

FAIT CLINIQUE

FRACTURE PATHOLOGIQUE DE HANCHE CHEZ UNE PATIENTE VIH-POSITIVE SOUS TRITHÉRAPIE ANTI-RÉTROVIRALE

D. A. FOLEFACK¹, V. ARENDT¹, L. SCHUMAN²

SUMMARY : *Fatigue fracture of the femoral neck in an HIV-positive female patient on antiretroviral therapy.*

The authors report the case of an HIV-infected patient on highly active antiretroviral therapy (HAART) who presented with spontaneous fracture of the right femoral neck with avascular necrosis, probably related with her HIV status and HAART, and who was treated by non-cemented arthroplasty.

Keywords : spontaneous hip fracture ; avascular necrosis ; HIV ; HAART ; total hip prosthesis.

Mots-clés : fracture pathologique de hanche ; ostéonécrose ; VIH ; trithérapie ; prothèse totale de hanche.

INTRODUCTION

Les progrès de la prise en charge de l'infection à VIH, notamment l'association de plusieurs antirétroviraux efficaces (en anglais HAART - *Highly active antiretroviral therapy*) a permis de réduire de manière significative la morbidité et la mortalité liées à l'infection à VIH. Plusieurs cas d'ostéopénie chez des patients infectés par le VIH et sous HAART ont été publiés ou présentés, avec une prévalence de 4,4% et nécessitant une prothèse totale de hanche chez 1 à 2% des patients infectés par an (11). Une relation avec les inhibiteurs des protéases comme facteur de risque a été suggérée (16) en plus de l'infection à VIH en elle-même (5).

CAS CLINIQUE

Nous présentons ici le cas d'une femme âgée de 43 ans, hospitalisée en Novembre 2001 pour des

douleurs de la hanche droite évoluant depuis 11 jours, sans aucune notion de traumatisme. Depuis lors, elle prenait des antalgiques sans amélioration. A ce moment, aucune investigation morphologique n'avait été réalisée par le médecin traitant. Il s'agit d'une patiente VIH-positive avec immunité conservée (CD4 > 500/mm³), connue depuis 17 mois, découverte à l'occasion d'un traitement par conisation de lésions condylomateuses du col utérin. Il est à noter qu'une sérologie VIH réalisée en octobre 1999 était négative. Dans ses antécédents, on retient également une notion de cirrhose hépatique post-alcoolique confirmée à l'histologie en juillet 2000, ainsi qu'une aménorrhée de 3 ans probablement en rapport avec la cirrhose hépatique et un mauvais état nutritionnel. Il n'existe aucune notion de corticothérapie, ni d'immobilisation prolongée. Le traitement antirétroviral en cours consiste en la triple association névirapine, lamivudine et didanosine depuis 14 mois, avec bonne tolérance et bonne observance.

A l'admission, la patiente présente un état général relativement conservé. Elle est afébrile, avec une pression artérielle à 120/80 mm Hg, une fréquence cardiaque à 85/min. et un poids de 45 kg pour une taille de 156cm. Il existe une sensibilité

¹ Service de Maladies Infectieuses. Centre Hospitalier de Luxembourg.

² Service d'Orthopédie et de Traumatologie. Centre Hospitalier de Luxembourg.

Correspondance et tirés à part : L. Schuman, Service d'Orthopédie et de Traumatologie, Centre Hospitalier de Luxembourg 4, Rue Barblé, L-1210 Luxembourg, Grand Duché de Luxembourg.

