

BIOLOGIE CLINIQUE

Déficit en sélénium et stress oxydant chez les personnes infectées par le VIH1 cliniquement asymptomatiques en Côte d'Ivoire.

J. Djinhi (1), G. Tiahou (2), G. Zirih (3), E. Lohoues (1), A. Monde (1) C. Camara (1) & E. Sess (1)

(1) Laboratoire de biochimie, UFR Sciences médicales, Université de Cocody Abidjan, BP 240 Abidjan 01, Côte d'Ivoire.

(2) Laboratoire de biochimie, UFR Sciences médicales, Université de Bouaké, BP 983 Abidjan 22, Côte d'Ivoire. E-mail : tiahoug@yahoo.fr

(3) Laboratoire de botanique, UFR Biosciences, Université de Cocody Abidjan, BP 582 Abidjan 22, Côte d'Ivoire.

Manuscrit n° 3279. "Biologie clinique". Reçu le 26 mai 2008. Accepté le 16 septembre 2008.

Summary: Selenium deficiency and oxidative stress in asymptomatic HIV1-infected patients in Côte d'Ivoire.

The aim of the present study was to evaluate the oxidative stress and selenium status and the antioxidant capacity of asymptomatic HIV1-infected patients in Côte d'Ivoire.

This study involved 30 asymptomatic HIV1-infected patients, aged from 18 to 50 years old, selected in CIRBA (Centre Intégré de Recherche Bioclinique d'Abidjan). They were not yet treated by antiretroviral medicine. Oxidative stress indicators MDA (malondialdehyde) and AOPP (advanced oxidation protein products) were measured respectively by spectrofluorimetric method and spectrophotometric method. Selenium, vitamin E and vitamin A concentrations were evaluated according to the HPLC method. Our results show that all patients were deficient in selenium ($0.58 \pm 0.12 \mu\text{mol/L}$ vs $1.80 \pm 0.31 \mu\text{mol/L}$, $p < 0.0001$). Patient Vitamin E plasma level ($27.47 \pm 8.33 \mu\text{mol/L}$ vs $19.10 \pm 5.33 \mu\text{mol/L}$, $p < 0.0001$) and oxidative stress indicators MDA ($3.32 \pm 0.40 \text{ nmol/L}$ vs $0.99 \pm 0.26 \text{ nmol/L}$, $p < 0.0001$) and AOPP ($62.49 \pm 13.75 \mu\text{mol/L}$ vs $39.49 \pm 21.27 \mu\text{mol/L}$, $p < 0.0001$) were significantly higher in the infected group.

These results reveal a severe selenium deficiency and oxidative stress in HIV1-infected asymptomatic Persons in Côte d'Ivoire.

Résumé :

L'objectif de cette étude transversale était de déterminer le statut en sélénium et le stress oxydant chez des sujets infectés par le VIH1, cliniquement asymptomatiques, en Côte d'Ivoire.

Elle a porté sur 30 patients asymptomatiques infectés par le VIH 1, âgés de 18 à 50 ans, naïfs de tout traitement antirétroviral, sélectionnés au Centre intégré de recherche bioclinique d'Abidjan (CIRBA). Les marqueurs du stress oxydant, le malondialdéhyde (MDA) et les advanced oxidation protein end products (AOPP) ont été dosés respectivement par spectrofluorimétrie et par spectrophotométrie. Le sélénium et les vitamines E et A plasmatiques ont été dosés respectivement par spectrophotométrie d'absorption atomique et par chromatographie liquide haute performance (CLHP).

Toutes les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) présentaient une sévère carence en sélénium ($0,58 \pm 0,12 \mu\text{mol/L}$, contre $1,80 \pm 0,31 \mu\text{mol/L}$ pour les témoins, $p < 0,0001$) et une concentration plasmatique moyenne en vitamine E supérieure à celle des témoins ($27,47 \pm 8,33 \mu\text{mol/L}$ contre $19,10 \pm 5,33 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,0001$). Par ailleurs, les concentrations plasmatiques de MDA ($3,32 \pm 0,40 \mu\text{mol/L}$ contre $0,99 \pm 0,26 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,0001$) et d'AOPP ($62,49 \pm 13,75 \mu\text{mol/L}$ contre $39,49 \pm 21,27 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,0001$) étaient significativement plus fortes chez les PVVIH.

Nos résultats nous révèlent une hyposélénémie sévère et un stress oxydant important chez les PVVIH cliniquement asymptomatiques.

