

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER -

FACULTÉ DE MEDECINE

Année 2014

2014 TOU3 1118

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24 OCTOBRE 2014

Par

Pauline LANSALOT-MATRAS

**EVOLUTION DE LA COMPOSITION CORPORELLE DE
PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH SOUS TRAITEMENT
ANTIRETROVIRAL CONTINU**

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Jacques BERNARD

JURY

Monsieur le Professeur Bruno MARCHOU	Président
Monsieur le Professeur Patrice MASSIP	Assesseur
Monsieur le Professeur Michel LAROCHE	Assesseur
Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL	Assesseur
Monsieur le Professeur Pierre MESTHE	Assesseur
Monsieur le Docteur Jacques BERNARD	Membre invité

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Bruno MARCHOU

*Professeur Universitaire - Praticien Hospitalier
Maladies Infectieuses et Tropicales*

Je vous remercie pour votre enseignement, et pour le très grand honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse.
Recevez-ici ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Patrice MASSIP

*Professeur Universitaire - Praticien Hospitalier
Maladies Infectieuses et Tropicales*

Je vous remercie pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées.
Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.
Je tiens à vous exprimer mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Michel LAROCHE

*Professeur Universitaire - Praticien Hospitalier
Rhumatologie*

Je vous remercie d'avoir consenti à juger ce travail.
Recevez ici l'expression de tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL

*Professeur Universitaire - Praticien Hospitalier
Maladies Infectieuses et Tropicales*

Je te remercie pour ta disponibilité, pour tout ce que tu m'as appris, au niveau médical
mais surtout humain.

Merci pour ta gentillesse et pour ton enthousiasme dans le partage de ton savoir.
Enfin, merci d'avoir accepté de participer à ce jury.

A Monsieur le Professeur Pierre MESTHE

Professeur Associé de Médecine Générale

Je vous remercie pour la faveur que vous me faites d'avoir accepté de participer à ce jury.

A Monsieur le Docteur Jacques BERNARD

*Médecin des Hôpitaux des armées - Praticien hospitalier
Rhumatologie - Maladies Infectieuses et Tropicales
Chargé de cours à la faculté*

Je vous remercie d'avoir dirigé cette thèse.

Merci pour votre patience, pour votre disponibilité constante, pour vos encouragements.

Merci sincèrement pour la ténacité et la détermination dont vous avez fait preuve pour
m'aider à mener à bien ce travail.

30 ans après, j'espère avoir été à la hauteur...

A Cyrille Delpierre, sans qui ce travail n'aurait pas pu être réalisé. Merci pour ta disponibilité, tes conseils, tes explications. Ce fut un plaisir de travailler à tes côtés.

Merci à toute l'équipe du SMIT pour cette année passée avec vous. C'était formidable, j'ai partagé de très bons moments avec vous tous.

Merci à Lydie, Muriel, Alexa, Guillaume et Marie-Anne. Vous m'avez appris énormément, et c'est avec grand plaisir que je suis venue travailler tous les jours avec vous. Merci pour votre gentillesse, pour tout ce que vous m'avez transmis. Vous m'avez convaincue que je voulais continuer dans cette voie.

A Madame et à Messieurs les Docteurs Martine Obadia, Eric Bonnet, Christian Aquilina, Daniel Garipuy, Eric Labau, Stéphane Sire, Slim Lassoued, Thierry Billey, pour l'intérêt constant que vous avez porté aux modifications des tissus mous et des os de vos patients ; vous avez largement contribué à la réalisation de ce travail.

Merci à Lise Cuzin

Merci à l'équipe ruthénoise, pour le semestre passé à vos côtés. Et merci tout particulièrement au Docteur Bruno Guérin, sans qui cette thèse n'aurait jamais vu le jour.

A Thomas, merci pour tout ce que tu m'apportes.
Félicitations ! Tu as tenu jusqu'au bout, tu m'as surtout énormément soutenue, et enfin
c'est fini ; maintenant, à nous la belle vie !

A mes parents, à mon frère, à ma famille, merci pour votre soutien, pour vos
encouragements durant ces longues années.

A Ketty (qui attendait impatiemment les conférences en tailleur), et Florie
Les premières à avoir cru en *Princesse popo*

A mes amis

A Nolwenn (on va enfin pouvoir se programmer de nouveaux voyages, ça me manque),
A Ségo, Clem, Clio, Antoine, Hélène, Benoit, Marie, Marine, et à toute la clique

A tous mes co-internes, et plus particulièrement à Julien, Christine, Seb et Lucas

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ANNEXES.....	3
LISTE DES ABREVIATIONS	4
I. OS ET VIH : DONNEES ACTUELLES	5
II. INTRODUCTION	13
III. MATERIELS ET METHODES	15
1. Population	15
2. Variables étudiées	16
a. Comorbidités	16
b. Caractéristiques de la population	18
c. Composition corporelle.....	19
3. Analyse statistique.....	20
IV. RESULTATS.....	22
1. Population	22
2. Composition corporelle	26
a. Densité osseuse du corps entier	28
b. Densité osseuse de L2-L4	31
c. Variation « clinique » de densité osseuse.....	33
d. Masse grasse du corps entier.....	35
e. Masse grasse du tronc.....	36
f. Masse grasse des membres inférieurs.....	37
g. Masse maigre totale.....	38

h. Index de répartition de masse grasse (Fat Mass Ratio, FMR).....	40
i. T-score L2-L4	42
j. Lipodystrophie.....	42
k. Exposition au Ténofovir.....	43
V. DISCUSSION	44
1. Résultats principaux	44
2. Discussion de la méthodologie.....	46
3. Discussion des résultats.....	50
a. La population.....	50
b. L'évolution de la composition corporelle.....	51
c. Les différents facteurs influençant l'évolution de la composition corporelle	52
4. Propositions.....	56
VI. CONCLUSION	58
TABLE DES TABLEAUX.....	61
TABLE DES FIGURES	62
BIBLIOGRAPHIE	63

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : AFSSAPS 2005

Annexe 2 : Description population

Annexe 3 : Composition corporelle

Annexe 4 : Variation de densité osseuse du corps entier

Annexe 5 : Variation de densité osseuse de L2-L4

Annexe 6 : Variation « clinique » de densité osseuse

Annexe 7 : Evolutions des masses grasses et masse maigre

Annexe 8 : Variation du Fat Mass Ratio

Annexe 9 : T-score

Annexe 10 : Composition corporelle selon la lipodystrophie

Annexe 11 : Composition corporelle selon l'exposition au Ténofovir

Annexe 12 : Indications de l'ostéodensitométrie selon l'HAS

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC-3TC : abacavir-lamivudine
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ATV/r: atazanavir/ritonavir
AZT-3TC : zidovudine-lamivudine
CV : charge virale
DMO : densité minérale osseuse
DOCE : densité osseuse corps entier
DOL : densité osseuse lombaire
DXA : dual energy X-ray (absorption bi-photonique à rayons X)
EFV : efavirenz
FMR : fat mass ratio (index de répartition des masses grasses)
INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
INTI : inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse
IL1: interleukine 1
IL6: interleukine 6
IMC: indice de masse corporelle
IP : inhibiteurs de protéase
LPV/r : lopinavir/ritonavir
M-CSF: macrophage colony stimulating factor
MGCE: masse grasse corps entier
MGMI: masse grasse membres inférieurs
MGTC: masse grasse tronc
MMT: masse maigre totale
OMS : organisation mondiale de la santé
PMGCE: pourcentage masse grasse corps entier
PMGMI: pourcentage masse grasse membres inférieurs
PMGTC: pourcentage masse grasse tronc
RANK: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B
RANK-L: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand
SIDA: syndrome d'immunodéficience acquise
TDF-FTC : ténofovir-emtricitabine
TNF α : tumor necrosis factor α
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

I. OS ET VIH : DONNEES ACTUELLES

Dans notre pays, depuis l'avènement des traitements antirétroviraux, la maladie VIH est une affection que nous pouvons contrôler. Le suivi à long terme de la maladie, et en particulier la surveillance de l'efficacité et de la tolérance des médicaments, ont mis en évidence une plus grande prévalence de maladies métaboliques, cardiovasculaires, rénales et osseuses dans cette population.

La prévalence plus élevée de l'ostéoporose chez les patients infectés par le VIH est reconnue, son étiologie est multifactorielle.

D'après l'OMS (1), l'ostéoporose est une affection généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée, et donc d'un risque élevé de fracture.

La Densité Minérale Osseuse (DMO) est mesurée par l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA), qui est un examen rapide, reproductible, avec une faible irradiation. La DXA utilise deux faisceaux de rayons X, d'énergies différentes, et permet la mesure de la DMO en de nombreux sites du squelette, dont le contenu respectif en os cortical et os trabéculaire est différent. La DMO est exprimée en g/cm^2 . Le Z-score est le nombre d'écarts types entre la valeur du sujet et la valeur moyenne des adultes du même sexe et même âge. Le T-score est le nombre d'écarts types entre la valeur du sujet et la valeur moyenne des adultes jeunes de même sexe.

Le squelette est composé d'os cortical (majoritaire dans la diaphyse des os longs) et d'os trabéculaire (majoritaire dans les vertèbres). Le remodelage osseux assure tout au long de la vie le renouvellement du tissu, son adaptation aux contraintes et l'homéostasie phospho-calcique.

Il alterne une phase de résorption, assurée par les ostéoclastes, et une phase de formation, assurée par les ostéoblastes. Un déséquilibre dans ce remodelage est

responsable d'une perte osseuse. Les échanges se font principalement au niveau de l'os trabéculaire.

Selon un groupe expert de l'OMS, l'ostéoporose peut être définie à partir du résultat de la densité osseuse :

- ✓ Normalité : T-score ≥ -1
- ✓ Ostéopénie : $-1 > \text{T-score} > -2.5$
- ✓ Ostéoporose : T-score ≤ -2.5
- ✓ Ostéoporose sévère ou confirmée : T-score ≤ -2.5 et présence d'une ou plusieurs fractures.

Cette définition, qui ne s'applique qu'après avoir éliminé les autres causes d'ostéopathie fragilisante, était destinée initialement aux seules femmes ménopausées, et a été secondairement étendue aux hommes de plus de 50 ans. Beaucoup d'auteurs utilisent le seuil d'un T score ≤ -2.5 pour désigner une ostéoporose.

De nombreux travaux ont été réalisés sur le tissu osseux de personnes vivant avec le VIH. Une méta-analyse réalisée par Brown et al. en 2006 (2), portant sur 884 patients infectés par le VIH, retrouvait une prévalence de l'ostéoporose de 15% chez les patients infectés par le VIH, soit 3.7 fois plus que chez les patients non infectés par le VIH. Une densité osseuse basse concernait 67% des patients, soit 6.7 fois plus que les patients non infectés. Dans la cohorte « Aquitaine » (3) de 492 patients infectés par le VIH, 33.7% des hommes et 8.3% des femmes répondaient à cette définition élargie de l'ostéoporose. L'ostéopénie concernait 54.6% des hommes, et 51.1% des femmes.

Les résultats des différentes études sont concordants ; les patients infectés par le VIH présentent plus d'ostéoporose que la population générale.

La méta-analyse de Brown (2) a retrouvé 2.4 fois plus d'ostéoporose chez les patients sous traitement antirétroviral que chez les patients sans traitement.

Les durées de suivi des patients dans les différentes études ne sont pas très longues et les résultats, quant à l'évolution de la masse osseuse sous traitement, sont discordants. De nombreux travaux montrent une perte de masse osseuse sous traitement, alors que d'autres études montrent une stabilité.

Une étude de phase III, randomisée, multicentrique a comparé 3 schémas thérapeutiques de première ligne (4). 687 patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'éfavirenz (EFV) et 2 inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI), soit du lopinavir/ritonavir (LPV/r) et 2 INTI, soit LPV/r et EFV. Il existait une perte de densité minérale osseuse, quel que soit le schéma, à 48 et 92 semaines de traitement. Il n'y avait pas de différence entre les différents schémas sur la perte de masse osseuse entre les semaines 48 et 92. Quel que soit le schéma, la perte de masse osseuse était plus importante dans l'année suivant l'initiation du traitement.

Une méta-analyse de 2011 (5) différenciait deux groupes : les patients qui n'avaient jamais été traités auparavant perdaient entre 2.1 et 3.2% de masse osseuse après un an de traitement et entre 2.4 et 4.4% après deux ans de traitement ; par contre dans les cohortes de patients qui étaient déjà traités au début du suivi, la densité osseuse était stable à un an (entre +0.2% et +1.1%) et deux ans (entre -0.5% et +0.1%).

