



RÔLE DES MICRONUTRIMENTS DANS LE CONTRÔLE IMMUNO- VIROLOGIQUE DU VIH



Docteur Hugues Melliez
Service Universitaire des Maladies Infectieuses
CHTourcoing
1 octobre 2013
JRPI

Conflits d'intérêt

- Honoraires et participation aux frais de formation continue et congrès
 - Laboratoires pharmaceutiques:
 - *Abbott*
 - *Boehringer Ingelheim*
 - *Bristol-Myers Squibb*
 - *Gilead Sciences*
 - *MSD*
 - *Tibotec Janssen-Cilag*
 - *ViiV Healthcare*

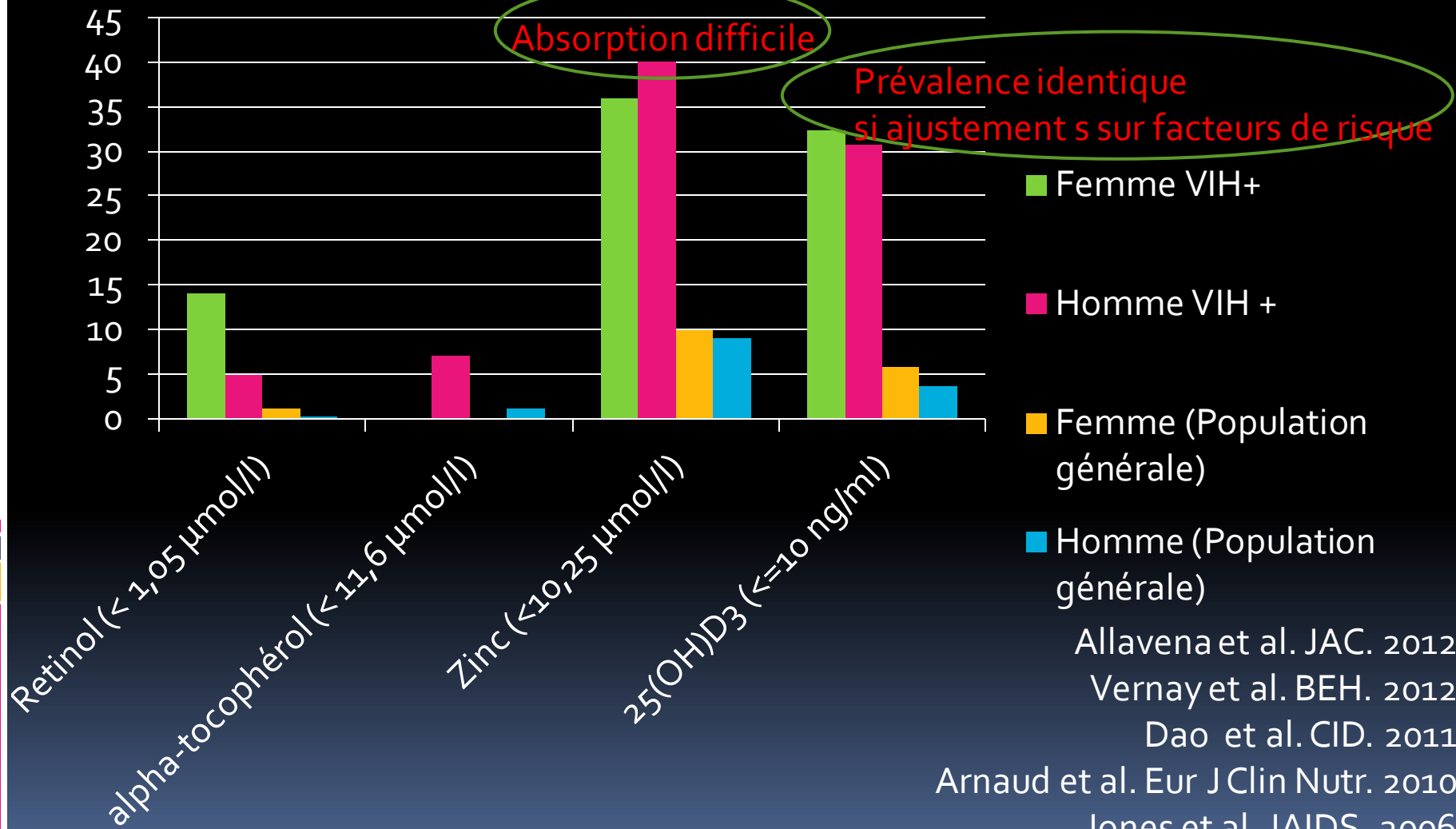
Plan

- Qu'est-ce qu'un micronutriment ?
- Prévalence des déficits dans la population VIH+ versus population générale ?
- Impact immuno-virologique ? 2 exemples :
 - Zinc
 - Vitamine D
- Conclusion

Qu'est qu'un micronutriment ?

- Nutriment dont l'organisme a besoin en quantités infimes
- Aucun rôle énergétique
- Rôle :
 - Fondamental pour le fonctionnement de l'ensemble des métabolismes
 - Dans l'immunité
- Ce sont les vitamines, minéraux ...

Prévalence (%) des déficits dans la population VIH+ à l'aire des HAART



Allavena et al. JAC. 2012


Vernay et al. BEH. 2012

Dao et al. CID. 2011


Arnaud et al. Eur J Clin Nutr. 2010

Jones et al. JAIDS. 2006

Etude nationale nutrition santé, ENNS, 2006-2007. www.invs.sante.fr



Impact immuno-virologique du
Zinc ?



Impact immunologique d'un déficit en Zinc

- Altération:
 - Fonction thymique via une baisse de la thymuline:
 - Hormone thymique nécessaire à la maturation des lymphocytes T
 - Diminution des cellules CD4 + produites par le thymus
 - Pour mémoire: thymus reste utile chez l'adulte +++
 - Immunité à médiation cellulaire :
 - Diminution des cellules Natural Killer
 - Diminution des cellules T cytolytiques
- Conséquences:
 - « Vieillesse » immunologique :
 - Atrophie thymique
 - Lymphopénie

TABLE 3Effect of zinc and placebo supplementation on clinical variables¹

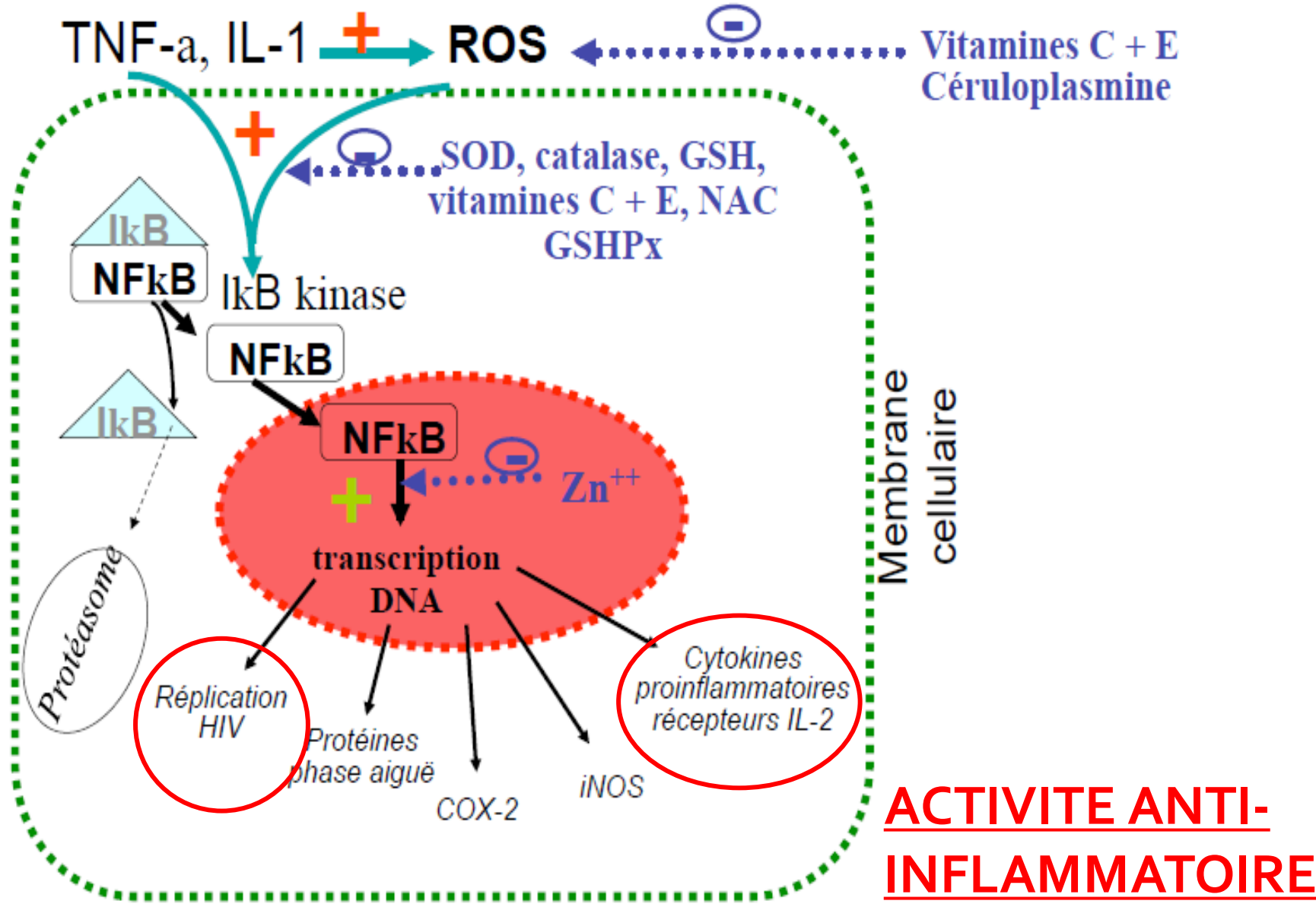
Variables	Subjects affected in 1 y		<i>P</i> ²
	Zinc group (<i>n</i> = 24)	Placebo group (<i>n</i> = 25)	
		%	
Infection	29	88	<0.001
Upper respiratory tract infection	12	24	0.136
Tonsillitis	0	8	0.255
Common cold	16	40	0.067
Cold sores	0	12	0.124
Flu	0	12	0.124
Fever	0	20	0.027
One infection each/y	29	52	
Two infections each/y	0	24	
Three infections each/y	0	8	
Four infections each/y	0	4	
Received antibiotics	8	48	

Prasad et al.
Am J Clin Nutr
2007

TABLE 1 Plaque-forming ability of picornaviruses on HeLa cells in the presence of 0.1 mM zinc chloride

Virus	% Reduction in No. of plaques
Human rhinovirus (HRV) 1A	99.99
HRV-1B	99.9
HRV-2	97
HRV-3	99
HRV-5	< 10
HRV-14	85
HRV-15	99
HRV-39	99
HRV-51	90
Equine rhinovirus (Plummer strain)	95
Poliovirus type 1 (Mahoney)	0
Poliovirus type 2 (P712ch2ab)	0

ACTIVITE ANTI-VIRALE INDIRECTE POTENTIELLE



ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE

Impact virologique potentiel

- Différentes hypothèses contradictoires
 - Inhibition ou stimulation de nombreuses enzymes du VIH
 - Selon la concentration intra-cellulaire de zinc
- Pas de preuve établie

MAJOR ARTICLE

HIV/AIDS

Randomized, Controlled Clinical Trial of Zinc Supplementation to Prevent Immunological Failure in HIV-Infected Adults

Marianna K. Baum,¹ Shenghan Lai,³ Sabrina Sales,¹ J. Bryan Page,² and Adriana Campa¹

¹Florida International University, R. Stempel College of Public Health and Social Work, and ²University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, Florida; and ³Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland

- Objectif principal:
 - nombre d'échecs immunologiques:
 - Chute des CD4 sous 200/mm³ à 18 mois de l'inclusion
- Etude randomisée versus placebo en double aveugle
- Population
 - Adultes infectés par le VIH
 - Etats-Unis
 - Critère d'inclusion : TOUS carencés en zinc +++
 - < 0.75 mg/L
 - Contrôle virologique imparfait


Table 2. Results of the Multiple Event Analysis (Wei, Lin and Weissfeld Model) of Zinc Supplementation

Measure	Multivariate RR (95% CI)	P
Reduction in Chute des CD₄ sous 200/mm₃ à <u>18 mois</u> de l'inclusion immunological events ^a	0.24 (0.10–0.56)	.002^b


NOTE. Relative rate (RR) is adjusted for age, sex, food insecurity, baseline CD4⁺ cell count, baseline HIV viral load (log scale), and antiretroviral therapy. CI, confidence interval.

^a In the group receiving zinc supplements, compared with the placebo group.

^b Significant at the level of $P < .05$.

- 
- Réduction significative du nombre de cas de diarrhée
 - Pas d'impact virologique dans cette étude

 - Remarque : surdosage peut avoir l'effet inverse sur les CD4 !



Impact immuno-virologique de la vitamine D ?

Vitamine D: Impact immunologique

Intérêt actuel pour la question!

- ClinicalTrials.gov
 - Essais de supplémentation par la vitamine D et mesure de l'impact immunologique:
 - 7 études en cours
 - <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01375010>
 - <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250899>
 - <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656070>
 - <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911664>
 - <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295034>
 - <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00990678>
 - <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475890>

Impact immunologique de la vitamine D

- Hormone stéroïdienne
- Physiologie de nombreuses cellules
- Récepteur intra-cellulaire
- « Propriétés immuno-modulatrices »

Lemire et al. J Nutr. 1995

Khoo et al. PlosOne. 2012

Adams et al. J Clin Endocrinol Metab 2010

□ Cellules de l'immunité

- Innée

- Adaptative

- Vitamine D prévient l'activation et production de cytokines par les cellules Th₁

⇒ Effet anti-inflammatoire

⇒ Impact positif potentiel

- Cinétique CD₄

- Co-morbidités dont cardio-vasculaires

... en fait plus complexe : vitamine D va polariser la réponse des Treg plus que Th₁₇ (muqueuse intestinale)... effet pro-inflammatoire



- En été:

- Augmentation

- 25(OH)D₃

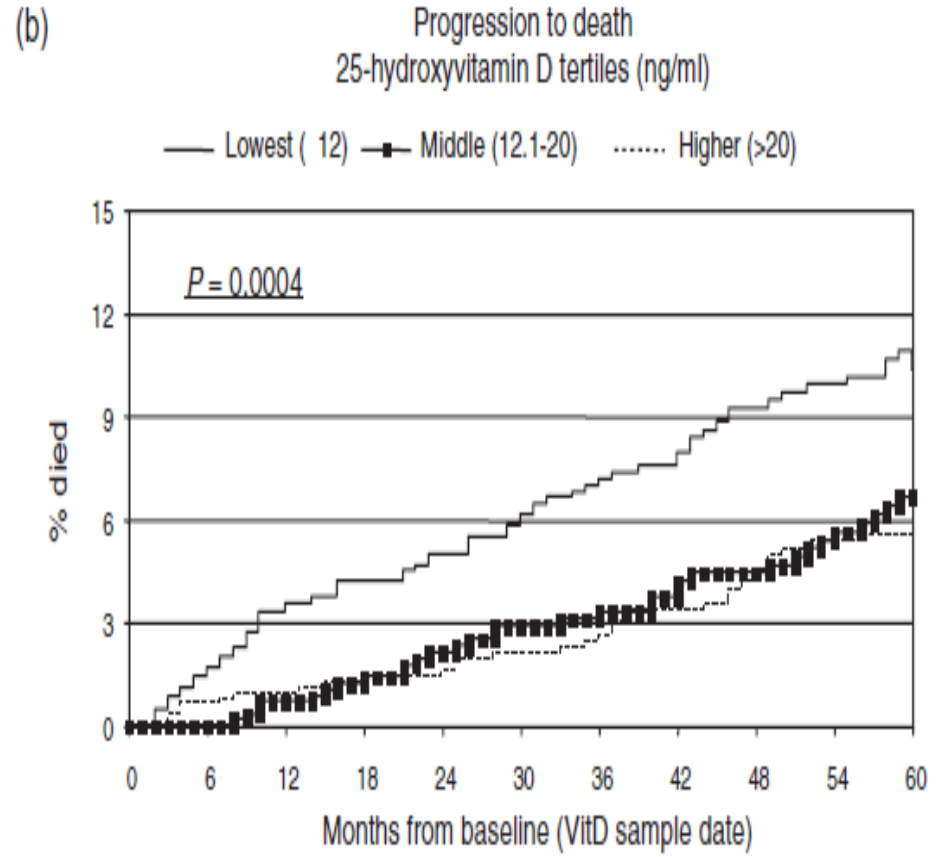
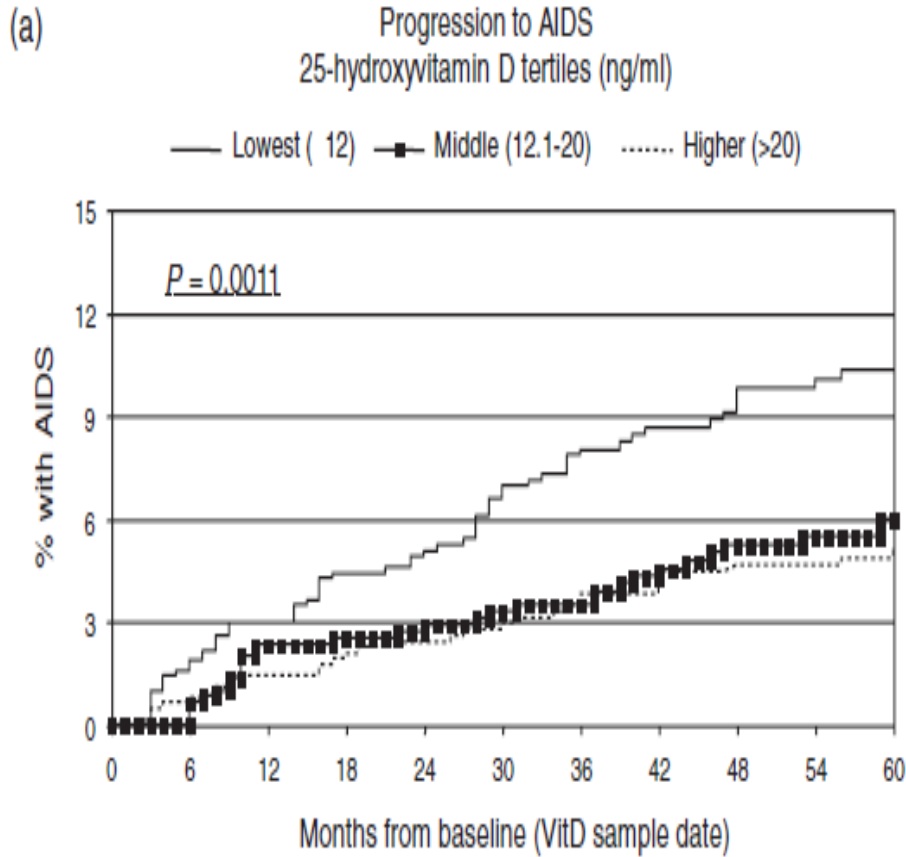
- et

- 1,25 OHD₃

- Diminution :

- Capacités des CD₄⁺ et CD₈⁺ à produire des cytokines pro-inflammatoires

Cohorte EuroSIDA Viard et al. AIDS.2011



N Lowest	714	641	573	490	381	336
Middle	622	560	515	472	398	339
Higher	649	610	569	522	464	432

N Lowest	714	654	591	518	410	363
Middle	622	574	530	485	414	353
Higher	649	616	579	438	478	445

Effet de la vitamine D sur la réplication du VIH

- Inhibition possible de la réplication virale*
 - Par induction d'autophagocytose
 - Dégradation du contenu du cytoplasme de la cellule par ses propres lysosomes
 - Dont certains pathogènes intracellulaires (VIH)
- Controverse :
 - 1 étude *in vitro***
 - Effet inverse sur la réplication virale !

* Spector. Topics in Antiviral Medicine. 2011
Spector. CROI 2013.

** Nevado et al. JMolEndocrinol. 2007

Effets des anti-rétroviraux sur la vitamine D

- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse:
 - Efavirenz:
 - Réduction expression du cytochrome P₄₅₀ 2R1
 - Rôle dans la 25 hydroxylation
- Inhibiteurs de protéase:
 - Diminution de la 1 alpha hydroxylation
 - Baisse potentielle de la forme 1,25(OH)D₃
 - Forme active

Impact des micronutriments sur le risque de faible charge virale persistante après une première ligne d'antirétroviral ?

■ Méthodes :

- Etude cas témoin rétrospective :
 - Cas : faible charge virale persistante (50-500 copies/ml)
 - Témoins : contrôle virologique parfait (<50 copies/ml)
- Centre hospitalier Tourcoing
- Micronutriments étudiés:
 - Vitamine A, D et E et zinc
 - Sérums antérieurs prélevés avant le début du traitement
- Appariement sur :
 - CD4 et origine ethnique
- Ajustement sur 8 variables :
 - charge virale, CD4, âge, type de traitement, origine ethnique, sexe, saison, stade SIDA

■ Résultats en cours ...

Conclusion

Micronutriments et VIH

- Déficits plus fréquents que dans la population générale
- Intérêt d'une supplémentation si déficit
- Déficit en zinc:
 - Impact immunologique bien étayé
 - « Vieillesse immunologique »
 - Impact virologique ?
- Déficit en vitamine D
 - Facteur de mauvais pronostic
 - Impact immunologique via l'inflammation
 - impact sur les CD₄
 - Nombreux travaux en cours
 - Impact virologique ?



Remerciements

- Professeur Myriam Labalette
 - Aide à la compréhension de l'impact immunologique
 - Docteur David Seguy
 - Professeur Alain Duhamel
 - Projet « impact virologique des micronutriments » (cf.)
 - Laboratoires *ViiV Healthcare*
 - Organisation de cette session
 - Laboratoires *MSD*
 - Soutien dans le projet à venir « impact immunologique des micronutriments »
- 