



Par Richard Harrigan, Ph.D.

Directeur, Laboratoires de recherche  
Centre d'excellence de la  
Colombie-Britannique sur  
le VIH/SIDA

Président de la recherche dans le  
domaine du VIH/SIDA, GSK-IRSC

Professeur agrégé  
Faculté de médecine

Université de Colombie-Britannique  
Vancouver, Colombie-Britannique

avec

Luke Swenson,  
Rachel McGovern  
et Graham Pollock, membres  
de laboratoires de recherche  
Centre d'excellence de la  
Colombie-Britannique sur  
le VIH/SIDA

## Les déterminants et les conséquences du changement de corécepteur du VIH

L'usage de corécepteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou tropisme du VIH est un domaine qui fait l'objet de recherches intensives en raison de la baisse immunologique associée au tropisme et de la mise au point d'inhibiteurs du récepteur de chimiokines CCR5. Dans la plupart des cas, les infections de stade précoce sont causées par des variantes du VIH, qui utilisent le corécepteur CCR5, mais pendant le cours de l'infection, des variantes qui peuvent utiliser le corécepteur CXCR4 peuvent apparaître. Ce phénomène appelé changement de corécepteur ou tropisme, peut survenir pour diverses raisons. Dans le présent numéro de *VIH-Actualités médicales*, nous examinons ce phénomène et ses explications possibles.

### Renseignements généraux

Le VIH-1 se sert généralement des récepteurs de chimiokines, CCR5 et CXCR4, pour infecter les cellules d'hôtes humains<sup>1-3</sup>. L'entrée du VIH dans les cellules se fait par la liaison de la glycoprotéine d'enveloppe gp120 du VIH à la classe de molécules cellulaires impliquées dans la différenciation (CD) 4 et à l'un de ces corécepteurs. Les variantes utilisant CCR5 (R5) comme corécepteur sont responsables de la vaste majorité des séroconversions VIH et constituent la population virale prédominante aux stades initiaux de l'infection<sup>4</sup>. En revanche, les variantes utilisant CXCR4 (X4) sont détectées chez environ 50 % des patients infectés par le VIH souffrant d'immunodéficience avancée<sup>5,6</sup>. Les virus qui peuvent utiliser l'un ou l'autre de ces corécepteurs sont classifiés comme des virus à double tropisme et pourraient représenter un état transitoire entre R5 et X4<sup>7</sup>.

Le gène *env* qui code pour les glycoprotéines gp120 (de surface) et gpP41 (transmembranaire) détermine principalement l'usage de ces corécepteurs du VIH. Les déterminants génotypiques les plus prédictifs de l'usage de corécepteurs sont présents dans la gp120, qui est divisée en 5 régions hypervariables (V1-V5) et en 5 régions conservées (C1-C5)<sup>10</sup>. En particulier, on a identifié la séquence de la boucle V3 constituée d'environ 35 acides aminés comme étant le déterminant le plus important du tropisme et des changements phénotypiques de corécepteur<sup>11</sup>. Plus précisément, l'apparition de résidus d'acides aminés chargés positivement (arginine ou lysine) aux positions 11 et/ou 25 de la boucle V3 est caractéristique du phénotype du VIH induisant la formation de syncytium qui est généralement associé au virus utilisant le corécepteur CXCR4<sup>12,13</sup>. De même, les substitutions dans le site de n-glycosylation de la région V3 peuvent également contribuer au changement de corécepteur utilisé<sup>14,15</sup>. Cependant, bien que des mutations dans la région V3 soient nécessaires pour favoriser le changement de corécepteur utilisé, elles ne sont pas toujours suffisantes. Les substitutions d'acides aminés dans la région V3 ont été associées à une perte de la capacité répliquative du virus, ce qui entraîne un désavantage compétitif pour les variantes mutées (figure 1)<sup>16,17</sup>. D'autres ont proposé que cette perte de la capacité répliquative peut être surmontée par des mutations compensatrices dans les régions V1 et/ou V2<sup>18</sup>.

