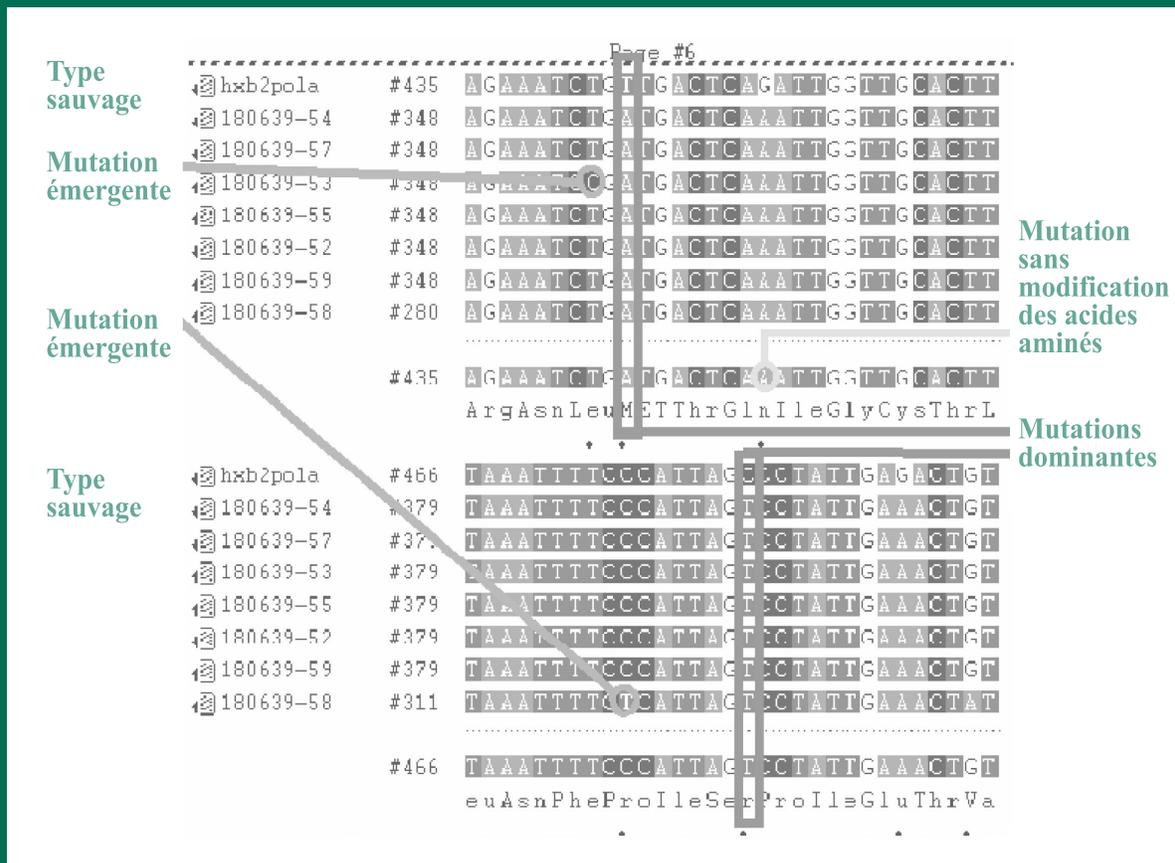




Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

Rapport de surveillance en date du 30 juin 2002



décembre 2002

Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada

**Rapport de surveillance
en date du 30 juin 2002**

décembre 2002

Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida
Division de la surveillance des rétrovirus
Laboratoires nationaux du VIH
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
Direction générale de la santé de la population et de la santé publique
Santé Canada

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes
à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

On peut se procurer ce rapport :

Par la poste

Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses,
Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Santé Canada, pré Tunney – Indice de l'adresse : 0900B1,
Ottawa (Ontario), Canada, K1A 0L2

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, fax : (613) 725-9826.

Ou par Internet

Ce rapport est affiché sur le Web dans les deux langues officielles à l'adresse suivante :

http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publications_f.html

(sélectionner Périodiques et publications en série de la DGSPSP, puis Sous-types du VIH et pharmacorésistance primaire au Canada).

This report is also available in English.

Remerciements : Nous désirons remercier les coordonnateurs provinciaux et territoriaux des programmes sur le VIH/sida, les responsables des laboratoires, les dispensateurs de soins et les médecins participants de nous avoir fourni les sérums et les données épidémiologiques confidentielles non nominales nécessaires à la publication de ce rapport. Nous voulons également souligner la contribution des Services de publication scientifique et de production multimédia du Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, qui ont revu et produit le document en vue de son impression et de son affichage sur Internet.

Nota : Ce document doit être cité comme la source de *toute* information extraite et tirée du rapport.

Suggestion pour citer la source : Santé Canada, *Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada : Rapport de surveillance en date du 30 juin 2002*. Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Santé Canada, 2002.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux, 2002

N° de cat. H39-625/2003

ISBN 0-662-67325-5

(En direct) ISSN 0-662-88808-1

Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida
Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses
Immeuble Brooke-Claxton, niveau 01
Pré Tunney, Indice de l'adresse 0900B1
Ottawa (Ontario) K1A 0L2
Tél. : (613) 954-5169
Fax : (613) 946-8695

La Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida et les laboratoires nationaux du VIH du Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Santé Canada, sont heureux de vous présenter *Les souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada : Rapport de surveillance en date du 30 juin 2002*. Par « pharmacorésistance primaire », nous entendons la résistance observée chez les personnes infectées par le VIH qui n'ont jamais été traitées auparavant et qui sont donc vraisemblablement infectées par une souche pharmacorésistante du VIH.

Ce rapport présente des données transmises par les provinces/territoires qui participent au Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH. La Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida est chargée de la gestion et des analyses des données ainsi que de la rédaction et de la coordination de ce rapport. La Division de la surveillance des rétrovirus est quant à elle responsable de la collecte de données sur le VIH. Enfin, le sous-typage et le génotypage de la pharmacorésistance relèvent du Laboratoire national de la génétique du VIH.

La principale observation de ce rapport de surveillance consiste en la détection d'une résistance primaire aux médicaments antirétroviraux chez 7,1 % des sujets d'un échantillon représentatif constitué de 847 personnes naïves (qui n'avaient jamais été traitées auparavant). On a observé une résistance à plus d'une classe de médicaments antirétroviraux chez 0,7 % des sujets de l'échantillon. Pour la première fois, nous signalons une pharmacorésistance primaire à des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Une pharmacorésistance primaire a été observée chez les femmes et les hommes; dans différents groupes d'âge, groupes ethniques et catégories d'exposition; dans des cas d'infection par les sous-types A, B et C du VIH-1; dans les infections à VIH récentes et existantes. Quant aux formes du VIH-1, le sous-type B continue de prédominer au Canada. En effet, 93,1 % des échantillons sériques appartiennent à ce sous-type. Cependant, les sous-types A, C, D et E (également appelé recombinant A/E), les sous-types recombinants A/B, A/C et A/G ont également été signalés au Canada. Des proportions nettement supérieures d'infections dues à des sous-types autres que B (non B) ont été recensées chez les femmes (comparativement aux hommes), chez les personnes ayant cité les contacts hétérosexuels comme principal facteur de risque et chez les Noirs, les Asiatiques et les personnes d'origine ethnique mixte. Il existe une variation géographique dans la prévalence des sous-types non B du VIH-1, et cette variation est vraisemblablement due aux voyages et à la migration de pays où d'autres sous-types prédominent.

Sur le plan de la santé publique, bien que la pharmacorésistance primaire ne constitue pas encore un problème sérieux au Canada, elle jouera sans doute un rôle important dans l'évolution de l'épidémie du VIH au pays et à l'échelle mondiale. C'est pourquoi les données du Programme canadien de surveillance seront très utiles pour orienter la réponse du Canada aux problèmes de santé publique concernant les souches pharmacorésistantes du VIH, y compris la mise en œuvre de stratégies de traitement et de programmes de prévention efficaces. En raison de l'introduction de différentes formes de VIH-1 au Canada, il faut exercer une surveillance vigilante pour s'assurer que les algorithmes de diagnostic et de dépistage détectent efficacement toutes les souches en circulation et pour fournir les données nécessaires à la recherche et à la mise au point des vaccins.

Ce rapport consiste en un deuxième compte rendu des résultats du Programme. Nous nous emploierons à améliorer ce rapport pour tenir compte des changements en matière de surveillance des souches du VIH et de la pharmacorésistance. Vos commentaires et suggestions sont les bienvenus.

Nous vous prions d'agréer nos salutations distinguées.



Gayatri Jayaraman, PhD, MPH
Chef, PCSSRMV
Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida



Tim Gleeson, MSc
Biologiste
Laboratoire national de la génétique du VIH



Chris Archibald, MDCM, MHSc, FRCPC
Directeur
Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida



Paul Sandstrom, PhD
Directeur
Laboratoires nationaux du VIH et des rétrovirus

Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH

Personne-ressources – Santé Canada

Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida

Tél. : (613) 954-5169

Directeur - Chris Archibald, MDCM, MHSc, FRCPC

Adjointe exécutive - Moheene Soondrum

Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments

Chef – Gayatri Jayaraman, PhD, MPH

Unité de la surveillance du VIH/sida

Chef intérimaire - Dana Reid, BSc, MHSc

Agent de la surveillance - Bruce Tudin, MA, BES

Laboratoire national du VIH et des rétrovirus

Tél. : (613) 957-8060

Directeur – Paul Sandstrom, PhD

Laboratoire national de la génétique du VIH

Biologiste – Tim Gleeson, MSc

Laboratoire national des services de référence du VIH

Chef intérimaire – John Kim, PhD

Consultant principal en matière de santé publique

Tél. : (613) 957-1777

Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses

Donald Sutherland, MD, McommH, MSc (Epi)

Division de la surveillance des rétrovirus

Tél. : (613) 952-2385

Chef intérimaire – Donald Sutherland, MD, MCommH, MSc (Épi)

Agent principal de la surveillance – Tig Shafto, PhD

Analyste principal de la surveillance – Jonathan Smith, BSc, MSc

Agente de surveillance (Colombie-Britannique et Yukon) – Elsie Wong, MBA, BSN

Agent de surveillance (Alberta et Territoires du Nord-Ouest) – Gayatri Jayaraman, PhD, MPH

Agente de surveillance (Saskatchewan) – Sonia Harmen, M.App.S., BSc

Agente de surveillance (Manitoba) – Michelyn Wood, BSc, MSc

Agente de surveillance (Ontario) – Jane Njihia, RN, BSc, MHSc

Agente de surveillance (Provinces de l'Atlantique) - Tracey MacDonald, BN, MN, CMHN

Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH

Personnes-ressources – partenaires du Programme

Michael Rekart, MD, DTM&H, FRCPC

Darrel Cook

Rob MacDougall

B.C. Centre for Disease Control

655 West 12th Avenue

Vancouver (C.-B.) V5Z 4R4

Jutta Preiksaitis, MD

Laboratoire provincial de santé publique

8440-112 Street

Edmonton (Alb.) T6G 2J2

et

3030 Hospital Drive NW

Calgary (Alb.) T2N 4W4

John Gill, MD

Southern Alberta Clinic

#213-90608th Avenue SW

Calgary (Alb.) T2P 1H9

Stan Houston, MD

Infectious Disease Unit

University of Alberta Hospitals

2E4.11 WC Mackenzie Health Sciences Ctr.

Edmonton (Alb.) T6G 2B7

Eric Young, MD

Fred Sidaway, PhD

Saskatchewan Health

3475 Albert St.

Regina (Sask.) S4S 6X6

Greg Hammond, MD

Ministère de la Santé du Manitoba

4^e étage – 300, rue Carlton

Winnipeg (Man.) R3B 3M9

Magdy Dawood, PhD

C.P. 8450

750 William Avenue

Winnipeg (Man.) R3C 3Y1

Carol Swantee

HIV Laboratory

Division des services de laboratoire

Ministère de la Santé de l'Ontario

81 Resources Rd.

Etobicoke (Ont.) M9P 3T1

Faith Stratton, MD

Ministère de la Santé de Terre-Neuve

Disease Control and Epidemiology

West Block, Confederation Bldg

C.P. 8700

St. John's (T.-N.-L.) A1B 4J6

Sam Ratnam, PhD, MPH

Newfoundland Public Health Laboratory

Leonard A. Miller Centre for Health Services

100 Forest Road, C.P. 8800

St. John's (T.-N.-L.) A1B 3T2

Maureen Baikie, MD

1690 Hollis Street

PO Box 488

Halifax (N.-É.) B3J 2R8

Spencer Lee, PhD

QE II Health Sciences Centre

Room 404, McKenzie Bldg.

