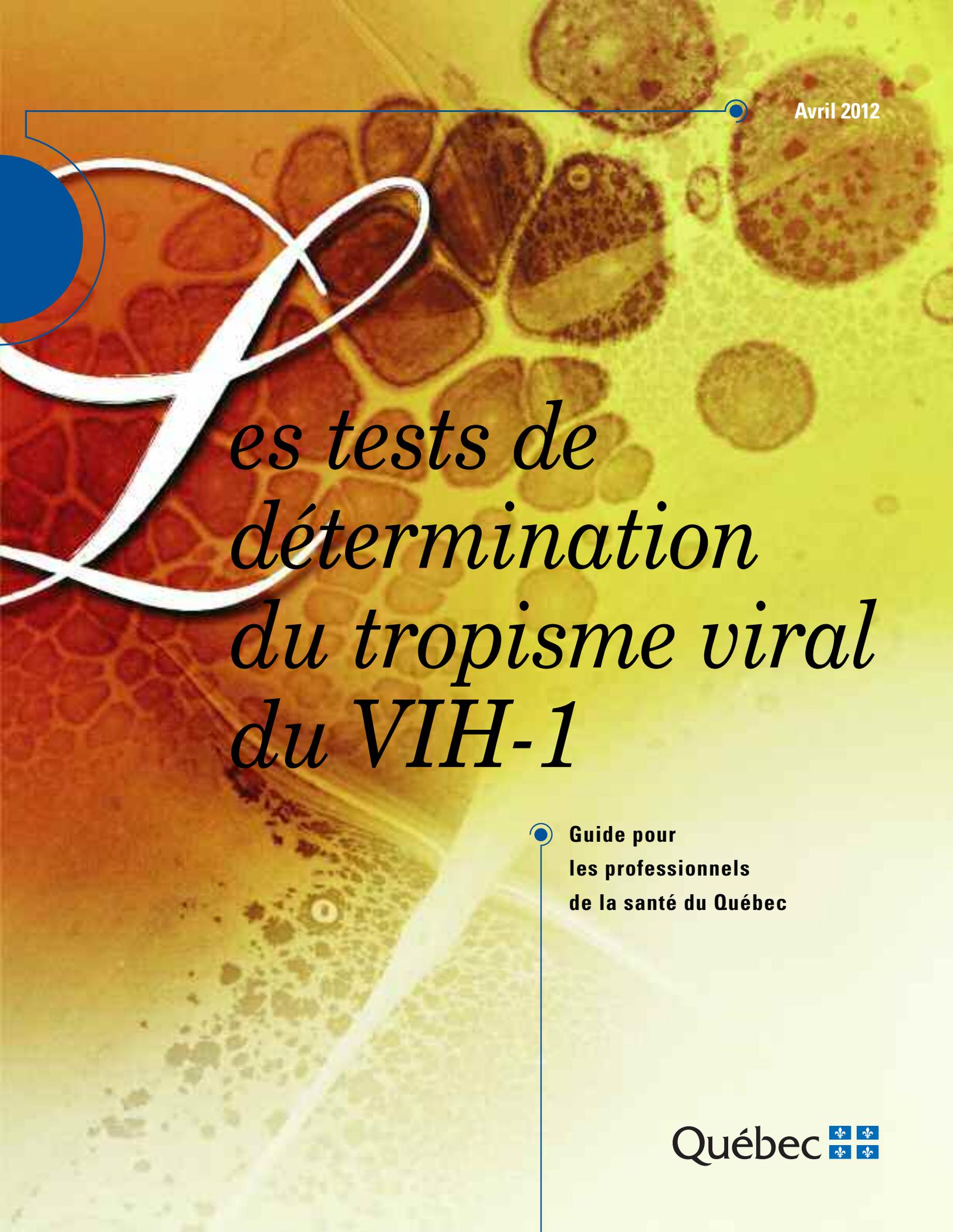


Avril 2012



# *Les tests de détermination du tropisme viral du VIH-1*

Guide pour  
les professionnels  
de la santé du Québec

Québec 

Édition :

La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

Le présent document s'adresse spécifiquement aux intervenants du réseau québécois de la santé et des services sociaux et n'est accessible qu'en version électronique à l'adresse :

**<http://intranetreseau.rtss.qc.ca> ou [www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca) section **Documentation**, rubrique **Publications****

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISBN : 978-2-550-64766-9 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion du présent document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction partielle ou complète du document à des fins personnelles et non commerciales est permise, uniquement sur le territoire du Québec et à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2012

## **GROUPE DE RÉDACTION ET DE RÉVISION**

### **D<sup>re</sup> Cécile Tremblay**

*Microbiologiste infectiologue*

*Présidente du groupe de rédaction*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal

Membre liaison pour l'Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec

### **D<sup>r</sup> Jean-Guy Baril**

*Médecin*

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal  
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc  
Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang, ministère de la Santé et des Services sociaux

### **D<sup>re</sup> Isabelle Hardy**

Responsable du génotypage du VIH au Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame

### **D<sup>r</sup> Richard Lalonde**

*Interniste infectiologue*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria

### **D<sup>r</sup> Michel Roger**

*Microbiologiste infectiologue*

Directeur de programme de génotypage du VIH au Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame  
Département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal

### **D<sup>r</sup> Benoit Trottier**

*Médecin*

Clinique médicale l'Actuel, Montréal  
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

### **M<sup>me</sup> Irina Tsarevsky**

*Agente de recherche et de planification*

Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang, ministère de la Santé et des Services sociaux

### **M. Louis-Philippe Vézina**

*Secrétaire documentaliste*

Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH  
Programme national de mentorat sur le VIH/sida

### **D<sup>r</sup> Mark Wainberg**

*Virologue*

Centre SIDA McGill, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général juif

## COMITÉ CONSULTATIF SUR LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

### **D<sup>r</sup> Jean-Guy Baril**

Président

*Médecin*

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal  
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc  
Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang, ministère de la Santé et des Services sociaux

### **D<sup>r</sup> Pierre Côté**

*Médecin*

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal  
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc  
Programme national de mentorat sur le VIH/sida

### **D<sup>r</sup> Patrice Junod**

*Médecin*

Clinique médicale L'Actuel, Montréal

### **D<sup>r</sup> Richard Lalonde**

*Interniste infectiologue*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria

### **D<sup>r</sup> Normand Lapointe**

*Pédiatre et immunologue*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Centre maternel et infantile sur le sida, Université de Montréal

### **D<sup>r</sup> Bernard Lessard**

*Médecin*

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal  
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc  
Membre liaison pour le Collège des médecins de famille du Canada

### **M. Ken Monteith**

*Directeur général*

Coalition des organismes communautaires québécois de lutte contre le sida (COCQ-sida)

### **D<sup>r</sup> Alain Piché**

*Microbiologiste infectiologue*

Clinique VIH-sida, Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke

### **D<sup>re</sup> Danielle Rouleau**

*Microbiologiste-infectiologue*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