Le changement de tropisme CCR5 en faveur de CXCR4 a plusieurs implications pour la prise en charge clinique de l'infection par le VIH. Plusieurs études ont établi que l'émergence d'une variante minoritaire utilisant CXCR4 (SI) est associée à une réponse réduite au traitement, indiquée généralement par une baisse rapide de la numération des cellules CD4, l'accélération de la progression de la maladie et la réduction du temps de survie<sup>19-21</sup>. Les auteurs d'une étude ont constaté qu'en moyenne, chez les patients chez qui l'on a détecté le corécepteur X4, la numération des CD4 était 3 fois moins élevée que chez ceux ayant une population majoritaire de R5<sup>2</sup>. Cependant, bien que cette association soit bien établie, on ne sait pas précisément s'il existe une relation causale entre le changement de tropisme et la progression rapide de la maladie<sup>22</sup>. De plus, les mécanismes précis responsables du changement de tropisme de la variante R5 au profit de la variante X4 durant le cours normal de l'infection n'ont pas encore été déterminés. Cependant, plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer le processus du changement. Des facteurs étiologiques potentiels dans ce processus ont été identifiés tels que l'influence du système immunitaire de l'hôte et les pressions sélectives associées, les populations cellulaires cibles différentielles du VIH-1 et les altérations génétiques virales.

### Changement de corécepteur dans le contexte de la progression naturelle de la maladie

#### Pressions sélectives

Les variantes R5 sont prédominantes dans l'infection primaire, quelle que soit la voie de transmission. Certains chercheurs pensent que seules les variantes R5 sont transmises effectivement. D'autres considèrent que bien que les variantes

*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.

Veillez visiter

[vihactualitesmedicales.ca](http://vihactualitesmedicales.ca)

pour télécharger des  
diapositives à but éducatif  
sur ce sujet.



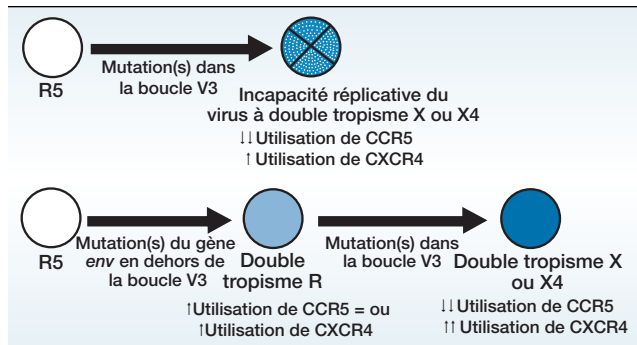
Un programme d'Éducation  
Médicale Continue de  
l'Université McGill  
Faculté de Médecine

<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: Modèle évolutionniste de tropisme de corécepteur<sup>17</sup>**



Blanc = virus à tropisme R5, bleu clair = virus à double tropisme R et bleu foncé = virus à double tropisme X/X4. **Partie supérieure** : L'introduction de mutations associées au tropisme CXCR4 dans la boucle V3 d'un virus R5 entraîne une descendance virale à tropisme X4 ou à double tropisme X qui présente un désavantage important en terme de capacité répliquative par rapport à la souche parentale (indiquée par un X). **Partie inférieure** : L'acquisition de mutations du gène env en dehors de V3 qui confèrent un faible niveau d'utilisation de CXCR4, mais maintiennent une utilisation efficace de CCR5 (virus à double tropisme R), entraîne des souches qui peuvent avoir un avantage sur le plan de la capacité répliquative et correspondent aux précurseurs des virus à double tropisme X ou X4.