de la hanche droite à la palpation et à la mobilisation. On note par ailleurs une hépatomégalie non douloureuse et plusieurs angiomes stellaires. Il n'existe aucun signe de lipodystrophie. La biologie réalisée à l'admission montre une anémie macrocytaire sévère à 6,7 g/dl avec un VGM 108,7, ainsi qu'une leucocytose à 12700/mm³ et des CD4 à 970/mm³. La charge virale, initialement à 380297 copies/mm³ est indétectable depuis 11 mois. Il n'existe aucune perturbation de la coagulation. Le taux d'albumine sérique est de 32,4 g/l. Les transaminases et la bilirubine sont normales et les γ -GT élevées à 1004 UI/l. La calcémie est normale à 8,9 mg/dl, ainsi que la phosphorémie, pour une parathormone à 7,6. Un profil des hormones sexuelles montre : LH 41,5 UI/l, FSH 69,8 UI/l, oestradiol 20,2 pg/ml et progesterone 0,35 ng/ml ; profil compatible avec un état physiologique de ménopause. Une radiographie standard de la hanche montre une fracture impactée du col du fémur droit associée à des signes d'ostéopénie (fig. 1). L'option thérapeutique

chirurgicale est retenue après correction de l'anémie par transfusion de 4 culots globulaires et la patiente bénéficie d'une prothèse totale de hanche non cimentée, sous antibioprophylaxie à base de cefuroxime. La période postopératoire est sans particularités (fig. 2).

L'analyse histologique de la tête fémorale révèle le diagnostic d'ostéonécrose. Une ostéodensitométrie de l'extrémité proximale du fémur gauche et de la colonne lombaire (L1, L2 et L3) a également été réalisée : pour la colonne lombaire, la densité minérale osseuse (DMO) est de 0,828 g/cm² avec un score T de -2 (le score T représente une déviation standard de la DMO moyenne au sein de la population à 30 ans) et un score Z de -1,6 (le score Z représente une déviation standard de la DMO au sein d'une population de même âge et de même sexe). Pour le fémur proximal, la DMO est de 0,681 g/cm² avec un score T de -2,1 et un score Z de -1,9. Ces chiffres sont compatibles avec une ostéopénie selon la classification OMS de 1994.

