

Ostéonécrose et ostéoporose

Introduction

Fabrice Pilorgé (Act Up-Paris) :

Nous allons entendre trois interventions de trois médecins, sur trois thèmes liés aux troubles du métabolisme. On sait qu'avec la mise sous trithérapies sont arrivés assez vite des effets indésirables ; les plus évidents étaient ceux de la répartition des graisses, qui rendaient la maladie à nouveau visible. Cette RéPI sera consacrée aux troubles du métabolisme.

Nous allons commencer par les questions d'ostéoporose et d'ostéonécrose, avec Laurent Roudière, du service Immunologie clinique de l'hôpital Necker (Paris) ; puis nous allons continuer avec les questions liées au diabète, avec Françoise Lorenzini, du service de diabétologie de l'hôpital de Rangueil (Toulouse), et le docteur Frank Boccara, du service de cardiologie de l'hôpital Saint Antoine (Paris).

L'ostéoporose est une question qui nous a beaucoup occupé à partir de 2000 dans les associations. Nous avons fait une enquête à partir de quelques cas qui étaient arrivés comme ça à Act Up-Paris, et nous nous étions aperçus que finalement, c'était un effet indésirable des traitements sans doute beaucoup plus présent que nous ne l'avions pensé. Nous avons saisi évidemment la DGS (Direction Générale de la Santé), qui a fait une étude épidémiologique un peu plus large, et ça a amené à ce que soit notamment mis en avant la nécessité d'un dépistage plus ciblé dans les recommandations du rapport Delfraissy. En décembre 2003, a été annoncé le remboursement de l'ostéodensitométrie examen qui permet de mesurer la densité de l'os, et donc de détecter une éventuelle ostéoporose. Mais nous attendons toujours que ce texte soit signé et effectif : il est sur le bureau du ministre depuis un an. Pour les malades VIH, mais aussi pour les femmes ménopausées, c'est un examen déterminant, qui n'est toujours pas remboursé. Dans les faits, il est possible d'arriver à le faire, puisque dans les hôpitaux, les différents services adressent leurs patients au service concerné, et ça se passe assez bien. Mais il faut savoir qu'une densitométrie peut aller de 35 euros à facilement 250 euros dans le privé. Nous insistons vraiment pour que ces examens soient remboursés, pas forcément de façon systématique, bien sûr dans une indication médicalisée, mais à chaque fois qu'un médecin considère que c'est important.

Voilà, je laisse la parole au docteur Laurent Roudière.

Ostéonécrose et ostéoporose

Laurent Roudière :

Je travaille à l'hôpital Necker, anciennement au service d'immunologie, et depuis septembre au service de maladies infectieuses. Je ne suis pas rhumatologue ni chirurgien orthopédiste mais en fait j'avais décrits en 1999 quelques cas parmi mes patients et c'est ce qui m'avait valu d'être contacté par Act Up-Paris il y a quatre ans déjà pour faire un premier point. Et puis le trt-5 avait organisé une grande journée sur les effets indésirables des médicaments, il y a trois ans maintenant, je n'ai pas beaucoup réactualisé les diapositives mais vous verrez que peu de choses ont changé. L'infection VIH est une maladie chronique grave parce que nous n'avons toujours pas éradiqué le virus, grave entre autres du fait des complications que nous voyons apparaître notamment chez les gens qui ont un traitement visant à contrôler cette infection.

1. Ostéonécrose

Une des complications décrites, rapportée dans les congrès depuis 1999, c'est l'ostéonécrose, une nécrose qui touche l'os. Ont été décrites en 1999 chez des patients infectés par le VIH, traités par trithérapie comportant une anti-protéase, des ostéonécroses qui touchaient essentiellement la tête fémorale. La tête de cet os vient s'articuler au fond de l'articulation de la hanche. C'étaient des cas sporadiques, il n'y avait pas un nombre de cas important.

1.1 Causes habituelles d'ostéonécrose

- Lésions traumatique de la hanche (fracture du col, luxation)
- Haro traumatisme (accidents de plongée)
- Corticothérapie à fortes doses
- Drépanocytose
- Lupus

Nous avons essayé de reprendre les causes habituelles de ces nécroses dans la population générale, et de voir pourquoi les patients infectés par le VIH, traités ou non, pouvaient avoir ce type de complications.

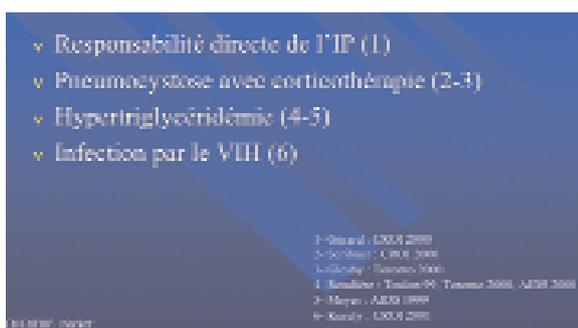
Ici nous voyons une fracture du col du fémur, des lésions traumatiques qui peuvent prédisposer l'os à avoir ce genre de problèmes ; l'os n'est plus irrigué, ça fait mal et éventuellement l'articulation risque de ne plus être fonctionnelle. Nous avons pu observer ça chez des gens qui font de la plongée, nous avons aussi vu ça chez des gens ayant reçu des corticoïdes à fortes doses, chez des gens ayant des maladies de l'hémoglobine comme la drépanocytose, ou des gens ayant des maladies chroniques comme le lupus par exemple.

