

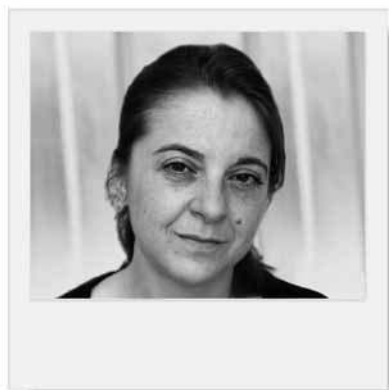
Ostéoporose et événement cardiovasculaire chez les patients infectés par le VIH : existe-t-il une relation ?

Cohorte ANRS CO3 Aquitaine, France

RÉSUMÉ : Plusieurs études rapportent une association entre la déminéralisation osseuse et la présence de complications cardiovasculaires (CV) dans la population générale, que ce soit chez la femme ménopausée ou l'homme âgé de plus de 60 ans. Or les études observationnelles réalisées chez les patients présentant une infection par le VIH rapportent une augmentation de la déminéralisation osseuse et les complications cardiovasculaires représentent la 4^e cause de mortalité chez ces patients.

Ces observations effectuées dans l'infection chronique par le VIH et dans l'ostéoporose postménopausique conduisent à évoquer l'existence d'une relation entre inflammation, perte osseuse et risque CV.

Au cours de l'infection par le VIH, une activation immune chronique et aberrante persiste sous traitement antirétroviral combiné hautement actif (cART) et pourrait participer à la survenue précoce de ces deux comorbidités. L'hypothèse physiopathologique repose sur le système RANK/RANKL/OPG. C'est pourquoi l'objectif de notre étude est de rechercher s'il existe une relation significative entre l'ostéoporose et les événements cardiovasculaires chez les patients présentant une infection à VIH.



→ **N. MEHSEN¹, I. PELLEGRIN², S. LAWSON-AYAYI³**

1. Service de Rhumatologie, CHU,
2. Laboratoire d'Immunologie, CHU,
3. INSERM U897, ISPED, Université
Victor Segalen, Bordeaux, et
COREVIH, CHU, BORDEAUX.

Plusieurs observations suggèrent l'existence d'une association entre ostéoporose et risque cardiovasculaire dans la population générale [1]. Chez la femme en période postménopausique, plusieurs études épidémiologiques et observationnelles ont mis en évidence une relation significative entre le développement d'une ostéoporose et la survenue d'événements cardiovasculaires (CV) [1, 2].

De nombreux travaux épidémiologiques cliniques ont montré que les personnes infectées par le VIH présentent un risque accru de perte osseuse [3, 4] et sont particulièrement exposées au risque cardiovasculaire : les complications cardiovasculaires sont en effet la 4^e cause

de mortalité dans cette population (Pr P. Yeni. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2010. La documentation française).

Ces observations effectuées dans l'infection chronique par le VIH et dans l'ostéoporose postménopausique conduisent à évoquer l'existence d'une relation entre inflammation, perte osseuse et risque CV. Au cours de l'infection par le VIH, une activation immune chronique et aberrante persiste sous traitement antirétroviral combiné hautement actif (cART) et pourrait participer à la survenue précoce de ces deux comorbidités. Le mécanisme explicatif pourrait faire intervenir le système RANK/RANKL/OPG.

LE DOSSIER

Os et maladies chroniques

L'objectif de cette étude, que nous avons récemment présentée au Congrès de la Société Française de Rhumatologie, est de rechercher l'existence d'une association entre les antécédents d'événement CV et la déminéralisation osseuse dans la population de personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Population étudiée

La population étudiée a été extraite de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. C'est une cohorte de patients adultes infectés par le VIH et suivis dans la région Aquitaine. Les patients de cette cohorte font l'objet d'un recueil actif de données socio-épidémiologiques, cliniques,

biologiques et thérapeutiques à chaque contact hospitalier. Cette base de données recense notamment les pathologies CV ainsi que l'exposition à un traitement à visée CV.

Entre 2004 et 2008, une étude transversale (étude TISSOS) a été menée au CHU de Bordeaux [3], à l'intérieur de la cohorte ANRS Aquitaine. Cette étude avait pour objet d'estimer la prévalence de la déminéralisation osseuse à partir d'un échantillon représentatif de patients.

626 patients ont été recrutés dans l'étude TISSOS. Les patients suivis pour une infection par le VIH ont bénéficié d'une mesure systématique de la densité

minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis lombaire et du col fémoral par une ostéodensitométrie biphotonique (DEXA).

