

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse  
[www.catie.ca/fr/traitementsida](http://www.catie.ca/fr/traitementsida)

## Table des matières

### I SANTÉ DES OS

|  |    |
|--|----|
| A. Diminution de la densité osseuse et VIH   | 1  |
| B. Vers des os plus solides  | 4  |
| C. Croissance et rétrécissement des os   | 5  |
| D. Changements dans la densité osseuse d'hommes séronégatifs, dont certains prenaient du ténofovir | 6  |
| E. VIH et ménopause  | 8  |
| F. Ménopause et risques et bienfaits de l'hormonothérapie  | 11 |
| G. Taux plus élevés de pertes osseuses après la ménopause chez des femmes séropositives            | 13 |
| H. Effet à long terme du zolédronate sur la santé osseuse des hommes séropositifs                  | 16 |
| I. Étude contrôlée contre placebo sur l'alendronate chez des personnes séropositives               | 18 |
| J. Comprendre le rapport risques/bienfaits des médicaments pour les os                             | 20 |

### I SANTÉ DES OS

#### A. Diminution de la densité osseuse et VIH

Selon de nombreuses études, certaines personnes séropositives ont les os moins épais ou moins denses qu'ils ne devraient l'être. Les os de ce genre ont une densité minérale réduite parce qu'ils ont perdu des minéraux comme le calcium, ce qui les rend plus poreux et plus fragiles.

Le terme ostéopénie désigne une baisse relativement légère de la densité minérale osseuse, alors que le terme ostéoporose en décrit une forme plus sévère. Les personnes atteintes d'ostéopénie et d'ostéoporose courent des risques accrus de fractures lors des accidents et des chutes. L'ostéopénie et l'ostéoporose peuvent même causer des dommages en l'absence d'accidents parce que la colonne vertébrale et les hanches se dégradent lentement sous le poids du corps.

Les facteurs de risque d'ostéopénie et d'ostéoporose sont nombreux et s'appliquent autant aux personnes séropositives que séronégatives. Certains de ces facteurs sont modifiables, alors que d'autres ne le sont pas. Les listes suivantes en disent plus long :

Facteurs de risque *non* modifiables :

- antécédents de fractures chez ses parents, frères ou sœurs
- antécédents personnels de fractures
- sexe féminin – la densité osseuse diminue durant la transition qui annonce la ménopause
- âge avancé

produit par



La source canadienne  
de renseignements sur  
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, bureau 505  
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada  
téléphone : 416.203.7122  
sans frais : 1.800.263.1638  
télécopieur : 416.203.8284  
site Web : [www.catie.ca](http://www.catie.ca)  
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

Facteurs de risque *modifiables* :

- prise de corticostéroïdes
- consommation excessive d'alcool
- tabagisme
- usage de drogues comme le crystal meth, l'héroïne et les substances apparentées
- déficience de l'hormone estrogène chez la femme
- manque d'exercice physique
- poids corporel inférieur au poids idéal
- apport insuffisant en calcium

Certaines personnes séropositives présentent des facteurs de risque additionnels, dont les suivants :

- carence en vitamine D (nécessaire à l'absorption du calcium et d'autres minéraux participant à la formation des os)
- dépression
- déficience de l'hormone testostérone chez l'homme
- inflammation chronique
- co-infection au virus de l'hépatite C (VHC)

L'inflammation chronique est une conséquence de l'infection au VIH. Même si le recours à une combinaison de médicaments anti-VIH puissants (couramment appelée multithérapie ou TAR) permet de réduire considérablement l'inflammation, une certaine inflammation résiduelle demeure parce que la multithérapie ne guérit pas l'infection au VIH.

### Impact de la multithérapie

De façon générale, lorsque quelqu'un commence une multithérapie, sa densité osseuse peut continuer de diminuer de 1 % à 4 % pendant plusieurs années, mais elle finit par se stabiliser et peut même augmenter par la suite.

### Ténofovir et les os

Plusieurs études ont permis de constater que l'usage du médicament ténofovir (Viread et dans le Truvada, l'Atripla et le Complera) dans le cadre d'une multithérapie pouvait accélérer *temporairement* l'amincissement des os chez une minorité de personnes séropositives. Toutefois, lors des études en question, la perte de densité minérale osseuse associée à l'usage de ce médicament avait tendance à se stabiliser au fil du temps chez la plupart des personnes. De plus, lors d'essais cliniques ayant comparé différents traitements, on n'a **pas** constaté d'augmentation des risques de

fractures parmi les personnes recevant du ténofovir ou des médicaments qui en contenaient.

Les responsables d'études conçues différemment, soit des études par observation ou de cohorte, ont fait état d'une augmentation du risque de dysfonction rénale ou de fractures parmi certains participants utilisant le ténofovir. Ces résultats seront examinés et expliqués dans un prochain numéro de *TraitementSida*.

Le ténofovir peut causer une dysfonction rénale chez une faible proportion des participants aux essais cliniques randomisés, et cette dysfonction peut entraver la capacité des reins à réguler le taux de calcium ou de phosphore. Ces minéraux sont utilisés pour maintenir la densité osseuse. Dans la plupart des cas de dysfonction rénale survenus lors des essais cliniques randomisés, le problème s'est avéré temporaire.

Le ténofovir est couramment utilisé depuis une décennie dans les pays à revenu élevé. Pour la vaste majorité des personnes qui le prennent, ce médicament est sûr et efficace lorsque les directives se rapportant à son usage sont respectées.

### Préoccupations concernant l'éfavirenz

L'utilisation de l'éfavirenz (Sustiva, Stocrin et dans l'Atripla) est associée à la présence d'un taux de vitamine D inférieur à la normale dans le sang de certaines personnes séropositives. Cette vitamine facilite l'absorption du calcium et du phosphore à partir des aliments; un taux réduit de vitamine D peut compromettre le maintien d'une bonne densité minérale osseuse.

### Autres médicaments

La densité minérale osseuse risque aussi de diminuer sous l'effet des médicaments qui nuisent aux reins, qui perturbent le fonctionnement des cellules osseuses ou qui entravent le métabolisme de la vitamine D si ces derniers sont utilisés à long terme ou trop fréquemment. Les médicaments en question comprennent les suivants :

- antibiotiques – Bactrim/Septa (triméthoprime-sulfaméthoxazole)
- agents antiviraux – acyclovir (Zovirax), valacyclovir (Valtrex), foscarnet (Foscavir), cidofovir (Vistide)
- agents antifongiques – amphotéricine B
- anticonvulsivants – phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque

- antidépresseurs – lithium
- anti-inflammatoires – ibuprofène (Advil, Motrin), naproxène (Naprosyn), acétaminophène (Tylenol), indométhacine (Indocid)
- opiacés – codéine, morphine, méthadone et substances apparentées

## RÉFÉRENCES :

1. Lindsay R, Cosman F. Chapter 354. Osteoporosis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
2. Curran A, Martinez E, Podzamczar D, et al. Changes in body composition and mitochondrial DNA in HIV-1-infected patients switching to fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine: a substudy of the BICOMBO Trial. *Antiviral Therapy*. 2012; *in press*.
3. Cotter AG, Powderly WG. Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity. Best Practice & Research. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Jun; 25(3):501-15.
4. Langsetmo L, Hitchcock CL, Kingwell EJ, et al. Physical activity, body mass index and bone mineral density—associations in a prospective population-based cohort of women and men: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Bone*. 2012 Jan;50(1):401-8.
5. Szulc P, Debiec E, Boutroy S, et al. Poor trabecular microarchitecture in male current smokers: the cross-sectional STRAMBO study. *Calcified Tissue International*. 2011 Oct; 89(4):303-11.
6. Milos G, Gallo LM, Sobic B, et al. Bone mineral density in young women on methadone substitution. *Calcified Tissue International*. 2011 Sep;89(3):228-33.
7. Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, et al. Lifestyle factors, medications, and disease influence bone mineral density in older men: findings from the CHAMP study. *Osteoporosis International*. 2011 Sep;22(9):2421-37.
8. Diem SJ, Harrison SL, Haney E, et al. Depressive symptoms and rates of bone loss at the hip in older men. *Osteoporosis International*. 2012; *in press*.
9. Cizza G, Ronsaville DS, Kleitz H, et al. Clinical subtypes of depression are associated with specific metabolic parameters and circadian endocrine profiles in women: the power study. *PLoS One*. 2012;7(1):e28912.
10. Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporosis International*. 2012 Jan;23(1):365-75.
11. Walker Harris V, Sutcliffe CG, et al. Hip bone geometry in HIV/HCV-co-infected men and healthy controls. *Osteoporosis International*. 2012; *in press*.
12. Sharma A, Cohen HW, Freeman R, et al. Prospective evaluation of bone mineral density among middle-aged HIV-infected and uninfected women: Association between methadone use and bone loss. *Maturitas*. 2011 Nov;70(3): 295-301.
13. Vestergaard P, Hermann P, Jensen JE, et al. Effects of paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, and opioids on bone mineral density and risk of fracture: results of the Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS). *Osteoporosis International*. 2012 Apr;23(4): 1255-65.
14. Estrella MM, Kirk GD, Mehta SH, et al. Vitamin D deficiency and persistent proteinuria among HIV-infected and uninfected injection drug users. *AIDS*. 2012 Jan 28;26(3): 295-302.
15. Grey A, Rix-Trott K, Horne A, et al. Decreased bone density in men on methadone maintenance therapy. *Addiction*. 2011 Feb;106(2):349-54.
16. Lapi F, Simonetti M, Michieli R, et al. Assessing 5-year incidence rates and determinants of osteoporotic fractures in primary care. *Bone*. 2012 Jan;50(1):85-90.
17. Svalheim S, Røste LS, Nakken KO, et al. Bone health in adults with epilepsy. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*. 2011;(191):89-95.
18. Pack AM, Morrell MJ, McMahon DJ, et al. Normal vitamin D and low free estradiol levels in women on enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*. 2011 Aug;21(4):453-8.
19. Holick MF, Binkley NC, Hike A, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011 Jul;96(7):1911-30.
20. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *American Journal of Medicine*. 2010 Oct;123(10):877-84.
21. Vrzal R, Dorcakova A, Novotna A, et al. Valproic acid augments vitamin D receptor-mediated induction of CYP24 by vitamin D3: a possible cause of valproic acid-induced osteomalacia? *Toxicology Letters*. 2011 Feb 5;200(3):146-53.
22. Yong MK, Elliott JH, Woolley IJ, et al. Low CD4 count is associated with an increased risk of fragility fracture in HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011 Jul 1;57(3):205-10.
23. Kim EY, Kwon do H, Lee BD, et al. Frequency of osteoporosis in 46 men with methamphetamine abuse hospitalized in a National Hospital. *Forensic Science International*. 2009 Jul 1;188(1-3):75-80.
24. Welz T, Childs K, Ibrahim F, et al. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS*. 2010 Jul 31;24(12):1923-8.
25. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One*. 2011;6(8):e23688.
26. Ofotokun I, McIntosh E, Weitzmann MN. HIV: inflammation and bone. *Current HIV/AIDS Reports*. 2012 Mar;9(1):16-25.
27. Bolland MJ, Wang TK, Grey A, et al. Stable bone density in HAART-treated individuals with HIV: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Sep;96(9):2721-31.
28. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir

disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *Journal of Infectious Diseases*. 2011 Jun 15;203(12):1791-801.

