

# Qui bénéficiera des inhibiteurs de CCR5 ?

par la D<sup>re</sup> Cécile Tremblay

**Une nouvelle classe de médicaments très prometteuse dans la lutte contre le VIH-1 chez les patients expérimentés est désormais disponible. Le maraviroc, qui appartient à cette classe, est offert au Canada dans le cadre d'un programme d'accès élargi.**

Pour infecter une cellule humaine, le VIH doit d'abord se lier à une molécule sur la surface de la cellule, le récepteur CD4. Ceci fait, il devra ensuite faire contact avec une deuxième molécule, nommé le co-récepteur, qui, comme une clé, lui ouvre la cellule. Le virus a le choix entre deux corécepteurs: CCR5 ou CXCR4. Une fois cette deuxième connection établie, le virus peut se rapprocher suffisamment de la cellule pour permettre aux membranes virales et cellulaires de fusionner, et au virus d'y pénétrer. Les inhibiteurs de CCR5 sont de petites molécules qui se fixent à une cavité intérieure du corécepteur et empêchent le virus de s'y loger. Ce sont les premiers antirétroviraux (ARVs) à cibler une molécule sur la surface de la cellule humaine plutôt que sur le virus lui-même.

## Les CCR5 sont-ils la clé de vos cellules?

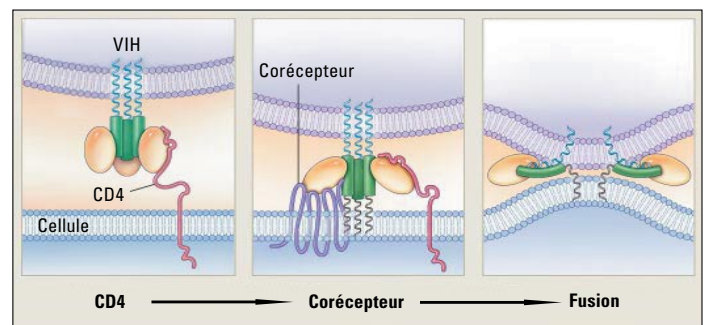
La plupart des souches du VIH se servent de CCR5 comme corécepteur pour pénétrer la cellule, mais certaines utilisent plutôt CXCR4 et d'autres, les deux. Voilà pourquoi les inhibiteurs de CCR5 ne seront pas efficaces pour toutes les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Durant la période d'infection primaire (la première année), le VIH utilise presque toujours CCR5, mais à mesure que l'infection progresse et que le virus se reproduit, de nouveaux virus peuvent commencer à se servir de CXCR4. Avec le temps, le virus se servira des deux corécepteurs chez la moitié des PVVIH environ, et seulement de CCR5 chez l'autre moitié. Les inhibiteurs de CCR5 ne servent à rien chez les personnes infectées par un virus se liant à CXCR4. Il faut donc déterminer le type de corécepteur utilisé avant d'administrer ce nouveau médicament.

## Le test

On effectue une analyse sanguine, appelée un test de tropisme, pour déterminer le corécepteur utilisé par votre virus. Le tropisme désigne la préférence du virus en matière de corécepteur. Si le virus se sert exclusivement de CCR5, c'est un virus R5, auquel cas les anti-CCR5 pourront être efficaces. Mais s'il utilise plutôt CXCR4, ce qui en fait un virus X4, ou les deux corécepteurs (tropisme double), il est peu probable que ce médicament sera utile.

La D<sup>re</sup> Cécile Tremblay, FRCPC, est directrice de l'Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida, à l'Hôtel-Dieu de Montréal. Elle dirige également un laboratoire chargé de l'étude des nouveaux médicaments et vaccins anti-VIH.

Il est préférable de passer le test avant de prendre un inhibiteur de CCR5, pour éviter à la fois de gaspiller de l'argent et de s'exposer aux éventuels effets indésirables d'un médicament qui sera inefficace. Dans un essai clinique portant sur l'efficacité du maraviroc chez les patients infectés par un virus qui utilise indifféremment les deux corécepteurs, on n'a constaté aucun effet favorable sur la charge virale. Cependant, aucune toxicité importante n'a été observée, et les comptes de CD4 sont demeurés inchangés. Il semble que les inhibiteurs de CCR5 soient bien tolérés, mais il faudra plus de données pour établir l'innocuité à long terme de cette nouvelle classe de médicaments. **R**



Si le médecin vous conseille de prendre le maraviroc dans le cadre du programme d'accès élargi, votre clinique s'occupera sans doute de faire le prélèvement sanguin puis de l'envoyer à Monogram, la société californienne qui effectuera l'analyse. Vous recevrez les résultats environ un mois plus tard.

Comme le test est exigé pour obtenir le maraviroc dans le cadre du programme d'accès élargi, le fabricant du médicament en assume le coût. Cependant, lorsque d'autres médicaments de cette classe seront cliniquement accessibles, il faudra déterminer qui paiera pour le test et décider s'il serait plus utile d'effectuer les analyses localement.

D'autres inhibiteurs de CCR5 sont en cours de développement, mais certains ont connu des difficultés. On a interrompu les essais cliniques du vicriviroc après avoir constaté que plusieurs volontaires naïfs (n'ayant jamais pris d'ARV) à un stade avancé de l'infection par le VIH avaient le cancer (quoiqu'on n'ait pas prouvé de lien entre le cancer et médicament), mais d'autres essais auprès de patients expérimentés se poursuivent. On a également mis fin au développement d'un troisième médicament, l'aplaviroc, après avoir découvert une grave toxicité hépatique.