



Par Mark A. Wainberg, PhD
Centre SIDA de l'Université McGill
Hôpital Général Juif
Montréal, Canada

Rebond important des cellules CD4 après l'usage du maraviroc : Quels sont les mécanismes en jeu ?

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peut utiliser l'un ou l'autre de deux corécepteurs en plus du récepteur CD4 (groupe de différenciation 4 ; une glycoprotéine exprimée à la surface des lymphocytes T et d'autres cellules) comme voie principale pour entrer dans les cellules et causer une infection. Ces corécepteurs sont appelés CCR5 (récepteur [motif C-C] de chimiokine de type 5) et CXCR4 (récepteur [motif CXC] de chimiokine de type 4). Tous les types de cellules sensibles au VIH expriment les deux récepteurs. Les virus qui utilisent le corécepteur CCR5 sont appelés les virus à tropisme CCR5 et semblent prédominer aux stades initiaux de l'infection par le VIH. Les virus qui entrent dans les cellules par le récepteur CXCR4 sont appelés les virus à tropisme CXCR4 et deviennent plus nombreux à un stade plus tardif de la maladie. Certains virus qui peuvent utiliser l'un ou l'autre de ces corécepteurs pour entrer dans les cellules sont appelés des virus à tropisme double. Les populations virales qui contiennent des mélanges de virus pouvant utiliser des récepteurs doubles ou simples sont appelées des virus à tropisme double/mixte (D/M). Le concept de tropisme est illustré aux figures 1 et 2¹⁻³. Dans le présent numéro de *VIH – Actualités médicales*, nous examinons l'usage des inhibiteurs du CCR5 pour prévenir l'entrée du VIH dans les cellules sensibles.

Renseignements généraux

Un certain nombre de petites molécules inhibitrices du corécepteur CCR5 ont été développées et sont les premiers médicaments à utiliser dans le cadre d'un traitement anti-VIH visant une cible cellulaire plutôt que virale. Les préoccupations suscitées par les conséquences toxiques possibles de l'attaque d'une cible cellulaire ont été atténuées par la découverte que certaines populations humaines ne possèdent pas un gène et un récepteur CCR5 totalement fonctionnels en raison d'une délétion naturelle de 22 acides aminés dans la protéine CCR5. Cette découverte a mené à l'hypothèse que le CCR5 pourrait ne pas être indispensable au bon fonctionnement du système immunitaire humain. Par conséquent, il pourrait possiblement servir de cible dans les infections par le VIH et prévenir l'entrée du VIH dans les cellules cibles. On continue à s'interroger sur la faisabilité du développement d'inhibiteurs du corécepteur CXCR4 pour le traitement anti-VIH, étant donné qu'aucune délétion de quelque importance que ce soit n'a été observée dans cette protéine. En outre des petites molécules inhibitrices du CCR5, plusieurs groupes ont développé des anticorps anti-CCR5 et ont démontré qu'ils peuvent également prévenir l'entrée du VIH dans les cellules cibles⁴⁻⁶.