1.2 Facteurs de risque



Voilà pour les causes bien connues. En dehors de ces causes, les patients pouvaient avoir ce genre de problèmes, et nous connaissons les facteurs de risques qu'ils pouvaient présenter. Des gens relativement jeunes, qui avaient de l'hypertriglycéridémie (triglycérides élevées ; les gens en sont assez familiers dans les bilans ou dans les brochures des associations) ; les gens ayant de l'hyperuricémie (acide urique trop élevé), les diabétiques, les gens buvant de l'alcool et les gens en surpoids.

1.3 Au cours de l'infection par le VIH



On a essayé de comprendre ce qui se passait chez les patients VIH. Plusieurs hypothèses ont été avancées. Nous prendrons la quatrième, qui est l'infection par le VIH, une maladie immunitaire. On peut avoir des perturbations dans le bilan, des fabrications d'anticorps, d'anticoagulants circulants, d'anticosmolipides. L'infection VIH, par elle-même, peut ainsi favoriser la survenue de cet effet indésirable. Et, la pneumocystose avec corticothérapie, traitement par corticoïdes, dont nous savons qu'ils peuvent favoriser l'ostéonécrose. Ces personnes ont eu une infection opportuniste, là une pneumocystose, mais cela aurait pu être une toxoplas-

mose cérébrale par exemple. Les auteurs ont conclu que les corticoïdes reçus au cours de cette infection opportuniste ont favorisé la survenue d'ostéonécrose. Le problème, c'est que souvent, l'ostéonécrose est apparue quelques années après l'épisode de l'infection opportuniste, et donc de la cure de corticoïdes. Selon certains rhumatologues, le délai est un peu long entre le moment où les patients ont reçu des corticoïdes et l'apparition de l'ostéonécrose. Chez certains patients, ils ont pu faire leur pneumocystose en 1994 et avoir les premiers signes d'ostéonécrose en 2000. Six ans, c'est peut-être un peu long pour considérer les corticoïdes comme une cause. D'autant que nous avons l'expérience du lupus. Quand vous avez un lupus, vous recevez une forte dose de corticoïdes au long court. Ce n'est pas 10 ou 15 jours de corticoïdes qui peuvent favoriser ce genre d'effets indésirables.

- Responsabilité directe de l'inhibiteur de protéase
J'ai envie de relier ce point avec le troisième, qui est l'hypertriglycéridémie. Nous savons que les triglycérides trop élevés, ce n'est pas très bon. Nous voyons les patients recevant certains inhibiteurs de protéases avoir des taux de triglycérides très élevés, et nous savons que cela peut empêcher une bonne vascularisation, en particulier dans les petits vaisseaux de l'os, et donc favoriser des thromboses puis la nécrose de l'os. Quand nous regardons les études publiées, il y a des triglycérides élevés. Il y a aussi autre chose aussi que nous ne regardons pas, c'est que les triglycérides à jeun ne reflètent pas forcément ce qui se passe dans la journée. Nous le savons pour le sucre, nous faisons les hyperglycémies provoquées : nous donnons une charge de sucre, et regardons si les gens tolèrent ou pas. Finalement, si nous mesurons les triglycérides après un repas, les gens sont sûrement différents, et certains ont sans doute des pics de triglycérides plus élevés que d'autres. Les pics répétés d'hypertriglycéridémie au cours de la journée peut certainement favoriser ce problème d'ostéonécrose.

Est-ce que la responsabilité des inhibiteurs de protéases n'est pas à relier avec des troubles métaboliques que nous connaissons avec certains inhibiteurs de protéases, qui favorisent ce genre d'anomalies métaboliques comme les triglycérides ?

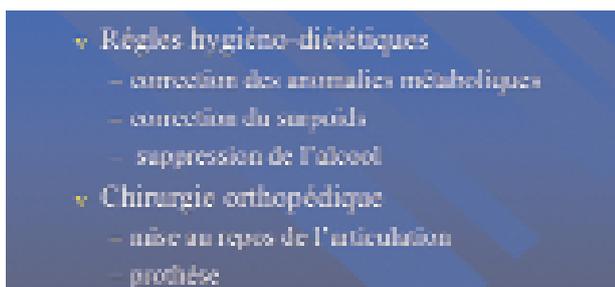
Certaines publications ont montré que chez des gens, il y avait une discrète amélioration de l'ostéonécrose une fois que l'on avait remplacé l'inhibiteur de protéase par une autre molécule. Mais peut être plus sûrement parce que l'on avait amélioré les anomalies métaboliques.