Ces résultats indiquent que la perte de masse osseuse est importante dans les années qui suivent l'initiation du traitement, et semble se stabiliser les années suivantes.

Cependant, l'évolution de la masse osseuse à long terme des patients vivant avec le VIH reste à décrire, et en particulier les effets osseux de la trithérapie. Nous ne savons pas si la perte de masse osseuse se poursuit à distance de l'induction thérapeutique et quelle est son importance, ni si cet effet osseux est associé à une incidence de fractures plus élevée.

En effet, la question majeure est de savoir si cette masse osseuse basse chez les patients infectés par le VIH se traduit par une augmentation du nombre de fractures.

Des travaux récents ont effectivement mis en évidence une augmentation du risque de fracture. Triant et al. (6) ont analysé les données d'un registre américain, et ont comparé 8 525 patients infectés par le VIH et 2 202 792 patients non infectés, suivis sur 11 ans. Ils ont retrouvé une prévalence plus importante de fractures chez les patients infectés par le VIH, avec 2.87 patients présentant une fracture pour 100 personnes, contre 1.77 pour 100 personnes chez les patients non infectés. Peters et al. (7) ont également retrouvé environ trois fois plus de fractures chez les patients infectés par les VIH, que chez les patients non infectés (20.3% contre 7.2%). Dans cette étude, 17.2% des patients infectés avaient de l'ostéoporose, contre 3.6% des contrôles.

La population analysée dans ces différentes études est une population jeune, qui ne présente pas de facteurs de risque de chute, notamment pas de troubles de l'équilibre ou de troubles de la vision (facteurs de risque de fracture importants dans la population âgée). Il est donc probable que lorsque cette population vieillira, l'incidence des fractures sera plus élevée.

Si les études sont concordantes pour dire qu'il existe une masse osseuse plus basse et un risque fracturaire plus élevé chez les patients infectés par le VIH, les résultats sont discordants quant à l'évolution de la masse osseuse sous traitement.

Le « rationnel » concernant les effets des traitements sur la masse osseuse des patients infectés par le VIH n'est pas à sens unique : effet négatif dû à l'orage métabolique provoqué par l'induction thérapeutique ? Effet positif secondaire grâce à la maîtrise de l'inflammation de la maladie virale chronique et des maladies opportunistes associées ? Effet osseux négatif propre à certaines molécules interférant avec le métabolisme phospho-calcique ?

L'infection par le VIH est à l'origine d'une inflammation chronique, exacerbée lors d'une infection opportuniste, et aggravée par les co-infections. L'activation immunitaire, responsable d'une inflammation, influence le remodelage osseux.

RANK-L (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligant) est une cytokine qui est sécrétée par les lymphocytes T activés et les ostéoblastes, et qui stimule l'ostéoclastogenèse (8).

Les ostéoclastes ont une origine commune avec les monocytes et les macrophages. La transformation du pré-monocyte en ostéoclaste se fait sous l'influence de trois principaux facteurs : M-CSF, RANK-L, et son antagoniste l'ostéoprotégérine.

Le pré-ostéoclaste est détenteur d'une protéine membranaire RANK. La liaison entre RANK et RANK-L entraîne la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes, et donc la résorption osseuse. RANK-L est considéré comme l'effecteur final de la différenciation des ostéoclastes.

L'infection par le VIH stimule la sécrétion de RANK-L, et favorise ainsi l'ostéoclastogenèse. Le VIH, par l'intermédiaire de la protéine de surface *gp120*, agit sur les ostéoblastes, et induit la sécrétion de RANK-L. La sécrétion de RANK-L est également stimulée par l'inflammation chronique (IL-1, IL-6 et TNF- α). Lors de la phase de restauration immunitaire contemporaine de l'induction thérapeutique, les lymphocytes activés en grande quantité, sécrètent RANK-L et favorisent l'ostéoclastose.

Gibellini et al. (9) ont comparé des patients infectés par le VIH, naïfs d'antirétroviraux, avec des patients non infectés. Ils ont retrouvé un taux de RANK-L plus élevé chez les patients infectés, et un taux de RANK-L d'autant plus élevé que la densité minérale osseuse était basse. Cette étude conforte la place centrale de RANK-L dans la résorption osseuse chez les patients infectés par le VIH.

Les antirétroviraux semblent avoir des actions différentes sur le métabolisme osseux.

Une étude randomisée (10) a comparé 4 groupes lors de l'introduction du traitement : 69 patients étaient sous Tenofovir-Emtricitabine (TDF-TFC) et Efavirenz (EFV), 70 patients sous Abacavir-Lamivudine (ABC-3TC) et EFV, 65 patients sous TDF-TFC et Atazanavir/ritonavir (ATV/r), et 65 patients sous ABC-3TC et ATV/r. A 96 semaines de traitement, la DMO du rachis lombaire baissait davantage sous TDF-TFC (-3.3%) que sous ABC-3TC (-1.3%, $p = 0.004$) ; et davantage sous ATV/r (-3.1%) que sous EFV (-1.7%, $p = 0.035$).

Lors de la période d'induction thérapeutique, la perte de masse osseuse est plus importante quand le patient est traité par du Tenofovir ou un inhibiteur de protéases.

Les travaux sur les effets osseux des traitements de patients « préalablement traités » ont des méthodologies, et des résultats divergents ; certaines études regroupent à la fois des patients en période d'initiation du traitement et des patients à distance de l'induction thérapeutique, alors que d'autres études se placent strictement à distance de l'induction thérapeutique.

Un essai randomisé (11) a comparé la densité osseuse de 40 patients sous AZT-3TC depuis au moins 3 mois, avec une charge virale indétectable, chez qui cette association d'analogues nucléosidiques a été « switchée » pour ABC-3TC ou TDF-TFC. A 48 semaines de traitement, le groupe TDF-TFC perdait en moyenne 2.1% de masse osseuse (au niveau de la hanche et du rachis), alors que le groupe ABC-3TC gagnait en moyenne 0.6% de masse osseuse au niveau de la hanche ($p = 0.006$), et 0.3% au niveau du rachis ($p = 0.003$). Les biomarqueurs du remodelage osseux étaient également plus augmentés dans le groupe TDF-TFC.

Une autre étude prospective, randomisée, de non infériorité (12), a comparé la densité osseuse de 357 patients ayant une charge virale indétectable sous TDF-TFC et ABC-3TC. Elle retrouvait à 96 semaines une perte de masse osseuse de la hanche et du rachis plus importante dans le groupe TDF-TFC (différence significative). L'exposition au TDF-TFC était un facteur associé à la perte de masse osseuse.

Une étude multicentrique, randomisée (13), réalisée à distance de l'induction thérapeutique, a comparé l'évolution sur 48 semaines, de la densité osseuse de 53 patients ayant une charge virale indétectable, traités par AZT-3TC ou TDF-FTC depuis au moins 2 ans. Aucune différence significative n'a été objectivée.

Parmi ces trois études, les deux premières comprenaient indifféremment des patients traités récemment et d'autres à distance de l'induction thérapeutique. Elles ont retrouvé une association entre le Ténofovir et une perte plus importante de masse osseuse.

La troisième étude, réalisée à distance de l'induction thérapeutique, n'a pas retrouvé cette association.

Les travaux portant sur les effets osseux des inhibiteurs de protéase retrouvent une perte de masse osseuse plus importante lors de la période d'induction thérapeutique. Dans les études à distance de cette période les résultats sont discordants.

Une étude multicentrique, randomisée (14), portant sur 71 patients naïfs d'antirétroviraux, a montré, à 48 semaines de traitement, une baisse de DMO du rachis lombaire plus importante dans les groupes IP + INNTI (-4.4%) et IP + INTI (-5.8%) que dans le groupe INTI + INNTI (-1.5%). Il n'y avait pas de différence significative de l'évolution de la densité osseuse fémorale.

Une étude longitudinale (15) sur 72 semaines, évaluant 93 patients infectés par le VIH (plus de 95% des patients étaient sous antirétroviraux au début du suivi, dont 68% sous IP), a mis en évidence 46% de patients « classés » ostéopénique ou ostéoporotique. En analyse multivariée, l'exposition aux inhibiteurs de protéase n'était pas associée à une densité minérale osseuse basse. Il n'était pas non plus retrouvé de lien entre la densité minérale osseuse basse et les différents aspects de l'infection par le VIH ou les différents traitements.

Les études semblent donc montrer une perte de masse osseuse plus importante sous Ténofovir et sous inhibiteurs de protéase que sous les autres antirétroviraux. Elles montrent également que, quel que soit le traitement, la perte de masse osseuse semble plus importante dans les années proches de l'initiation du traitement que dans les années à distance. Cette résorption osseuse importante est probablement liée au phénomène de restauration immunitaire, avec un « orage immunologique », une augmentation importante des lymphocytes T activés, et une augmentation importante de la sécrétion de RANK-L, pilier de l'ostéoclastogenèse.

La lecture des différentes études doit être attentive au délai qui sépare l'induction du traitement de la période d'observation, et à la réponse immunologique et virologique à ce traitement.

Au cours de la maladie VIH, l'inflammation est maximale lors de la primo invasion, lors du primo traitement, lors des échecs thérapeutiques et des reprise thérapeutiques, ainsi qu'au cours des maladies opportunistes.

Ces données fondamentales doivent être présentes à l'esprit du clinicien préoccupé par la « santé osseuse » de ses patients. L'inflammation contemporaine de ces situations est inductrice d'une ostéoclastose.

Par ailleurs, nous avons constaté que les nombreux facteurs de risque d'ostéoporose « aspécifiques », dits classiques, ne sont qu'exceptionnellement cités dans les études sur l'os des patients infectés par le VIH. Ils peuvent être des facteurs de confusion dans les études à long terme (*liste des facteurs classiques d'ostéoporose selon l'AFSSAPS 2005 en Annexe 1*).

Il est pourtant admis que ces facteurs de risque d'ostéoporose « classiques » sont plus fréquents chez les patients infectés par le VIH (16), notamment, l'exogénose, la consommation de tabac (17), les carences en vitamine D (18), expliquant en partie la prévalence plus importante de l'ostéoporose dans cette population.

II. INTRODUCTION

Nous avons voulu savoir comment évoluait la masse osseuse des patients vivant avec le VIH, à distance de ces phénomènes inflammatoires, c'est-à-dire lorsque la maladie VIH est contrôlée, sous traitement continu depuis plus d'un an.

Notre cohorte de patients et nos habitudes de prescription de DXA nous ont permis d'aborder cette question.

Notre travail est fondé sur une démarche clinique, née de l'expérience des modifications de la composition corporelle, constatées chez les patients suivis et traités pour rétrovirose, et qui ont marqué les étapes de la prise en charge de cette maladie : cachexie contemporaine de la profonde immunodéficience et des maladies opportunistes, lipodystrophie iatrogène, ostéomalacies iatrogènes et vitamino-dépendantes, et ostéoporose, affection silencieuse dont la fracture, conséquence tardive, est une préoccupation actuelle chez ces patients.

Nous avons utilisé la DXA de façon inhabituelle : pour le diagnostic et le suivi rapproché des lipodystrophies (avec un contrôle annuel) ; pour le diagnostic et le suivi des ostéopathies métaboliques (modifications du contenu minéral osseux très rapides et majeures) ; et pour la surveillance de la composition corporelle de nombreux patients, à l'induction du premier traitement et comme outil de surveillance des effets iatrogènes potentiels.

L'équipe toulousaine a participé à la description clinique princeps de la lipodystrophie clinique (19). Dès la fin des années 90, elle a utilisé l'absorptiomètre bi photonique à rayons X pour évaluer la composition corporelle de ses patients, puis définir des critères « densitométriques » de lipodystrophie dans les deux sexes (20). Dans un souci de diagnostic précoce, tout en écartant de ses choix les molécules réputées

« lipodystrophiantes », elle a étendu cette prescription à de nombreux patients lors de l'induction thérapeutique, puis réalisé un suivi régulier.

En 2004, elle y a associé la mesure de la densité osseuse des vertèbres lombaires pour évaluer plus précisément le risque fracturaire, nouvellement décrit dans cette population.

Les équipes des centres hospitaliers de Cahors et de Rodez se sont associées à ce travail.

Pour des raisons méthodologiques nous n'avons pas retenu les observations de Rodez, les mesures y ayant été réalisées sur un appareil HOLOGIC. La technique et les résultats diffèrent de ceux des appareils LUNAR utilisés à Cahors et à Toulouse, d'où sont issus le plus grand nombre de patients.