Des études cliniques documentant le succès de la stratégie consistant à cibler le corécepteur CCR5 dans le traitement anti-VIH ont été menées pour ces deux petites molécules (i.e. le maraviroc [MVC] et le vicriviroc) ainsi que pour des anticorps dirigés contre le récepteur CCR5. Le MVC est homologué pour un usage clinique chez des patients qui n'ont pas répondu aux schémas thérapeutiques de première ligne avec d'autres agents antiviraux. Étant donné que la cible du MVC est cellulaire et non virale, l'émergence de virus mutants d'échappement devrait être plus difficile avec le MVC qu'avec des inhibiteurs de la transcriptase inverse (TI), de la protéase (PR) ou de l'intégrase (IN) virale. Étant donné que les virus qui se fixent sur CCR5 prédominent durant les premiers stades de l'infection par le VIH, théoriquement, les patients qui n'ont jamais été traités et dont la maladie n'est généralement pas très avancée, devraient répondre positivement aux inhibiteurs du CCR5. En fait, leur réponse à ces agents pourrait même être supérieure à leur réponse aux inhibiteurs des enzymes virales TI, PR ou IN. Cependant, dans l'étude MERIT (*A Multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, UK-427,857, in combination with zidovudine/lamivudine [ZDV/3TC] versus Efavirenz in combination with zidovudine/lamivudine for the treatment of antiRetroviral-naïve HIV-1 Infected subjects*)⁷, la comparaison de l'association ZDV/3TC conjointement à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), l'éfavirenz (EFV), ou le MVC n'a pas révélé que le MVC offrait un avantage^{8f}. En fait, sans l'analyse rétrospective des échantillons sanguins des sujets de cette étude, fondée sur un test ultra-sophistiqué visant à déterminer si les patients étaient infectés initialement uniquement par le virus à tropisme CCR-5 (un critère d'admissibilité dans l'étude), les résultats auraient pu mener à la conclusion que l'EFV était le plus efficace des deux médicaments. Les résultats de ce test dont la sensibilité a été améliorée (test Trofile) visant à détecter un tropisme ont plutôt révélé que chez certains patients de l'étude qui étaient infectés par un virus à tropisme D/M, celui-ci a été classifié comme étant un virus à tropisme CCR5. En fait, ces sujets n'auraient pas dû être recrutés dans l'étude, étant donné la probabilité élevée que

Le Centre de formation médicale continue, Faculté de médecine, Université McGill, reconnaît que cette série éducative est conforme aux normes d'éducation médicale supérieure établies par le Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada en vue du maintien de l'accréditation.

Les opinions exprimées dans cette publication ne sont pas nécessairement celles de l'Université McGill, du commanditaire de ce document éducatif, ou de l'éditeur, mais sont celles des auteurs qui se fondent sur les écrits scientifiques actuels. On a demandé aux auteurs de divulguer tout conflit d'intérêt potentiel avec le contenu de cette publication. Cette série est rendue possible grâce au soutien financier de Pfizer HIV Canada.

Disponible sur Internet.
Veuillez visiter
vihactualitesmedicales.ca
pour télécharger des
diapositives à but éducatif
sur ce sujet.



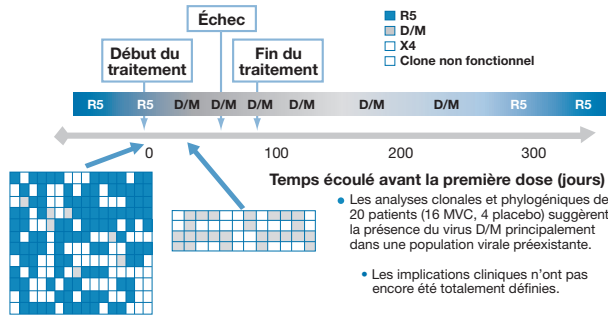
Un programme d'Éducation
Médicale Continue de
l'Université McGill
Faculté de Médecine

<http://cme.med.mcgill.ca>

Mark A. Wainberg, Ph.D.,
Rédacteur

Directeur de la Recherche
Centre SIDA de
l'Université McGill
Montréal, Québec

Figure 1 : Émergence du virus D/M lors du traitement par un inhibiteur du CCR5¹



Cette figure illustre que les virus au stade initial de l'infection sont presque tous des virus tropiques (R5) fixés au récepteur 5 [motif C-C] de chimiokine (CCR5), mais il est possible que certaines populations tropiques (X4) liées au récepteur 4 (CXCR4) et doubles/mixtes (D/M) existent déjà. Cette figure montre également que la pression exercée par un inhibiteur du CCR5, tel que le maraviroc (MVC), pourrait sélectionner les variants D/M et X4.

le virus dont ils étaient infectés ne répond pas au traitement par un inhibiteur du CCR5.