R5 et X4 soient transmises simultanément au cours d'une infection primaire, la reconnaissance immunitaire et l'inhibition de X4 peuvent être plus efficaces et expliquent possiblement la dominance des variantes R5<sup>11</sup>. Selon cette hypothèse, étant donné que l'infection par le VIH par le biais du corécepteur R5 attaque le système immunitaire, la réponse immunitaire s'affaiblit, ce qui entraîne une diminution de la pression de sélection exercée par le système immunitaire contre le corécepteur X4 qui permet potentiellement l'émergence des variantes X4<sup>23,24</sup>. Une autre pression sélective exercée au cours de l'infection primaire par un virus R5 est sa capacité à se lier aux récepteurs de chimiokines, malgré de fortes concentrations de  $\beta$ -chimiokines, qui sont les ligands naturels des récepteurs de chimiokines libérés par le biais du système immunitaire. Les  $\beta$ -chimiokines inhibent l'entrée du virus dans les cellules soit par une inhibition compétitive soit par la régulation négative de l'expression à la surface cellulaire du corécepteur CCR5<sup>15,25</sup>. Cependant, des mutations mineures au sein de la région V3 de l'enveloppe virale du VIH-1 peuvent entraver la liaison des  $\beta$ -chimiokines au récepteur CCR5, et favorisent ainsi la liaison du virus R5 à ce récepteur<sup>26</sup>.

#### Différence dans les cellules cibles

La dominance des variantes R5 au cours de l'infection primaire peut être due également à la distribution différentielle des cellules CD4 exprimant les 2 récepteurs de chimiokines qui ne sont pas uniformément distribués dans les divers compartiments de l'organisme<sup>27</sup>. Par exemple, la muqueuse du tractus gastro-intestinal exprime principalement le corécepteur CCR5. De plus, différentes cellules dans différents compartiments peuvent montrer une liaison préférentielle. Par exemple, les cellules dendritiques qui transportent des particules virales vers le système lymphatique se lient préférentiellement au virus R5<sup>24</sup>. Étant donné qu'elles sont moins largement distribuées, les variantes X4 constituent une proportion beaucoup plus faible de la population virale globale, jusqu'à ce que des conditions plus favorables surviennent.

Les variantes R5 et X4 ciblent également des populations cellulaires différentes et peuvent influencer le changement de corécepteur utilisé. Les variantes R5 infectent principalement les macrophages et les cellules T mémoire, en particulier les cellules considérées comme matures ayant antérieurement rencontré un antigène. Bien que les variantes X4 puissent cibler les cellules T mémoire, elles infectent

principalement les cellules T naïves (celles qui se sont différenciées et sont considérées comme matures, mais qui n'ont pas encore rencontré un antigène).

#### Distinctions génétiques

L'argument qui est peut-être le plus convaincant pour expliquer la prédominance de R5 au stade précoce de l'infection est son absence chez les patients porteurs d'une mutation CCR5 $\Delta$ 32, une délétion de 32 paires de bases dans le gène codant pour le corécepteur CCR5. Cette mutation empêche le corécepteur CCR5 d'atteindre la surface cellulaire, ce qui le rend non fonctionnel. De fait, les sujets qui sont homozygotes pour CCR5 $\Delta$ 32 sont CCR5 négatifs, alors que chez les sujets hétérozygotes, environ la moitié du nombre normal de corécepteurs CCR5 sont fonctionnels<sup>14</sup>. Comme prévu, les sujets homozygotes pour CCR5 ne sont pas sensibles à l'infection par le virus R5, mais sont porteurs des variantes X4, alors que chez les sujets hétérozygotes, la progression de l'infection par le VIH-1 est généralement beaucoup plus lente.

#### Sujets jamais traités par des antirétroviraux

Chez environ la moitié des patients non traités, on note l'émergence du VIH à tropisme X4 d'une population virale où les souches R5 prédominent au cours de l'évolution naturelle de l'infection<sup>19,20</sup>. Chez les patients qui n'ont jamais été traités, la prévalence du VIH utilisant le corécepteur CXCR4 est plus faible comparativement aux patients traités. Il est possible que cela soit dû à un plus faible nadir de CD4 chez les patients traités<sup>28</sup>. Le traitement antirétroviral peut ralentir ou accélérer le phénomène de changement de tropisme, peut-être en fonction de facteurs tels que les médicaments spécifiques ou la suppression incomplète de la réplication virale.