Pour cette étude, nous avons intégré l'ensemble des patients de l'étude TISSOS pour lesquels nous disposions à la fois des résultats de la DEXA effectuée au CHU de Bordeaux et des données de suivi CV, systématiquement recueillies dans le cadre de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine.

Variables d'intérêt

Les variables d'intérêt étaient la minéralisation osseuse et les événements CV. La définition de l'ostéoporose est densitomé-

	Antécédent d'événement cardiovasculaire (n = 57)	Pas d'antécédent d'événement cardiovasculaire (n = 569)	Total (n = 626)
	N (%) ou Médiane [EIQ]	N (%) ou Médiane [EIQ]	N (%) ou Médiane [EIQ]
Hommes	45 (79,0)	414 (72,8)	459 (73,3)
Femmes ménopausées	5 (8,9)	36 (6,4)	41 (25,0)
Femmes non ménopausées	6 (10,7)	117 (20,6)	123 (75,0)
Age (années) < 45	14 (24,6)	313 (55,0)	327 (52,2)
45 – 55	19 (33,3)	180 (31,6)	199 (31,8)
≥ 55	24 (42,1)	76 (13,4)	100 (16,0)
Durée de l'infection (années)	13,6 [8,4-18,2]	12,7 [7,5-17,0]	12,7 [7,7-17,1]
Infection par le VIH au Stade SIDA	19 (33,3)	121 (21,3)	140 (22,4)
Co-infection VHB	7 (12,3)	44 (7,7)	51 (8,1)
Co-infection VHC	26 (45,6)	215 (37,8)	241 (38,5)
Cirrhose	10 (17,5)	53 (9,3)	63 (10,1)
Lipodystrophie	25 (43,9)	185 (32,5)	210 (33,6)
Tabac	27 (47,4)	278 (48,9)	305 (48,7)
Indice de masse corporelle	22,6 [20,9-25,0]	22,3 [20,3-24,3]	22,3 [20,3-24,4]
Taux de CD4 (/mm ³)	435 [350-562]	517 [344-715]	506 [346-697]
Nadir de CD4 (/mm ³)	159 [86-252]	203 [104-317]	200 [101-314]
Charge virale VIH (copies)	41 [<40-214]	< 40 [<40-89]	< 40 [<40-94]
Statut naïf d'antirétroviral	1 (1,7)	34 (6,0)	35 (5,6)
Traitement cART en cours	56 (98,2)	536 (94,2)	592 (94,6)
Déminéralisation osseuse normale	4 (7,0)	108 (19,0)	112 (17,9)
– modérée (ostéopénie)	24 (42,1)	296 (52,0)	320 (51,1)
– sévère (ostéoporose)	29 (50,9)	165 (29,0)	194 (31,0)

TABEAU 1 : Caractéristiques des patients selon la présence d'un antécédent d'événement CV, cohorte ANRS CO3 Aquitaine.

	Analyse univariable			Analyse multivariable		
	OR	[IC 95 %]	p	OR	[IC 95 %]	p
Hommes	Réf.	-				
Femmes non ménopausées	0,46	[0,19-1,10]	0,082			
Femmes ménopausées	1,45	[0,54-3,85]	0,460			
Age (années) < 45	Réf.	-		Réf.-		
45 – 55	1,08	[0,61-1,93]	0,793	2,02	[0,98-4,18]	0,058
≥ 55	4,72	[2,64-8,41]	< 10⁻⁴	6,96	[3,31-14,61]	< 10⁻⁴
Durée de l'infection (par année supplémentaire)	1,04	[0,99-1,09]	0,091			
Durée de l'infection VIH au stade SIDA	1,85	[1,03-3,33]	0,039			
Statut VHC et cirrhose mono-infecté VIH	Réf.	-				
– co-infecté VIH/VHC	1,02	[0,56-1,86]	0,940	1,60	[0,82-3,13]	0,171
– co-infecté VIH/VHC + cirrhose	2,03	[0,94-4,40]	0,071	2,44	[1,03-5,77]	0,043
Lipodystrophie	1,62	[0,93-2,82]	0,086			
Tabac	0,94	[0,55-1,62]	0,830			
Indice de masse corporelle < 20 kg/m ²	0,57	[0,23-1,37]	0,208			
Nadir de CD4 (par augmentation de 10 mm ³)	0,98	[0,96-1,00]	0,060			
Statut naïf d'antirétroviral	0,28	[0,04-2,09]	0,215			
Traitement cART en cours	3,45	[4,63-25,69]	0,227			
Déminéralisation osseuse sévère (ostéoporose)	2,53	[1,46-4,39]	10⁻³	1,97	[1,11-3,49]	0,021

TABLEAU II : Facteurs associés à l'existence d'un antécédent d'événement CV, cohorte ANRS CO3 Aquitaine.

trique, c'est-à-dire à partir des résultats de la DEXA, suivant les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé de 1994 : T-score inférieur ou égal à -2,5 DS pour l'ostéoporose, et un T-score compris entre -1 et -2,5 DS pour l'ostéopénie.