Augmentation de la numération des cellules CD4

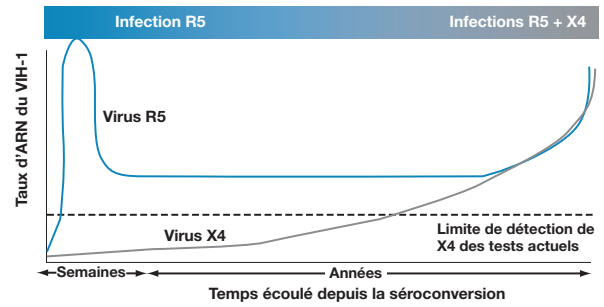
Par conséquent, une observation intéressante et contre-intuitive indique que le traitement par le MVC a généralement entraîné une augmentation plus importante des cellules CD4 que le traitement avec d'autres médicaments^{8,9}. Cette constatation a été faite chez les sujets qui avaient reçu antérieurement un traitement antiviral dans les études MOTIVATE 1 (*Maraviroc versus Optimized Therapy in Viremic Antiretroviral Treatment-Experienced Patients*) et MOTIVATE 2¹⁰ ainsi que chez les patients recrutés dans l'étude MERIT qui n'avaient jamais été traités par des antiviraux sous quelque forme que ce soit (figure 3)¹¹. Il est donc pertinent d'évaluer pourquoi la numération des cellules CD4 connaît un rebond à la suite du traitement par le MVC comparativement à des schémas thérapeutiques sans MVC. La compréhension de ce phénomène permettrait d'optimiser le traitement par le MVC et les traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART) et faciliterait le développement d'associations antivirales du VIH optimales.

De plus, il est essentiel de savoir si cette augmentation de la numération des CD4 est associée à la formation d'un sous-type cellulaire ou d'un phénotype viral particulier, étant donné que cela peut avoir un impact sur la décision de continuer ou non à utiliser le MVC chez certains types de patients. En fait, les données actuelles indiquent que les cellules CD4 augmentent même chez les patients infectés par les virus R5 ou X4 ou par les virus D/M qui n'ont pas répondu au traitement par le MVC. Cette observation semble indiquer que le phénotype du corécepteur viral ou la résistance au MVC pourrait ne pas être la cause de l'augmentation du taux de CD4, étant donné que la variabilité des séquences virales semble avoir peu d'influence sur la numération des CD4. De plus, il serait essentiel de savoir si les cellules CD4 dont la numération a augmenté à la suite du traitement par le MVC incluent des sous-types qui sont hypersensibles au VIH. Plusieurs études ont documenté l'importance d'avoir un taux élevé soutenu de CD4 avec le temps¹².

Le MVC pourrait inhiber l'apoptose des cellules de voisinage induite par le CCR5

L'apoptose induite par la glycoprotéine de l'enveloppe virale liée à la surface des cellules, la gp 120, est un phénomène bien caractérisé^{13,14}.

Figure 2 : Tropisme du VIH et progression de la maladie^{2,3}



Cette figure illustre la progression dans le temps des variants principalement du CCR5 (R5) en variants du CXCR4 (X4) dans la population virale.

Il existe diverses circonstances où l'interaction des cellules de voisinage avec la gp120 liée à la surface des cellules CD4 peut provoquer l'apoptose des cellules de voisinage, c'est-à-dire l'apoptose des cellules de voisinage adjacentes non infectées¹⁴. Par exemple, une interaction spécifique entre la gp120 virale et les corécepteurs de la chimiokine peut entraîner l'apoptose. Ce phénomène a été le mieux étudié pour le corécepteur CXCR4¹⁵, principalement en raison de l'association observée entre le passage de la population virale du phénotype R5 au phénotype X4 qui peut être associé à la progression de l'infection par le VIH¹⁶. On a démontré de façon répétée que la complexation de CXCR4/gp120 cause l'apoptose^{17,18}. De plus, bien que le taux d'apoptose induit par le CXCR4 soit plus élevé que celui induit par le CCR5¹⁹, il est évident que l'apoptose des cellules de voisinage induite par le CCR5 contribue à la perte de cellules CD4 dans l'infection par le VIH²⁰⁻²⁴. Il est particulièrement intéressant et pertinent pour le traitement par le MVC de noter qu'il a été démontré que l'apoptose induite par le CCR5 est indépendante des cellules CD4²⁴.

