l'évolution des maladies associées au VIH

Bien que des analyses génétiques aient servi à évaluer l'ampleur de l'épidémie d'infection à VIH à l'échelle mondiale, l'information est limitée quant à savoir si les différences dans les variantes du VIH et les mutations qui confèrent une pharmacorésistance ont un effet sur les taux de transmission, sur la pathogénèse ou sur l'évolution de maladies liées au VIH. Les répercussions sur la santé publique de telles constatations, y compris les stratégies de prévention et de traitement, sont d'une importance particulière.

En date du 31 décembre 2004, la Colombie-Britannique, l'Alberta, la Saskatchewan, le Manitoba, l'Ontario, Terre-Neuve, et la Nouvelle-Écosse participent au programme SRM. Les résultats présentés dans ce rapport représentent des échantillons pour lesquels l'analyse du sous-type du VIH et le génotypage de la pharmacorésistance primaire ont été effectués avec succès en date du 31 décembre 2004. Les échantillons et les données épidémiologiques continuent d'affluer des provinces participantes vers l'Agence de santé publique du Canada, et les résultats de ces analyses seront présentés dans des rapports ultérieurs. Des discussions sont en cours en vue d'étendre la collecte d'échantillons et de données épidémiologiques aux autres provinces et territoires.

Annexe 2. Méthodologie

Collecte et transfert des données épidémiologiques et des échantillons de laboratoire

Les partenaires provinciaux dans le Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH (le programme SRM) ont envoyé des échantillons de sérum prélevés pour un test de diagnostic chez des sujets naïfs de tout traitement, nouvellement diagnostiqués, pour

une infection par le VIH au Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses de l'Agence de santé publique du Canada. L'analyse des sous-types et du génotypage de la pharmacorésistance primaire est menée par le Laboratoire national de la génétique du VIH dans les Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie. Le laboratoire national des services de référence sur le VIH dans les Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie a effectué les tests au moment de l'infection.

Pour chaque échantillon de laboratoire soumis, des renseignements épidémiologiques non nominatifs sont également transmis à l'Agence de santé publique du Canada. Les données comprennent des renseignements recueillis régulièrement sur des cas de VIH à l'échelle nationale ou provinciale rapportant les formes et, lorsque fournis, des renseignements supplémentaires qui sont utiles pour interpréter les résultats de laboratoire, y compris les traitements suivis, la numération des CD4 et la charge virale au diagnostic ainsi que l'historique des tests sur le VIH. Des analyses épidémiologiques sont menées à la Division de la surveillance et de l'évaluation des risques.

En date du 31 décembre 2004, la Colombie-Britannique, l'Alberta, la Saskatchewan, le Manitoba, l'Ontario, Terre-Neuve et la Nouvelle-Écosse ont participé au programme SRM. Les résultats présentés dans ce rapport représentent des échantillons que l'Agence de santé publique du Canada a reçus en date du 31 décembre 2004 pour lesquels le sous-type du VIH et le génotypage de la pharmacorésistance ont été déterminés avec succès.

Entre-temps, les échantillons et les données épidémiologiques continuent d'être envoyés à l'Agence de santé publique du Canada en provenance des provinces participantes, et les résultats de ces analyses seront présentés dans des rapports ultérieurs. Des discussions sont en cours pour étendre la collecte

d'échantillons ainsi que les données épidémiologiques aux autres provinces et territoires.

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

Après avoir extrait l'ARN et pratiqué une épreuve de transcription inverse-amplification en chaîne par polymérase (RT-PCR) en une étape, l'on effectue une PCR nichée du gène Pol (qui code pour les enzymes protéase et transcriptase inverse du VIH) à l'aide d'une combinaison d'amorces du groupe M décrites dans les publications et fabriquées «maison». Le produit de la PCR est séquencé directement par les amorces internes de la PCR à l'aide du séquenceur automatique Li-Cor 4200L. Ainsi, une séquence double-brin complète du gène entier de la protéase et des 253 premiers acides aminés de la transcriptase inverse est utilisée pour évaluer le sous-type et les mutations majeures associées à la pharmacorésistance. Il convient de noter qu'entre juillet 1998 et décembre 2000, l'on utilisait la région C2-V5 (233 acides aminés) de la protéine d'enveloppe pour déterminer le sous-type du VIH. Si le produit de la PCR est mal séquencé, l'on effectue au moins deux tentatives additionnelles d'amplification et de séquençage au moyen d'algorithmes de plus en plus performants pour séquencer le produit de la PCR. Si le résultat est insatisfaisant, l'on tente une dernière fois de résoudre le problème en clonant le produit de la PCR et en analysant environ 10 à 12 clones par personne.