La référence au T-score chez l'adulte, quel que soit son âge, facilite la lecture des données. Nous avons adopté cette convention.

Ce travail, essentiellement descriptif, a pour objectif principal de décrire précisément la composition corporelle de la population étudiée, centrée sur la densité osseuse, et de donner un ordre de grandeur des modifications de l'os et des tissus mous constatées pendant la période d'observation ; il évalue les liens entre ces modifications et les facteurs spécifiques et aspécifiques de la maladie VIH.

Il a pour ambition de montrer une autre utilisation de l'outil DXA au cours du suivi des maladies inflammatoires chroniques, et pour les patients infectés par le VIH de proposer les grandes lignes de ses indications.

III. MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude épidémiologique, observationnelle, descriptive, longitudinale, réalisée à partir du suivi des patients et du recueil des données prospectif, et d'une analyse des données retrospective.

Le recueil des données a été réalisé grâce au logiciel NADIS. Dans NADIS, les dossiers des patients sont complétés lors de chaque consultation, et les différents onglets renseignent sur l'état civil du patient, le dossier social, les données cliniques concernant le VIH ou les hépatites, les antécédents pathologiques, l'histoire thérapeutique, l'examen clinique renseigné lors de chaque consultation, les résultats biologiques, les géotypes, les résultats des dosages des antirétroviraux, les prescriptions médicamenteuses, de bilans, d'examens complémentaires, les motifs de consultation et le diagnostic. Ce logiciel permet un recueil longitudinal des informations.

1. Population

La population étudiée comprenait des patients infectés par le VIH, suivis à Toulouse (CHU ou Hôpital Joseph Ducuing) ou à l'hôpital de Cahors, ayant eu au moins deux DXA entre 2004 et 2013.

La première DXA considérée devait avoir été réalisée au moins un an après l'initiation du traitement. La deuxième DXA retenue correspondait à la dernière DXA réalisée entre 2005 et 2013. Un intervalle minimal d'une année entre les deux DXA était requis.

Ainsi, à partir de la base de données comprenant toutes les DXA réalisées chez les patients infectés par le VIH dans les deux centres, nous avons retenus les patients ayant réalisé au moins deux DXA depuis 2004, à au moins un an d'intervalle.

Nous n'avons retenu que les patients ayant eu les deux DXA sur la même machine (DPXL ou Prodigy), afin que les données soient comparables.

Parmi ces patients, nous avons ensuite sélectionnés ceux traités de façon continue entre les deux DXA. Pour cela, nous avons repris l'histoire thérapeutique de chaque patient, vérifié que le traitement avait été débuté plus d'un an avant la première DXA, qu'il n'y avait pas d'interruption de traitement signalée dans l'histoire thérapeutique, et que l'on ne retrouvait pas mentionné de problème d'observance dans les conclusions des différents recours sur la période de suivi.

Nous avons exclu les patients présentant des pathologies ostéo-articulaires modifiant radicalement l'évolution de la masse osseuse. Les critères d'exclusion étaient : un traitement ostéoprotecteur (Biphosphonates...), une fracture, une ostéonécrose, une prothèse articulaire, un rhumatisme inflammatoire, une tubulopathie sous Ténofovir, une ostéomalacie carencielle, et une grossesse entre les deux DXA.

2. Variables étudiées

a. Comorbidités

Chez les patients répondant à nos critères d'inclusion, nous avons relevé toutes les comorbidités survenues pendant la période d'observation, et les avons classées dans différents sous-groupes :

- ✓ Pathologies vasculaires : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, thrombose veineuse, sténose carotidienne, anévrisme aortique ;
- ✓ Pathologies respiratoires : broncho-pneumopathie chronique obstructive, emphysème, hypertension artérielle pulmonaire ;
- ✓ Pathologies rénales : insuffisance rénale (DFG<60ml/min), glomérulopathie ;
- ✓ Pathologies cardiaques : infarctus du myocarde pendant la période de suivi, insuffisance cardiaque, valvulopathie. Nous n'avons pas retenu les infarctus du myocarde isolés, survenus avant la période de suivi, car dans ce cas-là, le patient bénéficie d'une rééducation cardiaque, avec renforcement des règles hygiéno-diététiques, et il y a donc peu d'impact péjoratif à long terme sur le tissu osseux.

- ✓ Cirrhose ;
- ✓ Pathologies digestives : malabsorption, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, anorexie mentale ;
- ✓ Diabète ;
- ✓ Corticothérapie ;
- ✓ Pathologies néoplasiques ;
- ✓ Infections opportunistes ;
- ✓ Neuropathie périphérique ;
- ✓ Pathologies neurologiques centrales : accident vasculaire cérébral, encéphalite, épilepsie, méningoradiculite, toxoplasmose, maladie de Parkinson ;
- ✓ Hépatite B active : soit active non traitée, soit non contrôlée par le traitement ;
- ✓ Hépatite C active : soit active non traitée, soit guérie pendant la période de suivi ;
- ✓ Comorbidités autres.

Afin de réaliser ce recueil de données, nous avons pour chaque patient recherché ces comorbidités de façon systématisée dans le logiciel NADIS : d'abord dans l'onglet « antécédents », puis en reprenant toutes les conclusions des consultations et toutes les prescriptions médicamenteuses pendant la période de suivi, puis dans l'onglet « habitudes de vie », nous avons recherché les informations concernant la consommation d'alcool ou de tabac, et enfin dans l'onglet « hépatites » nous avons recherché la présence d'une co-infection par une hépatite B ou C.

Ce recueil plus exhaustif avait pour but de recueillir des comorbidités qui n'étaient pas notées explicitement dans la partie « antécédents », mais qui étaient mentionnées dans les conclusions des consultations, ou mises en évidence par des traitements spécifiques.

Concernant les hépatites, nous n'avons saisi que celles « actives » durant la période de suivi. Ainsi pour l'hépatite B, nous n'avons pas noté les hépatites B spontanément guéries avant la période de suivi, celles contrôlées par le traitement, ou les porteurs inactifs de l'Ag HBs. Pour l'hépatite C, nous avons saisi les hépatites C actives ou celles guéries pendant la période de suivi.

Nous avons enfin recueilli des variables de comportement dit de santé à savoir la consommation tabagique (tabagisme actif : oui/non) et la consommation d'alcool (consommation d'alcool supérieure à 50 g/j : oui/non).

b. Caractéristiques de la population

Certaines variables étaient recueillies avant la date de la première DXA :

- ✓ Sexe
- ✓ Date de naissance
- ✓ Date du diagnostic de l'infection par le VIH
- ✓ Stade (SIDA ou non), et en fonction, la date de passage au stade SIDA
- ✓ Nadir CD4

D'autres variables ont été recueillies pendant la période d'observation :

- ✓ Contrôle virologique (oui/non), défini par la présence d'une charge virale (CV) indétectable pendant la période de suivi ou la seule présence de blips.
Il n'y avait pas de contrôle virologique en cas d'échec virologique, de virémies intermittentes répétées ou de petites virémies persistantes.
 - Blip : accident répliatif isolé et de faible amplitude (CV 50-400 copies/ml puis CV < 50 copies/ml au contrôle, qui doit être réalisé à 1 mois). A long terme, n'a pas d'impact sur le contrôle virologique, ni sur le gain de CD4.
 - Virémies intermittentes répétées ou petites virémies persistantes : CV > 50 copies/ml de façon répétée sur des mesures consécutives. Doit être considéré comme un échec, car risque de baisse des CD4, et d'accumulation de résistance.
- ✓ Contrôle immunologique, précisé par une courbe de CD4 inférieure ou supérieure à 350/mm³ pendant la période de suivi, avec une évolution de la courbe stable, ascendante ou descendante. Si pendant la période de suivi, le nombre de CD4

était, de façon répétée, inférieur à 350/mm³, on considérait que la courbe était inférieure à 350/mm³.

- ✓ Exposition pendant la période de suivi au Ténofovir (oui/non), aux Inhibiteurs de Protéase (oui/non), à l'Efavirenz (oui/non).
- ✓ Une seule ligne de traitement pendant la période de suivi (oui/non).
- ✓ Cytolyse hépatique supérieure à trois fois la normale (oui/non), non expliquée par une hépatite virale active.
- ✓ Bilan phospho-calcique perturbé (oui/non), en tenant compte des valeurs de calcium, phosphore (en sachant que cette valeur est peu fiable, très variable dans la journée), acide urique, créatinine, phosphatases alcalines.
- ✓ Carence profonde en vitamine D, < 10 ng/ml (oui/non).

c. Composition corporelle

Les données saisies, lors des deux DXA, pour définir la composition corporelle étaient :

- ✓ La densité osseuse du corps entier (DOCE)
- ✓ La densité osseuse de L2-L4 (DOL)
- ✓ Le pourcentage de masse grasse du corps entier (PMGCE), du tronc (PMGTC), et des membres inférieurs (PMGMI)
- ✓ La masse grasse du corps entier (MGCE), du tronc (MGTC), et des membres inférieurs (MGMI)
- ✓ La masse maigre totale (MMT)
- ✓ L'index de répartition de masse grasse (FMR pour Fat Mass Ratio), correspondant au rapport entre le pourcentage de masse grasse du tronc et le pourcentage de masse grasse des membres inférieurs
- ✓ Le T-score L2-L4.

L'évolution de chaque paramètre de la composition corporelle a été évaluée entre les deux DXA, et analysée en fonction des différentes variables.

De plus, nous avons défini deux sous-groupes, en fonction de l'existence de troubles de la répartition des graisses au début de la surveillance. Les patients ayant une lipodystrophie étaient ceux ayant un profil androïde excessif, avec pour les femmes un FMR supérieur à 1, et pour les hommes un FMR supérieur à 1.5 (20).

Enfin, en fonction du T-score L2-L4 au DXA 1, nous avons défini les patients ayant un T-score normal (correspondant à une DOL supérieure à 1.06 pour les femmes, et supérieure à 1.09 pour les hommes), ceux ayant une ostéopénie (DOL entre 0.89 et 1.06 pour les femmes, et entre 0.92 et 1.09 pour les hommes), et ceux ayant de l'ostéoporose (DOL inférieure à 0.88 pour les femmes, et inférieure à 0.91 pour les hommes).

3. Analyse statistique

Les caractéristiques de la population incluse ont été décrites par les moyennes (et écarts-types) et médianes (minimum et maximum) pour les variables quantitatives et par les fréquences pour les variables qualitatives.

Nous avons mesuré l'évolution de chaque paramètre de la composition corporelle entre les deux DXA, et ensuite analysé chaque différence en fonction des différentes caractéristiques de la population, en réalisant une analyse bivariée, puis en analyse multivariée. L'analyse bivariée a été conduite à l'aide de comparaison de moyennes ou de distribution en cas de non homogénéité des variances, en cas de test entre une différence et une variable qualitative, et par régression linéaire simple en cas de test entre une différence et une variable quantitative. L'analyse multivariée a consisté en des modèles de régression linéaire multiple dans lesquels ont été introduites toutes les variables significatives au seuil de 0.20 en analyse bivariée. La validité des modèles a été estimée par l'analyse des résidus (normalité des résidus et homoscédasticité).

Plusieurs analyses complémentaires ont été conduites. Nous avons ainsi classé les patients en fonction de l'évolution de densité osseuse (pas de variation, gain de densité osseuse, ou perte de densité osseuse). En se basant sur le coefficient de variation de 1% (21), nous avons évalué qu'une évolution de densité osseuse était significative si elle était

de plus ou moins 3%, correspondant dans notre population à une variation en valeur absolue de plus ou moins 0.04g/cm² pour le DOCE et pour la DOL. Les liens entre l'évolution de la DO et le sexe, le fait d'avoir une comorbidité et la nature de la comorbidité ont été testés à l'aide du test du Chi-deux.

Ensuite, en fonction du FMR, nous avons défini deux sous-groupes, patients avec ou sans lipodystrophie, et comparé les paramètres de la composition corporelle et leur évolution dans chaque sous-groupe, à l'aide d'un test de comparaison de moyenne ou de distribution en cas de non homogénéité des variances.

De la même manière, nous avons défini des sous-groupes en fonction de l'exposition au Ténofovir, et comparé les paramètres de la composition corporelle et leur évolution dans les sous-groupes suivants en utilisant les mêmes tests que précédemment : parmi les patients n'ayant pas changé de traitement au cours du suivi, nous avons comparé les patients sous Ténofovir vs sans Ténofovir ; pour l'ensemble des patients, nous avons comparé ceux ayant eu une seule ligne de traitement avec Ténofovir, sans Ténofovir, ceux ayant eu un changement de ligne au cours du suivi incluant du Ténofovir, et ceux ayant eu un changement de ligne au cours du suivi n'incluant pas le Ténofovir.

