




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



INFECTIONS VIRALES – ANTIVIRAUX

Antagonistes du récepteur CCR5 et infection par le VIH-1 : bases et conséquences de cette approche thérapeutique

CCR5 antagonists and HIV-1 infection: Bases and consequences of this therapeutic approach

K.C. Psomas^{a,*}, P. Corbeau^{a,b,c}, J. Reynes^{c,d,e}

^a Institut de génétique humaine, CNRS, 142, rue de la Cardonille, 34396 Montpellier cedex 5, France

^b Fonctionnelle d'immunologie, hôpital Carêmeau, place du Pr-Robert-Debré, 30029 Nîmes cedex, France

^c Faculté de médecine, université Montpellier 1, 2, rue École-de-Médecine, 34060 Montpellier cedex 2, France

^d Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU Gui-de-Chauliac, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

^e UMR 145, 911, avenue Agropolis, 34394 Montpellier cedex 5, France

MOTS CLÉS

Récepteur
de chimiokines ;
CXCR4 ;
Corécepteur ;
VIH-1 ;
Coactivation ;
Traitement
antirétroviral ;
Antagoniste CCR5

Résumé La molécule CCR5 est un récepteur de chimiokines qui joue un rôle important en pathologie infectieuse : corécepteur des souches du VIH-1 à tropisme R5, il est également impliqué dans la défense immunitaire contre certains agents transmissibles. Les antagonistes de CCR5 constituent une nouvelle approche thérapeutique antirétrovirale. Trois inhibiteurs de CCR5 ont atteint les phases IIb et III de développement clinique : aplaviroc (GlaxoSmithKline), vicriviroc (Schering-Plough) et maraviroc (Pfizer). Le développement de l'aplaviroc a été interrompu pour toxicité hépatique. Les essais ACTG 5211 et Motivate ont démontré une amélioration de la réponse antirétrovirale par l'addition respectivement de vicriviroc (actuellement en phase III) et de maraviroc (ayant déjà obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché) à un traitement optimisé chez des patients en échec thérapeutique. Le rôle de cette nouvelle cible thérapeutique dans les stratégies de traitement initial, de substitution ou de sauvetage reste à préciser, de même que leur intérêt chez des patients ayant une réponse immunovirologique dissociée, en immunodépression sévère ou infectés par des souches à tropisme non-R5. Plusieurs points sont également à éclaircir comme la tolérance à long terme, le risque d'induire une commutation R5-X4, en particulier dans les tissus, le risque d'interférer avec les réponses immunitaires, ainsi que l'impact d'une discordance de tropisme entre le plasma et les autres compartiments de l'organisme.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : kcpsomas@igh.cnrs.fr (K.C. Psomas).

KEYWORDS

Chemokine receptor;
CXCR4;
Coreceptor;
HIV-1;
Coactivation;
Antiretroviral therapy;
CCR5 antagonist

Summary CCR5 molecule is a chemokine receptor with an important role in infectious diseases; not only is it the main coreceptor for HIV-1, but it has also been involved in the immune defense against various transmissible agents. CCR5 antagonists constitute a new class of antiretrovirals. Three molecules of this class have reached phases 2B and 3 of clinical development: aplaviroc (GlaxoSmithKine), vicriviroc (Schering-Plough) and maraviroc (Pfizer). The development of aplaviroc was stopped because of some cases of drug-induced hepatitis. In ACTG 5211 and Motivate trials, adding vicriviroc (in phase 3 trials) or maraviroc (now approved for clinical use) respectively to an optimized background regimen in treatment-experienced patients has resulted in a significant virologic benefit. The place of this new therapeutic class in strategies of initial, switch or rescue treatment needs further investigation, and its interest in immunological non-responders, in severe immunosuppressed patients or in subjects harbouring non-R5 HIV-1 strains, remains to be addressed. Major concerns about their use still remain, including long-term tolerability, the risk of inducing an R5 to X4 switch, particularly in compartments other than blood, and the risk of interfering with some immune responses.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Bien que la thérapeutique anti-VIH-1 comporte actuellement cinq classes antirétrovirales comprenant plus de 25 molécules, la recherche de nouveaux agents reste primordiale afin d'améliorer l'observance médicamenteuse, de limiter la toxicité et de garantir une activité efficace prolongée. Un certain nombre de molécules prometteuses sont en cours de développement, dans les classes déjà existantes (inhibiteurs de la transcriptase inverse, de la protéase virale et inhibiteurs de fusion) mais également dans de nouvelles classes (inhibiteurs de l'intégrase). Cependant, l'identification de traitements exploitant de nouvelles cibles du cycle antirétroviral demeure essentielle. En effet, la découverte du principal corécepteur du VIH-1, le récepteur de chimiokines CCR5 [1–5], a ouvert de nouvelles possibilités thérapeutiques, notamment des antagonistes de ce corécepteur. Dans cette revue, nous allons décrire brièvement les caractéristiques biologiques du CCR5, les conséquences virologiques et immunologiques de son blocage, ainsi que les caractéristiques des principales molécules antirétrovirales le ciblant.

Le CCR5, récepteur de chimiokines et corécepteur du VIH-1

En 1996, a été identifiée la molécule CXCR4, récepteur de chimiokines dont le seul ligand connu est la chimiokine CXCL12 (SDF-1), en tant que corécepteur des souches du VIH-1 à « tropisme lymphocytaire T » ou « tropisme X4 » [6] utilisé en complément du récepteur CD4 (Tableau 1). Peu après, a été identifiée la molécule CCR5 en tant que corécepteur des souches du VIH-1 à « tropisme macrophagique

M » ou « tropisme R5 » [1–5]. Le CCR5 est un récepteur membranaire couplé aux protéines G (RCPG) qui lie des chimiokines de la famille C-C, essentiellement le CCL3 (MIP-1 α), le CCL4 (MIP-1 β) et le CCL5 (RANTES) [7]. D'autres RCPG, notamment CCR3, CCR8 et CXCR1, peuvent être utilisés en tant que corécepteurs du VIH-1 in vitro, mais leur rôle reste incertain in vivo.

Comme tous les RCPG, le CCR5 et le CXCR4 sont constitués d'un domaine N-terminal extracellulaire, de sept domaines transmembranaires (formant trois boucles extra- et trois boucles intracellulaires) ainsi que d'un domaine C-terminal intracytoplasmique (Fig. 1). Des études par mutagenèse, utilisation de peptides homologues, d'anticorps monoclonaux ou de molécules hybrides entre le CCR5 et d'autres récepteurs de chimiokines, ont montré que le domaine N-terminal (surtout les 20 premiers aminoacides) et les boucles extracellulaires du CCR5 (essentiellement la deuxième) participent à la liaison de la glycoprotéine rétrovirale gp120 avec le CCR5, la fusion membranaire entre la cellule et la particule virale et l'entrée du VIH-1 dans la cellule. Il est à noter qu'il existe une certaine variabilité dans la façon dont les souches virales interagissent avec la molécule de CCR5. En effet, des différences de sites de liaison ont été observées entre les souches à tropisme R5 ou dual (R5X4) [8], les souches VIH-1 des sous-types B ou non-B [9], ainsi que les souches des sous-types B entre elles. Le chevauchement du site de liaison de la gp120 avec le site de liaison des chimiokines est partiel, ce qui peut expliquer le fait que seuls certains antagonistes des CCR5 empêchent la liaison des chimiokines. D'un point de vue quantitatif, Kuhmann et al. [10] ont estimé que quatre à six molécules de CCR5 s'assemblent autour du virion afin de former un complexe permettant l'infection.

Tableau 1 Caractéristiques des souches R5 et X4.
Characteristics of R5 and X4 strains.

Souche VIH-1	Corécepteur	Principales chimiokines	Tropisme	Formation de syncytia	Cytopathogénicité	Stage/Patients
R5	CCR5	CCL3 CCL4 CCL5	Cellules T CD4+ Macrophages	+	+	Tout stage/ Tout patient
X4	CXCR4	CXCL12	Cellules T CD4+ Lignées T	++	++	Stages tardifs/ < 50 % patients

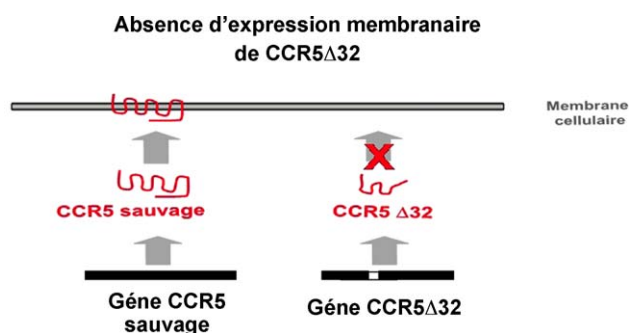


Figure 1 Expression de CCR5 à la surface de la cellule. Le gène sauvage avec expression membranaire normale du récepteur est représenté à gauche. À droite, le gène *CCR5*Δ32 code pour un récepteur tronqué qui n'est pas exprimé à la surface cellulaire. *CCR5 expression at the cell surface. Wild-type gene is responsible for a normal level of expression of the receptor and is represented at the left part of the figure. At the right part of the figure is represented the deleted CCR5Δ32 gene, which encodes a truncated receptor that is not expressed at the cell surface.*

Les molécules de CD4 et de CCR5 sont coexprimées sur les cellules T CD4+, les cellules dendritiques ainsi que sur les monocytes et macrophages. L'importance de la présence du CCR5 pour l'infection par le VIH-1 in vivo est démontrée par le fait que des sujets homozygotes pour l'allèle *CCR5*-Δ32 (défini par une délétion de 32 paires de bases responsable de l'apparition d'un codon stop prématuré), codant pour une protéine CCR5 tronquée qui n'est pas exprimée à la surface cellulaire (Fig. 1), sont habituellement résistants à l'infection par le VIH-1 [11,12].

Quel que soit le mode de transmission, les virus à tropisme R5 (souches de VIH-1 utilisant préférentiellement le corécepteur CCR5) peuvent être détectés à tous les stades de l'infection, tandis que les virus à tropisme X4 (souches utilisant le corécepteur CXCR4) ou dual R5/X4 (souches pouvant utiliser soit CCR5, soit CXCR4) sont isolés chez un tiers à la moitié des patients, surtout aux stades avancés de l'infection (Tableau 1) [13]. Ainsi, chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, une étude a rapporté que les souches R5 sont détectées de façon exclusive chez environ 90 % des sujets ayant un nombre de cellules T CD4+ supérieur à 200/mm³, chez environ 70 % des sujets ayant un nombre de cellules T CD4+ entre 25 et 200/mm³ et chez environ 45 % des sujets avec un nombre de cellules T CD4+ inférieur à 25/mm³ [14]. La prédominance des souches R5 dans les stades précoces de la maladie et l'émergence des souches X4 chez certains des patients dans les stades plus tardifs, qui est corrélée à une progression plus rapide de la maladie [15–17], sont des phénomènes encore mal expliqués. De nombreux facteurs peuvent participer à la prédominance des souches R5 pendant la plus grande partie de la phase chronique de l'infection à VIH-1. Certains auteurs soutiennent l'idée que la réponse immunitaire humorale [18] ou cytotoxique [19] est plus efficace contre les souches X4, ainsi le système immunitaire devrait-il être affaibli par les souches R5 afin de permettre l'expansion des souches X4. D'autres pensent que cette prédominance est due à une plus grande capacité répliquative des souches R5. Cette dernière pourrait être le résultat d'une plus grande densité de CCR5 à la surface des cellules T CD4+, d'une proximité stérique de

la molécule CCR5 avec le récepteur CD4 [20], d'une affinité plus forte de la gp120 des souches R5 pour le corécepteur CCR5 [21] ou d'un pouvoir pathogène plus important des souches X4 [22].

