

ANOMALIES DU MÉTABOLISME OSSEUX CHEZ LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE HIV ET TRAITÉS PAR TRITHÉRAPIE

J.B. GIOT (1), N. FRANCHIMONT (2), M. MOUTSCHEN (3)

RÉSUMÉ : Depuis quelques années déjà, un nombre croissant de travaux rapporte des altérations du métabolisme osseux au sein de la population infectée par le HIV. Certains d'entre eux, publiés avant même l'introduction des trithérapies, laissent suspecter l'infection elle-même. Avec le recul dont on commence à disposer en matière de trithérapies, il semble néanmoins que les traitements antirétroviraux soient aussi mis en cause. Les avis sont cependant peu unanimes. Certaines études tendent à infirmer les données recueillies sur le rôle néfaste des trithérapies, démontrant l'absence d'effet voire l'action bénéfique des thérapeutiques antirétrovirales sur l'os. Les trois grandes classes d'antirétroviraux sont par ailleurs impliquées même si les inhibiteurs de protéase sont les plus fréquemment cités. Les mécanismes pathogéniques demeurent hypothétiques bien que certaines pistes soient évoquées. Tandis que l'impact sur la morbidité semble actuellement faible, on s'interroge sur les répercussions exactes à long terme, notamment chez l'enfant. Dans pareilles conditions, la mise sur pied de politiques cohérentes de dépistage, de prévention et de traitement s'avère difficile. Néanmoins, au-delà des divergences, un fil conducteur semble émerger, à savoir le caractère multifactoriel des modifications du métabolisme osseux chez le séropositif. L'identification des différents intervenants devrait à l'avenir clarifier la situation et permettre d'éditer des critères précis de dépistage, de prévention et de traitement.

INTRODUCTION

L'avènement de la trithérapie au milieu des années nonante a profondément modifié le pronostic de l'infection par le HIV.

L'inhibition de la réplication virale sous les concentrations détectables par les techniques actuelles et la reconstitution immunitaire associée ont accru la survie et la qualité de vie des patients séropositifs.

Cette avancée importante fut cependant rapidement tempérée par l'apparition d'effets secondaires morphologiques et métaboliques non négligeables.

A côté de la lipodystrophie, déjà abordée précédemment (1), plusieurs études rapportent des altérations significatives du métabolisme osseux chez des patients sous HAART (Highly Active AntiRetroviral Therapy). D'autres travaux concluent cependant à l'absence d'effet voire à l'action bénéfique des trithérapies sur le squelette.

(1) Etudiant 4^{ème} doctorat.

(2) Chercheur qualifié FNRS, Université de Liège, Service de Rhumatologie.

(3) Chargé de Cours, Université de Liège, Centre de Référence SIDA, Service de Médecine interne.

ALTERATION OF BONE METABOLISM IN HIV-INFECTED PATIENTS TREATED BY HAART

SUMMARY : For several years already, a growing number of studies reports modifications in the bone metabolism among HIV-infected patients. Some of these studies, published even before the use of HAART, involved the infection itself. With the experience already available as concerns HAART, antiretroviral treatments (ART) seem however to be called into question. Data are divergent yet. Some studies tend to invalidate the collected data about the harmful role of HAART and prove the absence of effect or even the beneficial action of ART on bone. Moreover, the three important classes of ART are implied, even if the proteases inhibitors are most commonly charged. Pathogenic mechanism remain hypothetical. While the impact on morbidity seems to be weak for the time being, long-term repercussions are still unknown, in particular when children are concerned. In such conditions, it appears difficult to set up coherent politics of screening, prevention and treatment. Nevertheless beyond the divergences, the multifactorial character of alteration of HIV-infected patient's bone metabolism seems to be undeniable. The identification of the different parameters should in the future clarify the situation and enable the publishing of exact criteria of screening, prevention and treatment.

KEYWORDS : HIV - HAART - Osteoporosis - Bone

Nous tenterons donc ici de réaliser la synthèse des connaissances actuelles en la matière.

Nous aborderons aussi les troubles du métabolisme osseux induits par l'infection par le HIV en dehors de toute thérapie antirétrovirale (ART).

Notons immédiatement que les sujets séropositifs présentent fréquemment certains facteurs de risque avérés d'ostéoporose tels que l'hypogonadisme, la réduction d'activité physique, le recours à la corticothérapie, le tabagisme...

Trois remarques préalables s'imposent.

Rappelons d'abord que la densité osseuse mesurée par DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) est exprimée en t-score ou z-score. Le t-score correspond à l'écart-type entre la masse osseuse mesurée chez le patient et la masse osseuse moyenne observée dans une population dont l'âge moyen est de trente ans. Le principe est le même pour le z-score si ce n'est que la population de référence est appariée à l'âge du sujet.

Les critères édités par l'OMS sont les suivants: ostéopénie pour un t-score compris entre -1 et -2,5 et ostéoporose pour un t-score inférieur à -2,5.

Notons ensuite que sémantiquement, le terme anglo-saxon "HAART" inclut les trithérapies

proprement dites associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de protéase (IP), ou deux INTI et un inhibiteur non nucléosidique (INNTI), mais aussi des schémas moins habituels associant seulement 2 IP ou des combinaisons à plus de trois molécules.