Toutes les analyses ont été conduites à l'aide du logiciel SAS version 9.4.

IV. RESULTATS

1. Population

Dans notre base de données des patients vivant avec le VIH et ayant bénéficié d'une évaluation par densité osseuse corps entier et du rachis, 502 femmes ont eu au moins deux DXA, dont 321 femmes qui ont eu au moins deux DXA de 2004 à 2013. 152 remplissaient nos critères d'inclusion. 24 femmes présentaient au moins un critère d'exclusion. Au total, 128 femmes ont été analysées.

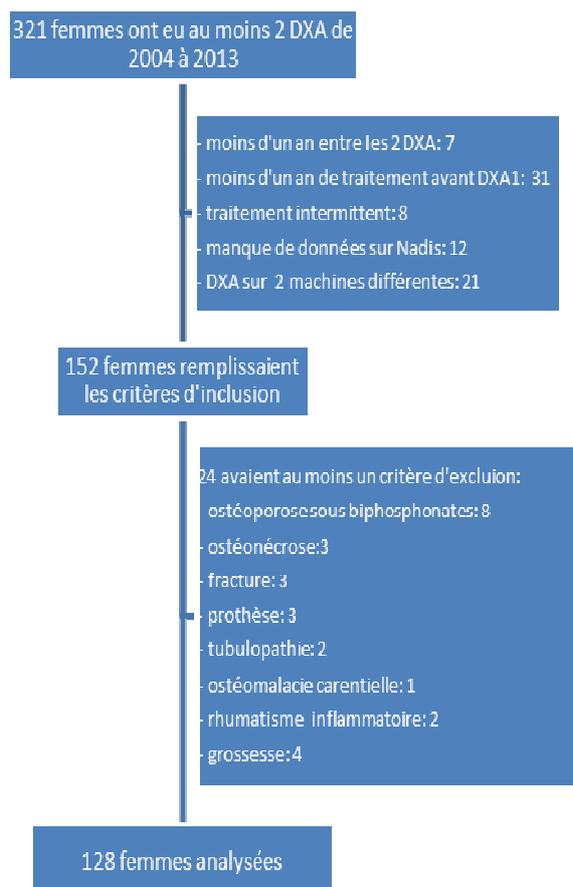


Figure 1: Organigramme population féminine

Dans notre base de données des patients vivants avec le VIH et ayant bénéficié d'une évaluation par densité osseuse corps entier et du rachis, 1301 hommes ont eu au moins deux DXA, dont 607 hommes qui ont eu au moins deux DXA de 2004 à 2013. 358 remplissaient nos critères d'inclusion. 39 présentaient au moins un critère d'exclusion. Au total, 319 hommes ont été analysés.

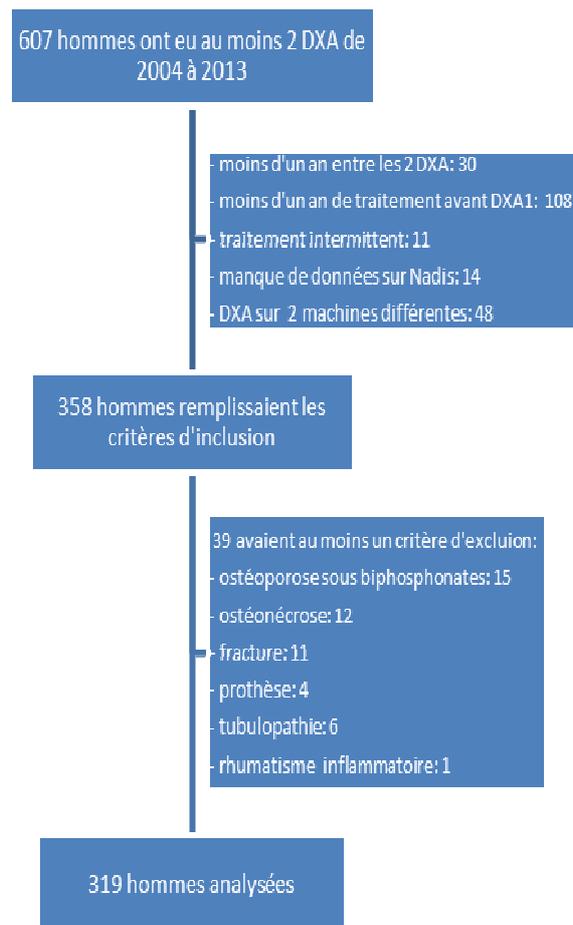


Figure 2: Organigramme population masculine

447 personnes ont été analysées, dont 128 femmes (28.6%) et 319 hommes (71.4%). Au DXA 1, l'âge moyen était de 46 ans (entre 20 et 74 ans). Les patients étaient infectés par le VIH depuis en moyenne 13 ans, (entre 1 an et 30 ans). 104 patients étaient au stade SIDA (23%). Le nadir était en moyenne de 203 CD4/mm³ (entre 0 et 1005).

L'intervalle moyen entre les deux DEXA, représentant la période d'observation, était de 1254 jours (soit plus de 3 ans), variant entre 1 et plus de 9 ans.

Nous avons retrouvé au moins une comorbidité chez 130 patients (29%). Le graphique ci-dessous décrit la proportion de chaque comorbidité (*Tableau 1 en annexe*).

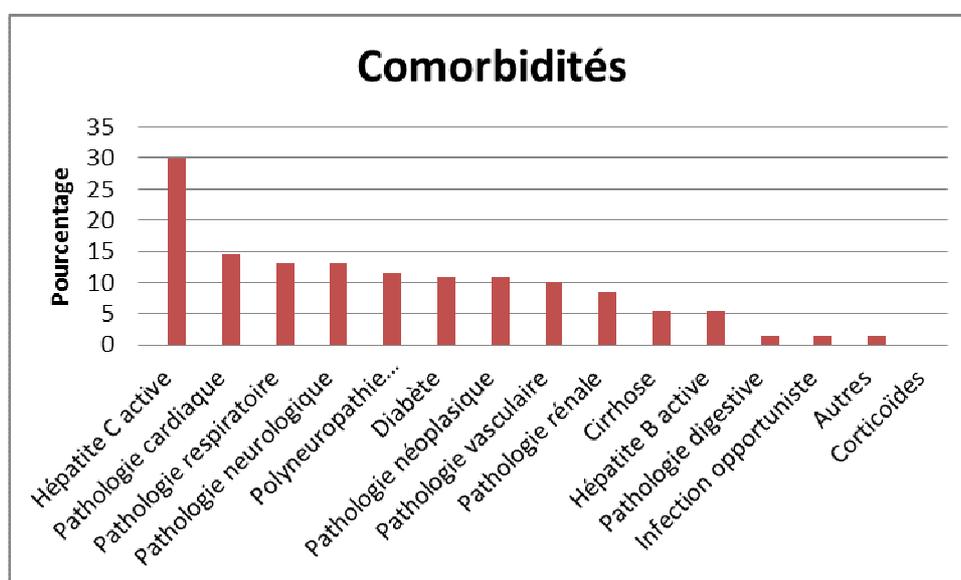


Figure 3: Pourcentage des comorbidités

149 patients (33%) déclaraient un tabagisme actif, et 19 patients (4%) une exogénose de plus de 50g d'alcool par jour.

328 patients (73%) avaient une courbe de CD4 au-dessus de 350/mm³, dont 12 patients avec une courbe descendante (2% des 447 patients), 267 une courbe stable (60%) et 49 une courbe ascendante (11%). 119 patients (27%) avaient une courbe de CD4 au-dessous de 350/mm³, dont 8 avec une courbe descendante (2%), 47 une courbe stable (11%) et 64 une courbe ascendante (14%).

336 patients (75%) avaient une charge virale indétectable pendant la période de suivi.

284 patients (64%) ont été exposés au Ténofovir, 257 patients (58%) aux inhibiteurs de protéase, et 129 (29%) à l’Efavirenz, pendant la période de suivi.

215 patients (48%) ont reçu une seule ligne de traitement.

Description population	Population totale	Femmes	Hommes
Effectif	447 (100%)	128 (28,6%)	319 (71,4%)
Age (en années)	45,6 [19,6-73,9]	43,3 [22,6-68,8]	46,6 [19,6-73,9]
Délai depuis le diagnostic (en années)	12,6 [1,1-29,7]	12,6 [1,6-24,4]	12,6 [1,1-29,7]
Nadir CD4 (/mm ³)	203,5 [0-1005]	180,9 [0-1005]	212,6 [0-946]
- Nadir < 200	246 (55%)	80 (62,5%)	166 (52%)
- Nadir entre 200 et 350	137 (30,7%)	32 (25%)	105 (39,9%)
- Nadir > 350	64 (14,3%)	16 (12,5%)	48 (15,1%)
Délai entre les DXA (en jours)	1254 [352-3493]	1221 [389-3423]	1267 [352-3493]
Stade SIDA	104 (23,3%)	33 (26%)	71 (22,3%)
CD4 > 350/mm ³	328 (73,4%)	93 (72,7%)	235 (73,7%)
- Courbe descendante	12 (2,7%)	3 (2,3%)	9 (2,8%)
- Courbe stable	267 (59,7%)	69 (53,9%)	198 (62,1%)
- Courbe ascendante	49 (11%)	21 (16,4%)	28 (8,8%)
CD4 < 350/mm ³	119 (26,6%)	35 (27,3%)	84 (26,3%)
- Courbe descendante	8 (1,8%)	4 (3,1%)	4 (1,3%)
- Courbe stable	47 (10,5%)	11 (8,6%)	36 (11,3%)
- Courbe ascendante	64 (14,3%)	20 (15,6%)	44 (13,8%)
CV indétectable	336 (75,2%)	84 (65,6%)	252 (79%)
1 seule ligne entre les 2 DXA	215 (48,1%)	49 (38,3%)	106 (52,1%)
Exposition au Ténofovir	284 (63,5%)	86 (67,2%)	198 (62,1%)
Exposition aux Inhibiteurs de protéases	257 (57,5%)	75 (58,6%)	182 (57,1%)
Exposition à l’Efavirenz	129 (28,9%)	36 (28,1%)	93 (29,2%)
Comorbidités	130 (29,1%)	37 (28,9%)	93 (29,2%)
Tabac	149 (33,3%)	38 (29,7%)	111 (34,8%)
Alcool > 50 g/jour	19 (4,25%)	5 (3,9%)	14 (4,4%)
BPC perturbé	10 (2,2%)	2 (1,6%)	8 (2,5%)
Vitamine D < 10ng/ml	36 (8,1%)	8 (6,3%)	28 (8,8%)
Cytolyse hépatique > 3N	12 (2,7%)	1 (0,8%)	11 (3,5%)

Tableau 1: Description de la population

Les données sont des moyennes (avec les valeurs extrêmes), ou des effectifs (avec le pourcentage).

BPC : bilan phospho-calcique, 3N : 3 fois la normale.

2. Composition corporelle

La densité osseuse du corps entier (DOCE) était en moyenne de 1.164 g/cm² au DXA1, contre 1.155 g/cm² au DXA 2. La différence moyenne de DOCE entre les deux DXA était de -0.01 g/cm², variant de -0.12 à +0.08.

La densité osseuse de L2-L4 (DOL) était en moyenne de 1.133 g/cm² au DXA1, contre 1.128 g/cm² au DXA 2. La différence moyenne de DOL entre les deux DXA était de -0.005 g/cm², variant de -0.23 à +0.16.

La masse grasse du corps entier (MGCE) était en moyenne de 14.7 kg au DXA 1, contre 15.8 kg au DXA 2. La différence moyenne de MGCE entre les deux DXA était de +1 kg, variant de -18 kg à +15.3 kg.

La masse grasse du tronc (MGTC) était en moyenne de 8.1 kg au DXA 1, contre 8.8 kg au DXA 2. La différence moyenne de MGTC entre les deux DXA était de +0.8 kg, variant entre -10.7 kg et +10.5 kg.

La masse grasse des membres inférieurs (MGMI) était en moyenne de 4.3 kg au DXA 1, contre 4.6 kg au DXA 2. La différence moyenne de MGMI entre les deux DXA était de +0.2 kg, variant entre -6 kg et +5.2 kg.

