

OSTÉOPOROSE / VIH mise au point

Ansemant Thiphaine
Service de rhumatologie
CHU Dijon

OSTÉOPOROSE / VIH mise au point

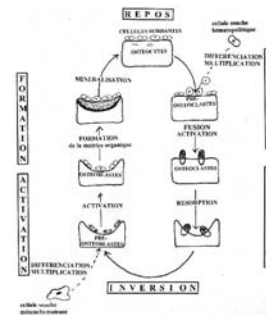
- Généralités sur l'ostéoporose
 - Le remodelage osseux
 - Définitions
 - Données épidémiologiques
 - Conséquences des fractures ostéoporotiques
 - Déterminants du risque de fracture
 - Facteurs de risque de DMO basse et de chute
 - Prise en charge globale de l'ostéoporose
- Particularités de l'ostéoporose chez le patient VIH

REMODELAGE OSSEUX

- Les acteurs :
 - Ostéoclastes
 - Ostéoblastes
 - Ostéocytes (= ostéoblastes « emmurés » dans la matrice qu'ils ont construite)
- Phases de remodelage osseux
 - Phase d'activation
 - Arrivée des précurseurs mononucléés des ostéoclastes le long de la surface osseuse inactive
 - Recouverte de cellules bordantes
 - Phase de **résorption**
 - Résorption de l'os ancien par ostéoclastes
 - Formation d'une lacune
 - Phase de **reconstruction**
 - Ob viennent dans la lacune, comblement avec nouvelle matrice osseuse
 - Initialement non minéralisée > tissu ostéoïde
 - Puis minéralisation secondaire

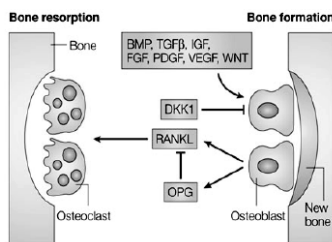
REMODELAGE OSSEUX

Unité fonctionnelle osseuse et remodelage



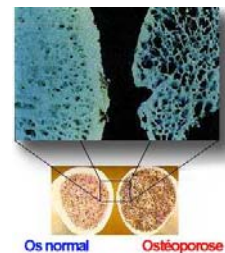
REMODELAGE OSSEUX

Résorption osseuse, rôle de RANK/RANK-Ligand et ostéoprotégérine



DEFINITION SELON OMS

- Maladie diffuse du squelette caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration (qualitative + quantitative) de la micro-architecture du tissu osseux
- Responsable d'une fragilité osseuse donc augmentation du risque de fracture.



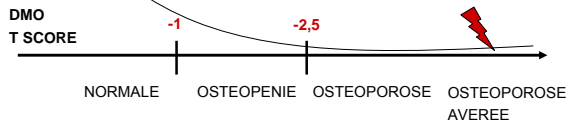
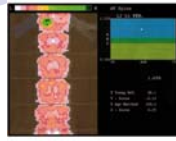
DEFINITION « Densitométrie »

Mesure de la densité minérale osseuse en g/m²

Z score : nb écarts types entre sujet et valeur moyenne des adultes de même sexe et même âge

T score : nb écarts types entre sujet et valeur moyenne des adultes jeunes de même sexe, même âge, même race

Répartition selon courbe gaussienne



QUELQUES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

- Estimation du risque de fracture ostéoporotique au cours de la vie chez les femmes et hommes de 50 ans

Type de fracture	Femmes	Hommes
ESF >80	17.5%	6.0%
Vertèbres 60-80	15.6%	5.0%
Poignet 50-60	16.0%	5.0%
Au moins une des 3	39.7%	13.1%

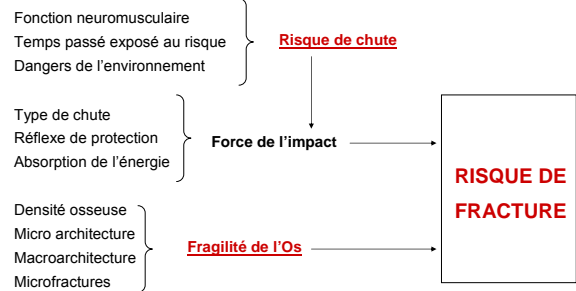
Melton LJ, et al. J Bone Mineral Res, 1992