Consensus relatif aux mutations majeures associées à la pharmacorésistance primaire

Pour être en mesure d'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. Les liens sont souvent complexes et pas forcément additifs. Des listes consensuelles des mutations associées à la pharmacorésistance ont été publiées à l'aide de bases de données (p. ex. 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 de la résistance du VIH (p. ex. Société internationale sur le SIDA - USA Drug Resistance Mutations Group). Toutefois, même les experts ne s'entendent pas toujours sur ces algorithmes dits «à base de règles».

Dans le présent rapport, les mutations majeures associées à la pharmacorésistance qui ont été déterminées dans le gène de la protéase et les mutations qui ont été déterminées dans les gènes de la transcriptase inverse du VIH ont été définies selon des listes reposant sur un consensus signalées par la Société internationale sur le SIDA- USA Drug Resistance Mutations Group¹. L'annexe 6 renferme la liste des mutations associées à la pharmacorésistance qui sont utilisées dans le présent rapport.

Détermination du moment de l'infection

Des infections récentes ont été définies comme celles qui sont survenues à l'intérieur de 170 jours à la suite de la collecte des sérums (IC 95 % = 162 - 183 jours) et ont été déterminées grâce à un ou deux immuno-essai(s) : le Abbott 3A11-LSMC ou le Organon Teknika Vironostika HIV-1-LSMC.

Analyses épidémiologiques

Les données de laboratoire et les données épidémiologiques sont reliées au moyen d'identificateurs uniques. Pour déterminer les associations significatives entre la pharmacorésistance primaire ou des sous-types non B du VIH-1 et les caractéristiques épidémiologiques des sujets d'échantillon, nous avons utilisé le test du chi carré et, au besoin, la méthode exacte de Fisher. Nous avons effectué des

¹ Société internationale sur le SIDA-USA Drug Resistance Mutations Group «Drug Resistance Mutations in HIV-1», dans *Topics in HIV Medicine*, vol. 11, n°3, 2003, p. 92-96

analyses de régression logistique, au moyen du logiciel SPSS 8.0MC (SPSS Inc. Chicago, IL) afin de définir plus précisément les facteurs indépendants associés à la pharmacorésistance primaire et aux infections dues à des sous-types non B. Parmi les variables indépendantes qui ont été examinées figurent l'âge au moment du diagnostic d'infection par le VIH, le sexe, la catégorie d'exposition, l'origine ethnique et l'année du diagnostic d'infection à VIH.

Annexe 3 : Notes techniques

Collecte et déclaration de données

Les résultats présentés dans le présent rapport s'appliquent à des sujets qui ont demandé à subir des tests, qui ont été adéquatement diagnostiqués et dont les tests pour le VIH se sont avérés positifs. De plus, ils s'appliquent à des 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, et, de ce nombre, le sous-groupe pour lequel les sous-typage et/ou le génotypage de la pharmacorésistance primaire avait été effectué en date du 30 juin 2000. La qualité des échantillons reçus par les Laboratoires nationaux du VIH et rétrovirologie permet également de déterminer la capacité d'obtenir des résultats sur les sous-types et la pharmacorésistance. En règle générale, les laboratoires font au moins deux tentatives d'analyse sur les échantillons difficiles à amplifier au moyen d'amorces du groupe M «maison» et ayant fait l'objet d'un consensus. Le laboratoire national de la génétique du VIH se penche actuellement sur l'emploi possible d'autres combinaisons d'amorces pour la RT-PCR ainsi que d'autres méthodes pour le séquençage du matériel génétique.

Les données épidémiologiques recueillies par le programme SRM contiennent de l'information comprise dans les formulaires nationaux de déclaration du VIH/sida ainsi que des données supplémentaires qui permettent l'interprétation des résultats expérimentaux. Ces données

supplémentaires comprennent le type d'échantillon de laboratoire envoyé, la date du dernier test négatif pour le VIH, l'historique de la séroconversion (s'il y a lieu), les antécédents de traitement antirétroviral (s'il y a lieu) et la charge virale au moment du diagnostic.

Il existe plusieurs limites en ce qui concerne les données épidémiologiques (annexe 4) et un des rôles clés des agents fédéraux de surveillance consiste à collaborer avec les partenaires provinciaux et territoriaux du domaine de la santé en vue de faciliter la collecte et le rapport en temps opportun de ces données à la Division de la surveillance et de l'évaluation des risques.

