

Septembre 2001

Utilisation **médicale et interprétation**

des résultats des tests de résistance
du VIH aux **antirétroviraux**

Guide pour
les professionnels
de la santé du Québec

Québec 

Utilisation **médicale et interprétation**

des résultats des tests de résistance
du VIH aux **antirétroviraux**

● Guide pour
les professionnels
de la santé du Québec

Santé
et Services sociaux

Québec 

Édition produite par :

**La Direction des communications du ministère de la Santé
et des Services sociaux**

Pour obtenir un exemplaire du présent document,
faites parvenir votre commande :

- par télécopieur : **(418) 644-4574**
- par courriel : **communications@msss.gouv.qc.ca**
- ou par la poste : **Ministère de la Santé et des Services sociaux
Direction des communications
1075, chemin Sainte-Foy, 16^e étage
Québec (Québec) G1S 2M1**

Le présent document est disponible à la section **documentation**
du site Web du ministère de la Santé et des Services sociaux dont
l'adresse est : **www.msss.gouv.qc.ca**

Dépôt légal

Bibliothèque nationale du Québec, 2001

Bibliothèque nationale du Canada, 2001

ISBN 2-550-38419-9

© Gouvernement du Québec

Toute reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée,
à condition que la source soit mentionnée.

GROUPE DE TRAVAIL ET DE RÉDACTION

Pour l'élaboration du présent document, le Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH a formé un groupe de travail et de rédaction composé des personnes suivantes :

Docteur Jean-Guy Baril*
médecin

Clinique médicale du Quartier Latin,
Montréal

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier
de l'Université de Montréal,
Hôpital Saint-Luc

Centre québécois de coordination
sur le sida, ministère de la Santé
et des Services sociaux

Docteure Claire Béliveau
microbiologiste infectiologue

Hôpital Maisonneuve-Rosemont,
Montréal

Docteur André Dascal
microbiologiste infectiologue

Centre sida, Université McGill, Montréal
Hôpital Général Juif, Montréal

Madame Micheline Fauvel
directrice adjointe

Laboratoire de santé publique du Québec,
Institut national de santé publique
du Québec

Docteur Patrice Junod*
médecin

Clinique médicale du Quartier Latin,
Montréal

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier
de l'Université de Montréal,
Hôpital Saint-Luc

Docteur Richard Lalonde*
interniste infectiologue

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre universitaire de santé
McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal

Docteur Normand Lapointe*
pédiatre et immunologue

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Hôpital Sainte-Justine, Centre
maternel et infantile sur le sida, Montréal

Monsieur Roger Le Clerc*
directeur général

Coalition des organismes communautaires
québécois de lutte contre le sida
(COCQ-Sida)

Madame Nicole Marois*
agente de recherche et de planification

Centre québécois de coordination
sur le sida, ministère de la Santé
et des Services sociaux

Docteur Donald Murphy
microbiologiste immunologue
responsable du secteur de biologie moléculaire

Laboratoire de santé publique du Québec,
Institut national de santé publique
du Québec

* Membre du Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH.

Docteur Clément Olivier

médecin

Clinique médicale L'Actuel, Montréal
Centre québécois de coordination
sur le sida, ministère de la Santé
et des Services sociaux

Docteur Michel Roger

microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier
de l'Université de Montréal,
Hôpital Notre-Dame

Docteure Danielle Rouleau*

microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier
de l'Université de Montréal,
Hôpital Saint-Luc et Hôpital Notre-Dame

Madame Irina Tsarevsky

agente de recherche et de planification

Centre québécois de coordination
sur le sida, ministère de la Santé
et des Services sociaux

Docteur Chris Tsoukas*

interniste immunologue

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre universitaire de santé
McGill, Hôpital général de Montréal

Docteur Mark Wainberg

virologue

Centre sida, Université McGill, Montréal
Hôpital Général Juif, Montréal

SECRÉTARIAT

Madame Michèle Joncas

Madame Louise Vermette

* Membre du Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH.

MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

Docteur Jean-Guy Baril

Docteur Michel G. Bergeron

microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier universitaire
de Québec

Madame Colette Bisailon

pharmacienne

Pharmacie Colette Bisailon, Montréal

Docteur Pierre Côté

médecin

Clinique médicale du Quartier Latin,
Montréal

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier
de l'Université de Montréal,
Hôpital Saint-Luc

Docteur Harold Dion

médecin

Clinique médicale L'Actuel, Montréal
président du Collège québécois des
médecins de famille

Docteur Patrice Junod

Monsieur Christian LaForce

directeur

Comité des personnes atteintes du VIH
(CPAVIH), Montréal

Docteur Richard Lalonde

Docteur Normand Lapointe

Monsieur Roger Le Clerc

Docteur John MacLeod

médecin

Clinique médicale Goldberg-LeBlanc,
Montréal

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre universitaire de santé
McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal

Madame Nicole Marois

Docteure Danielle Rouleau

Madame Rachel Therrien

pharmacienne

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier
de l'Université de Montréal,
Hôtel-Dieu de Montréal

Docteur Réjean Thomas

médecin

Clinique médicale L'Actuel, Montréal

Docteur Émil Toma

microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier
de l'Université de Montréal,
Hôtel-Dieu de Montréal

Docteur Benoît Trottier

médecin

Clinique médicale L'Actuel, Montréal
Unité hospitalière de recherche,
d'enseignement et de soins sur le sida
(UHRESS), Centre hospitalier
de l'Université de Montréal,
Hôpital Saint-Luc

Docteur Chris Tsoukas

Docteur Karl Weiss

microbiologiste infectiologue

Association des médecins
microbiologistes infectiologues du Québec
Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal

La complexité du phénomène de résistance, l'évolution rapide des connaissances sur le VIH, la difficulté d'interprétation des résultats et l'analyse des divers déterminants associés aux échecs thérapeutiques sont autant d'obstacles à considérer dans la gestion des tests de résistance aux antirétroviraux. Ces éléments constituent pour les experts en thérapie antirétrovirale un défi qu'ils doivent relever pour parvenir à une analyse et à une interprétation la plus juste possible des résultats des tests de résistance.

En ce sens, le Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH est d'avis que les épreuves de résistance et l'interprétation des résultats requièrent une expertise médicale de pointe. Le présent document évoque les principes généraux de la résistance du VIH, les techniques de laboratoire actuellement employées pour la mesurer, les indications médicales justifiant le recours à des tests de résistance, les éléments d'interprétation des résultats des tests, les modalités de prélèvement et d'acheminement des échantillons, ainsi que les modalités d'accès au Service spécialisé de consultation téléphonique sur le VIH-sida à l'intention des professionnels de la santé du Québec.

Le document est le premier d'une série de publications sur l'infection par le VIH destinée aux médecins et aux pharmaciens. Il s'inscrit dans le cadre du mandat qui a été confié au Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH, qui est de conseiller le ministère de la Santé et des Services sociaux sur toute question relative à la prise en charge diagnostique, clinique et thérapeutique des personnes vivant avec le VIH ou atteintes du sida. Les membres du comité doivent tenir compte de plusieurs éléments : les données épidémiologiques, les avis émis par les groupes d'experts internationaux, l'évolution de la recherche, les besoins actuels des personnes touchées et la nécessité de maintenir un niveau élevé de compétence chez les médecins cliniciens.

Nous espérons que ce document, de même que les autres qui seront publiés dans la série, constitueront des outils appropriés pour les professionnels de la santé et contribueront à offrir à la population l'accès à des soins de qualité partout au Québec.