1.4 Examens radiologiques



Pour l'ostéonécrose, il faudrait faire un IRM (imagerie par résonance magnétique) à tout le monde, et dépister les lésions depuis le tout début. Mais généralement, nous dépistons les lésions lorsque les gens commencent à souffrir. Je vous parlais tout à l'heure de la tête fémorale, mais l'ostéonécrose peut toucher d'autres articulations, comme le genou, la cheville, des vertèbres lombaires, etc... et généralement, nous nous en préoccupons lorsque le patient souffre après plusieurs traitements anti-douleurs et que les douleurs persistent. Si nous pratiquons une radiographie standard, au début ça paraît souvent normal, en fait il ne faut pas se contenter de cela. Nous savons maintenant que cet effet indésirable survient de façon assez fréquente dans la population des patients infectés par le VIH. L'IRM reste un examen de référence pour dépister les lésions invisible à la radiographie standard. Dans mon expérience, la scintigraphie osseuse peut être un examen intéressant chez les gens qui ne peuvent avoir accès à un IRM.

1.5 Prise en charge



Pour la prise en charge une fois que nous avons découvert le stade d'ostéonécrose chez le patient, il y a d'abord les règles hygiéno-diététiques. Nous avons vu précédemment les différents facteurs de risque : les anomalies métaboliques comme l'hypertriglycéridémie qu'il va falloir corriger, soit en modifiant les molécules si le patient est traité ou éventuellement grâce à l'aide de médicament comme fibrax ou liportic par exemple, pour essayer de faire baisser le taux de triglycérides. Ensuite il y a la correction du surpoids : l'obésité est un facteur de risque. En plus certaines articulations sont des articulations porteuses ; si c'est le genou, la cheville, c'est quelque chose qu'il va pouvoir corriger. Et nous avons vu que l'alcool était un facteur favorisant par le biais de l'augmentation des triglycérides dans cette infection-là, et qu'en effet, il serait peut-être raisonnable de diminuer sa consommation d'alcool journalière.

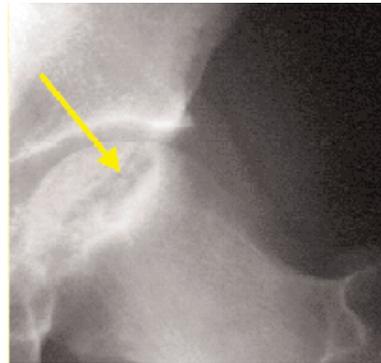
Ensuite lorsque nous avons corrigé ces différents troubles, que peut on faire ?

Pour la tête fémorale, qui est le plus simple, si l'articulation est très endommagée, nous pouvons la remplacer, nous mettons une prothèse, c'est vite fait, les patients peuvent remarquer le lendemain. Moi j'ai des patients qui ont déjà une double prothèse.

Le plus embêtant c'est quand cela touche une autre articulation comme le genou ou la cheville, où là en effet, c'est le repos de l'articulation qu'il va falloir obtenir, et

c'est pas évident parce que ce repos signifie l'arrêt de la plupart des activités, ce qui n'est pas très facile à accepter pour les patients, surtout ceux qui conservent une activité professionnelle.

Ostéonécrose de hanche (radio standard)



Nous voyons que c'est une ostéonécrose avancée, la radiographie est parlante.

Ostéonécrose du genou (radio standard)



Sur le genou, nous voyons le liseret qui témoigne de l'ostéonécrose, et cette zone sombre à l'IRM. C'est l'articulation entre le fémur et le tibia, il y a eu une cicatrisation, une diminution de cette zone. Mais nous savons aussi que cet os va être beaucoup plus fragile ensuite et qu'il y a un risque d'affaissement, d'arthrose qui va être compliquée, et qui peut donc grever un petit peu le confort quotidien du patient.

Ostéonécrose du genou (IRM)



En France, nous sommes censés déclarer les effets indésirables au centre de pharmacovigilance. Nous ne le faisons pas toujours parce que nous sommes un peu « feignants » (il y a beaucoup de paperasses). Nous savons qu'en France, nous avons le DMI2, où une fois que nous avons vu un patient, des techniciens cliniques passent derrière et notent les thérapeutiques, mais pas forcément les effets indésirables. Il y a sûrement une sous-déclaration des ces événements indésirables. Actuellement, nous sommes à 122 cas d'ostéonécrose déclarées en France, mais je pense que le chiffre réel est plus élevé. Et nous travaillons avec les gens du DMI2 (Dominique Costagliola, qui est une statisticienne) pour essayer d'envoyer un papier à la CROI, et j'espère que cela passera en plénière le dernier jour. Et nous sommes en train de regarder, suivant les déclarations, quels sont les types de patients ayant présenté cet effet indésirable-là. Parce que nous savons qu'avant les inhibiteurs de protéases, il y a déjà eu des cas déclarés, mais il y a eu une réelle augmentation des cas avec l'arrivée des inhibiteurs de protéases, depuis 96, et nous voyons qu'après 3, 4 ans d'utilisation d'inhibiteurs de protéases, le nombre de cas augmente. Nous avons deux ou trois réunions prévues pour affiner, préciser les choses, et sortir des données du DMI2 pour en dire un peu plus, à partir de la mi-février.