5788 University Avenue

Halifax (N.-É.) B3H 1B8

Table des matières

Surviv des résultats	1
1.0 Introduction	2
1.1 Surviv du Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH	2
1.2 Objectifs du Programme	2
2.0 Méthodologie	3
2.1 Collecte et transfert des données épidémiologiques et des échantillons de laboratoire	3
2.2 Algorithme génétique utilisé pour le sous-typage du VIH et l'analyse de la pharmacorésistance	3
2.3 Consensus relatif aux mutations majeures associées à la pharmacorésistance primaire	6
2.4 Analyses épidémiologiques	6
3.0 Pharmacorésistance primaire du VIH-1 (1997-2001)	7
3.1 Renseignements généraux	7
3.2 Tests de dépistage en laboratoire de la pharmacorésistance	7
3.3 Sources des données	8
3.4 Prévalence et déterminants de la pharmacorésistance primaire du VIH-1 dans la population de l'échantillon (<i>N</i> = 847)	8
Tableau 1 : Prévalence de la pharmacorésistance primaire chez des cas naïfs d'infection à VIH nouvellement diagnostiqués (1997-2001)	9
Tableau 2 : Mutations majeures touchant la transcriptase inverse et la protéase du VIH-1	10
Tableau 3 : Prévalence de la pharmacorésistance chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués, selon l'année du diagnostic	11
Tableau 4 : Prévalence de la pharmacorésistance chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués par province	12
Tableau 5 : Prévalence de la pharmacorésistance chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués, selon l'âge au moment du diagnostic	13
Tableau 6 : Prévalence de la pharmacorésistance chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués, selon le sexe	13
Tableau 7 : Prévalence de la pharmacorésistance chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués, selon la catégorie d'exposition	14
Tableau 8 : Prévalence de la pharmacorésistance chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués, selon l'origine ethnique	15
Tableau 9 : Prévalence de la pharmacorésistance chez des cas naïfs, selon le sous-type du VIH-1	16
Tableau 10 : Prévalence de la pharmacorésistance chez des sujets naïfs récemment infectés, par opposition à des cas existants d'infection à VIH-1	17
Tableau 11 : Résumé des principales études de la pharmacorésistance menées chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués au Canada	18
Tableau 12 : Résumé des principales études sur la pharmacorésistance chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués aux États-Unis et en Europe de l'Ouest	19

4.0	Sous-types du VIH-1 (1984–janvier 2002)	21
4.1	Renseignements généraux	21
4.2	Sources des données	21
4.3	Prévalence et déterminants des sous-types du VIH-1 dans la population de l'échantillon (<i>N</i> = 1 312)	22
Tableau 13 :	Prévalence des sous-types du VIH-1 chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués (<i>N</i> = 1 312)	22
Tableau 14 :	Prévalence des sous-types du VIH-1, selon l'année du premier diagnostic d'infection à VIH-1	23
Tableau 15 :	Prévalence des sous-types du VIH-1 par province	24
Tableau 16 :	Prévalence des sous-types du VIH-1, selon l'âge au moment du diagnostic d'infection à VIH-1	25
Tableau 17 :	Prévalence des sous-types du VIH-1 par sexe	25
Tableau 18 :	Prévalence des sous-types du VIH-1, selon la catégorie d'exposition	26
Tableau 19 :	Prévalence des sous-types du VIH-1, selon l'origine ethnique	27
Tableau 20 :	Prévalence des sous-types du VIH-1, selon le caractère récent ou non de l'infection à VIH-1	28
Tableau 21 :	Prévalence du VIH-1, selon la pharmacorésistance primaire	28
Tableaux 22.1	Caractéristiques épidémiologiques des sujets infectés par des sous-types non B du VIH-1	29
et 22.2 :		
5.0.	Services nationaux de référence pour le VIH	31
5.1	Renseignements généraux	31
Tableau 23 :	Répartition des sous-types du VIH-1 parmi les échantillons soumis aux services de référence	31
5.2	Infections à VIH-2	32
Notes techniques.		33
Limites des données		35
Annexe 1	Glossaire	37
Annexe 2	Liste des mutations majeures retenues dans ce rapport et correspondant aux antirétroviraux	39

Survol des résultats

Ce rapport est constitué de cinq sections. La première section donne un aperçu du Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH de Santé Canada. La deuxième section décrit les méthodes utilisées pour la collecte, le transfert et les analyses de données. La troisième section décrit la pharmacorésistance primaire et résume les résultats du programme. Cette section résume en outre les résultats d'autres études importantes menées au Canada, aux États-Unis et en Europe occidentale. La quatrième section présente les résultats du Programme en ce qui concerne les sous-types du VIH-1. Enfin, la cinquième section décrit le système de surveillance sentinelle du Programme. Ce système offre des services aux laboratoires provinciaux de santé publique en analysant des échantillons provenant de patients qui présentent des signes cliniques et/ou des résultats de laboratoire inhabituels, dans le but de déterminer (au besoin) le sous-type du VIH et la pharmacorésistance.

Voici un résumé des principales observations :

- ◆ Au total, 7,1 % de l'échantillon, constitué de 847 sujets ayant reçu récemment un diagnostic d'infection à VIH et n'ayant jamais été traités, présente une résistance primaire à au moins un médicament antirétroviral.
- ◆ On a observé une polypharmacorésistance (inhibiteurs de la protéase/inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse/inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse) chez six cas naïfs (0,7 %) nouvellement diagnostiqués de l'échantillon.
- ◆ Dans cet échantillon, on a observé dès 1998 une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse chez des cas nouvellement diagnostiqués d'infection à VIH; une résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase ainsi qu'une polypharmacorésistance ont également été observées chez ces cas.
- ◆ Une pharmacorésistance primaire a été observée chez les femmes et les hommes de différents groupes d'âge, groupes ethniques et catégories d'exposition; parmi les cas d'infection à VIH-1 dus aux sous-types A, B et C et parmi les cas d'infection récents et existants.
- ◆ Au Canada, le sous-type B du VIH-1 continue de prédominer, représentant 93,1 % de tous les échantillons sous-typés appartenant à ce groupe; mais les sous-types A, C, D, E (également appelé recombinant circulant A/E), A/B recombinant, A/C recombinant et A/G recombinant ont été signalés par tout le Canada.
- ◆ Il existe une variation géographique dans la prévalence des sous-types non B du VIH-1. Cette variation est vraisemblablement due aux voyages et à la migration de pays où d'autres sous-types prédominent.
- ◆ Des proportions nettement supérieures d'infections dues à des sous-types autres que B (non B) ont été recensées chez les femmes (comparativement aux hommes), chez les personnes ayant cité les contacts hétérosexuels comme principal facteur de risque et chez les Noirs, les Asiatiques et les personnes d'origine ethnique mixte.

Répercussions sur la santé publique

- ◆ On peut se fonder sur la prévalence de la pharmacorésistance primaire pour formuler des recommandations basées sur une population en ce qui a trait au traitement initial (particulièrement pour les femmes enceintes et la prophylaxie postexposition).
- ◆ L'ampleur de la transmission des souches pharmacorésistantes du VIH peut servir d'indicateur lors de l'évaluation de l'efficacité des programmes de prévention.

- ◆ On peut surveiller les isolats du VIH dans différentes populations ainsi que leur évolution au fil du temps pour évaluer la capacité des algorithmes de diagnostic et de dépistage à détecter efficacement toutes les souches en circulation.
- ◆ Les données sur les sous-types du VIH peuvent servir à la recherche et à la mise au point de vaccins.
- ◆ Il serait utile d'acquérir une meilleure connaissance de la diversité génétique du VIH afin d'être mieux en mesure de surveiller la propagation du VIH au Canada et notamment d'évaluer les profils de transmission et l'évolution de la maladie.

1.0 Introduction

1.1 Survol du Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH

Le Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH est le fruit d'une collaboration entre les provinces et les territoires et le Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses (CPCMI), Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Santé Canada. Ce Programme est l'un des principaux éléments d'un système national de surveillance accrue et intégrée du VIH/sida, des MTS, des rétrovirus émergents et des autres pathogènes à diffusion hématogène transmis sexuellement. Il a été mis en œuvre pour caractériser et surveiller la diversité génétique de l'épidémie du VIH au Canada, et aborder les problèmes relevés par les communautés touchées, les autorités de la santé publique, les médecins de première ligne et les chercheurs.

1.2 Objectifs du Programme

Lors d'un atelier de consensus tenu à Vancouver (1998), on a établi les objectifs suivants pour le Programme :

Accroître la sûreté de l'approvisionnement en sang

Pour assurer la sûreté des réserves de sang, tous les tests de dépistage du VIH doivent détecter de façon fiable les souches en circulation au pays. L'événement à l'origine de cette préoccupation est la découverte du VIH-2 et de souches de VIH-1 du groupe O qui diffèrent considérablement du groupe principal. Ces différences ont rendu nécessaire la modification de certains tests sérologiques de dépistage (c.-à-d. addition de nouveaux antigènes pour assurer la détection). Le système sentinelle du Programme répond à cet objectif par le biais des services de référence des laboratoires nationaux du VIH, qui analysent les échantillons ayant obtenu des résultats inhabituels lors de tests sérologiques, de tests par amplification par la polymérase (PCR) ou d'autres tests virologiques. Cette relation entre les laboratoires nationaux du VIH et les laboratoires provinciaux de santé publique est également utile dans d'autres programmes, notamment l'assurance de la qualité et la surveillance des trousse de diagnostic.

Fournir les données nécessaires à la mise au point des vaccins

L'une des principales raisons liées à la santé publique qui justifient une surveillance systématique de la variabilité génétique du VIH au Canada est la volonté d'obtenir les données nécessaires à la recherche et au développement dans le domaine des vaccins. La majorité des vaccins faisant l'objet d'essais cliniques ont été mis au point au moyen de souches VIH-1 du sous-type B (prédominant en Amérique du Nord et en Europe). Toutefois, la capacité de ces vaccins d'induire des réactions indépendamment du sous-type n'est pas clairement établie. Il est donc primordial de recueillir des données sur la prévalence et l'incidence des divers sous-types du VIH et d'autres déterminants de la diversité des sous-types au Canada, afin de guider l'élaboration des stratégies de vaccination, car l'efficacité de ces vaccins pourrait être directement liée aux sous-types.

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 associées au VIH au Canada, 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. À vrai dire, des études montrent que la transmission de souches pharmacorésistantes prend de l'ampleur. Le Programme vise à aborder la prévalence de la pharmacorésistance ainsi que la variation de cette prévalence au fil du temps et selon le secteur géographique et le groupe à risque. L'information qui ressortira de ces travaux servira à définir des lignes directrices pour les schémas thérapeutiques initiaux et à élaborer des stratégies de prévention du VIH plus efficaces, y compris la prévention de la transmission de la mère à l'enfant.

Mieux comprendre la transmission du VIH, la pathogenèse et l'évolution des maladies associées au VIH

Bien que les analyses génétiques aient servi à évaluer l'ampleur de l'épidémie d'infection à VIH à l'échelle mondiale, les avis divergent quant à l'influence des sous-types et mutations conférant une pharmacorésistance au VIH sur le taux de transmission, la pathogenèse et l'évolution des maladies associées au VIH. La connaissance de la distribution des variantes du VIH au Canada ainsi que des données épidémiologiques correspondantes aidera à aborder ces questions. Les conséquences de ces observations pour la santé publique, notamment les stratégies de prévention et de traitement, présentent un intérêt particulier.

2.0 Méthodologie

2.1 Collecte et transfert des données épidémiologiques et des échantillons de laboratoire

Les partenaires provinciaux du Programme envoient au CPCMI, Santé Canada, des échantillons de sérum prélevés chez des cas naïfs (n'ayant jamais reçu de traitement) d'infection à VIH nouvellement diagnostiqués. L'analyse du sous-type et le génotypage de la pharmacorésistance primaire sont effectués au Laboratoire national de la génétique du VIH. C'est le Laboratoire national des services de référence du VIH qui procède aux évaluations de l'incidence. Les échantillons qui donnent lieu à des résultats de laboratoire inhabituels sont envoyés par le biais du système sentinelle du Programme et ils sont analysés (au besoin) au Laboratoire national de la génétique du VIH afin de déterminer leur sous-type et leur pharmacorésistance.

Pour chaque échantillon de laboratoire soumis, des données épidémiologiques non nominales sont également transmises au CPCMI. Les données comprennent l'information inscrite de façon systématique dans les formulaires provinciaux et nationaux de déclaration des cas de VIH/sida et, le cas échéant, de l'information additionnelle qui facilite l'interprétation des résultats de laboratoire, y compris les antécédents en matière de traitement, la numération des CD4 et la charge virale au moment du diagnostic et les tests antérieurs de dépistage du VIH. Les analyses épidémiologiques sont menées à la Division de l'épidémiologie et de la surveillance du VIH/sida.

Au 30 juin 2002, la Colombie-Britannique (C.-B.), l'Alberta, le Manitoba, la Saskatchewan, Terre-Neuve-et-Labrador et la Nouvelle-Écosse ont participé au Programme. Les résultats exposés dans le présent rapport sont fondés sur les échantillons qui avaient été reçus par le Programme en date du 30 juin 2002 et qui avaient été soumis avec succès au sous-typage du VIH et à l'analyse de la pharmacorésistance. Des échantillons de sérum ont également été reçus de l'Ontario, mais étant donné que ces échantillons avaient été acheminés par le biais du système sentinelle du Programme, les résultats sont présentés à la section 5, Services nationaux de référence pour le VIH.

Santé Canada continue de recevoir des provinces participantes des échantillons et des données épidémiologiques, et les résultats des analyses seront présentés dans des rapports ultérieurs. On discute actuellement de la possibilité d'étendre la collecte des échantillons et des données épidémiologiques aux autres provinces et territoires.

2.2 Algorithme génétique utilisé 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, on effectue une PCR nichée du gène *Pol* (qui code 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 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 identifier le sous-type et les mutations majeures associées à la pharmacorésistance. Il convient de noter qu'entre juillet 1998 et décembre 2000, on utilisait la région C2-V5 (233 acides aminés) de la protéine d'enveloppe pour identifier le sous-type du VIH. Si le produit de la PCR est mal séquencé, 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, 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.

2.3 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. Ces 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., Université Stanford <http://hivdb.stanford.edu/hiv/> et 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 repérées dans les gènes du VIH codant la protéase et la transcriptase inverse sont définies selon des listes reposant sur un consensus signalées par la Société internationale sur le SIDA – USA Drug Resistance Mutations Group* et par l'Université Stanford. Parmi les mutations majeures qui ont été ajoutées à notre liste consensuelle depuis le dernier rapport de surveillance fondé sur les échantillons reçus jusqu'au 30 juin 2001, citons les suivantes : I50L, D67N, Y115F, L210W, K219E/Q, L100I, V108I, Y188C/H/L, P225H, M230L et P236L. L'annexe 2 renferme la liste complète et à jour des mutations associées à une résistance clinique qui a été utilisée dans ce rapport.

2.4 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 ou les caractéristiques épidémiologiques des sujets de l'échantillon, nous avons utilisé le test du chi carré et, au besoin, la méthode exacte de Fisher. Nous avons effectué des analyses de régression logistique, au moyen du logiciel SPSS 8.0^{MC} (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 à VIH, le sexe, la catégorie d'exposition, l'origine ethnique et l'année du diagnostic d'infection à VIH.

* International AIDS society-USA Drug Resistance Mutations Group *Drug Resistance Mutations in HIV-1*, Topics in HIV Medicine 2002; 10(2): 11-15).

3.0 Pharmacorésistance primaire du VIH-1 (1997-2001)

3.1 Renseignements généraux

Chez un sujet infecté par le VIH, la population virale est composée de souches de type sauvage et de variantes. Les variantes présentent des mutations du génome viral qui sont attribuables à la réplication rapide mais relativement imprécise du VIH. Sous l'effet de la pression sélective (p. ex., à la suite d'une pharmacothérapie antirétrovirale), les variantes qui sont résistantes aux médicaments peuvent se multiplier et devenir prédominantes dans la population virale. Pour certains médicaments (p. ex., inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse), une seule mutation suffit pour conférer une pharmacorésistance. Cette mutation est appelée « mutation majeure ». Pour d'autres médicaments (p. ex., inhibiteurs de la protéase), il faut souvent une combinaison de mutations pour conférer une pharmacorésistance. Ces mutations sont dites « mutations mineures ». Il convient de noter que la plupart des mutations sont létales ou neutres, et que la souche de type sauvage domine habituellement, en l'absence de pression sélective due à la pharmacothérapie, car elle se réplique plus efficacement.