29. Yin MT, Overton ET. Increasing clarity on bone loss associated with antiretroviral initiation. *Journal of Infectious Diseases*. 2011 Jun 15;203(12):1705-7.

30. Bech A, Van Bentum P, Nabbe K, et al. Fibroblast growth factor 23 in hypophosphataemic HIV-positive adults on tenofovir. *HIV Medicine*. 2012; *in press*.

31. Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, et al. Tenofovir treatment of primary osteoblasts alters gene expression profiles: implications for bone mineral density loss. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010 Mar 26;394(1):48-53.

32. Havens PL, Stephensen CB, Hazra R, et al. Vitamin D3 decreases parathyroid hormone in HIV-infected youth being treated with tenofovir: a randomized, placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Apr;54(7):1013-1025.

33. Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Nov 15;49(10):1591-601.

34. Yin MT, Zhang CA, McMahon DJ, et al. Higher rates of bone loss in postmenopausal HIV-infected women: a longitudinal study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012 Feb;97(2):554-62.

---

## B. Vers des os plus solides

Il existe plusieurs nutriments et activités qui aident à améliorer la santé des os et la densité minérale osseuse. Nous en soulignons quelques-uns dans ce numéro de *TraitementSida*.

### Calcium

En général, les adultes ont besoin de prendre entre 1 000 et 1 200 mg de calcium par jour. Pour savoir comment accroître l'apport en calcium de votre régime alimentaire, consultez les ressources suivantes de CATIE :

*Un guide pratique de la nutrition* (voir le chapitre intitulé « Gérer les effets du VIH et des médicaments sur le corps »)

Le magazine *Vision positive* vous propose deux articles regorgeant d'informations utiles :

- Bon jusqu'à l'os  
(<http://www.catie.ca/fr/visionpositive/auto-mnehiver-2001/bon-jusqu-os>)
- Comment faire de vieux os  
(<http://www.catie.ca/fr/visionpositive/ete-2011/comment-faire-vieux-os>)

---

## Vitamine D

De nombreuses études nous révèlent que les personnes séropositives ont soit une carence en vitamine D soit une quantité sous-optimale de cette vitamine dans leur sang. Des facteurs comme l'insuffisance hépatique ou rénale peuvent aussi contribuer à faire baisser le taux de vitamine D, tout comme de nombreux médicaments et plantes médicinales utilisés par les personnes séropositives, dont les suivants :

- antibiotiques – rifampine (rifampicine) et isoniazide, couramment utilisés pour le traitement de la tuberculose; le taux de vitamine D peut chuter rapidement, même après seulement deux semaines d'exposition à ces médicaments
- anti-convulsivants – phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, acide valproïque
- anticancéreux – Taxol et composés apparentés
- antifongiques – clotrimazole et kétoconazole
- anti-inflammatoires – corticostéroïdes
- médicaments anti-VIH – des recherches récentes laissent croire que les médicaments éfavirenz (Sustiva, Stocrin et dans l'Atripla) et l'AZT (Retrovir, zidovudine et dans le Combivir et le Trizivir) pourraient réduire le taux de vitamine D chez certaines personnes; en revanche, l'exposition au darunavir (Prezista) semble augmenter le taux de vitamine D; les chercheurs continuent d'étudier les effets possibles de différents médicaments sur le taux de vitamine D, alors on peut s'attendre à des nouvelles à ce sujet dans les années à venir
- plantes médicinales – millepertuis ou ses extraits (hypéricine, hyperforine)

En présence d'une carence en vitamine D, l'organisme produit des quantités excessives de l'hormone parathyroïde (HPT), ce qui peut causer l'amincissement des os à long terme.

Pour augmenter son taux sanguin de vitamine D jusqu'à un minimum de 75 nmol/litre (30 ng/ml), il faut prendre des suppléments sous supervision médicale. Pour certaines personnes, notamment celles présentant une carence grave en vitamine D, les médecins prescrivent des doses quotidiennes de vitamine D<sub>3</sub> allant de 2 000 à 5 000 UI (unités internationales). Pour en savoir plus sur les doses de vitamine D et les questions d'innocuité, consultez *TraitementSida 185*.

## Exercice

Les athlètes ont généralement une densité minérale osseuse plus élevée que les non-athlètes, ce qui laisse croire que l'activité physique est utile pour accroître la densité osseuse. Cela est en effet le cas pour les adolescents dont l'ossature se développe encore. Chez les adultes, l'activité physique aide à empêcher les pertes osseuses et, pour certaines personnes séronégatives, elle peut même contribuer à accroître la densité minérale osseuse de 1 ou 2 %. Avant de commencer un programme d'exercices, parlez à votre médecin pour déterminer quelles activités vous conviendront.

Il est important de souligner que l'exercice (aérobie et contre résistance) et la prise de calcium et de vitamine D supplémentaires ne suffisent pas à corriger significativement l'ostéoporose chez les personnes séropositives. Il existe aussi des médicaments conçus spécialement pour accroître la densité minérale osseuse et faire reculer l'ostéoporose. Les médicaments les plus couramment utilisés à cette fin sont les bisphosphonates. Nous en parlons plus loin dans ce numéro.

## RÉFÉRENCES :

1. Lindsay R, Cosman F. Chapter 354. Osteoporosis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
2. Holick MF, Binkley NC, Hike A, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011 Jul;96(7):1911-30.
3. Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, et al. Lifestyle factors, medications, and disease influence bone mineral density in older men: findings from the CHAMP study. *Osteoporosis International*. 2011 Sep;22(9):2421-37.
4. Yong MK, Elliott JH, Woolley IJ, et al. Low CD4 count is associated with an increased risk of fragility fracture in HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2011 Jul 1;57(3):205-10.
5. Langsetmo L, Hitchcock CL, Kingwell EJ, et al. Physical activity, body mass index and bone mineral density—associations in a prospective population-based cohort of women and men: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Bone*. 2012 Jan;50(1):401-8.
6. Havens PL, Stephensen CB, Hazra R, et al. Vitamin D3 decreases parathyroid hormone in HIV-infected youth being treated with tenofovir: a randomized, placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Apr;54(7):1013-1025.
7. Diamond T, Wong YK, Golombick T. Effect of oral cholecalciferol 2,000 versus 5,000 IU on serum vitamin D, PTH, bone and muscle strength in patients with vitamin D deficiency. *Osteoporosis International*. 2012; *in press*.

8. Fox J, Peters B, Prakash M, et al. Improvement in vitamin D deficiency following antiretroviral regime change: Results from the MONET trial. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2011 Jan;27(1):29-34.

## C. Croissance et rétrécissement des os

Pendant que les enfants grandissent, les os se développent aussi au fur et à mesure que de nouveaux tissus osseux se posent sur les os existants, particulièrement dans les jambes et la colonne vertébrale. Ce processus d'allongement des os s'appelle le modelage. Durant l'adolescence, les taux d'hormones sexuelles augmentent (estrogène et testostérone), ce qui permet aux os de se renforcer et d'atteindre leur épaisseur maximale au début de l'âge adulte.

Chez les adultes, c'est un processus appelé remodelage osseux qui influe le plus sur la force et la densité des os. Le remodelage osseux répare les microdommages à l'intérieur de l'ossature. Il facilite aussi la libération du calcium conservé dans les os, afin que le taux sanguin de ce minéral reste dans la zone idéale.

Le remodelage peut être déclenché par la présence de microdommages sur des os très utilisés ou qui se sont accumulés à cause du stress et de l'usure. Lorsque l'alimentation ne fournit pas assez de calcium, l'organisme doit en absorber des os. Si l'apport alimentaire en calcium demeure faible pendant longtemps, l'organisme vole du calcium aux os, les laissant plus minces et faibles.

## Hormone parathyroïde

Lorsque l'organisme n'obtient pas assez de calcium de la nourriture, les glandes parathyroïdes (situées dans le cou) libèrent des quantités supérieures à la normale de l'hormone parathyroïde (PTH). Si le taux de PTH demeure élevé longtemps, l'organisme doit voler du calcium à l'ossature, et les reins doivent en réabsorber de l'urine. Le PTH aide aussi l'organisme à convertir la vitamine D<sub>2</sub> en sa forme active, soit la vitamine D<sub>3</sub>. Tous ces processus augmentent la quantité de calcium absorbée des intestins et mise à la disposition des tissus. Toutefois, aucune quantité de PTH ou de vitamine D ne pourrait compenser un manque de calcium à long terme.

## Impact des hormones

Le remodelage des os est aussi influencé par plusieurs hormones ou composés analogues aux hormones, y compris les suivants :

- œstrogène
- testostérone
- vitamine D
- hormone parathyroïde
- interleukines
- facteur de nécrose des tumeurs (TNF)

En présence de l'infection au VIH, le système immunitaire subit une activation et une inflammation excessives qui le poussent à produire de nombreux signaux chimiques appelés cytokines (interleukines, TNF, etc.). Des études menées auprès d'hommes à risque élevé de contracter le VIH ou récemment devenus séropositifs ont permis d'observer des taux étonnamment élevés d'ostéopénie et d'ostéoporose, comparativement à des hommes séronégatifs d'âge semblable.

L'infection au VIH semble être associée à la ménopause précoce chez certaines femmes.

Toute cette information laisse croire que les personnes vivant avec le VIH courent des risques accrus d'amincissement osseux.

De nombreuses études n'ont détecté que des changements faibles dans la densité minérale osseuse des personnes séropositives. Il n'empêche que ces petits changements peuvent avoir un impact étonnamment grand sur la capacité des os à supporter le poids du corps. Mentionnons par exemple que les petits changements dans la densité minérale osseuse des personnes séronégatives nuisent à l'architecture des os, les rendant plus poreux et plus faibles.

### RÉFÉRENCES :

1. Lindsay R, Cosman F. Chapter 354. Osteoporosis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
2. Ofotokun I, McIntosh E, Weitzmann MN. HIV: inflammation and bone. *Current HIV/AIDS Reports*. 2012 Mar;9(1):16-25.
3. Cotter AG, Powderly WG. Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity. Best Practice & Research. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Jun; 25(3):501-15.