CONSEQUENCES DES FRACTURES OSTÉOPOROTIQUES

- Fractures de l'ESF
 - À un an, **surmortalité 12 à 20%**
 - 40%** des sujets n'ont pas complètement récupéré leur capacités de marche
 - Parmi ceux qui vivaient de façon indépendante avant la fracture, **15 à 25% restent en long séjour ou entrent en institution**
- Fractures vertébrales
 - Morbidité liée à la présence de fractures multiples : douleur chronique, perte de taille, cyphose, gêne importante pour les activités de la vie quotidienne
- Fractures du poignet
 - Impact sur qualité de vie



DETERMINANTS DU RISQUE DE FRACTURE



FACTEURS DE RISQUES DE DMO BASSE

Divers facteurs génétiques et environnementaux influencent l'acquisition du capital osseux et la perte de vitesse osseuse, et sont associés à une DMO basse

- Age élevé
- Sexe féminin
- Origine ethnique (sujets caucasiens et asiatiques)
- Antécédents familiaux de fracture (maternel de fracture de l'ESF)
- BMI basse
- Carences alimentaires, apports calciques réduits
- Carence en vitamine D
- Consommation abusive de tabac, OH, café
- Sédentarité, immobilisation prolongée
- Facteurs hormonaux : aménorrhée chez femme jeune, ménopause précoce
- Corticothérapie prolongée, causes d'ostéoporose secondaire : hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie primitive, diabète de type 1.

FACTEURS DE RISQUE DE CHUTE

- Facteurs socio démographiques** : personnes âgées isolées et sédentaires
- Facteurs liés à la personne** : troubles de l'équilibre, de la marche, force musculaire des membres inférieurs, troubles sensoriels, neurologiques, démences, dépressions, hypotension artérielle, déshydratation.
- Facteurs liés aux comportements** : abus de consommation de médicaments, polymédication, activités quotidiennes à risque (montée/descente d'escaliers, chaussures inadaptées, grimpées sur chaises, escabeaux...) sédentarité, peur de chuter entraîne une appréhension.
- Ne pas oublier les **facteurs environnementaux** : lumière, tapis, fils électriques, animal domestique....

Dargent Molina P et al. Lancet 1996

PEC suspicion d'ostéoporose

- Déterminer **FDR de fracture** par interrogatoire et examen clinique
- Éliminer causes **d'ostéoporose secondaire**
- Évaluer **indications de la DMO**
- Introduire **traitements adaptés**
- Mesures adjuvantes de supplémentation vitamino calcique

PEC suspicion d'ostéoporose

- Déterminer FDR de fracture par interrogatoire et examen clinique
- Éliminer causes **d'ostéoporose secondaire**
- Évaluer **indications de la DMO**
- Introduire **traitements adaptés**
- Mesures adjuvantes de supplémentation vitamino calcique

1. FDR de fracture ostéoporotique

- Age, sexe, origine ethnique
- ATCD familial de fracture
- Corticothérapie ancienne ou actuelle
- BMI bas
- Tabagisme actif
- Sédentarité
- Carence calcium et vitamine D
- Consommation excessive d'alcool
- BAV
- Troubles neuromusculaires
- Immobilisation prolongée

FDR DMO basse

ATCD personnel de fracture ostéoporotique

FDR de chute

PEC suspicion d'ostéoporose

- Déterminer **FDR de fracture** par interrogatoire et examen clinique
- Éliminer causes d'ostéoporose secondaire
- Évaluer **indications de la DMO**
- Introduire **traitements adaptés**
- Mesures adjuvantes de supplémentation vitamino calcique

2- éliminer une ostéoporose secondaire :

- MEDICAMENTS :**
 - Cortico induite : corticoïdes, syndrome de Cushing, Agonistes GnRH
- TOXIQUES**
 - Tabac, alcool
- ENDOCRINIENNES**
 - Hyperthyroïdie
 - Hyperparathyroïdie
 - Hypercalciurie idiopathique, diabète phosphoré
 - Hypogonadisme chez l'homme (syndrome de Klinefelter, séquelles d'une orchite, castration chirurgicale, tumeurs de l'hypophyse)
- PATHOLOGIES DIGESTIVES**
 - Maladies digestives chroniques et hépatiques : MICI, CBP, gastrectomie, malabsorption
 - Hémochromatose
- PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES:**
 - Rhumatismes inflammatoires, Mastocytose systémique
- MALADIES GENÉTIQUES**
 - Mucoviscidose, bronchites chroniques
 - Ostéogénèse imparfaite, syndrome de Marfan
- TUMORALES :** paraN (PTHrp) ou métastases osseuses, myélome multiple