Expression membranaire du CCR5

Le récepteur CCR5 est exprimé à la surface de certaines cellules hématopoïétiques (cellules dendritiques immatures, monocytes et macrophages, cellules T CD4+ ou CD8+) [23,24], des cellules du système nerveux central (neurones, astrocytes et cellules microgliales), de certaines cellules épithéliales ou endothéliales, de cellules musculaires lisses vasculaires, ainsi que de fibroblastes [25]. Par cytométrie de flux, on a pu quantifier le nombre des molécules de CCR5 à la membrane de chaque cellule T CD4+ qui se situe entre 4000 et 24 000 en dehors des sujets homozygotes pour la mutation Δ32 [26]. Cette densité en CCR5 est constante pour un individu donné, ce qui permet de distinguer des sujets ayant une forte ou une faible densité membranaire en CCR5 [26]. Des polymorphismes génétiques dans le promoteur du gène *CCR5* responsables d'une expression quantitativement différente du CCR5 à la surface cellulaire sont significativement corrélés à la progression plus ou moins rapide de l'infection par le VIH-1 [27–29].

Les chimiokines qui se lient au récepteur CCR5 induisent son endocytose au sein d'endosomes primaires, suivie du recyclage du récepteur à la surface cellulaire. Le fait que la densité membranaire en CCR5 sur les cellules T CD4+ soit inversement corrélée à la quantité d'ARN messager du *CCL5* présent dans les cellules sanguines mononucléées périphériques [30] est en faveur d'un modèle où la concentration plasmatique des chimiokines liant CCR5 régulerait le niveau d'expression membranaire du CCR5. Dans le même sens, l'administration d'un antagoniste de CCR5 empêchant l'interaction CCR5-chimiokine à des volontaires sains a comme résultat l'augmentation de la densité membranaire en CCR5 à la surface des cellules T CD4+ [30]. En l'absence de ligand, il existe un cycle de renouvellement naturel du CCR5 qui a une demi-vie membranaire de quelques heures [31].

L'expression du CCR5 à la surface des cellules T CD4+ peut être influencée par différents facteurs. On observe une augmentation de la densité en CCR5 en présence de certaines cytokines (IL-2, IL-15, IFN-γ) [32] ou à la suite de stimulations antigéniques [33]. Inversement, la densité en CCR5 diminue après stimulation via la molécule CD28 [34], en présence d'autres cytokines (IL-4, IL-10, IL-16) [32] ou de progestérone [35].

Il est à noter que la densité membranaire en CCR5 augmente pendant la primo-infection VIH-1, puis reste stable au cours du temps, au moins durant la phase asymptomatique de l'infection [26]. Inversement, le pourcentage des cellules T CD4+ exprimant le corécepteur CCR5 à leur surface n'est pas stable au cours du temps, aussi bien chez les sujets infectés par le VIH-1 que les sujets non infectés.

Rôle physiologique du récepteur CCR5

Le CCR5 n'est pas uniquement un récepteur responsable de phénomènes de chimiotactisme, mais également un récepteur responsable de phénomènes de coactivation cellulaire

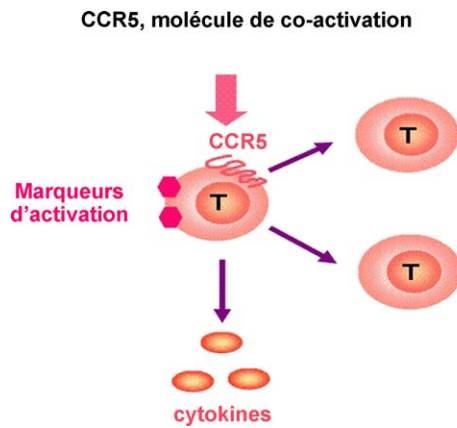


Figure 2 Le CCR5 en tant que molécule de coactivation cellulaire : il induit l'expression de marqueurs d'activation, il peut engendrer la prolifération cellulaire, la production de cytokines et la division cellulaire accrue.

CCR5 is also a coactivation receptor: it induces the expression of activation markers, may induce cellular proliferation, cytokine production and active cell division.

(Fig. 2). En effet, la chimiokine RANTES est capable d'induire l'expression de marqueurs d'activation à la surface des cellules T primaires d'origine murine *in vitro* ; de plus, elle est capable d'engendrer une prolifération cellulaire T, une production cytokinique (CCL3, IFN γ , IL-2) et une division cellulaire accrues en réponse à une stimulation antigénique *in vivo* chez la souris [36].

Plus spécifiquement, le CCR5 est un acteur de l'immunité cellulaire ; il est exprimé à la surface des cellules T CD4⁺ de type Th1, c'est-à-dire les cellules T produisant les cytokines de type 1 (IL-2 et IFN γ) qui favorisent la réponse immunitaire de type cellulaire [37].

Pourtant la molécule CCR5 ne paraît pas être physiologiquement indispensable. Des souris ayant une délétion ciblée du gène *CCR5* se développent normalement dans un environnement dépourvu d'agents pathogènes et présentent peu de perturbations de leur sécrétion cytokinique. De même, les sujets homozygotes pour l'allèle *CCR5*- Δ 32, qui n'ont pas d'expression membranaire de CCR5, ne présentent pas de pathologie particulière, à part une prévalence plus importante d'hypertension artérielle [38,39].

Même si le récepteur CCR5 n'est pas indispensable dans des conditions physiologiques, il paraît être impliqué dans plusieurs situations pathologiques.

Le rôle du récepteur CCR5 en pathologie

Le rôle du CCR5 en maladies infectieuses

En dehors du rôle de corécepteur pour le VIH-1, la molécule CCR5 est impliquée dans la défense immunitaire contre un certain nombre d'agents transmissibles. Ainsi, la réponse immunitaire contre *Listeria monocytogenes* [40], *Cryptococcus neoformans* [41], *Toxoplasma gondii* [42], le virus Influenza A [43], *Herpes simplex virus* de type 2 [44], *Trypanosoma cruzi* [45] et *Chlamydia trachomatis* [46] est-elle compromise chez des souris déficientes en CCR5 ?

Chez l'homme, des variations génétiques du promoteur de *CCR5* sont associées à des formes sévères de bronchiolites dues au virus respiratoire syncytial [47], et le déficit complet

en CCR5 confère un risque augmenté d'infection symptomatique sévère par deux *Flaviviridae*, le virus de la fièvre de West-Nile [48] et le virus de la méningo-encéphalite saisonnière européenne à tiques (Tick Born Encephalitis) [49]. De plus, certains auteurs ont rapporté que le phénotype homozygote *CCR5*- Δ 32 est plus souvent rencontré chez les sujets infectés par le virus de l'hépatite C [50], et que dans ce cas les sujets ont des charges virales plasmatiques plus élevées [50], des niveaux plasmatiques de transaminases ALAT plus importants [39] et une réponse faible au traitement par IFN α [51]. Cependant, ces dernières observations sont controversées [52–56].

Inversement, le récepteur CCR5 pourrait jouer un rôle péjoratif dans d'autres pathologies impliquant la réponse immunitaire antimicrobienne elle-même. Par exemple, les souris *CCR5* $-/-$ paraissent moins susceptibles au neuropaludisme grâce à un défaut de l'accumulation leucocytaire dans le cerveau [57], présentent une démyélinisation moins sévère après infection par un coronavirus neurotrope (du fait d'une diminution de la mobilisation macrophagique dans le système nerveux central) [58] et semblent protégées contre le choc endotoxique induit par le lipopolysaccharide (LPS) [40].

Toutes ces observations prouvent que d'un côté le récepteur CCR5 participe à la défense immunitaire contre certains agents infectieux mais que, de l'autre, ce même récepteur est à l'origine de phénomènes immunitaires pathogènes induits par d'autres agents.

Le rôle du récepteur CCR5 en pathologie non infectieuse

Le CCR5 intervient probablement dans la réponse immunitaire et l'infiltration par des cellules mononucléées dans plusieurs pathologies auto-immunes, dont plus particulièrement la sclérose en plaques, le diabète de type I, les colites et la polyarthrite rhumatoïde. Par exemple, de multiples arguments plaident en faveur de la responsabilité du CCR5 dans le recrutement des monocytes et des cellules Th1 dans les articulations inflammatoires durant la polyarthrite rhumatoïde. De cette façon, des sujets hétérozygotes *CCR5*- Δ 32 pourraient être partiellement protégés contre la polyarthrite rhumatoïde [59–61] et plus particulièrement contre les formes sévères de cette maladie [62].

L'expression de CCR5 paraît faciliter le développement de l'athérosclérose. Ainsi, chez des souris susceptibles de développer une athérosclérose, le déficit en CCR5 est protecteur [63,64] et les antagonistes de CCR5 réduisent la formation des plaques d'athérome [65].

Le CCR5 est également impliqué dans les mécanismes de rejet de greffe. Ainsi, Fischereder et al. ont remarqué qu'il y avait une augmentation de la survie des transplants rénaux chez les sujets homozygotes *CCR5*- Δ 32 [66] ; Abdi et al. ont observé un risque de rejet aigu de greffe rénale diminué chez des sujets homozygotes pour la mutation *CCR5*-59029-A/G du promoteur de *CCR5*, résultant en une faible expression de CCR5 [67].

De plus, Hall et al. ont observé une association entre *CCR5*- Δ 32 et un risque réduit d'asthme [68], cependant cette association n'a pas été retrouvée par d'autres auteurs [69–71].

Enfin, le CCR5 a un rôle ambivalent dans le cancer ; d'un côté, il pourrait être responsable de signaux de prolifération

[72], d'invasion et de métastase [73], ce qui a comme conséquence un effet protumoral, et de l'autre côté, il pourrait être à l'origine d'un effet antitumoral par l'intermédiaire des leucocytes infiltrant la tumeur et exprimant le CCR5 [74]. Un autre effet antitumoral plus direct a été rapporté par Mañes et al., qui ont mis en évidence une survie inférieure chez des patients ayant un cancer du sein et porteurs de l'allèle CCR5 Δ 32 [75].