On a proposé que l'apoptose des cellules de voisinage contribue de façon majeure au déclin des cellules CD4 dans l'infection par le VIH comparativement à leur élimination directe par le virus²⁵. Par conséquent, il est raisonnable de supposer que le blocage de l'interaction CCR5/gp120 par le MVC entravera également l'apoptose spécifique induite par le CCR5. Une telle réduction de l'apoptose des cellules de voisinage pourrait être un élément contribuant à l'augmentation de la numération des CD4 associée au traitement par le MVC. De plus, on a démontré que les variants résistants au MVC peuvent pénétrer dans les cellules, même lorsque le MVC est complexé avec le CCR5²⁵. Il est donc intéressant d'évaluer comment et si la relation anti-apoptotique avec le MVC peut s'appliquer dans ce cas. En outre, il est essentiel de déterminer comment cette relation ou l'émergence d'une population virale X4 homogène ou d'un virus D/M affectera l'apoptose.

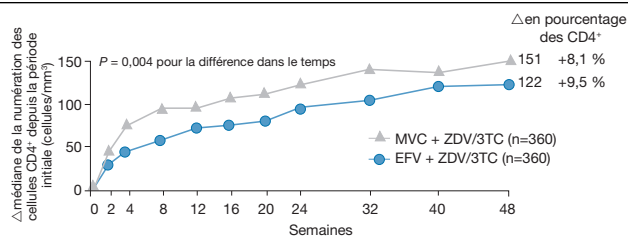
Le MVC stimule la production des lymphocytes T

La prolifération des lymphocytes T est contrôlée à 4 niveaux²⁶ :

- production des cellules progénitrices dans la moelle osseuse
- migration des thymocytes du thymus
- prolifération rapide des cellules naïves en réponse à leur stimulation
- prolifération rapide des cellules mémoires en réponse à leur stimulation

Des études cliniques démontrent que l'inhibiteur de CXCR4, l'AMD-3100, entraîne une prolifération des cellules CD4²⁷. On pense que cela est dû au blocage de la fixation des cellules progénitrices à la moelle osseuse induite par le CXCR4, ce qui entraîne une abondance de cellules souches immatures dans le sang périphérique^{28,29}. En outre, le CCR5 joue également un rôle dans la fixation des cellules

Figure 3 : Effet du MVC sur la numération cellulaire CD4⁺



Cette figure illustre que l'usage du MVC est associé à une augmentation plus importante de la numération des cellules CD4 que celle observée avec un traitement comparateur chez des patients n'ayant jamais été traités. ZDV = zidovudine; 3TC = lamivudine

progénitrices à la moelle osseuse³⁰. Par conséquent, on suppose fortement que l'augmentation observée de la numération des cellules CD4 chez les patients recevant le MVC est due au fait que la répression par le MVC de la fixation des cellules progénitrices à la moelle osseuse induite par le CCR5 entraîne l'envahissement du sang périphérique par les cellules progénitrices immatures (première étape de la production des lymphocytes T). Fort heureusement, ces cellules sont facilement identifiables par la présence du récepteur CD34, et l'analyse par FACS (fluorescence activated cell-sorting) d'échantillons de cellules mononucléaires du sang périphérique (CMN-SP) provenant d'une cohorte de 20 patients recevant le MVC, avec repérage des CD3, CD4 et CD34, pourrait être révélatrice. Si l'on dispose des valeurs initiales avant le traitement par le MVC pour ces patients, les taux de CD34 dans le sang périphérique et d'autres expressions antigéniques peuvent être déterminés par rapport aux données initiales ou possiblement par rapport aux données obtenues au moyen des échantillons de CMN-SP chez des patients recevant un traitement HAART sans MVC.