2. Bilan initial pour éliminer une ostéoporose secondaire :

SELON ORIENTATION CLINIQUE :

- NFS, plaquettes
- VS
- Calcémie, phosphorémie
- Créatinémie
- Calciurie des 24 heures
- Phosphatases alcalines osseuses
- Transaminases
- EPS
- Ferritine, coeff sat transferrine
- Testostérone totale et biodisponible
- TSH, T4
- PTH intacte
- 25OH vitamine D3
- FSH LH
- PRL
- Ac anti TG.

PEC suspicion d'ostéoporose

- Déterminer **FDR de fracture** par interrogatoire et examen clinique
- Éliminer causes d'**ostéoporose secondaire**
- Évaluer indications de la DMO**
- Introduire **traitements adaptés**
- Mesures adjuvantes de supplémentation vitamino calcique

3. Indications de la DMO dans la population générale quels que soient âge et sexe

- En cas de signes d'ostéoporose
 - Découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale sans contexte traumatique
 - Antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur
- En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose
 - Corticothérapie > 3 mois consécutifs, dose > 7.5 mg d'équivalent prednisonne
 - Antécédent documenté de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose
 - Hypogonadisme prolongé chirurgical (orchidectomie) ou médicamenteux (analogues GnRH)
 - Hyperthyroïdie évolutive non traitée
 - Hypercorticisme
 - Hyperparathyroïdie primitive
 - Ostéogénèse imparfaite

HAS juin 2006

3. Indications de la DMO chez la femme ménopausée

- Indications supplémentaires
- Antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré
- IMC < 19
- Ménopause avant 40 ans, quelle qu'en soit la cause
- Antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à au moins > 7.5 mg/j d'équivalent prednisonne

HAS juin 2006

PEC suspicion d'ostéoporose

- Déterminer **FDR de fracture** par interrogatoire et examen clinique
- Éliminer causes d'**ostéoporose secondaire**
- Évaluer **indications de la DMO**
- Introduire traitements adaptés**
- Mesures adjuvantes de supplémentation vitamino calcique

4. Introduire un traitement adapté Les molécules et leurs action:

ANTI RESORBTIFS	OSTEOFORMATEURS
<p>Raloxifène :</p> <ul style="list-style-type: none"> Modulateur sélectif des R aux Estrogènes (SERM), utilise récepteurs hormonaux Action sur fr vertébrales ES : cardiovasculaires (étude RUTH), TVP Chez patients âgés < 70 Action préventive sur cancer sein (étude STAR) <p>Biphosphonates</p> <ul style="list-style-type: none"> action sur les Oc : ↓ résorption osseuse en ↓ différenciation et activité des Oc ↓ apoptose des Ob Action sur hanche et vertèbres Mauvaise absorption po 	<p>Teriparatide</p> <ul style="list-style-type: none"> •PTH de synthèse •↑ nb et activité des Ob •Action sur fr vertébrales** <p>Ranelate de Strontium</p> <ul style="list-style-type: none"> •Inhibe la différenciation des Oc •Stimule formation des Ob •Réduction du risque fracturaire hanche + vertèbres *

* Étude TROPOS, Reginster et al. J Clin Endocrinol 2005
** Neer RM New Engl J Med 2001

4. Introduire un traitement adapté Les molécules et leurs action:

DENOSUMAB®

- Ac monoclonal dont la cible est RANK-Ligand
- Mime les effets de l'ostéoprotégerine
- Inhibe Oc dont la résorption osseuse, ainsi que la différenciation

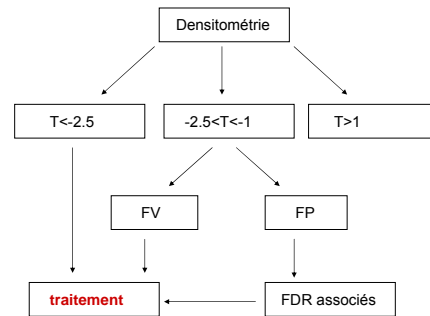
4. Introduire un traitement adapté

Indications de traitement :