## D. Changements dans la densité minérale osseuse d'hommes séronégatifs, dont certains prenaient du ténofovir

Des chercheurs ont mené un essai clinique contrôlé contre placebo du nom d'iPrEX pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la prise quotidienne du Truvada (combinaison à dosages fixes de deux médicaments dans une seule pilule, soit le ténofovir et le FTC) pour réduire le risque de transmission du VIH parmi les hommes gais, bisexuels et les femmes transgenres. Dans l'ensemble, le Truvada réduisait le risque de transmission d'environ 44 % lorsqu'il faisait partie d'un programme de prévention exhaustif (dépistage régulier et traitement des infections transmissibles sexuellement, counseling en matière de prévention du VIH, etc.). Pour en savoir plus sur l'étude iPrEX, consultez les ressources suivantes de CATIE :

- Le Truvada pour la prévention du VIH — une bonne nouvelle, mais la prudence demeure nécessaire (<http://www.catie.ca/fr/nouvellescatie/2010-11-25/truvada-prevention-vih-bonne-nouvelle-prudence-demeure-necessaire>)
- Feuillet d'information sur La prophylaxie pré-exposition (<http://www.catie.ca/fr/feuillets-info/prevention/prophylaxie-pre-exposition-ppre>)

Le ténofovir est l'un des deux médicaments que contient le Truvada. Au cours de la dernière décennie, on a signalé des cas de densité minérale osseuse (DMO) inférieure à la normale parmi certaines personnes séropositives recevant du ténofovir. Intrigués par ces rapports, des chercheurs de San Francisco affiliés à l'étude d'iPrEX ont effectué des analyses de la densité minérale osseuse d'un sous-groupe de participants à l'étude iPrEX avant et après leur exposition au ténofovir. Tous les membres du sous-groupe étaient des hommes qui avaient des rapports sexuels avec d'autres hommes (HARSAH). L'équipe de recherche a souligné qu'environ 10 % des participants avaient des os plus minces que la normale. Une faible densité minérale osseuse était associée à la consommation de drogues ou d'alcool *avant* que les participants aient commencé à prendre du Truvada. Une fois inscrits à l'étude, environ 13 % des participants recevant du ténofovir et 6 % des participants sous placebo ont vu leur densité minérale osseuse diminuer de plus de 5 %.

## Détails de l'étude

Pour évaluer la densité minérale osseuse, on a surtout recours à un genre de radiographie de faible dose appelée DEXA (absorptiométrie à rayons X en double énergie). On a effectué des examens DEXA au début de l'étude et de nouveau 12 et 24 mois plus tard.

Le personnel de l'étude a également interviewé les participants afin de recueillir d'autres informations se rapportant à leur santé. En tout, des données portant sur 210 HARSAH ont été utilisées.

## Comprendre les résultats DEXA

Selon les résultats de l'examen DEXA, on attribue un score T ou Z à la densité osseuse de la personne évaluée. Le score T compare la densité osseuse de la personne à celle d'une jeune population de sexe et de race/ethnie semblables. Le score Z compare la densité osseuse de la personne évaluée à celle d'autres personnes qui lui ressemblent sur les plans de l'âge, du poids, de la race et du sexe.

Lorsque les scores (ou DMO) sont précédés d'un signe négatif, ils dénotent une densité osseuse inférieure à la normale. Par exemple, un score entre -1 et -2,5 indique la présence d'ostéopénie, et un score inférieur à -2,5 révèle la présence d'ostéoporose.

## Résultats – avant le Truvada

À leur grande surprise, les chercheurs ont constaté qu'environ 10 % des participants (20 hommes) avaient subi des pertes sérieuses de densité minérale osseuse, surtout dans la colonne vertébrale mais aussi dans la hanche et la cuisse, même avant d'avoir été exposés au Truvada.

L'équipe de recherche s'était attendue à constater des pertes osseuses graves chez à peu près 5 hommes sur 210, soit 2 %.

Les chercheurs ont effectué d'autres analyses de sang auprès de 16 hommes sur les 20 présentant une densité minérale osseuse étonnamment faible. Ils ont constaté que deux hommes avaient un taux de vitamine D extrêmement faible, alors que deux autres avaient un taux de testostérone très faible. Rappelons que chacun de ces déficits est un facteur de risque d'ostéopénie et d'ostéoporose. Ces analyses n'expliquent pas toutefois les données obtenues auprès de la majorité des hommes, alors

l'équipe a effectué des analyses statistiques du rapport entre les comportements et la réduction de la densité minérale osseuse. Elle a déterminé que le risque d'amincissement osseux était plus élevé chez les hommes ayant les comportements suivants :

- prise d'amphétamines (speed, crystal meth)
- inhalation de *poppers* (amylnitrate) ou de colle

En revanche, les hommes qui disaient prendre des suppléments de vitamine D et de calcium étaient considérablement moins susceptibles d'avoir une faible densité minérale osseuse.

## Résultats – ténofovir

Dans l'ensemble, les participants qui prenaient du ténofovir ont connu une diminution statistiquement significative de leur densité minérale osseuse, soit une moyenne de 1 %, dans la hanche ou la colonne vertébrale.

Les pertes osseuses étaient plus importantes encore chez certains participants, comme suit :

- 36 % des hommes sous ténofovir et 20 % sous placebo ont perdu plus de 3 % de leur DMO à l'endroit où le fémur (os de la cuisse) rencontre le bassin
- 14 % des hommes sous ténofovir et 3 % sous placebo ont perdu plus de 3 % de leur DMO dans les hanches

Ces différences sont significatives du point de vue statistique, c'est-à-dire non attribuables au hasard seulement.

## Résultats – fractures

Vu que la réduction de la densité osseuse est associée à un risque accru de fractures, les chercheurs ont évalué les cas d'os fracturés, qui se répartissaient comme suit :

- groupe Truvada – huit fractures chez six personnes
- groupe placebo – quatre fractures chez quatre personnes

Dans tous les cas, les fractures ont été causées par des traumatismes (accidents ou violence) et non par le ténofovir.

## L'étude iPrEX sur les os

Lors de cette analyse de la santé des os, environ 10 % des HARSAH séronégatifs avaient une densité minérale osseuse réduite *avant* d'être exposés au Truvada. Ce taux est environ cinq fois plus élevé que ce à quoi on s'attendrait normalement. Ce résultat souligne le besoin de mener d'autres études auprès des HARSAH séronégatifs afin de mieux comprendre les facteurs associés à la réduction de la densité minérale osseuse.

Dans l'ensemble, le ténofovir a eu un faible effet sur la densité minérale osseuse et n'était pas associé à une augmentation statistiquement significative du risque de fractures. Il vaut toutefois la peine de noter que chez un sous-groupe substantiel d'hommes recevant du ténofovir, on a détecté des pertes de plus de 3 % de la densité minérale osseuse au cours de l'étude.

Les résultats de l'étude iPrEX laissent croire que la diminution de la densité minérale osseuse pourrait être un problème non reconnu chez d'autres hommes courant un risque élevé d'infection par le VIH. Une étude récente néerlandaise semble faire écho à cette constatation.

## L'étude néerlandaise sur les os

Lors de l'étude néerlandaise, des chercheurs d'Amsterdam ont évalué un groupe de 33 HARSAH chez qui l'infection au VIH avait été détectée très tôt dans le cadre d'une étude. Tous les hommes avaient été séronégatifs six mois avant leur test de VIH le plus récent. Des examens DEXA effectués entre 21 et 45 jours après la séroconversion de ces hommes révélaient des taux élevés d'ostéopénie (45 %) et d'ostéoporose (6 %). Comme les tests de sang n'ont pas révélé d'augmentation des taux de protéines (ou marqueurs) associées à l'inflammation, il est invraisemblable que l'inflammation causée par le VIH fût à l'origine d'une si grande perte de densité osseuse survenue au cours d'une si courte période suivant l'infection par le VIH. Il est certain que les charges virales élevées observées lors du stade précoce de l'infection au VIH auraient pu jouer un rôle dans l'amincissement des os. Mais il est aussi possible que certains de ces hommes avaient une faible densité minérale osseuse avant de contracter le VIH. En effet, certains d'entre eux avaient un poids corporel inférieur au niveau idéal, ce qui est un facteur associé à la réduction de la densité minérale osseuse.

Il faudra mener d'autres études auprès des hommes à risque élevé d'infection par le VIH afin de comprendre pourquoi ils affichent une incidence de faible densité minérale osseuse qui dépasse les niveaux attendus. Des études semblables devront aussi être menées auprès des femmes.

## RÉFÉRENCES :

1. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One*. 2011;6(8):e23688.
2. Ofotokun I, McIntosh E, Weitzmann MN. HIV: inflammation and bone. *Current HIV/AIDS Reports*. 2012 Mar;9(1):16-25.
3. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *Journal of Infectious Diseases*. 2011 Jun 15;203(12):1791-801.
4. Yin MT, Overton ET. Increasing clarity on bone loss associated with antiretroviral initiation. *Journal of Infectious Diseases*. 2011 Jun 15;203(12):1705-7.
5. Bech A, Van Bentum P, Nabbe K, et al. Fibroblast growth factor 23 in hypophosphataemic HIV-positive adults on tenofovir. *HIV Medicine*. 2012; *in press*.
6. Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, et al. Tenofovir treatment of primary osteoblasts alters gene expression profiles: implications for bone mineral density loss. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010 Mar 26; 394(1):48-53.
7. Havens PL, Stephensen CB, Hazra R, et al. Vitamin D3 decreases parathyroid hormone in HIV-infected youth being treated with tenofovir: a randomized, placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Apr;54(7):1013-1025.
8. Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Nov 15;49(10):1591-601.
9. McComsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clinical Infectious Diseases*. 2010 Oct 15;51(8):937-46.
10. Yin MT, Zhang CA, McMahon DJ, et al. Higher rates of bone loss in postmenopausal HIV-infected women: a longitudinal study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012 Feb;97(2):554-62.

## E. VIH et ménopause

Il y a plusieurs années, une équipe de chercheurs spécialisés dans la santé des femmes ont mené une étude sur la ménopause chez des femmes vivant avec le VIH à l'Albert Einstein College of



Medicine dans le Bronx, à New York. Dans le cadre de leur enquête, les chercheurs ont passé en revue des études pertinentes sur le sujet.

### Âge lors de l'apparition de la ménopause

Chez les femmes séronégatives en bonne santé, la ménopause commence habituellement vers l'âge de 50 ans. Des cas de ménopause prématurée concernant des femmes séropositives ont toutefois été signalés. Selon certaines études par observation et transversales, la ménopause précoce serait liée aux facteurs suivants parmi les femmes vivant avec le VIH :

- faible compte de CD4+ (moins de 200 cellules)
- faible niveau d'activité physique
- utilisation de drogues (les opiacés peuvent réduire les taux d'estrogène)
- tabagisme (l'usage à long terme de tabac peut réduire les taux d'estrogène)
- faible revenu

Certaines études portent à croire que les femmes noires sont plus susceptibles de vivre une ménopause précoce que les femmes blanches, mais d'autres études n'ont pas confirmé cette possibilité.

Compte tenu des problèmes liés à la conception des études — mentionnons spécifiquement que beaucoup de recherches sur les femmes et la ménopause sont des études par observation seulement — il est difficile d'affirmer quel facteur (drogues ou faible revenu) contribue le plus à l'apparition précoce de la ménopause. De plus, les chercheurs du Bronx font valoir que la consommation de drogues et un faible revenu sont des problèmes relativement courants chez les femmes atteintes du VIH, particulièrement en Amérique du Nord et en Europe occidentale.