Conséquences potentielles de l'usage des antagonistes CCR5

Conséquences virales

Conséquences positives : effet anti-VIH-1. Les antagonistes de CCR5 sont classiquement décrits comme des inhibiteurs de l'entrée du VIH-1 dans la cellule. En réalité, ils possèdent trois effets antiviraux surajoutés. Premièrement, ils inhibent le développement de syncytia, résultat de la fusion entre cellules infectées et non infectées et ayant été considéré comme une des causes de la chute du nombre des lymphocytes T CD4+ chez les sujets infectés. Deuxièmement, ils inhibent l'apoptose induite par la gp120, qui constitue un autre mécanisme potentiel de destruction des cellules T CD4+. L'intensité de cette apoptose dépend de la densité membranaire de CCR5 [76]. Enfin, il a été démontré que les antagonistes de CCR5 sont capables d'agir en intracellulaire en prévenant l'interaction entre la gp120 et le CCR5 qui a également comme conséquence la lyse cellulaire [77].

Au total, les antagonistes de CCR5 inhibent non seulement la réplication du VIH-1, mais diminuent également la cytopathogénicité provoquée par la réplication virale.

Enfin, il a été démontré *in vitro* que l'action des antagonistes CCR5 est synergique avec celle des autres traitements antirétroviraux [78]. Cette observation est concordante avec celle de Gervais et al. et Vincent et al. qui mettent en évidence une réponse thérapeutique dépendante de la densité membranaire en CCR5 des cellules T CD4+ [79,80]. En cas d'utilisation des antagonistes CCR5, l'augmentation de l'efficacité thérapeutique antirétrovirale pourrait être due à une diminution de la densité fonctionnelle de CCR5 qui est occupé par les antagonistes. Cela est particulièrement vrai pour les inhibiteurs de fusion, dans la mesure où les antagonistes de CCR5 pourraient prolonger le temps de contact de la gp41 avec ces médicaments [81]. Les travaux d'Heredia et al. ont d'ailleurs suggéré que l'efficacité de l'enfuvirtide est inversement corrélée à la densité en CCR5 [82].

Commutation de R5 à X4. Chez un sujet infecté, il existe une compétition permanente entre les différentes souches de VIH-1. En ce qui concerne les souches R5 et X4, cette compétition pourrait être pour les cellules cibles, dans la mesure où 34 à 76 % des cellules T CD4+ coexpriment CCR5 et CXCR4 [83]. Cette compétition n'est pourtant que relative car jusqu'à 60 % des cellules T CD4+CXCR4+ sont CCR5-, ce qui laisse sous-entendre que la prolifération des souches X4 pourrait ne pas être inhibée par la production des souches R5 [83].

Dans ce contexte, la question majeure est de savoir si l'utilisation des antagonistes de CCR5 risque de provoquer une commutation des souches R5 vers les souches X4 (Fig. 3), ce qui pourrait être à l'origine d'un échec virologique et aggraver la pathogénicité virale. En effet, comme on l'a

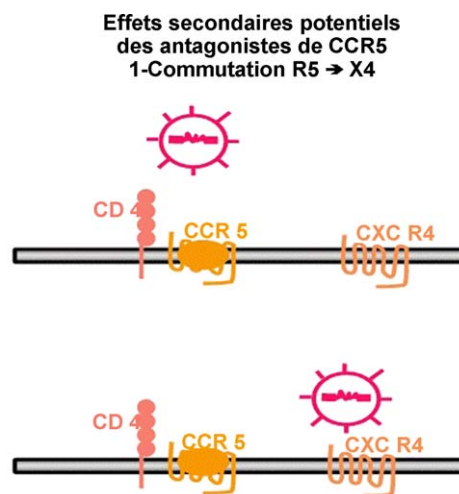


Figure 3 Conséquences virales de l'usage des antagonistes CCR5 : commutation des souches R5 vers les souches X4.

Viral consequences of the use of CCR5 antagonists : R5 to X4 switch.

mentionné ci-dessus, les causes de la modification du tropisme des souches du VIH-1 au cours de l'évolution de la maladie ne sont pas élucidées. En particulier, un bas niveau d'expression du récepteur CCR5 peut-il favoriser cet événement ? Selon la théorie de la compétition, une diminution de la densité en CCR5 pourrait induire la commutation en allégeant la pression sur les souches virales X4. De l'autre côté, on peut penser qu'une forte densité membranaire en CCR5 pourrait au contraire être à l'origine d'un haut degré de réplication des souches R5, et par conséquent d'une plus grande prévalence de mutations, qui pourraient engendrer cette commutation de R5 en X4. Enfin, la pression thérapeutique pourrait démasquer des populations virales à tropisme X4, préexistant à bas niveau et non détectées par les tests de tropisme standard. Cela est suggéré par le fait que les souches R5X4 et X4, détectées au moment de l'échec virologique sous antagoniste de CCR5, sont phylogénétiquement distinctes des souches R5 initiales [84].

Chez les patients hétérozygotes pour l'allèle CCR5- Δ 32, ayant une faible densité membranaire en CCR5, une plus grande incidence de commutation R5→X4 n'est pas établie. En effet, de Roda Husman et al. ont rapporté que la commutation est plus tardive chez les patients hétérozygotes pour CCR5- Δ 32 comparativement aux sujets homozygotes pour CCR5 wt [85]. Au contraire, D'Aquila et al. [86] et Zhang et al. [87] ont remarqué que le phénotype X4 était plus fréquent chez les sujets hétérozygotes pour CCR5- Δ 32 que chez les homozygotes pour l'allèle sauvage.

Par ailleurs, l'impact de l'utilisation des antagonistes de CCR5 sur le phénotype viral a déjà été analysé *in vitro* et *in vivo*, mais les conclusions ne sont pas concordantes. Des études *in vitro* ont suggéré que l'utilisation de petites molécules antagonistes de CCR5 induisait l'émergence de souches VIH-1 mutées résistantes qui utilisaient CCR5 comme corécepteur même en présence de l'inhibiteur, mais incapables d'utiliser le corécepteur CXCR4 [88–90]. Inversement, l'utilisation d'une molécule dérivée de RANTES, antagoniste de CCR5, chez des souris hu-PBL-SCID infectées par une souche R5, a induit l'apparition de souches X4 [91]. D'autres auteurs

ont rapporté que des macaques infectés par deux souches R5 SIV et X4 SHIV ne présentaient pas d'augmentation significative de leur charge virale en X4 après traitement par inhibiteur de CCR5 [92]. Ainsi, il est difficile de conclure concernant l'effet de l'administration d'un antagoniste de CCR5 sur la commutation des souches virales, et le risque potentiel d'émergence des souches X4 après instauration d'un traitement par antagoniste CCR5 doit être considéré comme une possibilité.

Résistance aux antagonistes CCR5. Pour tout traitement antirétroviral, il existe un risque de résistance naturelle ou induite par le traitement. Ce risque provient du fait qu'il existe une certaine plasticité dans l'interaction entre gp120 et CCR5, ainsi que de la force variable de cette interaction.

En effet, ont été identifiées des souches R5 :

- qui grâce à des mutations au sein de la boucle V3 de la gp120 deviennent très affines (Fig. 4) pour CCR5 [10,93,94], de sorte que la gp120 devient capable d'interagir avec le CCR5 même en présence de l'antagoniste [95] ;
- ou possédant des sites de liaison inhabituels (Fig. 4) [8,9,96–98] ;
- ou étant peu inhibées par les modifications des boucles extracellulaires de CCR5 [99].

De plus, Karlsson et al. ont démontré qu'il existait au cours de l'infection par le VIH une évolution vers des souches R5 de moindre sensibilité à l'inhibition par RANTES [100]. Toutes ces souches pourraient exister naturellement [101] et émerger lors de l'administration des antagonistes CCR5 [102]. Ce qui n'est pas encore élucidé est de savoir si ces souches auront un pouvoir de réplication normal ou altéré [103,104].

Conséquences immunologiques

Effets sur les réponses immunes spécifiques. Le chevauchement des sites de liaison de la gp120 et des chimiokines sur le CCR5 est responsable du fait que les antagonistes CCR5 bloquant le VIH-1 peuvent également empêcher la liaison des ligands physiologiques du CCR5. Même si cette éventualité n'a pas de conséquences néfastes en conditions physiologiques, elle pourrait favoriser la survenue des maladies infectieuses où le corécepteur CCR5 joue un rôle important, par exemple dans le cas des infections opportunistes

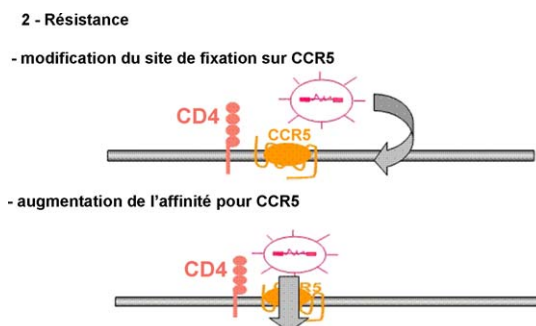


Figure 4 Différents mécanismes de résistance des souches R5. *Different mechanisms of resistance of R5 viral strains to CCR5 antagonists.*

par le *C. neoformans*, le *T. gondii* ou l'*Herpes virus*. Ces considérations avantagent par conséquent les antagonistes qui n'inhibent pas la fixation des chimiokines au CCR5.

Inversement, ces mêmes antagonistes CCR5 inhibant la fixation des chimiokines pourraient être bénéfiques dans le cadre de pathologies dues à la réponse immune antimicrobienne, ou bien dans le cadre de pathologies non infectieuses, telle l'athérosclérose chez les patients infectés par le VIH-1 dans lesquelles CCR5 joue un rôle délétère.

Effets sur l'activation immune polyclonale et l'apoptose des cellules T. Si l'on considère le rôle du récepteur CCR5 dans l'activation des cellules T, ainsi que celui de l'activation T dans la progression de l'infection par le VIH-1 [105], il est tentant de supposer que le CCR5 par l'intermédiaire de l'activation immunitaire cellulaire polyclonale pourrait être impliqué dans la destruction des cellules T. En effet, de nombreuses études plaident en faveur du rôle modulateur de CCR5 dans l'activation des cellules T et ainsi dans leur mort programmée [106,107].

Deux travaux en particulier vont dans le sens de cette hypothèse. D'une part, l'équipe d'Ahuja a démontré qu'il existait un rapport entre l'évolutivité de la maladie et la génétique des patients (génotype CCR5 et nombre des copies du gène *CCL3-L1*) indépendamment du niveau de réplication virale [108]. Par conséquent, on pourrait imaginer que l'axe formé par CCR5 et ses ligands pourrait être impliqué dans un mécanisme de destruction cellulaire ne faisant pas intervenir le virus.