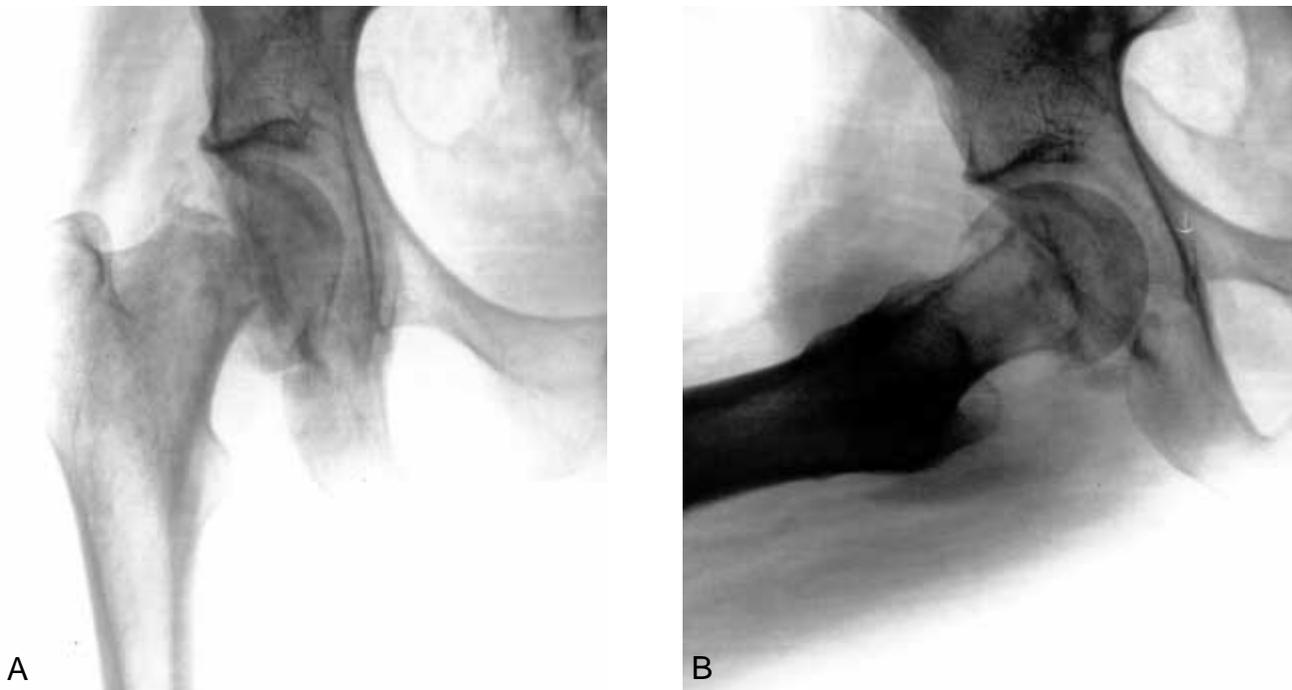


Fig. 1. — Radiographies de face (A) et de profil (B) de la hanche droite à l'admission, montrant une fracture sous-capitale à déplacement purement vertical, typique d'une fracture de fatigue.



Fig. 2. — Radiographie au 6ème mois post-opératoire : PTH non cimentée.

DISCUSSION

Bien que notre patiente ait des antécédents d'alcoolisme avec cirrhose hépatique associée à trois années d'aménorrhée, tous connus comme facteurs de risque d'ostéopénie, on peut se demander quel a été le rôle de l'infection à VIH et de la HAART dans le processus de la perte minérale osseuse. Les traitements corticoïdes constituent avec l'alcoolisme, les troubles de la coagulation et les hémoglobinopathies les principaux facteurs de risque de l'ostéonécrose de la hanche qui aboutit à la perte de l'intégrité structurelle des trabécules sous-chondrales (10). La densité minérale osseuse présentée par notre patiente correspond à une

ostéopénie modérée et non à une ostéoporose sévère. La cirrhose hépatique, le mauvais état nutritionnel prolongé et l'existence d'une aménorrhée de 3 ans peuvent dans une grande mesure expliquer cette ostéopénie. L'infection par le VIH a été décrite comme facteur de risque d'ostéoporose et d'ostéonécrose, mais il existe peu d'informations sur son histoire naturelle. Des cas d'ostéonécrose de la hanche ont été décrits chez des patients HIV-positifs avec comme facteurs associés un taux de CD4 < 200/mm³ et un délai d'évolution de l'infection à VIH supérieur à 5 ans au sein d'une cohorte de 15 patients symptomatiques suivis pendant 7900 personnes-années (4). Ces facteurs de risque sont retrouvés chez 69,5% des patients HIV-positifs présentant une ostéonécrose symptomatique (14). Le rôle de la HAART reste controversé. Plusieurs auteurs la considèrent comme un nouveau facteur de risque dans la survenue des pertes minérales osseuses et de l'ostéonécrose, surtout chez des patients recevant des inhibiteurs de protéases (16). Pour d'autres, ceci serait surtout lié à l'infection à VIH puisque des cas étaient déjà décrits bien avant l'ère de la HAART (5, 14). Nous ne connaissons pas le moment de la séroconversion de notre patiente mais elle n'a jamais présenté un taux de CD4 abaissé et nous ne retrouvons donc pas les facteurs de risque associés à l'ostéonécrose aseptique chez les patients infectés par HIV dans différentes études (4, 14). La patiente a été sous HAART pendant 14 mois sans inhibiteurs de protéases dans son protocole de traitement, dénotant le rôle suspecté mais pas formellement prouvé de cette classe thérapeutique comme principal inducteur de l'ostéonécrose, et bien que l'indinavir puisse altérer l'activité des phosphatases alcalines ostéoblastiques *in vitro* (9). L'activation persistante des cytokines proinflammatoires, particulièrement le TNF- α pourrait jouer un rôle important dans la pathogenèse de l'ostéopénie de l'infection à VIH étant donné l'effet inhibiteur du TNF- α sur la sécrétion de la parathormone.