INTRODUCTION	11
1 D’OÙ PROVIENT LA RÉSISTANCE VIRALE?	12
2 QU’EST-CE QU’UN ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE?	13
3 QUELS SONT LES DÉTERMINANTS DE L’ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE?	14
4 LA RÉSISTANCE AUX ANTIRÉTROVIRAUX	15
5 QUELLES SONT LES TECHNIQUES DE MESURE DE LA RÉSISTANCE?	16
6 QUELLES SONT LES INDICATIONS MÉDICALES JUSTIFIANT LE RECOURS À DES TESTS DE RÉSISTANCE?	18
7 LE PRÉLÈVEMENT ET LES CONDITIONS DE TRANSPORT DES ÉCHANTILLONS	19
8 L’INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DES TESTS DE RÉSISTANCE	20
Annexes	
Annexe 1	
Principales mutations associées à chacun des antirétroviraux	24
Annexe 2	
Prototype de requête pour une demande de génotypage de la résistance du VIH aux antirétroviraux	28
Annexe 3	
Procédure pour demander le test de génotypage de la résistance du VIH aux antirétroviraux destinée aux médecins traitants	29
Annexe 4	
Génotypage de la résistance du VIH aux antirétroviraux — Directives destinées aux laboratoires concernant le prélèvement, la conservation, le transport des échantillons et la transmission des résultats	31
Annexe 5	
Exemple d’un rapport de laboratoire produit à partir du phénotype virtuel	33
BIBLIOGRAPHIE	37

Les combinaisons puissantes d'antirétroviraux, l'utilisation récente du test de mesure de la charge virale (nombre de copies de VIH par millilitre de plasma) et les progrès scientifiques rapides ont contribué à modifier en profondeur l'avenir des personnes infectées par le VIH. Le traitement de l'infection et les traitements visant à prévenir la transmission périnatale, accidentelle ou sexuelle, de l'infection par le VIH sont autant d'approches qui ralentissent la progression de l'infection et réduisent le risque de transmission du VIH.

La discipline rigoureuse qu'exige la prise continue des médicaments antirétroviraux, le nombre de comprimés à prendre, les effets indésirables de ces médicaments à court et à moyen termes, ainsi que les consignes et les horaires complexes à respecter lorsqu'on prend de tels médicaments ne sont que quelques-uns des obstacles qui peuvent nuire à l'observance du traitement. La conséquence majeure de la non-observance du traitement est le développement d'une résistance aux antirétroviraux. Une thérapie intense et constante en vue de supprimer la réplication du VIH diminue le risque de développement de la résistance.

La résistance conduit à l'échec thérapeutique et elle entraîne éventuellement une progression de la maladie. De plus, une souche virale résistante peut se transmettre par relation sexuelle ou lorsqu'il y a partage d'aiguilles*, ce qui constitue une menace certaine pour la santé publique. Cela étant, les stratégies visant la détection et la prévention de la résistance aux antirétroviraux sont d'une grande importance et constituent un enjeu majeur pour la santé publique et pour le suivi médical des personnes vivant avec le VIH.

* F.M. HECHT et autres, *New England Journal of Medicine*, vol. 339, n° 5, juillet 1998, p. 307-311.

LA RÉSISTANCE VIRALE ?

Chez les personnes infectées, le VIH existe actuellement sous deux formes : un virion libre contenant un génome d'ARN et un provirus composé d'ADN intégré en permanence aux chromosomes de son hôte. Ce virus possède une transcriptase inverse capable de produire une copie d'ADN à partir de l'ARN viral. Chez les personnes non traitées, la forme libre du virus est constituée de un millier à un million de virions par millilitre de plasma. Le cycle de réplication moyen du VIH est de deux à trois jours et la quantité produite chez un individu peut atteindre dix milliards de virions par jour.

Quatre facteurs peuvent provoquer la résistance du virus aux médicaments antirétroviraux :

- la pression sélective des médicaments ;
- le taux élevé de réplication virale ;
- les fréquentes mutations génétiques du VIH ;
- la persistance de provirus dans les cellules de l'hôte.

La transcriptase inverse du VIH est une enzyme peu fiable et, en moyenne, elle est la cause d'une erreur mutationnelle à chaque cycle de réplication. Ce taux élevé d'erreurs de transcription entraîne rapidement une diversité génétique dans la population de virions qui s'est développée chez une personne ; cette diversité génétique est connue sous le nom de « quasi-espèces ».

ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE ?

Il n'existe pas de consensus pour définir l'échec thérapeutique. Il peut se manifester :

- par une progression de l'infection ;
- par une diminution ou une augmentation inadéquate de la numération lymphocytaire CD4 ;
- lorsqu'une charge virale ne diminue pas ou que sa suppression est incomplète ;
- à la suite d'un échappement viral survenu après une période où la charge virale était en deçà du seuil de détection.

Dans le présent guide, un échec virologique est défini comme un échec caractérisé par une charge virale qui, alors que le patient est sous traitement, ne diminue pas ou ne devient pas indétectable (échec primaire), ou par une charge virale qui redevient détectable après une période où elle était inférieure à 50 copies/ml (échec secondaire).

Quels sont les déterminants de L'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE ?

Le traitement antirétroviral vise à réduire la charge virale afin qu'elle soit sous le seuil de détection. Le traitement peut complètement bloquer la réplication du VIH, mais il n'élimine pas le provirus intégré dans les chromosomes de cellules humaines. Lorsque la concentration de médicaments glisse sous la concentration inhibitrice, le VIH se réplique de nouveau. La plupart des médicaments anti-VIH ont un index thérapeutique (rapport entre la concentration inhibitrice et la concentration toxique) faible. Lorsque leur absorption est inadéquate, que leur élimination est trop rapide, que des doses sont omises, que les intervalles entre les doses sont trop longs, les concentrations de médicaments sont inférieures aux concentrations requises pour inhiber la réplication virale.

L'échec virologique observé chez les patients traités avec les antirétroviraux serait associé aux déterminants suivants :

- une numération peu élevée des lymphocytes CD4 (inférieure à 200) au début du traitement ;
- une charge virale élevée au début du traitement ;
- le recours à une thérapie sous-optimale ;
- une souche de VIH porteuse de mutations de résistance ;
- une concentration sérique sous-optimale d'antirétroviraux pouvant favoriser l'apparition de mutations associées à une résistance.

Ce dernier déterminant de l'échec est associé à d'autres facteurs, à savoir :

- la non-observance du traitement attribuable :
 - à la complexité du traitement,
 - à la durée de la thérapie (perpétuité),
 - aux effets indésirables ;
- les interactions médicamenteuses et certains autres facteurs pharmacocinétiques.

AUX ANTIRÉTROVIRAUX

La résistance survient quand une concentration normale de médicaments n'arrive plus à bloquer la réplication du VIH. Les médicaments antirétroviraux disponibles aujourd'hui inhibent la réplication du VIH en bloquant l'activité soit de la transcriptase inverse, soit de la protéase, deux enzymes virales.

La résistance est habituellement le résultat de mutations dans l'enzyme virale qui permettent à celle-ci d'effectuer son travail même en présence de médicaments. Les souches virales qui portent des mutations de résistance sont sélectionnées lorsque le virus se réplique en présence de médicaments.

Plusieurs des mutations responsables de résistance sont maintenant connues (voir l'annexe 1). On peut généralement prédire quelles mutations surviendront après l'usage d'un médicament particulier. Par exemple, lorsque la résistance apparaît après l'usage de la lamivudine, on trouve généralement une mutation qui a remplacé l'acide aminé méthionine (M) par la valine (V) à la position 184 de la transcriptase inverse. Les mutations qui surviennent durant le traitement causent, en général, une résistance aux médicaments en usage. Parfois, ces résistances n'influencent pas l'activité des autres médicaments. Toutefois, certaines autres mutations peuvent être responsables d'une résistance croisée qui diminue l'activité de plusieurs médicaments d'une même classe; par exemple, le remplacement de la lysine (K) par l'asparagine (N) à la position 103 de la transcriptase inverse entraîne une résistance aux trois inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

Il est présentement difficile de vérifier directement l'activité inhibitrice des médicaments antirétroviraux contre les souches individuelles du virus. Il est plus facile d'analyser les gènes du VIH qui codent les deux enzymes cibles des médicaments. Cette analyse permet de détecter les mutations au sein de ces gènes et de présumer que la souche est résistante si elle porte des mutations indiquant une résistance. On peut maintenant avoir recours à un lexique pour évaluer la correspondance entre les diverses mutations et la résistance aux médicaments. La technologie et l'information évoluent rapidement. L'interprétation des résultats des tests de résistance est complexe. Les médecins qui feront appel à ces tests devront acquérir une expertise à ce sujet ou se faire aider par des experts dans le domaine.