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. Le VIH et le sida au Canada – Rapport de surveillance fait une description plus détaillée de cette hiérarchie. Il est disponible en communiquant avec la Division de la surveillance et de l'évaluation des risques ou en consultant le site Web au www.phac-aspc.gc.ca/publicat/aids-sida/haic-vsac0604/index_f.html.

Analyse de la pharmacorésistance

Bien que les méthodes de génotypage et de phénotypage soient bien établies, chacune comporte des limites. Ces deux types de tests ne fournissent des données que sur les virus qui dominent au moment du prélèvement et il n'est pas possible de déterminer avec ces tests les virus dont la présence pourrait être liée à la prise antérieure de médicaments. Ce dernier point est particulièrement important puisqu'il arrive que des espèces «minoritaires» du virus deviennent dominantes sous l'effet de la pression sélective induite par certains médicaments qui n'inhibent pas complètement la réplication virale. Les deux types d'analyse

sont difficiles à réaliser lorsque la concentration du virus est

< 1 000 copies/mL et nécessitent parfois le recours à des installations et à des techniciens de laboratoire très spécialisés. Dans les deux cas, la capacité de quantifier la résistance à certains médicaments n'a pas encore été établie. Le phénotypage est coûteux. En ce qui concerne le génotypage, il peut être nécessaire de recourir à des analyses de contrôle étant donné que l'on continue de «découvrir» des mutations fortement associées à la pharmacorésistance et que l'on commence à peine à comprendre leurs interactions complexes.

Interprétation de la pharmacorésistance

L'interprétation des résultats des analyses de génotypage et de phénotypage pour les soins aux malades soulève encore des interrogations et fait l'objet de recherches. Plusieurs facteurs viennent ajouter à la complexité de la tâche : les résultats des analyses de génotypage et de phénotypage ne concordent pas toujours; la pertinence clinique des tests varie selon le médicament; l'on n'a pas encore déterminé in vivo quelles sont les concentrations auxquelles un médicament est inefficace; et l'on ne saisit pas encore très bien l'ampleur du lien entre les interactions médicamenteuses et le phénomène de la résistance. L'annexe 6 fournit la liste des mutations qui ont été comprises en tant que mutations associées à la pharmacorésistance dans les résultats présentés dans le présent rapport. L'on prévoit que la liste changera à mesure que l'on obtiendra avec le temps de nouvelles données sur les mutations associées à la pharmacorésistance. Des groupes d'experts internationaux ont été formés. Ces groupes se réunissent périodiquement afin d'examiner les plus récents résultats obtenus en laboratoire et dans les essais cliniques pour être utilisés dans l'élaboration des directives pour l'interprétation des mutations génotypiques et phénotypes associées à la pharmacorésistance, aux fins de la prise en charge des cas cliniques.

Annexe 4 : Limites des données

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

- Les données rendent compte de sujets nouvellement diagnostiqués pour lesquels des échantillons de sérum et de l'information épidémiologique correspondante sont fournis à l'Agence de santé publique du Canada en provenance des partenaires provinciaux participant dans le Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH (le programme SRM). Elles ont été recueillies au moyen de méthodes d'échantillonnage de commodité et ne comprennent donc pas tous les cas nouvellement diagnostiqués dans une population donnée, au cours d'une année donnée. Nous ne pensons pas que le recours à l'échantillonnage de commodité ait entraîné des erreurs systématiques, mais nous ne devons pas perdre de vue que les données ne sont pas représentatives de tous les cas nouvellement diagnostiqués dans la population.
- Les données n'incluent pas le Québec et peuvent ne pas être représentatives de tous les cas nouvellement diagnostiqués en Ontario. Ensemble, cependant, ces deux provinces représentent environ deux tiers des cas signalés d'infection par le VIH au Canada. Des efforts sont actuellement déployés afin d'élaborer des mécanismes pour inclure les données représentatives de ces provinces.