La masse maigre totale (MMT) était en moyenne de 50.1 kg au DXA 1, contre 50.4 kg au DXA 2. La différence moyenne de MMT entre les deux DXA était de +0.4 kg, variant entre -6.9 kg et +9.2 kg.

Le Fat Mass Ratio (FMR) était en moyenne de 1.39 au DXA 1, contre 1.42 au DXA 2. La différence moyenne de FMR entre les deux DXA était de +0.02, variant entre -0.8 et +1.5.

Les valeurs de chaque DXA sont reprises dans le *Tableau 2 en annexe*.

Population totale	Effectif	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
Diff DOCE	446	-0,009	0,027	-0,007	-0,118	0,077
Diff DOL	425	-0,005	0,054	-0,005	-0,226	0,162
Diff MGCE	446	1074	3385	770	-18014	15332
Diff MGTC	446	757	1951	581	-10736	10488
Diff MGMI	446	248	1131	159	-5977	5169
Diff PMGCE	446	1,11	3,83	0,8	-14	17,3
Diff PMGTC	446	1,39	4,24	1,2	-14,4	18,1
Diff PMGMI	446	0,87	3,79	0,67	-17,9	19,2
Diff MMT	446	368,36	2200	286	-6889	9209
Diff FMR	446	0,021	0,21	0,01	-0,79	1,49

Tableau 2: Evolution composition corporelle (population totale)

Différences de densités osseuses en g/cm², différences de masses grasses ou maigres en g. Diff : différence.

Chez les femmes, la DOCE moyenne était de 1.145 g/cm² au DXA 1, de 1.128 g/cm² au DXA2, avec une perte moyenne de -0.02 g/cm² entre les deux DXA.

La DOL moyenne était de 1.154 g/cm² au DXA1 (T-score d'environ -0.5), de 1.139 g/cm² au DXA 2, avec une perte moyenne de -0.02 g/cm² entre les deux DXA.

Femmes	Effectif	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
Diff DOCE	127	-0,016	0,033	-0,013	-0,118	0,058
Diff DOL	123	-0,023	0,058	-0,021	-0,201	0,121
Diff MGCE	127	1105	3397	737	-9267	11925
Diff MGTC	127	718	1791	331	-4211	6255
Diff MGMI	127	344	1261	287	-3595	4987
Diff PMGCE	127	1,24	4,41	0,4	-13,2	17,3
Diff PMGTC	127	1,49	4,81	0,5	-13,4	18,1
Diff PMGMI	127	1,28	4,42	1	-12,8	19,2
Diff MMT	127	-18	1820	295	-6889	4331

Tableau 3: Evolution composition corporelle (femmes)

Différences de densités osseuses en g/cm², différences de masses grasses ou maigres en g. Diff : différence.

Chez les hommes, la DOCE moyenne était de 1.172 g/cm² au DXA 1, de 1.165g/cm² au DXA 2, avec une perte moyenne de -0.006 g/cm² entre les deux DXA.

La DOL moyenne était de 1.124 g/cm² au DXA 1 (T-score environ -0.9), de 1.124 g/cm² au DXA 2, avec un gain moyen de 0.003 g/cm² entre les deux DXA.

Hommes	Effectif	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
Diff DOCE	319	-0,006	0,024	-0,006	-0,085	0,077
Diff DOL	302	0,003	0,05	0,002	-0,226	0,162
Diff MGCE	319	1062	3385	793	-18014	15332
Diff MGTC	319	773	2014	640	-10736	10488
Diff MGMI	319	210	1074	89	-5977	5169
Diff PMGCE	319	1,05	3,58	1	-14	17,1
Diff PMGTC	319	1,35	4	1,3	-14,4	17,5
Diff PMGMI	319	0,71	3,5	0,4	-17,9	17,4
Diff MMT	319	522	2319	267	-6856	9209

Tableau 4: Evolution composition corporelle (hommes)

Différences de densités osseuses en g/cm², différences de masses grasses ou maigres en g. Diff : différence.

a. Densité osseuse du corps entier

La perte moyenne de DOCE était de -0.01 g/cm² entre les deux DXA. Elle était plus importante chez les femmes que chez les hommes (-0.017g/cm² vs -0.006g/cm², p=0.003).

L'analyse bivariée (*Annexe 4*) n'a montré aucun lien significatif entre les caractéristiques de l'infection par le VIH, les comorbidités, le fait d'avoir une lipodystrophie, et la perte de DOCE.

	Diff DOCE	P
Variables continues:		
DOCE au DXA 1	-0,037	0,0239
Nadir CD4	-0,00003	0,0012
Age	-0,0004	0,0101
Délai entre les DXA	-0,000007	0,0032
MMT au DXA 1	0,0000004	0,0749
MGCE au DXA 1	0,0000004	0,0411
Sexe:		
Femmes	-0,017	0,1307
Hommes	-0,009	
Courbe CD4:		
- descendante	-0,017	0,6536
- stable	-0,009	0,1072
- ascendante	-0,014	
Charge virale:		
- indétectable	-0,013	0,8085
- détectable	-0,013	
Nb de lignes entre les DXA:		
- une seule ligne	-0,01	0,0973
- plusieurs lignes	-0,016	
Exposition médicamenteuse:		
- Ténofovir	-0,015	0,1091
- Pas de Ténofovir	-0,01	
- IP	-0,014	0,5367
- Pas d'IP	-0,012	

Tableau 5: Analyse multivarivée, facteurs influençant l'évolution de DOCE

Diff DOCE : différence de DOCE en g/cm²

L'analyse multivarivée, avec ajustement sur le sexe, l'âge, le délai séparant les deux DXA, le nadir des CD4, les courbes des CD4, la charge virale, la présence d'une ou plusieurs lignes de traitement, l'exposition au Ténofovir et l'exposition aux inhibiteurs de protéase, a montré que :

- La courbe des CD4, la charge virale, le nombre de lignes de traitement entre les deux DXA, et les différentes expositions médicamenteuses n'avaient pas de lien statistiquement significatif avec la perte de DOCE.

- Plus l'âge, le nadir de CD4, le délai séparant les deux DXA, et la DOCE au DXA 1 étaient élevés, plus la perte de DOCE était importante, avec un lien significatif. 100 points de nadir supplémentaires étaient associés à une perte de 0.003g/cm² de DOCE.
- Plus la MGCE au DXA 1 était élevée, plus le gain de DOCE entre les deux DXA était important.

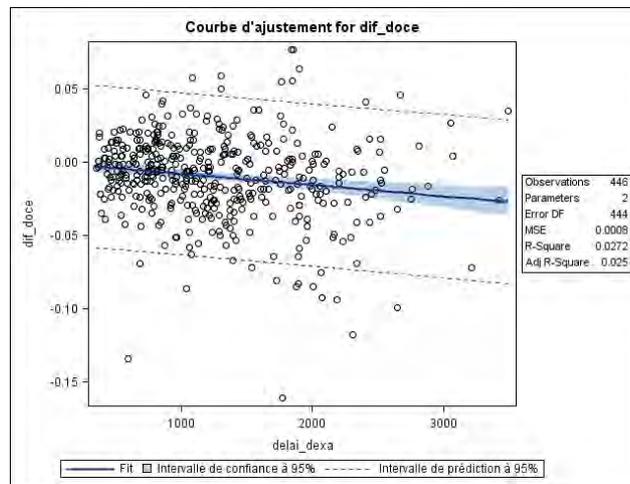


Figure 4: Evolution de la DOCE selon le délai séparant les deux DXA (analyse bivariée)

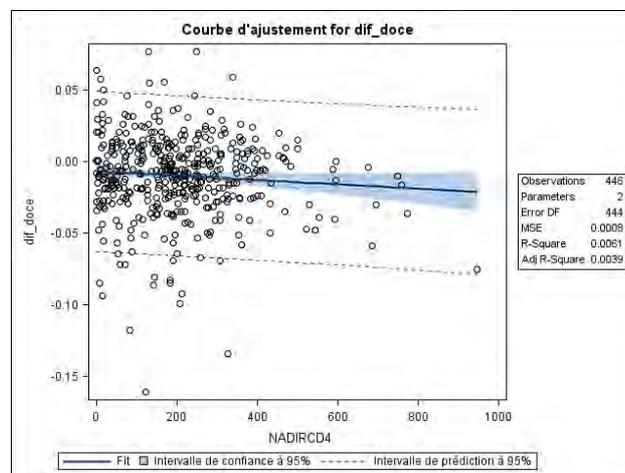


Figure 5: Evolution de la DOCE selon le nadir des CD4 (analyse bivariée)

b. Densité osseuse de L2-L4

La perte moyenne de DOL entre les 2 DXA était de -0.005 g/cm^2 , variant de -0.226 à $+0.162$. La perte était plus importante chez les femmes que chez les hommes (-0.023 g/cm^2 vs $+0.003 \text{ g/cm}^2$, $p = 0.0063$).

D'après l'analyse bivariée (Annexe 5), les différentes caractéristiques de l'infection par le VIH, et les expositions respectives au Ténofovir, aux inhibiteurs de protéase ou à l'Efavirenz n'avaient pas d'influence statistiquement significative sur la perte de DOL.

	Diff DOL	P
Variables continues:		
Age	0,00009	0,8159
Délai entre les DXA	-0,000003	0,6022
DOL au DXA 1	-0,053	0,0081
MMT au DXA 1	0,000001	0,015
Sexe:		
- Femmes	0,019	0,9657
- Hommes	0,019	
Bilan phospho-calcique:		
- perturbé	0,029	0,3814
- normal	0,01	
Vitamine D < 10 ng/ml:		
- oui	0,026	0,248
- non	0,013	
Nb de lignes entre les DXA:		
- une seule ligne	0,021	0,6302
- plusieurs lignes	0,018	
Exposition médicamenteuse:		
- Ténofovir	0,016	0,2824
- Pas de Ténofovir	0,023	
- IP	0,015	0,1692
- Pas d'IP	0,024	
Sous-classes comorbidités:		
- hépatites	0,034	0,0103
- autres	0,016	0,3324
- non	0,008	

Tableau 6: Analyse multivarivée, facteurs influençant l'évolution de DOL

Diff DOL : différence de DOL en g/cm^2

Une analyse multivariée a été réalisée, avec ajustement sur l'âge, le sexe, les comorbidités, la présence d'une ou plusieurs lignes de traitement entre les DXA, l'exposition au Ténofovir et l'exposition aux inhibiteurs de protéase.

En analyse bivariée, les patients qui présentaient une ou plusieurs comorbidités avaient un gain de DOL de 0.007g/cm^2 , alors que ceux qui n'avaient pas de comorbidités avaient une perte de DOL de -0.009g/cm^2 ($p = 0.022$). Après création de deux variables à partir de la variable « comorbidités », respectivement « hépatites virales » et « autres comorbidités », l'analyse multivariée a lié le gain de DOL à la variable « hépatites ».

Plus la DOL était élevée au DXA 1, plus la perte de DOL entre les deux DXA était importante ($p=0.0081$). Plus la MMT était élevée au DXA 1, plus le gain de DOL entre les deux DXA était important ($p=0.015$).

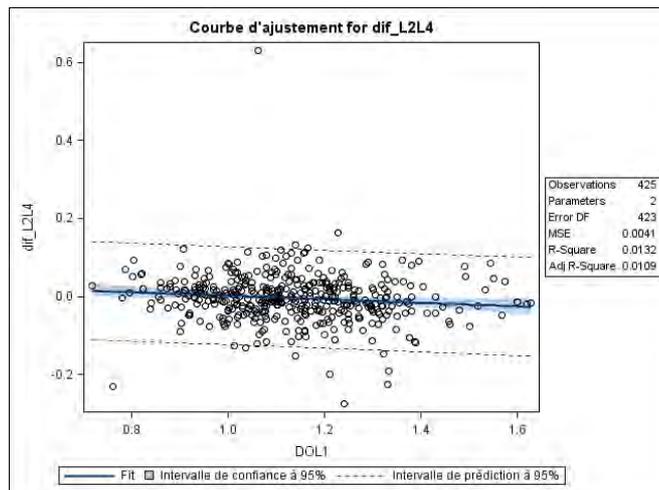


Figure 6: Evolution de la DOL selon la DOL au DXA 1 (analyse bivariée)

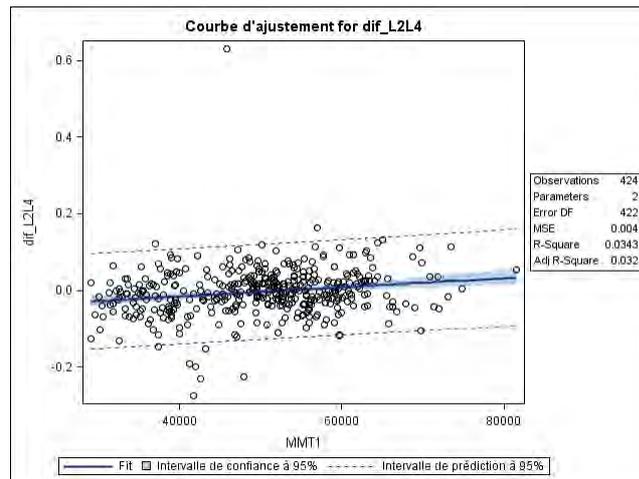


Figure 7: Evolution de la DOL selon la MMT au DXA 1 (analyse bivariée)

c. Variation « clinique » de densité osseuse

La « perte clinique » et le « gain clinique » de densité osseuse étaient définis par une variation respectivement inférieure à -0.04g/cm^2 et supérieure à $+0.04\text{g/cm}^2$.