LES TECHNIQUES DE MESURE DE LA RÉSISTANCE ?

Dans le traitement des personnes infectées par le VIH, les cliniciens s'appuient présentement sur deux mesures essentielles :

- la numération lymphocytaire CD4 ;
- la charge virale plasmatique telle que mesurée par des techniques moléculaires quantitatives.

La première mesure témoigne de l'état de santé du système immunitaire de la personne infectée, tandis que la seconde quantifie l'activité répliquative du virus. L'utilisation rationnelle de nombreux médicaments contre des maladies infectieuses fait appel à des tests de résistance (comme pour les antibiotiques). Des études (VIRADAPT, GART et VIRA 3001, notamment) ont démontré les avantages à court terme des tests permettant de détecter la présence de VIH résistant chez les personnes traitées s'ils sont utilisés parallèlement à une bonne connaissance de l'histoire thérapeutique des sujets testés et que le dosage plasmatique des médicaments est adéquat. La corrélation entre la présence de virus résistants et l'échec virologique sous traitement antiviral est maintenant bien établie.

Il existe actuellement deux méthodes pour évaluer la résistance. Les **tests de génotypage** détectent les mutations présentes dans les gènes ciblés par les médicaments (transcriptase inverse et protéase). Ces tests sont réalisés par séquençage des gènes entiers ou par l'utilisation de sondes moléculaires particulières pour certains gènes. Grâce à l'utilisation de techniques en partie automatisées, les résultats des tests de génotypage peuvent être fournis dans un délai de trois à six semaines, voire moins. Deux difficultés principales sont liées à l'utilisation de ces tests : l'interprétation de la présence de mutations, combinées ou non à d'autres, et l'application d'une thérapie qui réponde le plus justement possible à l'interprétation des résultats.

Les **tests phénotypiques**, quant à eux, mesurent la capacité du virus à croître en présence de quantités échelonnées de médicaments *in vitro*. Récemment, l'apparition de techniques recombinantes a permis d'automatiser la réalisation de ces tests et de la rendre plus facile, mais ils demeurent pour le moment coûteux et longs à effectuer.

Le programme québécois donnant accès aux tests de résistance utilise la méthode VirtualPhenotype™ de la compagnie Virco. Il s'agit d'une technique de génotypage couplée à une analyse de type phénotypique. Cette méthode, appelée **phénotype virtuel**, permet de prédire le degré de résistance d'une souche de VIH aux antirétroviraux (phénotype) à partir de l'identification de mutations associées à la résistance (génotype). Virco a mis au point une importante base de données comprenant une centaine de milliers de souches virales pour lesquelles les génotypes et les phénotypes correspondants ont été identifiés. Pour déterminer le phénotype virtuel, il faut d'abord procéder à un génotypage en amplifiant et en séquençant la portion pertinente du génome de la souche faisant l'objet de l'analyse. Les résultats de phénotypage pour des souches dont les mutations ont des profils comparables à ceux de la souche analysée sont sélectionnés dans la base de données. Des résultats quantitatifs de résistance sont alors produits pour chaque médicament. Ces résultats sont exprimés par la moyenne des augmentations de la concentration inhibitrice 50 (CI₅₀) pour les souches ayant des mutations similaires, comparativement à une souche de référence non mutée (sauvage).

Techniquement, il faut retenir qu'une sous-population virale présente dans une proportion moindre que 10 à 20% de la population virale totale ne sera pas détectée de façon fiable par génotypage. Aussi, les tests pratiqués en l'absence de pression de sélection (c'est-à-dire en l'absence d'antirétroviraux) peuvent donner des résultats d'un intérêt limité. De plus, le manque actuel de standardisation et de contrôle de la qualité rend plus probables des résultats faussement positifs, surtout pour les patients ayant des charges virales basses (faible valeur prédictive positive). Il faut aussi noter qu'il est jusqu'à maintenant nécessaire d'avoir une charge virale d'au minimum 1 000 copies/ml pour obtenir des résultats de génotypage.

LE RECOURS À DES TESTS DE RÉSISTANCE ?

Du point de vue médical, l'utilisation des tests de résistance pour parvenir au traitement le plus efficace possible est difficile pour les raisons suivantes. Il faut un minimum de trois antirétroviraux en plus d'une bonne observance du traitement pour assurer une répression maximale de la réplication virale. Or, les personnes chez qui l'on observe un rebond dans la réplication virale au cours d'un premier régime thérapeutique développeront un certain degré de résistance à un ou à plusieurs antirétroviraux ou à une classe donnée d'antirétroviraux. Il est alors probable que l'efficacité de certains des antirétroviraux utilisés après un échec à un premier régime thérapeutique sera dès le départ amoindrie. C'est dans ces circonstances que l'utilisation d'un test de résistance permettra de mieux guider les cliniciens afin qu'ils déterminent quels sont les médicaments à ne pas utiliser. À l'inverse, des échecs thérapeutiques répétés aboutiront inévitablement à l'accumulation de mutations de résistance et restreindront les choix thérapeutiques.

En ce sens, le Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH est d'avis que les indications médicales justifiant le recours aux tests de résistance devraient être les suivantes :

- échec virologique après l'administration d'une première combinaison d'antirétroviraux ;
- échec virologique après l'administration de combinaisons subséquentes d'antirétroviraux ;
- primo-infection ;
- grossesse chez les femmes infectées par le VIH ;
- infection chez les nouveau-nés.

De plus, pour les personnes sous thérapie antirétrovirale présentant un échec virologique, la charge virale plasmatique doit être d'au moins 1 000 copies/ml.

Le coût unitaire du test varie entre 250 \$ et 400 \$. Il doit être prescrit de façon judicieuse.

LES CONDITIONS DE TRANSPORT DES ÉCHANTILLONS

La procédure à suivre pour le prélèvement et le transport des échantillons est décrite aux annexes 2, 3 et 4. En plus des données démographiques usuelles, la valeur de la dernière charge virale, les antirétroviraux auxquels le patient a été exposé antérieurement, ainsi que la thérapie en cours au moment du prélèvement, sont des éléments essentiels qui devront être précisés sur la requête de demande de génotypage.

RÉSULTATS DES TESTS DE RÉSISTANCE

L'existence de mutations primaires et secondaires, de combinaisons de mutations, de résistance croisée à l'intérieur d'une même classe d'antirétroviraux, l'histoire thérapeutique de la personne traitée, le nombre d'échecs virologiques subis, ainsi que l'évolution rapide des connaissances sur le chapitre de la résistance du VIH aux antirétroviraux, sont autant de raisons qui rendent nécessaire l'accès aux conseils d'experts en thérapie antirétrovirale et en interprétation des résultats des tests de résistance avant même de procéder à toute modification du régime thérapeutique.

C'est pourquoi le Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH recommande aux cliniciens :

- de consulter la liste des mutations associées à chacun des antirétroviraux, présentée à l'annexe 1, ainsi que l'exemple de rapport de laboratoire produit à partir du phénotype virtuel, présenté à l'annexe 5 ;
- de participer activement aux **ateliers de formation** sur l'interprétation médicale des résultats des tests de résistance mis sur pied par le Programme national de mentorat sur le VIH-sida ;
- de s'adresser aux **laboratoires désignés** pour obtenir des renseignements sur les tests de résistance et sur l'interprétation de leurs résultats ;
- de consulter un **expert en thérapie antirétrovirale** pour le choix d'un traitement qui tiendra compte des résultats des tests de résistance et de l'histoire médicale du patient.