D'autre part, les travaux de Pandrea et al. chez les primates concluent que les primates infectés par le virus SIV qui évoluent vers le stade SIDA ont une forte expression de CCR5 à la surface de leurs cellules T CD4+, tandis que ceux qui ne possèdent pas une forte activation immunitaire et qui ne progressent pas malgré une forte virémie, sous-expriment CCR5 [109].

De plus, l'hypothèse d'une responsabilité immunologique de CCR5 dans la destruction des cellules T CD4+ indépendamment de sa responsabilité en tant que corécepteur, pourrait expliquer le fait que dans les études cliniques récentes, les sujets infectés par le VIH-1 et traités par des antagonistes du CCR5 présentent une augmentation inhabituelle de leur nombre de cellules T CD4+ par rapport aux sujets non traités par anti-CCR5. En effet, une méta-analyse des études cliniques de phase II/III chez des patients prétraités a prouvé que cette restauration immunologique était supérieure sous anti-CCR5 [110]. Il est à souligner que, dans ces mêmes études, l'augmentation de cellules T CD4+ est indépendante de l'efficacité virologique [111], concerne également les sujets infectés par des souches R5/X4 et X4 (+30 et +56 cellules T CD4+/ μ l respectivement dans les groupes d'une ou deux prises quotidiennes de MVC des études MOTIVATE) [112,113] et s'accompagne d'une augmentation du nombre des cellules T CD8+ circulant. Des études supplémentaires sont en cours afin de justifier cette observation et prouver si elle est secondaire à un véritable effet protecteur des antagonistes CCR5 sur les cellules T CD4+ et CD8+ et non pas juste à une redistribution cellulaire ; l'étude Maraviroc Immune Recovery Study (MIRS) évaluera le rôle du MVC dans la reconstitution immunitaire des patients ayant une CV indétectable et un nombre de CD4 inférieur à 200 ou 350 cellules/ μ l respectivement après

un ou deux ans de traitement antirétroviral intensif. En France, l'étude Marimuno est une étude pilote évaluant le bénéfice immunologique d'une intensification de 24 semaines par MVC (Celsentri®) chez des patients sous traitement antirétroviral stable (≥ 24 mois) et efficace (CV < 50 copies/ml) mais avec restauration immunologique incomplète (CD4 < 350 cellules/mm³).

Enfin, si les antagonistes de CCR5 sont capables de diminuer l'activation immunitaire globale, ils pourraient également être indiqués dans le cas du syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) où cette activation peut avoir des conséquences graves.

Molécules antagonistes du CCR5 en développement clinique avancé

Seules trois molécules antagonistes du CCR5 ont fait l'objet d'essais cliniques randomisés.

Aplaviroc

Malgré une activité antirétrovirale similaire in vitro à celle du vicriviroc (VCV) et du maraviroc (MVC) [114], le laboratoire GlaxoSmithKline a interrompu tous les essais ainsi que le développement de cette molécule en 2005, devant la constatation de quatre cas de toxicité hépatique parfois fatale [115]. L'étude de phase IIb EPIC chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral et infectés par une souche R5 ou duale/mixte a rapporté une activité antirétrovirale du bras aplaviroc inférieure à celle du bras témoin lamivudine/zidovudine (chacun en association avec lopinavir/ritonavir), avec une grande variabilité interindividuelle de réponse virologique [116].

Vicriviroc (VCV)

Le VCV (anciennement dénommé SCH417690 ou SCH-D) est une petite molécule antagoniste du CCR5, à biodisponibilité orale, efficace à des concentrations nanomolaires [117]. Il est métabolisé par le cytochrome CYP3A4 et ses concentrations plasmatiques se trouvent augmentées d'un facteur

allant de 2 à 6 s'il est coadministré avec 100 mg de ritonavir, ce qui lui confère une demi-vie plasmatique de plus de 24 heures, permettant une seule prise quotidienne [118]. Les études précliniques ont objectivé des crises convulsives chez des animaux recevant des doses élevées, cependant aucun effet secondaire neurologique central n'a été observé dans les études cliniques à ce jour. La première étude randomisée prouvant l'efficacité clinique du VCV a été effectuée chez des patients ayant un tropisme R5, naïfs ou n'ayant pas reçu de traitement antirétroviral pendant au moins huit semaines [119]. Le VCV a été administré en monothérapie de 14 jours versus placebo, avec des doses de 10, 25 ou 50 mg deux fois par jour, ce qui conférait une diminution de la charge virale plasmatique d'au moins un log chez respectivement 45, 77 et 82 % des patients. La tolérance des groupes sous VCV ou placebo a été similaire.

Une étude randomisée de phase IIb chez des patients infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral a été interrompue avant la durée prévue de 48 semaines à cause des taux élevés d'échec virologique dans deux bras de VCV. Elle comparait trois posologies de VCV à une prise quotidienne (QD) (25, 50 ou 75 mg) entre elles et avec le bras témoin d'efavirenz (EFV) (les patients ont reçu le VCV ou le placebo en monothérapie pendant 14 jours, puis le VCV ou l'EFV combinés à zidovudine-lamivudine dans une association ZDV/3TC à posologie fixe) (Tableau 2) [120]. Au moment de l'arrêt de l'étude, seul le bras sous 75 mg de VCV donnait un taux d'échec virologique qui n'était pas statistiquement différent par rapport au bras témoin d'EFV.

Malgré le fait que dans cette étude le mécanisme précis d'échec virologique n'ait pas été identifié, le taux élevé d'émergence de la mutation M184 V chez tous les patients en échec virologique évoque une inhibition inadéquate de la réplication virologique par le VCV aux conditions d'administration utilisées pendant l'étude. Par ailleurs, l'absence de plateau dans la courbe dose-réponse lors de l'analyse post-hoc, ainsi que la grande variabilité de la concentration inhibitrice 50 (IC₅₀) suggèrent que des doses plus élevées de VCV sont nécessaires afin d'optimiser la suppression

Tableau 2 Résultats de l'étude IIb chez les patients naïfs. *Outcomes of the phase IIb study in treatment-naïve subjects.*

	Bras de VCV, selon dosage ^a						Bras témoin placebo/EFV
	25 mg QD	<i>p</i>	50 mg QD	<i>p</i>	75 mg QD	<i>p</i>	
	<i>n</i> = 23		<i>n</i> = 22		<i>n</i> = 23		<i>n</i> = 24
Échec virologique défini par							
CV \geq 400 copies/mL	9 (39 %)	< 0,001	2 (9 %)	NS	3 (13 %)	NS	0
CV \geq 50 copies/mL	13 (56 %)	< 0,001	9 (41 %)	0,003	4 (17 %)	NS	1 (4 %)
Risque relatif d'échec virologique (IC 95 %)	21,6 (2,8–168,9)		11,7 (1,5–92,9)		4,6 (0,5–41,4)		
	<i>n</i> = 14		<i>n</i> = 16		<i>n</i> = 16		<i>n</i> = 16
Variation médiane CD4+ à 24 semaines (cellules/mm ³)	73 \pm 141	NS	110 \pm 103	NS	158 \pm 171	NS	102 \pm 102
Diminution médiane de la CV à 24 semaines (log ₁₀ copies/mL)	2,43 \pm 0,65	0,003	2,93 \pm 0,63	NS	2,65 \pm 0,80	0,02	3,20 \pm 0,57

VCV : vicriviroc ; EFV : efavirenz ; QD : une prise quotidienne ; CV : charge virale plasmatique ; IC : intervalle de confiance ; NS : non significatif.

^a Les valeurs de *p* se réfèrent aux comparaisons des bras de VCV avec le bras témoin.

Tableau 3 Résultats ACTG 5211 à 48 semaines.
ACTG 5211 48-week results.

Dose VCV	10 mg (n = 30)	15 mg (n = 30)	Placebo (n = 28)
Variation médiane de la CV (log ₁₀ copies/ml)	-1,92 [-3,06, -0,92]	-1,44 [-2,54, -0,62]	Pas fait ^a
Taux patients < 400 copies/ml	57 %	43 %	14 %
Taux patients < 50 copies/ml	37 %	27 %	11 %
Variation médiane CD4 (cellules/μl)	+130 [+45, +183]	+96 [+27, +218]	Pas fait ^a
Échecs virologiques	8 (27 %)	10 (33 %)	24 (86 %)
Changement tropisme	4	3	3 (2 après cross over vers VCV)

VCV : vicriviroc ; CV : charge virale.

^a Seulement cinq patients sous placebo à 48 semaines.

virologique. En ce qui concerne les effets indésirables, les auteurs n'ont rapporté aucun cas de toxicité neurologique centrale ou de pathologie tumorale maligne dans les bras de VCV.

L'étude de phase IIb ACTG 5211 a évalué l'efficacité et la tolérance du VCV chez des patients prétraités, en échec virologique et ayant un virus à tropisme R5 déterminé par le test Trofile[®] [112]. Il s'agit d'un essai randomisé en double insu, qui comparait quatre bras (VCV 5, 10 ou 15 mg/j versus placebo) associés à un traitement optimisé contenant 100–800 mg de ritonavir, pendant 48 semaines (Tableau 3). Le bras de 5 mg a été arrêté précocement et augmenté à 15 mg à cause des échecs virologiques et du nombre augmenté de commutations de corécepteur. Un échec virologique a été observé chez 27 à 33 % des patients sous VCV versus 86 % des patients sous placebo, ce qui prouve une activité antirétrovirale soutenue à 48 semaines à partir de la dose de 10 mg de VCV par jour associée à un traitement optimisé. Chez 18 patients, on a observé un changement de corécepteur ; 15 de ces changements étaient sous VCV (dont huit sous 5 mg de VCV), mais seulement neuf d'entre eux se manifestaient par un échec virologique, ce qui correspond à 35 % d'échecs virologiques sous VCV. Une réanalyse des 116 échantillons disponibles par Reeves et al. à l'aide du test Trofile amélioré (ESTA ou Enhanced Sensitivity Trofile Assay) a reclassé 22 % (25/116) des souches R5 du screening en R5X4 ou X4, et 80 % (12/15) de celles d'entre elles ayant reçu du VCV ont été en échec virologique [121]. Même si cette analyse suggère de meilleurs taux de réponse si les souches ont un tropisme R5 inchangé aux visites de sélection et d'inclusion, son impact

sur la réponse virologique de 24 semaines paraît minime. Concernant les effets indésirables, huit cas de pathologie tumorale maligne ont été observés sous VCV versus deux cas sous placebo avec un lien de causalité qui a finalement été infirmé par l'étude Vicriviroc in Combination Treatment with Optimized ART Regimen (VICTOR-E1) [122].