La déminéralisation osseuse rencontrée chez les patients infectés par le HIV est également corrélée à la durée totale de traitement par inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase et au degré d'acidose lactique (3). Notre patiente n'a pas

reçu de Stavudine, NRTI le plus souvent impliqué dans l'acidose lactique et sa courte durée de traitement ne permet pas d'impliquer formellement le NRTI comme agent causal de son ostéopénie. Des études sont en cours pour voir s'il existe une relation entre les anomalies osseuses et les autres complications métaboliques associées aux traitements anti-rétroviraux tels que l'acidose lactique, la lipodystrophie et l'hypertriglycéridémie, qui est un des facteurs de risque impliqués dans la pathogénie de l'ostéonécrose aseptique. Le mécanisme hypothétique serait une réduction de l'apport sanguin vers le tissu osseux lié à l'hypertriglycéridémie. Cependant notre patiente n'a présenté aucun de ces troubles métaboliques associés aux traitements anti-rétroviraux puissants : ni intolérance glucidique, ni redistribution des graisses corporelles, ni hyperlipidémie, ni acidose lactique (14). Nous pensons donc que la genèse de l'ostéopénie et de la fracture pathologique rencontrée chez cette patiente est d'origine multi-factorielle, l'infection à HIV et le traitement antirétroviral venant s'ajouter aux autres facteurs de risque pré-existants : éthyliisme chronique, cirrhose hépatique, mauvais état nutritionnel et aménorrhée.

Les stratégies de prise en charge préventive et thérapeutique de l'ostéopénie du sujet VIH-positif restent à déterminer. Jusqu'à présent, des essais thérapeutiques ont eu des résultats plutôt mitigés : l'oxandrolone, un stéroïde anabolisant utilisé dans l'ostéoporose post-ménopausique n'a pas eu d'effets bénéfiques sur la DMO de sujets VIH-positifs souffrant de dénutrition (7). La prise en charge chirurgicale est envisageable chez le sujet VIH-positif, les principaux facteurs pronostiques étant le taux de CD4 et la charge virale (6). Le taux d'infection postopératoire précoce ou tardive, surtout en cas d'utilisation d'implants, représente un des problèmes majeurs de la chirurgie chez ces derniers, en plus de l'anergie cutanée chez certains patients. Gustilo *et al.* décrivent 23% d'infections postopératoires sur un groupe de 17 patients VIH-positifs et symptomatiques opérés pour réduction ouverte et fixation interne de fractures, contre 5% dans le groupe VIH-négatif comprenant 171 patients (17), d'où la nécessité d'une antibio-prophylaxie efficace. Un taux similaire de 30%

d'infections post-opératoires est retrouvé sur un groupe de 27 patients HIV-positifs, hémophiles stables avec $CD4 < 200/mm^3$ ayant bénéficié d'une arthroplastie du genou contre 1 à 2% dans la population générale (3). Des options thérapeutiques chirurgicales disponibles, l'arthroplastie totale de la hanche apparaît être celle qui garantit une sédation de la douleur et un pronostic fonctionnel satisfaisant (15), ce qui a été le cas chez notre patiente.

CONCLUSION

L'ostéopénie et l'ostéonécrose du sujet VIH-positif restent multifactorielles, rendant indispensable une prise en charge globale du patient qui tienne compte de ses antécédents, de l'évolutivité de l'infection à VIH et des traitements en cours. Les options thérapeutiques sont pour l'essentiel chirurgicales, surtout en cas de complication, et elles apparaissent sûres chez des patients rigoureusement sélectionnés. Etant donné le caractère invalidant des complications de l'ostéonécrose, il est nécessaire de mener des études à grande échelle afin de mieux cibler les caractéristiques épidémiologiques et les modalités de la prise en charge préventive et thérapeutique.