- Ostéoporose liée à l'âge (cf tableaux):
 - En cas de fracture de fragilité
 - En l'absence de fracture :
 - T score < -2.5
 - Selon les FDR de fracture
- Ostéoporose cortisonique :
 - Si ATCD fracture ostéoporotique
 - En l'absence de fracture, si T Score < -1.5
- Ostéoporose endocrinienne :
 - Lors d'hypogonadismes prolongés : ttm ADK sein (anti-aromatase) ou ADK prostate (analogues GnRH)...
 - Traitements de la cause

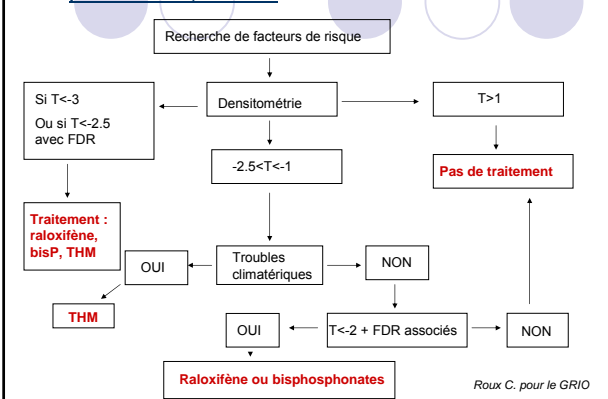
HAS juin 2006

4. Introduire un traitement adapté en cas de fracture



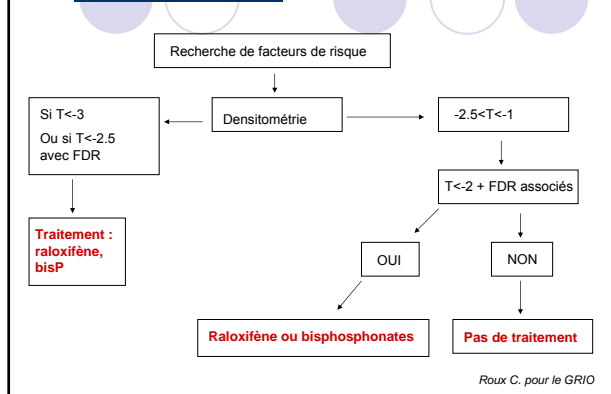
Roux C. pour le GRIO

4. Introduire un traitement adapté pas de fracture, 50-60 ans



Roux C. pour le GRIO

4. Introduire un traitement adapté pas de fracture, 60-80 ans



Roux C. pour le GRIO

PEC suspicion d'ostéoporose

1. Déterminer **FDR de fracture** par interrogatoire et examen clinique
2. Éliminer causes d'**ostéoporose secondaire**
3. Évaluer **indications de la DMO**
4. Introduire **traitements adaptés**
5. **Mesures adjuvantes de supplémentation vitamino calcique**

5. Mesures adjuvantes

- Supplémentation vitamino calcique
 - Indispensable
 - Calcium : 1g/j
 - Vitamine D : au moins 800 UI/j : réduction du risque de fractures non vertébrales, ainsi que du risque de chute*
- Prévention du risque de chute
 - Activités physiques,
 - Kinésithérapie, programmes « équilibre et marche »



* Vitamine D chez l'adulte : effet osseux et extra osseux ; recommandations de bon usage, Briot K et al, pour le comité scientifique du GRIO

Ostéoporose masculine, particularités

- **Épidémiologie** : 15% des hommes de plus de 50 ans feront une fracture ostéoporotique. 2 pics d'incidence : [15-45] et >70]
- **DXA** : méthode de référence, seuil de T-score pour définir ostéoporose est identique entre hommes et femmes, mais il semblerait que le seuil fracturaire soit plus élevé chez l'homme.
- **Causes d'ostéoporose** : plus souvent « secondaires » ou liées à un FDR chez homme vs femme, dans environ 1 cas sur 2. surtout hypogonadisme ++

Ostéoporose masculine, démarche diagnostique, identification des hommes à risque de fracture et identification des patients nécessitant un traitement. Briot K et al. Rev Rhum, 2009