La pharmacorésistance est souvent considérée comme un facteur contribuant à l'échec thérapeutique. La pharmacorésistance observée chez des sujets qui reçoivent déjà un traitement et qui est décrite dans le contexte d'un échec thérapeutique est souvent appelée pharmacorésistance « secondaire ». Récemment, la transmission de souches VIH-1 pharmacorésistantes est un phénomène qui a suscité un intérêt considérable. Ce type de pharmacorésistance dite « primaire » a également été observée chez des sujets n'ayant jamais été traités pour l'infection à VIH et, par conséquent, ayant probablement été infectés par une souche pharmacorésistante du VIH. La pharmacorésistance primaire est de plus en plus répandue dans la plupart des pays où l'on a recours à des traitements antirétroviraux. Les personnes infectées par une variante pharmacorésistante du VIH ont moins de chances de bien réagir aux médicaments, même si elles n'en ont jamais pris. Cependant, on ne comprend pas très bien la prévalence de la pharmacorésistance primaire et la variation de cette prévalence avec le temps, selon la région géographique et le groupe à risque.

Parmi les renseignements présentés dans ce rapport figurent des données sur les mutations majeures associées à la pharmacorésistance. Ces données sont fondées sur les échantillons reçus par le Laboratoire national de la génétique du VIH, en date du 30 juin 2002, et elles portent sur les cas nouvellement diagnostiqués d'infection à VIH entre 1997 et 2001.

3.2 Tests de dépistage en laboratoire de la pharmacorésistance

Il existe deux types de tests de dépistage de la pharmacorésistance : les tests génotypiques et les tests phénotypiques. Les tests génotypiques permettent d'obtenir de l'information sur la constitution génétique du virus en repérant les mutations qui sont étroitement liées à la résistance. Les tests phénotypiques, quant à eux, mesurent la capacité d'un virus de se répliquer en présence de différentes concentrations de médicaments. Bien que les méthodologies des deux tests soient reconnues, chacun d'eux possède ses limites, tel qu'indiqué dans la section Limites des données. On a eu recours au génotypage pour identifier les mutations majeures de pharmacorésistance décrites dans le présent rapport. Une description détaillée des tests de laboratoire figure à la section 2, Méthodologie.

3.3 Sources des données

Cette section expose les principales observations du Programme de surveillance au 30 juin 2002. Il importe de noter que les résultats s'appliquent à des personnes qui ont demandé à subir des tests, dont l'état a fait l'objet d'un diagnostic en bonne et due forme et qui ont été déclarées séropositives pour le VIH selon les résultats des tests. En outre, les observations ne concernent que les sujets chez qui l'on a prélevé suffisamment d'échantillons de sérum aux fins de tests diagnostiques pour en envoyer aux laboratoires nationaux du VIH/sida avant le 30 juin 2002, et, parmi ces échantillons, le sous-groupe pour lequel l'épreuve de RT-PCR et le séquençage ont permis d'identifier les mutations majeures.

Au 30 juin 2002, la C.-B., l'Alberta, le Manitoba, la Saskatchewan et la Nouvelle-Écosse avaient envoyé 1 645 échantillons sériques de cas d'infection à VIH nouvellement diagnostiqués entre 1997 et 2001, ainsi que les données épidémiologiques non nominales correspondantes en vue du génotypage de la pharmacorésistance. Bien que le Programme ait pour objectif de recueillir des échantillons sériques chez tous les cas d'infection nouvellement diagnostiqués, les données présentées dans ce rapport ont été recueillies par des méthodes d'échantillonnage de commodité, et il est possible qu'elles ne soient pas représentatives. En outre, des discussions sont en cours afin d'étendre le Programme aux autres provinces et territoires.

Au moment de la rédaction du présent rapport (décembre 2002), le Laboratoire national de la génétique du VIH avait analysé en tout 1 189 échantillons en vue de repérer les mutations majeures. L'ARN viral a été amplifié avec succès à partir de 847 (71,2 %) échantillons sériques. Ce taux de réussite élevé de l'amplification du virus à partir d'échantillons de sérum continuera vraisemblablement d'augmenter avec l'amélioration de la qualité des échantillons et la découverte et l'utilisation de nouvelles combinaisons d'amorces pour l'épreuve de RT-PCR.

Dans le présent rapport, les mutations majeures repérées dans les gènes du VIH codant la protéase et la transcriptase inverse sont définies selon des listes reposant sur un consensus signalées par la Société internationale sur le SIDA – USA Drug Resistance Mutations Group*. L'annexe 2 renferme la liste complète et à jour des mutations associées à une résistance clinique mentionnées dans ce rapport.

3.4 Prévalence et déterminants de la pharmacorésistance primaire du VIH-1 dans la population de l'échantillon (N = 847)

Le tableau 1 montre la prévalence de la pharmacorésistance primaire dans l'échantillon de cas nouvellement diagnostiqués d'infection à VIH entre 1997 et 2001. Des mutations majeures ont été observées chez 7,1% de ces 847 cas naïfs. Comme ces sujets n'avaient jamais été traités, on peut supposer qu'ils ont été infectés par une souche pharmacorésistante du VIH-1. Des mutations majeures associées aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverses (INTI), aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et aux inhibiteurs de la protéase ont été repérées, respectivement, chez 35 (4,1 %), 4 (0,5 %) et 15 (1,8 %) des sujets de l'échantillon. Il convient de noter qu'on a repéré une mutation majeure (L90M) associée à la résistance aux inhibiteurs de la protéase nelfinavir et saquinavir, dans un échantillon de l'Ontario qui avait été présenté par l'entremise du système sentinelle du Programme. Dans la population de l'échantillon, six sujets (0,7 %) étaient infectés par une souche polypharmacorésistante du VIH-1 présentant des mutations majeures associées à une résistance aux INTI et aux inhibiteurs de la protéase ou aux INTI et aux INNTI. Une résistance à plusieurs médicaments a également été observée dans trois échantillons de l'Ontario envoyés par l'entremise du système sentinelle du Programme, mais comme les sujets avaient déjà reçu un traitement antirétroviral, la pharmacorésistance primaire n'a pu être établie.

* International AIDS society-USA Drug Resistance Mutations Group *Drug Resistance Mutations in HIV-1*, Topics in HIV Medicine 2002; 10(2): 11-15).

Tableau 1 : Prévalence de la pharmacorésistance primaire chez des cas naïfs d'infection à VIH nouvellement diagnostiqués (1997-2001)

Pharmacorésistance primaire	Fréquence	Pourcentage
Type sauvage/mutations mineures ¹	787	92,9
INTI ²	35	4,1
INNTI ³	4	0,5
Protéase	15	1,8
PPR ⁴	6	0,7
Total	847	100

¹ Le virus est dit de type sauvage lorsqu'aucune mutation majeure associée à une pharmacorésistance n'a été identifiée. 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 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'annexe 2 dresse la liste des mutations majeures associées à une pharmacorésistance retenues dans le présent rapport. Depuis le dernier rapport de surveillance portant sur les échantillons reçus au 30 juin 2001, voici les mutations majeures qui ont été ajoutées à notre liste consensuelle : I50L, D67N, Y115F, L210W, K219E/Q, L100I, V108I, Y188C/H/L, P225H, M230L et P236L. Le tableau 2 présente les mutations majeures repérées dans les gènes du VIH-1 codant la protéase et la transcriptase inverse, qui sont associées à une résistance aux INTI, aux INNTI et aux inhibiteurs de la protéase. Parmi les 35 sujets porteurs de souches VIH-1 présentant des mutations associées à la résistance aux INTI, la majorité (21, 60 %) étaient porteurs d'un virus présentant une mutation M41L dans le gène codant la transcriptase inverse. La mutation M41L désigne le remplacement de l'acide aminé méthionine (M) par la leucine (L) en position 41 de l'enzyme transcriptase inverse. La majorité des sujets (28, 80 %) étaient porteurs du VIH-1 résistant à l'AZT et au d4T. D'autres mutations ont également été relevées, qui étaient associées à une résistance au ddC, au 3TC et à l'adéfovir. En tout, quatre sujets étaient infectés par un virus résistant aux INNTI. Des mutations majeures associées à la résistance à tous les INNTI actuellement homologués (delavirdine, éfavirenz et névirapine) ont été identifiées dans la population de l'échantillon. Parmi les 15 sujets infectés chez lesquels on avait repéré des mutations majeures associées à la résistance à la protéase, la majorité étaient infectés par un virus (5, 33,3 %) présentant la mutation M46I associée à une résistance à l'indinavir; la mutation M46I désigne le remplacement de la méthionine par l'isoleucine en position 46 de l'enzyme protéase. On a également relevé des mutations majeures associées à la résistance aux inhibiteurs de la protéase amprénavir, ritonavir, nelfinavir et saquinavir dans la population de l'échantillon.

Tableau 2 : Mutations majeures touchant la transcriptase inverse et la protéase du VIH-1

Médicament antirétroviral	Nombre de sujets (%)	Mutation(s) majeure(s) ¹
INTI², total	35 (100)	
AZT, d4T	21 (60)	M41L ³
AZT, d4T	1 (2,8)	M41L, L210W
AZT, d4T	2 (5,8)	K70R
AZT, d4T	1 (2,8)	K219Q
AZT, d4T ddC	1 (2,8)	M41L, T69D, T69N
AZT, d4T ddC	1 (2,8)	T69N, K70R
AZT, d4T 3TC	1 (2,8)	M184V, T215Y
ddC	1 (2,8)	T69N
ddC	2 (5,8)	T69D, T69N
Adéfovir	1 (2,8)	K70E
3TC	2 (5,8)	M184V
3TC	1 (2,8)	M184I, M184V
INNTI⁴, total	4 (100)	
DLV, EFV	1 (25)	G190A, G190E, G190S
DLV, EFV, NVP	2 (50)	K103N
DLV, EFV, NVP	1 (25)	Y181C
IP⁵, total	15 (100)	
APV	1 (6,7)	L50V
IDV	5 (33,3)	M46I
IDV, RTV	1 (6,7)	V82A
NFV	2 (13,3)	N88D
NFV, SQV	6 (40)	L90M
PPR⁶, total	6 (100)	
AZT, d4T, ddC, ddl, ABC, DLV, EFV, NVP	2 (33,3)	Q151M, K103N
AZT, d4T, DLV, EFV, NVP	1 (16,7)	M41L, T215Y, K103N, Y181C
3TC, DLV, EFV, NVP	2 (33,3)	M184V, K103N
3TC, NFV, SQV	1 (16,7)	M184V, L90M

¹ Les mutations majeures sont identifiées par le séquençage de la protéase en entier et des 253 premiers acides aminés de la transcriptase inverse.

² INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. Parmi les appellations courantes des INTI, notons : AZT (zidovudine, Retrovir); d4T (stavudine, Zerit); ddC (zalcitabine, Hivid); 3TC (lamivudine, Epivir); et ABC, abacavir (1592, Ziagen).

³ M41L = remplacement de l'acide aminé méthionine (M) par la leucine (L) en position 41 de l'enzyme 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.

⁴ INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Parmi les appellations courantes des INNTI, citons : DLV, delavirdine (Rescriptor); EFV, éfavirenz (Sustiva); et NVP, névirapine (Viramune).

⁵ IP désigne un inhibiteur de la protéase. Parmi les appellations courantes des IP citons : SQV, saquinavir (invirase, fortovase); RTV, ritonavir (norvir); APV, amprenavir (agenerase); NFV, nelfinavir (viracept); IDV, indinavir (crixivan).

⁶ PPR indique une multirésistance aux médicaments dont les mutations du VIH-1 associées à une résistance à au moins deux des trois classes de 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).

Le tableau 3 montre la prévalence de la pharmacorésistance primaire dans la population de l'échantillon selon l'année du diagnostic de l'infection à VIH. Il faut disposer d'échantillons plus importants et plus représentatifs pour effectuer des analyses des tendances et déterminer les associations significatives avec la pharmacorésistance primaire. On peut toutefois faire les observations suivantes, quoique avec prudence : une résistance aux INTI a été observée chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués dès 1998; une résistance aux inhibiteurs de la protéase et une polypharmacorésistance ont été observées dans cette population dès 1999-2000; la résistance aux inhibiteurs de la protéase et la polypharmacorésistance dans cette population ont été observées dès 1999; la résistance aux INTI et aux inhibiteurs de la protéase pourrait avoir atteint un plateau depuis 1999-2000; et la résistance aux INNTI et la polypharmacorésistance pourraient augmenter avec le temps dans la population de l'échantillon.

Tableau 3 : Prévalence de la pharmacorésistance chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués, selon l'année du diagnostic

	Pharmacorésistance primaire					Total
	Type sauvage/mutations mineures ¹	INTI ²	INNTI ³	Protéase ⁴	PPR ⁵	
Année du diagnostic	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
1997	20 (1 00)	0	0	0	0	20 (100)
1998	46 (90,2)	5 (9,8)	0	0	0	51 (100)
1999	250 (92,3)	14 (5,1)	0	6 (2,2)	1 (0,4)	271 (100)
2000	279 (95,9)	7 (2,4)	1 (0,3)	4 (1,4)	0	291 (100)
2001	155 (89,1)	9 (5,2)	3 (1,7)	4 (2,3)	3 (1,7)	174 (100)
Total	750 (92,9)	35 (4,3)	4 (0,5)	14 (1,8)	4 (0,5)	807 (100)

¹ Le virus est dit de type sauvage lorsqu'aucune mutation majeure associée à une pharmacorésistance n'a été identifiée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance. L'année du diagnostic était inconnue pour 37 sujets infectés par le virus de type sauvage ou par une souche VIH-1 présentant une mutation mineure.

² INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. L'année du diagnostic était inconnue pour un sujet porteur d'une souche VIH-1 présentant une mutation majeure associée à une résistance aux INTI.

³ INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

⁴ L'année du diagnostic était inconnue pour un sujet porteur de mutations majeures associées à la résistance à un 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'année du diagnostic était inconnue pour deux sujets porteurs d'une souche VIH-1 polypharmacorésistante.

Le tableau 4 montre la prévalence de la pharmacorésistance primaire dans la population de l'échantillon par province. On sera mieux en mesure de déterminer les associations significatives avec la pharmacorésistance primaire lorsqu'on disposera d'échantillons plus importants et plus représentatifs de l'ensemble des cas nouvellement diagnostiqués. On peut toutefois faire les observations suivantes, quoique avec prudence : on a relevé une pharmacorésistance en C.-B., en Alberta et au Manitoba; une résistance aux trois classes de médicaments antirétroviraux homologués, en C.-B.; une polypharmacorésistance chez les cas naïfs nouvellement diagnostiqués, en C.-B. et en Alberta. Dans un échantillon de l'Ontario soumis par le biais du système sentinelle du Programme, on a identifié une résistance aux inhibiteurs de la protéase nelfinavir et saquinavir.