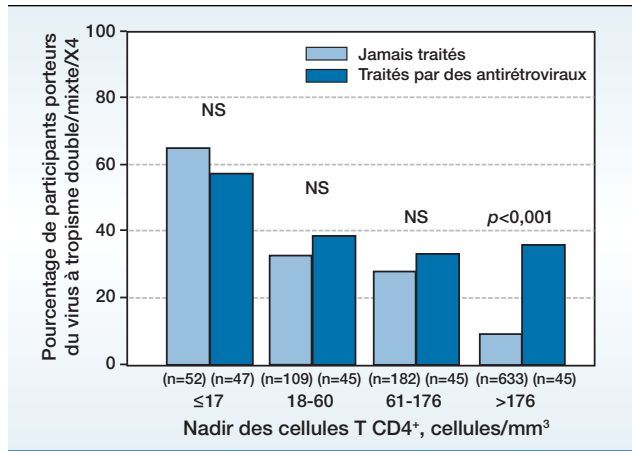
#### Changement de corécepteur dans le contexte du traitement antirétroviral

Des études initiales ont suggéré qu'il existe des différences considérables dans la réponse à la monothérapie par des antirétroviraux<sup>29,30</sup>, mais on a constaté que le traitement antirétroviral hautement actif (HAART) entraîne la suppression des variantes X4 et R5<sup>31</sup>. Malgré le traitement antirétroviral, un certain nombre de patients développent une variante de VIH utilisant le CXCR4 au cours du traitement de l'infection.

Bien que les patients traités aient souvent une numération de CD4 élevée en raison de leur réponse au traitement, ils ont fréquemment un plus faible nadir de CD4 comparativement aux patients dont l'infection par le VIH n'a jamais été traitée (figure 2)<sup>28</sup>. Ce plus faible nadir de CD4 peut être dû aux lignes directrices recommandant de commencer le traitement après que la numération des CD4 a baissé à un certain niveau prédéfini (p. ex. <250 cellules). En d'autres termes, les patients jamais traités peuvent généralement avoir un nadir de CD4 plus élevé que les patients traités, car un grand nombre de patients du premier groupe n'ont pas été infectés suffisamment longtemps pour que leur numération de CD4 soit suffisamment faible pour justifier un traitement. Le nadir de CD4 est un prédicteur plus important du tropisme viral actuel que la numération actuelle de CD4<sup>28</sup>, peut-être parce que la numération de CD4 augmente au cours du traitement, masquant toute atteinte immunologique antérieure causée par l'émergence du VIH à tropisme X4 ou associée à celle-ci.

Un aspect potentiel affectant les résultats des études du tropisme chez les patients traités par des antirétroviraux est qu'il ne peut être déterminé que chez les patients présentant une virémie détectable (p. ex. ceux commençant le traitement ou ne répondant pas au traite-

**Figure 2: Association d'un plus faible nadir de cellules T CD4<sup>+</sup> avant le traitement et d'une prévalence d'un tropisme double/mixte<sup>28</sup>**



ment en raison d'une résistance). Les tests de tropisme actuels tels que le test Trofile et d'autres ont une limite : le patient doit avoir un taux d'ARN du VIH >1000 copies/mL pour révéler le tropisme du VIH. La capacité d'inférer le tropisme chez les patients traités dont la virémie est indétectable par exemple par la détermination du taux d'acide désoxyribonucléique (ADN) proviral, pourrait potentiellement donner des renseignements additionnelles.