### **M. José Sousa**

*Représentant communautaire*

Comité provincial sur les traitements

### **M<sup>me</sup> Rachel Therrien**

*Pharmacienne*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal

### **D<sup>re</sup> Cécile Tremblay**

*Microbiologiste-infectiologue*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal

Membre liaison pour l'Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec

### **D<sup>r</sup> Benoît Trottier**

*Médecin*

Clinique médicale L'Actuel, Montréal  
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

### **D<sup>re</sup> Sylvie Trottier**

*Microbiologiste infectiologue*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre hospitalier universitaire de Québec

### **M<sup>me</sup> Irina Tsarevsky**

*Agente de recherche et de planification*

Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang, ministère de la Santé et des Services sociaux

### **D<sup>r</sup> Chris Tsoukas**

*Interniste immunologue*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

## TABLE DES MATIERES

Introduction .....	1
1. État des connaissances.....	3
1.1. L'entrée virale dans la cellule comprend plusieurs étapes interreliées.....	3
1.2. Le tropisme viral peut varier au cours de la progression de la maladie.....	3
2. Tests de détermination du tropisme.....	6
2.1. Tests phénotypiques .....	6
2.1.1. Test MT-2 .....	6
2.1.2. Test phénotypique de l'utilisation du co-récepteur.....	6
2.2. Tests génotypiques .....	7
2.2.1. ADN proviral .....	9
3. Recommandations .....	10
Conclusion .....	11
Annexe : Requête pour le test de génotypage du tropisme du VIH-1.....	12
Références.....	13



## INTRODUCTION

La découverte de co-récepteurs permettant l'entrée du VIH dans les cellules, les récepteurs de chimiokines CCR5 et CXCR4, a permis d'accroître nos connaissances sur la pathogenèse du VIH, incluant le début de l'infection et la progression de la maladie. En même temps, des populations virales ayant des tropismes différents ont été identifiées, ce qui a ouvert la voie au développement d'une nouvelle classe d'antirétroviraux : les antagonistes du co-récepteur CCR5. La détermination du tropisme viral est d'autant plus importante que cette classe de médicaments n'est efficace que contre les virus utilisant le co-récepteur CCR5, soit les virus R5.

Le présent document, qui s'adresse aux professionnels de la santé, vise à décrire les différentes méthodologies permettant de déterminer le tropisme et de définir l'utilité de ces tests dans un contexte clinique. Les tests permettant d'identifier le tropisme sont en constante évolution, raison pour laquelle des développements futurs pourraient entraîner la modification des recommandations contenues dans ce document.

Un recensement des écrits a été effectué à partir des articles scientifiques publiés et des présentations faites dans les congrès internationaux avant le 10 juin 2011. La littérature a été passée en revue par un groupe de rédaction composé d'experts dans le domaine du VIH. Ce document a été entériné par le Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH.

Chaque recommandation est associée, selon un code de classification, à une cote composée d'une lettre et d'un chiffre romain, joints par un trait d'union. La lettre correspond à la force de la recommandation, évaluée par les experts du Comité consultatif, tandis que le chiffre renvoie au fondement de la recommandation (voir le tableau 1).

Tableau 1. **Le code de classification des recommandations**

<b>Force de la recommandation</b>	
<b>A</b>	Recommandation forte
<b>B</b>	Recommandation modérée
<b>C</b>	Recommandation optionnelle

<b>Fondement de la recommandation</b>	
<b>I</b>	Au moins une étude clinique contrôlée à répartition aléatoire
<b>II</b>	Études cliniques non contrôlées, études cas témoins ou études de cohorte
<b>III</b>	Opinion d'experts

## 1. ÉTAT DES CONNAISSANCES

### 1.1. L'entrée virale dans la cellule comprend plusieurs étapes interreliées

L'attachement du VIH-1 aux cellules CD4+ et l'entrée du virus dans ces cellules impliquent plusieurs étapes qui sont autant de cibles potentielles pour la thérapie antirétrovirale<sup>1</sup>. Les glycoprotéines qui forment l'enveloppe du VIH-1, soit la gp120 et la gp41, existent sous forme de complexe trimérique à la surface du virion et servent de médiateurs, tant à l'attachement du virus à la cellule cible qu'à la fusion entre les membranes virales et cellulaires<sup>2</sup>. Afin d'en arriver à la fusion des membranes du VIH-1 avec la cellule, la gp120 doit d'abord se lier au récepteur CD4. La liaison entraîne un changement de conformation de la protéine gp120, lequel permet d'exposer un site de liaison de haute affinité pour un récepteur de chimiokines à la surface de la cellule (CCR5 ou CXCR4). Ce site est une région conservée de la gp120 sur un feuillet de liaison entre deux domaines de la protéine, près de la boucle V3. La liaison de la gp120 au co-récepteur induit d'autres changements de conformation amenant l'activation de la gp41. Le peptide de fusion situé à l'extrémité N-terminale de la gp41 est exposé et pénètre la membrane de la cellule cible. Cette structure, composée de trois hélices, se replie sur elle-même pour former un complexe de six hélices, entraînant ainsi l'apposition des membranes virales et cellulaires qui mène à l'entrée du virus dans la cellule<sup>3-10</sup>. Plusieurs co-récepteurs utilisés pour l'entrée du VIH ont été identifiés *in vitro*, mais les seuls qui ont une importance clinique *in vivo* sont le CCR5 et le CXCR4.

### 1.2. Le tropisme viral peut varier au cours de la progression de la maladie

Historiquement, on a remarqué, chez la plupart des patients, qu'au début de l'infection par le VIH, les souches infectent facilement les macrophages et les lymphocytes primaires, mais non pas les lignées cellulaires immortalisées. Ces souches étaient appelées M-tropiques. Plus tard dans l'infection, on peut isoler des variants plus cytopathiques ayant acquis la capacité de se répliquer dans les lignées cellulaires telles que les H9 et les MT-2 mais ne pouvant plus le faire dans les macrophages (virus T-tropiques). Étant donné que la capacité de réplication dans ces lignées cellulaires cause des effets cytopathiques et la formation de syncytium, ces souches ont été appelées *syncytium-inducing* (SI). Par opposition, les souches M-tropiques ne formant pas de syncytium ont été appelées *non-syncytium-inducing* (NSI). La découverte du rôle des récepteurs de chimiokines CCR5 et CXCR4 concernant l'entrée du VIH dans la cellule a permis de constater que les virus SI utilisaient préférentiellement le co-récepteur CXCR4, alors que les

NSI utilisaient préférentiellement le CCR5. Les virus utilisant le co-récepteur CXCR4 pour l'entrée dans la cellule s'appellent virus X4, ceux qui utilisent le co-récepteur CCR5 s'appellent virus R5 et ceux qui peuvent utiliser les deux co-récepteurs sont appelés bi-tropiques (dual-tropiques) R5/X4.