POUR ACCÉDER AUX RESSOURCES MENTIONNÉES

Renseignements sur les ateliers de formation (horaires et lieux):

- Programme national de mentorat sur le VIH-sida
Téléphone: 1 800 363-4814

Laboratoires désignés:

- Laboratoire de l'Hôpital Notre-Dame du Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Responsable: Docteur Michel Roger
Téléphone: (514) 890-8000, poste 25802
Personne-ressource: Madame France Dion
Téléphone: (514) 890-8000, poste 25680
- Laboratoire de l'Hôpital Général Juif de Montréal
Responsable: Docteur Mark Wainberg
Personne-ressource: Docteure Bluma Brenner
Téléphone: (514) 340-8260, poste 5261
- Laboratoire de santé publique du Québec
Responsable: Docteur Hugues Charest
Téléphone: (514) 457-2070, poste 239

Pour consulter un expert en thérapie antirétrovirale:

- Service spécialisé de consultation téléphonique sur le VIH-sida à l'intention des professionnels de la santé du Québec et Programme national de mentorat sur le VIH-sida
Téléphone: 1 800 363-4814

ANNEXE 1

Principales mutations associées à chacun des antirétroviraux

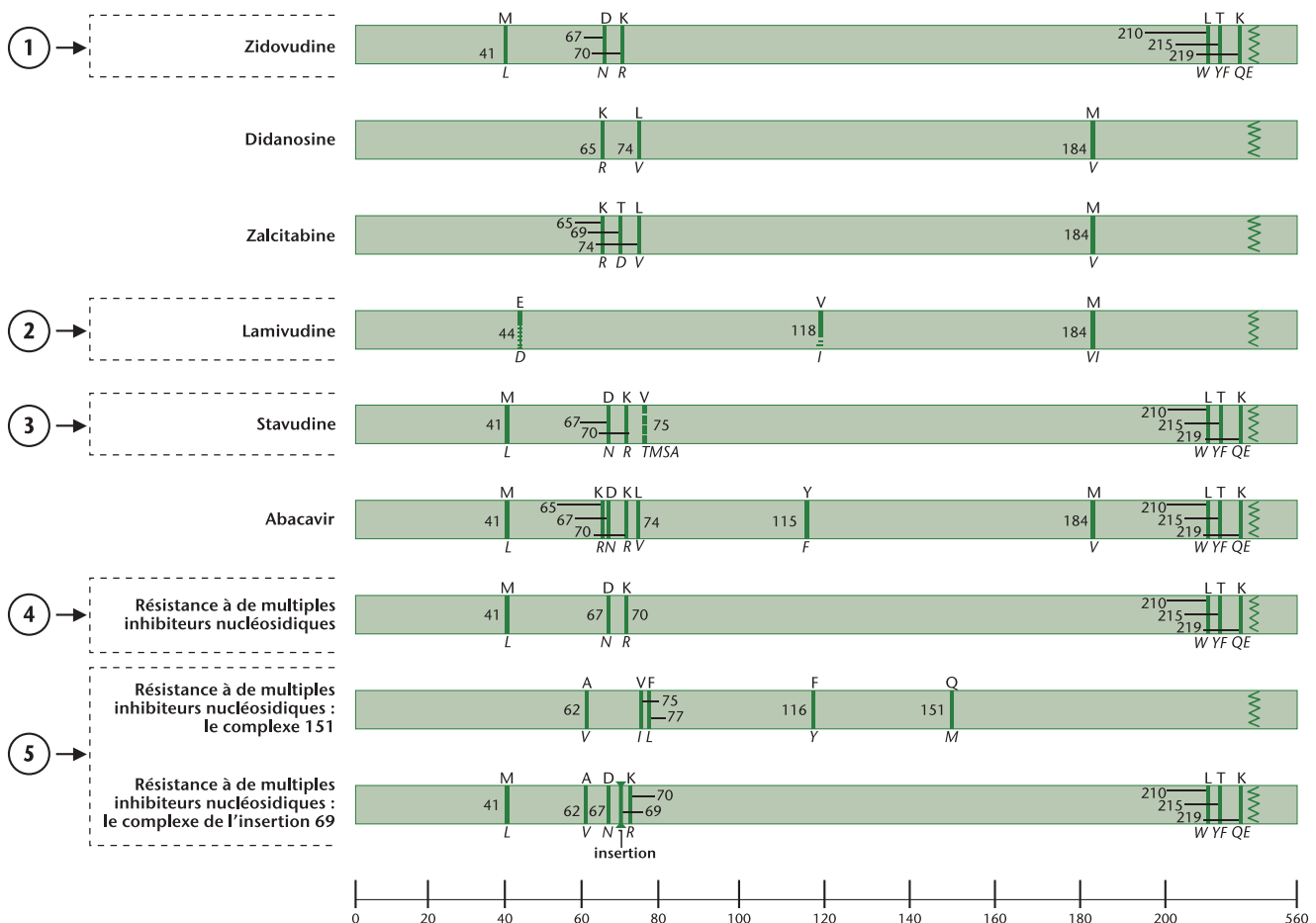
Pour chaque résidu, la lettre au-dessus du trait vertical indique l'acide aminé présent dans le type sauvage et les lettres en italique en dessous du trait indiquent les possibles substitutions associées à la résistance. Le nombre représente la position de la mutation sur la protéine.

Les abréviations des acides aminés sont :

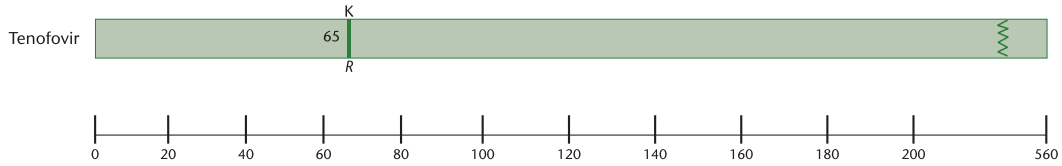
A : alanine	F : phénylalanine	K : lysine	P : proline	T : thréonine
C : cystéine	G : glycine	L : leucine	Q : glutamine	V : valine
D : aspartate	H : histidine	M : méthionine	R : arginine	W : tryptophan
E : glutamate	I : isoleucine	N : asparagine	S : sérine	Y : tyrosine

Les chiffres encadrés renvoient aux notes explicatives de la page 27.

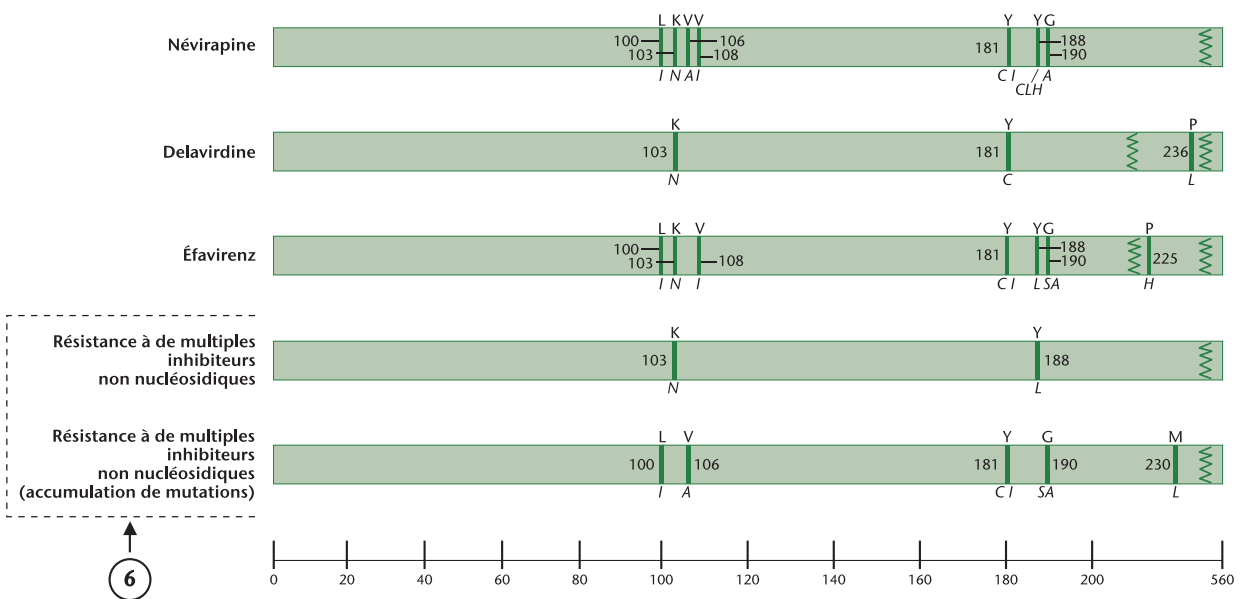
1.1 Mutations du gène de la transcriptase inverse associées à une baisse de la sensibilité aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse



● **1.2 Mutations du gène de la transcriptase inverse associées à une baisse de la sensibilité à un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse**

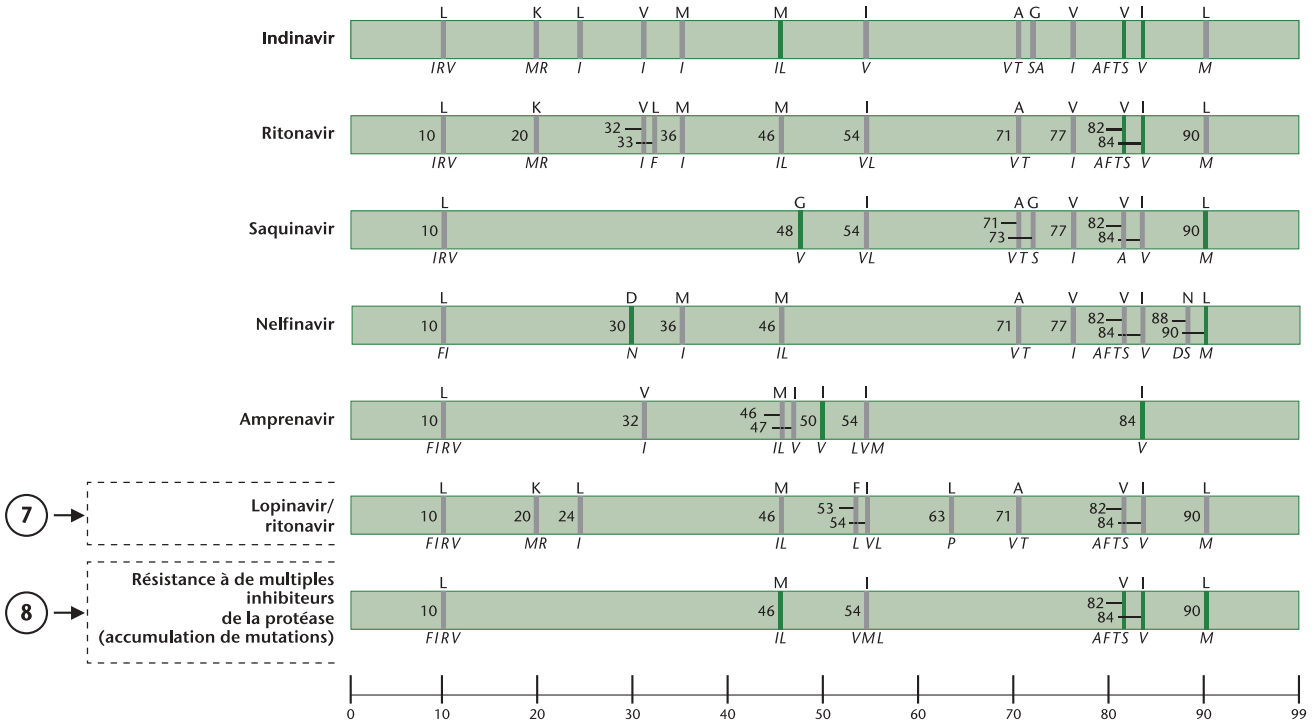


● **1.3 Mutations du gène de la transcriptase inverse associées à une baisse de la sensibilité aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse**



Pour les inhibiteurs de la protéase, les traits verticaux verts représentent les mutations primaires et les traits gris, les mutations secondaires. Les mutations primaires apparaissent habituellement en premier et ont un effet plus marqué sur la résistance.

1.4 Mutations du gène de la protéase associées à une baisse de la sensibilité aux inhibiteurs de la protéase



NOTES EXPLICATIVES

- ① La mutation M184V de la transcriptase inverse peut renverser partiellement les effets des mutations associées à la résistance à la zidovudine, sauf en présence de plus de trois de ces mutations.
- ② Les mutations E44D ou V118I causent *in vitro* un faible niveau de résistance à la lamivudine mais la signification clinique de ce phénomène n'est pas bien connue.
- ③ La mutation au codon 75 est sélectionnée *in vitro* par la stavudine, mais elle est rarement présente chez les patients présentant un échec thérapeutique.
- ④ Ces mutations sont associées à une résistance croisée à tous les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, sauf à la lamivudine.
- ⑤ Le complexe 151 et celui de l'insertion au codon 69 de deux acides aminés (ou plus) sont associés à la résistance à plusieurs inhibiteurs nucléosidiques et souvent accompagnés de mutations à d'autres sites.
- ⑥ Les mutations K103N ou Y188L peuvent réduire l'efficacité des trois inhibiteurs non nucléosidiques actuellement commercialisés.
- ⑦ En présence de plus de cinq de ces mutations, l'efficacité clinique du lopinavir/ritonavir est diminuée. Un taux important d'échecs a été rapporté dans les études cliniques lorsque le nombre de mutations était plus élevé que sept. La mutation L63P ne cause pas de résistance significative aux inhibiteurs de la protéase, mais elle peut contribuer à la résistance au lopinavir/ritonavir en présence d'autres mutations.
- ⑧ L'accumulation de quatre ou cinq (ou plus) de ces mutations peut causer une résistance croisée à toute la classe des inhibiteurs de la protéase.

SOURCE :

HIRSCH, M.S. « Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adult HIV-1 Infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel », *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, n° 18, mai 2000, p. 2417-2426.

La traduction a été autorisée par l'Association médicale américaine (American Medical Association).

La figure est à la page 2420 et porte le titre : « Most Common Mutations in HIV-1 Genes Conferring Drug Resistance ». Elle a été mise à jour le 24 août 2001 avec les informations diffusées par la Société internationale du sida sur le site Web suivant : www.iasusa.org

Pour une liste plus complète des mutations et de leur association avec la résistance, vous pouvez aussi consulter le site Web suivant : www.hivresistanceweb.com



ANNEXE 2

Prototype de requête pour une demande de génotypage de la résistance du VIH aux antirétroviraux

ANNEXE 2

 CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL HÔPITAL NOTRE-DAME DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE		 HÔPITAL GÉNÉRAL JUSTE CENTRE SIDA UNIVERSITÉ MCGILL		 Québec Institut national de santé publique du Québec Laboratoire de santé publique du Québec	
PROVENANCE :		Nom :			
NO RÉFÉRENCE LABO :		Prénom :			
MÉDECIN RÉFÉRANT :		Sexe :			
		Date de naissance :			
		RASSO :			
GÉNOTYPAGE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIRÉTROVIRAUX DU VIH					
DATE (A/J/M) ET HEURE DU PRÉLÈVEMENT :					
DATE (A/J/M) ET HEURE DE RÉCEPTION DE L'ÉCHANTILLON :					
RÉSULTAT DE LA CHARGE VIRALE : (DANS DERNIERS 60 JOURS)					
INDICATION CLINIQUE :		① PREMIER ÉCHEC		⑤ PRIMO-INFECTION (<6 MOIS)	
		② ÉCHEC SUBSÉQUENT			
		③ GROSSESSE			
		④ NOUVEAU-NÉ			
INDIQUER TOUS LES ANTIRÉTROVIRAUX AUXQUELS VOTRE PATIENT A ÉTÉ EXPOSÉ ET LE RÉGIME THÉRAPEUTIQUE QU'IL PREND LE JOUR DU PRÉLÈVEMENT :					
		EXPOSITION ANTÉRIEURE		THÉRAPIE ACTUELLE	
Zidovudine (AZT)					
3TC					
Abacavir					
Didanosine (ddI)					
Zalcitabine (ddC)					
Stavudine (d4T)					
Delavirdine					
Névirapine					
Efavirenz					
Saquinavir					
Indinavir					
Nelfinavir					
Ritonavir					
Amprénavir					
Lopinavir					
Aucun					

Révision juin 2001



ANNEXE 3

Procédure pour demander le test de génotypage de la résistance du VIH aux antirétroviraux destinée aux médecins traitants

Le test de génotypage de la résistance du VIH aux antirétroviraux est maintenant disponible. Ce test ne doit normalement être utilisé qu'en présence des indications médicales suivantes :

- échec virologique après l'administration d'une première combinaison d'antirétroviraux ;
- échec virologique après l'administration de combinaisons subséquentes d'antirétroviraux ;
- primo-infection ;
- grossesse chez les femmes infectées par le VIH ;
- infection chez les nouveau-nés.