Les cellules thymiques migrantes peuvent également être identifiées par la présence de cercles d'excision d'ADN du récepteur des lymphocytes T (TREC), le produit du réarrangement des gènes du récepteur des lymphocytes T, qui sont une mesure bien caractérisée de la production thymique³¹. Durant la différenciation des lymphocytes T intrathymiques, les cellules progénitrices subissent un réarrangement du récepteur des lymphocytes T, entraînant la formation de cercles d'ADN épisomiques stables du récepteur des lymphocytes T. Étant donné que ces cercles d'ADN ne sont pas copiés durant la mitose, leur nombre diminue pendant la division cellulaire ou les cercles sont perdus en raison de la mort cellulaire. La concentration de TREC dans le pool des lymphocytes T est un marqueur des thymocytes qui n'ont subi que quelques divisions cellulaires après le réarrangement du récepteur des lymphocytes T appelés couramment les émigrants thymiques récents. Des études formelles de la cinétique de la prolifération indiquent que les salves de prolifération des lymphocytes naïfs et mémoires induites par le système immunitaire contribuent de façon majeure au maintien du pool de CD4³².

Le MVC augmente-t-il artificiellement la virémie VIH plasmatique?

Pourquoi le MVC ne s'est-il pas montré équivalent à l'efavirenz dans l'étude MERIT⁷? Dans un contexte où les patients recevant le MVC avaient un taux plus élevé de CD4 et éprouvaient moins d'effets secondaires, il est apparu que la charge virale était plus élevée chez certains patients. La gravité moindre des infections D/M par les virus à tropisme CCR5 et CXCR4 en outre de la non-observance médicamenteuse, sont d'importantes explications de cet écart^{8,9,33}. Cependant, une explication supplémentaire pourrait être que le MVC, en tant que membre d'une nouvelle classe d'antirétroviraux (ARV),

pourrait être victime de son propre succès, étant donné que fréquemment, les méthodes d'analyse des résultats des études cliniques peuvent en fait ne pas permettre de discerner le véritable bienfait du MVC. Même les patients atteints d'infections par le virus de type R5 homogène et défini peuvent avoir des charges virales relativement plus élevées que celles observées avec d'autres ARV efficaces, et cette population virale résiduelle peut en fait avoir peu de conséquence en terme de suppression et de pathogenèse virales réelles. Le stade de la réplication virale ciblé par le MVC est potentiellement sous-jacent à ce phénomène. Un inhibiteur de la TI efficace tel que l'EFV agit à un niveau intracellulaire. Par conséquent, avant que la réplication virale ne puisse être inhibée, le virus doit entrer dans les limites de la cellule où il est rendu indétectable par l'EFV et/ou d'autres ARV, tel que déterminé par la méthode quantitative de transcription inverse-réaction en chaîne de la polymérase (q-RT-PCR) qui détecte les particules virales libres dans le plasma du patient. Lorsque cette situation est comparée à un traitement efficace par le MVC, on constate que le résultat est différent, c'est-à-dire que le virus peut initialement se lier aux cellules CD4, ne pas initier une interaction avec le CCR5³⁴, puis possiblement se dissocier et permettre sa mesure par la méthode qRT-PCR dans le plasma. Par conséquent, la méthode de mesure de la charge virale plasmatique qRT-PCR chez les patients recevant le MVC mesurera également la charge virale initiale qui était bloquée par l'absence d'interactions avec le CCR5 due à la présence du MVC. Les cellules qui expriment les récepteurs CD4 et CCR5 pourraient donc agir comme des éponges pour aider à éliminer les particules virales libres, qui deviennent indétectables dans les liquides de culture ou le plasma, et le MVC pourrait entraver ce processus. Cette hypothèse peut être testée dans des systèmes de culture cellulaire.

Analyse des réservoirs viraux chez des patients recevant un traitement par le MVC

Une autre option est d'utiliser des échantillons obtenus chez des patients sous traitement. Si l'on bloque l'entrée des virus à tropisme CCR5 dans les cellules chez des patients recevant le MVC, une nouvelle infection des CMN-SP ne devrait pas se produire. En outre, la charge virale résiduelle dans le plasma sera plus élevée qu'avec un médicament tel que l'EFV, car les particules virales dont l'entrée dans les cellules est bloquée par le MVC retournent dans la circulation et augmentent le taux d'ARN viral détectable. Cependant, le virus bloqué par le MVC ne devrait pas pouvoir causer de nouvelles infections. Avec la production de nouveaux lymphocytes T, ce blocage devrait être clairement démontré par une baisse de la charge provirale cellulaire, par opposition à l'ARN génomique viral détecté dans le plasma.