Bien que la majorité des individus soient infectés par des virus R5, le haut niveau d'erreurs faites par la transcriptase inverse couplé aux pressions de sélection du système immunitaire conduit rapidement à l'émergence de quasi-espèces virales, parmi lesquelles certaines peuvent avoir un tropisme différent<sup>11</sup>. Plusieurs études ont confirmé qu'à un stade avancé de la maladie, on trouve des souches virales X4 ou pouvant utiliser les deux co-récepteurs chez environ 50 % des individus<sup>12-23</sup>. Avec les nouveaux tests plus sensibles pour caractériser le tropisme viral, on a démontré que des souches X4 ou bi-tropiques peuvent être présentes précocement au cours de l'infection, quoique à très faible niveau<sup>24-26</sup>. Présentement, nous ne comprenons pas les facteurs conduisant à une transition de la population virale R5 vers X4 au cours de la maladie. De plus, nous ignorons si cette transition est responsable d'une forme plus agressive de la maladie ou si elle reflète tout simplement la disponibilité de certaines cellules cibles<sup>27</sup>. En ce sens, la détermination du tropisme viral n'est pas recommandée pour prédire l'évolution naturelle de la maladie (C-III).

Toutefois, la détermination du tropisme viral est importante pour prédire la réponse au traitement avec des antagonistes de CCR5. Ces médicaments, qui se lient au co-récepteur CCR5 et bloquent l'interaction avec la gp120, ne sont efficaces que chez des individus infectés par des virus R5. En effet, les données des essais cliniques de phase 2/3 de l'antagoniste de CCR5 maraviroc (MVC), d'une part, et de vicriviroc, d'autre part, ont démontré que la détection de souches bi-tropiques à l'entrée de l'étude était associée à une moins bonne réponse au traitement<sup>25, 28</sup>. L'étude MERIT comparait en double aveugle le MVC à l'éfavirenz chez 720 patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. La sous-estimation des souches virale X4 ou bi-tropiques minoritaires avant l'instauration du traitement avec le MVC a contribué à un excès d'échecs virologiques dans ce bras par rapport au comparateur éfavirenz ; 65,3 % dans le bras maraviroc, vs 69,3 % dans le bras éfavirenz, avaient atteint une charge virale de < 50 copies/ml à 48 semaines, ne répondant pas au critère de non-infériorité à un seuil de -10 %. Après une nouvelle analyse des souches virales des patients de ces études avec des tests de tropisme phénotypiques plus sensibles et l'exclusion des individus chez qui l'on a trouvé des souches X4

ou X4/R5, soit 15 % de la cohorte, les conclusions finales de l'étude ont été modifiées et la non-infériorité a été démontrée<sup>29, 30</sup>.

Présentement, un seul antagoniste de CCR5, le MVC, est approuvé par Santé Canada pour usage clinique<sup>31-34</sup>. D'autres antagonistes de CCR5 sont en développement. Il est donc important de pouvoir déterminer adéquatement le tropisme viral avant le traitement avec les antagonistes de CCR5 afin de faire le meilleur usage possible de notre arsenal thérapeutique.

## 2. TESTS DE DÉTERMINATION DU TROPISME

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour déterminer le tropisme du VIH-1, que l'on peut classer en tests phénotypiques et génotypiques. Il existe des avantages et des inconvénients pour chacun de ces tests. Les essais cliniques d'antagonistes de co-récepteur ont utilisé les essais phénotypiques, mais ces tests sont coûteux, complexes et ils demandent du temps. De plus, ils nécessitent une charge virale minimale de 1 000 copies/ml, excluant ainsi les patients en situation d'échec virologique récent avec une faible charge virale et ceux dont la charge virale est indétectable mais pour lesquels un changement de thérapie pourrait être envisagé pour des raisons de tolérabilité<sup>25</sup>. Les tests génotypiques sont plus rapides et moins coûteux. Le défi de l'ensemble de ces tests est leur capacité de détecter les populations virales minoritaires qui sont cliniquement significatives.

### 2.1. Tests phénotypiques

Les premières générations de tests phénotypiques étaient basées sur la formation ou non de syncytium dans les cellules MT-2. Les tests phénotypiques plus récents permettent de détecter l'infection virale de lignées cellulaires exprimant spécifiquement le récepteur CD4 et les co-récepteurs CCR5 ou CXCR4.

#### 2.1.1. Test MT-2

Le test MT-2 sert à évaluer la capacité des virus à induire la formation ou non de syncytium dans un modèle *in vitro*. La corrélation avec le phénotype X4 n'est pas parfaite et ce test n'est pas utilisé actuellement en clinique.

#### 2.1.2. Test phénotypique de l'utilisation du co-récepteur

Le principe du test phénotypique de l'utilisation du co-récepteur est d'évaluer l'infection virale dans des lignées cellulaires exprimant exclusivement le co-récepteur CCR5 ou CXCR4. Pour ce faire, un virus recombinant qui exprime l'enveloppe du VIH amplifiée à partir du plasma d'un patient est produit, et sa capacité à infecter des cellules exprimant le récepteur CD4 ainsi que le CCR5 ou le CXCR4 est observée à l'aide de gènes rapporteurs qui expriment un signal lumineux comme la luciférase<sup>25</sup>.

Le test phénotypique le plus utilisé en pratique, et qui était le test de référence dans les essais cliniques d'antagonistes de CCR5, est le test Trofile (Monogram Biosciences Inc., South San Francisco, California – LabCorp). Il utilise le type de pseudovirus décrit ci-haut et les cellules U87 :CXCR4 et U87 :CCR5. Les échantillons produisant le signal lumineux seulement sur les cellules CCR5 sont caractérisés R5, ceux qui produisent le signal lumineux uniquement sur les cellules CXCR4 sont caractérisés X4 et ceux qui produisent le signal sur les deux lignées sont bi-tropiques. De plus, le test est validé en utilisant des antagonistes de co-récepteur spécifiques de chaque type de cellules pour bloquer l'entrée du VIH. La première version de ce test détectait des variants X4 présents dans une population virale mixte de variants R5 et X4 s'ils représentaient au moins 10 % de la population virale totale<sup>25</sup>. La capacité d'un test à détecter des populations X4 minoritaires est importante cliniquement. Les essais cliniques d'antagonistes de CCR5 utilisant ce test pour identifier les virus R5 ont démontré que de 5 à 10 % des échantillons initialement étiquetés R5 étaient en fait bi-tropiques. Les patients chez qui ces populations minoritaires ont mal été identifiées ont eu une moins bonne réponse au traitement et plus d'échecs virologiques. Une version plus sensible du test Trofile a été produite, le test ESTA (Enhanced Sensitivity Trofile Assay), qui peut détecter des populations minoritaires présentes à 0,3 % et plus dans une population virale mixte. Néanmoins, sa sensibilité sur les échantillons cliniques varie en fonction de la charge virale<sup>25, 35, 36</sup>.