Introduction

L'infection à VIH1 est une maladie évolutive dont la progression est influencée par plusieurs facteurs, notamment le déficit en oligoéléments tel que le sélénium et le stress oxydant. Cunningham-Rundles *et al.* (4) ont retrouvé des concentrations relativement basses du sélénium et autres marqueurs du statut en sélénium dans le sérum, associés à une baisse des taux de lymphocytes CD4 à un stade avancé de la maladie. Par ailleurs, Ba et en *et al.* (1) ont montré que le déficit en sélénium était associé à une augmentation de la quantité de virus dans les sécrétions vaginales, suggérant ainsi

que le déficit en sélénium pourrait augmenter la charge virale et, par conséquent, accroître le risque de transmission hétérosexuelle du VIH1.

Le stress oxydant, résultat du déséquilibre entre les espèces de l'oxygène réactives (ROS) et la production et/ou l'inactivation des antioxydants naturels, peut participer à la destruction des CD4+ par apoptose cellulaire (7). Le stress oxydant est aussi impliqué dans la transcription du VIH à travers une activation immunitaire générale en présence de cytokines inflammatoires (interféron gamma TNF α , élastase, enzymes protéolytiques), de myéloperoxydases (acide hypochloreux) et de leucotriènes (8).

HIV/AIDS
advanced oxidation protein product
(AOPP)
malondialdehyde (MDA)
selenium
oxidative stress
Abidjan
Côte d'Ivoire
Sub Saharan Africa

VIH/sida
advanced oxidation protein product
(AOPP)
malondialdéhyde (MDA)
sélénium
stress oxydant
Abidjan
Côte d'Ivoire
Afrique intertropicale

L'objectif de cette étude était de déterminer le statut en sélénium et les marqueurs du stress oxydant (MDA, AOPP) chez des personnes infectées par le VIH1, asymptomatiques, naïfs de tout traitement antirétroviral (ARV) en Côte d'Ivoire.

Patients et méthodes

Patients

Cette étude transversale a porté sur 30 patients sélectionnés au Centre intégré de recherche bioclinique d'Abidjan (CIRBA), parmi les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Ont été inclus dans l'étude les sujets infectés par le VIH1, cliniquement asymptomatiques, ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200 copies par mm³ de plasma, âgés de 18 à 50 ans, naïfs de tout traitement antirétroviral (ARV). Les sujets infectés par le VIH2 et ceux porteurs du VIH1, mais ayant développé des maladies opportunistes ont été exclus de cette étude. 30 sujets sains, âgés de 18 à 50 ans, VIH séronégatifs, ont servi de témoins. Tous les participants ont donné leur consentement éclairé. Le protocole de l'étude a été approuvé par l'UFR des sciences médicales de l'université d'Abidjan Cocody, Côte d'Ivoire, et a été expliqué aux sujets avant qu'ils aient donné leur consentement bien renseigné.

Prélèvements

Les échantillons sanguins ont été prélevés chez des sujets à jeun depuis la veille au soir (12 heures), par ponction veineuse au pli du coude et recueillis dans des tubes héparinés vacutainer. Après centrifugation à 3 000 tr/min pendant 5 min, le plasma a été séparé et réparti en aliquotes. Les aliquotes ont été stockées à -80 °C au laboratoire du CIRBA avant d'être acheminées par voie aérienne dans de la carboglace au laboratoire de biochimie du CHU de Kremlin-Bicêtre, Paris, France. Les aliquotes y ont été conservées à -80 °C jusqu'au moment des analyses.

Dosage

Le sélénium a été dosé par chromatographie liquide haute performance, couplée à la fluorimétrie. Le malondialdéhyde (MDA) et les AOPP ont été déterminés respectivement par fluorimétrie et par spectrophotométrie. Les concentrations plasmatiques des vitamines A et E ont été mesurées par chromatographie liquide haute performance. La cholestérolémie totale et la triglycéridémie ont été déterminées par les méthodes colorimétriques enzymatiques usuelles. L'index alpha-tocophérol a été calculé par le rapport concentration plasmatique de vitamine E (µmol/l)/cholestérolémie totale (mmol/l) + triglycéridémie (mmol/l).

Analyses statistiques

Le traitement des données recueillies a été réalisé à l'aide du logiciel Epi-info version 6.0. Les résultats ont été exprimés en moyenne ± écart type. La comparaison des moyennes a été réalisée par le test paramétrique de Student. Le test est considéré comme significatif lorsque $p < 0,05$.