Fabrice Pilorgé (Act Up-Paris) :

Nous pouvons peut-être préciser que le DMI2 est une banque de données, qui cela regroupe la moitié des séropositifs français.

Laurent Roudière :

Oui, sur 45 000 patients regardés à peu près, nous avons 122 cas d'ostéonécrose. Une fréquence pas très élevée mais que je pense sous-déclarée. Les gens, n'ayant pas accès encore maintenant à des IRM, ont recours à des radiographies standards, et comme je je vous le disais, la radio peut être normale alors qu'il y a quelque chose.

2. Ostéoporose

2.1 Définitions

- ▼ **Raréfaction des travées du tissu osseux**
- ▼ **Amincissement des corticales osseuses**
- ▼ **Taux de résorption osseuse > formation**
- ▼ **Fragilité du squelette :**
 - tassements vertébraux
 - fractures des os des membres, col fémoral surtout

La définition de l'ostéoporose, c'est une diminution de la masse osseuse ; il y a une résorption, une destruction de l'os qui est supérieure à sa formation, avec une fragilité du squelette qui touche différents endroits comme la colonne vertébrale, des os longs comme le fémur, avec des fractures du col. Nous connaissons très

bien l'ostéoporose chez les femmes après ménopause, avec la carence hormonale notamment d'œstrogène, occasionnant une diminution de la masse osseuse avec le risque de fracture que cela entraîne. Cela a un peu diminué grâce à la prise en charge par les gynécologues des femmes après la ménopause, avec proposition d'un traitement hormonal reconstitutif et qui permet d'éviter éventuellement ce problème là.

- ▼ **Entre 20 et 70 ans, diminution du volume osseux d'environ 20% chez l'homme, et 30% chez la femme.**
- ▼ **Chez la femme, accélération au voisinage de la ménopause, avec prédominance sur l'os trabéculaire :**
 - fractures concernant plutôt les corps vertébraux et l'extrémité inférieure de l'avant bras.

Généralement, nous construisons notre patrimoine osseux dans les premières années de notre vie, jusqu'à 20, 30 ans. C'est la génétique qui détermine 60% de l'os, le restant étant déterminé par les habitudes alimentaires et de vie. Ensuite, nous avons une diminution de la masse osseuse 20 ans après, qui est un peu moins importante chez l'homme et plus importante chez la femme sauf si elle a recours à un traitement.

- ▼ **Après 70 ans dans les deux sexes :**
 - fractures touchant plus volontiers le col du fémur, l'extrémité supérieure de l'humerus, le tibia, le bassin.

Bien sûr, après 70 ans, il y a un peu un rattrapage entre les deux sexes.

L'ostéoporose est une maladie silencieuse qui porte sur une fragilité du squelette ; et nous nous en rendons compte quand il y a une fracture généralement, parce que l'ostéoporose en elle même ne fait pas mal. Une première fracture en amène d'autres de façon rapprochée. Et dès qu'une personne a une ostéoporose et une première fracture, cela augmente considérablement le risque de fracture suivante

2.2 Autres causes habituelles d'ostéoporose

- ▼ **Syndrome de Cushing**
- ▼ **Corticothérapie prolongée**
- ▼ **Acromégalie**
- ▼ **Hémochromatose**
- ▼ **Syndrome de Turner**
- ▼ **Mastocytose**
- ▼ **Hypogonadisme, ovariectomie**
- ▼ **Malnutrition**

Nous avons vu la physiologie et le cours de la vie, nous voyons là d'autres causes habituelles d'ostéoporose : la maladie de Cushing, les corticoïdes lorsqu'ils sont utilisés de façon prolongée, et d'autres maladies. Nous travaillons notamment sur les bilans de la testostérone, l'hypogonadisme chez l'homme et bien sûr la ménopause chirurgicale où les ovaires sont retirés. Voilà à travers la malnutrition les 40% de facteurs intervenant dans la fabrication de l'os qui sont les facteurs comportementaux et nutritionnels, nous allons le voir dans la diapo qui suit.

2.3 Autres facteurs favorisants

- Type blanc

Les patients noirs sont moins à risque, sûrement parce que vers les 20, 30 ans ils ont une densité osseuse beaucoup plus élevée, donc ils mettront beaucoup plus de temps pour la perdre.

- Les sujets ostéoporotiques

ont souvent une masse musculaire et corporelle plus faible. On voit dans les études en ce moment les indices de masse corporelle et c'est facile à calculer, en kilo par m², vous mettez votre poids sur la taille que vous mettez au carré et nous obtenons différentes tranches. Tout à l'heure on parlait du remboursement éventuel de l'ostéodensitométrie ; nous savons par exemple que ça peut être remboursé pour un patient VIH ayant un indice inférieur à 19, c'est-à-dire quelqu'un qui a un indice corporel faible.