Tableau 4 : Prévalence de la pharmacorésistance chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués par province

	Pharmacorésistance primaire					
	Type sauvage/mutations mineures ¹	INTI ²	INNTI ³	Protéase	PPR ⁴	Total
Province	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Colombie-Britannique	508 (94,6)	16 (3,1)	4 (0,7)	5 (0,9)	4 (0,7)	537(100)
Alberta	181 (92,8)	7 (3,6)	0	5 (2,6)	2 (1)	195 (100)
Saskatchewan	33 (100)	0	0	0	0	33 (100)
Manitoba	64 (79)	12 (14,8)	0	5 (6,2)	0	81 (100)
Nouvelle-Écosse ⁵	1 (100)	0	0	0	0	1 (100)
Total	787 (92,9)	35 (4,1)	4 (0,5)	15 (1,8)	6 (0,7)	847 (100)

¹ Le virus est dit de type sauvage lorsqu'aucune mutation majeure associée à une pharmacorésistance n'a été identifiée. 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 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)

⁵ L'amplification a été effectuée avec succès pour un des neuf échantillons provenant de cas nouvellement diagnostiqués reçus en Nouvelle-Écosse en 2001.

Aux tableaux 5 à 10, les INNTI et les INTI ont été regroupés dans la catégorie inhibiteurs de la transcriptase inverse en raison de la petite taille des échantillons et afin de préserver l'anonymat des personnes atteintes.

Les tableaux 5 et 6 font état de la pharmacorésistance primaire dans la population de l'échantillon selon l'âge et le sexe. Bien que les données ne soient pas représentatives de tous les cas nouvellement diagnostiqués entre 1997 et 2001, elles révèlent la présence d'une pharmacorésistance chez les adultes des deux sexes qui avaient entre 15 et 80 ans au moment du premier diagnostic d'infection à VIH.

Tableau 5 : Prévalence de la pharmacorésistance chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués, selon l'âge au moment du diagnostic

	Pharmacorésistance primaire				
	Type sauvage/mutations mineures ¹	ITI ²	Protéase ³	PPR ⁴	Total
Âge au moment du diagnostic (années)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
< 15	3 (100)	0	0	0	3 (100)
15-19	9 (90)	0	1 (10)	0	10 (100)
20-29	134 (90,5)	9 (6,1)	3 (2)	2 (1,4)	148 (100)
30-39	254 (92)	16 (5,8)	6 (2,2)	0	276 (100)
40-49	194 (96)	5 (2,5)	6 (1,5)	0	202 (100)
50-59	54 (98,2)	1 (1,8)	0	0	55 (100)
≥ 60	26 (86,7)	3 (10)	1 (3,3)	0	30 (100)
Total	674 (93,1)	34 (4,7)	14 (1,9)	2 (0,3)	724 (100)

¹ Le virus est dit de type sauvage lorsqu'aucune mutation majeure associée à une pharmacorésistance n'a été identifiée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance. L'âge au moment du diagnostic était inconnu pour 113 sujets porteurs du virus de type sauvage ou d'une souche VIH-1 présentant des mutations mineures.

² ITI = inhibiteur de la transcriptase inverse. Les ITI englobent à la fois les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse. L'âge au moment du diagnostic était inconnu pour cinq sujets porteurs d'une souche VIH1 présentant des mutations associées à une pharmacorésistance aux ITI.

³ L'âge au moment du diagnostic était inconnu pour un sujet porteur d'une souche VIH-1 présentant des mutations associées à une pharmacorésistance aux inhibiteurs de la protéase.

⁴ 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 quatre sujets porteurs d'une souche VIH-1 résistant à plusieurs médicaments.

Tableau 6 : Prévalence de la pharmacorésistance chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués, selon le sexe

	Pharmacorésistance primaire				
	Type sauvage/mutations mineures ¹	ITI ²	Protéase ³	PPR ⁴	Total
Sexe	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Hommes	528 (93,1)	30 (5,3)	8 (1,4)	1 (0,2)	567 (100)
Femmes	156 (92,3)	6 (3,6)	6 (3,6)	1 (0,5)	169 (100)
Total	684 (92,9)	36 (4,9)	14 (1,9)	2 (0,3)	736 (100)

¹ Le virus est dit de type sauvage lorsqu'aucune mutation majeure associée à une pharmacorésistance n'a été identifiée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance. Le sexe était inconnu pour 103 sujets infectés par le virus de type sauvage ou par une souche VIH-1 présentant des mutations mineures.

² ITI = inhibiteur de la transcriptase inverse. Les ITI englobent à la fois les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Le sexe était inconnu pour trois sujets porteurs d'une souche VIH-1 présentant des mutations associées à une pharmacorésistance aux ITI.

³ Le sexe était inconnu pour un sujet porteur d'une souche VIH-1 présentant des mutations associées à une pharmacorésistance aux inhibiteurs de la protéase.

⁴ 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).

Le tableau 7 montre la prévalence de la pharmacorésistance par catégorie d'exposition. Les données ne sont pas représentatives de tous les cas nouvellement diagnostiqués d'infection à VIH entre 1997 et 2001; en outre, en raison de la forte proportion de sujets dont les facteurs de risque sont inconnus et de la petite taille des échantillons dans certaines cellules, on ne peut établir d'associations significatives entre l'exposition à risque et la pharmacorésistance primaire. Les données indiquent toutefois qu'on a observé une pharmacorésistance primaire dans les expositions à risque suivantes : les relations sexuelles entre hommes, l'utilisation de drogues par injection et les contacts hétérosexuels avec une personne à risque d'infection à VIH.

Tableau 7 : Prévalence de la pharmacorésistance chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués, selon la catégorie d'exposition

	Pharmacorésistance primaire				
	Type sauvage/mutations mineures ¹	ITI2	Protéase	PPR ³	Total
Catégorie d'exposition	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
HRSH ⁴	187 (92,1)	14 (6,9)	1 (0,5)	1 (0,5)	203 (100)
HRSH/UDI ⁵	21 (84)	3 (12)	1 (4)	0	25 (100)
UDI	215 (95,6)	5 (2,2)	5 (2,2)	0	225 (100)
Sang/produits sanguins					
a) receveur de sang	3 (100)	0	0	0	3 (100)
b) receveur de facteurs de coagulation	0	0	0	0	0
Contact hétérosexuel/ région endémique					
a) originaire d'un pays de modèle II	11 (100)	0	0	0	11 (100)
b) contact hétérosexuel avec personne à risque	65 (92,9)	4 (5,7)	1 (1,4)	0	70 (100)
Exposition professionnelle	0	0	0	0	0
RNI - HÉT ⁶	85 (87,6)	8 (8,3)	4 (4,1)	0	97 (100)
Autre	0	0	0	0	0
RNI ⁷	199 (93,8)	5 (2,4)	3 (1,4)	5 (2,4)	212 (100)
Périnatale	1 (100)	0	0	0	1 (100)
Total	787 (92,9)	39 (4,6)	15 (1,8)	6 (0,7)	847 (100)

¹ Le virus est dit de type sauvage lorsqu'aucune mutation majeure associée à une pharmacorésistance n'a été identifiée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance.

² ITI = inhibiteur de la transcriptase inverse. Les ITI englobent à la fois les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

³ 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).

⁴ HRSH = hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes.

⁵ UDI = utilisateurs de drogues par injection.

⁶ RNI – HÉT = risque non identifié lié à une exposition hétérosexuelle.

⁷ RNI = expositions à risque non identifiées, c.-à-d. les expositions n'ont pas été identifiées.

Le tableau 8 montre la prévalence de la pharmacorésistance primaire selon l'origine ethnique. Les données ne sont pas représentatives de tous les cas d'infection à VIH nouvellement diagnostiqués entre 1997 et 2001; en outre, en raison de la petite taille des échantillons dans certaines cellules, on n'a pu établir d'associations significatives entre l'origine ethnique et la pharmacorésistance primaire. Toutefois, les données indiquent que même si la majorité des cas (34 cas, 75,6 %) de pharmacorésistance primaire ont été relevés chez les Blancs dans la population de l'échantillon, on a également observé une pharmacorésistance primaire chez des personnes d'origine autochtone et asiatique.

Tableau 8 : Prévalence de la pharmacorésistance chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués, selon l'origine ethnique

	Pharmacorésistance primaire				
	Type sauvage/mutations mineures ¹	ITI ²	Protéase ³	PPR ⁴	Total
Origine ethnique	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Blanc	402 (92,2)	22 (5)	10 (2,3)	2 (0,5)	436 (100)
Noir	35 (97,2)	1 (2,8)	0	0	36 (100)
Autochtone					
Indiens d'Amérique du Nord	68 (94,4)	2 (2,8)	2 (2,8)	0	72 (100)
Métis	13 (100)	0	0	0	13 (100)
Inuit	3 (100)	0	0	0	3 (100)
Non précisé	37 (90,2)	3 (7,3)	1 (2,4)	0	41 (100)
Asiatique	12 (92,3)	1 (7,7)	0	0	13 (100)
Asiatique du sud	6 (85,7)	1 (14,3)	0	0	7 (100)
Latino-Américain	11 (100)	0	0	0	11 (100)
Autre (mixte)	20 (100)	0	0	0	20 (100)
Total	607 (93,1)	30 (4,6)	13 (2)	2 (0,3)	652 (100)

¹ Le virus est dit de type sauvage lorsqu'aucune mutation majeure associée à une pharmacorésistance n'a été identifiée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance. On ne connaissait pas l'origine ethnique de 180 sujets infectés par le virus de type sauvage ou par une souche VIH-1 présentant des mutations mineures.

² ITI = inhibiteur de la transcriptase inverse. Les ITI englobent à la fois les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse. On ne connaissait pas l'origine ethnique de neuf sujets porteurs de souches VIH-1 présentant des mutations associées à une résistance aux ITI.

³ On ne connaissait pas l'origine ethnique de deux sujets porteurs de souches VIH-1 présentant des mutations associées à une résistance aux inhibiteurs de la protéase.

⁴ 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). On ne connaissait pas l'origine ethnique de quatre sujets porteurs de souches VIH-1 résistant à plusieurs médicaments.

Le tableau 9 fait état de la prévalence de la pharmacorésistance primaire par sous-type du VIH-1. Les données ne sont pas représentatives de tous les cas d'infection à VIH nouvellement diagnostiqués entre 1997 et 2001; en outre, en raison de la petite taille des échantillons dans certaines cellules, on n'a pu établir d'associations significatives entre le sous-type du VIH-1 et la pharmacorésistance primaire. Toutefois, les données indiquent que même si la majorité des cas de pharmacorésistance primaire (56 cas, 96,6 %) ont été relevés chez des sujets infectés par le sous-type B du VIH-1, une pharmacorésistance primaire a également été observée chez des sujets infectés par des sous-types C et A. Une résistance aux inhibiteurs de la protéase nelfinavir et saquinavir a été identifiée chez un échantillon du sous-type C du VIH-1 provenant de l'Ontario, qui a été reçu par le biais du système sentinelle du Programme.

Tableau 9 : Prévalence de la pharmacorésistance chez des cas naïfs, selon le sous-type du VIH-1

	Pharmacorésistance primaire				
	Type sauvage/mutations mineures ¹	ITI ²	Protéase ³	PPR ⁴	Total
Sous-type du VIH-1	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
B	729 (92,9)	37 (4,7)	13 (1,7)	6 (0,7)	785 (100)
A	6 (85,7)	0	1 (14,3)	0	7 (100)
C	29 (96,7)	1 (3,3)	0	0	30 (100)
D	3 (100)	0	0	0	3 (100)
E ⁵	3 (100)	0	0	0	3 (100)
A/C	1 (100)	0	0	0	1 (100)
A/G	1 (100)	0	0	0	1 (100)
Total	772 (93)	38 (4,6)	14 (1,7)	6 (0,7)	830 (100)

¹ Le virus est dit de type sauvage lorsqu'aucune mutation majeure associée à une pharmacorésistance n'a été identifiée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance. Le sous-type du VIH-1 était inconnu dans le cas de 15 sujets infectés par le virus du type sauvage ou par des souches VIH-1 présentant des mutations mineures.

² ITI = inhibiteur de la transcriptase inverse. Les ITI englobent à la fois les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Le sous-type du VIH-1 était inconnu chez un sujet porteur d'une souche VIH-1 présentant des mutations mineures associées à une résistance aux IT.

³ Le sous-type du VIH-1 était inconnu chez un sujet porteur d'une souche VIH-1 présentant des mutations associées aux inhibiteurs de la protéase.

⁴ 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).

⁵ Le sous-type E du VIH-1 est également appelé forme recombinante circulante (*circulating recombinant form* ou CRF) A/E.

Le tableau 10 montre la prévalence de la pharmacorésistance primaire chez des sujets récemment infectés (dans les 4 mois précédents, environ) par opposition à des cas existants. La rareté des trousseaux d'analyse permettant de reconnaître les infections récentes a rendu difficile la production de ces données. La taille de l'échantillon ne reflète donc pas tous les cas diagnostiqués entre 1997 et 2001, ni les échantillons pour lesquels le génotypage de la pharmacorésistance a été effectué. Il a donc été impossible d'établir des liens significatifs entre le moment de l'infection et la pharmacorésistance primaire. Les données indiquent toutefois qu'une pharmacorésistance a été observée aussi bien chez les cas existants que chez les cas récents. Ces données indiquent en outre que certaines mutations peuvent persister avec le temps et contribuer à la pharmacorésistance.

Tableau 10 : Prévalence de la pharmacorésistance chez des sujets naïfs récemment infectés, par opposition à des cas existants d'infection à VIH-1

	Pharmacorésistance primaire				
	Type sauvage/mutations mineures ¹	ITI ²	Protéase	PPR ³	Total
Infection à VIH-1	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Récente ⁴	144 (90,6)	9 (5,7)	4 (2,5)	2 (1,2)	159 (100)
Existante	378 (95,5)	15 (3,8)	3 (0,7)	0	396 (100)
Total	522 (94,1)	24 (4,3)	7 (1,3)	2 (0,3)	555 (100)

¹ Le virus est dit de type sauvage lorsqu'aucune mutation majeure associée à une pharmacorésistance n'a été identifiée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance. On ne connaissait pas le moment de l'infection chez deux des 534 sujets infectés par le virus de type sauvage ou par des souches VIH-1 présentant des mutations mineures.

² ITI = inhibiteur de la transcriptase inverse. Les ITI englobent à la fois les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

³ 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)

⁴ En raison de la disponibilité de la trousse, on a utilisé une combinaison de trois essais (Organon Technika, Avidity Index et Abbott) pour déterminer les infections récentes. L'échantillon était classé dans cette catégorie si un test indiquait qu'il avait été prélevé chez un cas récent d'infection.