- Ce rapport traite seulement de la pharmacorésistance primaire (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 naïfs de tout traitement au moment du test initial pour le VIH. Cependant, les traitements suivis ne peuvent pas toujours être vérifiés. Au moins 5 p. 100 des échantillons de laboratoire en provenance de la C.-B., par exemple, ont probablement été prélevés chez des sujets qui ont reçu un traitement.
- Les données épidémiologiques manquantes ou inconnues demeurent un cas problématique, particulièrement en ce qui concerne l'information sur les tests VIH antérieurs, la date du premier test VIH positif, l'origine ethnique, le comportement à risque, les CD4 et la charge virale au diagnostic ainsi que d'autres traitements antirétroviraux antérieurs.
- Les analyses des sous-types sont effectuées sur 1 053 paires de base dans le gène pol et reflètent ce qui est observé dans cette petite région du génome viral.
- Les essais sérologiques qui ont été mis au point en vue de détecter des infections récemment acquises se fondent sur des antigènes dérivés du sous-type B et il a été démontré que ceux-ci peuvent occasionnellement faire un mauvais diagnostic des nouvelles infections non B en tant qu'infections établies. Il faudra faire plus de recherche en vue de déterminer la sensibilité des essais offerts sur le marché afin de pouvoir détecter avec exactitude les infections récemment acquises pour d'autres sous-types non B du VIH-1.

Annexe 5 : Glossaire¹

ADN : acide désoxyribo-nucléique, le matériel génétique d'une cellule.

ARN : acide ribonucléique, un polymère de nucléotides servant à la synthèse d'une protéine.

Gène : segment de l'ADN codant une protéine ou une sous-unité protéique.

Génotype : séquence particulière de nucléotides qui détermine les gènes du VIH-1.

Incidence : nombre de cas de maladie apparus pendant une période donnée au sein d'une population.

Mutation : modification génétique dans la séquence des nucléotides viraux

Mutation associée à la pharmacorésistance : remplacement d'un acide aminé qui est associé à une résistance accrue du VIH à un antirétroviral.

Mutation majeure : mutation dans la séquence de la protéase virale, qui est en soi fortement associée à une résistance accrue du VIH aux inhibiteurs de la protéase.

Mutation mineure : mutation dans la séquence de la protéase virale qui, combinée à d'autres mutations, confère au VIH une résistance accrue aux inhibiteurs de la protéase.

Nucléotide : unité monomérique, elle-même formée d'un glucide, d'acide phosphorique et d'une base azotée.

PCR : amplification par la polymérase, technique moléculaire servant à amplifier des séquences de nucléotides.

Pharmacorésistance : diminution de la sensibilité à un médicament.

Phénotype : caractéristiques et propriétés de croissance du VIH-1.

Polypharmacorésistance : résistance accrue du VIH à plus d'une classe de médicaments.

Prévalence : nombre de personnes atteintes de la maladie au sein d'une population, qui sont en vie au cours d'une période donnée.

Protéase : enzyme capable de décomposer les protéines en les ramenant à leurs principaux constituants, les acides aminés.

Recombinant : VIH-1 contenant une séquence correspondant à un mélange de plus d'un sous-type dans le gène d'enveloppe.

Résistance croisée : résistance à un médicament par pression sélective, qui confère une résistance à d'autres médicaments qui ne font pas partie du traitement actuel.

Résistance génotypique : présence de mutations dans les nucléotides qui augmente la résistance du VIH à au moins un antirétroviral.

Résistance phénotypique : cas où la quantité de médicament requise pour inhiber la croissance virale de 50 % (CI 50) est au moins quatre fois supérieure à la normale.

Résistance primaire : résistance accrue du VIH à des antirétroviraux, observée chez des personnes n'ayant jamais été traitées auparavant et qui ont sans doute été infectées par un virus pharmacorésistant.

Résistance secondaire : résistance accrue du VIH à des médicaments, observée chez des personnes déjà traitées (probablement attribuable à un échec du traitement).

RT-PCR : PCR utilisant l'enzyme transcriptase inverse, une technique moléculaire utilisée pour amplifier une séquence d'ARN et la transformer en ADN. Sous-type : également appelé clade; groupe de variantes apparentées du VIH, classées selon le degré de similarité génétique.

Tests génotypiques : analyse visant à déterminer la présence de mutations dans la séquence de nucléotides du génome viral.

Tests phénotypiques : tests servant à déterminer la sensibilité d'un virus à un médicament dans un milieu de culture.

Transcriptase inverse : enzyme propre à tous les rétrovirus. Elle lit l'information génétique du rétrovirus et lui permet de transcrire son ARN en ADN.

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Virus de type sauvage : forme de VIH-1 la plus répandue.

¹ Certaines définitions sont des adaptations de celles qui ont été utilisées dans Le VIH et le sida au Canada—Rapport de surveillance en date du 31 décembre 2000 et de la International Consultation on Monitoring the Emergence of Antiretroviral Resistance parrainée par l'OMS, ONUSIDA et l'ISS (octobre 2000).

