



Résistance primaire aux antirétroviraux contre le VIH au Canada

Points saillants

- Le Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH (programme SSR) surveille et évalue les souches de VIH et la transmission de la pharmacorésistance au Canada chez les cas récemment diagnostiqués d'infection à VIH au pays qui n'ont pas encore reçu de traitement.
- Voici quelques observations préliminaires du programme SSR relativement à la résistance aux médicaments anti-VIH chez les cas nouvellement diagnostiqués et non traités au Canada (pharmacorésistance primaire)
- La prévalence générale de la pharmacorésistance primaire à au moins un antirétroviral est de 9 %.
- La prévalence générale de la multirésistance à deux classes d'antirétroviraux ou plus s'élève à environ 1 %.
- La prévalence de la pharmacorésistance au Canada est similaire à celle observée dans d'autres pays où le traitement antirétroviral hautement actif est répandu.

Introduction

Le traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) a contribué à réduire considérablement la mortalité et la morbidité chez les personnes infectées par le VIH de type 1 (HIV-1)¹⁻⁶ et est associé à un important rétablissement de la fonction immunitaire chez les sujets immunodéprimés^{7,8}. L'apparition de formes pharmacorésistantes du virus peut cependant neutraliser ces avantages.

La pharmacorésistance est dite soit primaire, soit secondaire. Elle est qualifiée de secondaire lorsqu'elle se développe chez les personnes qui reçoivent déjà un traitement. La pharmacorésistance est considérée comme primaire si elle est observée dans les cas nouvellement diagnostiqués d'infection à VIH qui n'ont jamais reçu de traitement; on présume qu'elle est alors due à la transmission d'un variant pharmacorésistant du VIH-1. La résistance aux médicaments limite les stratégies de traitement antirétroviral (TAR), a d'importantes répercussions sur la morbidité et la mortalité liées au VIH et peut entraîner une augmentation du coût des soins de santé⁹⁻¹⁴. L'émergence de la pharmacorésistance dans des populations traitées (patients ayant reçu un traitement antirétroviral) et la transmission de souches pharmacorésistantes à des sujets nouvellement infectés sont d'importants problèmes de santé publique à prendre en compte dans la prévention et la lutte contre l'infection à VIH¹⁵.

Le présent chapitre donne un aperçu sommaire de la résistance primaire aux médicaments contre le VIH au Canada et dans d'autres pays industrialisés ainsi que des données du Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH (SSR), fruit de la collaboration entre les provinces et l'Agence de la santé publique du Canada (Division de la surveillance et de l'évaluation des risques, et Laboratoires nationaux du VIH et de rétrovirologie). Des renseignements additionnels, plus détaillés, du programme SSR seront présentés dans la prochaine édition du rapport intitulé *Souches de VIH-1 et résistance primaire aux médicaments au Canada* (qui devrait être publiée à l'automne 2010; la dernière édition de ce rapport est parue en 2006¹⁶).

Évolution de la pharmacorésistance

Le TAR vise à bloquer les étapes essentielles dans le cycle de vie du virus. Les médicaments les plus couramment utilisés dans le TAR ciblent deux enzymes, la transcriptase inverse (TI) et la protéase du VIH. La résistance aux médicaments résulte en grande partie de changements (mutations) dans le matériel génétique qui code ces enzymes, réduisant l'efficacité

du TAR. Bien qu'on ait accès à de nouvelles classes de médicaments, les médicaments approuvés pour le traitement de l'infection à VIH qui sont le plus couramment employés appartiennent à trois classes : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et inhibiteurs de la protéase (IP).

Le VIH évolue constamment, et des mutations surviennent dans le matériel génétique du virus chaque jour. La plupart des mutations n'entraînent pas de résistance aux médicaments; elles sont létales, réduisent la virulence du VIH ou si elles n'influent pas sur la croissance du virus, surviennent à des sites qui ne sont pas ciblés par le TAR. Dans des conditions où le traitement n'inhibe pas complètement la réplication virale, cependant, un virus porteur de mutations de pharmacorésistance peut commencer à se multiplier, entraînant un échec thérapeutique. Dans le cas de certains médicaments en particulier (p. ex. les INNTI), une mutation unique peut être associée à un niveau élevé de résistance à des médicaments de la même classe.