- Les patients immobilisés et les astronautes perdent jusqu'à 1% de leur masse osseuse chaque mois

C'est un facteur favorisant, lorsque nous sommes allongés, nous perdons de la masse osseuse. Nous avons bien observé cela chez les astronautes en apesanteur. Cela nous a aussi interpellé chez les gens qui ont eu des infections opportunistes et qui ont été hospitalisés pendant plusieurs semaines, allongés avec peut-être un apport calorique insuffisant et donc cela a pu favoriser cette baisse de masse osseuse.

- Le tabac joue directement sur le remodelage osseux, l'alcool diminue la formation de l'os

On reparle encore de choses comme le tabac et l'alcool. Je vous avais parlé tout à l'heure, dans le cadre de l'ostéonécrose, du rôle de l'alcool, mais pas du tabac. Le tabac peut favoriser l'ostéoporose par des spasmes des petits vaisseaux dans l'os.

- Carence calcique

Nous savons que dans l'os il y a du calcium, il faut en manger, quand nous n'en mangeons pas assez, cela entrave la fabrication de l'os,

- Malabsorption

Si on mange et que cela n'est pas absorbé cela pose aussi problème

- traitement héparinique prolongé

- diabète sucré qui est aussi un facteur favorisant.

Question de Fabrice Pilorgé (Act Up-Paris) :

Vous pouvez préciser ce qu'est l'héparine ?

Réponse de Laurent Roudière :

L'héparine c'est un traitement que l'on donne en cas de thrombose veineuse ou même artérielles, qui permet de traiter ce genre de complications.

2.4 Au cours de l'infection par le VIH

Au cours de l'infection VIH il y a aussi d'autres facteurs que nous avons vu avant. Pourquoi le patient infecté par le VIH avait une densité osseuse diminuée ? Là, ce sont des études qui ont comparé les patients VIH à un groupe témoin.

- ▼ Infection par le VIH (1-2-3)
- ▼ Impatibilité directe de l'IP (4-5-6)
- ▼ Impatibilité des INTI
 - hyperlactatémie sous INTI (7)

Une fois qu'ils commençaient un traitement, ils avaient une densité osseuse qui pouvait continuer à diminuer. Première question, pourquoi l'infection par le VIH peut favoriser la diminution de la masse osseuse ?

L'exemple des femmes ménopausées peut nous aider un peu. Nous savons que l'infection par le VIH, c'est une maladie immunitaire où pleins de bouleversements se font et notamment avec les sécrétions de molécules que nous appelons les cytokines ; nous en avons beaucoup parlé dans le cadre des problèmes de lipodystrophie et de lipoatrophie. Ces cytokines peuvent jouer directement au niveau de l'os en empêchant sa formation ou en accélérant sa destruction. Après, il y a différentes hypothèses, un peu anciennes, 2000, 2001 et qui sont peut-être un peu moins d'actualité parce qu'il y avait des choses intéressantes in vitro, mais lorsque nous regardions in vivo, au niveau des patients, finalement cela n'était pas forcément confirmé.

▼ Antécédent de wasting syndrome (8)

Ce que je disais tout à l'heure concerne nos patients les plus anciens, qui ont eu des infections opportunistes et qui ont du être hospitalisés pendant longtemps. C'est ce qu'on appelle des wasting syndromes, des patients très très amaigris, bien largement en dessous de ces 19 kilos par m², et cela a pu être un facteur très favorisant.

2.5 Examens radiologiques

- ▼ Les radiographies standards détectent une diminution d'au moins 30% de la masse osseuse :
 - augmentation de la striation verticale (disparition des travées horizontales)
 - accentuation des contours vertébraux
 - amincissement de la corticale des os tubulaires

Encore une fois, il faut vraiment qu'il y ait une diminution de la masse osseuse importante pour que cela se voit. Nous voyons surtout une transparence de l'os. Sinon, il y a l'ostéodensitométrie classique qui est monophotonique, et le DEXA qui est lui biphotonique, et permet de voir à la fois l'os et d'autres tissus, notamment le tissu adipeux. C'est pour cela qu'actuellement dans les études, les patients ont un DEXA.

Le DEXA (absorptiométrie aux rayons X à double énergie) :

- excellente sensibilité
- examine le squelette entier
- faible irradiation
- examen de courte durée
- excellent facteur prédictif du risque fracturaire

Malheureusement, nous n'avons pas le DEXA partout et la prise en charge financière est pleine d'obstacles pour en disposer facilement.

L'absorptiométrie mono ou biphotonique (ostéodensitométrie) et la densitométrie sont également capables de détecter de faibles variations (1 à 2%) de la densité minérale osseuse au col fémoral et au rachis lombaire.