L'existence d'un antécédent d'événement cardiovasculaire a été définie par le diagnostic d'une pathologie CV ou une exposition aux traitements à visée CV. Les pathologies cardiaques et artérielles recensées étaient : un angor, un infarctus du myocarde, une sténose coronaire, une cardiopathie ischémique, un accident vasculaire cérébral ischémique, une artériopathie des membres inférieurs, une artérite ou une sténose de l'aorte.

Les traitements à visée CV incluaient les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs calciques, les vasodilatateurs/anti-ischémiques, les anti-agrégants plaquettaires, les anti-arythmiques, les cardiotoniques, les anti-angoreux et les hypolipémiants prescrits dans le

cadre de la prévention de la récurrence des accidents ischémiques.

Analyse descriptive

Six cent vingt-six patients infectés par le VIH ont été inclus (**tableau I**). Parmi eux, 167 (26,6 %) étaient de sexe féminin et 41 femmes (25,0 %) étaient ménopausées. L'âge médian était de 44 ans (étendue interquartile [EIQ] : 40-50 ans). Près d'un patient sur deux était (48,7 %) tabagique.

Au moment de la mesure de la DMO, la durée médiane de l'infection par le VIH était de 12,7 ans (EIQ : 7,7-17,1 ans). 140 patients (22,4 %) étaient au stade SIDA (défini par l'apparition d'une infection opportuniste ou un taux de CD4 < 200 lymphocytes).

592 patients (94,6 %) étaient sous cART avec une charge virale plasmatique médiane inférieure à 40 copies/mL (EIQ : < 40-94 copies/mL), c'est-à-dire une

charge virale indétectable qui témoigne d'une infection bien contrôlée. Le taux médian de lymphocytes CD4 était de 506/mm³ (EIQ : 346-697/mm³). Le nadir médian de lymphocytes CD4 était de 200/mm³ (EIQ : 101-314/mm³).

Un événement CV avait été diagnostiqué chez 57 (9,1 %) des patients de cette cohorte. Concernant le statut osseux, l'évaluation densitométrique a diagnostiqué une ostéopénie chez 320 (51,1 %) patients et une ostéoporose chez 194 (31,0 %) patients.

En analyse multivariable (**tableau II**), une association significative a été retrouvée entre l'existence d'un antécédent d'événement CV et la présence d'une ostéoporose (OR : 1,97 ; IC 95 % : 1,11-3,49 ; p = 0,021), de même qu'un âge avancé et une co-infection par le VHC (stade de cirrhose : OR : 2,54 ; IC 95 % : 1,08-5,99 ; p = 0,03). Ainsi, l'augmentation en âge majorait fortement cette association, notamment à

LE DOSSIER

Os et maladies chroniques

partir de 55 ans (entre 45 et 55 ans, OR : 2,02 ; IC 95 % : 0,98-4,18 ; $p = 0,058$ et au-delà de 55 ans, OR : 6,96 ; IC 95 % : 3,31-14,61 ; $p < 10^{-4}$).

Après ajustement sur les variables de confusions éventuelles, le sexe, le statut ménopausique, la durée de suivi, le stade SIDA, une lipodystrophie et le nadir de CD4 n'étaient pas associés à l'existence d'un antécédent d'événement CV.

Discussion

Notre analyse montre une association significative entre la perte osseuse et les événements CV chez les patients infectés par le VIH de la cohorte Aquitaine, majoritairement jeunes (âge médian de 52 ans [46-61] pour les patients avec ECV) présentant une réponse immuno-virologique correcte sous cART (charge virale indétectable, c'est-à-dire < 40 copies/mL et le taux de CD4 $> 350/\text{mm}^3$ chez 53 % et 76 % des patients respectivement).