Nous considérerons cependant par commodité les termes "HAART" et "trithérapie" comme équivalents.

Enfin, nous traiterons à plusieurs reprises des paramètres biochimiques du turn-over osseux. Rappelons que les marqueurs osseux classiques sont la phosphatase alcaline et l'ostéocalcine pour l'ostéof ormation (synthétisés par les ostéoblastes) et l'ICTP (télopeptide carboxyterminal du collagène de type I ou C-télopeptide), produit de dégradation du collagène de type I, pour la résorption.

Ces marqueurs évoluent normalement parallèlement. Cela signifie que toute augmentation de l'ostéof ormation et donc des taux d'ostéocalcine et de phosphatase alcaline induit à son tour un accroissement de l'ostéorésorption et du taux d'ICTP, et inversement. Dans certaines situations pathologiques, on observe cependant un découplage entre résorption et formation.

MÉTABOLISME OSSEUX ET HIV

En dehors de toute thérapeutique antirétrovirale, l'infection par le HIV semble associée à certaines altérations du métabolisme osseux.

1. Modifications biochimiques

Haug et coll. constatent chez les séropositifs une réduction de la concentration sérique en vitamine D active corrélée au degré d'immuno-déficience, des taux sanguins de PTH diminués et des concentrations en calcium et magnésium normales ou abaissées (2-4).

Aukrust et coll. mesurent par ailleurs, chez les séropositifs de la catégorie C de la classification des CDC (Centers for Disease Control), des taux sériques d'ostéocalcine significativement inférieurs à ceux retrouvés chez les patients des groupes B ou A et chez les sujets sains (5).

Dans le groupe C, au contraire des groupes A et B, les concentrations en ICTP sont supérieures à celles observées chez les sujets non infectés.

Il n'y a par ailleurs pas de corrélation entre les concentrations en ostéocalcine et en ICTP. Cela signifie que l'augmentation d'un des deux marqueurs ne s'accompagne pas d'un accroissement proportionnel du second, ce qui signifierait un découplage entre résorption et formation.

Les patients avec des stades avancés de la maladie semblent donc présenter davantage d'altérations du métabolisme osseux.

2. Modifications radiologiques

Un certain nombre de travaux rapporte des réductions de densité osseuse chez les patients infectés par le HIV en l'absence d'ART. Paton et coll., par exemple, chez 21 patients séropositifs ne recevant pas de trithérapie, mesurent par DEXA des densités lombaires et fémorales inférieures à celles de témoins séronégatifs (6).

RÔLE DE LA TRITHÉRAPIE : FACTEUR D'AMÉLIORATION OU D'AGGRAVATION ?

Si l'infection par le HIV semble perturber le métabolisme osseux indépendamment de la trithérapie, qu'en est-il des traitements antirétroviraux ?

1. Modifications biochimiques

Aukrust et coll., après introduction d'un traitement par HAART chez 16 des 73 adultes de l'étude transversale précédemment citée, constatent, outre la réduction de charge virale, la diminution du TNF α et l'augmentation du nombre de CD4, un accroissement significatif et prolongé des concentrations en ostéocalcine (5).

Apparaît par ailleurs une corrélation entre les concentrations en ostéocalcine et en C-télopeptide, absente avant trithérapie, ce qui pourrait indiquer une synchronisation entre résorption et formation osseuse et un rôle plutôt bénéfique de la trithérapie.

Tan et coll. rapportent eux aussi, chez l'enfant, des concentrations sériques en ostéocalcine sous IP supérieures à celles observées chez les patients ne recevant pas d'IP ou séronégatifs (7).

Ils notent par ailleurs des taux d'ICTP légèrement inférieurs chez les sujets séropositifs traités par IP par rapport aux patients non infectés. Ils ne constatent cependant pas de différence significative entre les concentrations d'ICTP chez les enfants infectés traités par IP et celles mesurées chez les séropositifs ne recevant pas d'IP.

Les auteurs émettent l'hypothèse que cette réduction des taux d'ICTP soit attribuable au retard de croissance constaté chez les sujets infectés. En effet, les marqueurs du métabolisme osseux varient parallèlement à la vitesse de croissance de sorte qu'en cas de retard de croissance, les taux d'ICTP seraient moindres indépendamment du traitement antirétroviral.

2. Modifications radiologiques

Bien que, sur base des résultats biochimiques, la trithérapie semble plutôt jouer un rôle béné-

fique, un certain nombre d'études radiologiques tendent à démontrer une action délétère de la HAART sur le squelette.

Une étude transversale portant sur 203 hommes et 62 femmes infectés conclut ainsi chez l'homme à une réduction du contenu minéral osseux total et régional (humérus, hanche, colonne) sous HAART. Cette association n'est pas retrouvée chez la femme (8).

Tebas constate lui aussi une corrélation entre HAART et prévalence accrue d'ostéopénie/porose susceptible d'augmenter le risque de fracture (9). Il note ainsi 21 % d'ostéoporose lombaire chez les patients sous IP contre 11% chez les séropositifs n'en recevant pas et 6% chez les sujets non infectés, ce qui correspond à un risque relatif d'ostéoporose chez les sujets sous IP de 2.19 par rapport aux sujets non soumis à cette classe d'antirétroviraux.