Un changement de corécepteur a également été démontré avec des traitements qui incluent des inhibiteurs spécifiques de corécepteur, tels que le maraviroc ou le vicriviroc, et ce n'est que récemment que les implications de ce changement de corécepteur sont apparues. Les études MOTIVATE 1 (*Maraviroc versus Optimized Therapy in Viremic Antiretroviral Treatment-Experienced Patients*) et MOTIVATE 2 ont testé le maraviroc en association avec un traitement de fond optimisé chez des sujets ayant fait l'expérience d'un traitement<sup>22</sup>. Chez les patients participant à ces études, on a noté un changement de tropisme à deux points d'évaluation pendant la période des études. Chez environ 8 % des patients, on a noté apparemment l'émergence d'un VIH à tropisme CXCR4 entre l'analyse de l'échantillon lors de la sélection des patients et le moment où ils devaient commencer à recevoir le médicament à l'étude, bien que la plupart ait été sous traitement (qui n'incluait pas le maraviroc jusqu'à l'analyse de leur échantillon initial)<sup>33</sup>. Ces patients avaient généralement une numération médiane de CD4 plus faible et un taux moyen d'ADN du VIH-1 plus élevé que les patients chez qui on n'avait pas noté un changement de tropisme entre la visite de sélection et le moment où ils devaient commencer le traitement<sup>34</sup>. De plus, une proportion de ces changements de tropisme apparents peut être attribuable à la variabilité des tests de tropisme, tels que la réalisation du test près de sa limite de détection des minorités de variantes utilisant le CXCR4.

Un changement de tropisme est également survenu au cours de l'étude où les patients ont été traités par un inhibiteur du CCR5, le maraviroc<sup>33</sup>. Parmi les 133 patients qui n'ont pas répondu au traitement à base de maraviroc durant l'étude et chez qui l'on disposait du résultat de tropisme à l'échec du traitement, 76 (57 %) étaient des non-répondeurs infectés par un VIH non-R5 (tropisme double, mixte ou X4) et 43 % étaient des non-répondeurs encore porteurs du VIH à tropisme R5 uniquement<sup>33</sup>. Par comparaison, la plupart (94 %) des patients recevant un placebo ont maintenu un tropisme R5 même au moment de l'échec, 6 sur 95 patients non-répondeurs révélant un changement d'utilisation de leur corécepteur viral au profit de CXCR4<sup>33</sup>.

Ainsi, il apparaît que le virus X4 peut être choisi chez certains patients qui ne répondent pas à un traitement incluant le maraviroc.

Il existe deux voies potentielles de résistance aux traitements qui incluent l'usage d'inhibiteurs du CCR5. Tout d'abord, une résistance au médicament peut survenir par le biais d'un modèle « classique » de résistance par lequel le virus élabore un mécanisme pour poursuivre son cycle de vie normal en présence du médicament. Dans ce cas, la population virale prédominante maintient un tropisme R5 et la résistance est conférée par des mutations dans la région gp120 pour faciliter l'utilisation des récepteurs CCR5 liés au médicament<sup>3</sup>. Un autre mécanisme implique l'inhibition de la réplication du virus R5 et l'application d'une pression de sélection au profit des virus X4 ou à double tropisme par le traitement antirétroviral par des inhibiteurs du CCR5. Par conséquent, les variantes virales X4/à double tropisme pourraient apparaître comme la population virale dominante et, en utilisant les récepteurs CXCR4 pour entrer dans les cellules, elles pourraient entraîner une forme d'infection « résistante au médicament »<sup>35</sup>. Ce dernier cas illustre très bien le changement de corécepteur et pourrait être considéré comme un changement de tropisme sous la pression de sélection<sup>35</sup>.