2.6 Anomalies biologiques

Augmentation du turn over osseux :

- hypercalciurie
- PAL de l'os augmentée
- ostéocalcine augmentée
- pyridoline et desoxypyridoline urinaire augmentée
- CTX et NTX augmentés

Inhibition (in vitro) de la 1-alpha hydroxylase par les IP (Tebax)

- mais 1,25(OH)₂D₃ le plus souvent normale

Le bilan biologique de quelqu'un qui a une ostéoporose ne nous amène pas grand chose pour l'instant. Nous pouvons regarder tout de même du côté nutritionnel, la calcémie, la vitamine D pour juger des apports, voir si la personne ne perd pas trop de calcium, voir dans les urines, mais nous sommes un peu démunis pour l'instant. Il faudrait que nous arrivions à avoir de meilleurs marqueurs, ou à savoir lesquels sont les plus appropriés pour bien juger qui est à risque d'avoir perdu de la densité osseuse, afin de pouvoir ensuite faire l'examen radiologique et proposer un traitement. Les CTX sont des marqueurs de la résorption de la perte de l'os, elles ont un intérêt et nous allons en reparler tout à l'heure dans le cadre du traitement.

Diminution de l'absorption intestinale de calcium, mais calcémie le plus souvent normale.

2.7 Traitements et préventions

Pas d'efficacité de l'hormone de croissance, des dérivés de la testostérone sauf si hypogonadisme (Lawal).

Pas d'amélioration de la masse osseuse après remplacement de l'IP par un INNTI (Hov: Clartan).

Si fractures, les biphosphonates (etidronate, alendronate), afin de diminuer le risque de survenue de nouvelles fractures.

Actuellement, il y a encore ces problèmes de prise en charge par la sécurité sociale. Chez la femme après la ménopause, certains traitements sont pris en charge par la sécurité sociale (et encore faut-il qu'il y ait eu fracture). L'autre traitement préventif, c'est chez les personnes âgées, à qui il est donné un complément en calcium et en vitamine D. Mais actuellement ce sont les biphosphonates, l'alendronate (Fosamax®), et, ça c'est plus ancien, le didronel®. On va parler aussi de l'actonel®.

Ce sont les traitements de l'ostéoporose.

Calcitonine, en cas d'immobilisation prolongée, ou au décours d'une fracture.

Vitamine D et calcium : conseillé chez toute personne ayant un déficit en vitamine D ou en calcium.

Pour le calcium :

- si apports insuffisants
- si hypocalcémie
- si hypercalciurie (calciurie < 300mg/24h)

Je vais vous dire un petit mot sur les traitements. En janvier devrait démarrer un essai, en collaboration avec l'ANRS, sur le constat suivant : les patients VIH avaient une densité osseuse plus faible. Si l'ostéopénie n'était pas à risque de fracture, l'ostéoporose oui. Nous allons essayer de regarder leur mode de vie, leurs activités physiques, etc... et ensuite de leur proposer un bilan radiologique par DEXA ; et si ils ont besoin d'un traitement, de leur proposer un traitement par biphosphonates qui sera là le Fosamax® ou un placebo. Ça a mis beaucoup de temps pour se mettre en place parce que MSD, qui fabrique le Fosamax®, ne voulait pas donner le produit, puis le labo était d'accord pour le produit, mais pas le placebo. Finalement l'ANRS a acheté et le produit et le placebo, ça leur a coûté par mal de milliard d'euros, du coup l'essai va pouvoir démarrer et inclure au moins 1000 patients.

Mais nous avons des problèmes pour prescrire des biphosphonates, puisque lorsqu'il n'y a pas de fractures, nous risquons des soucis avec les médecins conseils. Dans la région de Nantes, des médecins ont

eu des problèmes pour avoir prescrit les biphosphonates chez l'homme, parce qu'il y a peu de temps que l'AMM inclut les hommes dans les indications. Les biphosphonates, nous savons que c'est un traitement long, actuellement les deux laboratoires, c'est MSD avec le Fosamax® ou Procter & Gambel avec l'actonel®. Il est fabriqué sous forme d'une prise par semaine et il y a des effets indésirables, surtout avec le Fosamax®, quelque chose auquel il faut faire attention (un papier vient de sortir sur le coût qu'engendraient les effets indésirables digestifs du Fosamax® par rapport à l'actonel®). C'est un traitement long, pour plusieurs années, les rhumatologues pensent qu'il faut au moins 5 ans de traitements, quitte à faire des fenêtres et reprendre. Là, se pose peut être un problème d'observance puisqu'on ne conseillera s'il y a ostéoporose et que l'on démarre un traitement de refaire éventuellement un DEXA ou une ostéodensitométrie que deux ans après la mise en route du traitement. Il faut donc expliquer l'intérêt au patient de poursuivre ce traitement pendant quelques années. Par contre, nous pourrions le rassurer et montrer l'efficacité à partir des marqueurs de la perte de l'os. Donc s'ils sont augmentés, cela veut dire que l'on perd de l'os, nous mettons le traitement, s'ils diminuent cela veut dire que l'on en perd moins et qu'on en re-fabrique, et cela peut être intéressant pour rassurer le patient sur l'intérêt de prendre ce traitement sur une période longue.