Nolan et coll. remettent néanmoins en cause ces conclusions (10). Bien qu'ils mesurent dans un premier temps des densités osseuses lombaires moindres sous IP avec fréquence accrue d'ostéoporose, l'ajustement des résultats en fonction du BMI (Body Mass Index : rapport entre le poids et la taille exprimée en mètre et portée au carré) calculé avant le premier scanner invalide cette association.

Après inclusion de 54 patients recevant un traitement stable par indinavir et nelfinavir (inhibiteurs de protéase) dans une étude longitudinale, ils constatent qu'un BMI avant trithérapie moindre est associé à un z-score initial moindre mais qu'il n'y a pas de corrélation entre BMI et variation du z-score au cours du temps. Ils notent par ailleurs une association franche entre administration d'indinavir et accroissement de BMD (Bone Mass Density) au cours du temps tandis que la situation reste stationnaire sous nelfinavir.

Les concentrations en ostéocalcine suivent les mêmes tendances, avec accroissement sous indinavir et absence de variation significative sous nelfinavir, ce qui constitue un argument en faveur d'une amélioration biochimique corrélée à une meilleure minéralisation osseuse.

Les auteurs tempèrent néanmoins leurs observations par le fait que, contrairement aux patients de l'étude de Tebas, les participants ne recevaient ici ni saquinavir ni ritonavir, deux autres inhibiteurs de protéase.

Plus récemment, l'étude longitudinale menée par Mondy et coll. démontre l'augmentation faible mais significative de la densité osseuse chez les patients traités (majoritairement par IP) (11). Ils observent cependant que 4 des patients

qui entamaient leur thérapie antirétrovirale au moment de l'étude présentent un accroissement de densité osseuse moindre. Cela pourrait signifier, d'après les auteurs, que si la trithérapie interfère avec le métabolisme osseux, elle n'est pas la cause principale de la perte de masse osseuse ou qu'elle n'influe sur l'os qu'en début de traitement.

Les travaux cités précédemment impliquent principalement les IP.

Carr et coll. concluent cependant, au terme d'une étude prospective, que les deux seuls paramètres indépendants associés à une ostéopénie/porose sont un poids moindre avant trithérapie et l'acidose lactique (lactate sérique supérieur à 2 mmol/l) asymptomatique ou symptomatique (fatigue, nausée, perte de poids) (12).

Par ailleurs, les facteurs indépendants associées à l'acidose lactique sont le traitement par stavudine ou didanosine, deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Aucune corrélation n'est retrouvée entre ostéopénie/porose et IP.

Notons enfin, pour corser encore un peu les choses, que Romeyn et coll. observent chez 44 séropositifs masculins une association entre INNTI et ostéoporose (13), de sorte que les trois grandes classes de traitements antirétroviraux sont mises en cause.

Nous reviendrons en fin de publication sur l'interprétation de ces résultats de prime abord divergents.

PHYSIOPATHOLOGIE

Diverses hypothèses pathogéniques susceptibles d'expliquer les perturbations du métabolisme osseux chez les sujets infectés sont avancées.

1. Cytokines pro-inflammatoires et facteurs locaux

En dehors de toute trithérapie, en reprenant les informations recueillies par Aukrust et coll. sur les concentrations en vitamine D active et en PTH, on est en droit de penser que le TNF α joue un rôle délétère (3-5). Le déficit en vitamine D est d'autant plus marqué que l'immunodéficience est importante et semble corrélé à une activité TNF α accrue. Le TNF α pourrait notamment exercer une action inhibitrice sur la sécrétion de PTH ainsi que sur la 1-alpha-hydroxylase impliquée dans l'activation de la vitamine D. Par ailleurs, le TNF α inhiberait l'activation ostéoblastique médiée par la vitamine D.

Indépendamment de l'action du TNF α sur la vitamine D active, ce dernier ainsi que d'autres

cytokines pro-inflammatoires, sécrétées de façon anormale dans l'infection par le HIV, pourraient interférer avec le métabolisme osseux par action directe sur les ostéoclastes et ostéoblastes. Rappelons que les cytokines pro-inflammatoires IL-1 et IL-6 ainsi que le TNF α stimulent la différenciation des ostéoclastes à partir de leurs précurseurs. Un des médiateurs probable de cette action du TNF α est la molécule RANKL dont le rôle sera exposé plus loin.

Aukrust et coll. envisagent par ailleurs d'autres hypothèses, telles que la sécrétion accrue de stéroïdes ou la production diminuée du facteur de croissance et de différenciation ostéoblastique IGF (Insulin-like Growth Factor). Des taux abaissés d'IGF-I et d'IGF-II sont en effet décrits chez les patients avec des stades avancés de la maladie (14-15).

L'apparente amélioration des paramètres biochimiques osseux observée par Aukrust et coll., après introduction de la trithérapie, pourrait donc être attribuable à l'action bénéfique de la HAART sur la réplication virale et sur les concentrations en cytokines pro-inflammatoires (5).