## 2.2. Tests génotypiques

Les tests génotypiques s'appuient sur le séquençage de la boucle V3, laquelle comporte les principaux déterminants du tropisme viral. L'importance de plusieurs résidus de la boucle V3 a été reconnue pour l'utilisation du co-récepteur. En fait, la présence d'acides aminés chargés positivement aux positions 11 et 25, appelée communément la règle 11/25, associée à une charge électrique de la boucle V3 plus grande que +5, est prédictive à 90 % pour le phénotype SI. Toutefois, cette règle n'est prédictive qu'à 60 % au regard de l'utilisation du CXCR4, car d'autres acides aminés de la boucle V3 jouent également un rôle dans le tropisme<sup>27, 37-49</sup>. D'ailleurs, des isolats utilisant le même co-récepteur peuvent avoir une grande variabilité dans la séquence de V3<sup>9, 50-58</sup>. Bien que la séquence de la boucle V3 de la gp120 soit le déterminant majeur du tropisme viral, il semblerait que d'autres régions de cette glycoprotéine puissent intervenir dans la liaison au co-récepteur, telles que les régions V1/V2, C3 et C4<sup>59, 60</sup>. Ainsi, il a été rapporté que des mutations dans V1/V2, en l'absence de changement dans V3, augmentaient fréquemment la capacité du virus à utiliser le CCR5, mais étaient néanmoins

incapables de conférer un usage du CXCR4. Enfin, certains changements dans la gp41 peuvent également influencer le tropisme, mais il a été démontré que l'incorporation de ces mutations dans les modèles d'interprétation n'a pas amélioré la valeur prédictive de ceux-ci<sup>61-66</sup>.

L'interprétation de ces séquences s'appuie sur des algorithmes bio-informatiques basés sur plusieurs variables : les associations génotypes/phénotypes connues, la charge électrique des différents acides aminés et des variables cliniques (nadir CD4 et charge virale), notamment. Les exemples de ces outils informatiques incluent le *geno2pheno[coreceptor]* (<http://coreceptor.bioinf.mpi-inf.mpg.de/>) et le *position-specific scoring matrices* (<http://indra.mullins.microbiol.washington.edu/webpssm/>). De plus, il a été démontré que le paramètre d'interprétation du *geno2pheno[coreceptor]* appelé *False Positive Rate* (qui détermine la probabilité de classer faussement un virus R5 comme X4) doit être fixé à une valeur se situant entre 5 et 10 % afin d'éviter, à l'inverse, de classer faussement des souches X4 comme R5<sup>67</sup>.

Une comparaison des tests phénotypiques et génotypiques a été effectuée, ainsi que de leurs issues cliniques, afin de valider l'utilisation de ces derniers. Ainsi, la disponibilité des plasmas congelés prélevés dans le cadre des études cliniques du MVC a permis deux évaluations rétrospectives chez les sujets inclus dans les essais MERIT, MOTIVATE et 1029<sup>67, 68</sup>. Plus précisément, les résultats ont démontré que le test génotypique (sur l'ARN viral plasmatique, séquençage en triplicat) prédisait les résultats virologiques de façon similaire au test Trofile chez les patients expérimentés au traitement antirétroviral (étude MOTIVATE<sup>68</sup>) et corroboraient le test ESTA chez les patients naïfs au traitement (étude MERIT<sup>67</sup>). Ces différents résultats, ainsi que d'autres analyses prospectives<sup>69-71</sup>, ont amené plusieurs experts à émettre l'opinion que les tests génotypiques élaborés selon certains paramètres (décrits plus loin) sont adéquats pour la prédiction du tropisme à l'occasion de tests cliniques de routine<sup>72</sup>. De plus, une étude récente a évalué la concordance de tests génotypiques effectués dans dix laboratoires européens. Le taux de concordance était de 89 % pour les sous-types B et de 79 % pour les sous-types non-B<sup>73</sup>.

Plus récemment, un test génotypique basé sur la technologie de l'Ultra-Deep Sequencing (UDS) de la boucle V3 a été utilisé pour tenter de détecter des populations minoritaires X4 de façon plus sensible<sup>74, 75</sup>. Cette technologie permet de séquencer, à partir de l'échantillon d'un patient, des milliers de clones différents à l'aide d'un système sophistiqué de capture de l'ADN sur des billes microscopiques. Le test a permis d'identifier la sélection de variants X4/R5 plus précocement chez des patients expérimentés recevant un traitement avec un antagoniste de

CCR5 (étude MOTIVATE<sup>75</sup>) mais échouant à ce traitement. Dans cette étude, les tests UDS et le test Trofile original donnaient des résultats concordants. Il faut préciser ici que, présentement, cette méthode d'analyse est utilisée seulement dans un cadre de recherche. Plusieurs études sont en cours pour évaluer le seuil des variants minoritaires prédictifs d'échec virologique.

### 2.2.1. ADN proviral

Jusqu'à présent, les tests de tropisme ont été effectués sur des souches virales circulantes (ARN plasmatique), ce qui implique un virus en répllication. Dans le cas où l'on voudrait utiliser un antagoniste de CCR5 chez un patient dont la charge virale est totalement supprimée (c.-à-d. changement de traitement pour intolérance), certains proposent d'utiliser l'ADN proviral archivé dans les cellules PBMC (*peripheral blood mononuclear cell*) afin d'évaluer si le sujet a été porteur de souches X4 dans le passé<sup>76-78</sup>. Plusieurs études ont comparé le génotype de l'ADN proviral au génotype de l'ARN plasmatique avant la mise sous traitement. La concordance des résultats variait de 74 à 82 %. Une étude récente a démontré à l'aide de séquençage quantitatif que, chez des patients chez qui un premier traitement antirétroviral n'incluant pas d'antagoniste de CCR5 avait été amorcé et qui avaient une virémie indétectable depuis au moins deux ans, on pouvait observer une concordance entre le test de tropisme génotypique sur l'ARN plasmatique prétraitement et l'ADN proviral<sup>79</sup>. Toutefois, une autre analyse a démontré que des différences entre les quasi-espèces circulantes et le compartiment proviral pouvaient être observées chez certains patients, et ce, dans le cadre d'une comparaison entre la technologie UDS et le test Trofile original<sup>80</sup>. Ces différences impliquent donc que le seuil utilisé pour classer un virus à tropisme X4 doit être mieux défini lorsque l'on utilise une technologie aussi sensible que l'UDS. Bien que le test de tropisme sur l'ADN proviral puisse être utile pour identifier des porteurs des souches X4, la corrélation avec la réponse au traitement basé sur un antagoniste de CCR5 n'a jamais été démontrée.

### 3. RECOMMANDATIONS

En se basant sur les données existantes, le groupe de rédaction émet les recommandations suivantes :

1. Un test de tropisme doit être effectué avant d'entreprendre un traitement avec un antagoniste des récepteurs CCR5. Ce test devrait être effectué dans les quatre à six semaines précédant le début du traitement (A-I).
2. Un test de tropisme peut être effectué en cas d'échec d'un traitement avec un antagoniste des récepteurs CCR5 (B-II).
3. La détermination du tropisme viral n'est pas recommandée pour prédire l'évolution naturelle de la maladie (C-III).
4. En raison de sa disponibilité et de sa plus grande facilité technique, un test génotypique de la boucle V3 sur l'ARN plasmatique devrait être utilisé pour déterminer le tropisme viral (B-II).
5. Le recours à un test phénotypique devrait être possible dans les cas où l'amplification répétée pour génotypage ne peut être faite (A-I/C-III pour cette sous-population).
6. Un test de tropisme sur l'ADN proviral peut être effectué lorsque les charges virales sont inférieures à 400 copies et en présence d'options thérapeutiques limitées. Toutefois, l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CCR5 basée sur ce test n'a pas encore été validée par des essais cliniques chez des patients dont la charge virale est supprimée ou qui sont dans une situation d'échec thérapeutique (C-III).