Le tableau 11 résume les résultats relatifs à la pharmacorésistance primaire provenant du Programme et d'autres études de cohortes et études transversales effectuées au Canada. Il convient de noter que ce tableau n'est PAS destiné à permettre des comparaisons entre les études. Il est difficile de faire de telles comparaisons et d'aboutir à des conclusions définitives en raison des différences de plan expérimental. Ainsi, les taux de prévalence dépendent de la population étudiée (population à risque élevé c. population générale), des types de tests de laboratoire utilisés (génotypiques et/ou phénotypiques) et des différences dans les mutations étudiées et signalées. Les résultats indiquent que, au Canada, la prévalence globale de la pharmacorésistance primaire aux ITI se situe entre 4,6 % et 20,0 %; la pharmacorésistance primaire aux inhibiteurs de la protéase s'établit entre 1,8 % et 6,5 %. Une pharmacorésistance primaire à plus d'une classe d'antirétroviraux (polypharmacorésistance) a été observée au Canada et, selon les études préliminaires, la prévalence globale oscille entre 0,7 % et 6,0 %.

Tableau 11 : Résumé des principales études de la pharmacorésistance menées chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués au Canada

Province ¹	Année du diagnostic	Expositions à risque ²	Taille de l'échantillon	ITI ³ %	IP ⁴ %	PPR ⁵ %	Total %
C.-B. ⁶	1997-1998	Mixte	423	4,6 (n = 416)	4,6	–	–
Qc ⁷	1997-1999	UDI (26%) Sexuelle (69%)	81	20	6	9,9	–
Qc ⁸	mai 1996-juin 2000 juillet 200-déc. 2001	Mixte	112	–	–	4,1	23,2
		Mixte	36	–	–	0	11,4
Ont. ⁹	1997-1999	HRSR	23	13	–	–	–
C.-B., Alb., Sask., Man., N.-É. ¹⁰	1997	Mixte	20	0	0	0	0
	1998	Mixte		9,8 (INTI)	0	0	9,8
	1999	Mixte	51	5,1 (INTI)	2,2	0,4	7,7
	2000	Mixte	271	2,4 (INTI)	1,4	0	4,1
			291	0,3 (INNTI)			
	2001	Mixte		5,2 (INTI)	2,3	1,7	10,9
			174	1,7 (INNTI)			

¹ Abréviations des provinces : Colombie-Britannique (C.-B.); Québec (Qc); Ontario (Ont.); Alberta (Alb.); Saskatchewan (Sask.); Manitoba (Man.); Nouvelle-Écosse (N.-É.).

² UDI = utilisation de drogue par injection.

³ ITI = inhibiteur de la transcriptase inverse. On n'a distingué les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI et INNTI, respectivement) que lorsque cette information était disponible. Seules les mutations majeures associées à une résistance aux ITI sont relevées.

⁴ IP = inhibiteur de la protéase. Seules les mutations majeures associées à une résistance aux IP sont relevées.

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 Alexander CS et coll. *The prevalence of HIV drug resistance in recently infected injection drug users and individuals seeking treatment in British Columbia*. 8^e Conférence canadienne annuelle de recherche sur le VIH/sida, Vancouver (C.-B.), du 1^{er} au 4 mai 1999 : Résumé n° B224

⁷ Saloman H et coll. *Prevalence of HIV-1 viruses resistant to antiretroviral drugs in 81 individuals newly infected by sexual contact or intravenous drug use*. AIDS 2000; 14(2):F17-23

⁸ Routy JP et coll. *Link between the declines of drug-resistance prevalence in newly infected individuals and of the proportion of patients receiving treatment in Montreal*, XI Intl HIV Drug Resistance Workshop, Séville, Espagne, du 2 au 5 juillet 2002; Antiviral Ther. 7 (Suppl. 1) : Résumé n° 179.

⁹ Cassol S et coll. *HIV-1 drug resistance in Ontario seroconverters*. 9^e Conférence canadienne annuelle de recherche sur le VIH/sida, Montréal (Québec), avril 2000 : Résumé n° 135P

¹⁰ Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH (le présent rapport)

Le Tableau 12 expose les résultats des études sur la pharmacorésistance primaire qui ont été menées aux États-Unis et dans des pays d'Europe de l'Ouest. Il convient de noter que ce tableau n'est PAS destiné à permettre des comparaisons entre les études. Il est difficile de faire de telles comparaisons en raison des différences de plan expérimental. Les résultats indiquent que la prévalence des mutations majeures associées à la pharmacorésistance est semblable à celle décrite au Canada.

Tableau 12 : Résumé des principales études sur la pharmacorésistance chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués aux États-Unis et en Europe de l'Ouest

Pays	Année du diagnostic	Expositions à risque ¹	Taille de l'échantillon	ITI ² %	IP ³ %	PPR ⁴ %	Total ⁵ %
États-Unis ⁶	1989-1998	HRSR (80%)	141	0,7 (INNTI)	1,4	1,4	2,1
États-Unis ⁷	1995-1999	HRSR (94%)	80	12,5 (INTI) 7,5 (INNTI)	3,0	3,8	16,3
États-Unis ⁸	1997-1998	–	144	4,0 (NRTI) 15,0 (NNRTI, n = 95)	10,0	5,0	22,0
États-Unis ⁹	1998	Mixte	238	3,4 (INTI) 0,4 (INNTI)	0	0	3,8
	1999		240	8,3 (INTI) 2,1 (INNTI)	1,7	1,7	10,0
	2000		245	6,9 (INTI) 1,2 (INNTI)	2	1,2	9,0
(Montréal et Vancouver) ¹⁰	1995-1998	HRSR	377	8,5 (INTI, n = 213) 1,7 (INNTI, n = 176)	0,9 (n = 213)	3,8 (n = 213)	8,0
	1999-2000			15,9 (INNTI, n = 82) 7,3 (INNTI, n = 82)	9,1 (n = 88)	10,2 (n = 88)	22,7
France ¹¹	1995-1998	Mixte	48	16,6	2,0	–	–
France ¹²	1999-2000	Mixte	251	7,6 (INTI) 4,0 (INNTI)	5,2	4,8	–
Espagne ¹³	1996-1998	Mixte	68	16,2	6	4,4	–
Espagne ¹⁴	1997-1999	MMixte	31	16,1	9,7	0	25,8
	2000-2001		21	0	4,8	0	4,8
Suisse ¹⁵	1996	Mixte	193	5,6	3	–	8,6
	1997			6,9	7,7	–	14,6
	1998			6,8	2,0	–	8,8
	1999			3,1	1,9	–	5,0
Suisse ¹⁶	1999-2001	Mixte	200	6,5 (INTI) 0,5 (INNTI)	1,0	1,5	10
Royaume-Uni ¹⁷	1994-1996	Mixte	21	0	0	–	0
	1997-1999	Mixte	22	13,6	0	0	13,6
	2000	Mixte	26	19,2	3,8	0	23,0

¹ HRSR = hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.

² ITI = inhibiteur de la transcriptase inverse; INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase. On n'a distingué les INTI et les INNTI que lorsque cette information était disponible.

³ IP = inhibiteurs de la protéase.

⁴ PPR = polypharmacorésistance.

⁵ Le total peut comprendre les mutations majeures et mineures associées à la pharmacorésistance.

⁶ Little SJ et coll. *Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection*. JAMA 1999; 282:1142-49.

⁷ Boden D et coll. *HIV drug-resistance in newly infected individuals*. JAMA 1999; 282:1135-41.

⁸ Wegner S et al. AIDS 2000; 14:1009-15.

⁹ Bennett D et coll. *Prevalence of mutations associated with antiretroviral drug resistance among recently diagnosed persons with HIV 1998-2000*. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle WA, févr. 2002, Résumé n° 372M.

¹⁰ Little SJ et coll. *Antiretroviral drug resistance among patients recently infected with HIV*. N Engl J Med 2002; 347(6):385-94.

¹¹ Tamalet C et coll. *Prevalence of drug resistant mutants and virological response to combination therapy in patients with primary HIV-1 infection*. J Med Virol 2000; 61:181-86.

¹² Chaix ML et coll. *Antiretroviral resistance, molecular epidemiology and response to initial therapy among patients with HIV-1 primary infection in 1991-2000 in France*. XI Intntl HIV Drug Resistance Workshop, Séville, Espagne, juillet 2002; Antiviral Ther. 7 (Suppl 1) : Résumé n° 166

¹³ Puig T et coll. *Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues and protease in Spain*. The Erase-2 Study Group. AIDS 2000; 14:727-32.

¹⁴ De Mendoza C, del Romero J, Rodriguez C, et al. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle WA. Feb 2002:371M.

¹⁵ Yerly S et coll. *Acute HIV Infection: impact on the spread of HIV and transmission of drug resistance*. AIDS 2001; 15:2287-92.

¹⁶ Yerly S et coll. *Transmission of drug resistance: impact of primary and chronic HIV infection*. XI Intntl HIV Drug Resistance Workshop, Séville, Espagne, juillet 2002; Antiviral Ther. 7 (Suppl. 1) : Résumé n° 183.

¹⁷ UK Collaborative Group on Monitoring the Transmission of HIV Drug Resistance. *Analysis of prevalence of HIV-1 drug resistance in primary infections in the United Kingdom*. BMJ 2001; 322:1087-88.

4.0 Sous-types du VIH-1 (1984–janvier 2002)

4.1 Renseignements généraux

Depuis la déclaration des premiers cas d'infection à VIH et de sida au milieu des années 80, le VIH est reconnu comme l'un des agents infectieux les plus importants : 40 millions de personnes ont été infectées par le VIH dans le monde. La pathogénicité de ce virus s'explique essentiellement par son hétérogénéité génétique, attribuable aux caractéristiques suivantes : l'activité sujette à l'erreur de la transcriptase inverse, le renouvellement rapide du VIH-1 in vivo, la recombinaison et les pressions immunitaires sélectives exercées par l'hôte.

La classification initiale du VIH en deux types principaux, le VIH-1 et le VIH-2, était fondée sur la répartition géographique et la source animale de l'infection humaine – le chimpanzé (*Pan troglodytes*), dans le cas du VIH-1, et le mangabé enfumé (*Cercocebus atys*), dans le cas du VIH-2. Un meilleur accès à des échantillons variés de VIH-1 et la mise au point de nouveaux outils moléculaires ont conduit à la classification du VIH-1 en trois « groupes » apparentés de loin : M (pour majeur), N (pour non M, non O) et O (de l'anglais *outlier*). On a aussi identifié des lignées distinctes au sein du groupe M. Elles comprennent les sous-types A à E (le sous-type E porte aussi l'appellation CRF01_AE [et sa forme recombinante circulante, CRF A/E]), F à H, J et K.

L'une des principales raisons liées à la santé publique qui justifient une surveillance systématique de la variabilité génétique du VIH au Canada est la volonté d'obtenir les données nécessaires à la recherche et au développement dans le domaine des vaccins. La majorité des vaccins faisant l'objet d'essais cliniques ont été mis au point au moyen de souches VIH-1 du sous-type B (prédominant en Amérique du Nord et en Europe). Toutefois, la capacité de ces vaccins d'induire des réactions indépendamment du sous-type n'est pas clairement établie. Il est donc primordial de recueillir des données sur la prévalence et l'incidence des divers sous-types du VIH et d'autres déterminants de la diversité des sous-types au Canada, afin de guider l'élaboration des stratégies de vaccination.

Une autre raison qui justifie la surveillance systématique de la variabilité génétique est la nécessité de déterminer si les épreuves actuellement approuvées pour le VIH au Canada permettent de détecter toutes les souches en circulation. Le contrôle et la prise en charge de l'infection à VIH dépendent en outre de notre capacité de déterminer le stade de la maladie et de suivre son évolution au moyen d'épreuves approuvées de mesure de la charge virale et d'autres tests. Cette question sera examinée plus à fond à la section 5, Services nationaux de référence pour le VIH.

Les données présentées dans le présent rapport portent sur des échantillons qui ont été reçus par le Laboratoire national de génétique du VIH avant le 30 juin 2002 et concernent les cas d'infection à VIH-1 nouvellement diagnostiqués entre 1984 et 2002.

4.2 Sources des données

Cette section expose les principales observations du Programme au 30 juin 2002. Il importe de noter que les résultats s'appliquent à des personnes qui ont demandé à subir des tests, dont l'état a fait l'objet d'un diagnostic en bonne et due forme et qui ont été déclarées séropositives pour le VIH. En outre, les observations ne concernent que les sujets chez qui l'on a prélevé suffisamment d'échantillons de sérum aux fins de tests diagnostiques pour en envoyer aux laboratoires nationaux du VIH/sida avant le 30 juin 2002, et, parmi ces échantillons, le sous-groupe pour lequel l'épreuve de RT-PCR et le séquençage ont permis d'identifier les mutations majeures.

Au 30 juin 2002, la Colombie-Britannique (C.-B.), l'Alberta, le Manitoba, la Saskatchewan, Terre-Neuve-et-Labrador et la Nouvelle-Écosse avaient envoyé 2 242 échantillons sériques de cas d'infection à VIH nouvellement diagnostiqués entre 1984 et 2002, ainsi que les données épidémiologiques non nominales correspondantes en vue de la détermination du sous-type du VIH-1. En tout, 32 échantillons sériques avaient également été reçus de l'Ontario, mais comme ces échantillons avaient été envoyés par le biais du système sentinelle du Programme, les résultats sont exposés à la section 5, Services nationaux de référence pour le VIH. Bien que le Programme ait pour objectif

de recueillir des échantillons sériques chez tous les cas nouvellement diagnostiqués, les données présentées dans ce rapport ont été recueillies par des méthodes d'échantillonnage de commodité, et il est possible qu'elles ne soient pas représentatives. En outre, des discussions sont en cours afin d'étendre le Programme aux autres provinces et territoires.

Au moment de la rédaction du présent rapport (décembre 2002), le Laboratoire national de la génétique du VIH avait analysé en tout 1 634 échantillons en vue de déterminer le sous-type du VIH-1. L'ARN viral a été amplifié avec succès à partir de 1 312 (80,3 %) échantillons sériques. Ce taux de réussite élevé de l'amplification du virus à partir d'échantillons de sérum continuera vraisemblablement d'augmenter avec l'amélioration de la qualité des échantillons et la découverte et l'utilisation de nouvelles combinaisons d'amorces pour l'épreuve de RT-PCR.