Une analyse de la charge provirale des CMN-SP dans des échantillons entreposés dans l'étude MERIT⁷ devrait fournir d'importantes nouvelles informations à cet égard. Une corrélation plus étroite devrait être observée entre l'EFV et le MVC pour ce qui est de la charge provirale intracellulaire comparativement à la charge virale plasmatique, en particulier au stade de suppression maximale. En outre, le traitement par un autre inhibiteur du CCR5, p. ex. le vicriviroc, a également entraîné une augmentation importante à court terme de la numération des cellules CD4 dans des études cliniques de phase II^{35,36}. Les spécialistes dans ce domaine attendent les résultats des études de phase III actuellement en cours afin d'établir s'ils sont similaires et quelle est la durabilité de l'augmentation des cellules CD4.

Résumé

Il faut reconnaître que l'usage de l'interleukine-2 pour favoriser le rétablissement immunologique dans les études SILCAAT (*Subcutaneous, Recombinant, Human Interleukin-2 in HIV-Infected*)

Patients with Low CD4+ Counts Under Active Antiretroviral Therapy)³⁷ et ESPRIT (*Evaluation of Subcutaneous Proleukin in a Randomized International Trial*)³⁸ n'a pas révélé des bénéfices à long terme en termes de survie ou de suppression de la réplication virale, bien qu'une augmentation transitoire de la numération des cellules CD4 ait été observée dans chacune de ces études.

On ne sait toujours pas si des composés tels que le MVC peuvent offrir d'importants bénéfices en termes de durabilité et de signification clinique du rebond des cellules CD4 et du rétablissement immunologique. La réponse à cette question peut dépendre de la volonté des compagnies pharmaceutiques et des chercheurs cliniques de mener des études dans lesquelles le MVC est administré à des patients qui n'ont pas répondu à des cycles antérieurs d'ARV et qui reçoivent le MVC comme traitement d'appoint à un nouveau traitement de fond optimisé. En outre, une telle étude pourrait être réalisée sans évaluation préalable de l'admissibilité au traitement par le MVC par un test de tropisme, étant donné qu'il apparaît que l'effet rebond sur les cellules CD4 a lieu chez des patients infectés par les virus à tropisme CCR5 et CXCR4, et chez les patients infectés par des virus à tropisme D/M. Bien entendu, une sous-analyse pourrait finalement révéler que le gain en cellules CD4 était finalement supérieur chez les patients infectés initialement par des virus CXCR5. Cet effet antiviral bien documenté serait un avantage additionnel offert par le MVC. Ainsi, il serait quand même essentiel d'effectuer un test de tropisme pour ce type de dosage biologique, avant ou après la fin de l'étude, mais les résultats n'influeraient pas nécessairement sur le recrutement dans l'étude. Enfin, il est évident que l'augmentation spectaculaire de la numération des CD4 observée après l'usage du MVC chez des patients infectés par le VIH est une découverte inattendue qui pourrait avoir une signification clinique pour les patients. On devrait redoubler d'efforts pour mieux comprendre les fondements de cette observation.

Références :