L'étude VICTOR-E1 [118] est une étude randomisée, en double insu chez des patients prétraités avec les trois classes d'antirétroviraux, possédant au moins une résistance documentée aux inhibiteurs de protéase et aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Elle a évalué l'efficacité immunovirologique de 20 ou 30 mg de VCV par jour versus placebo, en association dans les trois bras à un traitement optimisé. La diminution de l'ARN VIH plasmatique observée sous VCV était en moyenne de 1,75 log versus 0,79 log sous placebo, indépendamment du nombre des molécules actives incluses dans le traitement optimisé (Tableau 4). Elle a également démontré la supériorité de la dose de 30 mg de VCV chez les patients avancés (charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies/ml) ou quand le traitement optimisé ne comprenait aucune ou seulement une molécule active. Une augmentation significative du nombre des cellules T CD4+ a été détectée uniquement dans le bras de 20 mg de VCV. La tolérance clinicobiologique a été comparable dans les trois bras et aucune pathologie tumorale maligne n'a été rapportée.

Deux larges études de phase III, VICTOR-E3 et VICTOR-E4, sont actuellement en cours, comparant deux bras : le VCV à 30 mg QD versus placebo, en association avec un traitement optimisé chez des patients prétraités.

Tableau 4 Résultats à 48 semaines de l'étude VICTOR-E1.
Week 48 results of the VICTOR-E1 study.

	VCV 30 mg QD + TO (n = 39)	VCV 20 mg QD + TO (n = 40)	Placebo + TO (n = 35)
Taux patients < 50 copies/ml (valeur du p versus placebo)	22 (56 %) (0,0002)	21 (52 %) (0,0004)	5 (14 %)
Augmentation CD4 (cellules/μl)	+102	+136	+63
CV initiale < 100 000 ayant < 50 copies/ml	18/27 (67 %)	19/28 (68 %)	4/25 (16 %)
CV initiale ≥ 100 000 ayant < 50 copies/ml	4/12 (33 %)	2/12 (17 %)	1/10 (10 %)
Arrêts dus à un échec virologique	5/39 (18 %)	3/40 (8 %)	14/35 (40 %)
TO avec ≥ 3 molécules actives ayant < 50 copies/ml	14/22 (64 %)	5/6 (83 %)	0/6 (0 %)
TO avec 1–2 molécules actives ayant < 50 copies/ml	2/7 (29 %)	15/26 (58 %)	5/22 (23 %)
TO avec 0 molécules actives ayant < 50 copies/ml		1/8 (12 %)	0/7 (0 %)

VCV : vicriviroc ; QD : une prise quotidienne ; TO : traitement optimisé ; CV : charge virale.

Tableau 5 Résultats poolés à 48 semaines des essais Motivate 1 et 2.
Pooled 48-week results of Motivate 1 and Motivate 2 studies.

	Essais Motivate 1 et 2 Résultats poolés à 48 semaines (n = 1049)		
	Placebo + TO (n = 209)	Maraviroc QD + TO (n = 414)	Maraviroc BID + TO (n = 426)
Diminution moyenne de la CV à partir des valeurs à l'inclusion (log ₁₀ copies/ml)	-0,78	-1,68	-1,84
Différence versus placebo (IC 97,5 %)		-0,90 (-1,17 ; -0,62)	-1,05 (-1,33 ; -0,78)
% de patients avec une CV < 50 copies/ml (p versus placebo)	17	43	46
Augmentation moyenne des taux de CD4 à partir des valeurs à l'inclusion (cellules/ml)	+61	+116	+124
Différence versus placebo (IC 95 %)		55 (36 ; 74)	63 (44 ; 82)

TO : traitement optimisé ; QD : une prise quotidienne ; BID : deux prises quotidiennes ; CV : charge virale ; IC : intervalle de confiance.

Maraviroc (UK-427, 857, Celsentri®)

Le maraviroc (MVC), développé par Pfizer, est le premier antagoniste du CCR5 ayant été commercialisé en Europe et aux États-Unis. Des expériences *in vitro* ont démontré son activité sur toutes les souches standard VIH1-R5 de différents sous-types [123]. Son mécanisme d'action passe par une liaison réversible au corécepteur CCR5 [124], à l'origine d'un changement conformationnel de ce dernier, ce qui empêche l'interaction de la gp120 avec la boucle V3. Sa demi-vie plasmatique est de 13,2 heures et la molécule est métabolisée par le cytochrome CYP3A4 et le substrat P-gp, sans pourtant induire ou inhiber les enzymes de ce cytochrome [125].

Des études de phase II chez des patients asymptomatiques ayant des souches à tropisme R5 ont été réalisées, avec administration de dix jours de MVC en monothérapie, et suivi jusqu'à j40 ; la réduction de la charge virale plasmatique était d'au moins 1,35 log à partir d'une dose journalière de 200 mg. Les données de pharmacocinétique ont suggéré que l'alimentation réduit la concentration maximale ainsi que l'aire sous la courbe [126].

L'efficacité et la bonne tolérance du MVC ont été démontrées chez des patients prétraités, en échec virologique et infectés par des souches R5, dans les études cliniques randomisées et en double insu Motivate-1 et Motivate-2 de phase IIb/III (Tableau 5) [127,128] comparant trois bras : placebo, MVC 150 mg en une ou deux prises quotidiennes (QID), chacun en addition à un traitement optimisé (randomisation selon un schéma 1 : 2 : 2). L'analyse « poolée » des résultats à 48 semaines de traitement ont montré une réponse virologique significativement supérieure aux bras avec MVC, aussi bien en termes de réduction moyenne de la charge virale plasmatique que de pourcentage des patients atteignant l'indélectabilité de l'ARN VIH-1 (Tableau 5). Cette réponse était d'autant plus prononcée que les patients avaient une charge virale de base inférieure à 100 000 copies/ml ou un chiffre de cellules T CD4+ élevé [129] ; de même, le pourcentage obtenu d'indélectabilité au seuil de 50 copies/ml était influencé par le nombre des molécules actives dans le traitement optimisé associé [125,129]. En effet :

- on observait une amélioration des résultats virologiques avec un nombre croissant des molécules actives ;

- une différence apparaissait entre les deux bras de MVC en absence de molécule active (en faveur de la double prise quotidienne) ;
- en présence d'au moins trois molécules actives le taux de succès paraissait similaire dans les trois bras.

La réponse immunologique en termes de gain de cellules T CD4+ était également significativement supérieure dans les bras de MVC (même pour les patients en échec virologique) comparativement au placebo, et chez les patients avec un tropisme R5 conservé à l'échec ; le gain en cellules T CD4+ était pourtant moindre chez les patients ayant une résistance documentée aux trois classes antirétrovirales classiques (+108 cellules/μl versus +150 cellules/μl). D'ailleurs, ces derniers étaient également plus susceptibles à l'échec virologique (45,6 % versus 37,6 %) [125]. Le profil de tolérance était comparable dans les bras avec ou sans MVC [129], notamment sans différence significative du nombre d'interruptions thérapeutiques dues aux effets secondaires, de l'hépatotoxicité chez les patients co-infectés avec le virus de l'hépatite B et C [130], ou du taux des pathologies tumorales malignes associées ou non au VIH [129]. Lors de l'analyse des sous-groupes relativement aux modifications de tropisme, on a constaté que 8 % des 1042 patients ayant un tropisme R5 à la visite de sélection avaient un tropisme DM à la visite d'inclusion [127]. Parmi les patients en échec thérapeutique avec un tropisme initial R5, 57 % avaient un tropisme X4/DM à l'échec, dont la majorité avait reçu du MVC.

Plus spécifiquement, van der Ryst et Westby [113] ont analysé les données des patients en échec virologique sous MVC. Chez ces 98 patients, 64 % avaient un virus à tropisme R5X4 ou X4 au moment de l'échec. Seuls 5 % des patients du bras placebo en échec avaient un virus X4. Les patients en échec virologique précoce étaient plus susceptibles d'avoir un virus X4, ce qui va dans le sens de la théorie du « démasquage » de virus déjà préexistants [84], tandis que les échecs virologiques avec des virus R5 (ayant probablement acquis une résistance) surviennent approximativement 30 jours plus tard. Les virus utilisant le CXCR4 obtiennent à nouveau un tropisme R5 après 16 jours en moyenne d'arrêt du MVC.

Le MVC en addition à un traitement optimisé a également été évalué chez des patients infectés par des souches

Tableau 6 Efficacité à 24 semaines du MVC chez des patients infectés avec une souche D/M du VIH-1 au moment de la visite de sélection.*Efficacy of maraviroc at 24 weeks in patients infected with dual- or mixed-tropic human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) at screening.*

	Bras thérapeutique		
	Placebo (n = 58)	Maraviroc QD (n = 57)	Maraviroc BID (n = 52)
Variation moyenne de la CV à partir des valeurs à l'inclusion (\log_{10} copies/ml)	-0,97	-0,91 (p = 0,83)	-1,20 (p = 0,38)
CV plasmatique < 50 copies/ml (% des patients)	16	21	27
Variation moyenne des cellules T CD4+/ μ l			
Sur le total des 167 patients	+36	+60 (p = 0,06)	+62 (p = 0,04)
Chez les patients interrompant l'étude pour échec thérapeutique	4 (n = 23)	38 (n = 33)	25 (n = 21)

QD : une prise quotidienne ; BID : deux prises quotidiennes ; CV : charge virale ; MVC : maraviroc.

de VIH-1 à tropisme non R5 (X4, dual-mixte R5/X4 ou impossible à déterminer) évalué par le test Trofile[®] standard. Cet essai randomisé, en double insu, de phase IIb (Pfizer A400-1029), a été conduit sur 24 semaines (mais suivi des patients jusqu'à 48 semaines) et comportait trois bras : traitement optimisé (TO) + MVC 300 mg QD ; TO + MVC 300 mg BID ; TO + placebo, chez des patients prétraités et/ou infectés par des virus avec résistances multiples (≥ 2), étant en échec immunovirologique (CV moyenne $> 5 \log_{10}$ copies/mL, taux médian des cellules T CD4+ $< 50/\text{mm}^3$) [131]. L'analyse initiale à 24 semaines, présentée dans le Tableau 6, évoquait une efficacité virologique similaire dans les trois bras. Cependant, une analyse optimisée de la diminution de la CV sous MVC + TO en fonction de la proportion de virus X4 évoquait que certains virus classés D/M par le test Trofile[®] standard correspondant à un taux de souches X4 inférieur à 10 % en séquençage à haut débit, pourraient répondre au MVC [132]. Concernant la réponse immunologique, alors que l'augmentation moyenne du taux des cellules T CD4+ dans les deux bras de MVC semblait supérieure à celle observée avec le placebo, cela n'était en fait significatif que dans le bras de MVC à double prise quotidienne. Enfin, même si la majorité des patients en échec thérapeutique sous MVC présentaient un tropisme X4, il est à noter que le gain en cellules T CD4+ chez les patients en échec était similaire dans les trois bras et indépendant du tropisme au moment de l'échec. Enfin, le profil de tolérance a été comparable dans les trois bras thérapeutiques, notamment en ce qui concerne les pathologies tumorales malignes et l'hépatotoxicité ; aucun cas de lymphome n'a été rapporté durant l'étude. Malgré ses limites (plus de 50 % des patients sous MVC ont abandonné l'étude avant le terme prévu de 24 semaines et absence de stratification selon l'administration ou non de l'enfuvirtide), l'intérêt de cette étude consiste au fait qu'elle ne retrouve pas d'effet néfaste en l'utilisation d'un régime antirétroviral contenant du MVC chez des patients infectés par des souches non sensibles.