Voilà, en effet, il y a le rapport d'experts, avec lequel nous ne sommes pas forcément d'accord, parce qu'ils n'ont pas de réponses claires. Est-ce qu'ils en auront au prochain rapport sur la question de savoir ce que nous devons faire avec ce genre de patients? Je vous l'ai dit, l'ostéoporose, cela ne fait pas mal, et tant que nous n'avons pas d'examens radiologique, si nous devons attendre que la personne ait une fracture pour s'intéresser à elle et la prendre en charge, c'est un peu dommage d'avoir attendu jusque là. Alors ils nous disent : « conseillez aux patients de faire du sport ». Pour un patient qui fait du roller et qui s'est fracturé le poignet, cela a permis de faire une ostéodensitométrie et de voir qu'il avait une ostéoporose très très sévère, de le mettre sous traitement et cela lui a valu une intervention chirurgicale et des complications suite à cette intervention ! Donc j'espère que nous aurons des recommandations un peu plus claires de la part de nos experts. La barrière c'est le prix. Dans certains hôpitaux, nous pouvons obtenir l'ostéodensitométrie gratuite, mais il y a beaucoup d'attente. En ville, pour les patients qui ont les moyens, nous arrivons à faire plusieurs cabinets radiologiques et voir quel est le moins cher. Moi-même je me suis arrangé avec un cabinet radiologique en disant si je vous en envoie tant de patients, est ce que vous faites des prix plus bas.

3. Questions

Fabrice Pilorgé (Act Up-Paris) :

Merci, nous allons passer aux questions. Moi j'en ai déjà quelques-unes : vous sembliez dire, dans l'une de vos diapos, que les études mettant en cause des inhibi-

teurs de protéase dans l'ostéoporose dataient un peu. Est-ce que cela veut dire qu'il y a un retour là-dessus et est-ce que les traitements en général, les trois classes de médicaments, auraient un rôle ou pas ?

Réponse de Laurent Roudière :

D'abord, chez les patients VIH non traité, nous voyons une densité osseuse plus faible que des gens non infectés par le VIH. Après, nous avons pu voir que les inhibiteurs de protéases ne se comportent pas tous de la même façon sur l'os (comme sur le tissu adipeux). Peut être que certaines protègent l'os quand d'autres l'abîment d'avantage et selon le type d'inhibiteur de protéase, peut-être que cette perte de la masse osseuse s'aggrave se stabilise voire s'améliore (j'espère que nous le verrons dans le screening que nous aurons grâce à l'essai de l'ANRS). Si le traitement antirétroviral pouvait améliorer, ce serait fantastique et peut-être que nous le saurons avec cet essai.

Fabrice Pilorgé (Act Up-Paris) :

Une autre question sur l'hormone de croissance. Vous disiez qu'elle était d'aucune efficacité concernant l'ostéoporose...

Réponse de Laurent Roudière :

Il y a peu de data sur l'hormone de croissance, elle a été surtout analysée pour le problème de répartition des graisses et pas tellement pour l'os. C'est dommage parce que les gens qui ont fait des DEXA n'ont pas vraiment regardé pour l'os mais plutôt pour la répartition. Dans les quelques data que j'ai pu lire, il n'y avait pas d'intérêt, de même que la testostérone, quand les gens n'en manquent pas, il n'y avait pas d'intérêt à en donner en plus, cela n'apportait rien.

Remarque de Françoise Lorenzini :

A propos de l'hormone de croissance, comme je suis aussi endocrinologue, je me permets d'intervenir. Ça a été très mal analysé dans les études, je crois que c'est peut-être parce que l'hormone de croissance n'agit pas sur l'ostéoblaste justement et sur les autres structures osseuses, en tout cas chez l'adulte qui a fini sa croissance. L'hormone de croissance, sur l'os, ne semble pas protéger. D'ailleurs les adultes, en dehors du VIH, qui ont trop d'hormones de croissance, qu'on appelle les « acroméganes » (ce sont les gens qui en fabriquent trop), ont une ostéoporose. En fait, l'excès d'hormone de croissance n'est pas une bonne chose. Alors peut être y a-t-il une dose à trouver entre les doses pharmacologiques, petites doses et les excès, mais le dosage est extrêmement complexe pour l'hormone de croissance. D'ailleurs c'est un des problèmes, lorsque nous traitons un adulte par hormone de croissance pour n'importe quelles raisons, nous surveillons l'os au bout d'un moment.

Remarque de Franck Boccara :

Moi je voulais intervenir en tant que cardiologue. Il y a souvent des études sur la régression des lipodystrophies sous EGH (hormone de croissance). Dans les

petites études supplémentaires dans le cadre d'attaques cardiaques que nous avons fait, l'hormone de croissance c'est mauvais pour le cœur, il faut faire très attention. C'est un médicament dangereux.