86% des patients n'ont pas eu de variation de DOCE pendant la période de suivi. 11% des patients ont eu une perte de DOCE et 3% un gain de DOCE.

59.5% des patients n'ont pas eu de variation de DOL. 22.5% ont eu une perte de DOL et 18% un gain de DOL. (Tableaux 7 et 8 en annexe).

La perte clinique de DOCE était plus fréquente chez les femmes (19%) que chez les hommes (8.5%) ($p=0.0034$). La perte de DOL était également plus fréquente chez les femmes (37%) que chez les hommes (17%) ($p<0.0001$).

La perte de DOCE était de fréquence similaire chez les patients avec et sans comorbidités (8.5% vs 12.3%, $p=0.2245$).

Le gain clinique de DOL concernait les patients souffrant de comorbidités, et essentiellement ceux ayant présenté une « hépatite active » pendant la période de suivi.

Nous avons comparé les patients ayant eu une perte de DOL (96 patients), à ceux n'ayant pas eu de perte (329 patients). Il n'y avait pas de différence d'âge entre les deux groupes, 45.7 ans contre 44.9 ans.

La perte clinique de DOL était plus souvent constatée chez les femmes : 37% (46/123) contre 17% des hommes (50/302).

La DOL initiale des perdantes était de 1.16 g/cm² (T-score = -0.2), contre 1.15 g/cm² chez celles n'ayant pas perdu de DOL (T-score = -0.3).

La DOL initiale des perdants était de 1.17g/cm² (T-score = -0.4) contre 1.11g/cm² chez ceux n'ayant pas perdu de DOL (T-score = -0.8).

Aucun lien entre la perte clinique de DOL et le T-score n'a été objectivé dans les deux sexes.

Les perdants ont « gagné » plus de masse grasse, (1.3 kg vs 1 kg, NS) et corrigé en partie leur FMR (Gain préférentiel de MGMI, p<0.05). Le gain de masse maigre était identique (+203 g vs +445 g)

Si la perte de DOL était moins fréquente chez les patients ayant des CD4 supérieurs à 350/mm³, aucun lien n'a été objectivé entre la perte de DOL et le nadir, ou la courbe de CD4.

La durée de seropositivité était comparable dans les deux groupes : 12.68 ans contre 12.67 ans.

La période d'observation des perdants a été plus longue de six mois.

Nous n'avons pas trouvé de lien entre la « perte clinique » de DOL et les consommations d'alcool ou de tabac, la présence d'une comorbidité (21.9% vs 22.8%), l'existence d'une lipodystrophie (23.5% vs 21.9%), des anomalies du BPC, une carence en vitamine D, et le constat d'une cytolysé hépatique.

Nous n'avons pas établi de lien entre la perte de DOL et la prescription d'inhibiteurs de protéase, et d'Efavirenz.

Le pourcentage de patients ayant une perte clinique de DOL a varié de manière significative selon le régime thérapeutique : les patients ayant eu une ligne de traitement, sans Ténofovir avaient le moins souvent une perte de DOL clinique (13%), contre 22% pour ceux avec une ligne contenant du Ténofovir, 32% pour ceux avec plusieurs lignes sans Ténofovir, et 25% pour ceux avec plusieurs lignes contenant du Ténofovir.

d. Masse grasse du corps entier

Le gain moyen de masse grasse du corps entier (MGCE) entre les deux DXA était de +1 kg, variant de -18 kg, à + 15.3 kg, gain similaire chez les femmes et les hommes.

En analyse bivariée (*Annexe 7*), la variation de MGCE n'était pas influencée par les comorbidités, une charge virale indétectable, le nombre de lignes entre les deux DXA, et les expositions respectives au Ténofovir, aux inhibiteurs de protéase, et à l'Efavirenz.

	Diff MGCE	P
Variables continues:		
MGCE au DXA 1	-0,04	0,0617
Age	-29	0,1093
Délai DXA	0,5	0,0604
Nadir CD4:		
< 200 /mm ³	-230	0,1934
200 à 350 /mm ³	459	0,01
> 350 /mm ³	-861	
Courbe CD4:		
- descendante	-1586	0,0147
- stable	558	0,6651
- ascendante	395	
Cytolyse hépatique:		
> 3N	-847	0,194
< 3N	426	
Exposition médicamenteuse:		
- Ténofovir	-403	0,2413
- Pas de ténofovir	-17	

Tableau 7: Analyse multivarivée, facteurs influençant l'évolution de la MGCE

Diff MGCE : différence de MGCE en g

En analyse multivariée, avec ajustement sur l'âge, la MGCE au DXA 1, l'évolution des CD4, et l'exposition au Ténofovir, les patients ayant une courbe de CD4 descendante étaient associés à une perte de MGCE plus importante que les autres patients ($p=0.0147$). Le fait d'avoir un nadir situé entre 200 et 350 CD4/mm³ était associé à un gain de MGCE significativement plus important, que d'avoir un nadir > 350 CD4/mm³ ($p=0.01$).

e. Masse grasse du tronc

Le gain moyen de masse grasse du tronc (MGTC) était de +0.8 kg, variant de -10.7 kg à +10.5 kg ; gain similaire chez les femmes et les hommes.

En analyse bivariée (*Annexe 7*), la variation de MGTC n'était pas influencée par les comorbidités, une lipodystrophie, une charge virale indétectable, l'évolution des CD4, les expositions médicamenteuses, le stade SIDA, le délai de séropositivité.

	Diff MGTC	P
Variables continues:		
MGTC au DXA 1	-0,008	0,7372
Age	-11	0,2781
Délai DXA	0,3	0,0273
Nadir CD4:		
< 200 /mm ³	543	0,0999
200 à 350 /mm ³	878	0,0073
> 350 /mm ³	81	
Courbe CD4:		
- descendante	-89	0,0996
- stable	908	0,302
- ascendante	683	
Exposition médicamenteuse:		
- Ténofovir	293	0,0317
- Pas de ténofovir	708	
- Efavirenz	672	0,0933
- Pas d'efavirenz	329	

Tableau 8: Analyse multivariée, facteurs influençant l'évolution de la MGTC

Diff MGTC : différence de MGTC en g

En analyse multivariée, avec ajustement sur le nadir des CD4, la courbe des CD4, l'âge, l'exposition au Ténofovir, et l'exposition à l'Efavirenz, le groupe ayant un nadir de CD4 compris entre 200 et 350/mm³ avait un gain de MGTC plus important que le groupe ayant un nadir supérieur à 350/mm³ (p=0.0073). Le groupe de patients exposés au Ténofovir avait un gain de MGTC significativement moins important que le groupe n'ayant pas été exposé au Ténofovir (p=0.0317).

f. Masse grasse des membres inférieurs

Le gain moyen de masse grasse des membres inférieurs (MGMI) était de +0.4 kg, variant entre -6 kg et +5.2 kg ; gain similaire chez les hommes et les femmes.

En analyse bivariée (*Annexe 7*), la variation de MGMI n'était pas influencée par les comorbidités, une lipodystrophie, une charge virale indétectable, l'évolution des CD4, le nombre de lignes entre les deux DXA, les différentes expositions médicamenteuses, le stade SIDA, le délai de séropositivité.

En analyse multivariée, avec ajustement sur le nadir des CD4, l'évolution des CD4, l'exposition au Ténofovir, l'exposition à l'Efavirenz, l'âge, et la présence de comorbidités, seul le nadir influençait de manière significative l'évolution de la MGMI : le groupe ayant un nadir de CD4 compris entre 200 et 350/mm³ avait un gain de MGMI plus important que le groupe ayant un nadir supérieur à 350/mm³ (p=0.0051).

	Diff MGMI	P
Variables continues:		
MGMI au DXA 1	-0,01	0,3743
Age	-11	0,0866
Délai DXA	0,2	0,0795
Nadir CD4:		
< 200 /mm ³	-151	0,1789
200 à 350 /mm ³	111	0,0051
> 350 /mm ³	-371	
Courbe CD4:		
- descendante	-484	0,0558
- stable	32	0,953
- ascendante	40	
Exposition médicamenteuse:		
- Ténofovir	-212	0,18
- Pas de ténofovir	-62	
- Efavirenz	-40	0,1019
- Pas d'efavirenz	-234	
Cytolyse hépatique:		
> 3N	-399	0,1116
< 3N	125	
Comorbidités:		
- oui	-172	0,5586
- non	-101	

Tableau 9: Analyse multivarivée, facteurs influençant l'évolution de la MGMI

Diff MGMI : différence de MGMI en g

g. Masse maigre totale

Le gain moyen de masse maigre totale (MMT) était de +0.4 kg, variant de -6.9 kg et +9.2 kg, et concernait essentiellement la population masculine (0.5 kg contre 18 g pour les femmes, p=0.009).

En analyse bivariée (*Annexe 7*), la variation de MMT n'était pas influencée par une lipodystrophie, ou par les différentes caractéristiques de l'infection par le VIH.

	Diff MMT	P
Variables continues:		
MMT au DXA 1	-0,03	0,0402
Age	-14	0,2571
Délai DXA	0,09	0,6045
Sexe:		
- femmes	-1028	0,0013
- hommes	141	
Courbe CD4:		
- descendante	-990	0,0536
- stable	-372	0,0935
- ascendante	33	
Exposition médicamenteuse:		
- Ténofovir	-562	0,2682
- Pas de ténofovir	-324	
Alcoolisme:		
> 50 g/j	-814	0,1449
< 50 g/j	-72	
Comorbidités:		
- oui	-700	0,0284
- non	-186	

Tableau 10: Analyse multivarivée, facteurs influençant l'évolution de la MMT

Diff MGMI : différence de MGMI en g

En analyse multivarivée, en ajustant sur l'âge, le sexe, l'évolution des CD4, l'exposition au Ténofovir, les comorbidités, et la MMT au DXA 1, le fait d'avoir des comorbidités était associé à une perte de MMT plus importante ($p=0.0284$).

h. Index de répartition de masse grasse (Fat Mass Ratio, FMR)

En moyenne, l'index de répartition de masse grasse (FMR) augmentait de 0.02 points entre les deux DXA, variant entre -0.8 points et + 1.5 points.

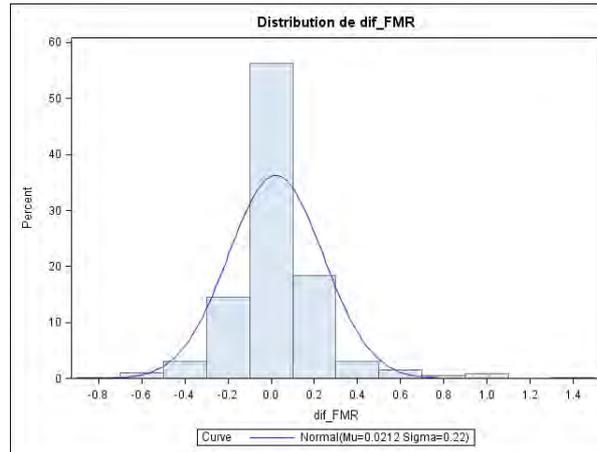


Figure 8: Distribution de l'évolution du FMR

Chez les femmes, le FMR diminuait en moyenne de 0.002 points, et chez les hommes, il augmentait de 0.031 points ($p=0.0659$).

Parmi les 202 patients dont le FMR diminuait, l'évolution était en moyenne de -0.13 points. Parmi les 244 patients dont le FMR augmentait, l'évolution était en moyenne de +0.15 points.