Une dernière étude randomisée, de phase III et analysée en intention de traiter est l'étude MERIT [133], qui a évalué le rôle du MVC (300 mg une ou deux fois par jour) versus l'EFV, chacun en association avec le combivir (CBV), chez 721 patients naïfs porteurs de souches de tropisme R5. À 48 semaines, et après réanalyse à l'aide du test phénoty-

pique Enhanced Sensitivity Trofile[®] Assay (ESTA) qui a reclassé 15 % des souches R5 de la visite d'inclusion (tropisme effectué à l'aide de l'essai Trofile[®] standard) en souches R5/X4, il a été démontré la non-infériorité du MVC par rapport à l'EFV, avec un niveau de non-infériorité prédéfini à 10 % [134]. En effet, la proportion des patients dont la CV était indétectable au seuil de 400 copies/ml était de 73,3 % dans le bras MVC versus 72,3 % dans le bras EFV (différence de 0,6 avec la limite inférieure de l'IC 97,5 % $-6,4$, mais pourtant avec un intérêt purement descriptif sachant qu'il ne s'agit pas de l'analyse primaire), tandis qu'au seuil de 50 copies/ml, les taux étaient de 68,5 % et de 68,3 % respectivement (différence de $-0,2$ avec limite de l'IC à $-7,4$). La restauration immunologique était meilleure dans le bras MVC comparativement au bras EFV (respectivement +174 cellules/ mm^3 versus +144 cellules/ mm^3 , différence de 30 avec IC 95 % [10,51]) [135]. Enfin, plus de patients dans le bras MVC ont arrêté le traitement à cause d'un manque d'efficacité (9,3 % versus 4 %), tandis que plus de patients du bras EFV ont présenté des pathologies malignes ou ont arrêté le traitement à cause d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (14,2 % versus 4,2 %).

Alternatives des antagonistes CCR5

Diverses études sont en cours concernant le développement d'approches qui visent à diminuer la fonctionnalité de CCR5 en tant que corécepteur du VIH.

En ce qui concerne les approches extracellulaires, les travaux actuels portent essentiellement sur :

- l'utilisation d'anticorps anti-CCR5 (PRO140, HGS 004, HGS 101) [111, 136, 137] ou d'autres petites molécules inhibant CCR5 (INCB009471, TAK-779 ou 652) [138, 139] ;
- la recherche de situations biologiques ou médicamenteuses pouvant induire l'augmentation plasmatique des chimiokines liant CCR5 (dans la mesure où ces dernières soit induisent l'internalisation des molécules CCR5, soit sont en compétition avec les virions pour la liaison au CCR5) [140] ;
- la recherche d'autres RCPG qui pourraient interagir avec CCR5 (hétérodimérisation, internalisation et/ou hétérodésensibilisation) entraînant ainsi une interférence avec la fixation de la particule virale sur le CCR5 [141].

Tableau 7 Résultats virologiques du PRO140 selon différents schémas thérapeutiques versus placebo.
Virologic outcomes of three different doses of PRO140 comparatively to placebo.

	Placebo	162 mg (j1, j8, j15)	324 mg (j1, j15)	324 mg (j1, j8, j15)
Médiane de la réduction maximale de la CV (log ₁₀)	-0,17	-1,06	-1,16	-1,74
Médiane Δ à j22 (log ₁₀)	+0,21	-0,75	-1,20	-1,51

En particulier, l'anticorps PRO140 (anticorps inhibant l'attachement du VIH sans inhiber les fonctions naturelles du CCR5) a été évalué lors d'une étude randomisée, en double insu versus placebo, chez des patients prétraités, en interruption thérapeutique depuis 12 semaines, ayant plus de 300 cellules T CD4⁺/mm³ et porteurs de souches virales de tropisme R5 [142]. Quarante-quatre patients ont ainsi été randomisés en quatre bras (monothérapie de PRO140 à trois posologies différentes en sous-cutané versus placebo) dont l'évolution virologique est représentée ci-dessous (Tableau 7). La tolérance semblait satisfaisante, y compris cutanée aux points d'injection.

D'un point de vue intracellulaire :

- des molécules inhibant l'expression du gène *CCR5* (rapamycine, prostaglandine E2, statines, thalidomide ou anti-oxydants) sont en cours d'étude [143–147] ;
- le transfert de gènes interférant avec l'expression de *CCR5* (plasmide codant pour l'anticorps intracellulaire ST6, vecteur lentiviral exprimant des micro ARN anti-*CCR5*) semble prometteur in vitro mais d'application in vivo encore problématique [148, 149].

Conclusion

L'utilisation de *CCR5* en tant que nouvelle cible de la thérapie antirétrovirale semble prometteuse. Les antagonistes de *CCR5* bloquent le cycle de réplication du VIH-1 à un stade très précoce. L'efficacité virologique et la bonne tolérance des anti-*CCR5* sont confirmées par toutes les études cliniques récentes, qui ne démontrent par ailleurs pas d'effets toxiques ou de résistance croisée avec les autres classes thérapeutiques. Cependant, plusieurs points restent encore à éclaircir comme la tolérance à long terme, le risque d'induction de la commutation R5-X4, le risque de diminuer certaines réponses immunitaires spécifiques, l'impact clinique d'un tropisme éventuellement discordant entre le plasma et les autres compartiments de l'organisme, ainsi que les interactions potentielles avec les autres antirétroviraux. Leur profil conférant une restauration immunologique supérieure suscite l'évaluation des antagonistes *CCR5* chez les patients en immunodépression sévère ou ayant une réponse immunovirologique dissociée. En dehors de leur rôle en pathologie infectieuse, les antagonistes *CCR5* pourraient avoir des indications d'utilisation dans les pathologies où le récepteur *CCR5* est impliqué, comme le rejet des greffes et les maladies auto-immunes.

Conflit d'intérêts

Katerina Christina Psomas : interventions ponctuelles : activités de conseil pour Pfizer ;

Pierre Corbeau : interventions ponctuelles : activités de conseil pour Pfizer, BMS et GSK ;

Jacques Reynes (dans les cinq dernières années) :

- consultant ou membre d'un conseil scientifique ou intervenant dans un symposium ou investigateur principal d'un essai thérapeutique d'un laboratoire pharmaceutique : Abbott, Astellas, Boehringer-Ingelheim, BMS, GSK, Gilead, MSD, Pfizer, Roche, Schering-Plough, Tibotec,
- parts sociales ou actions dans un laboratoire pharmaceutique : aucune.

Références

- [1] Alkhatib G, et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996;272(5270):1955–8.
- [2] Choe H, et al. The beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* 1996;85(7):1135–48.
- [3] Deng H, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996;381(6584):661–6.
- [4] Doranz BJ, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996;85(7):1149–58.
- [5] Dragic T, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996;381(6584):667–73.
- [6] Feng Y, et al. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996;272(5263):872–7.
- [7] Samson M, et al. Molecular cloning and functional expression of a new human CC-chemokine receptor gene. *Biochemistry* 1996;35(11):3362–7.
- [8] Rabut GE, et al. Alanine substitutions of polar and nonpolar residues in the amino-terminal domain of CCR5 differently impair entry of macrophage- and dualtropic isolates of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1998;72(4):3464–8.
- [9] Thompson DA, Cormier EG, Dragic T. CCR5 and CXCR4 usage by non-clade B human immunodeficiency virus type 1 primary isolates. *J Virol* 2002;76(6):3059–64.
- [10] Kuhmann SE, et al. Cooperation of multiple CCR5 coreceptors is required for infections by human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 2000;74(15):7005–15.
- [11] Dean M, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CCR5* structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* 1996;273(5283):1856–62.
- [12] Liu R, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996;86(3):367–77.
- [13] Michael NL, Moore JP. HIV-1 entry inhibitors: evading the issue. *Nat Med* 1999;5(7):740–2.