Fabrice Pilorgé (Act Up-Paris) :

Je posais cette question-là, parce que cela fait partie des médicaments qui sont un peu synthétiques, dont nous entendons parler régulièrement, et que nous espérons voir arriver. J'ai une dernière question, vous disiez que la diminution du tabac, de l'alcool, l'activité sportive, cela pouvait être profitable. Alors c'est systématique, dans toutes les présentations sur les troubles du métabolisme, on dit ça à la fin. Et en même temps, on ne vous croit pas tellement. Dans la façon dont vous hiérarchisez, j'ai rarement vu des présentations dans lesquelles on commence par réduire le tabac (ou plus globalement améliorer ce qu'on appelle l'hygiène de vie). Est ce que vous vous basez sur des données publiées pour dire ça ou c'est du bon sens, et comment peut-on arriver à vous croire ?

Réponse de Laurent Roudière :

C'est peut-être du mauvais sens de ma part de ne pas insister là-dessus, mais c'est difficile de modifier un mode de vie chez quelqu'un. Déjà, chez quelqu'un qui n'est pas malade mais alors chez un malade où son seul plaisir éventuellement c'est de boire un peu d'alcool et fumer des cigarettes, c'est vrai que de lui imposer ça en lui disant que c'est comme ça qu'il ira mieux, c'est pas évident. Alors peut-être que je manque de persuasion, que je m'entête pas trop là-dessus, et je corrige vraiment les autres facteurs. Je ne suis pas le meilleur prêcheur dans la non-utilisation de ces substances, c'est vrai.

Question d'une médecin :

Bonsoir, je suis Françoise Lucasse, je travaille à Toulouse à la Grave depuis presque 7 ans, je travaille dans le VIH depuis dix ans. Nous avons une file active de près de 400 patients.

Pour mes patients et concernant le tabac, j'en parle dès la première consultation et je règle le problème tout de suite parce que nous avons été alerté par les cardiologues qu'il fallait faire attention à cela.

Je voulais demander à propos du calcium, j'ai remarqué que chez les patients il y avait des fluctuations. Une calcémie qui était basse et qui redevenait normale avec des calciuries qui étaient normales. Dans ces conditions, nous faisons beaucoup de DEXA où nous voyons qu'il ne se passe rien au niveau de l'os, et je voulais savoir si vous compensiez en donnant du calcium et de la vitamine D, ou si vous faisiez rien.

Réponse de Laurent Roudière :

Nous regardons avec les diététiciens les apports quotidiens, s'ils sont éventuellement insuffisants, nous essayons d'en donner puis de s'assurer ensuite qu'ils n'en n'utilisent pas trop pour éviter les problèmes de coliques néphrétiques.

Alors justement, au début (il y a 4-5 ans) j'ai remarqué

ça : nous faisons la calciurie et nous regardions les apports, et cela n'avait aucun rapport. Des apports bons et élevés avec des calcémies basses. Par contre j'ai commencé à traiter depuis un an des patients qui avaient des calcémies basses et qui avaient des douleurs diffuses, et j'ai eu une amélioration très nette des douleurs, avec un DEXA normal. Mon expérience c'est ça, sans aucun support, avec des calciuries normales, en mettant le patient sous vitamine D, il a moins de douleur.

Intervention de Françoise Lorenzini:

Les femmes après la ménopause disent la même chose, même si elles ont un DEXA normal, nous leur donnons un peu de calcium et de vitamine D, elles souffrent moins de ces douleurs.

Françoise Lucasse :

Je pense qu'il faut que nous soyons à l'écoute de cela parce que nous ne savons pas comment ça se passe. Ça fait quand même un comprimé en plus.

Laurent Roudière :

Oui a priori c'est une maladie qui ne fait pas mal.

Françoise Lucasse :

C'est pas la douleur articulaire, ce sont des gens qui se plaignent de douleurs diffuses des membres supérieurs ou inférieurs, c'est des douleurs qui sont fluctuantes, qui peuvent ressembler à des crampes mais qui ne sont pas des crampes, qu'ils ont du mal à décrire. Et parfois, des gens à qui j'en ai donné, me disent : « j'avais mal avant et ça va mieux ». Je me rends compte que mon oreille a changé et que je suis de plus en plus à l'écoute de cela. Et je voulais poser une question sur la sati, qu'est ce que vous pensez de la sati osseuse ?

Réponse de Laurent Roudière :

Pour tous les patients sur qui j'ai décelé une ostéonécrose, je n'ai jamais eu recours à la sati. Je voulais rajouter à propos de l'ostéonécrose que nous savons que si nous regardons 8 à 9 facteurs de la coagulation, nous pouvons voir chez les gens qui ont une ostéonécrose qu'ils ont quand même des augmentations des filiations de certains facteurs de la coagulation. Maintenant nous savons que dans le VIH il y a des choses qui se passent sur l'homo-cystéine, la protéide A, il faut essayer de comprendre pourquoi apparaissent ces troubles chez les patients VIH sans que cela soit en rapport avec les troubles métaboliques ou les traitements, mais uniquement du fait de l'infection par le virus.