En analyse bivariée (*Annexe 8*), la variation du FMR entre les deux DXA n'était pas influencée par les comorbidités, une charge virale indétectable, le nadir, le stade SIDA, le délai de séropositivité, le nombre de lignes entre les DXA, les différentes expositions médicamenteuses.

	Diff FMR	P
Variables continues:		
Age	-0,0004	0,7341
Délai DXA	0,000007	0,6839
FMR au DXA 1	-0,007	0,7919
DOCE au DXA 1	-0,067	0,5796
MGCE au DXA 1	-0,000004	0,0159
Sexe:		
- femmes	0,075	0,369
- hommes	0,1	
CD4		
> 350/mm ³	0,056	0,007
< 350/mm ³	0,119	
Alcoolisme		
> 50g/j	0,146	0,0204
< 50 g/j	0,029	
Lipodystrophie:		
- oui	0,056	0,0352
- non	0,119	
Comorbidités:		
- oui	0,104	0,16
- non	0,071	

Tableau 11: Analyse multivarivée, facteurs influençant l'évolution du FMR

En analyse multivarivée, avec ajustement sur l'âge, le sexe, l'évolution des CD4, la lipodystrophie et les comorbidités, les patients qui avaient une courbe de CD4 inférieure à 350/mm³ étaient associés à une augmentation du FMR plus importante que ceux qui avaient une courbe de CD4 supérieure à 350/mm³ (0.119 vs 0.056, p=0.007). Les patients qui avaient une lipodystrophie au DXA 1 avaient un gain de FMR moins important que ceux qui n'avaient pas de lipodystrophie (0.056 vs 0.119, p=0.0352). Les comorbidités n'avaient pas d'influence sur l'évolution du FMR (p=0.16).

i. T-score L2-L4

Au DXA 1, 60% des patients (258) avaient un T-score L2-L4 qualifié de « normal ». 33% des patients (141) répondaient à « notre » définition de l'ostéopénie, et 7% des patients (32) à celle de l'ostéoporose.

Il y avait d'avantage d'ostéopénie et d'ostéoporose chez les hommes (respectivement 36 % vs 26% et 9% vs 3%, $p=0.0059$). *Tableau 13 en annexe.*

j. Lipodystrophie

Au DXA 1, les patients ont été classés dans le groupe des patients lipodystrophiques si le FMR était supérieur à 1.0 pour les femmes, et à 1.5 pour les hommes, ou dans le groupe des patients non lipodystrophiques.

Au DXA 1, 44% des patients (196) étaient lipodystrophiques, 39% des femmes et 46% des hommes ($p=0.2192$). *Tableau 14 en annexe.*

Les densités osseuses du corps entier et du rachis lombaire étaient égales aux deux DXA, dans les deux groupes.

La masse grasse du corps entier et la masse grasse des membres inférieurs étaient plus faibles aux deux DXA dans le groupe des patients lipodystrophiques ($p<0.0001$).

La masse maigre totale était plus élevée aux deux DXA dans le groupe des patients lipodystrophiques ($p=0.003$ au DXA 1 et $p=0.0052$ au DXA 2).

Sur les 196 patients lipodystrophiques au DXA 1, 173 (87%) l'étaient encore au DXA 2.

Sur les 250 patients non lipodystrophiques au DXA 1, 25 (10%) l'étaient devenus au DXA 2 ($p<0.0001$).

k. Exposition au Ténofovir

Parmi les 215 patients n'ayant eu qu'une seule ligne de traitement au cours du suivi, 112 patients ont reçu du Ténofovir, contre 103 patients qui n'en ont pas reçu. L'évolution moyenne de la DOCE était similaire dans les deux groupes (-0.007 et -0.002, $p=0.1661$). Les patients avec Ténofovir ont perdu -0.007g/cm^2 de DOL en moyenne, alors que ceux sans Ténofovir ont gagné 0.009g/cm^2 ($p=0.0143$). *Tableau 15 en annexe.*

L'évolution des tissus mous, MGCE, MGTC, MGMI, et MMT étaient du même ordre de grandeur pour les deux groupes.

Le FMR moyen a diminué chez les patients sous Ténofovir de 0.02 points, alors que le FMR moyen des patients sans Ténofovir a augmenté de 0.04 points ($p=0.0356$).

Parmi les 232 patients ayant eu plusieurs lignes de traitement au cours du suivi, 172 ont reçu du Ténofovir, 60 n'en ont pas reçu. La perte de DOCE était plus importante chez les patients ayant reçu plusieurs lignes de traitement que chez ceux n'ayant reçu qu'une ligne, qu'ils aient pris ou non du Ténofovir ($p=0.0026$).

Le groupe ayant eu une ligne de traitement sans Ténofovir a gagné 0.009g/cm^2 de DOL, alors que les trois autres groupes ont perdu de 0.008 à 0.009g/cm^2 ($p=0.117$).

	Pls lignes, sans téno (n=60)	Pls lignes, dont téno (n=172)	1 seule ligne, sans téno (n=102)	1 seule ligne, dont téno (n=112)	P
Diff DOCE	-0,013	-0,015	-0,002	-0,007	0,0026
Diff DOL	-0,008	-0,009	0,009	-0,008	0,117
Diff MGCE	1195	798	1504	1042	0,4118
Diff MGTC	812	615	1118	618	0,1706
Diff MGMI	351	129	345	288	0,3496
Diff PMGCE	1,31	0,95	1,37	0,99	0,7951
Diff PMGTC	1,79	1,24	1,78	1,05	0,5039
Diff PMGMI	1,17	0,67	0,9	1	0,8022
Diff MMT	437	311	590	216	0,627
Diff FMR	0,01	0,04	0,04	-0,02	0,1681

Tableau 12: Evolution de la composition corporelle selon le nombre de lignes et l'exposition au Ténofovir
Différences de densités osseuses en g/cm^2 , différences de masses grasses ou maigres en g. Diff : différence.

V. DISCUSSION

1. Résultats principaux

Notre population composée de 447 patients, dont 128 femmes et 319 hommes, infectés par le VIH depuis plus de 12 ans, et traités depuis plusieurs années pour la plupart, a été surveillée sous traitement continu pendant plus de trois ans.

73% des patients avaient une courbe de CD4 au-dessus de $350/\text{mm}^3$, et 75% avaient une charge virale indétectable entre les deux DXA.

Le niveau initial de la densité osseuse des hommes semble plus bas que celui de la population générale (T-score DOCE= -0.6 ; T-score DOL= -0.9), alors que celui de notre population féminine semble plus élevé (T-score DOCE= +0.8 ; T-score DOL= -0.4). Ce constat a déjà été fait chez les hommes de notre cohorte (22). Chez les femmes, une proportion élevée originaire d'Afrique centrale pourrait être une explication à ce résultat. La saisie irrégulière de cette donnée ethnique ne nous permet que d'émettre cette hypothèse (23).

A partir de l'ensemble de cette population, nous avons distingué outre les hommes des femmes, les patients avec comorbidités de ceux n'en ayant pas, les patients avec lipodystrophie de ceux sans lipodystrophie, les groupes ayant reçu du Ténofovir des groupes sans Ténofovir, et nous avons étudié l'influence des facteurs spécifiques et aspécifiques de la maladie virale sur l'évolution de leur composition corporelle.

Si notre population n'est pas représentative de l'ensemble de la population vivant avec le VIH, elle est représentative d'une population infectée par le VIH à distance de la contamination, à distance de l'initiation du traitement, et dont l'équilibre immunologique sous traitement continu est correct, témoignant de la maîtrise de la maladie virale.

La recherche des comorbidités contemporaines de la période de suivi nous a permis d'évaluer leur poids dans l'évolution de la composition corporelle, comorbidités rarement citées dans la littérature.

La perte moyenne de DOCE pour l'ensemble de nos patients a été de 0.01 g/cm^2 , soit environ 1% sur trois ans. Ce résultat très rassurant doit être confronté au fait que 11% des patients ont eu une perte « clinique » de la DOCE, et 23% une perte de la DOL (inférieures à -0.04 g/cm^2).

Les facteurs spécifiques de l'infection par le VIH (délai de séropositivité, stade SIDA, évolution des CD4, charge virale, régimes thérapeutiques) n'influençaient pas l'évolution de la densité osseuse (DOCE et DOL).

Le gain de masse grasse du corps entier, du tronc et des membres inférieurs, a concerné les deux sexes. Il était d'environ un kg pour le corps entier sur les trois ans. Il était d'autant plus important que le nadir des CD4 était bas.

Le gain de masse maigre n'a été objectivé que chez les hommes et a été de l'ordre de 0.5kg.

87% des patients classés lipodystrophiques au DXA 1 le sont restés au DXA 2. Seuls 10% des patients non lipodystrophiques au DXA 1, le sont devenus au DXA 2.

2. Discussion de la méthodologie

Notre population a été sélectionnée à partir des patients infectés par le VIH ayant réalisé plusieurs DXA. On pourrait supposer qu'il y a un biais de sélection, les patients pour lesquels une DXA est prescrite, sont classiquement ceux pour lesquels on suspecte une pathologie osseuse déminéralisante, ou sont ceux ayant des facteurs de risque de fracture. Cependant, ce ne fut pas les conditions les plus fréquentes de prescriptions.

Les raisons initiales des prescriptions d'ostéodensitométrie, ont été la surveillance de la lipodystrophie, puis l'extension de cette prescription à de très nombreux patients. Aujourd'hui, les centres de Cahors et de Toulouse ont prescrits cet examen à un peu plus de 2000 patients, pour une cohorte dans ces mêmes centres d'environ 3150 patients infectés par le VIH. Nous pouvons penser que la population étudiée est très proche de l'ensemble de cette cohorte, à la réserve des critères d'inclusion et d'exclusion que nous avons fixés pour notre travail.

La fiabilité de nos mesures est bonne. Les deux examens retenus ont été réalisés sur la même machine, avec la même équipe de techniciens, et le même interprète. Afin d'éviter un biais de mesure lié au changement de machine, nous n'avons pas inclus les patients ayant eu des DXA sur deux machines différentes. Il aurait alors fallu appliquer un facteur de correction (9), et ce calcul aurait augmenté le coefficient de variation.

Les données cliniques et biologiques ont été recueillies à partir du logiciel Nadis. Ce logiciel est utilisé à Toulouse et Cahors pour le suivi des patients infectés par le VIH. Il est intuitif, et quotidiennement exploité par les médecins à la consultation. Certaines données peuvent manquer. Nous nous sommes rendu compte que la partie « antécédents » n'était pas toujours bien renseignée. Pour minimiser ce biais d'information, pour chaque patient, nous avons recherché des antécédents dans l'onglet qui leur est destiné, mais également dans toutes les conclusions des consultations, et, de manière indirecte, à partir de l'onglet « prescriptions médicamenteuses ». Malgré les

précautions prises, il existe certainement un biais d'information, car même si le logiciel Nadis permet un recueil de données prospectif, la collecte des données reste rétrospective.

De même, les informations concernant la consommation d'alcool et de tabac sont mal renseignées. Si la lecture des conclusions sur toute la période de suivi a permis de compléter certaines informations manquantes, il paraît évident que certains patients sont faussement considérés comme non-fumeur et non consommateur d'alcool. La collecte rétrospective des données entraîne inexorablement un biais de classement.

Concernant l'évaluation du taux de vitamine D, celui-ci n'a pas toujours été renseigné. Cependant, l'équipe Toulousaine a été largement prescriptrice de supplémentation en vitamine D, et l'on peut considérer que les carences profondes non signalées doivent être rares.

Nous avons étudié des patients traités depuis plus d'un an au moment de la première DXA, afin de se placer à distance de l'induction thérapeutique, période de reconstitution immunitaire qui entraîne une augmentation de la résorption osseuse, montrée dans de nombreuses études.

De plus, nous avons voulu évaluer des patients traités de façon continue. Le logiciel Nadis permet de retrouver l'histoire thérapeutique. Les interruptions prolongées de traitement sont notées. Par contre, les problèmes d'observance et les interruptions courtes, ne sont retrouvés que s'ils sont mentionnés par le médecin dans ses conclusions, et donc dites au médecin par le patient. Il est possible que parmi les patients analysés, certains n'aient pas pris réellement leur traitement de façon continue ; cela constitue un biais de déclaration, responsable dans notre étude d'un autre biais de sélection.

Nous avons essayé de recueillir les données permettant de décrire au mieux la population.

Concernant les hépatites, nous avons décidé de ne saisir que celles « actives » durant la période de suivi, correspondant à celles ayant un impact sur l'os. Pour l'hépatite C, nous avons noté celles actives et celles guéries pendant la période de suivi, car la période de traitement d'une hépatite C représente également une agression immunologique et métabolique, même si le type d'agression est différent.