- [14] Brumme ZL, et al. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naive individuals. *J Infect Dis* 2005;192(3):466–74.
- [15] Richman DD, Bozzette SA. The impact of the syncytium-inducing phenotype of human immunodeficiency virus on disease progression. *J Infect Dis* 1994;169(5):968–74.
- [16] Waters L, et al. The impact of HIV tropism on decreases in CD4 cell count, clinical progression, and subsequent response to a first antiretroviral therapy regimen. *Clin Infect Dis* 2008;46(10):1617–23.
- [17] Weiser B, et al. HIV-1 coreceptor usage and CXCR4-specific viral load predict clinical disease progression during combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22(4):469–79.
- [18] Bou-Habib DC, et al. Cryptic nature of envelope V3 region epitopes protects primary monocytotropic human immunodeficiency virus type 1 from antibody neutralization. *J Virol* 1994;68(9):6006–13.
- [19] Harouse JM, et al. CD8+ T cell-mediated CXC chemokine receptor 4-simian/human immunodeficiency virus suppression in dually infected rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(19):10977–82.
- [20] Xiao X, et al. Constitutive cell surface association between CD4 and CCR5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(13):7496–501.
- [21] Doranz BJ, Baik SS, Doms RW. Use of a gp120 binding assay to dissect the requirements and kinetics of human immunodeficiency virus fusion events. *J Virol* 1999;73(12):10346–58.
- [22] Glushakova S, et al. Infection of human tonsil histocultures: a model for HIV pathogenesis. *Nat Med* 1995;1(12):1320–2.
- [23] Bleul CC, et al. The HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 are differentially expressed and regulated on human T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(5):1925–30.
- [24] Lee B, et al. Quantification of CD4, CCR5, and CXCR4 levels on lymphocyte subsets, dendritic cells, and differentially conditioned monocyte-derived macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(9):5215–20.
- [25] Rottman JB, et al. Cellular localization of the chemokine receptor CCR5. Correlation to cellular targets of HIV-1 infection. *Am J Pathol* 1997;151(5):1341–51.
- [26] Reynes J, et al. CD4+ T cell surface CCR5 density as a determining factor of virus load in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2000;181(3):927–32.
- [27] Martin MP, et al. Genetic acceleration of AIDS progression by a promoter variant of CCR5. *Science* 1998;282(5395):1907–11.
- [28] McDermott DH, et al. CCR5 promoter polymorphism and HIV-1 disease progression, Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Lancet* 1998;352(9131):866–70.
- [29] Mummidi S, et al. Genealogy of the CCR5 locus and chemokine system gene variants associated with altered rates of HIV-1 disease progression. *Nat Med* 1998;4(7):786–93.
- [30] Lin YL, et al. The chemokine CCL5 regulates the in vivo cell surface expression of its receptor, CCR5. *AIDS* 2008;22(3):430–2.
- [31] Signoret N, et al. Endocytosis and recycling of the HIV coreceptor CCR5. *J Cell Biol* 2000;151(6):1281–94.
- [32] Kinter A, et al. Chemokines, cytokines and HIV: a complex network of interactions that influence HIV pathogenesis. *Immunol Rev* 2000;177:88–98.
- [33] Ebert LM, McColl SR. Up-regulation of CCR5 and CCR6 on distinct subpopulations of antigen-activated CD4+ T lymphocytes. *J Immunol* 2002;168(1):65–72.
- [34] Carroll RG, et al. Differential regulation of HIV-1 fusion cofactor expression by CD28 costimulation of CD4+ T cells. *Science* 1997;276(5310):273–6.
- [35] Vassiliadou N, Tucker L, Anderson DJ. Progesterone-induced inhibition of chemokine receptor expression on peripheral blood mononuclear cells correlates with reduced HIV-1 infectability in vitro. *J Immunol* 1999;162(12):7510–8.
- [36] Lillard Jr JW, et al. RANTES potentiates antigen-specific mucosal immune responses. *J Immunol* 2001;166(1):162–9.
- [37] Loetscher P, et al. CCR5 is characteristic of Th1 lymphocytes. *Nature* 1998;391(6665):344–5.
- [38] Mettimano M, et al. CCR5 and CCR2 gene polymorphisms in hypertensive patients. *Br J Biomed Sci* 2003;60(1):19–21.
- [39] Nguyen GT, et al. Phenotypic expressions of CCR5-delta32/delta32 homozygosity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22(1):75–82.
- [40] Zhou Y, et al. Impaired macrophage function and enhanced T cell-dependent immune response in mice lacking CCR5, the mouse homologue of the major HIV-1 coreceptor. *J Immunol* 1998;160(8):4018–25.
- [41] Huffnagle GB, et al. Cutting edge: Role of C-C chemokine receptor 5 in organ-specific and innate immunity to *Cryptococcus neoformans*. *J Immunol* 1999;163(9):4642–6.
- [42] Luangsay S, et al. CCR5 mediates specific migration of *Toxoplasma gondii*-primed CD8 lymphocytes to inflammatory intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2003;125(2):491–500.
- [43] Dawson TC, et al. Contrasting effects of CCR5 and CCR2 deficiency in the pulmonary inflammatory response to influenza A virus. *Am J Pathol* 2000;156(6):1951–9.
- [44] Thapa M, Kuziel WA, Carr DJ. Susceptibility of CCR5-deficient mice to genital herpes simplex virus type 2 is linked to NK cell mobilization. *J Virol* 2007;81(8):3704–13.
- [45] Machado FS, et al. CCR5 plays a critical role in the development of myocarditis and host protection in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *J Infect Dis* 2005;191(4):627–36.
- [46] Barr EL, et al. Host inflammatory response and development of complications of Chlamydia trachomatis genital infection in CCR5-deficient mice and subfertile women with the CCR5delta32 gene deletion. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38(4):244–54.
- [47] Hull J, et al. Variants of the chemokine receptor CCR5 are associated with severe bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 2003;188(6):904–7.
- [48] Glass WG, et al. CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection. *J Exp Med* 2006;203(1):35–40.
- [49] Kindberg E, et al. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J Infect Dis* 2008;197(2):266–9.
- [50] Woitas RP, et al. Frequency of the HIV-protective CC chemokine receptor 5-Delta32/Delta32 genotype is increased in hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122(7):1721–8.
- [51] Ahlenstiel G, et al. Effects of the CCR5-Delta32 mutation on antiviral treatment in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003;39(2):245–52.
- [52] Klein RS. Discussion on frequency of the HIV-protective CC chemokine receptor 5-Delta 32/Delta 32 genotype is increased in hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124(5):1558 [author reply 1560–1].
- [53] Mangia A, et al. HCV chronic infection and CCR5-delta32/delta32. *Gastroenterology* 2003;124(3):868–9 [author reply 869–70].
- [54] Poljak M, et al. Frequency of the 32-base pair deletion in the chemokine receptor CCR5 gene is not increased in hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2003;124(5):1558–60 [author reply 1560–1].
- [55] Promrat K, et al. Associations of chemokine system polymorphisms with clinical outcomes and treatment responses of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124(2):352–60.
- [56] Zhang M, Goedert JJ, O'Brien TR. High frequency of CCR5-delta32 homozygosity in HCV-infected, HIV-1-uninfected hemophiliacs results from resistance to HIV-1. *Gastroenterology* 2003;124(3):867–8.
- [57] Belnoue E, et al. CCR5 deficiency decreases susceptibility to experimental cerebral malaria. *Blood* 2003;101(11):4253–9.

- [58] Glass WG, et al. Reduced macrophage infiltration and demyelination in mice lacking the chemokine receptor CCR5 following infection with a neurotropic coronavirus. *Virology* 2001;288(1):8–17.
- [59] Cooke SP, et al. The delta32 deletion of CCR5 receptor in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(6):1135–6.
- [60] Gomez-Reino JJ, et al. Association of rheumatoid arthritis with a functional chemokine receptor, CCR5. *Arthritis Rheum* 1999;42(5):989–92.
- [61] Zapico I, et al. CCR5 (chemokine receptor-5) DNA-polymorphism influences the severity of rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 2000;1(4):288–9.
- [62] Garred P, et al. CC chemokine receptor 5 polymorphism in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25(8):1462–5.
- [63] Quinones MP, et al. CC chemokine receptor 5 influences late-stage atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007;195(1):e92–103.
- [64] Zerneck A, et al. Deficiency in CCR5 but not CCR1 protects against neointima formation in atherosclerosis-prone mice: involvement of IL-10. *Blood* 2006;107(11):4240–3.
- [65] Veillard NR, et al. Antagonism of RANTES receptors reduces atherosclerotic plaque formation in mice. *Circ Res* 2004;94(2):253–61.
- [66] Fischereder M, et al. CC chemokine receptor 5 and renal transplant survival. *Lancet* 2001;357(9270):1758–61.
- [67] Abdi R, et al. Chemokine receptor polymorphism and risk of acute rejection in human renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(3):754–8.
- [68] Hall IP, et al. Association of CCR5 delta32 with reduced risk of asthma. *Lancet* 1999;354(9186):1264–5.
- [69] Mitchell TJ, et al. Delta 32 deletion of CCR5 gene and association with asthma or atopy. *Lancet* 2000;356(9240):1491–2.
- [70] Nagy A, et al. No association between asthma or allergy and the CCR5Delta 32 mutation. *Arch Dis Child* 2002;86(6):426.
- [71] Sandford AJ, et al. The role of the C-C chemokine receptor-5 Delta32 polymorphism in asthma and in the production of regulated on activation, normal T cells expressed and secreted. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1):69–73.
- [72] Lentzsch S, et al. Macrophage inflammatory protein 1-alpha (MIP-1 alpha) triggers migration and signaling cascades mediating survival and proliferation in multiple myeloma (MM) cells. *Blood* 2003;101(9):3568–73.
- [73] Karnoub AE, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007;449(7162):557–63.
- [74] Lavergne E, et al. Intratumoral CC chemokine ligand 5 overexpression delays tumor growth and increases tumor cell infiltration. *J Immunol* 2004;173(6):3755–62.
- [75] Mañes S, et al. CCR5 expression influences the progression of human breast cancer in a p53-dependent manner. *J Exp Med* 2003;198(9):1381–9.
- [76] Lelievre JD, et al. The density of coreceptors at the surface of CD4+ T cells contributes to the extent of human immunodeficiency virus type 1 viral replication-mediated T cell death. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20(11):1230–43.
- [77] Madani N, et al. Inhibition of human immunodeficiency virus envelope glycoprotein-mediated single cell lysis by low-molecular-weight antagonists of viral entry. *J Virol* 2007;81(2):532–8.
- [78] Tremblay CL, et al. Anti-human immunodeficiency virus interactions of SCH-C (SCH 351125), a CCR5 antagonist, with other antiretroviral agents in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(5):1336–9.
- [79] Gervais A, et al. Response to treatment and disease progression linked to CD4+ T cell surface CC chemokine receptor 5 density in human immunodeficiency virus type 1 vertical infection. *J Infect Dis* 2002;185(8):1055–61.
- [80] Vincent T, et al. The immunological response to highly active antiretroviral therapy is linked to CD4+ T-cell surface CCR5 density. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(3):377–8.
- [81] Reeves JD, et al. Sensitivity of HIV-1 to entry inhibitors correlates with envelope/coreceptor affinity, receptor density, and fusion kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(25):16249–54.
- [82] Heredia A, et al. CCR5 density levels on primary CD4 T cells impact the replication and Enfuvirtide susceptibility of R5 HIV-1. *AIDS* 2007;21(10):1317–22.
- [83] Agrawal L, et al. Role for CCR5Delta32 protein in resistance to R5, R5X4, and X4 human immunodeficiency virus type 1 in primary CD4+ cells. *J Virol* 2004;78(5):2277–87.
- [84] Lewis M, Simpson P, Franssen S, et al. CXCR4-using virus detected in patients receiving maraviroc in the phase III studies MOTIVATE 1 and 2 originates from a preexisting minority of CXCR4-using virus. In: XVI HIV Drug Resistance Workshop; 2000.p. 56.
- [85] de Roda Husman AM, et al. Association between CCR5 genotype and the clinical course of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;127(10):882–90.
- [86] D'Aquila RT, et al. CCR5/delta(ccr5) heterozygosity: a selective pressure for the syncytium-inducing human immunodeficiency virus type 1 phenotype, NIAID AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Virology Team. *J Infect Dis* 1998;177(6):1549–53.
- [87] Zhang L, et al. Chemokine coreceptor usage by diverse primary isolates of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1998;72(11):9307–12.
- [88] Aarons EJ, et al. Adaptation to blockade of human immunodeficiency virus type 1 entry imposed by the anti-CCR5 monoclonal antibody 2D7. *Virology* 2001;287(2):382–90.
- [89] Maeda Y, et al. Involvement of both the V2 and V3 regions of the CCR5-tropic human immunodeficiency virus type 1 envelope in reduced sensitivity to macrophage inflammatory protein 1 alpha. *J Virol* 2000;74(4):1787–93.
- [90] Trkola A, et al. HIV-1 escape from a small molecule, CCR5-specific entry inhibitor does not involve CXCR4 use. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(1):395–400.
- [91] Mosier DE, et al. Highly potent RANTES analogues either prevent CCR5-using human immunodeficiency virus type 1 infection in vivo or rapidly select for CXCR4-using variants. *J Virol* 1999;73(5):3544–50.
- [92] Wolinsky SM, et al. Effect of a CCR5 inhibitor on viral loads in macaques dual-infected with R5 and X4 primate immunodeficiency viruses. *Virology* 2004;328(1):19–29.
- [93] Boyd MT, et al. A single amino acid substitution in the V1 loop of human immunodeficiency virus type 1 gp120 alters cellular tropism. *J Virol* 1993;67(6):3649–52.
- [94] Dejucq N, Simmons G, Clapham PR. Expanded tropism of primary human immunodeficiency virus type 1 R5 strains to CD4(+) T-cell lines determined by the capacity to exploit low concentrations of CCR5. *J Virol* 1999;73(9):7842–7.
- [95] Lewis M, Mori J, Simpson P. Changes in V3 loop sequence associated with failure of maraviroc treatment in patients enrolled in the MOTIVATE 1 and 2 trials. In: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008.p. 871.
- [96] Bieniasz PD, et al. HIV-1-induced cell fusion is mediated by multiple regions within both the viral envelope and the CCR5 co-receptor. *EMBO J* 1997;16(10):2599–609.
- [97] Edinger AL, et al. Differential utilization of CCR5 by macrophage and T cell tropic simian immunodeficiency virus strains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(8):4005–10.
- [98] Rucker J, et al. Regions in beta-chemokine receptors CCR5 and CCR2b that determine HIV-1 cofactor specificity. *Cell* 1996;87(3):437–46.
- [99] Agrawal L, et al. Specific inhibition of HIV-1 coreceptor activity by synthetic peptides corresponding to the predicted extracellular loops of CCR5. *Blood* 2004;103(4):1211–7.