Résultats

Les résultats de cette étude ont été consignés dans les tableaux I et II. Il en ressort que les concentrations sériques moyennes des marqueurs du stress oxydant (MDA, AOPP) et de la vitamine E des PVVIH étaient significativement plus élevées que celles des témoins. Par contre, la séléniémie moyenne des PVVIH était plus basse. Par ailleurs, nous avons observé que toutes les PVVIH avaient une sélé-

Tableau I.

Taux plasmatiques des paramètres lipidiques et antioxydants des PVVIH étudiées.
Plasma rates of the lipid and antioxidant parameters of the HIV infected asymptomatic persons in the study

| paramètres | PVVIH | témoins | p |
|------------------------------------|--------------|--------------|--------|
| cholestérol total (mmol/l) | 4,86 ± 2,32 | 4,19 ± 1,07 | NS |
| triglycérides (mmol/l) | 1,15 ± 0,47 | 1,10 ± 0,52 | NS |
| sélénium (µmol/l) | 0,58 ± 0,12 | 1,80 ± 0,31 | 0,0001 |
| vitamine A (µmol/l) | 1,57 ± 0,82 | 1,81 ± 0,57 | NS |
| vitamine E (µmol/l) | 27,47 ± 8,33 | 19,10 ± 5,33 | 0,0001 |
| index alpha-tocophérol (µmol/mmol) | 7,91 ± 3,37 | 2,53 ± 0,56 | 0,0001 |

les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type

Tableau II.

Taux plasmatiques moyens des marqueurs du stress oxydant chez les PVVIH étudiées.

Average plasma rates of oxidative stress in the HIV infected patients.

| paramètres | PVVIH | témoins | p |
|---------------|---------------|---------------|--------|
| MDA (nmol/l) | 3,32 ± 0,40 | 0,99 ± 0,26 | 0,0001 |
| AOPP (µmol/l) | 62,49 ± 13,75 | 39,49 ± 21,27 | 0,0001 |

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type

némie inférieure à 0,75 µmol/l. L'âge moyen des témoins était plus élevé que celui des PVVIH (44,4 ± 16,3 ans contre 36,13 ± 7,70 ans, $p < 0,05$).

Discussion

Nos résultats mettent en évidence une importante hyposéléniémie chez ces sujets infectés par le VIH 1, asymptomatiques ayant des taux de CD4 > 200 copies/mm³, contrairement à St ephensen *et al.* (2007) (9), qui n'ont pas observé de déficit en sélénium chez les patients séropositifs asymptomatiques, ayant un taux de CD4 > 200 copies/mm³. Cette hyposéléniémie observée dans notre population pourrait être due :

- soit à une carence d'apport alimentaire du sélénium;
- soit à la compétition entre le virus et le système immunitaire de l'hôte pour l'utilisation du sélénium (10).

En effet, cet oligoélément est utilisé d'une part, par l'hôte pour la synthèse de la glutathion peroxydase et d'autre part par le VIH pour la synthèse d'une protéine apparentée à la glutathion peroxydase. L'élévation de la concentration plasmatique de vitamine E ne semble pas due à une hyperlipidémie, mais plutôt à un apport alimentaire.

Notre étude a mis aussi en évidence l'existence d'un stress oxydant chez les sujets vivant avec le VIH, bien qu'ils soient au stade asymptomatique avec un taux de CD4 > 200 copies/mm³. Nos résultats corroborent ainsi l'implication du stress oxydant dans la pathogénie du VIH-sida. Ce stress oxydant semble être en rapport avec l'hyposéléniémie observée dans notre population, bien qu'aucune corrélation n'ait été trouvée entre les marqueurs du stress oxydant (MDA et AOPP) et la séléniémie dans notre étude. En effet, la carence en sélénium, qu'elle soit par compétition entre l'organisme et le VIH ou par déficit alimentaire, induirait progressivement chez l'hôte une chute de l'activité de la glutathion peroxydase observée dans notre population et serait ainsi à l'origine du stress oxydant. Beat en *et al.* (1) ont démontré qu'une séléniémie < 1,08 µmol/l était associée à la multiplication du virus dans les sécrétions vaginales et donc accroîtrait les risques de transmission hétérosexuelle du VIH-1. Ba u *et al.* (2) ont montré que les patients infectés par le VIH-1 et déficients en sélénium avaient un taux de mortalité vingt fois plus élevé que les sujets malades ayant une séléniémie normale. Selon ces mêmes auteurs, le déficit en sélénium serait un facteur de mortalité seize fois plus puissant que la diminution des CD4. En effet, la glutathion peroxydase, enzyme séléniépendante, aurait un