Les résultats précédemment mentionnés recueillis par Tan et coll., semblent confirmer cette théorie (7). Les auteurs notent cependant que l'augmentation des concentrations sériques en ostéocalcine ne reflète pas obligatoirement un accroissement de l'ostéof ormation.

Deux hypothèses alternatives peuvent être avancées.

La première serait que l'augmentation d'ostéocalcine témoigne en réalité d'une augmentation du turn-over osseux avec déséquilibre éventuel vers la résorption. Dans ce cas cependant, les taux d'ICTP devraient eux aussi être accrus.

Néanmoins, si comme cela a été envisagé précédemment, la synthèse de ce marqueur est perturbée par le retard de croissance associé à l'infection, il se peut qu'on observe un accroissement des concentrations en ostéocalcine sans élévation concomitante de l'ICTP.

La seconde hypothèse serait que les IP ne soient pas purement spécifiques des protéases du HIV mais qu'ils inhibent aussi celles impliquées dans la dégradation de l'ostéocalcine, d'où augmentation des concentrations sanguines de cette protéine sans signification du point de vue osseux.

Une des pistes les plus intéressantes actuellement concernant les mécanismes pathogéniques de l'ostéoporose repose sur l'identification

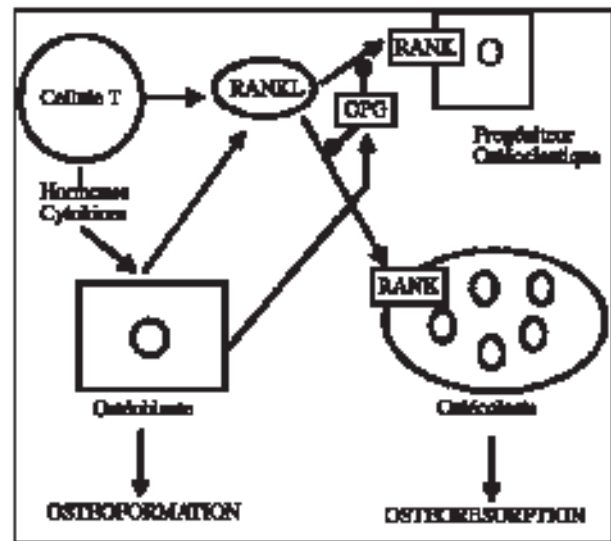


Fig.1. Mécanisme d'inhibition de l'ostéoclasie par l'ostéoprotégérine. D'après Kong et Penninger (16).

récente des molécules OPG, RANKL et RANK (16-18) (fig. 1).

L'OPG aussi appelée OCIF (Osteoclastogenesis Inhibitory Factor), découverte en 1997, révéla induire chez la souris transgénique une ostéopérose (épaississement généralisé du squelette). Cette molécule inhibe la maturation et l'activation des ostéoclastes *in vitro* et *in vivo* en bloquant la molécule RANKL (anciennement appelée OPL pour OPG Ligand). L'OPG agit donc comme un récepteur leurre vis-à-vis de RANKL.

En s'associant au récepteur RANK (Receptor Activator of NF κ B), RANKL, lié à la membrane ostéoblastique ou sécrété sous forme soluble, active diverses voies biochimiques intracellulaires responsables de réorganisation du cytosquelette, de changement de morphologie et d'activation des ostéoclastes. RANKL inhibe par ailleurs l'apoptose des ostéoclastes.

En situation physiologique, les ostéoblastes stimulent l'ostéoclasie via la sécrétion de RANKL et d'OPG maintenant ainsi l'équilibre entre formation et résorption. Dans diverses pathologies, telles que les leucémies de l'enfant, certaines maladies auto-immunes et allergiques ou encore les infections chroniques par les virus de l'hépatite C et le HIV, les cellules T activées de façon chronique sécrètent elles aussi d'importantes quantités de RANKL responsables de perte de masse osseuse.

En pratique, l'induction expérimentale d'arthrite chez le rat est associée à une expression accrue de RANKL par les cellules T activées, par d'autres cellules inflammatoires et par les cellules synoviales. Par ailleurs, sans réduire

l'importance de l'inflammation, le traitement de ces arthrites par l'OPG prévient l'érosion osseuse habituellement observée. Notons aussi que l'expression d'OPG est stimulée par les oestrogènes, ce qui pourrait expliquer en partie l'ostéoporose post-ménopausique. Des essais cliniques humains de traitement de l'ostéoporose par OPG sont en cours d'évaluation.

Pour en revenir au rôle de la trithérapie, il est intéressant de noter que le lopinavir et le nelfinavir, au contraire des autres IP, inhibent l'expression d'OPG *in vitro* ce qui pourrait se traduire par une augmentation de l'ostéoclasie et une résorption accrue (19).

2. Action directe du virus

Aukrust et coll., sans apporter plus de précisions, émettent l'hypothèse d'une action directe du HIV sur les précurseurs ostéoblastiques et ostéoclastiques (5).