RÉFÉRENCES

1. Aukrust P., Huang C.J., Ueland T et al. Decreased bone formative and enhanced resorptive markers in HIV infection : indication of normalisation of the bone-remodelling process during HAART. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 145-150.
2. Carr A. et al. Lactic acidemia is associated with spinal osteopenia in HIV-infected men. 8th CROI, abstract 631.
3. Gustilo R. B., Merkow R. L., Templeman D. The management of open fractures. *J. Bone. Joint. Surg.*, 1990.
4. Keruly J. C., Chaisson R. E., Moore R. D. Increasing incidence of avascular necrosis of the hip in HIV-infected patients. 8th CROI abstract 637.
5. Knobel H., Guelar A., Vallecillo G. *et al.* Osteopenia in HIV-infected patients : is it the disease or the treatment ? *AIDS*, 2001, 15, 807-808.
6. Lawal A., Engelson E., Wang J. *et al.* Effect of growth hormone on osteopenia in HIV patients. 8th CROI, 2001 : abstract 635.
7. Lawal A., Engelson E., Wang J. *et al.* Effects of Oxandrolone upon bone mineral content in malnourished HIV+ patients. 8th CROI, 2001 : abstract 636.

8. Lawal A., Engelson E., Wang J. *et al.* Equivalent osteopenia in HIV-infected individuals studied before and during the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2001, 15 : 278-280.
9. Lehnard J. M., Weiel J. E., Paulik M. A. *et al.* Stimulation of vitamin A1 acid signaling by the HIV protease inhibitor indinavir. *Biochem. Pharmacol.*, 2000, 59, 1063-1068.
10. Lieberman J. R., Berry D. J., Mont M. A. *et al.* Osteonecrosis of the hip : management in the twenty first century. *J. Bone Joint Surg.*, 2002, 84-A, 834-853.
11. Miller K. D., Masur H., Jones E. C. *et al.* High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV infected adults. *Ann. Intern. Med.*, 2002, 137, 17-24.
12. Mondy K., Tebas P. Bone abnormalities in HIV-infected patients. *AIDS Reviews*, 2001, 3, 82-88.
13. Mulligan K., Grunfeld C., Hellerstein M. K. *et al.* Anabolic effects of recombinant insulin-like growth factor-I in cachectic patients with HIV. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 77, 956-62.
14. Padilla S., Gutierrez F., Ortega E. *et al.* The clinical spectrum of osteonecrosis in HIV infection : patient's characteristics, associated factors and outcome in a series of 23 cases. 41th ICAAC, abstract 218.
15. Ragni M. V., Crossett L. S. and Herndon J. H. Postoperative infection following orthopaedic surgery in HIV-infected hemophiliacs with CD4 count < 200/mm³. *J. arthroplasty*, 1995, 10, 716-721.
16. Tebas P., Powderly W. G., Claxton S. *et al.* Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent anti-retroviral therapy. *AIDS*, 2000, 14, F63-67.
17. Wastel C., Corless D., Keeling N. Surgery and human immunodeficiency virus-1 infection. *Am. J. Surg.*, 1996, 172, 89-92.

SAMENVATTING

D. A. FOLEBACK, V. ARENDT, L. SCHUMANN.
Spontane femurhalsfractuur bij een HIV positieve dame behandeld met antiretrovirale therapie.

Het artikel beschrijft een spontane halsfractuur en avasculaire kopnecrosis van het femur bij een vrouwelijke HIV positieve patiente onder HAART therapie (highly active antiretroviral therapy). Een niet gecementeerde heupprothese was de behandeling. De pathogenese van deze letsels wordt besproken.

RÉSUMÉ

D. A. FOLEBACK, V. ARENDT, L. SCHUMANN.
Fracture pathologique de la hanche chez une patiente VIH-positieve sous trithérapie anti-rétrovirale.

Les auteurs rapportent le cas d'une patiente VIH-positieve sous trithérapie qui a présenté une fracture pathologique du col du fémur droit avec ostéonécrose de la tête fémorale, probablement en rapport avec le statut VIH et la trithérapie, et qui a été traitée par prothèse totale de hanche. Ils discutent la pathogénie de cette complication.