Actuellement, ce test est effectué dans les endroits suivants :

- Laboratoire de l'Hôpital Notre-Dame du Centre hospitalier de l'Université de Montréal ;
- Laboratoire de l'Hôpital Général Juif de Montréal ;
- Laboratoire de santé publique du Québec.

Le génotypage de la résistance du VIH aux antirétroviraux ne peut être fait que si la charge virale est supérieure à 1 000 copies/ml.

3

La procédure à suivre pour demander le test de génotypage de la résistance du VIH aux antirétroviraux est la suivante :

1. Remplir la requête intitulée « Génotypage de la résistance du VIH aux antirétroviraux ». Il est obligatoire de préciser l'indication médicale justifiant le recours à ce test, le dernier résultat de charge virale obtenu dans les deux mois précédents, les antirétroviraux auxquels le patient a été exposé et le régime thérapeutique qu'il prenait le jour du prélèvement.
2. Faire prélever le sang dans un tube au bouchon lavande (7 ml, EDTA). Si la requête accompagne une requête pour mesurer la charge virale, il est essentiel qu'un second tube de sang soit réservé au génotypage de la résistance du VIH.

Le délai de réception des résultats est de quatre à six semaines.

Des lignes directrices sont aussi expédiées aux médecins microbiologistes infectiologues et aux responsables des laboratoires de microbiologie concernant les délais de traitement des échantillons, leur mode de transport et les lieux où ils sont expédiés.

● ANNEXE 4

Génotypage de la résistance du VIH aux antirétroviraux

Directives destinées aux laboratoires concernant le prélèvement, la conservation, le transport des échantillons et la transmission des résultats

● 4.1 PRÉLÈVEMENT

Le génotypage de la résistance du VIH aux antirétroviraux ne peut être fait que si la charge virale est supérieure à 1 000 copies/ml.

1. Le prélèvement doit être destiné uniquement au génotypage de la résistance du VIH aux antirétroviraux et accompagné de la requête prévue exclusivement à cette fin, où seront indiqués le nom et la date de naissance du patient. Si le prélèvement a lieu au même moment qu'une mesure de la charge virale, prélever un tube de sang supplémentaire.
2. Prélever un volume minimal de 7 ml de sang dans un tube contenant de l'EDTA (bouchon lavande) et indiquer la date et l'heure du prélèvement sur la requête.
3. Centrifuger le sang dès son arrivée au laboratoire. Le plasma doit être séparé dans les six heures suivant le prélèvement.
4. À l'aide d'une pipette à usage unique, transférer le volume de plasma dans des tubes de polypropylène avec bouchon étanche et pas de vis externe supportant la congélation.

● 4.2 CONSERVATION

Conserver les plasmas congelés à -70 °C.

● 4.3 REQUÊTE

La requête « Génotypage de la résistance du VIH aux antirétroviraux » doit contenir le nom et le numéro d'assurance maladie du patient. L'indication médicale justifiant le test, le dernier résultat de charge virale obtenu dans les deux mois précédents, les antirétroviraux auxquels le patient a été exposé et le régime thérapeutique qu'il prenait le jour du prélèvement doivent obligatoirement être inscrits sur la requête.

● 4.4 TRANSPORT

1. Expédier vos échantillons et vos requêtes dûment remplies au laboratoire qui effectue vos analyses pour la mesure de la charge virale du VIH. Celui-ci se chargera de les transmettre au laboratoire désigné pour le génotypage de la résistance du VIH aux antirétroviraux. Ce dernier laboratoire vous expédiera directement les résultats d'analyse de génotypage.
 2. Comme pour la charge virale, il est important que les échantillons demeurent congelés durant le transport. Il faut les expédier sur de la glace sèche dans un emballage conforme aux normes établies par Transports Canada (voir le *Guide de transport de matières infectieuses et de spécimens de diagnostic*). Nous vous recommandons l'emballage de marque Medifreeze que vous pouvez vous procurer chez les détaillants de produits scientifiques ESBE.
- N. B. : Ne jamais mettre de glace sèche à l'intérieur d'un contenant étanche. Celui-ci pourrait exploser à cause de l'accumulation de gaz.

● 4.5 TRANSMISSION DES RÉSULTATS

Il est important de faire parvenir la copie couleur du rapport de laboratoire au médecin traitant.

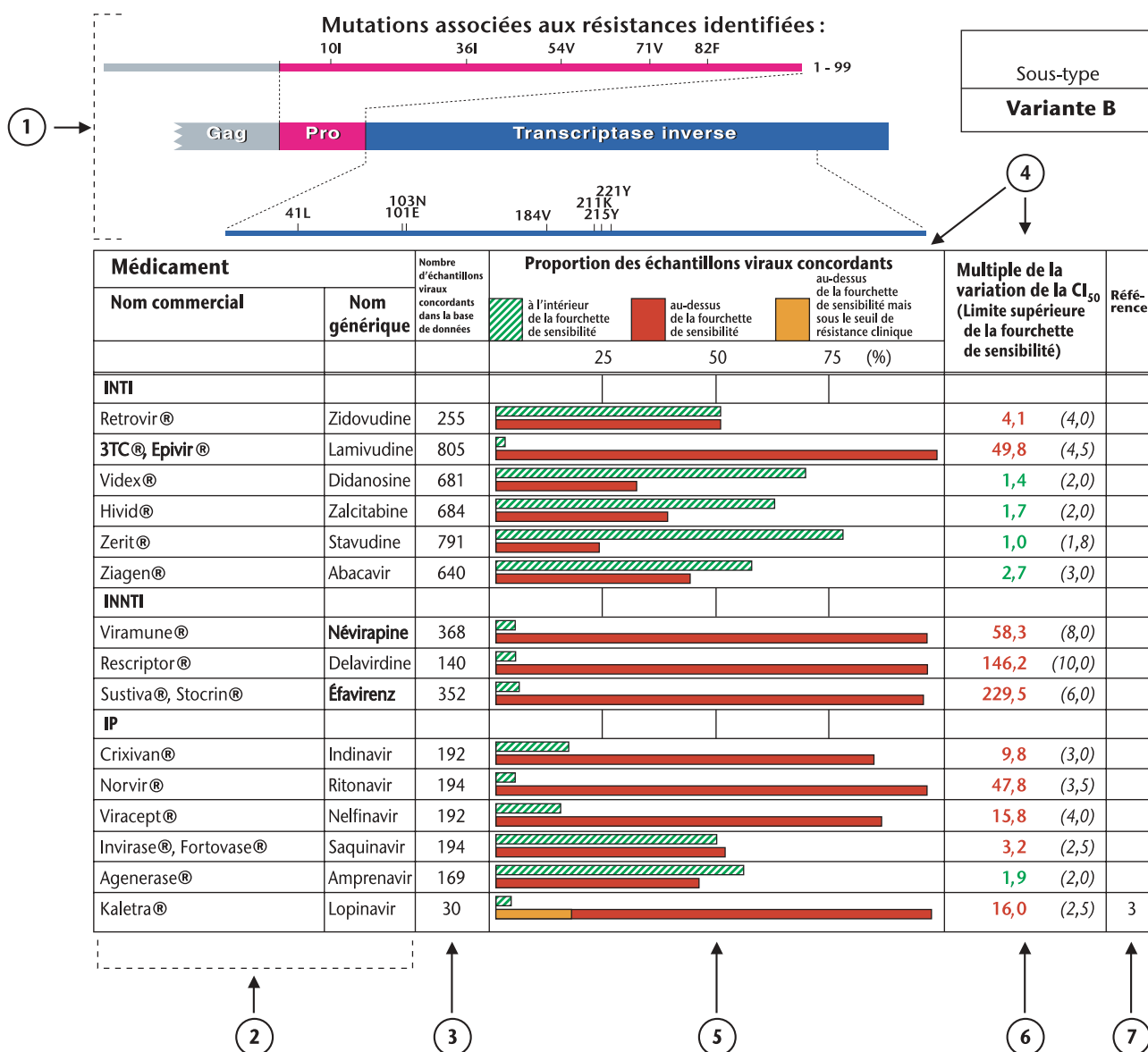
Pour de plus amples renseignements concernant ce test, veuillez joindre un responsable de votre laboratoire désigné:

- Laboratoire de l'Hôpital Notre-Dame du Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Responsable: Docteur Michel Roger
Téléphone: (514) 890-8000, poste 25802
Personne-ressource: Madame France Dion
Téléphone: (514) 890-8000, poste 25680
- Laboratoire de l'Hôpital Général Juif de Montréal
Responsable: Docteur Mark Wainberg
Personne-ressource: Docteur Bluma Brenner
Téléphone: (514) 340-8260, poste 5261
- Laboratoire de santé publique du Québec
Responsable: Docteur Hugues Charest
Téléphone: (514) 457-2070, poste 239

ANNEXE 5

Exemple d'un rapport de laboratoire produit à partir du phénotype virtuel

Les chiffres encadrés renvoient aux notes explicatives des pages 34 et 35.



NOTES EXPLICATIVES

- ① La partie supérieure du rapport est une représentation graphique des mutations des régions du génome codant pour la protéase et la transcriptase inverse. Pour les abréviations des acides aminés, voir la liste à la page 24.
- ② Les deux premières colonnes à gauche indiquent les noms commerciaux et les noms génériques des médicaments antirétroviraux appartenant aux trois classes suivantes : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et les inhibiteurs de la protéase (IP).
- ③ La troisième colonne indique le nombre d'échantillons de souches virales dans la base de données de Virco dont les mutations ont un profil comparable à la souche analysée au regard de chacun des médicaments (échantillons viraux concordants).
- ④ La quatrième et la cinquième colonnes font appel aux notions de fourchettes de sensibilité biologique ainsi qu'aux seuils de résistance clinique. Les **fourchettes de sensibilité biologique** sont définies pour chaque médicament à partir de tests faits *in vitro*. Elles sont déterminées à partir de la variabilité naturelle de sensibilité des souches non mutées au regard de chaque médicament. Par exemple, Virco a utilisé 1 000 souches virales provenant de patients n'ayant jamais été traités et plusieurs milliers de souches de virus génétiquement sauvages. La fourchette de sensibilité a été déterminée pour chaque médicament comme une variation de deux écarts types au-dessus et en dessous de la moyenne des concentrations inhibitrices 50 (CI₅₀) pour ces souches, avec un intervalle de confiance de 97,5 %. La limite supérieure de la fourchette de sensibilité varie pour chaque médicament.
- ⑤ La quatrième colonne indique en vert la proportion des échantillons viraux concordants dans la base de données dont le phénotype est à l'intérieur de la fourchette de sensibilité biologique et en rouge la proportion des échantillons viraux concordants dans la base de données dont le phénotype est au-dessus de cette fourchette. Lorsqu'un **seuil de résistance clinique** a été déterminé à partir d'essais cliniques, la couleur orange sera utilisée pour indiquer la proportion des échantillons viraux concordants dans la base de données dont le phénotype est sous le seuil de résistance clinique mais au-dessus de la fourchette de sensibilité

biologique. Par exemple, le seuil de résistance clinique a été déterminé à partir d'essais cliniques pour le lopinavir. Chez les patients naïfs aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), le taux de réponse à un traitement composé d'une combinaison de lopinavir, d'un INNTI et d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse a été de 93 % lorsque l'augmentation de la CI_{50} du lopinavir pour la souche virale était moindre que 10 fois. Le taux de réponse au traitement diminuait lorsque l'augmentation de la CI_{50} dépassait 10 fois. Pour Virco, ces données ont servi à établir le seuil de résistance clinique du lopinavir à 10 fois alors que la limite supérieure de la fourchette de sensibilité biologique est de 2,5 fois.

Pour l'instant, le lopinavir est le seul antirétroviral pour lequel un seuil de résistance clinique a été établi. Pour les autres médicaments, les fourchettes de sensibilité sont déterminées exclusivement par des paramètres biologiques à partir d'essais *in vitro*.

- ⑥ La cinquième colonne indique, pour chaque médicament, la moyenne des augmentations de la concentration inhibitrice 50 (CI_{50}) de chacun des échantillons viraux concordants dans la base de données. Les valeurs imprimées en rouge sont au-dessus de la limite supérieure de la fourchette de sensibilité biologique, alors que les valeurs imprimées en vert sont en deçà de cette limite. La valeur apparaissant entre parenthèses indique l'amplitude de l'augmentation de la CI_{50} (en multiple de fois) qui correspond à la limite supérieure de la fourchette de sensibilité biologique pour chaque médicament.
- ⑦ Dans la sixième colonne, seront notés au besoin des renvois à des notes explicatives imprimées sur la deuxième page du rapport.

SOURCE :

Adaptation de: www.vicolab.com, section services, page virtualphenotype datée du 20-08-01.

BAXTER, J.D., et autres. « A pilot study of the short-term effects of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing (GART) in patients failing antiretroviral therapy », *6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Chicago (Illinois), 31 janvier-4 février 1999, résumé n° 8.

BAXTER, J.D., D.L. MAYERS et D.N. WENTWORTH. « A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy », *AIDS*, vol. 14, n° 9, juin 2000, p. F 83-F 93.

BIRK, M., et A. SONNERBORG. « Variations in HIV-1 pol gene associated with reduced sensitivity to antiretroviral drugs in treatment-naive patients », *AIDS*, vol. 12, n° 18, décembre 1998, p. 2369-2375.

BLÈ, C., et autres. « Genotypic and phenotypic resistance assays in therapeutical options in pluri-experienced patients », *7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection*, Lisbonne (Portugal), octobre 1999.

BODEN, D., et autres. « HIV-1 drug resistance in newly infected individuals », *Journal of the American Medical Association*, vol. 282, n° 12, septembre 1999, p. 1134-1141.

CAMERON, D.W., et autres. « Randomized placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease », *The Lancet*, vol. 351, n° 9102, février 1998, p. 543-549.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. « Classification system for Human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections », *Mortality and Morbidity Weekly Report*, vol. 35, n° 20, mai 1986, p. 334-339.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. « HIV/AIDS knowledge and awareness of testing and treatment-behavioral risk factor surveillance », *Journal of the American Medical Association*, vol. 267, n° 1, janvier 1992, p.27-28.

COHEN, C., H. KESSLER et S. HUNT. « Phenotypic resistance testing significantly improves response to therapy: Final analysis of a randomized trial (VIRA 3001) », *Antiviral Therapy*, vol. 5, suppl. n° 4, 2000, p. S67.

COLLIER, R.W., et autres. « Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine », *New England Journal of Medicine*, vol. 334, n° 16, avril 1996, p. 1011-1017.

CONDRA, J.H., et autres. « Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 182, n° 3, septembre 2000, p. 758-765.

CONDRA, J.H., et autres. « Genetic correlates of in vivo viral resistance to indinavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor », *Journal of Virology*, vol. 70, n° 12, décembre 1996, p. 8270-8276.

CONDRA, J.H., et autres. « In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors », *Nature*, vol. 374, n° 6522, avril 1995, p. 569-571.

DE LUCA, A., A. ANTINORI et A. CINGOLANI. « A prospective, randomized study on the usefulness of genotypic resistance testing and the assessment of patient-reported adherence in unselected patients failing potent HIV therapy (ARGENTA): Final 6-month results », *Program and Abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Chicago (Illinois), 4-8 février 2001, résumé n° 433.

DURANT, J., et autres. « Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: The VIRADAPT randomized controlled trial », *The Lancet*, vol. 353, n° 9171, juin 1999, p. 2195-2199.

ERICE, A., et autres. « Brief report: Primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1 », *New England Journal of Medicine*, vol. 328, n° 16, avril 1993, p. 1163-1165.

GRAHAM, N., et autres. « The Virtual Phenotype is an independent predictor of clinical response », *Program and Abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Chicago (Illinois), 4-8 février 2001, résumé n° 524.

HAMMER, S.M., et autres. « A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV and CD counts of 200/mm³ or less », *New England Journal of Medicine*, vol. 337, n° 11, septembre 1997, p. 725-733.

HECHT, F.M., et autres. « Sexual transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse-transcriptase and protease inhibitors », *New England Journal of Medicine*, vol. 339, n° 5, juillet 1998, p. 307-311.

HERTOGS, K., et autres. « A rapid method for simultaneous detection of phenotypic resistance to inhibitors of protease and reverse transcriptase in recombinant human immunodeficiency virus type 1 isolates from patients treated with antiretroviral drugs », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 42, n° 2, 1998, p. 269-276.

HIRSCH, M.S., et autres. « Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adult HIV-1 Infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel », *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, n° 18, mai 2000, p. 2417-2426.

HOGG, R.S., et autres. « Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals », *The Lancet*, vol. 349, n° 9061, mai 1997, p. 1294.

KELLAM, P., et B.A. LARDER. « Recombinant virus assay: A rapid, phenotypic assay for assessment of drug susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 isolates », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 38, n° 1, janvier 1994, p. 23-30.

KINLOCH-DE-LOES, S., et autres. « Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: Review of 31 cases », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 17, n° 1, juillet 1993, p. 59-65.

KOCH, N., et autres. « Genetic polymorphism near HIV-1 reverse transcriptase resistance-associated codons is a major obstacle for the line probe assay as an alternative method to sequence analysis », *Journal of Virological Methods*, vol. 80, n° 1, juin 1999, p. 25-31.

LARDER, B.A., S.D. KEMP et P.R. HARRIGAN. « Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy », *Science*, vol. 269, n° 5224, août 1995, p. 696-699.

LARDER, B.A., S.D. KEMP et P.R. HARRIGAN. « Predicting HIV-1 phenotypic resistance from genotype using a large phenotype-genotype relational database », *7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection*, Lisbonne (Portugal), octobre 1999, résumé n° 106.

LARDER, B.A., S.D. KEMP et P.R. HARRIGAN. « Quantitative prediction of HIV-1 phenotypic drug resistance from genotypes: The virtual phenotype (VirtualPhenotype) », *Antiviral Therapy*, résumé n° 63, vol. 5, suppl. n° 4, 2000, p. S49.

LITTLE, S.J., et autres. « Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary infection », *Journal of the American Medical Association*, vol. 282, n° 12, septembre 1999, p. 1142-1149.

MARKOWITZ, M., et autres. « Newly infected subjects: Triple therapy with AZT/3TC and Ritonavir », *11th International Conference on AIDS*, Vancouver (Canada), juillet 1996, résumé n° 933.

MEYNARD, J.L., M. VRAY et L. MORAND-JOUBERT. « Impact of treatment guided by phenotypic or genotypic resistance tests on the response to antiretroviral therapy: A randomized trial (NARVAL, ANRS 088) », *Antiviral Therapy*, résumé n° 85, vol. 5, suppl. n° 4, 2000, p. S67-S68.

PALELLA, F.J. Jr., et autres. « Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection », *New England Journal of Medicine*, vol. 338, n° 13, mars 1998, p. 853-860.

PANTALEO, G., et S. FAUCI. « Immunopathogenesis of HIV infection », *Annual Review of Microbiology*, vol. 50, 1996, p. 825-854.

PEDERSEN, C., et autres. « Clinical course of primary HIV infection: Consequences for subsequent course of infection », *British Medical Journal*, vol. 299, n° 6692, juillet 1989, p. 154-157.

PETROPOULOUS, C.J., N. PARKIN et K. LIMOLI. « A novel phenotypic drug susceptibility assay for human immunodeficiency virus type 1 », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 44, n° 4, avril 2000, p. 920-928.

POMERANTZ, R.J. « Primary HIV-1 resistance: A new phase in the epidemic? », *Journal of the American Medical Association*, vol. 282, n° 12, septembre 1999, p. 1177-1179.

PUCHHAMMER-STOCKL, S., et autres. « Comparison of line probe assay (LIPA) and sequence analysis for detection of HIV-1 drug resistance », *Journal of Medical Virology*, vol. 57, n° 3, 1999, p. 283-289.

RICHMAN, D.D., et autres. « Nevirapine resistance mutations of human immunodeficiency virus type 1 selected during therapy », *Journal of Virology*, vol. 68, n° 3, mars 1994, p. 1660-1666.

SHUURMAN, R., et autres. « Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC) », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 171, n° 6, juin 1995, p. 1411-1419.

SHUURMAN, R., et autres. « Worldwide evaluation of DNA sequencing approaches for identification of drug resistance mutations in the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 37, n° 7, juillet 1999, p. 2291-2296.

SPIRA, R., et autres. « Rapid change in the use of antiretroviral agents and improvement in a population », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrom and Human Retrovirology*, vol. 18, n° 4, 1998, p. 358-364.

STUYVER, L., et autres. « Line probe assay for rapid detection of drug-selected mutations in the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase gene », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 41, n° 2, février 1997, p. 284-291.

TORRES, R.A., et autres. « Impact of combination therapy on in-patient census », *New England Journal of Medicine*, vol. 336, n° 21, mai 1997, p. 1531-1532.

TURAL, C., L. RUIZ et C. HOLTZER. « Utility of HIV genotyping and clinical expert advice: The Havana Trail », *Program and Abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Chicago (Illinois), 4-8 février 2001, résumé n° 434.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents*, Washington (District de Columbia), U.S. Department of Health and Human Services (hivatis.org/trtgdlns.html), février 2001.

VAHEY, M., et autres. « Performance of the Affymetrix GeneChip HIV PRT 440 platform for antiretroviral drug resistance genotyping of human immunodeficiency virus type 1 clades and viral isolates with length polymorphisms », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 37, n° 8, août 1999, p. 2533-2537.

WAINBERG, M.A., et G. FRIEDLAND. « Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance », *Journal of the American Medical Association*, vol. 279, n° 29, juin 1998, p. 1977-1983.

Compte tenu de l'évolution rapide des connaissances sur le VIH et surtout de la complexité, de la toxicité et des effets secondaires de la médication, les choix des régimes thérapeutiques peuvent être faits de concert avec un clinicien expérimenté dans le suivi des personnes infectées par le VIH. À cet effet, on peut faire appel au réseau des unités hospitalières de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS) des centres hospitaliers universitaires québécois en téléphonant au Service spécialisé de consultation téléphonique sur le VIH-sida à l'intention des professionnels de la santé du Québec : **1 800 363-4814**

Cette ligne spécialisée donne également accès au **Programme national de mentorat sur le VIH-sida**, qui offre dans les différentes régions du Québec toute une gamme d'outils de formation : pairage avec un médecin, stages cliniques, ateliers de perfectionnement et conférences.

www.msss.gouv.qc.ca

Santé
et Services sociaux
Québec 