### Symptômes de la ménopause

Durant la période de transition qui annonce la ménopause, les femmes risquent d'éprouver l'un ou plusieurs de ces symptômes :

- sensibilité accrue des seins au toucher
- bouffées de chaleur et sueurs nocturnes
- difficulté à s'endormir
- difficulté à penser clairement
- problèmes de mémoire
- maux de tête intenses
- fluctuations de l'humeur
- sécheresse vaginale
- dysfonction sexuelle

Lors de certaines études, les femmes séropositives ont signalé davantage de symptômes associés à la ménopause que les femmes séronégatives. Les raisons pour cette différence ne sont pas claires, mais certains chercheurs estiment qu'il pourrait y avoir un lien avec l'âge et le niveau de scolarité. Par exemple, lors d'une étude menée auprès de femmes séronégatives, celles âgées de 45 ans ou plus étaient plus susceptibles que les plus jeunes d'associer la sécheresse vaginale et les bouffées de chaleur à la ménopause. De plus, les femmes séronégatives qui avaient terminé l'école secondaire étaient plus nombreuses à faire ces mêmes liens que les femmes qui n'avaient pas obtenu de diplôme d'école secondaire. On n'a pas fait de nombreuses analyses semblables concernant l'âge, le niveau de scolarité et la ménopause auprès de femmes vivant avec le VIH.

Lors d'une étude, les femmes séropositives étaient moins susceptibles de signaler des symptômes associés à la ménopause à leur médecin parce qu'elles ne savaient pas avec certitude si les symptômes étaient causés par la ménopause ou d'autres problèmes de santé. Ce résultat souligne la nécessité d'encourager les femmes séropositives à signaler leurs symptômes à leur médecin afin qu'il ou elle puisse les évaluer.

### Changements dans les hormones

Lorsque les ovaires commencent la transition vers la ménopause, leur production d'hormones change et le taux de FSH (hormone folliculostimulante) augmente. Une augmentation soutenue du taux de FSH dénote le vieillissement du système reproducteur. Le taux d'une autre hormone appelée LH (hormone lutéinisante) augmente aussi, alors que celui de l'estrogène diminue au cours de la ménopause.

Lors d'une étude, les chercheurs ont comparé les données recueillies auprès de 82 femmes séropositives et 15 femmes séronégatives. Ils ont trouvé que le VIH n'avait pas d'effet sur les taux des hormones suivantes :

- estrogène
- prolactine
- thyroïdostimuline (TSH)

Une autre étude a révélé que la multithérapie antirétrovirale n'avait pas d'impact sur les taux d'estrogène et de prolactine.

Malheureusement, la plupart des études sur les taux d'hormones des femmes séropositives n'ont pas tenu compte de facteurs comme le stress ou la consommation de drogues/alcool qui auraient pu influencer les taux hormonaux.

### Santé des os

En général, les études ont révélé que les femmes séropositives avaient tendance à souffrir d'un amincissement osseux plus important dans les hanches et la colonne vertébrale que les femmes séronégatives. Chez celles-ci, les changements de ce genre peuvent même se produire avant la ménopause, mais il n'existe pas de données à cet égard concernant les femmes séropositives. Cependant, lors d'études menées auprès de celles-ci dans les pays à revenu élevé, on a constaté que les faibles taux sanguins de vitamine D étaient courants.

La majorité des études ont révélé que la thérapie antirétrovirale (TAR) ne causait pas d'accélération des pertes osseuses sur une période de plusieurs années.

### Maladies cardiovasculaires

Les recherches laissent croire que l'infection au VIH est associée à des risques accrus de maladies cardiovasculaires chez les hommes et chez les femmes. Cette augmentation des risques pourrait se produire en partie à cause de l'inflammation continue déclenchée par une infection virale chronique. Comme les taux élevés d'œstrogène semblent posséder une certaine activité anti-inflammatoire, il est possible que le système cardiovasculaire des femmes ménopausées, peu importe leur statut VIH, soit plus vulnérable aux effets subtils de l'inflammation.

Il faut se rappeler que beaucoup de facteurs peuvent causer et exacerber les maladies cardiovasculaires. Il est possible de prévenir ou d'atténuer l'impact de plusieurs de ces facteurs de risque et de réduire ainsi les dangers pour les femmes. Voici plusieurs exemples de facteurs de risque modifiables :

- tabagisme
- usage de drogues/alcool
- tension artérielle supérieure à la normale
- diabète de type 2
- surplus de poids
- manque d'exercice physique
- taux anormaux de cholestérol et de triglycérides dans le sang

À en croire certaines études, les risques de maladies cardiovasculaires seraient plus élevés pour les femmes séropositives que pour les hommes séropositifs. Les raisons pour cette différence ne sont pas claires, mais nombre de médecins estiment que certaines femmes séropositives présentent davantage de facteurs de risque de maladies cardiovasculaires que les hommes séropositifs.

### Ménopause et cerveau

Selon certaines femmes, peu importe leur statut VIH, la transition vers la ménopause s'accompagne de changements neurocognitifs comme une difficulté à penser clairement, des problèmes de concentration et des problèmes de mémoire. Les chercheurs n'ont pas fourni d'explication claire et convaincante au sujet du lien qui semble exister entre le déclin du taux d'œstrogène et l'apparition de ces problèmes. Voici une explication simple et plausible : les femmes qui vivent la transition vers la ménopause sont relativement nombreuses à avoir de la difficulté à s'endormir; les femmes qui ne dorment pas suffisamment de façon régulière risquent de ne pas se sentir en forme et pourraient donc avoir des problèmes de mémoire et de cognition (penser clairement).

Certaines femmes, sans égard au statut VIH, éprouvent des changements d'humeur inattendus — tristesse persistante, colère et même dépression. Il est très important d'aviser son médecin de tout changement persistant ou remarquable de son humeur afin qu'il soit évalué et, si nécessaire, traité.

Comme la multithérapie est largement accessible au Canada et dans les autres pays à revenu élevé, les graves problèmes de cognition liés au VIH sont beaucoup moins fréquents de nos jours qu'avant 1996. Il n'existe pas de données probantes indiquant que les femmes séropositives, qu'elles aient atteint la ménopause ou pas, sont plus sujettes à des problèmes cognitifs que les hommes séropositifs.

### Mesures à prendre pour une meilleure santé

À mesure qu'elles vieillissent, les femmes peuvent faire plein de choses pour rester en bonne santé. L'équipe de chercheurs du Bronx encourage les femmes séropositives à prendre les mesures suivantes :

- réduire sa consommation d'alcool et de drogues
- manger davantage d'aliments sains et nutritifs

- obtenir du soutien et un traitement pour ses problèmes de santé coexistants (co-infections, diabète, dépression, etc.)
- augmenter ses contacts sociaux en se joignant à un club ou groupe social
- améliorer ses capacités de maîtrise du stress par le biais d'activités comme l'exercice régulier, le yoga, la méditation et d'autres
- participer à des activités qui stimulent la pensée

Il reste beaucoup de travail à faire en ce qui concerne la santé des femmes en général et celle des femmes séropositives en particulier, notamment pour mieux comprendre leurs besoins sociaux et leurs besoins en soins et en traitements à mesure qu'elles vieillissent.

#### RÉFÉRENCES :

1. de Pommerol M, Hessamfar M, Lawson-Ayayi S, et al. Menopause and HIV infection: age at onset and associated factors, ANRS CO3 Aquitaine cohort. *International Journal of STD & AIDS*. 2011 Feb;22(2):67-72.
2. Fan MD, Maslow BS, Santoro N, et al. HIV and the menopause. *Menopause International*. 2008 Dec;14(4):163-8.
3. Johnson TM, Cohen HW, Howard AA, et al. Attribution of menopause symptoms in human immunodeficiency virus-infected or at-risk drug-using women. *Menopause*. 2008 May-Jun;15(3):551-7.

## F. Ménopause et risques et bienfaits de l'hormonothérapie

À mesure que les femmes vieillissent, leur corps subit des changements complexes qui influent sur plusieurs aspects de leur santé. La ménopause, qui survient en raison d'altérations dans les taux hormonaux, fait partie de ces changements.

Les ovaires produisent de l'œstrogène, de l'œstradiol et de l'œstrone. Ces organes commencent à rapetisser vers l'âge de 35 ans. En moyenne, à l'âge de 50 ans, la production d'œstrogène a diminué considérablement, alors que la production des hormones HL et FSH est à la hausse. À mesure que la ménopause approche, les changements dans les taux d'hormones peuvent provoquer les symptômes suivants :

- bouffées de chaleur
- sueurs nocturnes
- menstruations irrégulières avec changements dans les saignements
- sécheresse vaginale

Certaines femmes signalent aussi les symptômes suivants lors de la transition vers la ménopause :

- sautes d'humeur
- dépression
- difficulté à se concentrer
- problèmes de mémoire
- dysfonction sexuelle

L'intensité et la durée de ces symptômes associés au début de la ménopause peuvent varier considérablement.

## Hormonothérapie

L'ossature est l'un des éléments cruciaux du corps qui est affecté par le déclin du taux d'œstrogène. Les taux relativement élevés d'œstrogène qui sont présents durant l'adolescence et au début de l'âge adulte entravent la capacité du corps à dégrader les os.

Il est de première importance que les femmes discutent des risques et bienfaits de l'hormonothérapie avec un médecin parce que des essais cliniques bien conçus ont permis de constater quelques effets défavorables de l'hormonothérapie chez des femmes séronégatives. Par exemple, les données d'essais cliniques randomisés d'envergure indiquent que les suppléments d'œstrogène peuvent aider à soulager certains symptômes de la ménopause; toutefois, certains médecins avancent que les antidépresseurs, la vitamine E ou une alimentation riche en produits à base de soya pourraient également soulager des symptômes sans provoquer les risques associés à la thérapie à l'œstrogène.

Dans ce rapport, nous explorons les données d'essais cliniques ayant évalué l'hormonothérapie substitutive chez des femmes séronégatives. Malheureusement, il n'y a pas de données d'essais cliniques semblables menés auprès de femmes séropositives. Il est cependant probable que les risques et les bienfaits de l'hormonothérapie pour les femmes séronégatives s'appliquent aussi aux femmes vivant avec le VIH.

## Œstrogène et densité minérale osseuse

Des essais cliniques ont permis de constater que l'œstrogène pouvait accroître rapidement et considérablement la densité minérale osseuse de la hanche et de la colonne vertébrale. Ces augmentations se maintiennent tant que l'hormonothérapie se poursuit. Durant

cette période, le taux de fractures diminue considérablement.

Outre l'estrogène, une option de traitement réside dans une classe de médicaments appelés bisphosphonates. En voici quelques exemples :

- alendronate (Fosamax, Fosavance)
- risédronate (Actonel)
- acide zolédronique (Aclasta, Zometa)

Tous ces médicaments peuvent accroître la densité minérale osseuse et réduire considérablement le risque de fractures. L'action des bisphosphonates consiste à perturber la capacité du corps à dégrader les os.