Fessel et coll. constatent par ailleurs que les patients avec un nombre de CD4 anormalement bas par rapport à la charge virale présentent plus fréquemment des troubles osseux (ostéoporose ou ostéonécrose) (20). Ils proposent l'hypothèse d'une séquestration du virus dans les ostéocytes. Le relargage de protéines gp120 (protéine de l'enveloppe virale) au sein de la moelle osseuse provoquerait ensuite l'apoptose des lymphocytes CD4 de sorte que l'infection des cellules osseuses serait à l'origine d'une destruction des CD4 non corrélée à la charge virale.

3. Théorie lipidique de l'ostéoporose

Nolan et coll. évoquent la "théorie lipidique de l'ostéoporose" pour expliquer l'effet potentiellement bénéfique constaté avec l'indinavir dans leur étude (10).

Notons que cette théorie n'est pas propre à l'infection par le HIV. Elle constitue une des hypothèses visant à expliquer les mécanismes pathogéniques de l'ostéoporose en général.

Selon ce modèle, la perte de masse osseuse serait attribuable à une réduction de la transfor-

mation des cellules mésenchymateuses en ostéoblastes avec déviation vers la formation d'adipocytes. La première différenciation est médiée par l'action des rétinoïdes sur les RAR (Retinoic Acid Receptor), la seconde par les acides gras libres et des produits d'oxydation des LDL sur les PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor). La cause première de cette "commutation" n'est pas mentionnée.

Les auteurs poursuivent en s'appuyant sur les travaux de Lenhard et coll. (21). Celui-ci démontre, *in vitro*, que l'indinavir au contraire du saquinavir, du ritonavir, de l'amprénavir ou du nelfinavir (tous inhibiteurs de protéase), inhibe la différenciation des cellules souches en adipocytes, ce qui se marque par une sécrétion accrue de phosphatase alcaline ainsi que par des variations morphologiques des cellules souches avec différenciation de type ostéogénique plutôt qu'adipogénique. Cela expliquerait l'action bénéfique de l'indinavir sur la densité osseuse.

Ce phénomène serait associé à une augmentation de la signalisation intracellulaire au départ des RAR. Les antagonistes spécifiques des RAR inhibent d'ailleurs l'action de l'indinavir à ce niveau.

Teitelbaum observe cependant chez les souris exposées à l'indinavir une réduction de masse osseuse et ce, même en l'absence d'infection par le HIV (22).

Il constate par ailleurs que l'indinavir inhibe fortement le facteur transcriptionnel *osf2/cbfa1* essentiel à la différenciation ostéoblastique, ce qui se marque par la réduction de synthèse du collagène de type I et de la phosphatase alcaline (23).

A l'opposé, le ritonavir, en interférant avec le complexe TRAF6/c-src indispensable à l'activation des ostéoclastes, notamment en réponse à la PTH, inhibe l'ostéoclasie.

Notons encore que Jain et Lenhard ont réalisé une étude *in vitro* sur l'action des divers IP sur différents paramètres du métabolisme osseux (19). L'essentiel de ces résultats est repris dans le

TABLEAU I. EFFETS DES IP SUR LE MÉTABOLISME OSSEUX *IN VITRO*.

	Test de relargage de calcium (1)	Test de dépôt de calcium (2)	Expression du gène OPG (3)	Activité ALP (2)	Transcription du gène ALP (2)	Nombre de cellules (4)
Nelfinavir	+	-	-	-	=	-
Indinavir	+	=	=	=	-	=
Ritonavir	+	=	=	-	=	=
Amprénavir	=	=	=	=	-	=
Saquinavir	+	=	=	-	=	=
Lopinavir	=	-	-	-	-	=

(1) Marqueur de l'activité ostéoclastique; (2) Marqueur de différenciation ostéogénique (à partir de cellules souches mésenchymateuses); (3) Régulation de l'ostéoclasie par l'action inhibitrice de l'OPG sur RANKL; (4) Examen en microscopie; OPG = ostéoprotégérine; APL = phosphatase alcaline

tableau I. Nous ne commenterons pas ces données en détail, mais il importe de souligner deux conclusions importantes qui ressortent de ce travail.

La première est que les divers IP interfèrent par des mécanismes distincts avec le métabolisme osseux, de sorte que ce qu'on observe avec une molécule n'est pas obligatoirement applicable aux autres médicaments de la même classe.

Cette distinction est importante, notamment en ce qui concerne la comparaison des résultats des études radiologiques dans lesquelles les conclusions portent le plus souvent sur la classe d'ART utilisée plutôt que sur la molécule elle-même.

Ensuite, un même médicament pourrait combiner des actions opposées. Ainsi, tandis que Lenhard observe *in vitro* une stimulation de l'ostéogénèse par l'indinavir (21), il conclut dans une autre étude que cette même molécule favorise l'ostéoclasie (19). Ces données ne sont pas contradictoires, mais complémentaires. L'effet global de l'indinavir dépendrait ainsi de la résultante des actions sur les versants ostéogénique et ostéoclastique.

4. Origine métabolique

Il n'est pas exclu que les troubles du métabolisme osseux soient associés à d'autres effets secondaires des ART.