- Lewis M, Simpson P, Fransen S, et coll. CXCR4-using virus detected in patients receiving maraviroc in the phase III studies MOTIVATE 1 and 2 originates from a pre-existing minority of CXCR4-using virus. Dans : Program and abstracts of the XVI International HIV Drug Resistance Workshop; 12-16 juin 2007; St. Michael, Barbados. Résumé 56.
- Kuhmann SE, Moore JP. The HIV-1 phenotypic variants – deadly and deadlier. *J Viral Entry*. 2005;1(1):4-16.
- Moore JP, Kitchen SG, Pugh P, Zack JA. The CCR5 and CXCR4 coreceptors – central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(1):111-126.
- Greene E, Pinto LA, Landay AL, et coll. Anti-CCR5 antibodies in sera of HIV-positive individuals. *Hum Immunol*. 2001;62(2):143-145.
- Pastori C, Weiser B, Barassi C, et coll. Long-lasting CCR5 internalization by antibodies in a subset of long-term nonprogressors: a possible protective effect against disease progression. *Blood*. 2006;107(12):4825-4833.
- Eslahpazir J, Jenabian MA, Bouhali H, et coll. Infection of macrophages and dendritic cells with primary R5-tropic human immunodeficiency virus type 1 inhibited by natural polyreactive anti-CCR5 antibodies purified from cervicovaginal secretions. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15(5):872-884.
- Saag M, Iye P, Heera J, et coll. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir (zidovudine [ZDV]/lamivudine [3TC]), for the treatment of antiretroviral naive subjects infected with R5 HIV-1: week 48 results of the MERIT study. Dans : Program and abstracts of the 4^e International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 22-25 juillet 2007; Sydney, Australia. Résumé WESS104.
- Lalezari J, Goodrich J, DeJesus E, et coll. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b/3 study in the US and Canada. Présenté à : 14^e Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 25-28 février 2007; Los Angeles, CA. Résumé 104bLB.
- Nelson M, Fätkenheuer G, Konourina I, et coll. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24-week results. Présenté à : 14^e Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections; 25-28 février 2007; Los Angeles, CA. Résumé 104aLB.

- Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et coll; MOTIVATE Study Teams. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1429-1441.
- Lazzarin A, Battegay M, Cooper DA, et coll. CD4+ cell increases at 48 weeks in the maraviroc (MVC) treatment-naïve (TN) MERIT trial. Program and abstracts of the 48^e Annual ICAAC/IDSA 46^e Annual Meeting; 25-28 octobre 2008; Washington, DC. Résumé 1248.
- Lewden C, Chene G, Morlat P, et coll. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS) CO8 APROCO-COPILOTE and CO3 AQUITAINE Study Groups. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(1):72-77.
- Gougeon ML. Apoptosis as an HIV strategy to escape immune attack. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(5):392-404.
- Perfettini JL, Castedo M, Roumier T, et coll. Mechanisms of apoptosis induction by the HIV-1 envelope. *Cell Death Differ*. 2006;12(Suppl 1):916-923.
- Varbanov M, Espert L, Biard-Piechaczyk M. Mechanisms of CD4 T-cell depletion triggered by HIV-1 viral proteins. *AIDS Rev*. 2006;8(4):221-236.
- Lusso P. HIV and the chemokine system: 10 years later. *EMBO J*. 2006;25(3):447-456.
- Decrion AZ, Varin A, Estavoyer JM, et coll. CXCR4-mediated T cell apoptosis in human immunodeficiency virus infection. *J Gen Virol*. 2004;85(6):1471-1478.
- Endo M, Inatsu A, Hashimoto K, et coll. Human immunodeficiency virus-induced apoptosis of human breast cancer cells via CXCR4 is mediated by the viral envelope protein but does not require CD4. *Curr HIV Res*. 2006;6(1):34-42.
- Jekle A, Keppler OT, De Clercq E, et coll. In vivo evolution of human immunodeficiency virus type 1 toward increased pathogenicity through CXCR4-mediated killing of uninfected CD4 T cells. *J Virol*. 2003;77(10):5846-5854.
- Huang MB, Hunter M, Bond VC. Effect of extracellular human immunodeficiency virus type 1 glycoprotein 120 on primary human vascular endothelial cell cultures. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999;15(14):1265-1277.
- Vlahakis SR, Algeciras-Schimmich A, Bou G, et coll. Chemokine-receptor activation by env determines the mechanism of death in HIV-infected and uninfected T lymphocytes. *J Clin Invest*. 2001;107(2):207-215.
- Algeciras-Schimmich A, Vlahakis SR, Villasis-Keever A, et coll. CCR5 mediates Fas- and caspase-8 dependent apoptosis of both uninfected and HIV infected primary human CD4 T cells. *AIDS*. 2002;16(11):1467-1478.
- Ahr B, Robert-Hebmann V, Devaux C, Biard-Piechaczyk M. Apoptosis of uninfected cells induced by HIV envelope glycoproteins. *Retrovirology*. 2004;1:12.
- Holm GH, Zhang C, Gorry PR, et coll. Apoptosis of bystander T cells induced by human immunodeficiency virus type 1 with increased envelope/receptor affinity and coreceptor binding site exposure. *J Virol*. 2004;78(9):4541-4551.
- Westby M, Smith-Burchnell C, Mori J, et coll. Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. *J Virol*. 2007;81(5):2359-2371.
- Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Sousa AE, et coll. CD4+ T-cell depletion in HIV infection: are we closer to understanding the cause? *Nat Med*. 2002;8(4):319-323.
- Hendrix CW, Collier AC, Lederman MM, et coll. AMD3100 HIV Study Group. Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of AMD3100, a selective CXCR4 receptor inhibitor, in HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(2):1253-1262.
- Shepherd RM, Capocchia BJ, Devine SM, et coll. Angiogenic cells can be rapidly mobilized and efficiently harvested from the blood following treatment with AMD3100. *Blood*. 2006;108(12):3662-3667.
- Cashen AF, Nervi B, DiPersio J. AMD3100: CXCR4 antagonist and rapid stem cell-mobilizing agent. *Future Oncol*. 2007;3(1):19-27.
- Oba Y, Lee JW, Ehrlich LA, et coll. MIP-1alpha utilizes both CCR1 and CCR5 to induce osteoclast formation and increase adhesion of myeloma cells to marrow stromal cells. *Exp Hematol*. 2005;33(3):272-278.
- Spits H. Development of alphabeta T cells in the human thymus. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(10):760-772.
- Hazenber MD, Otto SA, Cohen Stuart JW, et coll. Increased cell division but not thymic dysfunction rapidly affects the T-cell receptor excision circle content of the naive T cell population in HIV-1 infection. *Nat Med*. 2000;6(9):1036-1042.
- Lorenzen T, Stoehr A, Walther I, Plettenberg A. CCR5 antagonists in the treatment of treatment-experienced patients infected with CCR5 tropic HIV-1. *Eur J Med Res*. 2007;12(9):419-425.
- Pugach P, Marozan AJ, Ketas, et coll. HIV-1 clones resistant to a small molecule CCR5 inhibitor use the inhibitor-bound form of CCR5 for entry. *Virology*. 2007;361(1):212-228.
- Gulick RM, Su Z, Flexner C, et coll; AIDS Clinical Trials Group 5211 Team. Phase 2 study of the safety and efficacy of vicriviroc, a CCR5 inhibitor, in HIV-1-infected, treatment-experienced patients: AIDS clinical trials group 5211. *J Infect Dis*. 2007;196(2):304-312.
- Landovitz RJ, Angel JB, Hoffmann C, et coll. Phase II study of vicriviroc versus efavirenz (both with zidovudine/lamivudine) in treatment-naïve subjects with HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2008;198(8):1113-1122.
- Levy Y, Mitsuyasu R, Tambusi G, et coll. CD4 count increases in patients with CD4 counts of 50-300 treated with intermittent IL-2: immunologic results from the Study of IL-2 in Combination with Active Antiretroviral Therapy (SILCAAT) Trial. Présenté à : Ninth European AIDS Conference; October 2003; Warsaw, Poland. Résumé F14/3.
- Emery S, Abrams DI, Cooper DA, et coll. The Evaluation of Subcutaneous Proleukin (interleukin-2) in a Randomized International Trial: rationale, design, and methods of ESPRIT. *Control Clin Trials*. 2002;23:198-220.

Le Dr Wainberg qu'il a reçu des subventions de recherche et qu'il a été membre du conseil consultatif de Pfizer, Merck-Frosst, et Tibotec et qu'il a également reçu des fonds de recherche de Gilead Sciences.

Cette publication de *VIH Actualités médicales* a été rendue possible grâce au soutien financier de

Pfizer HIV Canada