On peut aussi avoir recours à l'hormone parathyroïde (tériparatide), car ce produit augmente également la densité minérale osseuse. Contrairement à d'autres médicaments, cette hormone doit être injectée tous les jours pour stimuler la croissance de nouveaux os. Ce médicament doit être utilisé avec prudence et pour une courte période seulement à cause de la possibilité d'un risque accru de cancer. Lorsqu'une personne cesse d'utiliser le tériparatide, sa densité minérale osseuse se met rapidement à baisser.

De façon générale, ni les bisphosphonates ni l'hormone parathyroïde synthétique ne nuisent aux seins ou au tractus génital.

### **Risques associés à l'estrogène – cancer de l'endomètre**

Des analyses d'études par observation ont révélé que le risque de cancer de l'endomètre triplait lorsqu'on avait recours à une hormonothérapie à base d'estrogène à court ou à moyen terme (entre un et cinq ans). Le risque de cancer augmentait considérablement (environ 10 fois) lorsque l'estrogène était utilisé pendant 10 ans ou plus. L'utilisation d'une faible dose de l'hormone progestérone avec l'estrogène permet de réduire largement le risque de ce cancer.

### **Risques associés à l'estrogène – cancer du sein**

On a constaté une augmentation du risque de cancer du sein lors d'études par observation sur l'estrogénothérapie; plus le traitement durait, plus le risque augmentait. Chez les femmes qui prenaient de l'estrogène pendant moins de cinq

ans, le risque de cancer était très faible. Toutefois, chez les femmes qui en utilisaient pendant cinq ans ou plus, le risque augmentait de 35 %.

Contrairement à son effet sur le risque de cancer de l'endomètre, l'ajout d'une progestine à l'estrogène semblait accroître le risque de cancer du sein.

### **Risques associés à l'estrogène – coagulation sanguine excessive**

La capacité que possède le sang de se coaguler est cruciale, car elle aide à prévenir la perte de ce liquide vital. Toutefois, la présence de caillots sanguins inutiles peut bloquer le flux sanguin et causer des complications graves comme l'AVC et la crise cardiaque. Le risque de ces problèmes triplerait chez les personnes recevant de l'estrogène.

### **Estrogène et maladies cardiovasculaires**

Les résultats d'études par observation menées dans les années 80 et 90 laissent croire que l'estrogénothérapie aide à réduire les risques de maladies cardiovasculaires. Il faut toutefois souligner que les conclusions d'études par observation peuvent être faussées par des facteurs dont on ne tient pas compte lors de l'analyse des données. En effet, des essais cliniques rigoureusement conçus ont permis de constater que les suppléments d'estrogène ne réduisaient pas considérablement les risques d'AVC et de crise cardiaque pour les femmes souffrant déjà de maladies cardiovasculaires préexistantes. Lors d'un essai sur la combinaison estrogène-progestine, le risque d'AVC et de crise cardiaque a augmenté de 50 % au cours des cinq premières années de l'étude. D'autres essais cliniques bien conçus ont également permis de constater une augmentation des risques de ces complications associée à l'estrogène-progestine, soit une hausse de 24 % du risque de coronaropathie et une hausse de 31 % du risque d'AVC, comparativement au placebo.

Certains chercheurs sont d'avis que les femmes présentant des risques minimes de maladies cardiovasculaires pourraient profiter d'une hormonothérapie durant la première phase de la ménopause, mais il faut des données pour soutenir cette hypothèse.

En analysant à nouveau les données de plusieurs essais cliniques sur l'hormonothérapie, on constate que l'augmentation des risques de maladies cardiovasculaires pourrait être partiellement

attribuable à l'âge relativement élevé des femmes et à la présence de facteurs de risque préexistants. Parmi les femmes âgées de 50 à 59 ans, l'estrogène semblait réduire le risque de coronaropathie. Pourtant, de façon générale, les différences de risques entre les groupes d'âge n'étaient pas significatives sur le plan statistique.

Les chercheurs ne savent pas avec certitude si des doses et des formulations différentes de l'hormonothérapie donneraient lieu à des risques cardiovasculaires différents.

### Autres affections

Des données limitées portent à croire que l'hormonothérapie augmente le risque de cancers de l'ovaire et du poumon, mais elle semble réduire le risque de diabète de type 2.

### Que se passe-t-il lorsque l'hormonothérapie prend fin?

Lors des essais cliniques, les risques élevés de crise cardiaque, d'AVC et de coagulation excessive associés à l'estrogène-progestine ont disparu deux ans après l'interruption de la thérapie. Les bienfaits de l'hormonothérapie — suppression des bouffées de chaleur et augmentation de la densité minérale osseuse — ont aussi disparu.

Le risque de cancer du sein était légèrement élevé, et il y avait des indices d'une augmentation des risques de cancer du poumon (et d'autres cancers) et de mortalité.

### Points à retenir

Des experts chevronnés en matière d'hormones émettent l'avertissement suivant : « La prévention primaire des maladies cardiaques ne devrait pas être perçue comme un bienfait escompté de l'hormonothérapie ». Ils ajoutent aussi qu'« une augmentation du taux d'AVC et une faible augmentation précoce du taux de coronaropathie devraient être prises en compte [comme effets indésirables possibles de l'hormonothérapie] ».

À la lumière de toutes ces possibilités, il est clair qu'il faut toujours réfléchir et discuter exhaustivement des risques et bienfaits de l'hormonothérapie avec ses professionnels de la santé.

### RÉFÉRENCE :

Manson JE, Bassuk SS. Chapter 348. The Menopause Transition and Postmenopausal Hormone Therapy. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.

## G. Taux plus élevés de pertes osseuses après la ménopause chez des femmes séropositives

La majorité de la recherche sur les changements dans la densité minérale osseuse des femmes séropositives a été menée auprès de femmes n'ayant pas encore atteint la ménopause. À cause des changements hormonaux qui surviennent lors de la ménopause, les femmes qui arrivent à cette phase de leur vie courent des risques plus élevés d'amincissement osseux.

Une équipe de recherche du Columbia University Medical Center de New York a étudié la densité osseuse de femmes séronégatives et séropositives dont la ménopause avait commencé. En moyenne, le taux annuel d'amincissement osseux était deux fois plus élevé chez les femmes séropositives que chez les femmes séronégatives. Les diminutions de la densité minérale osseuse de cette ampleur exposent les femmes séropositives à un risque accru d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures à mesure qu'elles vieillissent.

### Détails de l'étude

Les chercheurs ont fait état des résultats obtenus auprès de 55 femmes séronégatives et 73 femmes séropositives qu'ils décrivaient comme « postménopausées ». Les femmes n'avaient plus de règles et leur taux d'estrogène était relativement faible. Aucune des femmes ne suivait d'hormonothérapie et aucune d'entre elles n'avait d'antécédents de densité osseuse réduite avant de s'inscrire à l'étude. Notre rapport s'intéresse surtout aux femmes séropositives.

Le profil moyen des femmes séropositives était le suivant au moment de leur admission à l'étude :

- âge – 56 ans
- temps écoulé depuis le début de la ménopause – 10 ans
- durée de la séropositivité – 9 ans
- diagnostic antérieur de sida – 47 %

- compte de CD4+ le plus bas jamais observé – 195 cellules
- compte de CD4+ actuel – 474 cellules
- thérapie anti-VIH en cours (TAR) – 78 %
- carence en vitamine D – 50 %
- co-infection au VHC – 21 %
- prise d'un supplément de calcium – 23 %

En moyenne, les femmes sont restées 18 mois dans l'étude.

### Résultats – niveaux de base

Au début de l'étude, les femmes séropositives avaient les os plus minces que les femmes séronégatives. Compte tenu de leur indice de masse corporelle (IMC — évaluation relative du volume des graisses reposant sur une formule basée sur le poids et la taille), les femmes séropositives avaient des os considérablement plus minces dans les endroits suivants :

- colonne vertébrale
- hanches
- avant-bras

### Résultats – renouvellement des os

Bien que les tissus osseux semblent épais et durs au toucher, ils sont en fait très dynamiques au niveau cellulaire, car des fragments minuscules d'os sont constamment réabsorbés pour être réparés. On donne à ce processus de dégradation et de réparation le nom de renouvellement des os.

Lors de l'étude en question ici, les chercheurs ont analysé des échantillons de sang pour mesurer les taux de signaux chimiques associés au renouvellement des os. Ils ont découvert un déséquilibre entre les signaux chimiques favorables à l'absorption des os chez les femmes séropositives. Ce résultat porte à croire que les femmes séropositives couraient des risques plus élevés d'ostéopénie et d'ostéoporose.

### Changements dans les os au fil du temps

Les chercheurs ont calculé que les femmes séropositives avaient perdu près de deux fois plus de tissus osseux dans la colonne, la hanche et l'avant-bras que les femmes séronégatives.

### Liens avec les pertes osseuses

Après avoir tenu compte des facteurs de risque usuels de pertes osseuses, les chercheurs ont déterminé que des facteurs comme la race/ethnie, l'âge, le poids et l'IMC n'étaient pas associés à des pertes osseuses. Ils ont cependant constaté un lien considérable entre l'infection au VIH et l'amincissement des os.

En ce qui concerne les facteurs liés au VIH, aucun des suivants n'a été associé à la perte de tissus osseux :

- compte de CD4+ le plus bas jamais observé
- compte de CD4+ au moment de l'admission à l'étude
- diagnostic antérieur de sida

### Multithérapie et pertes osseuses

Dans l'ensemble, le recours à une multithérapie était associé à des pertes osseuses moins importantes dans la colonne vertébrale mais pas dans la hanche ou l'avant-bras. Les raisons de cette différence ne sont pas claires.

On n'a constaté aucune différence dans les taux de pertes osseuses entre les femmes recevant une multithérapie à base d'inhibiteurs de la protéase (28 femmes) et celles recevant un traitement à base d'analogues non nucléosidiques ou INNTI (20 femmes).

Selon les chercheurs, les taux de pertes osseuses dans la colonne ou l'avant-bras étaient de deux à quatre fois plus élevés parmi les 12 femmes recevant une combinaison à base de ténofovir (vendu sous le nom de Viread; présent aussi dans le Truvada, l'Atripla et le Complera) que chez les femmes qui ne prenaient pas de ténofovir. Même compte tenu de facteurs comme l'IMC, l'âge, la race/ethnie, le compte de CD4+ et les taux de vitamine D, d'hormone parathyroïde et de phosphore, etc., le taux de pertes osseuses dans la colonne des patientes sous ténofovir était environ le double de ce qu'il était chez les femmes ne recevant pas ce médicament. Cette différence est significative du point de vue statistique, mais il faut interpréter ce résultat avec prudence. Nous y reviendrons plus tard dans ce rapport.

La prise du ténofovir ne semblait pas avoir d'effet sur la densité de l'os de la hanche.

## Fractures

Dans l'ensemble, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les taux de fractures des femmes séropositives (10 %) et séronégatives (8 %).