- [100] Karlsson I, et al. Coevolution of RANTES sensitivity and mode of CCR5 receptor use by human immunodeficiency virus type 1 of the R5 phenotype. *J Virol* 2004;78(21):11807–15.
- [101] Soulie C, et al. Primary genotypic resistance of HIV-1 to CCR5 antagonists in CCR5 antagonist treatment-naive patients. *AIDS* 2008;22(16):2212–4.
- [102] Tsibris AM, et al. In vivo emergence of vicriviroc resistance in a human immunodeficiency virus type 1 subtype C-infected subject. *J Virol* 2008;82(16):8210–4.
- [103] Anastassopoulou CG, et al. Escape of HIV-1 from a small molecule CCR5 inhibitor is not associated with a fitness loss. *PLoS Pathog* 2007;3(6):pe79.
- [104] Riley J, Huang W, Wojcik L, et al. HIV resistance to CCR5 antagonists requires multiple mutations and is associated with reduced replication capacity. In: 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2004. H-192.
- [105] Giorgi JV, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis* 1999;179(4):859–70.
- [106] Cartier L, et al. Chemokine-induced cell death in CCR5-expressing neuroblastoma cells. *J Neuroimmunol* 2003;145(1–2):27–39.
- [107] Murooka TT, et al. CCL5-CCR5-mediated apoptosis in T cells: requirement for glycosaminoglycan binding and CCL5 aggregation. *J Biol Chem* 2006;281(35):25184–9.
- [108] Dolan MJ, et al. CCL3L1 and CCR5 influence cell-mediated immunity and affect HIV-AIDS pathogenesis via viral entry-independent mechanisms. *Nat Immunol* 2007;8(12):1324–36.
- [109] Pandrea I, et al. Paucity of CD4+CCR5+ T cells is a typical feature of natural SIV hosts. *Blood* 2007;109(3):1069–76.
- [110] Wilkin T, Ribaudo H, Gulick R. The relationship of CCR5 inhibitors to CD4 cell count changes: a meta-analysis of recent clinical trials in treatment-experienced subjects. In: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008.p. 8000.
- [111] Lalezari J, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of HGS004, a novel fully human IgG4 monoclonal antibody against CCR5, in HIV-1-infected patients. *J Infect Dis* 2008;197(5):721–7.
- [112] Gulick RM, et al. 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):304–12.
- [113] 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. In: 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2007. H-715.
- [114] Lalezari J, et al. Antiviral activity and safety of 873140, a novel CCR5 antagonist, during short-term monotherapy in HIV-infected adults. *AIDS* 2005;19(14):1443–8.
- [115] Crabb C. GlaxoSmithKline ends aplaviroc trials. *AIDS* 2006;20(5):641.
- [116] Yeni P, et al. Antiviral activity and safety of aplaviroc, a CCR5 antagonist, in combination with lopinavir/ritonavir in HIV-infected, therapy-naive patients: results of the EPIC study (CCR100136). *HIV Med* 2009;10(2):116–24.
- [117] Strizki JM, et al. Discovery and characterization of vicriviroc (SCH 417690), a CCR5 antagonist with potent activity against human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(12):4911–9.
- [118] Zingman B, Suleiman J, DeJesus E, et al. Vicriviroc, a next generation CCR5 antagonist, exhibits potent, sustained suppression of viral replication in treatment experienced adults: VICTOR-E1 48-week results. In: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008. 39LB.
- [119] Schurmann D, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics and safety of vicriviroc, an oral CCR5 antagonist, during 14-day monotherapy in HIV-infected adults. *AIDS* 2007;21(10):1293–9.
- [120] Landovitz RJ, et al. Phase II study of vicriviroc versus efavirenz (both with zidovudine/lamivudine) in treatment-naive subjects with HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2008;198(8):1113–22.
- [121] Su Z, Reeves JD, Krambrink A, et al. Response to vicriviroc in HIV-infected treatment-experienced subjects using an enhanced Trofile HIV co-receptor tropism assay: reanalysis of ACTG5211 results. In: 48th Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2008. H-895.
- [122] Reeves J, Han D, Wilkin T, et al. An enhanced version of the trofile HIV coreceptor tropism assay predicts emergence of CXCR4 use in ACTG5211 vicriviroc trial samples. In: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008.p. 869.
- [123] Dorr P, et al. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(11):4721–32.
- [124] Carter NJ, Keating GM, Maraviroc. *Drugs* 2007;67(15):2277–88 [discussion 2289–90].
- [125] Nelson M, Fisher M, Gonzalez-Garcia J, et al. Impact of baseline antiretroviral resistance status on efficacy outcomes among patients receiving maraviroc (MVC) plus an optimized background therapy (OBT) versus placebo (PBO) plus OBT in the MOTIVATE 1 and 2 trials. In: XVII International AIDS Conference; 2008. TUPE0119.
- [126] Fatkenheuer G, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat Med* 2005;11(11):1170–2.
- [127] Fatkenheuer G, et al. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359(14):1442–55.
- [128] Gulick RM, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359(14):1429–41.
- [129] Hardy D, Reynes J, Konourina I, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-week combined analysis of the MOTIVATE studies. In: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008.p. 792.
- [130] Hoepelman IM, Ayoub A, Heera J. The incidence of severe liver enzyme abnormalities and hepatic adverse events in the Maraviroc Clinical Development Programme. In: 11th European AIDS Conference/EACS; 2007.p. 9/1.
- [131] Saag M, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of maraviroc in treatment-experienced patients infected with non-R5 HIV-1. *J Infect Dis* 2009;199(11):1638–47.
- [132] Swenson L, Dong W, Mo T, et al. 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. In: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009.p. 680.
- [133] Saag M, Iye P, Heera J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir (Zidovudine/Lamivudine), for the treatment of antiretroviral-naive subjects infected with R5 HIV 1: week 48 results of the MERIT study. In: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2007. WESS104.
- [134] Saag M, Heera J, Goodrich J, et al. Reanalysis of the MERIT study with the enhanced trofile assay (MERIT-ES). In: 48th

- Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2008. H-1232a.
- [135] Lazzarin A, Bategay M, Cooper DA, et al. CD4+ Cell restoration at 48 weeks in the Maraviroc (MVC) treatment-naive (TN) MERIT trial. In: 48th Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 2008.
- [136] Bouhlal H, et al. Antibodies to C-C chemokine receptor 5 in normal human IgG block infection of macrophages and lymphocytes with primary R5-tropic strains of HIV-1. *J Immunol* 2001;166(12):7606–11.
- [137] Lopalco L, et al. CCR5-reactive antibodies in seronegative partners of HIV-seropositive individuals down-modulate surface CCR5 in vivo and neutralize the infectivity of R5 strains of HIV-1 In vitro. *J Immunol* 2000;164(6):3426–33.
- [138] Cohen C, DeJesus E, Mills A, et al. Potent antiretroviral activity of once-daily CCR5 antagonist INCB009471 over 14 days monotherapy. In: XV International AIDS Conference; 2007. TUAB106.
- [139] Baba M, et al. TAK-652 inhibits CCR5-mediated human immunodeficiency virus type 1 infection in vitro and has favorable pharmacokinetics in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(11):4584–91.
- [140] Heredia A, et al. Induction of G1 cycle arrest in T lymphocytes results in increased extracellular levels of beta-chemokines: a strategy to inhibit R5 HIV-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(7):4179–84.
- [141] Rodriguez-Frade JM, et al. Blocking HIV-1 infection via CCR5 and CXCR4 receptors by acting in trans on the CCR2 chemokine receptor. *EMBO J* 2004;23(1):66–76.
- [142] Thompson M, Lalezari J, Saag M, et al. Weekly and biweekly subcutaneous PRO 140 demonstrates potent, sustained antiviral activity. In: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009.p. 571a.
- [143] Heredia A, et al. Rapamycin causes down-regulation of CCR5 and accumulation of anti-HIV beta-chemokines: an approach to suppress R5 strains of HIV-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(18):10411–6.
- [144] Juffermans NP, et al. Thalidomide suppresses Up-regulation of human immunodeficiency virus coreceptors CXCR4 and CCR5 on CD4+ T cells in humans. *J Infect Dis* 2000;181(5):1813–6.
- [145] Nabatov AA, et al. Statins disrupt CCR5 and RANTES expression levels in CD4+ T lymphocytes in vitro and preferentially decrease infection of R5 versus X4 HIV-1. *PLoS ONE* 2007;2(5):e470.
- [146] Sacconi A, et al. Redox regulation of chemokine receptor expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(6):2761–6.
- [147] Thivierge M, et al. Prostaglandin E2 induces resistance to human immunodeficiency virus-1 infection in monocyte-derived macrophages: downregulation of CCR5 expression by cyclic adenosine monophosphate. *Blood* 1998;92(1):40–5.
- [148] Qin XF, et al. Inhibiting HIV-1 infection in human T cells by lentiviral-mediated delivery of small interfering RNA against CCR5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(1):183–8.
- [149] Steinberger P, et al. Functional deletion of the CCR5 receptor by intracellular immunization produces cells that are refractory to CCR5-dependent HIV-1 infection and cell fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(2):805–10.