4.3 Prévalence et déterminants des sous-types du VIH-1 dans la population de l'échantillon (N = 1 312)

Le tableau 13 montre la répartition des sous-types du VIH-1 dans la population de l'échantillon. Entre juillet 1998 et décembre 2002, on a utilisé la région C2-V5 (233 acides aminés) de la protéine d'enveloppe pour déterminer le sous-type du VIH-1. Depuis, on a recours au séquençage du gène *Pol* (protéase en entier et 253 premiers acides aminés de la transcriptase inverse) pour identifier le sous-type. Bien que le sous-type B soit dominant (93,1 % des échantillons), d'autres sous-types ont été relevés. Il s'agit, par ordre décroissant de prévalence, des sous-types C (4,1 %), A (1,8 %), E (0,4 %), D (0,3 %) et des recombinants A/B (0,1 %), A/C (0,1 %) et A/G (0,1 %). Le recombinant A/G, associé à deux cas, a été identifié en Ontario à partir d'échantillons soumis par l'entremise du système sentinelle du Programme. On trouvera de plus amples renseignements à ce sujet à la section 5, Services nationaux de référence pour le VIH.

Tableau 13 : Prévalence des sous-types du VIH-1 chez des cas naïfs nouvellement diagnostiqués (N = 1 312)

Sous-type du VIH-1	Fréquence	Pourcentage
A	24	1,8
A/B	1	0,1
A/C	1	0,1
A/G	1	0,1
B	1 222	93,1
C	54	4,1
D	4	0,3
E ¹	5	0,4
Total	1 312	100

¹ Le sous-type E du VIH-1 est aussi appelé forme recombinante circulante (CRF) A/E.

Bien que les études existantes menées dans des populations à risque élevé fassent également ressortir la prédominance du sous-type B du VIH-1 au Canada, le sous-type A a également été relevé au pays en 1995^{*}. En novembre 2000, tous les échantillons des 31 cas récents de séroconversion de la cohorte POLARIS (comprenant des hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes) en Ontario étaient du sous-type B^{**}. Le Centre d'excellence de la Colombie-Britannique sur le VIH/sida a détecté la présence des sous-types A, C et D chez au moins 4 % des sujets liés à des études de cohortes et au programme provincial de désintoxication des personnes séropositives^{***}. Toutes les séquences du VIH-1 analysées chez des utilisateurs de drogues par injection ($n = 17$) et des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes ($n = 5$) résidant à Montréal étaient du sous-type B^{****}.

Le tableau 14 fait état de la prévalence des sous-types de VIH-1 selon l'année du diagnostic d'infection à VIH. Les résultats révèlent une diminution de la prévalence des sous-types non B du VIH-1, qui a chuté de 22,7 % en 1996 à 1,7 % en 2001. Cependant, la majorité des échantillons de 1996 avaient été soumis par la C.-B., et les échantillons ne sont pas représentatifs des cas d'infection à VIH nouvellement diagnostiqués au cours de cette année. Il est donc impossible d'établir des liens significatifs entre l'année du premier diagnostic et le sous-type du VIH-1

Tableau 14 : Prévalence des sous-types du VIH-1, selon l'année du premier diagnostic d'infection à VIH-1

Année du diagnostic	Sous-type du VIH-1								Total <i>n</i> (%)
	A ¹	B ²	C ³	D	E ⁴	A/B	A/C	A/G	
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
1995 and before	3 (4,5)	63 (94)	1 (1,5)	0	0	0	0	0	67 (100)
1996	3 (4,5)	51 (77,3)	11 (16,7)	0	0	1 (1,5)	0	0	66 (100)
1997	6 (5,7)	97 (92,3)	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	105 (100)
1998	2 (1,3)	141 (92,7)	8 (5,3)	1 (0,7)	0	0	0	0	152 (100)
1999	6 (1,8)	311 (90,9)	20 (5,8)	2 (0,6)	3 (0,9)	0	0	0	342 (100)
2000	2 (0,7)	292 (95,2)	9 (2,9)	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	307 (100)
2001	0	171 (98,3)	3 (1,7)	0	0	0	0	0	174 (100)
Janvier 2002	0	4 (10)	0	0	0	0	0	0	4 (100)
Total <i>n</i> (%)	22 (1,8)	1 130 (92,9)	53 (4,4)	4 (0,3)	5 (0,4)	1 (0,08)	1 (0,08)	1 (0,08)	1 217 (100)

¹ L'année du diagnostic était inconnue pour deux sujets porteurs du sous-type A du VIH-1.

² L'année du diagnostic était inconnue pour 92 sujets porteurs du sous-type B du VIH-1.

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

⁴ Le sous-type E du VIH-1 est aussi appelé forme recombinante circulante (CRF) A/E.

* Montpetit M. *HIV-1 subtype A in Canada*. AIDS-Res-Hum-Retroviruses. 1995; 11(11):1421-22.

** MAJOR C., du POLARIS Seroconverter Study Group. « Proceedings of the Division of HIV Epidemiology and Surveillance », Rencontre annuelle, BVMT, CPCMI, Santé Canada. Halifax, du 16 au 18 nov. 2000.

*** Alexander C., Dong W., Chan K. et coll. *HIV-1 non-B subtypes in a large North American cohort: prevalence and response to antiretroviral therapy*. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, du 31 janv. au 3 févr. 2000; Résumé n° 174.

**** Bernier L., Lamothe F., Bruneau J. et coll. 8^e Conférence canadienne annuelle de recherche sur le VIH/sida, Vancouver (C.B.) du 1^{er} au 4 mai 1999 : Résumé n° 104A

Le tableau 15 illustre la prévalence des sous-types du VIH-1 par province de diagnostic. Les données indiquent une variation géographique dans la répartition des sous-types non B du VIH-1. Alors que les 42 échantillons de Terre-Neuve-et-Labrador étaient tous du sous-type B, 10,4 %, 8,2 %, 6,8 % et 4,6 % des échantillons analysés du Manitoba, de la Saskatchewan, de la C.-B. et de l'Alberta, respectivement, appartenaient à des sous-types non B. C'est en C.-B. que l'on observait la plus grande variation génétique dans les sous-types non B du VIH-1. Il convient de noter, toutefois, que les tailles des échantillons ne sont pas représentatives de l'ensemble de la population ayant reçu un diagnostic d'infection à VIH dans chacune des provinces indiquées. En outre, les provinces de Québec et de l'Ontario, qui signalent les plus hauts taux d'infection à VIH, ne sont pas représentées, aussi convient-il d'interpréter les résultats avec prudence. Les sous-types C et A et le sous-type recombinant A/G ont été identifiés dans des échantillons soumis par le biais du système sentinelle du Programme. Pour de plus amples renseignements à ce sujet, voir la section 5, Services nationaux de référence pour le VIH.

Tableau 15 : Prévalence des sous-types du VIH-1 par province

Province	Sous-type du VIH-1								Total n (%)
	A n (%)	B n (%)	C n (%)	D n (%)	E ¹ n (%)	A/B n (%)	A/C n (%)	A/G n (%)	
C.-B.	10 (1,5)	673 (93,2)	29 (4)	4 (0,6)	3 (0,4)	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	722 (100)
Alberta	0	207 (95,4)	8 (3,7)	0	2 (0,9)	0	0	0	217 (100)
Saskatchewan	6 (4,1)	135 (91,8)	6 (4,1)	0	0	0	0	0	147 (100)
Manitoba	8 (4,4)	164 (89,6)	11 (6)	0	0	0	0	0	183 (100)
Nouvelle-Écosse ²	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	1 (100)
Terre-Neuve-et-Labrador	0	42 (100)	0	0	0	0	0	0	42 (100)
Total	24 (1,8)	1 222 (93,1)	54 (4,1)	4 (4,03)	5 (0,4)	1 (0,08)	1 (0,08)	1 (0,08)	1 312 (100)

¹ Le sous-type E du VIH-1 est aussi appelé forme recombinante circulante (CRF) A/E.

² L'amplification a été effectuée avec succès pour neuf échantillons provenant de cas nouvellement diagnostiqués en 2001 en Nouvelle-Écosse.

Aux tableaux 16 à 21, les sous-types D, E, A/B, A/C et A/G du VIH-1 ont été regroupés dans la catégorie « autres » sous-types afin de préserver l'anonymat des personnes atteintes.

Le tableau 16 montre la prévalence des sous-types du VIH-1 selon l'âge au moment du diagnostic. Bien que les catégories soient de petite taille et que les données ne soient pas représentatives de tous les cas d'infection à VIH nouvellement diagnostiqués, les résultats ont révélé la présence de sous-types non B du VIH-1 dans la plupart des groupes d'âge.

Tableau 16 : Prévalence des sous-types du VIH-1, selon l'âge au moment du diagnostic d'infection à VIH-1

	Sous-type du VIH-1				
	A ¹	B ²	C ³	Other ⁴	Total
Âge (années)	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
< 15	2 (33,3)	3 (50)	1 (6,7)	0	6 (100)
15-19	0	20 (100)	0	0	20 (100)
20-29	8 (3,1)	233(90,3)	14 (5,4)	3 (1,2)	258 (100)
30-39	3 (0,7)	413 (92,8)	24 (5,4)	5 (1,1)	445 (100)
40-49	6 (2,1)	265 (93)	10 (3,5)	4 (1,4)	285 (100)
50-59	2 (2,3)	82 (95,4)	2 (2,3)	0	86 (100)
≥ 60	1 (2,6)	35 (92,1)	2 (5,3)	0	38 (100)
Total	22 (1,9)	1 015 (92,3)	53 (4,7)	12 (1,1)	1 138 (100)

¹ L'âge au moment du diagnostic était inconnu chez deux sujets porteurs du sous-type A du VIH-1.

² L'âge au moment du diagnostic était inconnu chez 171 sujets porteurs du sous-type B du VIH-1.

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

⁴ La catégorie « autres » comprend les sous-types D, E, A/B, A/C et A/G. Le sous-type E est aussi appelé forme recombinante circulante (CRF) A/E.

Le tableau 17 montre la prévalence des sous-types du VIH-1 par sexe. Bien que les données ne soient pas représentatives de tous les cas d'infection à VIH nouvellement diagnostiqués, les résultats indiquent que la prévalence des sous-types non B pourrait être plus élevée chez les femmes que chez les hommes (12,9 % contre 5,5 %).

Tableau 17 : Prévalence des sous-types du VIH-1 par sexe

	Sous-type du VIH-1				
	A ¹	B ²	C	Autre ³	Total
Sexe	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Hommes	13 (1,4)	858 (94,5)	29 (3,2)	8 (0,9)	908 (100)
Femmes	9 (3,1)	257 (87,1)	25 (8,4)	4 (1,4)	295 (100)
Total	22 (1,8)	1 115 (92,7)	54 (4,5)	12 (1)	1 203 (100)

¹ On ne connaissait pas le sexe de deux sujets porteurs du sous-type A du VIH-1.

² On ne connaissait pas le sexe de 107 sujets porteurs du sous-type B du VIH-1.

³ La catégorie « autres » comprend les sous-types D, E, A/B, A/C et A/G. Le sous-type E est aussi appelé forme recombinante circulante (CRF) A/E.

Le tableau 18 décrit la prévalence des sous-types du VIH-1 par catégorie d'exposition. Bien que, dans certaines catégories d'exposition à risque, les échantillons soient de petite taille et que les données ne soient pas représentatives de tous les cas nouvellement diagnostiqués d'infection à VIH, les résultats indiquent que la proportion de sujets porteurs de sous-types non B du VIH-1 est plus élevée parmi les sujets infectés par contact hétérosexuel (particulièrement avec d'autres personnes à risque d'infection à VIH ou avec des personnes venant de pays de modèle II, où les souches non B du VIH-1 prédominent) que parmi les sujets infectés dans le cadre de relations sexuelles entre hommes ou par utilisation de drogues par injection. Un cas d'infection périnatale par le sous-type A du VIH-1 a été relevé. Chez sept sujets, la transfusion de sang ou de facteurs de coagulation était le seul facteur de risque. Il faudra mener une étude plus approfondie pour déterminer l'exactitude de cette information.

Tableau 18 : Prévalence des sous-types du VIH-1, selon la catégorie d'exposition

Catégorie d'exposition	Sous-type du VIH-1				Total n (%)
	A n (%)	B n (%)	C n (%)	Autre ¹ n (%)	
HRSH ²	3 (0,9)	326 (97)	6 (1,8)	1 (0,3)	336 (100)
HRSH/UDI ³	1 (2,3)	42 (95,4)	1 (2,3)	0	44 (100)
UDI	2 (0,6)	349 (97,4)	6 (1,7)	1 (0,3)	358 (100)
Sang/produits sanguins					
a) receveur de sang	0	3 (100)	0	0	3 (100)
b) receveur de facteurs de coagulation	0	3 (100)	1 (1,9)	0	4 (100)
Contact hétérosexuel/région endémique					
a) originaire d'un pays de modèle II	0	1 (8,3)	8 (66,7)	3 (25)	12 (100)
b) contact sexuel avec personne à risque	5 (3,6)	126 (91,3)	5 (3,6)	2 (1,4)	138 (100)
Exposition professionnelle	0	1 (100)	0	0	1 (100)
RNI - HÉT ⁴	7 (4,8)	116 (79,4)	20 (13,7)	3 (2,1)	146 (100)
Autre	1 (100)	0	0	0	1 (100)
RNI ⁵	4 (1,5)	255 (95,2)	7 (2,6)	2 (0,7)	268 (100)
Périnatale	1 (100)	0	0	0	1 (100)
Total	24 (1,8)	1 222 (93,1)	54 (4,1)	12 (0,9)	1 312 (100)

¹ La catégorie « autres » comprend les sous-types D, E, A/B, A/C et A/G. Le sous-type E du VIH-1 est aussi appelé forme recombinante circulante (CRF) A/E

² HRSH = hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes.

³ UDI = utilisateur de drogues par injection.

⁴ RNI - HÉT = risque non identifié lié à une exposition hétérosexuelle.

⁵ RNI = expositions à risque non identifiées, c.-à-d. les expositions n'ont pas été identifiées.

Le tableau 19 montre la prévalence des sous-types du VIH-1 selon l'origine ethnique. Bien que, dans certains groupes ethniques, les échantillons soient de petite taille et que les données ne soient pas représentatives de tous les cas nouvellement diagnostiqués d'infection à VIH, les résultats indiquent qu'une plus forte proportion de personnes d'origine africaine/caraïbénne (Noirs), asiatique (y compris Asie du Sud-Est) et de personnes d'origine ethnique mixte pourraient être infectées par des souches non B du VIH-1, comparativement à la population de race blanche. Ces résultats peuvent être attribuables aux voyages et à la migration de pays où les souches non B prédominent, mais il faudrait des données additionnelles et d'autres recherches pour confirmer cette hypothèse.

Tableau 19 : Prévalence des sous-types du VIH-1, selon l'origine ethnique

	Sous-type du VIH-1				Total
	A ¹	B ²	C ³	Autre ⁴	
Origine ethnique	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Blanc	6 (0,9)	641 (96,3)	15 (2,3)	3 (0,5)	665 (100)
Noir	5 (9,8)	24 (47,1)	18 (35,3)	4 (7,8)	51 (100)
Autochtone					
Indien d'Amérique du Nord	1 (0,8)	123 (94,6)	6 (4,6)	0	130 (100)
Métis	0	22 (100)	0	0	22 (100)
Inuit	0	3 (100)	0	0	3 (100)
Non précisé	3 (4,7)	61 (95,3)	0	0	64 (100)
Asiatique	2 (8)	21 (84)	1 (4)	1 (4)	25 (100)
Asiatique (Sud-Est)	0	15 (83,3)	1 (5,6)	2 (11,1)	18 (100)
Latino-Américain	0	19 (100)	0	0	19 (100)
Autre (mixte)	2 (9,1)	12 (54,5)	6 (27,3)	2 (9,1)	22 (100)
Total	19 (1,9)	941 (92,3)	47 (4,6)	12 (1,2)	1 019 (100)

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

² On ne connaissait pas l'origine ethnique de 281 sujets porteurs du sous-type B du VIH-1.

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

⁴ La catégorie « autres » comprend les sous-types D, E, A/B, A/C et A/G. Le sous-type E est aussi appelé forme recombinante circulante (CRF) A/E.

Le tableau 20 montre la prévalence des sous-types du VIH-1 chez des sujets infectés récemment (dans les 4 mois précédents, environ) par opposition à des cas existants. La rareté des trousses d'analyse permettant de reconnaître les infections récentes a rendu difficile la production de ces données. La taille de l'échantillon ne reflète donc pas tous les cas nouvellement diagnostiqués d'infection à VIH-1 ni les échantillons pour lesquels le sous-typage du VIH-1 a été effectué. Il a donc été impossible d'établir des liens significatifs entre le moment de l'infection et le sous-type du VIH-1. Toutefois, parmi les échantillons que l'on a analysés afin de déterminer le moment de l'infection à VIH, les données indiquent que le sous-type C du VIH-1 représente 3,1 % des cas récents d'infection à VIH. Les épreuves sérologiques mises au point afin de déceler les infections récemment acquises ont été fondées sur des antigènes dérivés du sous-types B, et il a été établi qu'elles entraînaient des résultats erronés dans les cas d'infection par des sous-types non B, les infections récentes étant alors considérées comme des infections existantes. Il faudra mener d'autres recherches afin de déterminer la sensibilité avec laquelle les épreuves vendues dans le commerce permettent de déceler avec exactitude les infections récemment acquises attribuables à d'autres sous-types non B du VIH-1.

Tableau 20 : Prévalence des sous-types du VIH-1, selon le caractère récent ou non de l'infection à VIH-1

	Sous-type du VIH-1				Total
	A	B ¹	C	Autre ²	
Infection à VIH-1	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Infection récente ³	0	156 (96,9)	5 (3,1)	0	161 (100)
Infection existante	3 (0,7)	377 (92,9)	20 (4,9)	6 (1,5)	406 (100)
Total	3 (0,5)	533 (94)	25 (4,4)	6 (1,1)	567 (100)

¹ On n'a pu déterminer le moment de l'infection à VIH chez deux des 535 sujets porteurs du sous-type B du VIH-1 qui ont subi le test.

² La catégorie « autres » comprend les sous-types D, E, A/B, A/C et A/G.

³ En raison de la disponibilité de la trousse, on a utilisé une combinaison de trois essais (Organon Technika, Avidity Index et Abbott) pour déterminer les infections récentes. L'échantillon était classé dans cette catégorie si un test indiquait qu'il avait été prélevé chez un cas récent.

Le tableau 21 fait état de la prévalence de la pharmacorésistance primaire parmi les sous-types du VIH-1. Étant donné que le génotypage de la pharmacorésistance a débuté en 1999, près d'un an après le début du sous-typage, tous les échantillons ayant fait l'objet d'un sous-typage n'ont pas fait l'objet d'une analyse de la pharmacorésistance. C'est donc dire qu'on n'a pas encore déterminé la pharmacorésistance des échantillons reçus avant que ne débute l'analyse de la pharmacorésistance (c.-à-d. tous les échantillons de Terre-Neuve-et-Labrador). Les données ne sont pas non plus représentatives de tous les cas d'infection à VIH-1 nouvellement diagnostiqués. Les résultats indiquent toutefois que même si l'on n'a pas relevé de polypharmacorésistance dans les sous-types non B du VIH-1, une pharmacorésistance primaire a été observée dans les sous-types C et A.

Tableau 21 : Prévalence du VIH-1, selon la pharmacorésistance primaire

	Sous-type du VIH-1				Total
	A ¹	B ²	C ³	Autre ⁴	
Mutations associées à la pharmacorésistance	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Type sauvage/mutations mineures ⁵	6 (85,7)	727 (92,7)	29 (96,7)	8 (100)	770 (92,9)
INTI ⁶	0	34 (4,3)	1 (3,3)	0	35 (4,2)
INNTI ⁷	0	4 (0,5)	0	0	4 (0,5)
Protéase	1 (14,3)	13 (1,7)	0	0	14 (1,7)
PPR ⁸	0	6 (0,8)			6 (0,7)
Total	7 (100)	784 (100)	30 (100)	8 (100)	829 (100)

¹ L'amplification n'a pu être effectuée pour 1 des 11 sujets porteurs du sous-type A du VIH-1, qui étaient admissibles à une analyse de la pharmacorésistance.

² L'amplification n'a pu être effectuée pour 56 des 841 sujets porteurs du sous-type B du VIH-1 qui étaient admissibles à une analyse de la pharmacorésistance.

³ L'amplification n'a pu être effectuée pour 5 des 35 sujets porteurs du sous-type C du VIH-1 qui étaient admissibles à une analyse de la pharmacorésistance.

⁴ La catégorie « autres » comprend les sous-types D, E, A/B, A/C et A/G. Huit personnes infectées par ces sous-types étaient admissibles à une analyse de la pharmacorésistance.

⁵ Le virus est dit de type sauvage lorsqu'aucune mutation majeure associée à une pharmacorésistance n'a été identifiée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance.

⁶ INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

⁷ INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

⁸ 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).

Les tableaux 22.1 et 22.2 exposent les résultats des analyses unidimensionnelles visant à déterminer les facteurs qui sont associés de manière significative à l'infection par le sous-type non B du VIH-1. En raison de la petite taille des échantillons dans certaines catégories et de la faible puissance statistique correspondante, il a été impossible de distinguer l'absence d'association vraie et une association décelée au moyen de cette analyse. On peut toutefois faire avec prudence les observations qui suivent. Des proportions significativement plus élevées d'infections dues à des sous-types non B ont été nouvellement diagnostiquées en 1996 comparativement à 1997 (22,7 % c. à 7,6 %, respectivement, RC = 3,6). Cependant, la proportion d'infections nouvellement diagnostiquées dues à un sous-type non B était significativement plus faible en 2001 qu'en 1997 (1,7 % c. 7,6 %, respectivement, RC = 0,21). Des proportions nettement supérieures d'infections par des sous-types non B ont aussi été observées chez les femmes comparativement aux hommes (14,7 % c. 5,8 %, respectivement, RC = 2,5); chez les personnes qui ont cité les contacts hétérosexuels comme principal facteur de risque, comparativement aux hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (17,9 % c. 3 %, respectivement, RC = 7,1); et chez les Noirs, les Asiatiques ou les personnes d'origine ethnique mixte comparativement aux Blancs (52,9 %, 16,3 %, 45,5 % c. 3,6 %, respectivement. RC = 30, 5,2, 22,5, respectivement).

Tableau 22.1 : Caractéristiques épidémiologiques des sujets infectés par des sous-types non B du VIH-1

	Taille de l'échantillon	VIH-1 non B	Analyse unidimensionnelle	
		n (%)	valeur de p	RC brut (IC à 95 %)¹
Année du premier diagnostic²				
≤ 1995	67	4 (6)	0,77	–
1996	66	15 (22,7)	0,01	3,6 (1,4-9,0)
1997	105	8 (7,6)	réf.	réf.
1998	152	11 (7,2)	1	–
1999	342	31 (9,1)	0,84	–
2000	307	15 (4,9)	0,33	–
2001	174	3 (1,7)	0,02	0,21 (0,06-0,82)
2002	4	0	Non effectuée	Non effectuée
Âge (années)³				
< 15	6	3 (50)	Non effectuée	Non effectuée
15-19	20	0	Non effectuée	Non effectuée
20-29	259	26 (10)	0,15	–
30-39	444	31 (7)	réf.	Ref
40-49	285	20 (7)	1	–
50-59	86	4 (4,7)	0,63	–
≥ 60	38	3 (7,9)	0,74	–
Sexe				
Hommes	858	50 (5,8)	réf.	–
Femmes	257	38 (14,7)	< 0,001	2,53 (1,6-4,0)

¹ Les calculs des rapports de cotes sont fondés sur une comparaison entre une variable donnée et la variable de référence (réf.) dans le groupe. Seuls les rapports de cotes significatifs sont indiqués.

² Les données de 1996 proviennent essentiellement de la C.-B. et il faudrait obtenir d'autres données pour interpréter les résultats relatifs à cette année-là.

³ Âge = âge au premier diagnostic, calculé en soustrayant l'année de la naissance de l'année du premier diagnostic de VIH/sida.

Tableau 22.2 : Caractéristiques épidémiologiques des sujets infectés par des sous-types non B du VIH-1 (suite)

	Taille de l'échantillon	Sous-type non B du VIH-1	Analyse unidimensionnelle	
		n (%)	valeur de p	RC brut (IC à 95 %)¹
Catégorie d'exposition²				
HRSB	336	10 (3)	réf.	réf.
HRSB/UDI	22	2 (4,5)	0,63	–
UDI	358	9 (2,5)	0,82	–
Sang/produits sanguins	7	1 (14,3)	Non effectuée	Non effectuée
Contact hétérosexuel	296	53 (17,9)	< 0,001	7,1 (3,5-14,3)
Exposition professionnelle	1	0	Non effectuée	Non effectuée
Périnatale	1	1 (100)	Non effectuée	Non effectuée
Autre	1	1 (100)	Non effectuée	Non effectuée
Aucun risque identifié	268	13 (4,9)	0,29	–
Origine ethnique³				
Blanc	665	24 (3,6)	réf.	réf.
Noir	51	27 (52,9)	< 0,001	30 (15,1-59,6)
Autochtone	219	10 (4,6)	0,54	–
Asiatique	43	7 (16,3)	0,002	5,2 (2,1-12,9)
Latino-Américain	19	0	Non effectuée	Non effectuée
Autre (mixte)	22	10 (45,5)	< 0,001	22,5 (8,8-56,8)
Pharmacorésistance primaire⁴				
Type sauvage/mutations mineures	770	43 (5,6)	Ref	Ref
Mutations majeures	59	2 (3,4)	0,74	–
Moment de l'infection à VIH-1⁵				
Existante	406	29 (7,1)	réf.	réf.
Récente	161	5 (3,1)	0,08	0,41 (0,16-1,1)

¹ Les calculs des rapports de cotes sont fondés sur une comparaison entre une variable donnée et la variable de référence (réf.) dans le groupe. Seuls les rapports de cotes significatifs sont indiqués.

² HRSB = hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes; UDI = utilisateurs de drogues par injection. La catégorie hétérosexuelle comprend les contacts hétérosexuels dans les régions endémiques, les contacts hétérosexuels à risque élevé et le risque non identifié lié à un contact hétérosexuel.

³ Les Indiens d'Amérique du Nord, les Métis et les Inuits sont regroupés dans la catégorie Autochtone; les personnes originaires d'Asie et d'Asie du Sud-Est sont regroupées dans la catégorie Asiatique.

⁴ Le virus est dit de type sauvage lorsqu'aucune mutation majeure associée à une pharmacorésistance n'a été identifiée. Les mutations mineures sont des variables génétiques non associées à la pharmacorésistance. Les mutations majeures désignent les modifications génétiques associées à la résistance aux inhibiteurs de la protéase et aux inhibiteurs de la transcriptase inverse.

⁵ En raison de la disponibilité de la trousse, on a utilisé une combinaison de trois essais (Organon Technika, Avidity Index et Abbott) pour déterminer les infections récentes. L'échantillon était classé dans cette catégorie si un test indiquait qu'il avait été prélevé chez un cas récent.

5.0 Services nationaux de référence pour le VIH

5.1 Renseignements généraux

Les laboratoires provinciaux de santé publique, la Société canadienne du sang et HÉMA-QUÉBEC analysent chaque année des milliers d'échantillons. Ce sont donc des partenaires clés du Programme. Un certain nombre de facteurs peuvent expliquer que les résultats des analyses sérologiques comportent des erreurs : le fait que les échantillons proviennent de cas de séroconversion; la réaction croisée présentée par les échantillons, par exemple, à l'égard du VIH-2; et, comme on a pu le constater en 1993 lorsque certaines trousse de dépistage diagnostique en France ont été impuissantes à détecter le sous-type O du VIH-1, l'apparition de souches divergentes du VIH-1. De plus, les variantes génétiques du VIH peuvent poser problème pour l'amplification par la polymérase du VIH et la mesure de la charge virale, de sorte que les résultats de ces épreuves sont souvent incompatibles avec ceux des analyses sérologiques.

L'un des services de référence offerts par les laboratoires nationaux du VIH consiste à analyser les échantillons pour lesquels les tests sérologiques, les épreuves d'amplification par la polymérase (PCR) ou d'autres tests virologiques donnent des résultats inhabituels. Cette fonction des laboratoires nationaux du VIH est essentielle à la réalisation de l'un des objectifs du Programme, soit veiller à la sécurité des réserves de sang, puisque les tests de dépistage devraient permettre de repérer toutes les souches VIH en circulation au Canada. Cette collaboration entre les laboratoires provinciaux nationaux peut aussi être mise à la disposition d'autres programmes des laboratoires nationaux du VIH, notamment l'assurance de la qualité et la surveillance des trousse de diagnostic.

Au 30 juin 2002, 38 échantillons prélevés à des fins diagnostiques chez des sujets non traités provenant de cinq provinces avaient été soumis pour sous-typage par le biais du système sentinelle du Programme. Les résultats relatifs aux 25 échantillons ayant fait l'objet d'une amplification réussie et d'un sous-typage sont exposés au tableau 23. On remarquera que la mutation L90M, associée à la résistance aux inhibiteurs de la protéase nelfinavir et saquinavir, a été détectée dans un échantillon de l'Ontario, prélevé chez un sujet infecté par le sous-type C du VIH-1.