L'évaluation de la gravité des fractures a révélé que les femmes séropositives étaient plus susceptibles (3 %) de subir des fractures de gravité modérée ou sévère que les femmes séronégatives (0 %). Toutefois, vu la proportion relativement faible de fractures, cette différence n'a pas atteint la signification statistique. De plus, lorsque les chercheurs ont estimé le risque de fractures au cours des 10 prochaines années pour toutes les femmes inscrites à l'étude, le taux était légèrement plus faible pour les femmes séropositives (5 %) que pour les femmes séronégatives (6 %).

## Mise en perspective

1. Dans l'ensemble, l'équipe de recherche a déterminé que les femmes séropositives postménopausées étaient plus à risque de subir des « pertes osseuses excessives » dans la colonne vertébrale et l'avant-bras, comparativement aux femmes séronégatives postménopausées.
2. Les femmes séropositives qui suivaient une multithérapie n'ont pas perdu autant de densité minérale osseuse que les femmes séropositives qui ne prenaient pas de multithérapie. Ce résultat laisse croire que, en général, la multithérapie exerce des effets favorables sur la densité minérale osseuse.
3. Il est probable que le déclin accéléré de la densité minérale osseuse observé durant cette étude était attribuable aux effets combinés de la baisse du taux d'estrogène et de l'infection au VIH. Les femmes séropositives avaient en effet considérablement moins d'estrogène que les femmes séronégatives durant cette étude, même si les femmes séropositives étaient plus jeunes d'environ trois ans.
4. La plupart des études sur les changements dans la densité minérale osseuse ont surtout porté sur la colonne vertébrale et la hanche; les chercheurs ont élargi la portée de cette étude pour inclure l'avant-bras. Le fait que les femmes séropositives perdaient de la densité minérale osseuse dans l'avant-bras laisse soupçonner un risque accru de fractures dans cette partie du corps.

5. Même si les chercheurs ont trouvé que la prise du ténofovir était associée à une diminution de la densité minérale osseuse, ce résultat doit être interprété avec prudence pour les raisons suivantes :

- Comme il ne s'agit pas ici d'un essai clinique randomisé, l'interprétation des données risque d'être faussée par des facteurs dont les chercheurs n'ont pas tenu compte. Par exemple, nous ne savons pas pourquoi les médecins prescrivent le ténofovir à certaines femmes mais pas à d'autres.
- Cette étude n'a pas été conçue spécifiquement pour évaluer l'impact du ténofovir sur les changements dans la densité minérale osseuse.
- Le nombre de femmes recevant le ténofovir était relativement faible.

Quoi qu'il en soit, ces résultats se rapportant au ténofovir sont intrigants et laissent croire qu'il serait pertinent de mener des essais cliniques conçus spécialement pour évaluer l'impact du ténofovir sur des femmes séropositives postménopausées. Un tel essai devrait porter sur de nombreuses femmes et durer plusieurs années.

6. Comme l'étude n'a pas été conçue pour évaluer le risque de fractures, il n'est pas possible de tirer des conclusions fermes à cet égard à partir des données disponibles.

Quoique novatrice grâce à l'importance accordée aux femmes séropositives postménopausées, cette étude établit clairement la nécessité de mener un essai de plus grande envergure et de plus longue durée auprès de cette population. Une telle étude aura d'autant plus d'importance que les femmes séropositives ne cessent de vieillir et que tout le monde — chercheurs, médecins et femmes vivant avec le VIH — ont besoin d'en savoir plus sur l'interaction entre le VIH et le vieillissement.

## RÉFÉRENCE :

Yin MT, Zhang CA, McMahon DJ, et al. Higher rates of bone loss in postmenopausal HIV-infected women: a longitudinal study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012 Feb;97(2):554-62.

## H. Effet à long terme du zolédronate sur la santé osseuse des hommes séropositifs

Depuis deux décennies, on a recours à une famille de médicaments appelés bisphosphonates pour améliorer la densité minérale osseuse et réduire le risque de fractures. Conçus originalement à l'intention des femmes, ces médicaments ont surtout été mis à l'épreuve auprès de celles-ci.

L'un des bisphosphonates s'appelle le zolédronate. Ce médicament peut être administré une fois par année par une perfusion intraveineuse qui dure 15 minutes. Lors d'essais cliniques menés auprès de personnes séronégatives, le zolédronate s'est montré efficace pour la prévention des fractures de la hanche et de la colonne vertébrale chez des femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose. Le médicament peut accroître la densité minérale osseuse chez les hommes, en plus de réduire le risque de mortalité pour les personnes ayant subi une fracture de la hanche, celle-ci étant une blessure débilante.

On est censé prendre le zolédronate une fois par année, mais des données émergentes laissent croire qu'une posologie moins fréquente pourrait être sûre, efficace et moins coûteuse.

Comme le risque d'amincissement osseux est plus élevé pour les personnes vivant avec le VIH, il est important que les bisphosphonates soient mis à l'épreuve auprès de cette population. Des chercheurs de la Nouvelle-Zélande ont donc recruté des hommes pour une étude sur le zolédronate. Ils ont trouvé que deux doses annuelles de ce médicament procuraient des bienfaits prolongés et considérables en ce qui a trait à la densité minérale osseuse.

### Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 43 hommes séropositifs sous multithérapie antirétrovirale qui avaient une densité minérale osseuse réduite. On a réparti les hommes au hasard pour recevoir l'une des interventions suivantes :

- 21 hommes – zolédronate 4 mg par perfusion intraveineuse de 15 minutes une fois par année pendant deux années consécutives; la dose de 4 mg de zolédronate était utilisée parce que la formulation à 5 mg qui est maintenant

d'usage courant n'était pas disponible durant la période où l'étude se déroulait

- 22 hommes – zolédronate factice (placebo), donné aussi par perfusion intraveineuse une fois par année pendant deux années consécutives

Tous les participants recevaient aussi un supplément quotidien de calcium de 400 mg, ainsi que 50 000 UI de vitamine D<sub>3</sub> une fois par mois.

On a utilisé des examens DEXA pour évaluer la densité minérale des os tous les six mois pendant les deux premières années de l'étude. Après cette période, l'étude a été prolongée et la majorité des participants ont continué d'être suivis pendant une période allant jusqu'à six ans durant laquelle les examens DEXA étaient moins fréquents.

On n'a détecté aucune dysfonction importante des organes ou glandes suivants (dysfonctions qui pourraient nuire à la santé des os) :

- reins
- foie
- thyroïde

De plus, aucun des hommes ne prenait de corticostéroïdes durant l'étude, lesquels peuvent causer l'amincissement des os.

Le profil moyen des participants au début de l'étude était le suivant :

- âge – 49 ans
- poids – 75 kg (165 livres)
- durée de la séropositivité – 8 ans
- compte de CD4+ – 550 cellules
- proportion ayant une charge virale de moins de 50 copies/ml – 80 %
- durée de la multithérapie – 2 ans
- apport quotidien total de calcium – 900 mg

### Résultats – renouvellement et densité des os

Bien que les tissus osseux semblent épais et durs au toucher, ils sont en fait très dynamiques au niveau cellulaire, car des fragments minuscules d'os sont constamment réabsorbés pour être réparés. On donne à ce processus de dégradation et de réparation le nom de renouvellement des os.

Lors de l'étude en question ici, les chercheurs ont analysé des échantillons de sang pour mesurer les taux de signaux chimiques associés au



renouvellement des os. Ils ont découvert un déséquilibre dans les signaux chimiques favorables à l'absorption des os chez tous les participants. Cependant, chez les participants recevant du zolédronate, les taux de renouvellement osseux ont chuté considérablement comparativement au placebo. Cette différence s'est maintenue pendant six ans.

L'impact du zolédronate sur la densité minérale osseuse était considérable et a duré six ans. Voici quelques précisions concernant la densité minérale osseuse des personnes utilisant le zolédronate comparativement au placebo et selon les différents endroits évalués :

- colonne : + 4 %
- hanche : + 2 %
- ossature entière : + 3 %

### Résultats – vitamine D

Au début de l'étude, les participants avaient un taux sous-optimal de vitamine D dans leur sang. De fait, environ 25 % d'entre eux souffraient d'une carence grave. Malgré la prise de suppléments par tous les participants, à raison de 1 700 UI par jour (50 000 UI/mois) en moyenne, la densité minérale osseuse des participants du groupe placebo n'a pas augmenté significativement au cours de l'étude.

### Fractures

Deux participants qui recevaient le placebo ont subi des fractures, le premier dans sa colonne vertébrale et l'autre dans l'os de la partie supérieure du bras.

### Exposition au ténofovir

L'usage de ténofovir (Viread et dans le Truvada, l'Atripla et le Complera) a été associé à une diminution de la densité osseuse lors de certaines études. Au cours de la présente étude, sept personnes du groupe zolédronate et quatre du groupe placebo prenaient aussi une combinaison de médicaments comportant du ténofovir. L'exposition au ténofovir n'a toutefois pas influencé les résultats de l'étude.

### Abandons et décès

Le nombre suivant de participants sont restés dans l'étude pendant six ans :

- zolédronate – 17 hommes
- placebo – 14 hommes

Dans l'ensemble, environ 28 % des participants ont quitté prématurément l'étude, principalement parce qu'ils ont émigré de la Nouvelle-Zélande.

Deux participants du groupe zolédronate sont morts, le premier d'un cancer du poumon et l'autre d'une cause inconnue (Mark Bolland, MD, *communiqué écrit*). Ces décès n'avaient rien à voir avec le médicament étudié.

### Innocuité

Les bisphosphonates administrés par perfusion intraveineuse causent parfois des effets secondaires temporaires, notamment un syndrome pseudogrippal qui disparaît habituellement dans les deux jours mais qui peut durer jusqu'à une semaine après la perfusion. Deux participants ont éprouvé les symptômes d'un syndrome pseudogrippal après leur perfusion de zolédronate, y compris une fièvre élevée et des douleurs musculaires et osseuses qui les ont poussés à quitter l'étude.

### Points clés

1. Il suffisait de deux doses de zolédronate administrées annuellement sur une période de deux ans pour avoir un impact favorable considérable et durable sur la densité minérale osseuse des hommes sous multithérapie, comparativement au placebo.
2. L'effet qu'avait le zolédronate sur la densité minérale osseuse lors de cette étude se compare à celui observé chez des hommes et des femmes séronégatifs qui ont pris les médicaments suivants :
  - alendronate 10 mg par jour
  - alendronate 70 mg une fois par semaine
  - zolédronate 5 mg une fois par année pendant deux années consécutives

Les chercheurs néo-zélandais ont également mené une étude de cinq ans pour observer l'impact d'une seule dose de zolédronate sur des femmes séronégatives. Lors de l'étude en question, on a constaté des changements

favorables dans la densité minérale osseuse, changements qui se comparent à ceux observés lors de cette étude menée auprès d'hommes séropositifs.