Ostéoporose masculine, particularités

- **Prise en charge du risque fracturaire** :
 - En cas d'**antécédent fracturaire** : risque élevé de nouvelle fracture, donc traitement indiscutable
 - En l'**absence d'antécédent fracturaire** : évaluation nécessaire
 - **Des facteurs de risque de fracture**, âge, ATCD personnel ou familial, prise de corticoïdes, tabagisme, maladies chroniques...
 - **Des facteurs de risque de chute** : maladie neurosensorielle...
 - **DMO** : T-score < -2.5 oriente mais non suffisant pour introduire traitement.

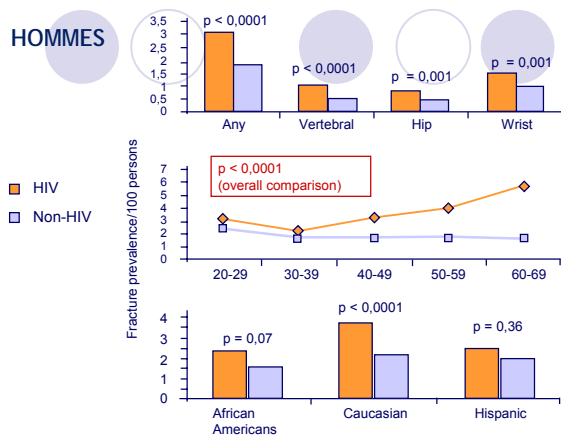
Ostéoporose masculine, démarche diagnostique, identification des hommes à risque de fracture et identification des patients nécessitant un traitement. Briot K et al. Rev Rhum, 2009

Ostéoporose chez le patient HIV-particularités

- **Patient HIV est plus ostéopénique, pourquoi ?**
 - **Prévalence de l'ostéoporose** chez le patient HIV est de 15%, soit 3,7 fois la pop générale
 - Population qui vieillit de plus en plus, de fait de l'avènement des trithérapies > pb d'ostéoporose devient pb de santé publique
- **Majoration du risque fracturaire** par rapport à la population générale
 - Fracture prevalence, étude nord Américaine de 1998-2006 : 2.87 (HIV patients) vs 1.77 (non HIV patients), surtout chez les hommes *
 - De plus en plus de **femmes** atteintes du VIH, avec un surrisque fracturaire chez ces femmes ménopausées vs population générale (Santoro, Maturitas, 2009)

* Virginia A. Fracture prevalence among HIV-infected vs non-HIV-infected patients in a large US healthcare system. Clin Endoc ; 2008

HOMMES



Ostéoporose chez le patient HIV-particularités

- Troubles du métabolisme osseux**
 - Densitométrie osseuse :
 - Prévalence de l'ostéoporose / ostéopénie majorée chez le patient VIH, mais estimation variable selon études / ancienneté de la maladie / traitements (IP). Pas de relation formelle entre HAART et DMO basse / données discordantes
 - Augmentation du remodelage osseux (marqueurs)
- Augmentation du risque fracturaire**
- Facteurs de risque d'ostéoporose chez les patients atteints par le VIH**
 - FDR « classiques »
 - Durée de l'infection par le VIH
 - Troubles nutritionnels
 - Hypogonadisme

Ostéoporose chez le patient HIV-hypothèses physiopathologiques

- Population **vieillissante**, aux conditions de vie plus **précaire**, avec de nombreuses carences, et **comorbidités** (alcool, tabac...), faible **IMC**
- Rôle direct du virus sur les cellules osseuses, dysrégulation du métabolisme de la vitamine D, inflammation chronique
- Hypothèses médicamenteuses : **inhibiteurs des protéases, tenofovir...**
- Altération de la fonction rénale ? Ostéodystrophie rénale chez patients avec HIVAN, tubulopathie proximale chez patients sous Tenofovir, altération de l' α 1hydroxylation rénale...

Ostéoporose chez le patient HIV- et la vitamine D ?