Dans la revue de la littérature, la population générale concernée par les événements CV et l'ostéoporose était plus âgée, avec une moyenne de 66,5 ans à 75 ans [1, 5, 6] chez la femme ménopausée, de 67 ± 11 ans dans des cohortes mixtes [7], de 65 ± 7 ans [8, 9] pour une cohorte d'hommes âgés de plus de 50 ans (cohorte MINOS).

A notre connaissance, toutes ces études observationnelles réalisées chez les femmes ménopausées ou des hommes de plus de 50 ans rapportaient une association significative entre la déminéralisation osseuse, les calcifications vasculaires et les événements CV. Ces études font référence au rôle central du système RANK/RANK ligand/ostéoprotégérine.

1. Rappel physiopathologique

Le RANK (*receptor activator of nuclear factor kappa B*) est une protéine ubi-

quitaire, exprimée par les ostéoclastes, les lymphocytes T activés, les cellules dendritiques, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. Il appartient à la famille des récepteurs du TNF.

Le RANK ligand (RANKL) est l'agoniste du récepteur RANK. Le RANKL est exprimé par les ostéoblastes, les cellules synoviales, les cellules endothéliales, les lymphocytes T activés. L'interaction RANK/RANKL stimule l'ostéoclastogénèse. La sécrétion de RANKL est stimulée par les glucocorticoïdes, la parathormone et les cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines 1 et 6 et le TNF α .

L'OPG appartient à la famille du TNF, elle inhibe le RANKL. C'est un régulateur de la formation et de la dégradation osseuse. L'ostéoporose post-ménopausique est en partie expliquée par le déficit en estrogène qui entraîne une augmentation de la sécrétion de RANKL et un défaut de production d'ostéoprotégérine (OPG), ce qui favorise une ostéoclastogénèse [10]. Le rôle de l'OPG a été identifié sur le tissu osseux, mais aussi dans le système vasculaire (cellules endothéliales et cellules musculaires lisses), où elle intervient dans les phénomènes inflammatoires associés au développement de l'athérosclérose et dans la formation des calcifications vasculaires [11, 12].

Des études ont suggéré que le couple RANKL-OPG interviendrait dans le processus d'apoptose des cellules endothéliales, qui affecterait l'intégrité de la "lumière du vaisseau" [12, 13].

Un taux élevé d'OPG est un marqueur indépendant d'athérosclérose et de progression de la calcification des artères coronaires, il a été associé à une augmentation de l'incidence des maladies CV et à une augmentation de la mortalité par maladies CV [14-16].

2. Hypothèse physiopathologique chez les patients infectés par le VIH

Au cours de l'infection par le VIH, une activation immune chronique et aberrante persiste sous cART, et pourrait participer à la survenue précoce et fréquente de ces 2 comorbidités. Cette activation immune est multifactorielle et fait intervenir, notamment, l'infection par le VIH (réplication virale ou présence de protéines virales), des phénomènes d'homéostasie lymphocytaires en réponse à la déplétion lymphocytaire T, les réactivations virales (CMV, EBV), les co-infections par les virus des hépatites, la translocation microbienne (stimulation des TLR par les lipopolysaccharides bactériens (LPS), des processus d'auto-immunité, l'interprétation de signaux de danger (LDL oxydés, protéines de stress...).

Une des conséquences de cette activation immune est la création d'un environnement inflammatoire par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α) et la surexpression du RANK ligand à la surface des ostéoblastes, des lymphocytes T activés, des lymphocytes Th17 et des cellules endothéliales, ainsi qu'une augmentation de la libération de la forme soluble du RANKL [10].

L'interaction RANK/RANKL au niveau vasculaire favorise l'expression de protéines d'adhésion (VCAM-1 et ICAM-1) à la surface des cellules endothéliales avec pour conséquence une augmentation de la perméabilité vasculaire : c'est la phase d'activation endothéliale avec diapedèse des cellules immunitaires, (monocytes, lymphocytes T), formation de cellules spumeuses, puis des plaques d'athérome [17].

Plusieurs études ont également rapporté l'augmentation de l'ostéoclastogénèse au décours de l'infection par le VIH [18-20]. *In vitro*, il a aussi été démontré que certaines

protéines du VIH (protéine de surface gp 120) stimulent l'ostéoclastogénèse via l'expression de RANKL [21]. Le RANKL étant exprimé par les ostéoclastes et par les cellules endothéliales, son activation par les protéines d'origine virale pourrait expliquer à la fois la perte osseuse et l'augmentation des événements CV au cours de l'infection par le VIH.