3. Comme il suffit de prendre le zolédronate une seule fois par année, les patients pourraient faire preuve d'une meilleure observance thérapeutique que lorsqu'ils doivent prendre des médicaments quotidiennement ou une fois par semaine.
4. Un autre avantage apparent du zolédronate réside dans le fait qu'une seule dose annuelle pendant deux années consécutives a donné lieu à une augmentation considérable de la densité minérale osseuse qui s'est maintenue pendant jusqu'à six ans. Or, lorsqu'on cesse l'usage d'autres médicaments administrés pour accroître la densité minérale osseuse, les os s'amincissent rapidement, comme c'est le cas des médicaments suivants :
  - estrogène
  - dénosumab
  - ondanacatib
  - tériparatide
5. Cette étude néo-zélandaise était un essai randomisé, contrôlé contre placebo, et le suivi des participants a duré jusqu'à six ans, ce qui témoigne de la fiabilité des résultats. Au nombre des désavantages de l'étude, mentionnons le nombre relativement faible de participants et le taux d'abandons. Comme la majorité des abandons était attribuable à l'émigration, ce phénomène semblait être réparti aléatoirement et de façon égale entre les deux groupes, alors il n'avait vraisemblablement pas un grand impact sur les résultats.
6. Comme les participants inscrits à cette étude néo-zélandaise souffraient d'un amincissement osseux léger — sans ostéoporose — les résultats pourraient ne pas s'appliquer aux personnes séropositives ayant subi des pertes osseuses plus sévères.
7. Des études de plus grande envergure sont nécessaires pour explorer l'effet à long terme du zolédronate chez les hommes et femmes séropositifs, qu'il soit administré en deux doses ou une seule.

---

## RÉFÉRENCES :

1. Bolland MJ, Grey A, Horne AM, et al. Effects of intravenous zoledronate on bone turnover and bone density persist for at least five years in HIV-infected men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012; *in press*.
  2. Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, et al. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 Sep;95(9):4380-7.
- 

## I. Étude contrôlée contre placebo sur l'alendronate chez des personnes séropositives

Des chercheurs en France ont donné le nom d'ANRS 120-Fosivir à une étude randomisée, contrôlée contre placebo, qu'ils ont menée auprès de personnes séropositives atteintes d'ostéoporose. Cette étude de deux ans a révélé que l'alendronate était sans danger et améliorait considérablement la densité minérale osseuse.

### Détails de l'étude

Les chercheurs ont évalué plus de 1 000 volontaires qui étaient séropositifs depuis au moins cinq ans dans le but d'inscrire des participants souffrant d'ostéoporose et n'ayant

pas de complications ou d'affections additionnelles qui auraient pu influencer les résultats de l'étude, telles que les suivantes :

- alcoolisme
- difficulté à avaler les médicaments
- ulcère d'estomac
- antécédent récent de cancer
- carence en vitamine D
- troubles hormonaux (y compris ceux affectant la thyroïde et les hormones sexuelles)
- poids insuffisant
- thérapie antérieure à la testostérone
- maladie grave du cœur, du foie ou du rein
- usage récent de corticostéroïdes
- infections persistantes (autre que VIH)
- femmes allaitantes ou enceintes ou souhaitant le devenir
- traitement antérieur de l'ostéoporose

Après avoir évalué 1 079 personnes (842 hommes, 237 femmes), les chercheurs ont affecté au hasard 44 participants à deux groupes pour recevoir l'une des interventions suivantes :

---

- alendronate (20 personnes) – 70 mg une fois par semaine (par voie orale)
- placebo (24 personnes) – une fois par semaine (par voie orale)

Tous les participants recevaient aussi 500 mg de carbonate de calcium et 400 UI de vitamine D par jour.

On avait recours à des examens radiographiques de faible dose (DEXA) pour évaluer la densité minérale osseuse des participants.

Les 44 participants avaient le profil moyen suivant au début de l'étude :

- 42 hommes, 2 femmes
- âge – 45 ans
- 40 % avaient reçu un diagnostic de sida dans le passé
- compte de CD4+ – 422 cellules
- charge virale – moins de 50 copies
- tous les participants avaient l'ostéoporose
- 32 % prenaient du ténofovir (nombre égal de participants dans le groupe alendronate et le groupe placebo)
- 40 % fumaient

L'étude a duré deux ans.

## Résultats

À la fin de la deuxième année de l'étude, les participants recevant l'alendronate avaient bénéficié d'une amélioration considérable de leur densité minérale osseuse, comparativement aux participants du groupe placebo. Dans l'ensemble, la densité minérale osseuse a augmenté de 7 % dans la colonne vertébrale ou la hanche des participants recevant l'alendronate, comparativement à 1 % chez les participants recevant le placebo. Cette différence est significative du point de vue statistique.

La densité minérale osseuse a changé comme suit dans les différentes parties du corps précisées :

Colonne vertébrale

- alendronate : + 7 %
- placebo : + 1 %

Hanche

- alendronate : + 4 %
- placebo : + 2 %

Les changements dans la densité osseuse de la hanche n'étaient pas significatifs sur le plan statistique, sans doute parce qu'ils étaient minimes;

pour détecter un changement important et statistiquement significatif, il aurait fallu recruter davantage de participants.

## Effets indésirables

Tous les participants avaient des taux d'enzymes hépatiques normaux. Aucune différence remarquable n'a été constatée entre le médicament et le placebo en ce qui concerne les effets secondaires. Cela n'a rien d'étonnant, car l'alendronate est généralement bien toléré lorsqu'on le prend en suivant les consignes.

## Fractures

Deux fractures se sont produites parmi les participants sous placebo, mais aucune dans le groupe alendronate.

## Déséquilibre des sexes

Comme c'est le cas de nombreuses études liées au VIH menées dans les pays à revenu élevé, celle-ci était déséquilibrée par rapport au sexe des participants. En guise d'explication, les chercheurs ont affirmé qu'ils n'avaient pas voulu recruter des femmes postménopausées afin de pouvoir « écarter l'impact des facteurs de risque d'ostéoporose [autres] que l'infection au VIH et son traitement ». Ils ont également mentionné que l'ostéoporose semblait « moins fréquente chez les femmes que chez les hommes au sein de la population séropositive [de la France] ». Les résultats obtenus auprès des deux femmes inscrites à cette étude étaient semblables à ceux obtenus auprès des hommes.

La présente étude était conçue de manière rigoureuse et a donné des résultats clairs qui confirment les bienfaits de l'alendronate pour les hommes séropositifs atteints d'ostéoporose.

Seules des femmes séronégatives âgées ont fait l'objet d'études sur l'usage à long terme (entre 10 et 15 ans) de l'alendronate. Comme il est probable que l'alendronate et les médicaments apparentés seront prescrits à des personnes séropositives jeunes ou d'âge moyen, des études à long terme seront nécessaires pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du médicament chez ces populations, particulièrement parmi les femmes séropositives.

RÉFÉRENCE :

Rozenberg S, Lanoy E, Bentata M, et al. Effect of alendronate on HIV-associated osteoporosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 96-week trial (ANRS 120). *AIDS Research & Human Retroviruses*. 2012; *in press*.

## J. Comprendre le rapport risques/bienfaits des médicaments pour les os

Les médicaments les plus couramment prescrits pour accroître la densité minérale osseuse et réduire le risque de fractures appartiennent à une classe appelée bisphosphonates, qui comprend les suivants :

- alendronate (Fosamax, Fosavance)
- risédronate (Actonel)
- acide zolédronique (Aclasta, Zometa)

Ces médicaments ressemblent à des composés naturels contenant des phosphates qui sont utilisés pour aider l'organisme à réguler l'accumulation de minéraux dans les os.

Les bisphosphonates sont des molécules très stables qui s'attachent rapidement aux os après avoir été pris. Leur action consiste à entraver la capacité de l'organisme à dégrader et à réabsorber les tissus osseux.

Dans le cadre d'essais cliniques, ces médicaments se sont montrés efficaces pour réduire le risque de fractures, particulièrement à des endroits importants comme la colonne vertébrale et la hanche. Lorsque les taux d'observance thérapeutique qui s'observent dans les essais cliniques se reproduisent dans la communauté, les bisphosphonates ont la même efficacité que lors des études.

Comme tous les médicaments, les bisphosphonates provoquent parfois des effets secondaires. Dans ce rapport, nous explorons quelques effets indésirables qui risquent de se produire lorsque ces médicaments sont utilisés. Notre analyse porte à la fois sur les parties du corps touchées et les effets indésirables spécifiques en question.

### Estomac et intestins

Comme il est possible de prendre certains bisphosphonates par voie intraveineuse, le tractus digestif n'est pas touché. Dans le cas des formulations orales, toutefois, il est essentiel de

respecter fidèlement les consignes, sinon des effets indésirables touchant l'estomac risquent de se produire. Ainsi, les consignes suivantes doivent être respectées le matin dès sa sortie du lit :

- prendre le médicament à jeun avec un verre d'eau plein (entre 200 et 250 ml)
- après l'ingestion, demeurer en position verticale pendant 30 minutes et s'abstenir de manger pendant 30 à 60 minutes

Ces mesures permettent à l'eau de transporter la pilule à l'estomac et aux intestins, où elle sera métabolisée et absorbée. Si ces consignes ne sont pas respectées, la pilule risque de rester coincée dans le tube qui relie la bouche à l'estomac (œsophage) ou dans l'estomac lui-même, ce qui pourrait causer une irritation de ces tissus. Si cela arrive, les symptômes suivants peuvent se produire :

- difficulté à avaler
- mal de gorge
- sensation de brûlure dans l'estomac

Ces symptômes peuvent survenir peu importe si le médicament est utilisé une fois par jour, une fois par semaine ou une fois par mois.

### Réaction de phase aiguë (RPA)

Les symptômes pseudogrippaux temporaires sont plus fréquents lorsque les formulations intraveineuses de ces médicaments sont utilisées; ces symptômes sont rares chez les personnes prenant des bisphosphonates oraux de façon intermittente. Lors d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, sur le zolédronate, les symptômes temporaires suivants se sont produits après la première perfusion chez 32 % des participants recevant ce médicament et chez 6 % des participants recevant le placebo :

- fièvre
- douleurs musculaires
- douleurs osseuses et articulaires
- fatigue
- maux de tête

Toutefois, à la suite de la deuxième perfusion, le taux d'effets indésirables de ce genre a chuté à près de 7 % dans le groupe recevant le zolédronate (et à 2 % dans le groupe placebo). Après la troisième perfusion, 3 % des participants recevant le zolédronate ont éprouvé de tels effets secondaires (et 1 % des participants recevant le placebo).

Toutes ces différences entre le zolédronate et le placebo sont significatives du point de statistique.

Ces symptômes apparaissaient habituellement dans les 24 heures suivant la perfusion et disparaissaient après trois jours environ chez la majorité des participants.

Lors d'une autre étude, les femmes souffrant d'une carence en vitamine D étaient plus susceptibles d'éprouver ces symptômes que les autres femmes. Plus la carence en vitamine D était importante, plus le risque de symptômes d'une RPA augmentait.

Nombre de médecins ayant de l'expérience dans l'usage de bisphosphonates intraveineux prescrivent des doses standards d'acétaminophène (Tylenol) au moment de la perfusion et pendant les 72 prochaines heures, selon les besoins. Cette mesure a tendance à minimiser les symptômes d'une RPA.