Bien que certaines études aient indiqué que les inhibiteurs du CCR5 ne sélectionnent généralement pas le CXCR4 *in vitro*<sup>36-38</sup>, ces études soumettaient principalement les patients à l'exposition à un seul médicament et utilisaient surtout des clones plutôt que des échantillons cliniques. Cela est important pour deux raisons. Tout d'abord, un changement de corécepteur *de novo* de R5 en faveur de X4 par un mécanisme mutationnel pourrait nécessiter l'accumulation de multiples mutations pour se produire par le biais de variantes intermédiaires à faible capacité répliquative. Ces deux critères imposent des barrières génétiques élevées rendant un tel changement peu probable<sup>24</sup>. Bien qu'une barrière génétique élevée puisse entraver l'évolution directe du virus R4 vers X4, les variantes X4 préexistantes, qui sont présentes à un faible taux dans les échantillons cliniques, peuvent être ciblées par un traitement par des inhibiteurs de CCR5. Il est peu probable que ce phénomène soit observé dans des souches clonales homogènes de laboratoire. Bien que les données *in vitro* suggèrent que le virus à tropisme X4/double n'émerge pas facilement d'une population formée de souches purement R5, les populations virales cliniques *in vivo* peuvent se comporter différemment. En fait, il existe des données portant sur des échantillons cliniques indiquant que le virus X4 peut émerger *in vivo*. Il est peu probable que cette population X4 émergente provienne de mutations entraînant un changement de corécepteur R5 en faveur de X4, mais elle est probablement issue d'une population virale de faible concentration qui était déjà présente avant le traitement par l'inhibiteur de CCR5<sup>39</sup>. Il est important de noter que ce changement de corécepteur est inversé de X4 à R5 lors de l'arrêt du traitement par un inhibiteur de corécepteur, et n'est pas associé à un déclin clinique<sup>36</sup>.

Étant donné que les inhibiteurs du CCR5 peuvent cibler des populations incluant un faible taux de X4, il pourrait être cliniquement utile de détecter la présence d'un faible taux de virus X4 avant le traitement. La technologie de séquençage profond a été utilisée pour étudier des échantillons avant le traitement chez des patients dont la population virale est passée à X4 après l'instauration d'un traitement incluant le maraviroc. Archer et coll.<sup>40</sup> ont constaté que chez 3 patients qui n'ont pas répondu aux traitements par le maraviroc, le virus X4 prédominant détecté au moment de l'échec avait évolué à partir d'une population minoritaire de virus X4 avant le traitement que l'on pouvait détecter par séquençage profond. Cependant, la détection adéquate de variantes X4 minoritaires est un défi diagnostique important. En utilisant cette technologie, notre

groupe a constaté récemment que les patients porteurs du virus X4 à une prévalence  $\leq 10\%$  montraient une bonne réponse virologique pendant les 12 premières semaines du traitement incluant le maraviroc<sup>41</sup>. Ainsi, bien que le traitement par des inhibiteurs du CCR5 puisse cibler les variantes X4 et induire un changement de corécepteur, cela ne peut survenir que chez une minorité de patients<sup>41</sup>. Et surtout, la sélection des variantes X4 durant le traitement avec des inhibiteurs de corécepteur est rapidement réversible et n'est pas associée à une baisse importante et rapide de la numération des cellules CD4, suggérant un mécanisme différent ainsi qu'une signification clinique réduite comparativement à l'évolution naturelle du changement de corécepteur.

## Conclusion

Les mécanismes du changement de tropisme du VIH chez les patients qui n'ont jamais été traités ne sont pas évidents, mais il apparaît clairement que ces changements sont généralement associés à la modification de la séquence des acides aminés de la boucle V3 de l'enveloppe virale. Actuellement, les connaissances sur le tropisme viral sont essentielles pour déterminer chez quels patients un traitement incluant ces inhibiteurs de CCR5 peut avoir un plus grand bienfait.