Hormone

Advanced function
Skeletal homeostasis
Made by the kidney
Acts at a distance
Regulated by hormones
25(OH)D deficiency leads to increased 1,25(OH)₂D

Cytokine

Primitive function
Host protection
Made by macrophages
Locally acting
Regulated by cytokines
25(OH)D deficiency leads to decreased 1,25(OH)₂D



Summary of distinctions between the two, phylogenetically discrete functions of vitamin D (see Footnote 1), one as a circulating hormone (*left*) and the other as a locally produced, locally active cytokine made by monocyte-macrophages (*right*).

Adams and Hewison Update in Vitamin D J Clin Endocrinol Metab, February 2010

Ostéoporose chez le patient HIV- et la vitamine D ?

- Carence associée à une majoration de l'**ostéopénie** : en cause dans le rachitisme et ostéomalacie. En cas de déficit persistant, hyper PTH conduisant à une destruction osseuse.
- Facteur prédictif du **risque cardio-vasculaire** : IDM, HTA, artériopathie.
- Déficit en vitamine D associé à l'**insulinorésistance, syndrome métabolique**.
- Insuffisance en vitamine D associée à un risque plus élevé d'**infection**
- Insuffisance en vitamine D associée à la survenue de **cancers**
- Effet protecteur sur la **fonction musculaire** des personnes âgées

Ostéoporose chez le patient HIV- et la vitamine D ?

- Carence accrues chez population VIH, avec métabolisme bouleversé par les traitements :
 - défaut d'**hydroxylation rénale** chez les patients traités par IP (Cuzzolino et al, AIDS 2003)
 - Taux de 25 OH vitamine D3 plus bas chez les patients traités par INNTI (Carolien JP Van Den Bout-Van Den Beukel et al, AIDS Res, 2008)
 - **Déficit de synthèse** du fait des comorbidités (co infections hépatites, alcool...)
 - Carences accrues du fait de conditions de vie plus **précaires** (Libois, Maturitas, 2009 / Delaunay, Rev Rhum, 2002)
- Intérêt d'une correction de la vitamine D :
 - **Osseux** : diminution du risque fracturaire en diminuant le risque de chute et en améliorant la qualité osseuse
 - **Infectieux** : corrélation positive entre taux de CD4 et le taux de vitamine D (Villamor, Nutr Rev 2006)
 - **Immunitaire** : réduction de l'incidence des syndrome de restauration immunitaire (Conesta Botella, AIDS Res, 2009)
 - **Risque de cancer, insulinorésistance, maladies cardio-vasculaires...**

Ostéoporose chez le patient HIV en pratique, comment faire ?

- Si fracture ostéoporotique :
 - Rechercher par interrogatoire, clinique et biologie une ostéoporose secondaire
 - Évaluation des apports quotidiens vitamino calciques
 - Réalisation d'une DMO, fonction des indications HAS
 - Introduction d'un traitement : (après avis spécialisé en rhumatologie)
 - BISPHOSPHONATES : alendronate ou Zoledronate
 - SUPPLEMENTATION VITAMINO CALCIQUE
- Si absence de fracture ostéoporotique :
 - Evaluation du risque fracturaire, FRAX TOOL / QFRACTURE
 - Correction des carences : vitamine D et Calcium
 - Discussion traitement anti ostéoporotique

Ostéoporose chez le patient HIV correction de la vitamine D ?

SUPPLEMENTATION « TYPE » D UNE CARENCE EN VITAMINE D, selon recommandations GRI0 2009

CIBLE : 25 OH VITAMINE D3 > 30 ng/L

VITAMINE D < 10 ng/L	UNE AMPOULE A BOIRE D UVEDOSE TOUS LES 15 JOURS PENDANT 2 MOIS
10 <VITAMINE D< 20 ng/L	UNE AMPOULE A BOIRE D UVEDOSE TOUS LES 15 JOURS PENDANT 1 MOIS 1/2
20 <VITAMINE D< 30 ng/L	UNE AMPOULE A BOIRE D UVEDOSE TOUS LES 15 JOURS PENDANT 1 MOIS

PUIS ENTRETIEN PAR UNE AMPOULE D UVEDOSE TOUS LES 3 MOIS
DOSAGE 25 OH VITAMINE D3 TOUS LES 3 MOIS

... en conclusion

- Sur-risque fracturaire chez patients VIH, pluri factoriel (comorbidités, carences, traitements)
- Rechercher une ostéoporose secondaire
- Dépister et corriger les carences en calcium et en vitamine D
- Introduire traitement adapté si besoin