L'étude d'une cohorte de 1 800 patients infectés par le VIH, d'âge moyen 48,4 ans, présentant des antécédents CV et ayant bénéficié d'une mesure ABI (*ankle brachial indice*, augmentation du risque CV si ABI < 0,90) ainsi que des dosages de l'OPG, CRP, IL6, a montré que l'augmentation du taux d'OPG associée à un ABI pathologique dans la population infectée par le VIH était associée à une augmentation du risque CV [22].

Conclusion

Dans notre population de patients infectés par le VIH, il existe une association significative entre la perte osseuse et la pathologie CV. Ces deux comorbidités semblent survenir beaucoup plus précocement dans la population infectée par le VIH que dans la population générale.

L'activation immune chronique aberrante et persistante sous cART participe à une activation du système RANK/RANKL/OPG et pourrait expliquer la survenue précoce et fréquente de ces deux comorbidités chez les patients infectés par le VIH. Ces résultats pourraient conduire à une prise en charge de prévention individualisée des patients présentant une de ces deux comorbidités.

Bibliographie

1. TANKO LB, CHRISTIANSEN C, COX DA *et al.* Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 2005; 20: 1912-1920.
2. TANKO LB, BAGGER YZ, CHRISTIANSEN C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcified Tissue International*, 2003; 73: 15-20.
3. CAZANAVE C, DUPON M, LAVIGNOLLE-AURILLAC V *et al.* Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS*, 2008; 22: 395-402.
4. BROWN TT, QAQISH RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*, 2006; 20: 2165-2174.
5. BOLLAND MJ, BARBER PA, DOUGHTY RN *et al.* Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ*, 2008; 336: 262-266.
6. BOLLAND MJ, GREY AB, REID IR. Calcium supplementation for older men and women? *Osteoporos Int*, 2009; 20: 2147-2148.
7. MARCOVITZ PA, TRAN HH, FRANKLIN BA *et al.* Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, 2005; 96: 1059-1063.
8. SZULC P, MUNOZ F, DUBOEU F *et al.* Bone mineral density predicts osteoporotic fractures in elderly men: the MINOS study. *Osteoporos Int*, 2005; 16: 1184-1192.
9. SZULC P, KIEL DP, DELMAS PD. Calcifications in the abdominal aorta predict fractures in men: MINOS study. *J Bone Miner Res*, 2008; 23: 95-102.
10. HOFBAUER LC, SCHOPPET M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*, 2004; 292: 490-495.
11. HOFBAUER LC, SHUI C, RIGGS BL *et al.* Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF-kappaB ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2001; 280: 334-339.
12. MALYANKAR UM, SCATENA M, SUCHLAND KL *et al.* Osteoprotegerin is an alpha v beta 3-induced, NF-kappa B-dependent survival factor for endothelial cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000; 275: 20959-20962.
13. HANSSON GK, LIBBY P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nature Reviews*, 2006; 6: 508-519.
14. KIEHL S, SCHETT G, WENNING G *et al.* Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation*, 2004; 109: 2175-2180.
15. ZIEGLER S, KUDLACEK S, LUGER A *et al.* Osteoprotegerin plasma concentrations correlate with severity of peripheral artery disease. *Atherosclerosis*, 2005; 182: 175-180.
16. ABEDIN M, OMLAND T, UELAND T *et al.* Relation of osteoprotegerin to coronary calcium and aortic plaque (from the Dallas Heart Study). *The American Journal of Cardiology*, 2007; 99: 513-518.
17. ANDERSSON J, LIBBY P, HANSSON GK. Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clinical Immunology*, 2009; 134: 33-46.
18. ANNAPOORNA N, RAO GV, REDDY NS *et al.* An Increased Risk of Osteoporosis during Acquired Immunodeficiency Syndrome. *International Journal of Medical Sciences*, 2004; 1: 152-164.
19. BROWN TT, RUPPE MD, KASSNER R *et al.* Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected patients and its association with increased central adiposity and postload hyperglycemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2004; 89: 1200-1206.
20. VIKULINA T, FAN X, YAMAGUCHI M *et al.* Alterations in the immuno-skeletal interface drive bone destruction in HIV-1 transgenic rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007; 104: 13848-13853.
21. FAKRUDDIN JM, LAURENCE J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003; 278: 48251-48258.
22. JANG JJ, SCHWARCZ AI, AMAEZ DA *et al.* Elevated osteoprotegerin is associated with abnormal ankle brachial indices in patients infected with HIV: a cross-sectional study. *Journal of the International AIDS Society*, 2010; 13: 12.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.