## Références :

- Berger EA, Murphy PM, Farber JM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol.* 1999;17:657-700.
- Deng H, Liu R, Ellmeier W, et coll. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature.* 1996;381(6584):661-666.
- Berger EA, Doms EW, Fenyo EM, et coll. A new classification for HIV-1. *Nature.* 1998;391(6664):240.
- Mild M, Esbjörnsson J, Fenyo EM, Medstrand P. Frequent intrapatient recombination between human immunodeficiency virus type 1 R5 and X4 envelopes: implications for co-receptor switch. *J Virol.* 2007;81(7):3369-3376.
- Schuitemaker H, Koot M, Kostra NA, et coll. Biological phenotype of human immunodeficiency virus type 1 clones at different stages of infection: progression of disease is associated with a shift from monocytopathic to T-cell-tropic virus population. *J Virol.* 1992;66:1354-1360.
- Hunt PW, Harrigan PR, Huang W, et coll. Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated HIV-1-infected patients with detectable viremia. *J Infect Dis.* 2006;194:926-930.
- Collman R, Balliet JW, Gregory SA, et coll. An infectious molecular clone of an unusual macrophage-tropic and highly cytopathic strain of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol.* 1992;66(12):7517-7521.
- O'Brien WA, Koyanagi Y, Namazie A, et coll. HIV-1 tropism for mononuclear phagocytes can be determined by regions of gp120 outside the CD4-binding domain. *Nature.* 1990;348(6296):69-73.
- Shioda T, Levy JA, Cheng-Mayer C. Macrophage and T cell-line tropisms of HIV-1 are determined by specific regions of the envelope gp120 gene. *Nature.* 1991;349(6305):167-169.
- Ping LH, Nelson JA, Hoffman IF, et coll. Characterization of V3 sequence heterogeneity in subtype C human immunodeficiency virus type 1 isolates from Malawi: Underrepresentation of X4 variants. *J Virol.* 1999;73(8):6271-6281.
- Hoffman NG, Seillier-Moisewitsch F, Ahn J, Walker JM, Swanstrom R. Variability in the human immunodeficiency virus type 1 gp120 Env protein linked to phenotype-associated changes in the V3 loop. *J Virol.* 2002;76(8):3852-3864.
- Delobel P, Sandres-Sauné K, Cazabat M, et coll. R5 to X4 switch of the predominant HIV-1 population in cellular reservoirs during effective highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38(4):382-392.
- Briggs DR, Tuttle DL, Sleasman JW, et coll. Envelope V3 amino acid sequence predicts HIV-1 phenotype (coreceptor usage and tropism for macrophage). *AIDS.* 2000;14:2937-2939.
- Clapham PR, McKnight A. HIV-1 receptors and cell tropism. *Br Med Bull.* 2001;58:43-59.
- Pollakis G, Kang S, Kliphuis A, Chalaby MI, Goudsmit J, Paxton WA. N-linked glycosylation of the HIV type-1 gp120 envelope glycoprotein as a major determinant of CCR5 and CXCR4 coreceptor utilization. *J Biol Chem.* 2001;276(16):13433-13441.
- Jensen MA, Li FS, van't Wout AB, et coll. Improved coreceptor usage prediction and genotypic monitoring of R5-to-X4 transition by motif analysis of human immunodeficiency virus type 1 env V3 loop sequences. *J Virol.* 2003;77(24):13376-13388.
- Huang W, Eshleman SH, Toma J, et coll. Coreceptor tropism in human immunodeficiency virus type 1 subtype D: high prevalence of CXCR4 tropism and heterogeneous composition of viral populations. *J Virol.* 2007;81(15):7885-7893.
- Pastore C, Nedellec R, Ramos A, et coll. Human immunodeficiency virus type 1 coreceptor switching: V1/V2 gain-of-fitness mutations compensate for V3 loss-of-fitness mutations. *J Virol.* 2006;80(2):750-758.
- Richman DD, Bozzette SA. The impact of the syncytium-inducing phenotype of human immunodeficiency virus on disease progression. *J Infect Dis.* 1994;169(5):968-974.
- Koot M, Keet IP, Vos AH, et coll. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4+ cell depletion and progression to AIDS. *Ann Int Med.* 1993;118(9):681-688.
- Tersmette M, Gruters R, de Wolf F, et coll. Evidence for a role of virulent HIV variants in the pathogenesis of acquired immunodeficiency syndrome: studies on sequential HIV isolates. *J Virol.* 1989;63(5):2118-2125.
- Brumme ZL, Goodrich J, Mayer HB, et coll. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naïve individuals. *J Infect Dis.* 2005;192(3):466-474.