Méthodes de détection de la pharmacorésistance

Les tests génotypiques permettent de détecter les mutations dans le matériel génétique du virus par séquençage des gènes d'intérêt. En comparant les séquences produites avec des bases de données qui contiennent les

mutations conférant une résistance, on peut déterminer si une pharmacorésistance est présente ou absente.

Les tests phénotypiques évaluent la croissance d'un virus en présence d'un certain médicament pour vérifier si le virus est sensible à ce dernier. Ce type de test est similaire du point de vue théorique aux épreuves de sensibilité aux antibiotiques dans des cultures bactériennes.

Pharmacorésistance chez les personnes non traitées (pharmacorésistance primaire)

Les mutations associées à la résistance aux médicaments chez les cas nouvellement diagnostiqués qui n'ont jamais reçu de traitement résulteraient de la transmission d'une souche pharmacorésistante provenant d'un patient traité ou d'autres personnes n'ayant jamais été traitées (transmission en aval)¹⁷⁻¹⁹. Plusieurs études effectuées en Europe et aux États-Unis ont fait état de taux de mutations associées à une pharmacorésistance variant entre 3,8 % et 20 % ou plus des infections à VIH-1 non traitées, précoces ou aiguës²⁰⁻²⁶.

Pharmacorésistance primaire au Canada

Selon les résultats cumulatifs obtenus à partir des données du programme SSR, la prévalence générale de la pharmacorésistance primaire à au moins un antirétroviral s'élève à 9 % (voir le tableau 1 pour les résultats sur la pharmacorésistance primaire selon la classe de médicaments).

Tableau 1. Distribution de la pharmacorésistance chez les cas nouvellement diagnostiqués qui n'ont jamais reçu de traitement (1996 à décembre 2008)

	Fréquence	Pourcentage
Type sauvage*	3781	91,0
INTI**	150	3,6
INNTI†	108	2,6
IP‡	78	1,9
INNTI/INTI	20	0,5
IP/INNTI	6	0,1
IP/INTI	9	0,2
IP/INNTI/INTI	5	0,1
Total	4157	100,0

*Le type sauvage inclut les polymorphismes et les mutations mineures du gène de la protéase non associés avec la pharmacorésistance.

**INTI= inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

†INNTI= inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

‡IP= inhibiteur de la protéase

Remarque :

1- Sont incluses dans l'analyse les données provenant des provinces participant au programme SSR : C. B., Alb., Sask., Man., Ont. et N. É.

2- Les données sur la pharmacorésistance au Québec ne sont pas incluses dans l'analyse, mais le seront dans la nouvelle édition du rapport intitulé Souches de VIH 1 et résistance primaire aux médicaments au Canada (qui devrait être publié à l'automne 2010).

Source des données : Agence de la santé publique du Canada. Données non publiées allant jusqu'à la fin de 2008 en provenance du Programme canadien de surveillance des souches et de la résistance aux médicaments ayant trait au VIH. Ottawa : Division de la surveillance et de l'évaluation des risques, Centre de prévention et de lutte contre les maladies infectieuses, Agence de la santé publique du Canada.

Pour ce qui est du moment où l'infection a été contractée, les données du programme SSR révèlent que jusqu'à présent, une plus grande proportion de cas nouvellement infectés que de cas atteints d'une infection établie présentent une pharmacorésistance primaire^{16,27}. Cette observation concorde avec la plupart des conclusions²⁷⁻³⁰, mais non de l'ensemble des études^{31,32} qui signalent une prévalence plus élevée de la pharmacorésistance primaire chez les personnes nouvellement infectées comparativement aux sujets atteints d'une infection chronique par le VIH-1 qui ne sont pas traités.

Des renseignements et une analyse plus détaillés seront présentés dans la prochaine édition du rapport intitulé *Souches de VIH-1 et résistance primaire aux médicaments au Canada*.

Résumé des principales études sur la prévalence de la pharmacorésistance primaire

La présente section résume les conclusions concernant la prévalence de la pharmacorésistance primaire chez les personnes qui n'ont pas encore reçu de traitement (patients naïfs) en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest.

Pharmacorésistance primaire au Canada

Selon les données recueillies durant les périodes 1996-1998 et 1997-2005 pour différentes cohortes au Canada, la prévalence de la pharmacorésistance primaire variait de 2 % à 8 %³³⁻³⁵. Dans une étude sur la résistance aux médicaments chez des cas nouvellement infectés par le VIH-1 à Montréal pour la période 1996-2003, la prévalence de la pharmacorésistance chez les patients récemment infectés est passée de 13 % en 1997-2000 à 4,0 % en 2001-2003³⁶.

Les données recueillies dans le cadre du programme SSR ont permis d'évaluer la variation régionale dans la souche de VIH et la pharmacorésistance chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement et dont l'infection a été diagnostiquée en 2004. Les renseignements sur la séquence de la souche ont été obtenus à partir de 537 échantillons de sérum. Dans l'ensemble, la prévalence de la résistance s'établissait à 9,7 %; mais elle variait d'une province à l'autre entre 5,6 % et 18,4 %³⁷. Une analyse antérieure des données de ce programme a montré que la prévalence de la pharmacorésistance primaire était plus élevée chez les hommes de race blanche qui avaient des relations sexuelles avec d'autres hommes et était plus forte dans les cas d'infection récente que dans les cas d'infection établie²⁷.

Une étude récente menée par Tossonian et coll.³⁸ a évalué à 4,7 % la prévalence de la pharmacorésistance primaire dans une population de sujets naïfs qui s'injectaient des drogues et fréquentaient un centre de santé communautaire à Vancouver. La prévalence de la résistance à diverses classes de médicaments dans cette population s'élevait à 3,1 % pour les INNTI et à 1,6 % pour les INTI, et aucun cas de résistance aux IP ni de cas de multirésistance n'ont été recensés³⁸.

Pharmacorésistance primaire aux États-Unis

Différentes estimations de la prévalence de la pharmacorésistance primaire aux États-Unis ont été publiées. Dans l'ensemble, la prévalence chez des sujets naïfs atteints d'une infection récente ou chronique variait de 7 % à 27,3 %, selon les caractéristiques de la population étudiée, le plan d'étude, les stratégies d'échantillonnage, les méthodes et les critères utilisés pour évaluer la transmission d'un virus résistant, la période d'étude et la région géographique^{20-22,26,39-43}. Par exemple, au cours de la dernière décennie, des études ont signalé des taux élevés de prévalence de la pharmacorésistance primaire à San Diego (25 %)⁴⁴ et à New York (24,1 %)⁴⁵. D'autres études récentes aux É.-U. portant sur différents groupes de risque ont également mis en évidence une forte prévalence de la pharmacorésistance primaire, qui variait de 11,6 % à 18 %^{29,41,42,46-48}. Une étude plus récente effectuée par Hurt et coll.⁴⁹ a estimé à 17,8 % la prévalence de la pharmacorésistance primaire chez des patients de la Caroline du Nord dont l'infection aiguë ou récente avait été diagnostiquée entre 1998 et 2007. Parmi les personnes infectées, 9,5 % présentaient une résistance aux INNTI, 7,5 % une résistance aux INTI et 3,2 % étaient résistantes aux IP.

Pharmacorésistance primaire en Europe de l'Ouest

En général, les études menées dans les pays d'Europe de l'Ouest ont signalé une variation de la prévalence de la pharmacorésistance primaire, comme l'avaient fait certains rapports nord-américains. Cette variation traduit l'hétérogénéité du plan d'étude, des caractéristiques démographiques de la population et des méthodes de détection de la résistance.

Les résultats de deux vastes études multicentriques semblent indiquer que la prévalence de la pharmacorésistance primaire en Europe de l'Ouest entre 1996 et 2003 s'élevait à environ 10 % chez les personnes atteintes d'une infection récente ou chronique et que

la prévalence de la résistance variait selon la classe de médicaments. En outre, une plus forte prévalence de la pharmacorésistance primaire a été signalée chez les personnes infectées par le sous-type B du virus que chez celles qui étaient infectées par d'autres sous-types^{28,50,51}.

Un certain nombre d'études ont obtenu des taux de prévalence inférieurs à 10 %. Entre 2002 et 2005, le programme SPREAD (Strategy to Control SPREAD of HIV Drug Resistance)⁵² a examiné 2 793 cas nouvellement diagnostiqués d'infection à VIH-1 dans 20 pays européens et a obtenu un taux général de prévalence de la pharmacorésistance primaire de 8,4 %. Une résistance aux INTI a été détectée chez 5 % des patients, alors que 2 % des sujets affichaient une résistance aux INNTI et 3 % étaient résistants aux IP. Une étude d'une durée de 10 ans (1996-2005) effectuée en Suisse a enregistré des taux de résistance de 7,7 % pour tout médicament, de 5,5 % pour les INTI, de 1,9 % pour les INNTI et de 2,7 % pour les IP⁵³. Une multirésistance a été observée chez 2 % des patients. Un certain nombre d'autres études menées en Europe de l'Ouest, notamment au Royaume-Uni, en Allemagne, au Portugal, en Belgique, en Italie, en France et au Luxembourg, ont recensé des taux de prévalence de pharmacorésistance primaire allant de 5 % à 10 %^{31,54-59}, alors que dans d'autres études, le taux de prévalence était inférieur à 5 %^{25,60}.

Plusieurs études ont cependant obtenu des taux plus élevés de prévalence de la pharmacorésistance primaire dans les pays d'Europe de l'Ouest. Une étude britannique menée en 2003 a enregistré un taux de 19,2 % pour toute mutation de résistance à un médicament, de 12,4 % pour la résistance aux INTI, de 8,1 % pour la résistance aux INNTI et 6,6 % pour la résistance aux IP⁶¹. De même, dans une vaste cohorte italienne pour la période 1996-2007 qui regroupait 1 690 patients jamais traités, la prévalence de la pharmacorésistance primaire s'élevait à 15 %, la prévalence des sous-types non B étant de 7 % et celle des sous-types B de 17,3 %⁶². Plusieurs autres études dans différents pays d'Europe de l'Ouest ont également signalé des taux de prévalence supérieurs à 10 % chez les personnes atteintes d'une infection aiguë, récente ou chronique et dans les cas d'infection nouvellement diagnostiqués^{62,63}.

Commentaires

Une résistance primaire aux médicaments contre le VIH a été observée dans la plupart des pays où l'on a recours au TAHA. Bien que l'interprétation des résultats soit difficile et continue d'évoluer, les personnes infectées par des variants du VIH qui sont résistants aux médicaments peuvent courir un plus grand risque d'échec thérapeutique même si elles n'ont jamais reçu de traitement. Il est essentiel de continuer à surveiller la pharmacorésistance primaire non seulement afin d'élaborer des lignes directrices pour le traitement initial, mais également afin de mieux comprendre et de prévenir la transmission de souches résistantes du VIH.

Remerciements

Il est possible d'exercer une surveillance du VIH et du sida à l'échelle nationale grâce à la participation de toutes les provinces et de tous les territoires aux activités de surveillance et à l'élaboration des grandes orientations en la matière. L'Agence de la santé publique du Canada remercie les coordonnateurs provinciaux et territoriaux de la lutte contre le VIH/sida, les unités de santé publique, les laboratoires, les dispensateurs de soins de santé et les médecins déclarants d'avoir communiqué des données confidentielles non nominales, aux fins de la surveillance nationale.

Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Division de la surveillance et de l'évaluation des risques
Centre de la lutte contre les maladies transmissibles
et les infections
Agence de la santé publique du Canada
Pré Tunney
Indice de l'adresse : 0602B
Ottawa (Ont.) K1A 0K9
Tél. : 613-954-5169
Fax : 613-957-2842
www.phac-aspc.gc.ca

Mission

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

Agence de la santé publique du Canada

Références

- Hogg RS, O'Shaughnessy MV, Gataric N, Yip B, Craib K, Schechter MT, et coll. Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals. *Lancet* 1997;349(9061):1294.
- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et coll. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-60.
- Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et coll. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998;352(9142):1725-30.
- Lee LM, Karon JM, Selik R, Neal JJ, Fleming PL. Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984-1997. *JAMA* 2001;285(10):1308-15.
- Messeri P, Gunjeong L, Abramson DM, Aidala A, Chisasso MA, Jessop DJ. Antiretroviral therapy and declining AIDS mortality in New York City. *Med Care* 2003;41(4):512-21.
- Morris A, Wachter RM, Luce J, Turner J, Huang L. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 2003;17(1):73-80.
- Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et coll. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4⁺ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997;277(5322):112-16.
- Lederman MM, Connick E, Landay A, Kuritzkes DR, Spritzler J, Clair MS, et coll. Immunologic responses associated with 12 weeks of combination antiretroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine, and ritonavir: results of AIDS Clinical Trials Group protocol 315. *J Infect Dis* 1998;178(1):70-9.
- Shet A, Markowitz M. Transmitted multidrug resistant HIV-1: new and investigational therapeutic approaches. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7(8):709-20.
- Chaix ML, Desquilbet L, Descamps D, Costagliola D, Deveau C, Galimand J, et coll. Response to HAART in French patients with resistant HIV-1 treated at primary infection: ANRS Resistance Network. *Antivir Ther* 2007;12(8):1305-10.
- Fox J, Dustan S, McClure M, Weber J, Fidler S. Transmitted drug-resistant HIV-1 in primary HIV-1 infection; incidence, evolution and impact on response to antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006;7(7):477-83.
- Pillay D, Porter K. The impact of transmitted drug resistance on the natural history of HIV infection and response to first-line therapy. *AIDS* 2006;20(1):21-8.
- Smith DM, Wong JK, Shan H, Hightower GK, Mai SHT, Moreno JM, et coll. Long-term persistence of transmitted HIV drug resistance in male genital tract secretions: implications for secondary transmission. *J Infect Dis* 2007;196(3):356-60.
- Ghosn J, Pellegrin I, Goujard C, Deveau C, Viard JP, Galimand J, et coll. HIV-1 resistant strains acquired at the time of primary infection massively fuel the cellular reservoir and persist for lengthy periods of time. *AIDS* 2006;20(2):159-70.
- Wu J, Yan P, Archibald C. Modelling the evolution of drug resistance in the presence of antiviral drugs. *BMC Public Health* 2007;7.
- Agence de la santé publique du Canada. *Souches VIH-1 et la pharmacorésistance primaire au Canada : rapport de surveillance en date du 31 mars 2005*, Ottawa (Ont.), Agence de la santé publique du Canada, 2006.
- Brenner BG, Roger M, Routy JP, Moisi D, Ntemgwa M, Matte C, et coll. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2007;195(7):951-59.
- Brenner BG, Roger M, Moisi DD, Oliveira M, Hardy I, Turgel R, et coll. Transmission networks of drug resistance acquired in primary/early stage HIV infection. *AIDS* 2008;22(18):2509-15.
- Hué S, Gifford RJ, Dunn D, Fernhill E, Pillay D. Demonstration of sustained drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 lineages circulating among treatment-naïve individuals. *J Virol* 2009;83(6):2645-54.
- Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, et coll. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002;347(6):385-94.
- Boden D, Hurley A, Zhang L, Cao Y, Guo Y, Jones E, et coll. HIV-1 drug resistance in newly infected individuals. *JAMA* 1999;282(12):1135-41.
- Little SJ, Daar ES, D'Aquila RT, Keiser PH, Connick E, Whitcomb JM, et coll. Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection. *JAMA* 1999;282(12):1142-49.
- Brodine SK, Shaffer RA, Starkey MJ, Tasker SA, Gilcrest JL, Louder MK, et coll. Drug resistance patterns, genetic subtypes, clinical features, and risk factors in military personnel with HIV-1 seroconversion. *Ann Intern Med* 1999;131(7):502-6.
- Yerly S, Kaiser L, Race E, Bru JP, Clavel F, Perrin L. Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 1999;354(9180):729-33.
- Martinez-Picado J, Gutiérrez C, de Mendoza C, Erkicia I, Domingo P, Camino X, et coll. Surveillance of drug resistance and HIV subtypes in newly diagnosed patients in Spain during 2004. *Antivir Ther* 2005;10(Suppl. 1):S137 (Abstract 124).
- Barbour JD, Hecht FM, Wrin T, Liegler TJ, Ramstead CA, Busch MP, et coll. Persistence of primary drug resistance among recently HIV-1 infected adults. *AIDS* 2004;18(12):1683-89.
- Jayaraman GC, Archibald CP, Kim J, Rekart ML, Singh AE, Harmen S, et coll. A population-based approach to determine the prevalence of transmitted drug-resistant HIV among recent versus established HIV infections: results from the Canadian HIV Strain and Drug Resistance Surveillance Program. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42(1):86-90.

28. Wensing AMJ, Van De Vijver DA, Angarano G. Erratum: Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis* 2005;192(8):1501.
29. Weinstock HS, Zaidi I, Heneime W, Bennett D, Garcia-Lerma JG, Douglas Jr. JM, et coll. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naïve HIV-1-infected persons in 10 US cities. *J Infect Dis* 2004;189(12):2174-80.
30. Descamps D, Chaix ML, André P, Brodard V, Cottalorda J, Deveau C, et coll. French national sentinel survey of antiretroviral drug resistance in patients with HIV-1 primary infection and in antiretroviral-naïve chronically infected patients in 2001-2002. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(5):545-52.
31. Fox J, Hill S, Kaye S, Dustan S, McClure M, Fidler S, et coll. Prevalence of primary genotypic resistance in a UK centre: comparison of primary HIV-1 and newly diagnosed treatment-naïve individuals. *AIDS* 2007;21(2):237-39.
32. Alteri C, Svicher V, Gori C, D'Arrigo R, Ciccozzi M, Ceccherini-Silberstein F, et coll. Characterization of the patterns of drug-resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infected patients naïve to the antiretroviral drugs. *BMC Infect Dis* 2009;9.
33. Alexander CS, Dong W, Schechter MT, O'Shaughnessy MV, Strathdee SA, Mo T, et coll. Prevalence of primary HIV drug resistance among seroconverters during an explosive outbreak of HIV infection among injecting drug users. *AIDS* 1999;13(8):981-85.
34. Alexander CS, Dong W, Chan K, Jahnke N, O'Shaughnessy MV, Mo T, et coll. HIV protease and reverse transcriptase variation and therapy outcome in antiretroviral-naïve individuals from a large North American cohort. *AIDS* 2001;15(5):601-7.
35. Routy JP, Machouf N, Rouleau D, et coll. Influence of patient characteristics, year of infection, CD4 cell count, and viral load on the presence of primary HIV-1 drug resistance in recently infected patients. *Antivir Ther* 2005;10:S133.
36. Routy JP, Machouf N, Edwardes MD, Brenner BG, Thomas R, Trottier B, et coll. Factors associated with a decrease in the prevalence of drug resistance in newly HIV-1 infected individuals in Montreal. *AIDS* 2004;18(17):2305-12.
37. Brooks JI, Pilon RG, Merks H, et coll. Regional variation in HIV strain and drug resistance: the Canadian experience with a national surveillance program. *Antivir Ther* 2006;11:S119.
38. Tossonian HK, Raffa JD, Grebely J, Viljoen M, Mead A, Khara M, et coll. Primary drug resistance in antiretroviral-naïve injection drug users. *Int J Infect Dis* 2009;13(5):577-83.
39. Grant RM, Hecht FM, Warmerdam M, Liu L, Liegler T, Petropoulos CJ, et coll. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. *JAMA* 2002;288(2):181-88.
40. Sullivan PS, Buskin SE, Turner JH, Cheingsong R, Saekhou A, Kalish ML, et coll. Low prevalence of antiretroviral resistance among persons recently infected with human immunodeficiency virus in two US cities. *Int J STD AIDS* 2002;13(8):554-58.
41. Novak RM, Chen L, MacArthur RD, Baxter JD, Hullsiek KH, Peng G, et coll. Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in chronically HIV-infected, treatment-naïve patients: implications for routine resistance screening before initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40(3):468-74.
42. Viani RM, Peralta L, Aldrovandi G, Kapogiannis BG, Mitchell R, Spector SA, et coll. Prevalence of primary HIV-1 drug resistance among recently infected adolescents: a Multicenter Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Interventions Study. *J Infect Dis* 2006;194(11):1505-09.
43. Ross L, Lim ML, Liao Q, Wine B, Rodriguez AE, Weinberg W, et coll. Prevalence of antiretroviral drug resistance and resistance-associated mutations in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected individuals from 40 United States cities. *HIV Clin Trials* 2007;8(1):1-8.
44. Smith D, Moini N, Pesano R, Cachay E, Aiem H, Lie Y, et coll. Clinical utility of HIV standard genotyping among antiretroviral-naïve individuals with unknown duration of infection. *Clin Infect Dis* 2007;44(3):456-58.
45. Shet A, Berry L, Mohri H, Mehandru S, Chung C, Kim A, et coll. Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistant HIV-1: a decade of experience. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(4):439-46.
46. Gorbach PM, Drumright LN, Javanbakht M, Pond SL, Woelk CH, Daar ES, et coll. Antiretroviral drug resistance and risk behavior among recently HIV-infected men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47(5):639-43.
47. Truong H-M, Grant RM, McFarland W, Kellogg T, Kent C, Louie B, et coll. Routine surveillance for the detection of acute and recent HIV infections and transmission of antiretroviral resistance. *AIDS* 2006;20(17):2193-97.
48. Eshleman SH, Husnik M, Hudelson S, Donnell D, Huang Y, Huang W, et coll. Antiretroviral drug resistance, HIV-1 tropism, and HIV-1 subtype among men who have sex with men with recent HIV-1 infection. *AIDS* 2007;21(9):1165-74.
49. Hurt CB, McCoy SI, Kuruc J, Nelson JAE, Kerkau M, Fiscus S, et coll. Transmitted antiretroviral drug resistance among acute and recent HIV infections in North Carolina from 1998 to 2007. *Antivir Ther* 2009;14(5):673-78.
50. Masquelier B, Bhaskaran K, Pillay D, Gifford R, Balestre E, Jørgensen LB, et coll. Prevalence of transmitted HIV-1 drug resistance and the role of resistance algorithms: data from seroconverters in the CASCADE collaboration from 1987 to 2003. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(5):505-11.
51. Wensing AMJ, Vercauteren J, Van De Vijver DA, Albert J, Åsjö B, Balotta C, et coll. Transmission of drug-resistant HIV-1 in Europe remains limited to single classes. *AIDS* 2008;22(5):625-35.

52. Vercauteren J, Wensing AMJ, Van De Vijver DAMC, Albert J, Balotta C, Hamouda O, et coll. Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *J Infect Dis* 2009;200(10):1503-8.
53. Yerly S, Von Wyl V, Ledergerber B, Böni J, Schüpbach J, Bürgisser P, et coll. Transmission of HIV-1 drug resistance in Switzerland: a 10-year molecular epidemiology survey. *AIDS* 2007;21(16):2223-29.
54. Geretti AM, Smith M, Osner N, O'Shea S, Chrystie I, Easterbrook P, et coll. Prevalence of antiretroviral resistance in a South London cohort of treatment-naïve HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001;15(8):1082-84.
55. Booth CL, Garcia-Diaz AM, Youle MS, Johnson MA, Phillips A, Geretti AM. Prevalence and predictors of antiretroviral drug resistance in newly diagnosed HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(3):517-24.
56. Sagir A, Oette M, Kaiser R, Däumer M, Fätkenheuer G, Rockstroh JK, et coll. Trends of prevalence of primary HIV drug resistance in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(4):843-48.
57. Palma AC, Araújo F, Duque V, Borges F, Paixão MT, Camacho R. Molecular epidemiology and prevalence of drug resistance-associated mutations in newly diagnosed HIV-1 patients in Portugal. *Infect Genet Evol* 2007;7(3):391-98.
58. Vercauteren J, Derdelinckx I, Sasse A, Bogaert M, Ceunen H, De Roo A, et coll. Prevalence and epidemiology of HIV type 1 drug resistance among newly diagnosed therapy-naïve patients in Belgium from 2003 to 2006. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24(3):355-62.
59. Harzic M, Pellegrin I, Deveau C, Chaix ML, Dubeaux B, Garrigue I, et coll. Genotypic drug resistance during HIV-1 primary infection in France (1996-1999): frequency and response to treatment. *AIDS* 2002;16(5):793-96.
60. Deroo S, Robert I, Fontaine E, Lambert C, Plesséria JM, Arendt V, et coll. HIV-1 subtypes in Luxembourg, 1983-2000. *AIDS* 2002;16(18):2461-67.
61. Cane P, Chrystie I, Dunn D, Evans B, Geretti AM, Green H, et coll. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ* 2005;331(7529):1368.
62. Bracciale L, Colafigli M, Zazzi M, Corsi P, Meraviglia P, Micheli V, et coll. Prevalence of transmitted HIV-1 drug resistance in HIV-1-infected patients in Italy: evolution over 12 years and predictors. *J Antimicrob Chemother* 2009;64(3):607-15.
63. Violin M, Velleca R, Cozzi-Lepri A, Riva C, Grossi PA, Carnevale G, et coll. Prevalence of HIV-1 primary drug resistance in seroconverters of the ICoNA cohort over the period 1996-2001. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36(2):761-64.