## **CONCLUSION**

Le test de tropisme viral est un outil essentiel à la bonne utilisation des antagonistes des récepteurs CCR5. Cette nouvelle classe de médicaments a été utilisée avec succès dans le cadre d'essais auxquels participaient des patients en échec de traitement ainsi que des patients n'ayant jamais reçu de traitement. Leur utilisation pour remplacer un traitement à interrompre pour cause d'intolérance chez des patients ayant une charge virale contrôlée ne fait pour l'instant l'objet que de rapports anecdotiques, mais des essais seront menés avec des tests de génotypage de l'ADN proviral pour valider cette indication clinique. L'accès au test de génotypage du tropisme du VIH-1 est essentiel à la prise en charge des patients à qui l'on prescrira un antagoniste des récepteurs CCR5 et cet accès doit être soutenu. Les techniques de laboratoire permettant de déterminer le tropisme sont en constante évolution et la validation des tests génotypiques ainsi que des nouvelles technologies comme l'UDS doit se poursuivre.

## ANNEXE : REQUÊTE POUR LE TEST DE GÉNOTYPAGE DU TROPISME DU VIH-1



- HÔTEL-DIEU  
 HÔPITAL NOTRE-DAME  
 HÔPITAL SAINT-LUC



Hôpital général juif  
Jewish General Hospital

TEST GÉNOTYPAGE DU TROPISME VIH-1																																
LABORATOIRE REQUÉRANT :	Nom :																															
N° RÉFÉRENCE LABO :	Prénom :																															
MÉDECIN PRESCRIPTEUR :	Sexe :																															
_____	Date de naissance :																															
	RAMQ :																															
DATE (A/M/J) ET HEURE DU PRÉLÈVEMENT :																																
DATE (A/M/J) ET HEURE DE RÉCEPTION DE L'ÉCHANTILLON :																																
TEST TROPISME EFFECTUÉ SUR :	<input type="checkbox"/> ARN VIRAL / PLASMA : CVVIH $\geq$ 400 copies/ml FOURNIR 1 TUBE LAVANDE (plasma centrifugé et congelé à $-80^{\circ}\text{C}$ $\leq$ de 6 heures)																															
	<input type="checkbox"/> ADN PROVIRAL / SANG COMPLET : CVVIH $<$ 400 copies/ml ou Indélectable FOURNIR 1 TUBE LAVANDE (non centrifugé)																															
DONNÉES CLINIQUES :	RÉSULTAT DE LA CHARGE VIRALE : (DANS LES DERNIERS 60 JOURS)  NADIR CD4 : (VALEUR LA PLUS BASSE DES CD4 JAMAIS OBTENUE)																															
RÉGIME ANTIRÉTROVIRAL DU PATIENT AU MOMENT DU PRÉLÈVEMENT :																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>INRT</th> <th>INNRT</th> <th>IP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zidovudine <input type="checkbox"/></td> <td>Nevirapine <input type="checkbox"/></td> <td>Indinavir/r <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Lamivudine <input type="checkbox"/></td> <td>Efavirenz <input type="checkbox"/></td> <td>Nelfinavir <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Didanosine <input type="checkbox"/></td> <td>Etravirine <input type="checkbox"/></td> <td>Saquinavir/r <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Stavudine <input type="checkbox"/></td> <td><b>Inh. Fusion</b></td> <td>Fosamprenavir/r <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Abacavir <input type="checkbox"/></td> <td>Enfuvirtide <input type="checkbox"/></td> <td>Lopinavir/r <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Emtricitabine <input type="checkbox"/></td> <td><b>Inh. Entrée</b></td> <td>Atazanavir/r <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Tenofovir DF <input type="checkbox"/></td> <td>Maraviroc <input type="checkbox"/></td> <td>Tipranavir/r <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><b>Inh. Intégrase</b></td> <td></td> <td>Darunavir/r <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Raltégravir <input type="checkbox"/></td> <td>Aucun ARV <input type="checkbox"/></td> <td><b>Autre</b> <input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>			INRT	INNRT	IP	Zidovudine <input type="checkbox"/>	Nevirapine <input type="checkbox"/>	Indinavir/r <input type="checkbox"/>	Lamivudine <input type="checkbox"/>	Efavirenz <input type="checkbox"/>	Nelfinavir <input type="checkbox"/>	Didanosine <input type="checkbox"/>	Etravirine <input type="checkbox"/>	Saquinavir/r <input type="checkbox"/>	Stavudine <input type="checkbox"/>	<b>Inh. Fusion</b>	Fosamprenavir/r <input type="checkbox"/>	Abacavir <input type="checkbox"/>	Enfuvirtide <input type="checkbox"/>	Lopinavir/r <input type="checkbox"/>	Emtricitabine <input type="checkbox"/>	<b>Inh. Entrée</b>	Atazanavir/r <input type="checkbox"/>	Tenofovir DF <input type="checkbox"/>	Maraviroc <input type="checkbox"/>	Tipranavir/r <input type="checkbox"/>	<b>Inh. Intégrase</b>		Darunavir/r <input type="checkbox"/>	Raltégravir <input type="checkbox"/>	Aucun ARV <input type="checkbox"/>	<b>Autre</b> <input type="checkbox"/>
INRT	INNRT	IP																														
Zidovudine <input type="checkbox"/>	Nevirapine <input type="checkbox"/>	Indinavir/r <input type="checkbox"/>																														
Lamivudine <input type="checkbox"/>	Efavirenz <input type="checkbox"/>	Nelfinavir <input type="checkbox"/>																														
Didanosine <input type="checkbox"/>	Etravirine <input type="checkbox"/>	Saquinavir/r <input type="checkbox"/>																														
Stavudine <input type="checkbox"/>	<b>Inh. Fusion</b>	Fosamprenavir/r <input type="checkbox"/>																														
Abacavir <input type="checkbox"/>	Enfuvirtide <input type="checkbox"/>	Lopinavir/r <input type="checkbox"/>																														
Emtricitabine <input type="checkbox"/>	<b>Inh. Entrée</b>	Atazanavir/r <input type="checkbox"/>																														
Tenofovir DF <input type="checkbox"/>	Maraviroc <input type="checkbox"/>	Tipranavir/r <input type="checkbox"/>																														
<b>Inh. Intégrase</b>		Darunavir/r <input type="checkbox"/>																														
Raltégravir <input type="checkbox"/>	Aucun ARV <input type="checkbox"/>	<b>Autre</b> <input type="checkbox"/>																														