Bien que l'absence de corrélation entre modification de la répartition des graisses liée à la trithérapie et réduction de BMD semble démontrée par certains auteurs, du moins chez l'homme, le débat reste ouvert. La plupart de ces résultats sont en effet issus du traitement statistique des données radiologiques. Cependant, si on s'en tient aux données *in vitro* mentionnées plus haut, on constate que les mécanismes de différenciation ostéogénique et adipogénique semblent en étroite corrélation (10). La prudence reste donc de mise sur ce point.

A côté de cela, Brown et coll. rapportent chez les utilisateurs d'IP, une prévalence accrue d'élévation des concentrations sanguines en glucose à jeun et une fréquence plus grande d'intolérance au glucose associées à des troubles du métabolisme osseux (24).

Enfin, en ce qui concerne les INTI, rappelons que pour Carr et coll., une des explications de la réduction de masse osseuse serait l'acidose lactique attribuable à la toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques (12). Les auteurs signalent d'ailleurs que des délétions mitochondriales associées à de l'ostéoporose et à une acidose lactique sont décrites chez de jeunes

adultes séronégatifs. Ils notent cependant que corrélation statistique ne signifie pas obligatoirement relation causale. L'augmentation de lactate pourrait ainsi n'être que le reflet d'une production accrue de lactate osseux sans rôle pathogénique propre. Il est cependant possible que le lactate soit tamponné par l'hydroxyapatite, favorisant ainsi son excrétion urinaire. Les auteurs notent une forte association entre réduction de BMD mesurée au niveau de la colonne et acidose lactique, ce qui s'expliquerait par le fait que l'os trabéculaire des vertèbres constitue la principale source de calcium labile de l'organisme. C'est à ce niveau en effet que le turn-over osseux est le plus intense.

MORBIDITÉ

Si réellement l'infection et/ou la trithérapie sont susceptibles d'entraîner une ostéopénie ou une ostéoporose, la littérature ne rapporte jusqu'ici qu'un nombre limité de fractures pathologiques chez les patients infectés et chez les patients sous HAART (25, 26).

Par ailleurs, si certaines ART semblent associées à des troubles osseux, la relation entre réduction de BMD et durée de ces traitements n'est pas prouvée.

Il est donc actuellement trop tôt pour mesurer l'impact réel d'une éventuelle réduction de densité osseuse sur la morbidité. Notons cependant que la survenue d'ostéoporose dans des tranches d'âge habituellement peu touchées par cette pathologie pourrait être problématique.

C'est au sein de la population pédiatrique que réside la plus grande inquiétude puisqu'on ignore à l'heure actuelle les répercussions des trithérapies sur la masse osseuse durant la période cruciale de constitution du pic de masse osseuse.

TRAITEMENT

Cheonis passe en revue les diverses mesures préventives et traitements applicables chez le sujet infecté par le HIV (27).

Il convient d'abord de veiller à un apport approprié en calcium et vitamine D. Aucune recommandation spécifique aux sujets séropositif n'ayant été éditée, les apports quotidiens conseillés sont ceux généralement recommandés. Une exposition régulière modérée au soleil est, par ailleurs, conseillée.

L'exercice régulier est recommandé. Des sports tels que la musculation, la marche rapide, le jogging sont particulièrement indiqués puisqu'ils stimulent l'ostéof ormation et le dévelop-

pement de la musculature. L'exercice réduit par ailleurs le risque de chute en accroissant l'agilité et l'équilibre.

Les diphosphonates utilisés dans l'ostéoporose post-ménopausique ou cortisonique ne font pas partie actuellement du traitement standard de l'ostéoporose chez le patient séropositif.

Guaraldi et coll. rapportent cependant le cas d'un patient sous HAART ayant présenté une fracture pathologique vertébrale, chez qui le traitement par alendronate a amélioré la BMD (28).

Les diphosphonates pourraient donc à l'avenir jouer un rôle important.

Il semblerait que la calcitonine ait un effet bénéfique sur l'ostéoporose. Néanmoins les données obtenues chez des femmes ménopausées sont mitigées, notamment en raison d'un manque de réponse dose-dépendante. L'étude PROOF conclut en effet à une réduction du risque de fracture vertébrale à la dose quotidienne de 200 UI tandis que cet effet n'est pas observé pour des doses de 100 ou 400 UI (29). Il n'y aurait par ailleurs pas de diminution significative du nombre de fractures non vertébrales. La prise par voie nasale engendrerait moins d'effets secondaires digestifs (nausées, diarrhée) que la prise orale.

Notons aussi l'utilisation expérimentale chez 1.326 femmes ménopausées d'une molécule dérivée de la PTH, comprenant les 34 premiers acides aminés de cette hormone, appelée pour cette raison "PTH(1-34)" (30). En dépit de l'accroissement de BMD constaté au niveau de la colonne lombaire et de la réduction du risque de fracture, la durée d'utilisation de la molécule aux Etats-Unis est limitée à dix-huit mois par la FDA en raison de l'apparition d'ostéosarcomes chez le rat. Notons cependant qu'aucune des femmes traitées n'a développé de cancer, mais l'utilisation de ce traitement chez des patients immunodéficients semble compromise.

En cas de concentrations en testostérone abaissées, une substitution est indiquée chez les sujets masculins infectés.