effet inhibiteur majeur sur l'enzyme reverse transcriptase du VIH. Ainsi, le déficit en sélénium induirait la stimulation de la réplication et de la virulence du virus. Par ailleurs, l'hyposélénémie et le stress oxydant qui en résulte, conduiraient à l'affaiblissement du système immunitaire par apoptose des CD4 avec pour conséquence la progression rapide de la maladie et l'élévation de la morbidité (3). Le mécanisme de cette apoptose est basé sur l'activité du facteur nucléaire kappa B (NF-kB). En effet, le facteur nucléaire kappa B (NF-kB), régulateur de l'expression des gènes présents dans les lymphocytes, macrophages et monocytes, active les gènes du noyau de ces cellules, ayant pour conséquence la production de cytokines. Le NF-kB se fixe aussi au matériel génétique pro-viral du VIH dans le noyau des cellules infectées, ce qui a pour résultat de lancer la réplication du virus. Or, la réplication virale stimule la production de cytokines, comme le facteur de nécrose des tumeurs alpha (TNF α), qui à son tour stimule la production de radicaux libres qui favorisent l'activation du NF-kB et l'apoptose (7). Selon Baum *et al.* (2), dans les pays d'Afrique sub-saharienne (Congo, Ouganda, Tanzanie, Kenya, Afrique du Sud) où le sol est pauvre en sélénium, le sida est devenu la première cause de mortalité avec une fréquence élevée de transmission hétérosexuelle. Le déficit en sélénium et le stress oxydant retrouvés dans notre population pourraient donc être une des explications de la forte transmission sexuelle du VIH1, de la forte prévalence des maladies opportunistes et du taux de mortalité élevé chez les sujets infectés par le VIH en Côte d'Ivoire (5, 6).

Conclusion

Cette étude met en évidence une hyposélénémie prononcée et un stress oxydant (lipoperoxydation) chez des sujets ivoiriens vivant avec le VIH, asymptomatiques, ayant un taux de lymphocytes CD4 > 200 copies /mm³.

Remerciements

Nous adressons nos sincères remerciements au D^r Marc Conti et à M^{me} Salimatou Sa cko du laboratoire de biochimie CHU de Bicêtre pour leur collaboration dans la réalisation de ce travail.

Références bibliographiques

1. BAETEN JM, MOSTAD SB, HUGHES MP, OVERBAUGH J, BANKSON DD & MANDALIYA K – Selenium deficiency is associated with shedding of HIV-1-infected cells in the female genital tract. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, **26**, 360-364.
2. BAUM MK, SHOR-POSNER S, LAI S, ZHANG G, LAI H *et al.* – High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. *J Acq Immun Def Synd Human Retroviro*, 1997, **15**, 370-374.
3. BOGDEN JD & OLESKE JM – The essential trace minerals, immunity, and progression of HIV-1 infection. *Nutrition Research*, 2007, **27**, 69-77.
4. CUNNINGHAM-RUNDLES S – Trace element and mineral nutrition in HIV infection and AIDS. In: Bogden JD, Kle-vay LM, eds. *Clinical nutrition of the essential trace elements and minerals*. Totowa (NJ) 7 Humana Press, 2000, 351 p.
5. DA CAMARA-GOMES F – HIV / AIDS country profile: Côte d'Ivoire. Risk analysis. *AIDS Anal Afr*, 1997, **7**, 12-14.
6. OUÉDRAOGO SM, OUÉDRAOGO M, DAGNAN NS & ADOM AH – Infections opportunistes au cours du sida au CHU de Treichville. *Mali Médical*, 2007, **22**, 26-28.
7. RABAUD CH, TRONEL H, FREMONT S, MAY T, CANTON P & NICOLAS JP – Radicaux libres et infection par le VIH. *Ann Biol Clin*, 1997, **55**, 565-571.
8. REPETTO M, REIDES C, GOMEZ-CARRETERO ML, COSTA M, GRIEMBERG G & LLESUY S – Oxidative stress in blood of HIV infected patients. *Clin Chim Acta*, 1996, **255**, 107-117.
9. STEPHENSEN CB, MARQUIS GS, DOUGLAS SD, KRUZICH LA & WILSON CM – Glutathione, glutathione peroxidase, and selenium status in HIV-positive and HIV-negative adolescents and young adults. *Am J Clin Nutr*, 2007, **85**, 173-181.
10. TAYLOR EW – Selenium and viral diseases: facts and hypotheses. *J Orthomol Med*, 1997, **12**, 227-239.