## RÉFÉRENCES

1. R.W. DOMS, « Unwelcome guests with master keys: how HIV enters cells and how it can be stopped », *Topics in HIV Medicine*, vol. 12, n°4, octobre-novembre 2004, p. 100-103.
2. P.D. KWONG *et al.*, « Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody », *Nature*, vol. 393, n°6686, 18 juin 1998, p. 648-659.
3. H.K. STEGER et M.J. ROOT, « Kinetic dependence to HIV-1 entry inhibition », *Journal of Biological Chemistry*, vol. 281, n°35, 1<sup>er</sup> septembre 2006, p. 25813-25821.
4. K. SACKETT, Y. WEXLER-COHEN et Y. SHAI, « Characterization of the HIV N-terminal fusion peptide-containing region in context of key gp41 fusion conformations », *Journal of Biological Chemistry*, vol. 281, n°31, 4 août 2006, p. 21755-21762.
5. P.D. KWONG, « Human immunodeficiency virus: Refolding the envelope », *Nature*, vol. 433, 24 février 2005, p. 815-816.
6. W. ZHANG *et al.*, « Conformational changes of gp120 in epitopes near the CCR5 binding site are induced by CD4 and a CD4 miniprotein mimetic », *Biochemistry*, vol. 38, n°29, 20 juillet 1999, p. 9405-9416.
7. R. WYATT *et al.*, « The antigenic structure of the HIV gp120 envelope glycoprotein », *Nature*, vol. 393, 18 juin 1998, p. 705-711.
8. J.P. MOORE et M. STEVENSON, « New targets for inhibitors of HIV-1 replication », *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 1, n°1, octobre 2000, p. 40-49.
9. B. LABROSSE *et al.*, « Cooperation of the V1/V2 and V3 domains of human immunodeficiency virus type 1 gp120 for interaction with the CXCR4 receptor », *Journal of Virology*, vol. 75, n°12, juin 2001, p. 5457-5464.
10. L. WU *et al.*, « CD4-induced interaction of primary HIV-1 gp120 glycoproteins with the chemokine receptor CCR-5 », *Nature*, vol. 384, n°6605, 14 novembre 1996, p. 179-183.
11. G. SCARLATTI *et al.*, « *In vivo* evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokine-mediated suppression », *Nature Medicine*, vol. 3, novembre 1997, p. 1259-1265.
12. S. MORENO *et al.*, « Prevalence of CCR5-tropic HIV-1 Among Treatment-Experienced Individuals in Spain », *HIV Clinical Trials*, vol. 10, n°6, novembre-décembre 2009, p. 394-402.
13. P.W. HUNT *et al.*, « Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated HIV-1-infected patients with detectable viremia », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 194, n°7, 1<sup>er</sup> octobre 2006, p. 926-930.

14. T. MELBY *et al.*, « HIV-1 coreceptor use in triple-class treatment-experienced patients: baseline prevalence, correlates, and relationship to enfuvirtide response », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 194, n°2, 15 juillet 2006, p. 238-246.
15. A. SARACINO *et al.*, « Co-receptor switch during HAART is independent of virological success », *Journal of Medical Virology*, vol. 81, n°12, décembre 2009, p. 2036-2044.
16. S. KASSAYE *et al.*, « Envelope coreceptor tropism, drug resistance, and viral evolution among subtype C HIV-1-infected individuals receiving nonsuppressive antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 50, n°1, 1<sup>er</sup> janvier 2009, p. 9-18.
17. W. HUANG *et al.*, « Characterization of human immunodeficiency virus type 1 populations containing CXCR4-using variants from recently infected individuals », *AIDS Research and Human Retroviruses*, vol. 25, n°8, août 2009, p. 795-802.
18. M.B. GOETZ *et al.*, « Relationship between HIV coreceptor tropism and disease progression in persons with untreated chronic HIV infection », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 50, n°3, 1<sup>er</sup> mars 2009, p. 259-266.
19. P. FRANGE *et al.*, « High frequency of X4/DM-tropic viruses in PBMC samples from patients with primary HIV-1 subtype-B infection in 1996-2007: the French ANRS CO06 PRIMO Cohort Study », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 64, n°1, juillet 2009, p. 135-141.
20. L. WATERS *et al.*, « The impact of HIV tropism on decreases in CD4 cell count, clinical progression, and subsequent response to a first antiretroviral therapy regimen », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 46, n°10, 15 mai 2008, p. 1617-1623.
21. J.C. SHEPHERD *et al.*, « Emergence and persistence of CXCR4-tropic HIV-1 in a population of men from the multicenter AIDS cohort study », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 198, n°8, 15 octobre 2008, p. 1104-1112.
22. J. ESBJORNSSON *et al.*, « Frequent CXCR4 tropism of HIV-1 subtype A and CRF02\_AG during late-stage disease--indication of an evolving epidemic in West Africa », *Retrovirology*, vol. 7, 22 mars 2010, p. 23.
23. B. SIMON *et al.*, « HIV coreceptor tropism in antiretroviral treatment-naïve patients newly diagnosed at a late stage of HIV infection », *AIDS*, vol. 24, n°13, 24 août 2010, p. 2051-2058.
24. E. COAKLEY, C. J. PETROPOULOS et J. M. WHITCOMB, « Assessing chemokine co-receptor usage in HIV », *Current Opinion in Infectious Diseases*, vol. 18, n°1, février 2005, p. 9-15.
25. J.M. WHITCOMB *et al.*, « Development and characterization of a novel single-cycle recombinant-virus assay to determine human immunodeficiency virus type 1 coreceptor tropism », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 51, n°2, février 2007, p. 566-575.
26. T.J. WILKIN *et al.*, « HIV type 1 chemokine coreceptor use among antiretroviral-experienced patients screened for a clinical trial of a CCR5 inhibitor: AIDS Clinical Trial Group A5211 », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 44, n°4, 15 février 2007, p. 591-595.