Notons que les patientes HIV souffrant d'ostéoporose sont en général trop jeunes pour être ménopausées, de sorte que le traitement classique par substitution oestro-progestative est rarement applicable chez elles.

L'hormone de croissance pourrait elle aussi améliorer la situation. Elle est actuellement à l'étude.

Cheonis insiste enfin, sur l'importance de l'arrêt du tabac et sur l'abstinence de consommation d'alcool, même modérée.

DÉPISTAGE

Les données actuelles n'étant pas unanimes, il est difficile d'éditer des critères de dépistage des troubles du métabolisme osseux au sein de la population infectée par le HIV.

D'après Carr et coll., par exemple, le screening systématique de l'ostéoporose chez les sujets infectés traités par HAART ou l'interruption d'un traitement par analogue nucléosodique sur base d'une réduction de BMD seraient prématurés à ce stade des recherches (12).

Ils notent cependant que chez les patients infectés avec facteurs de risque d'ostéoporose ou ostéoporose avérée, un dosage de lactate avec éventuelle adaptation du traitement pourrait être utile.

CONCLUSION

S'il semble de plus en plus indéniable que l'infection par le HIV soit associée à des troubles du métabolisme osseux chez un certain nombre de patients, l'implication exacte de l'infection elle-même, de la trithérapie et des différentes classes d'ART n'est toujours pas claire actuellement.

Les différentes études aboutissent à des conclusions en apparence souvent contradictoires.

En réalité, chacun de ces travaux renferme probablement une part de la solution.

Les troubles du métabolisme osseux chez le patient infecté sont vraisemblablement d'origine multifactorielle. Il n'est pas inconcevable que l'infection elle-même, par divers mécanismes évoqués précédemment, perturbe une série de paramètres du métabolisme osseux. La trithérapie, par son action sur la répllication virale et les cytokines pro-inflammatoires notamment, pourrait agir favorablement sur le squelette.

Cela n'exclut pas que les antirétroviraux puissent aussi interférer directement en bien ou en mal avec certains paramètres du métabolisme osseux.

Chacune des classes d'antirétroviraux, par des mécanismes probablement distincts, pourrait être impliquée d'après les résultats sus-cités.

Par ailleurs au sein d'une même classe d'ART, les diverses molécules, en raison notamment de leur diversité structurale, agissent vraisemblablement différemment.

Notons encore qu'une même molécule pourrait avoir des effets à la fois bénéfiques et délétères sur le métabolisme osseux.

L'effet global de l'infection et des thérapies associées correspondrait ainsi à la résultante de ces différents paramètres.

Il semble donc primordial d'isoler clairement les divers intervenants, de manière à définir une série de critères sur lesquels s'appuieraient les politiques de dépistage, de prévention et de traitement.

Notons qu'à l'heure actuelle, de nombreuses informations proviennent d'études transversales. Les données fournies par les études longitudinales seront sans aucun doute d'un grand intérêt.

Des études portant sur des échantillons plus étendus de femmes sont, par ailleurs, nécessaires afin de se faire une idée claire du problème dans les deux sexes. Nolan et coll. admettent notamment que ce qu'ils observent chez l'homme n'est pas obligatoirement vrai chez la femme (10). Chez l'homme, la masse osseuse varie essentiellement en fonction de la masse maigre tandis que chez la femme, elle dépend à la fois des masses maigre et grasse. Or, l'utilisation d'IP semble associée à une réduction de la masse grasse totale, de sorte que l'effet des IP sur la BMD chez la femme pourrait être différent.

Des travaux étudiant les actions distinctes des différentes classes d'ART ainsi que celle des diverses molécules au sein d'une même classe sont eux aussi indispensables. Il serait utile d'y assortir des études de retrait de traitement.

Le risque encouru à long-terme par les malades infectés sous HAART devrait par ailleurs se préciser dans les années à venir, de même que l'impact des traitements chez l'enfant.

Notons enfin, qu'un certain nombre de facteurs confondants demeurent dans bon nombre d'études. L'éventuelle sévérité accrue de l'infection chez les patients sous HAART constitue l'un d'eux.

Nous terminerons, en notant que, volontairement, nous n'avons pas traité ici de la problématique de l'ostéonécrose aseptique chez les patients infectés par le HIV. En effet, l'abondance croissante de littérature sur le sujet ne nous permet pas de dresser un résumé succinct de la situation en quelques lignes. Cette lacune n'est cependant que provisoire, dans l'attente d'une publication ultérieure pleinement consacrée à ce sujet.