Tableau 23 : Répartition des sous-types du VIH-1 parmi les échantillons soumis aux services de référence

Province	Sous-type du VIH (n ^{bre} d'échantillons)	Année du diagnostic d'infection à VIH
Terre-Neuve	Sous-type A du VIH-1 (1)	1999
Nouvelle-Écosse	Sous-type C du VIH-1 (1)	1998
Ontario ¹	Sous-type B du VIH-1 (1)	1997
	Sous-type B du VIH-1 (1)	1999
	Sous-type B du VIH-1 (6)	2000
	Recombinant A/G du VIH-1 (2)	2000
	Sous-type B du VIH-1 (5)	inconnue
	Sous-type C du VIH-1 (3)	inconnue
	Sous-type A du VIH-1 (1)	inconnue
Manitoba	Sous-type C du VIH-1 (1)	1998
	Sous-type C du VIH-1 (1)	1999
	Sous-type B du VIH-1 (1)	1999
Alberta	Sous-type B du VH-1	1998

¹ Les échantillons de huit sujets déjà traités diagnostiqués en Ontario n'ont pas été inclus dans ce tableau.

5.2 Infections à VIH-2

Actuellement, le VIH-2 ne fait l'objet d'aucune surveillance active au Canada. Selon une enquête officielle menée dans des laboratoires provinciaux de santé publique, 56 nouveaux cas d'infection par le VIH-2 ont été recensés au Canada entre 1988 et novembre 2002. La majorité de ces cas ont été signalés en Ontario et au Québec. Il s'agit sans doute là d'une sous-estimation, car il est fort possible que des cas d'infection par le VIH-2 aient été déclarés comme des cas de VIH-1, étant donné que la seule trousse approuvée d'identification du VIH (transfert Western) est spécifique du VIH-1. Des discussions sont en cours afin d'évaluer le besoin (si besoin il y a) d'accroître la surveillance du VIH-2.

Notes techniques

Collecte et déclaration de données

Les résultats présentés ici s'appliquent à des personnes qui ont demandé à subir des tests, dont l'état a été adéquatement diagnostiqué et dont les résultats ont été communiqués aux autorités sanitaires provinciales et à Santé Canada. Ils n'incluent que les sujets chez qui l'on a prélevé suffisamment d'échantillons de sérum aux fins de tests diagnostiques pour en envoyer aux laboratoires nationaux du VIH/sida, et, de ce nombre, le sous-groupe pour lequel le sous-typage et/ou le génotypage de la pharmacorésistance primaire avait été effectué avant le 30 juin 2002. La capacité d'obtenir des résultats sur les sous-types et la pharmacorésistance primaire dépend aussi de la qualité des échantillons qui sont reçus par les laboratoires nationaux du VIH. 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.

Les données épidémiologiques recueillies dans le cadre du Programme de surveillance comprennent de l'information systématiquement recueillie sur les formulaires nationaux ou provinciaux de déclaration des cas d'infection à VIH ainsi que des données additionnelles qui facilitent l'interprétation des résultats de laboratoire. Ces données additionnelles sont les suivantes : le type d'échantillon de laboratoire soumis, la date du dernier résultat négatif pour le VIH, l'histoire de la séroconversion (le cas échéant), les antécédents de traitement antirétroviral (le cas échéant) et la charge virale au moment du diagnostic. Ces données enrichies sont généralement recueillies lorsque le sujet infecté sollicite un traitement. Toutes les personnes infectées par le VIH ne demandent pas un traitement; en outre, il pourrait être impossible d'établir des liaisons avec les bases de données cliniques pour recueillir ces données.

La qualité et l'exhaustivité des données épidémiologiques continuent de poser problème (voir la section Limites des données), et l'une des principales tâches des agents fédéraux de surveillance consiste à faciliter, de concert avec les partenaires provinciaux et territoriaux du domaine de la santé, la collecte de ces données et leur communication rapide à Santé Canada.

Hiérarchie des catégories d'exposition

Les cas d'infection par le VIH ont été attribués à une seule catégorie d'exposition selon une hiérarchie préétablie de facteurs de risque. La hiérarchie est décrite de manière plus détaillée dans la publication *Le VIH et le sida au Canada – Rapport de surveillance*, que l'on peut obtenir en communiquant avec la Division de la surveillance et de l'épidémiologie du VIH/sida, ou consulter sur Internet à l'adresse suivante : www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgsp/hast-vsmt/public_f.html

Analyse de la pharmacorésistance

Bien que les méthodes de génotypage et de phénotypage soient bien établies, chacune comporte des limites. Les tests ne fournissent des données que sur les virus qui dominent au moment du prélèvement de l'échantillon et sont incapables d'identifier les virus dont la présence pourrait être liée à la prise antérieure de médicaments ou qui sont présents sous forme de « quasi-espèces » ou espèces minoritaires. Ce dernier point est particulièrement important puisqu'il arrive que des espèces minoritaires de 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, soit environ 800 \$US/test. 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. C'est pourquoi la liste des mutations associées à la pharmacorésistance est mise à jour tous les ans. Les analyses présentées dans le présent rapport sont fondées sur la liste des mutations indiquées à l'annexe 2.

Interprétation de la pharmacorésistance

L'interprétation des résultats des analyses de génotypage et de phénotypage 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; on n'a pas encore déterminé in vivo quelles sont les concentrations auxquelles un médicament est inefficace; et on ne saisit pas encore très bien le lien entre les interactions médicamenteuses et le phénomène de la résistance. On prévoit que la liste des mutations sur lesquelles sont fondés les résultats du présent rapport changera à mesure que l'on obtiendra de nouvelles données sur les mutations associées à la pharmacorésistance. Des groupes d'experts internationaux se réunissent périodiquement afin d'examiner les plus récents résultats obtenus en laboratoire et dans les essais cliniques en vue d'élaborer des lignes directrices pour l'interprétation des mutations génotypiques et phénotypiques associées à la pharmacorésistance, aux fins de la prise en charge des cas cliniques. On s'emploie à créer un groupe semblable de spécialistes nationaux qui sera chargé de conseiller le Programme de surveillance sur les mutations pharmacorésistantes et leur interprétation.

Limites des données

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

- ◆ Les données rendent compte des cas nouvellement diagnostiqués pour lesquels des partenaires provinciaux participant au Programme de surveillance ont fourni à Santé Canada des échantillons sériques et des données épidémiologiques connexes. 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 présentées ne renvoient qu'aux personnes infectées par le VIH qui ont demandé à subir des tests. Autrement dit, elles ne s'appliquent pas aux personnes qui ignorent si elles sont séropositives ou séronégatives ou qui ont choisi de ne pas subir de test. Elles ne rendent pas non plus compte des sujets chez qui on n'a pas prélevé suffisamment d'échantillons sériques pour effectuer l'analyse des souches et le génotypage de la pharmacorésistance.
- ◆ Étant donné que certaines mutations conférant une résistance pourraient n'être pas stables au fil du temps, la capacité de détecter la résistance dépend grandement du temps écoulé depuis que la pression induite par les médicaments a été supprimée. Chez les sujets naïfs (jamais traités) atteints d'une infection nouvellement diagnostiquée, on peut présumer que le temps écoulé depuis l'infection correspond à la période de retrait du médicament. Il est donc possible que les mutations associées à la pharmacorésistance ne soient plus détectables dans les cas d'infection existants, plus anciens.
- ◆ Dans la mesure du possible, avant de soumettre l'échantillon et les données épidémiologiques, les provinces qui participent au Programme examinent les rapports de tests positifs et tentent de déceler les rapports en double, de façon que les données reflètent avec exactitude le nombre de nouveaux cas séropositifs pour le VIH-1. Cependant, en raison de la nature de la déclaration de l'infection à VIH dans certaines provinces (p. ex., déclaration non nominale), il se peut qu'il ait été impossible de supprimer tous les rapports en double.
- ◆ Les données ne nous renseignent pas sur deux provinces qui ont un haut taux d'infection par le VIH, l'Ontario et le Québec. On s'emploie déjà à trouver des moyens d'inclure les données de ces provinces. Le prochain rapport sur la surveillance des souches et de la pharmacorésistance primaire au Canada devrait rendre compte de la situation observée dans au moins une d'entre elles.
- ◆ Comme ce rapport ne traite que de la pharmacorésistance primaire, l'analyse a été réalisée à partir d'échantillons de laboratoire recueillis auprès de sujets naïfs au moment du premier dépistage du VIH. Il n'est toutefois pas toujours possible de vérifier les antécédents de traitement. Ainsi, au moins 5 % des échantillons de laboratoire provenant de la C.-B. ont vraisemblablement été prélevés chez des personnes ayant reçu un traitement.
- ◆ Les données font état des mutations majeures liées à la pharmacorésistance et non des mutations mineures qui, lorsqu'elles sont combinées, peuvent être liées à la pharmacorésistance. Il est donc probable que la prévalence réelle soit beaucoup plus élevée que ne l'indiquent les données.
- ◆ Les analyses du sous-type et de la pharmacorésistance sont fondées sur 1 053 paires de bases du gène *Pol* et rendent compte des observations faites dans cette région restreinte du génome viral.
- ◆ Au moment de la rédaction, toutes les données avaient été reçues rétrospectivement, aussi le document décrit-il des événements du passé. Bien que ces éléments d'information puissent encore servir à la planification de programmes et à l'élaboration de politiques, l'inclusion de données « en temps réel » en améliorerait l'utilité.

- ◆ Le problème des données épidémiologiques manquantes ou inconnues continue de se poser, surtout dans le cas des données concernant les tests antérieurs de dépistage du VIH, la date du premier test positif pour le VIH, l'origine ethnique, le comportement à risque, la numération des CD4 et la mesure de la charge virale au moment du diagnostic, et les traitements antirétroviraux déjà reçus. Ces facteurs pourraient avoir entraîné une classification erronée (des variables présentées dans le présent rapport) ou avoir rendu impossible l'évaluation de l'association d'une variable donnée (p. ex., la charge virale au moment du diagnostic).
- ◆ Dans la mesure du possible, les données épidémiologiques soumises dans le cadre de ce programme amélioré de surveillance ont été liées aux données soumises systématiquement sur les infections par le VIH. Toutefois, en raison de la nature de la déclaration dans certaines provinces et certains territoires, cela n'a pas toujours été possible. Il pourrait donc exister certaines divergences entre les données épidémiologiques présentées dans le rapport de la surveillance systématique de l'infection à VIH et les données du présent rapport.

Annexe 1*

Glossaire

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 déterminent 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 nucléotides viraux, qui est en soi fortement associée à une résistance accrue du VIH à un antirétroviral.

Mutation mineure : Mutation dans la séquence de nucléotides viraux qui, combinée à d'autres mutations, confère au VIH une résistance accrue à un médicament.

Nucléotide : Constituant d'un acide nucléique, lui-même formé 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.

* 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 http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/aids-sida/haic-vsac00/index_f.html et de *l'International Consultation on Monitoring the Emergence of Antiretroviral Resistance*, parrainée par l'OMS, ONUSIDA et l'ISS (octobre 2000) http://www.who.int/emc-documents/antimicrobial_resistance/whocdscsrdrs200111c.html

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 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 parmi des personnes déjà traitées (probablement attribuable à un échec du traitement).

RT-PCR : Technique moléculaire qui fait appel à la transcriptase inverse 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.

Annexe 2

Liste des mutations majeures retenues dans ce rapport¹ correspondant aux antirétroviraux

Mutations majeures associées aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Mutation ¹	Médicaments antirétroviraux ²
M41L	AZT, d4T
K65R	ddC, ddl, ténofovir, abacavir
<i>D67N</i>	<i>AZT, d4T</i>
T69D	ddC
K70R	AZT, d4T
L74V	ddl, ddC, abacavir
<i>Y115F</i>	<i>abacavir</i>
Q151M	AZT, ddC, ddl, d4T abacavir
M184I	3TC
M184V	3TC, ddC
<i>L210W</i>	<i>AZT, d4T</i>
T215F	AZT, d4T
T215Y	AZT, d4T
<i>K219E</i>	<i>AZT, d4T</i>
<i>K219Q</i>	<i>AZT, d4T</i>

¹ Les mutations majeures qui ont été ajoutées à la liste consensuelle depuis le dernier rapport de surveillance portant sur les échantillons reçus en date du 30 juin 2001 sont indiquées en ***italique, caractère gras***

² Parmi les appellations courantes des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, notons : AZT (zidovudine, Retrovir); d4T (stavudine, Zerit); ddC (zalcitabine, Hivid); 3TC (lamivudine); ddl (didanosine, Videx); abacavir (Ziagen). ténofovir (Viread).

¹ **Nota** : La corrélation entre la pharmacorésistance et le génotype, établie dans ce rapport, repose sur un consensus auquel sont parvenus des scientifiques sur les mutations majeures associées à la résistance du VIH aux antirétroviraux, en juin 2002. Elle n'implique pas nécessairement une résistance phénotypique à un antirétroviral dans un contexte clinique.

Mutations majeures associées aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Mutation ¹	Médicaments antirétroviraux ²
<i>L100I</i>	<i>DLV, NVP, EFV</i>
K103N	DLV, NVP, EFV
V106A	NVP
<i>V108I</i>	<i>NVP, EFV</i>
Y181C	NVP, EFV, DLV
Y181I	NVP, EFV
<i>Y188C</i>	<i>NVP</i>
<i>Y188H</i>	<i>NVP</i>
<i>Y188L</i>	<i>DLV, NVP, EFV</i>
G190A	NVP, EFV
G190S	EFV
<i>P225H</i>	<i>EFV</i>
<i>M230I</i>	<i>NVP, EFV, DLV</i>
<i>P236L</i>	<i>DLV</i>

¹ Les mutations majeures qui ont été ajoutées à la liste consensuelle depuis le dernier rapport de surveillance portant sur les échantillons reçus en date du 30 juin 2001 sont indiquées en ***italique, caractère gras***

² Parmi les appellations courantes des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, citons : éfavirenz (Sustiva); DLV (delavirdine, Rescriptor); NVP, névirapine (Viramune)

Mutations majeures associées à la résistance aux inhibiteurs de la protéase

Mutation ¹	Médicaments antirétroviraux ²
D30N	nelfinavir
M46I	indinavir
M46L	indinavir
G48V	saquinavir
150V	amprénavir
<i>150L</i>	<i>atazanavir</i>
V82A	indinavir, ritonavir
V82F	indinavir, ritonavir
V82S	ritonavir
V82T	indinavir, ritonavir
184V	amprenavir, indinavir, ritonavir
N88D	nelfinavir
L90M	nelfinavir, saquinavir

¹ Les mutations majeures qui ont été ajoutées à la liste consensuelle depuis le dernier rapport de surveillance portant sur les échantillons reçus en date du 30 juin 2001 sont indiquées en ***italique, caractère gras***

² Parmi les appellations courantes des inhibiteurs de la protéase, notons : amprénavir (Agenarase), indinavir (Crixivan); ritonavir (Norvir); saquinavir (Invirase, Fortovase)