27. O. ROSEN *et al.*, « Molecular switch for alternative conformations of the HIV-1 V3 region: implications for phenotype conversion », *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 103, n°38, 19 septembre 2006, p. 13950-13955.
28. Z. SU *et al.*, « Response to vicriviroc in treatment-experienced subjects, as determined by an enhanced-sensitivity coreceptor tropism assay: reanalysis of AIDS clinical trials group A5211 », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 200, n°11, 1<sup>er</sup> décembre 2009, p. 1724-1728.
29. D.A. COOPER *et al.*, « Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 201, n°6, 15 mars 2010, p. 803-813.
30. J. SIERRA-MADERO *et al.*, « Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study », *HIV Clinical Trials*, vol. 11, n°3, mai-juin 2010, p. 125-132.
31. J.M. STRIZKI *et al.*, « SCH-C (SCH 351125), an orally bioavailable, small molecule antagonist of the chemokine receptor CCR5, is a potent inhibitor of HIV-1 infection in vitro and in vivo », *Proceedings of National Academy of Sciences USA*, vol. 98, n°22, 23 octobre 2011, p. 12718-12723.
32. C.P. DORN *et al.*, « Antagonists of the human CCR5 receptor as anti-HIV-1 agents – Part 1: Discovery and initial structure-activity relationships for 1-amino-2-phenyl-4-(piperidin-1-yl)butanes », *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 11, n°2, 22 janvier 2001, p. 259-264.
33. E. DE CLERCQ, « Emerging anti-HIV drugs », *Expert Opinion on Emerging Drugs*, vol. 10, n°2, mai 2005, p. 241-273.
34. J.M. STRIZKI *et al.*, « Discovery and characterization of vicriviroc (SCH 417690), a CCR5 antagonist with potent activity against human immunodeficiency virus type 1 », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 49, n°12, décembre 2005, p. 4911-4919.
35. E. COAKLEY *et al.*, « Comparison of human immunodeficiency virus type 1 tropism profiles in clinical samples by the Trofile and MT-2 assays », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 53, n°11, novembre 2009, p. 4686-4693.
36. J.D. REEVES *et al.*, « An enhanced-sensitivity Trofile™ HIV coreceptor tropism assay for selecting patients for therapy with entry inhibitors targeting CCR5: A review of analytical and clinical studies », *The Journal of Viral Entry*, vol. 3, n°3, 2009, p. 94-102.
37. B. CHESEBRO *et al.*, « Mapping of independent V3 envelope determinants of human immunodeficiency virus type 1 macrophage tropism and syncytium formation in lymphocytes », *Journal of Virology*, vol. 70, n°12, décembre 1996, p. 9055-9059.
38. F. KIRCHHOFF, K. MORI et R.C. DESROSIERS, « The "V3" domain is a determinant of simian immunodeficiency virus cell tropism », *Journal of Virology*, vol. 68, n°6, juin 1994, p. 3682-3692.

39. F.M. KIM *et al.*, « V3-independent determinants of macrophage tropism in a primary human immunodeficiency virus type 1 isolate », *Journal of Virology*, vol. 69, n°3, mars 1995, p. 1755-1761.
40. L. STAMATATOS et C. CHENG-MAYER, « Structural modulations of the envelope gp120 glycoprotein of human immunodeficiency virus type 1 upon oligomerization and differential V3 loop epitope exposure of isolates displaying distinct tropism upon virion-soluble receptor binding », *Journal of Virology*, vol. 69, n°10, octobre 1995, p. 6191-6198.
41. L. XIAO *et al.*, « CCR5 coreceptor usage of non-syncytium-inducing primary HIV-1 is independent of phylogenetically distinct global HIV-1 isolates: delineation of consensus motif in the V3 domain that predicts CCR-5 usage », *Virology*, vol. 240, n° 1, 5 janvier 1998, p. 83-92.
42. C.S. HUNG, N. VANDER HEYDEN et L. RATNER, « Analysis of the critical domain in the V3 loop of human immunodeficiency virus type 1 gp120 involved in CCR5 utilization », *Journal of Virology*, vol. 73, n°10, octobre 1999, p. 8216-8226.
43. D.R. BRIGGS *et al.*, « Envelope V3 amino acid sequence predicts HIV-1 phenotype (co-receptor usage and tropism for macrophages) », *AIDS*, vol. 14, n°18, 22 décembre 2000, p. 2937-2939.
44. Y. LI, M. A. REY-CUILLE et S.L. HU, « N-linked glycosylation in the V3 region of HIV type 1 surface antigen modulates coreceptor usage in viral infection », *AIDS Research and Human Retroviruses*, vol. 17, n°16, 1<sup>er</sup> novembre 2001, p. 1473-1479.
45. M.A. JENSEN et A.B. VAN 'T WOUT, « Predicting HIV-1 coreceptor usage with sequence analysis », *AIDS Reviews*, vol. 5, n°2, avril-juin 2003, p. 104-112.
46. K.B. NAPIER *et al.*, « CCR5 interactions with the variable 3 loop of gp120 », *Journal of Molecular Modeling*, vol. 13, n°1, janvier 2007, p. 29-41.
47. F. COCCHI *et al.*, « The V3 domain of the HIV-1 gp120 envelope glycoprotein is critical for chemokine-mediated blockade of infection », *Nature Medicine*, vol. 2, n°11, novembre 1996, p. 1244-1247.
48. W. HUANG *et al.*, « Defining Evolutionary pathways and genetic barriers to cxcr4-mediated entry by HIV type-1 », 18<sup>th</sup> International HIV and Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop and Curative Strategies, Dubrovnik (Croatie), 8-12 juin 2010, abrégé n° 11, *Antiviral Therapy*, vol. 15, supplément 2, p. A19.
49. V. SVICHER *et al.*, « Specific genetic signature in V3 base can modulate coreceptor usage *in vivo*, the interaction with neutralizing antibodies and HIV-1 cytopathic effect », 18<sup>th</sup> International HIV and Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop and Curative Strategies, Dubrovnik (Croatie), 8-12 juin 2010, abrégé n° 12, *Antiviral Therapy*, vol. 15, supplément 2, p. A20.
50. T. MORIKITA *et al.*, « The V1/V2 region of human immunodeficiency virus type 1 modulates the sensitivity to neutralization by soluble CD4 and cellular tropism », *AIDS Research and Human Retroviruses*, vol. 13, n°15, 10 octobre 1997, p. 1291-1299.

51. M.W. CHO *et al.*, « Identification of determinants on a dualtropic human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein that confer usage of CXCR4 », *Journal of Virology*, vol. 72, n°3, mars 1998, p. 2509-2515.
52. C. VELLA *et al.*, « Alterations in the V1/V2 domain of HIV-2CBL24 glycoprotein 105 correlate with an extended cell tropism », *AIDS Research and Human Retroviruses*, vol. 15, n°15, 10 octobre 1999, p. 1399-1402.
53. A. LY et L. STAMATATOS, « V2 loop glycosylation of the human immunodeficiency virus type 1 SF162 envelope facilitates interaction of this protein with CD4 and CCR5 receptors and protects the virus from neutralization by anti-V3 loop and anti-CD4 binding site antibodies », *Journal of Virology*, vol. 74, n°15, août 2000, p. 6769-6776.
54. R.A. OGERT *et al.*, « N-linked glycosylation sites adjacent to and within the V1/V2 and the V3 loops of dualtropic human immunodeficiency virus type 1 isolate DH12 gp120 affect coreceptor usage and cellular tropism », *Journal of Virology*, vol. 75, n°13, juillet 2001, p. 5998-6006.
55. T. HATZIOANNOU *et al.*, « Species-specific tropism determinants in the human immunodeficiency virus type 1 capsid », *Journal of Virology*, vol. 78, n°11, juin 2004, p. 6005-6012.
56. Y. IKEDA *et al.*, « Influence of gag on human immunodeficiency virus type 1 species-specific tropism », *Journal of Virology*, vol. 78, n°21, novembre 2004, p. 11816-11822.
57. Z.Y. YANG *et al.*, « Selective modification of variable loops alters tropism and enhances immunogenicity of human immunodeficiency virus type 1 envelope », *Journal of Virology*, vol. 78, n°8, avril 2004, p. 4029-4036.
58. H. CHOE *et al.*, « The beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates », *Cell*, vol. 85, n°7, 28 juin 1996, p. 1135-1148.
59. C. PASTORE *et al.*, « Human immunodeficiency virus type 1 coreceptor switching: V1/V2 gain-of-fitness mutations compensate for V3 loss-of-fitness mutations », *Journal of Virology*, vol. 80, n°2, janvier 2006, p. 750-758.
60. V. Svicher *et al.*, « Key genetic elements in HIV-1 gp120 V1, V2 and C4 domains tightly and differentially modulate gp120 interaction with the CCR5 and CXCR4 N terminus and HIV-1 antigenic potential », International Workshop on HIV and Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies, Los Cabos (Mexique), 7-11 juin 2011, abrégé n° 6, *Antiviral Therapy*, vol. 16, supplément 1), p. A14.
61. U.C. de Silva *et al.*, « Genotypic characterization of HIV type 1 env gp160 sequences from three regions in Thailand », *AIDS Research and Human Retroviruses*, vol. 26, n°2, février 2010, p. 223-227.
62. J.M. Pfaff *et al.*, « HIV-1 resistance to CCR5 antagonists associated with highly efficient use of CCR5 and altered tropism on primary CD4+ T cells », *Journal of Virology*, vol. 84, n°13, juillet 2010, p. 6505-6514.