- Hoffmann C. The epidemiology of HIV coreceptor tropism. *Eur J Med Res.* 2007;12(9):385-390.
- Regoes RR, Bonhoeffer S. The HIV coreceptor switch: a population dynamical perspective. *Trends Microbiol.* 2005;13(6):269-277.
- Coetzer M, Nedellec R, Salkowitz J, et coll. Evolution of CCR5 use before and during coreceptor switching. *J Virol.* 2008;82(23):11758-11766.
- Travers SA, O'Connell MJ, McCormack GP, McInerney JO. Evidence for heterogeneous selective pressures in the evolution of the env gene in different human immunodeficiency virus type 1 subtypes. *J Virol.* 2005;79(3):1836-1841.
- Ohagen A, Devitt A, Kunstman KJ, et coll. Genetic and functional analysis of full-length HIV type 1 env genes derived from brain and blood of patients with AIDS. *J Virol.* 2003;77(22):12336-12345.
- Hunt PW, Harrigan PR, Huang W, et coll. Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated HIV-1-infected patients with detectable viremia. *J Infect Dis.* 2006;194(7):926-930.
- Koot M, Schellekens PT, Mulder JW, et coll. Viral phenotype and T cell reactivity in human immunodeficiency virus type 1-infected asymptomatic men treated with zidovudine. *J Infect Dis.* 1993;168(3):733-736.
- St Clair MH, Hartigan PM, Andrews JC, Vavro CL, Simberkoff MS, Hamilton JD. Zidovudine resistance, syncytium-inducing phenotype, and HIV disease progression in a case-control study. The VA Cooperative Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993;6(8):891-897.
- Bratt G, Karlsson A, Leandersson AC, Albert J, Wahren B, Sandström E. Treatment history and baseline viral load, but not viral tropism or CCR-5 genotype, influence prolonged antiviral efficacy of highly active antiretroviral treatment. *AIDS.* 1998;12(16):2193-2202.
- Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et coll. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359(14):1429-1441.
- Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, et coll. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359(14):1442-1455.
- van der Ryst E, Westby M. Changes in HIV-1 co-receptor tropism for patients participating in the maraviroc MOTIVATE 1 and 2 Clinical Trials. Présenté à : 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 17-20 septembre 2007; Chicago, Illinois.
- Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et coll. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Spring 2008. *Top HIV Med.* 2008;16(1):62-68.
- 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.
- Maeda K, Nakata H, Koh Y, et coll. Spirodiketopiperazine-based CCR5 inhibitor which preserves CC-chemokine/CCR5 interactions and exerts potent activity against R5 human immunodeficiency virus type 1 *in vitro*. *J Virol.* 2004;78(16):8654-8662.
- Marozsan AJ, Kuhmann SE, Morgan T, et coll. Generation and properties of a human immunodeficiency virus type 1 isolate resistant to the small molecule CCR5 inhibitor, SCH-417690 (SCH-D). *Virology.* 2005;338(1):182-199.
- Westby M, Lewis M, Whitcomb J, et coll. Emergence of CXCR4-using human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) variants in a minority of HIV-1-infected patients following treatment with the CCR5 antagonist maraviroc is from a pretreatment CXCR4-using virus reservoir. *J Virol.* 2006;80(10):4909-4920.
- Archer J, Braverman MS, Taillon BE et coll. Ultra-deep sequencing for detecting virus associated with drug resistance. Présenté à : 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 8 au 11 février 2009; Montréal, Québec. Résumé 679.
- Swenson L, Dong W, Mo T, et coll. Quantification of HIV tropism by "deep" sequencing shows a broad distribution of prevalence of X4 variants in clinical samples that is associated with virological outcome. Présenté à : 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 8 au 11 février 2009; Montréal, Québec. Résumé 680.

*Le Dr Harrigan a reçu des subventions de Pfizer, GlaxoSmithKline, Abbott, Merck Frosst, Virco et Monogram et a joué le rôle de consultant spécial pour ces compagnies pharmaceutiques.*

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

# Pfizer HIV Canada