### Cancer de l'œsophage

En 2009, 23 cas de cancer œsophagien ont été rapportés aux États-Unis et 31 autres en Europe et au Japon parmi des personnes ayant reçu des bisphosphonates. Ces rapports ne peuvent toutefois prouver que ces médicaments ont causé cette forme particulière de cancer. En effet, des études menées subséquentement aux États-Unis et en Europe n'ont pas détecté de lien entre ces médicaments et l'apparition de cancers.

Au Royaume-Uni, des chercheurs ont établi une grande base de données — General Practice Research Database (GPRD) — qui contient de l'information se rapportant à la santé d'environ 42 000 personnes ayant utilisé des bisphosphonates. Les responsables de deux études ont eu recours à cette base de données pour tenter d'explorer la question de savoir si l'exposition aux bisphosphonates augmente le risque de cancer. L'une des études a donné l'impression qu'il n'y avait pas d'association significative entre les bisphosphonates et un risque accru de cancer œsophagien, alors que l'autre a donné l'impression contraire.

Pour résoudre cette discordance apparente, deux scientifiques s'intéressant à la recherche sur les os ont passé en revue les données des deux études menées au Royaume-Uni. Selon ces deux chercheurs, des études antérieures sur d'autres médicaments avaient donné lieu à des conclusions apparemment différentes lorsque les données de la

GPRD avaient été utilisées. Cependant, lorsqu'on a réexaminé minutieusement les études en question, les raisons de ces conclusions divergentes sont devenues claires.

En ce qui concerne les deux études sur les bisphosphonates qui ont donné lieu à des conclusions apparemment divergentes, les chercheurs ont relevé des différences importantes entre les deux études après les avoir réexaminées :

- une étude a suivi les participants pendant 4,5 ans
- l'autre étude a suivi les participants pendant jusqu'à 7,6 ans

Cette différence de suivi pourrait avoir un énorme impact sur les conclusions tirées par les auteurs des études. Compte tenu de cette différence, les experts en matière de santé osseuse ont réussi à formuler des conclusions concernant les bisphosphonates, que voici

1. « Pour chaque tranche de 10 000 patients non exposés aux bisphosphonates, âgés de 60 à 79 ans, on peut s'attendre à 10 cas de cancer œsophagien sur une période de cinq ans. » Cette information facilite la mise en perspective des résultats de ces études et, pour y voir plus clair, les chercheurs encouragent les lecteurs à envisager un tel nombre de personnes (10 000) comme la population d'une petite ville.
2. « Il ne semble y avoir aucune augmentation du risque [de cancer] durant les trois premières années du traitement, bien que, pour chaque tranche de 10 000 patients traités par bisphosphonates, il puisse y avoir entre trois cas de cancer œsophagien de moins ou sept cas de cancer œsophagien de plus. »
3. Après trois ans d'usage, pour chaque tranche de 10 000 patients traités par bisphosphonates, on peut s'attendre à cinq cas additionnels de cancer œsophagien, bien qu'il soit possible d'en recenser entre cinq cas de moins et 24 cas de plus.

Vu qu'il s'agit ici d'études par observation, ces experts en santé osseuse ne peuvent fournir d'estimations fermes du risque de cancer, d'où l'incertitude par rapport au nombre réel de personnes susceptibles de présenter un cancer de l'œsophage.

4. Les résultats d'essais cliniques randomisés laissent croire que, pour chaque tranche de 10 000 femmes postménopausées traitées par bisphosphonates qui les prennent comme il faut, on prévient environ 1 000 fractures qui auraient pu se produire en l'absence de bisphosphonates.

### Fractures inhabituelles

On a signalé des cas isolés de fractures inhabituelles (dites fractures atypiques du fémur) survenant chez des utilisateurs de bisphosphonates. Dans la plupart des cas en question, c'est l'os de la cuisse qui s'est brisé. Certains des patients ayant ce problème éprouvent de la douleur dans la cuisse pendant quelques semaines ou mois avant que la fracture ait lieu spontanément. Il reste que l'analyse des données obtenues auprès de personnes ayant pris des bisphosphonates laisse croire que ce problème est très rare, et aucun lien clair entre ces médicaments et les fractures atypiques du fémur n'a été prouvé.

Les experts qui ont examiné les données se rapportant à ce problème donnent à penser que, pour chaque tranche de 10 000 patients traités par bisphosphonates, il pourrait y avoir entre « zéro et deux cas additionnels » de ce genre de fracture chaque année. Il est donc clair que le risque est très, très faible.

### Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas de dommages graves à la mâchoire de personnes ayant utilisé des bisphosphonates ont été signalés. Il est toutefois à noter que la majorité de ces cas (95 %) concerne des personnes qui ont reçu des doses très élevées de bisphosphonates pour prévenir ou traiter une maladie osseuse causée par un cancer. Les cas en question se sont majoritairement produits chez des personnes ayant reçu des bisphosphonates par voie intraveineuse, mais les formulations orales ont été liées à certains cas aussi.

En ce qui concerne les cas d'ostéonécrose de la mâchoire associés à la prise de bisphosphonates, la qualité des données est variable et il est très difficile de tirer des conclusions fermes. Ainsi, le risque d'ostéonécrose de la mâchoire que courraient les personnes en bonne santé qui utilisent des bisphosphonates n'est pas clair. Si le risque il y a, il est probablement très, très faible.

### Problèmes oculaires

Des cas d'inflammation de l'œil touchant des personnes traitées par bisphosphonates ont été signalés. Une bonne partie des données en question proviennent de rapports de cas ou d'études rétrospectives, ce qui n'est pas idéal pour en tirer des conclusions fermes. Lors d'un essai clinique mené auprès de 7 765 femmes, le risque d'inflammation ou de douleur oculaire était de 0,6 % parmi les participantes recevant du zolédronate et de 0,1 % parmi les participantes du groupe placebo. Cette différence est significative du point de vue statistique mais, à la lumière de ces chiffres, on peut affirmer que le risque d'inflammation oculaire demeure très, très faible.

### Anomalies du rythme cardiaque

On compare habituellement le cœur à une grande pompe musculaire qui fait couler le sang. Cette action de pompage est rendue possible par l'activité électrique qui a lieu dans le cœur. La fibrillation auriculaire (FA) est le plus courant des troubles affectant la vitesse ou le rythme des battements du cœur. La FA peut causer de l'inconfort ou de la douleur dans la poitrine, ainsi qu'un AVC et une crise cardiaque.

L'examen des données d'un grand essai contrôlé contre placebo a révélé que la FA s'est produite chez 1,3 % des participants recevant du zolédronate et chez 0,5 % des participants du groupe placebo. Cette différence est significative du point de vue statistique, mais il n'y avait pas de différences significatives entre le médicament et le placebo en ce qui concerne les taux d'AVC, de mortalité liée à l'AVC, de crise cardiaque ou de mortalité liée à des causes cardiovasculaires.

De façon générale, la réanalyse des données d'autres études sur les bisphosphonates — spécifiquement l'alendronate, l'ibandronate et le zolédronate — n'a pas permis de constater une augmentation du risque de FA, même dans les cas où des doses élevées étaient utilisées pour le traitement d'un cancer.

Comme les bisphosphonates sont généralement utilisés auprès de personnes plutôt âgées, il est possible que celles-ci soient plus à risque de souffrir de FA et qu'il n'existe aucun lien véritable entre ce problème et l'exposition aux bisphosphonates. Ainsi, il n'y a vraisemblablement aucun risque de FA ou, s'il y en a, il est très, très faible.

---

RÉFÉRENCES :

1. Lewiecki EM. Safety of long-term bisphosphonate therapy for the management of osteoporosis. *Drugs*. 2011 Apr 16;71(6):791-814.
  2. Dixon WG, Solomon DH. Bisphosphonates and esophageal cancer—a pathway through the confusion. *Nature Review Rheumatology*. 2011 Jun;7(6):369-72
  3. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 Apr;95(4):1555-65.
-

### Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE (Le Réseau canadien d'info-traitements sida) fournit, de bonne foi, des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos clients à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos clients à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

Nous ne pouvons garantir l'exactitude ou l'intégralité des renseignements publiés ou diffusés par CATIE, ni de ceux auxquels CATIE permet l'accès. Toute personne mettant en application ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE, ni l'Agence de santé publique du Canada, ni le Ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE, ou auquel CATIE permet l'accès, sont celles des auteurs et ne reflètent pas les politiques ou les opinions de CATIE ou les points de vue de l'Agence de Santé publique du Canada ou du Ministère de la Santé et des Soins de longue durée ontarien.

De l'information sur l'usage plus sécuritaire de substances psychotropes est offerte comme service de santé publique pour aider les personnes à prendre de meilleures décisions de santé et ainsi réduire la propagation de l'hépatite C et du VIH. L'intention de cette information n'est pas d'encourager ni de promouvoir l'utilisation ou la possession de substances illicites.

### La reproduction de ce document

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, appelez CATIE au 1.800.263.1638.*

### Crédits

*Auteur* Sean Hosein  
*Révision* RonniLyn Pustil  
*Traduction* Alain Boutilier

© CATIE, vol. 24, n°3  
mai 2012

ISSN 1181-7194 (imprimé)  
ISSN 1927-8926 (en ligne)  
Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE  
ATI-00000F  
(also available in English, ATI-00000E)

### Que fait CATIE ?

CATIE, la source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C, s'est engagé à améliorer la santé et la qualité de vie des Canadiens qui vivent avec le VIH/sida. CATIE sert les personnes vivant avec le VIH/sida, de même que les organisations et les gens qui leur viennent en aide, en leur donnant accès à de l'information sur le traitement exacte, impartiale et récente. CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet, d'un service téléphonique bilingue sans frais, de publications électroniques et imprimées, d'une bibliothèque nationale de référence et d'ateliers tenus dans le cadre de conférences partout au Canada.

### Les publications de CATIE

**TraitementSida**—une publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements VIH/sida (8 numéros par an). Abonnez-vous à *TraitementSida* et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne. Pour vous abonner cliquez sur [www.catie.ca/ mailing.nsf/Subscribef](http://www.catie.ca/ mailing.nsf/Subscribef) ou contactez CATIE à 1-800-263-1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

**Un guide pratique du traitement antirétroviral**—Cet ouvrage présente les dernières connaissances en matière de traitement, ainsi qu'une description du virus et du système immunitaire, des stades de l'infection au VIH, des tests utilisés pour évaluer l'état de santé et des médicaments anti-VIH.

**Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH**—Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

*Également dans la série de guides pratiques :*

- Un guide pratique de la nutrition
- Un guide pratique des thérapies complémentaires
- Un guide pratique des plantes médicinales

### Feuilles d'information

Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

### Communiquez avec nous

par courrier électronique : [info@catie.ca](mailto:info@catie.ca)  
via le Web : [www.catie.ca](http://www.catie.ca)  
par téléphone : 416.203.7122  
(sans frais) 1.800.263.1638  
par télécopieur : 416.203.8284  
par la poste : 555, rue Richmond Ouest,  
bureau 505  
Toronto (Ontario) M5V 3B1  
Canada

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.