63. J. Sterjovski *et al.*, « An altered and more efficient mechanism of CCR5 engagement contributes to macrophage tropism of CCR5-using HIV-1 envelopes », *Virology*, vol. 404, n°2, 1<sup>er</sup> septembre 2010, p. 269-278.
64. W. Huang *et al.*, « Coreceptor tropism can be influenced by amino acid substitutions in the gp41 transmembrane subunit of human immunodeficiency virus type 1 envelope protein », *Journal of Virology*, vol. 82, n°11, juin 2008, p. 5584-5593.
65. P. McNicholas *et al.*, « Characterization of emergent HIV resistance in treatment-naïve subjects enrolled in a vicriviroc phase 2 trial », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 201, n°10, 15 mai 2010, p. 1470-1480.
66. A. Thielen *et al.*, « Mutations in gp41 are correlated with coreceptor tropism but do not improve prediction methods substantially », *Antiviral Therapy*, vol. 16, n°3, 2011, p. 319-328.
67. R.A. McGovern *et al.*, « Population-based sequencing of the V3-loop is comparable to the enhanced sensitivity Trofile assay in predicting virologic response to maraviroc of treatment-naïve patients in the MERIT trial », *17<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, San Francisco (Californie), 16-19 février 2010, abrégé n° 92.
68. R.A. McGovern *et al.*, « Population-based V3 genotypic tropism assay: a retrospective analysis using screening samples from the A4001029 and MOTIVATE studies », *AIDS*, vol. 24, n°16, 23 octobre 2010, p. 2517-2525.
69. M.J. Macartney *et al.*, « Use of a genotypic assay for prediction of HIV-1 coreceptor tropism and guiding the use of CCR5 antagonists in clinical practice », *8<sup>th</sup> European HIV Drug Resistance Workshop*, Sorrento (Italie), 17-19 mars 2010, abrégé n° 44.
70. M.J. Obermeier *et al.*, « Genotypic tropism testing from proviral DNA – test characteristics and clinical outcome », *18<sup>th</sup> International HIV and Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop and Curative Strategies*, Dubrovnik (Croatie), 8-12 juin 2010, abrégé n° 106, *Antiviral Therapy*, vol. 15, supplément 2), p. A132.
71. M.J. Obermeier *et al.*, « Update on the Berlin Maraviroc cohort – genotypic tropism testing results and therapeutic outcome at weeks 12 and 24 », *12<sup>th</sup> European AIDS Conference*, Cologne (Allemagne), 11-14 novembre 2009, abrégé n° PE3.3/3, *HIV Medicine*, vol. 10, supplément 2, p. 67.
72. P.R. Harrigan et A.M. Geretti, « Genotypic tropism testing: evidence-based or leap of faith? », *AIDS*, vol. 25, n°2, 14 janvier 2011, p. 257-264.
73. S. Sierra *et al.*, « Pairwise comparison of genotypic tropism prediction between 1 reference centre and 10 European laboratories », *18<sup>th</sup> International HIV and Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop and Curative Strategies*, Dubrovnik (Croatie), 8-12 juin 2010, abrégé n° 14, *Antiviral Therapy*, vol. 15, supplément 2), p. A22.
74. L. Swenson *et al.*, « Improved detection of CXCR4-using HIV by V3 genotyping: application of population-based and "deep" sequencing to plasma RNA and proviral DNA », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 54, n°5, août 2010, p. 506-510.

75. L. SWENSON *et al.*, « Deep sequencing to infer HIV-1 co-receptor usage: application to three clinical trials of maraviroc in treatment-experienced patients », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 203, n°2, 15 janvier 2011, p. 237-245.
76. M.C. PROSPERI *et al.*, « Comparative determination of HIV-1 co-receptor tropism by Enhanced Sensitivity Trofile, gp120 V3-loop RNA and DNA genotyping », *Retrovirology*, vol. 7, 30 juin 2010, p. 56.
77. C. SOULIE *et al.*, « Factors associated with proviral DNA HIV-1 tropism in antiretroviral therapy-treated patients with fully suppressed plasma HIV viral load: implications for the clinical use of CCR5 antagonists », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 65, n°4, avril 2010, p. 749-751.
78. C. VERHOFSTEDE *et al.*, « CXCR4-using HIV type 1 variants are more commonly found in peripheral blood mononuclear cell DNA than in plasma RNA », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 50, n°2, 1<sup>er</sup> février 2009, p. 126-136.
79. C. POU *et al.*, « Plasma and PBMC viruses provide equivalent genetic information for genotypic tropism testing: Analysis using quantitative deep HIV-1 sequencing », *18<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Boston (Massachusetts), 27 février-2 mars 2011, abrégé n° 669.
80. I. ABBATE *et al.*, « Analysis of co-receptor usage of circulating viral and proviral HIV genome quasispecies by ultra-deep pyrosequencing in patients who are candidates for CCR5 antagonist treatment », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 17, n°5, mai 2011, p. 725-731.



La découverte de co-récepteurs permettant l'entrée du VIH dans les cellules et l'identification de populations virales ayant des tropismes différents ont ouvert la voie au développement d'une nouvelle classe d'antirétroviraux : les antagonistes du co-récepteur CCR5. La détermination du tropisme viral est importante pour prédire la réponse au traitement avec ces médicaments.

Ce document a pour but de décrire les différentes méthodologies déterminant le tropisme et de définir leur utilité dans un contexte clinique. Par le fait même, il servira de référence au professionnel de la santé qui désire prescrire un test de détermination du tropisme viral du VIH-1. Ce guide contient également des recommandations adaptées à la réalité québécoise.

Le contenu présenté est le résultat des travaux d'un groupe de rédaction composé d'experts dans le domaine du VIH. Ce document a été entériné par le Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH. Il s'adresse aux professionnels de la santé.

On peut aussi se référer au Service de téléconsultation sur le VIH/sida à l'intention des professionnels de la santé au 1-800-363-4814.

[www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca)

Santé  
et Services sociaux

Québec 