BIBLIOGRAPHIE

1. Debruyne X, Nkoghe D, Leonard P, et al.— Les anomalies morphologiques et métaboliques liées aux traitements antirétroviraux. *Rev Med Liege*, 2002, **57**, 23-28.
2. Haug CJ, Müller F, Aukrust P, et al.— Subnormal serum concentration of 1,25-vitamine D3 in HIV infection: correlation with degree of immunodeficiency and survival. *J Infect Dis*, 1994, **169**, 889-893.
3. Haug CJ, Aukrust P, Lien E, et al.— Disseminated Mycobacterium avium complex infection in AIDS: immunopathogenic significance of an activated tumor necrosis factor system and depressed serum levels of 1,25 dihydroxyvitamine D. *J Infect Dis*, 1996, **173**, 259-262.
4. Haug CJ, Aukrust P, Haug E, et al.— Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamine D3 in HIV-infection-association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**, 3832-3838.
5. Aukrust P, Haug CJ, Ueland T, et al.— Decreased bone formative and enhanced resorptive markers in human immunodeficiency virus infection: indication of normalization of the bone remodeling process during highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84**, 145-50.
6. Paton NI, Macallan DC, Griffin GE, et al.— Bone mineral density in patients with human immunodeficiency virus. *Calcif Tissue Int*, 1997, **61**, 30-2.
7. Tan BM, Nelson RP Jr, James-Yarish M, et al.— Bone metabolism in children with human immunodeficiency virus infection receiving highly active anti-retroviral therapy including a protease inhibitor. *J Pediatr*, 2001, **139**, 447-51.
8. McDermott AY, Shevitz A, Knox T, et al.— Effect of highly active antiretroviral therapy on fat, lean, and bone mass in HIV-seropositive men and women. *Am J Clin Nutr*, 2001, **74**, 679-86.
9. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al.— Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS*, 2000, **14**, F63-7.
10. Nolan D, Upton R, McKinnon E, et al.— Stable or increasing bone mineral density in HIV-infected patients treated with nelfinavir or indinavir. *AIDS*, 2001, **15**, 1275-80.
11. Mondy K, Lassa-Claxton S, Hoffmann M, et al.— *Longitudinal evolution of bone mineral density (BMD) and bone markers in HIV-infected individuals*. 9th conference on retroviruses and opportunistic infections. Seattle, USA. Feb 24-28, 2002. Abstract 718-T.
12. Carr A, Miller J, Eisman JA, et al.— Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS*, 2001, **15**, 703-9.
13. Romeyn M, Ireland J.— *Bone loss in HIV - not a protease inhibitor effect*. 4th international conference on nutrition and HIV infection. Cannes, France. April 19-21, 2001. Poster 50.
14. Helle SI, Ueland T, Ekse D, et al.— The insulin-like growth factor system in human immunodeficiency virus infection: relations to immunological parameters, disease progression, and antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 227-33.

15. Frost RA, Fuhrer J, Steigbigel R, et al.— Wasting in the acquired immune deficiency syndrome is associated with multiple defects in the serum insulin-like growth factor system. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996, **44**, 501-14.
16. Kong YY, Penninger JM.— Molecular control of bone remodeling and osteoporosis. *Exp Gerontol*, 2000, **35**, 947-56.
17. Horowitz MC, Xi Y, Wilson K, et al.— Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands. *Cytokines and Growth Factor Reviews*, 2001, **12**, 9-18.
18. Lories RJU, Luyten FP.— Osteoprotegerin and osteoprotegerin-ligand balance : a new paradigm in bone metabolism providing new therapeutic targets. *Clin Rheumatol*, 2001, **20**, 3-9.
19. Jain RG, Lenhard JM.— Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Biol Chem*, 2002, **277**, 19247-50.
20. Fessel J, Hurley L, Follansbee S, et al.— *Immunologic and virologic correlates of bone pathologies on HIV-infection*. 9th conference on retroviruses and opportunistic infections. Seattle, USA. Feb 24-28, 2002. Abstract 712-T.
21. Lenhard JM, Weiel JE, Paulik MA et al.— Stimulation of vitamin A1 acid signalling by the HIV protease inhibitor indinavir. *Biochem Pharmacol*, 2000, **59**, 1063-1068.
22. Wang MWH, Teitelbaum SL, Tebas P et al.— *Indinavir administration leads to bone loss on mice*. 9th conference on retroviruses and opportunistic infections. Seattle, USA. Feb 24-28, 2002. Abstract 713-T.
23. Teitelbaum S.— *Effect of protease inhibitors on bone - 4th international lipodystrophy workshop*. San Diego, USA. Sep 22-25, 2002.
24. Brown T, Timpone J, Ruppe M, et al.— *Bone loss associated with abnormalities in glucose metabolism in HIV patients on protease inhibitors (PIs)*. 9th conference on retroviruses and opportunistic infections. Seattle, USA. Feb 24-28, 2002. Abstract 716-T.
25. Stephens EA, Das R, Madge S et al.— Symptomatic osteoporosis in two young HIV-positive african women. *AIDS*, 1999, **13**, 2605-2606.
26. Guaraldi G, Ventura P, Albuzza M, et al.— Pathological fractures in AIDS patients with osteopenia and osteoporosis induced by antiretroviral therapy. *AIDS*, 2001, **15**, 137-141.
27. Cheonis N.— Osteoporosis and HIV disease. *BETA*, 2001, **14**, 26-34.
28. Guaraldi G, Ventura P, Albuzza M et al.— Alendronate treatment for osteoporosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*, 2001, **33**, 414-5.
29. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al.— A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study (PROOF). *Am J Med*, 2000, **109**, 267-76.
30. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al.— Effect of parathyroid hormone (1-34) on fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1434-41.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. M. Moutschen, Médecine interne, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège.