



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*

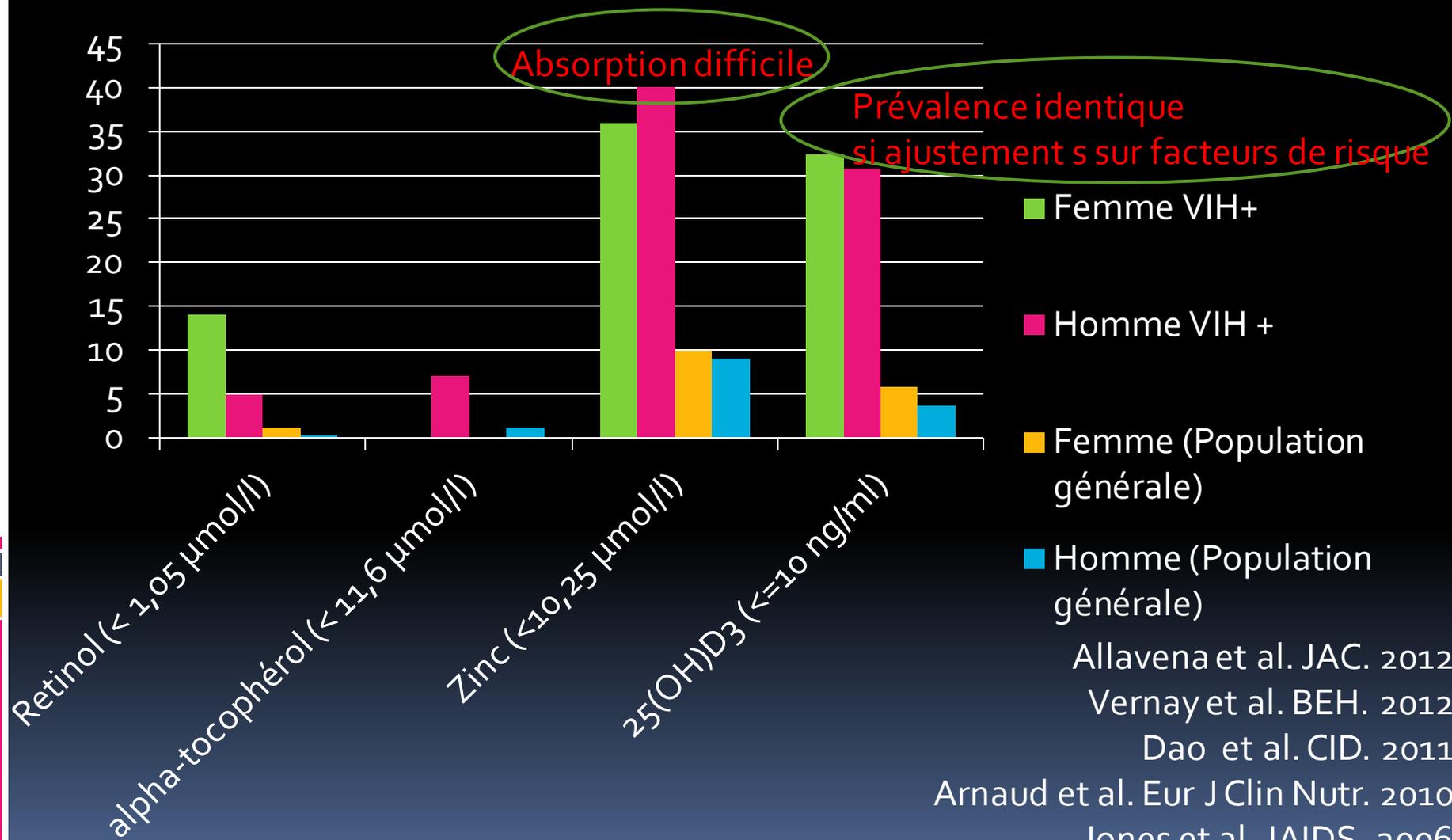
Plan

- 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

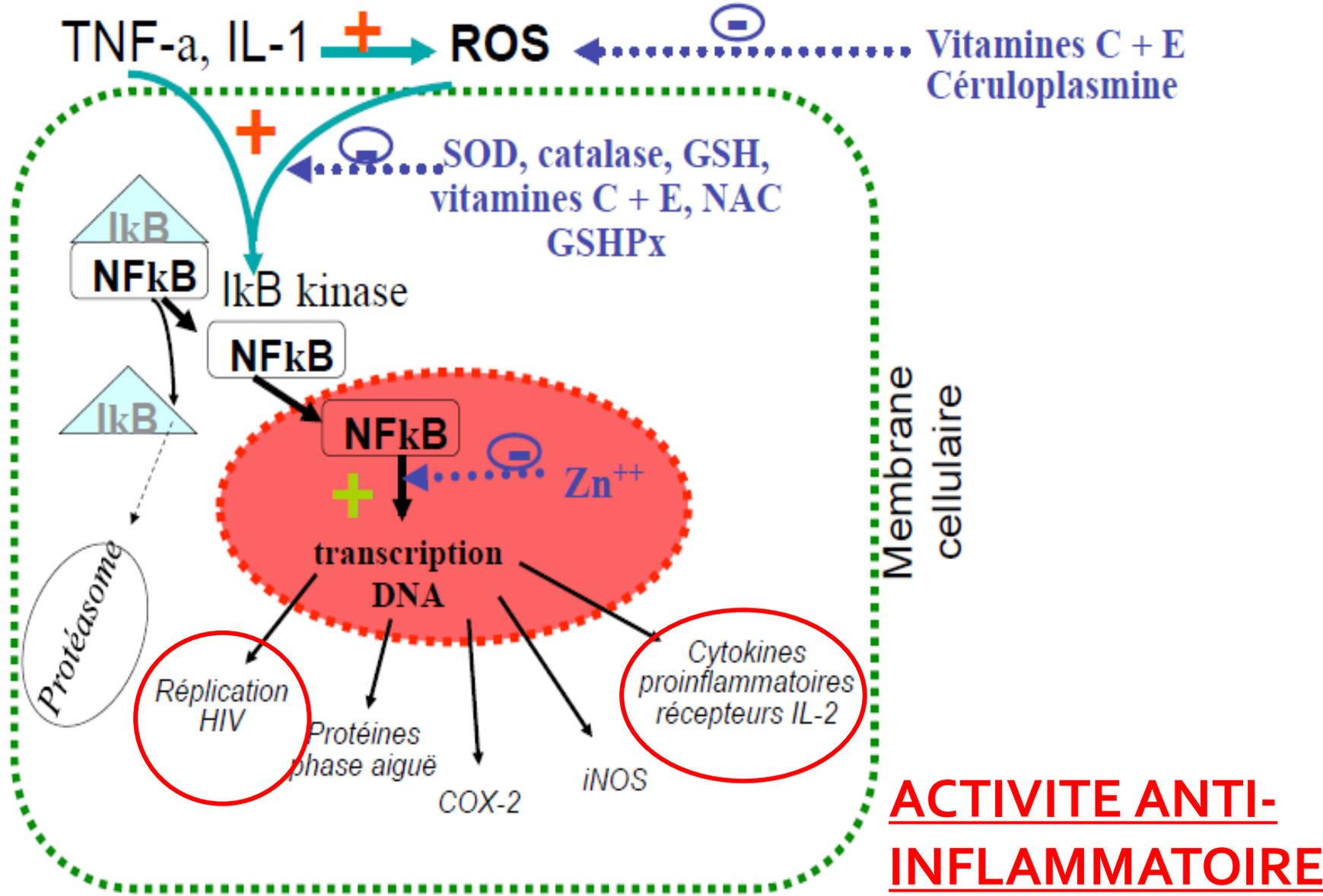
Variables	Subjects affected in 1 y		<i>P</i> ²
	Zinc group (<i>n</i> = 24)	Placebo group (<i>n</i> = 25)	
		%	
Infection	29	88	<0.001
Upper respiratory tract infection	12	24	0.136
Tonsillitis	0	8	0.255
Common cold	16	40	0.067
Cold sores	0	12	0.124
Flu	0	12	0.124
Fever	0	20	0.027
One infection each/y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



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

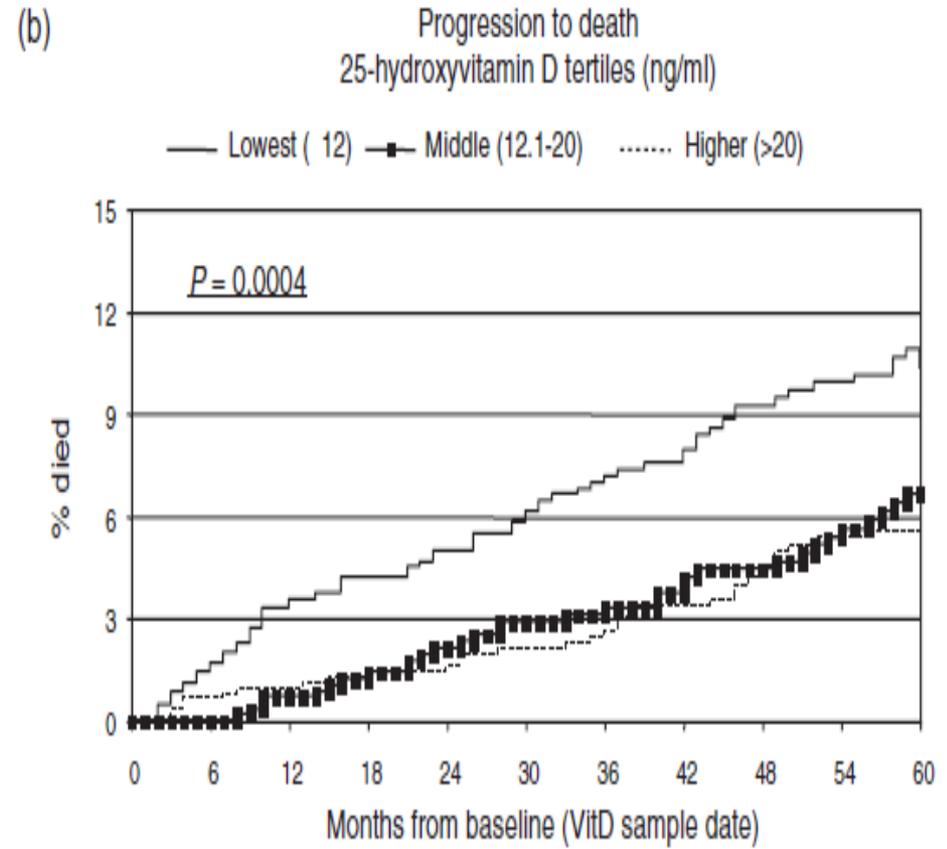
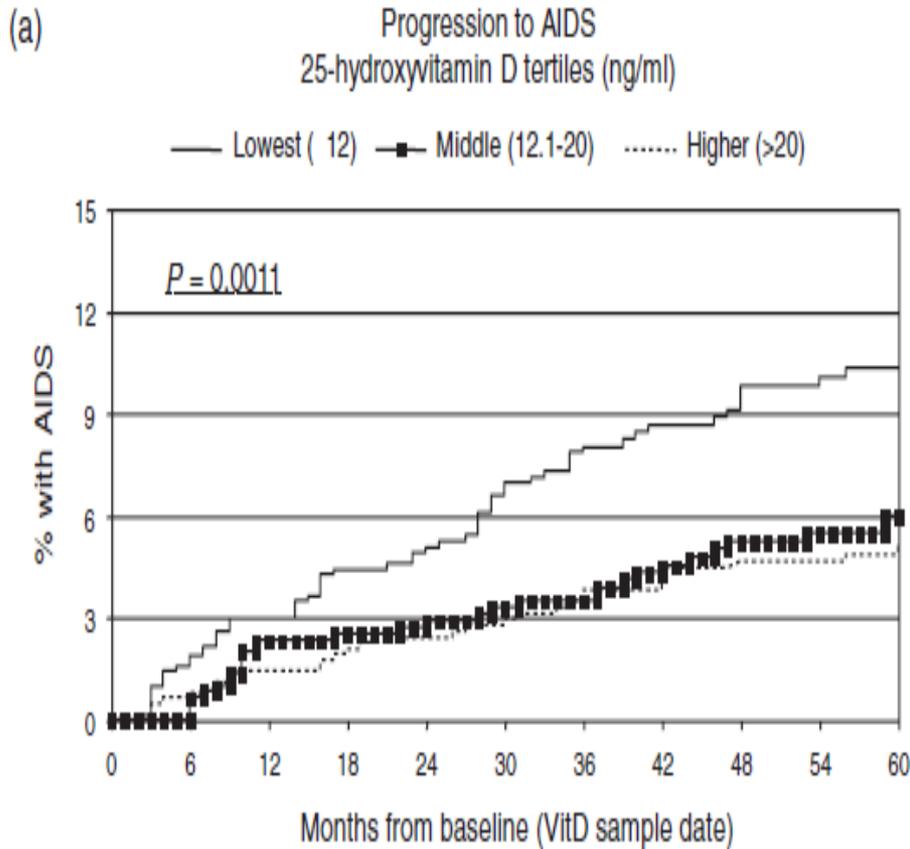
- et

- 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	N Lowest	714	654	591	518	410	363
Middle	622	560	515	472	398	339	Middle	622	574	530	485	414	353
Higher	649	610	569	522	464	432	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 »
- 