Annexe 6: Liste de mutations retenus dans ce rapport*

Transcriptase inverse	
Mutation	Médicament antirétroviral
M41L ¹	Zidovudine, Stavudine
K65R	Dinanosie, Zalcitabine, Abacavir, Ténofovir
D67N	Zidovudine, Stavudine
T69D	Zalcitabine
K70R	Zidovudine, Stavudine
L74V	Didanosine, Zalcitabine, Abacavir
L100I	Névirapine, Efavirenz
K103N	Delavirdine, Névirapine, Efavirenz
V106A	Névirapine
V108I	Névirapine, Efavirenz
Y115F	Abacavir
Y181C	Delavirdine, Névirapine, Efavirenz
Y181I	Névirapine
M184I	Lamivudine
M184V	Zalcitabine, Abacavir, Lamivudine
Y188C/H	Névirapine
Y188L	Delavirdine, Névirapine, Efavirenz
G190A	Névirapine, Efavirenz
G190S	Efavirenz
L210W	Zidovudine, Stavudine
T215F/Y	Zidovudine, Stavudine
K219E/Q	Zidovudine, Stavudine
P225H	Efavirenz
M230L	Delavirdine, Névirapine, Efavirenz
P236L	Delavirdine

*Note : La corrélation entre la pharmacorésistance et le génotype, établie dans ce rapport, repose sur un consensus auquel sont parvenus des scientifiques sur les mutations associées à la résistance du VIH aux médicaments antirétroviraux, en juin 2003. Elle n'implique pas nécessairement une résistance phénotypique à un antirétroviral particulier dans un contexte clinique.

¹ M41L = remplacement de l'acide aminé méthionine (M) par la leucine (L) en position 41 de l'enzyme de la transcriptase inverse. Cette manière de décrire les mutations est utilisée dans d'autres nomenclatures. Voici les abréviations des acides aminés mentionnés : K, lysine; R, arginine; T, thréonine, D, acide aspartique; N, asparagine; E, acide glutamique; H, histidine; Y, tyrosine; V, valine; I, isoleucine; A, alanine

D'autres noms courants utilisés pour les médicaments antirétroviraux mentionnés : Zidovudine (AZT, retrovir); stavudine (d4T, zerit); zalcitabine (ddC, hivid); lamivudine (3TC, epivir); et abacavir (ABC, 1592, ziagen); delavirdine (rescriptor); efavirenz (sustiva); névirapine (viramune); saquinavir (invirase, fortovase); ritonavir (norvir); amprenavir (agenarase); nelfinavir (viracept); indinavir (crixivan).

Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

Protéase	
Mutation majeure	Médicament antirétroviral
D30N	Nelfinavir
M46I/L	Indinavir
G48V	Saquinavir
I50L	Atazanavir
I50V	Amprénavir
V82A/F/T	Indinavir
V82A/F/S/T	Ritonavir
I84V	Amprénavir, Indinavir, Ritonavir
L90M	Saquinavir, Nelfinavir

Annexe 7 : Sources des données

B.C. Centre for Disease Control
655 West 12th Avenue
Vancouver (Colombie-Britannique)
V5Z 4R4

Ministère de la santé et du Mieux-être de
l'Alberta
TELUS Plaza North Tower
PO Box 1360, STN Main
Edmonton (Alberta)
T5J 2N3

Laboratoire provincial de santé publique
(Microbiologie)
8440-112 Street
Edmonton (Alberta)
T6G 2J2
et
3030 Hospital Drive NW
Calgary (Alberta)
T2N 4W4

Saskatchewan Health
3475 Albert St.
Regina (Saskatchewan)
S4S 6X6

Services de santé publique
Santé Canada
1690 Hollis Street
PO Box 488
Joseph Howe Building
Halifax (Nouvelle-Écosse)
B3J 2R8

Unité de surveillance des maladies
transmissibles
Direction de la santé publique
Ministère de la Santé du Manitoba
300, rue Carlton, 4e étage
Winnipeg (Manitoba)
R3B 3M9

Cadham Laboratories
C.P. 8450
750, Avenue William
Winnipeg (Manitoba)
R3C 3Y1

Laboratoire du VIH
Division des services de laboratoire
Ministère de la Santé de l'Ontario
81, rue Resources
Etobicoke (Ontario)
M9P 3T1

Newfoundland Department of Health
Disease Control and Epidemiology
West Block, Confederation Bldg
P.O. Box 8700
St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador)
A1B 4J6

Newfoundland Public Health Laboratory
Leonard A. Miller Centre for Health
Services
100 Forest Road, P.O. Box 8800
St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador)
A1B 3T2