Nous n'avons pas d'information précise concernant la ménopause, cette information étant mal renseignée. Il s'agit d'une information importante, mais son recueil a été trop hétérogène, et les conclusions auraient été sans valeur.

Concernant la consommation d'alcool, nous avons choisi de ne sélectionner que les patients consommant plus de 50g par jour, ce qui correspond à une consommation élevée. Le seuil de 30g classiquement retenu pour les hommes ne pouvait pas être choisi, car dans Nadis, les seuils sont de 20 et 50g par jour. Afin de ne pas sélectionner des patients par excès, nous avons choisi le seuil de 50g, en sachant que la consommation d'alcool serait sous-évaluée.

Nous avons recueilli les cytolyses hépatiques modérées, les bilans phospho-calciques perturbés, et les carences profondes en vitamine D. Le recueil de ces informations n'a pas été réalisé dans le but de chercher une association avec l'évolution de la masse osseuse, mais pour expliquer certains résultats anormaux.

Nous avons saisi le niveau du contrôle immuno-virologique pendant la période d'observation. Pour le contrôle virologique, nous avons séparé les patients ayant une charge virale indétectable sur toute la période de suivi, des autres. Pour le contrôle immunologique, nous avons choisi un seuil de 350 CD4/mm³, en qualifiant la courbe des CD4 de stable, ascendante ou descendante. Le croisement de la charge virale et de la courbe des CD4 nous a permis de préciser le contrôle immuno-virologique.

Pour les paramètres de la composition corporelle nous avons choisi d'évaluer la densité osseuse du corps entier et des vertèbres L2-L4. Nous n'avons pas retenu la densité osseuse du col fémoral car notre population est encore jeune et les modifications de la densité fémorale sont le plus souvent tardives, quand les modifications vertébrales sont les plus précoces. Ceci, et la notion d'un coefficient de variation de la densité osseuse lombaire faible chez le sujet jeune, en font un bon marqueur de l'évolution de la masse osseuse.

3. Discussion des résultats

a. La population

Dans un premier temps, nous avons dû exclure 12% des patients, pour pathologies ostéo-articulaires sévères interférant avec l'évolution de la densité minérale osseuse (ostéoporose sous Biphosphonates, fractures, prothèses articulaires des membres inférieurs, ostéonécrose, ostéomalacie, tubulopathie sous Ténofovir...). Cette donnée rappelle leur fréquence relativement élevée chez les patients infectés par le VIH⁶.

Nous avons analysés 447 patients, ce qui est un effectif important en comparaison à la plupart des études longitudinales sur l'os et le VIH de la littérature.

Près d'un tiers de nos patients a présenté des comorbidités pendant la période d'observation. Cette prévalence est du même ordre de grandeur que celle retrouvée dans la littérature, et est plus importante que celle notée dans la population générale (24).

Le sous-groupe « comorbidités » est par définition très hétérogène. Les effets liés à cette variable sont donc à interpréter avec prudence. La création de ce sous-groupe très inhomogène a permis de dégager et d'étudier un sous-groupe homogène, indemne de toute pathologie associée.

b. L'évolution de la composition corporelle

Dans notre population, de 46 ans en moyenne, la perte de DOCE a été de 0.01 g/cm², et de DOL de 0.005 g/cm², sur 3 ans. Cela correspond à une perte d'environ 1% pour la DOCE, et 0.5% pour la DOL.

D'après le COFER (1), dans la population générale, il existe une perte osseuse à partir de 40 ans, d'environ 3% tous les 10 ans. Cette perte osseuse s'accélère pour les femmes à la ménopause. Ainsi, la perte de masse osseuse de notre population est, à âge égal, du même ordre de grandeur que la perte de masse osseuse de la population générale.

Dans la méta-analyse de 2011 (5), en période d'induction thérapeutique, la perte de masse osseuse variait de 2.1 à 3.2% en un an. La perte de masse osseuse était donc nettement plus importante lors de l'initiation du traitement, que dans notre population, à distance de cette période.

Cette apparente stabilité de densité osseuse ne doit pas faire oublier le taux relativement élevé de patients ayant présenté une perte « clinique » de DOL pendant la période d'observation.

Peut-on définir les candidats à la perte ? Nos résultats permettent d'ébaucher un profil des patients les plus exposés à une perte de densité osseuse :

- Etre une femme,
- Avoir un niveau de CD4 inférieur à 350/mm³,
- Etre soumis à plusieurs lignes thérapeutiques.

Le fait majeur de notre travail est peut-être que la maîtrise de l'infection par le VIH, avec un haut niveau de CD4 et un traitement stable, est la garantie d'une stabilité de la densité osseuse.

c. Les différents facteurs influençant l'évolution de la composition corporelle

Nous n'avons pas objectivé d'impact du niveau du contrôle immuno-virologique sur l'évolution des différents paramètres de la composition corporelle.

Notre population était globalement bien contrôlée, avec 75% des patients ayant une charge virale indétectable, et 73% ayant plus de 350 CD4/mm³. Moins de 25% de notre population n'était pas contrôlée à la fois au niveau immunologique et virologique. La puissance de notre étude n'était pas assez importante pour mettre en évidence une association entre la perte de masse osseuse et le contrôle immuno-virologique.

Un lien statistique a été retrouvé entre l'évolution de la densité osseuse et le nadir des CD4, mais sans aucune pertinence clinique (perte de 0.006 g/cm² de densité osseuse pour une différence de nadir de 200 CD4/mm³).

A contrario, nous avons retenu que le nadir des CD4 avait un impact sur la masse grasse : plus le nadir des CD4 était bas, plus les patients gagnaient de la masse grasse.

Ces données semblent en accord avec celles de la littérature ; le traitement antirétroviral freinerait l'effet catabolisant de l'infection par le VIH²¹. Ainsi, le gain de masse grasse serait d'autant plus important que l'effet catabolique a été fort avant l'initiation du traitement (représenté par le nadir).

Nous n'avons pas trouvé de liens statistiques entre le « délai depuis le diagnostic », le « stade SIDA » et les différents paramètres de la composition corporelle.

Nos résultats concernant les effets des différents régimes thérapeutiques sur le tissu osseux méritent d'être nuancés.

Les analyses multivariées des différences de DOCE et de DOL de l'ensemble de la population sur la période de suivi, ne retrouvaient pas d'association avec les expositions médicamenteuses.

La comparaison des évolutions de la DOL des patients n'ayant eu qu'une ligne thérapeutique, objectivait une perte plus importante chez les patients sous Ténofovir que chez les patients n'en ayant pas eu (-0.007 vs + 0.009, $p= 0.0143$). Cela représente une différence d'environ 2% sur 3 ans. Ces résultats sont concordants avec le travail d'Assoumou et al. (25), qui, à distance de l'induction thérapeutique (patients traités depuis plus de 7 ans en moyenne), trouvait que le Ténofovir était un facteur indépendamment associé à une perte de DOL, avec un odds ratio de 2.4 ($p=0.016$).

En comparant l'évolution de la densité osseuse dans quatre sous-groupes (exposition ou non au Ténofovir, croisée avec la prescription d'une ou de plusieurs lignes de traitement), nous avons trouvé que les pertes de DOCE et de DOL étaient plus importantes dans les sous-groupes « plusieurs lignes de traitement ». Une des explications pourrait être que ces patients ont été davantage exposés aux inhibiteurs de protéase (famille de choix dans la trithérapie, souvent utilisée en première ligne, ou privilégiée en cas d'intolérance ou de contre-indication aux INNTI), ou qu'il a été plus difficile pour ces patients d'obtenir un bon équilibre thérapeutique.

Si les effets négatifs sur l'os du Ténofovir et des inhibiteurs de protéase semblent probables, ils sont dans notre étude très modérés.

Nos analyses mettent surtout en relief que pour les patients dont le traitement est stable dans le temps, et en particulier pour ceux ne prenant pas de Ténofovir, la densité osseuse est parfaitement stable.

Au total, l'évolution de la densité osseuse des patients vivant avec le VIH et dont le traitement est stable, avec ou sans inhibiteurs de protéase, et avec ou sans Ténofovir, est du même ordre de grandeur que celle que l'on constate dans la population générale.

La présence de comorbidités pendant la période de suivi était associée à un gain de DOL. Ce gain était essentiellement associé au sous-groupe « hépatites actives ». Ce sous-groupe était celui qui avait l'effectif le plus important, représentant 30% des patients avec comorbidités.

Ce résultat est discordant avec ceux d'autres études, notamment la méta-analyse de O'Neill (26) qui retrouvait une perte de masse osseuse plus importante en cas de co-infection VIH-VHC que lors d'une infection par le VIH seul (OR 1.98 ; IC95% [1.18 ;3.31]), et la méta-analyse de Dong (27) qui retrouvait une prévalence de l'ostéoporose de 22% chez les patients co-infectés VIH/VHC, avec un OR de 1.63 (IC95 % [1.27 ;2.1]) en comparaison aux patients seulement infectés par le VIH. Mais ces deux travaux ne précisait pas si les patients étaient traités ou non contre l'hépatite C. En effet, une étude réalisée sur 30 patients ayant une hépatite C isolée (28) retrouvait une augmentation de la densité minérale osseuse après 48 semaines de traitement par ribavirine et interféron-alpha pégylé. Cet effet favorable du traitement de l'hépatite C sur l'os, principalement utilisé entre 2004 et 2013, pourrait être une part de l'explication de cet effet paradoxal des comorbidités sur la masse osseuse.

Plus de patients du groupe « comorbidités autres que les hépatites », que du groupe « sans comorbidités », ont eu un gain et une perte de densité osseuse.

Ces résultats sont en premier lieu expliqués par le fait que ce sous-groupe est très hétérogène. De plus, seulement 30% des patients avaient une comorbidité, et chaque sous-groupe de comorbidités avait un effectif minime. On ne peut donc pas mesurer l'impact de chaque sous-groupe de comorbidités sur la composition corporelle, la puissance étant trop faible.

44% des patients de notre cohorte présentaient une « lipodystrophie densitométrique » au début de notre suivi. Cette anomalie de répartition des graisses iatrogène, secondaire à l'utilisation des analogues nucléosidiques thymidiniques, est le témoin indirect de l'ancienneté du traitement chez un grand nombre de nos patients.

Entre 2004 et 2013, les cliniciens ont peu à peu abandonné ces molécules.

Si l'anomalie de répartition des graisses a persisté pour 87% d'entre eux (FMR inchangé), un gain de masse grasse harmonieux a pu être noté, comparable au groupe non lipodystrophique, traduction probable d'un arrêt de progression du phénomène iatrogène.

Une lipodystrophie n'est apparue pendant le suivi que chez 10% des patients initialement indemnes, témoin indirect de l'abandon de ces molécules.

Nous n'avons pas objectivé de lien statistique entre l'anomalie de répartition de masse grasse et l'évolution de la densité osseuse.

Les deux groupes lipodystrophiques et non lipodystrophiques ont gagné de la masse grasse et de la masse maigre. Cette progression, au vu de la qualité des résultats immuno-virologiques de notre population, est probablement la traduction d'un bon équilibre thérapeutique.

La durée du suivi, correspondant à l'intervalle de temps entre les deux DXA, était associée à une perte de DOCE significative. Ce résultat ne fait que confirmer l'effet temps et valider notre modèle.

La consommation de tabac, la consommation d'alcool, la présence d'une cytolyse hépatique, un bilan phospho-calcique perturbé, une carence en vitamine D n'avaient pas d'influence sur l'évolution des différents paramètres de la composition corporelle. Chaque groupe avait un effectif faible, fait qui associé à une saisie des données de fiabilité incertaine, ne permet pas de conclure concernant leur influence respective.

4. Propositions

Nous sommes conscients des limites de notre travail. Il aura cependant mis en relief l'intérêt d'une utilisation plus libre de la DXA dans l'évaluation de la santé osseuse de patients jeunes souffrant d'une maladie inflammatoire chronique, comme la maladie rétrovirale. Le rachis lombaire est le site le plus sensible à une déminéralisation systémique et le plus précocement touché. Les facteurs de confusion de la DOL, que sont l'arthropathie dégénérative, les calcifications vasculaires, y sont moins fréquents et font de cet outil, un outil fiable de surveillance, pour éviter la survenue de fractures à long terme dans cette population à risque.

A côté des recommandations applicables à la population générale (*Annexe 12*), notre travail argumente en faveur d'une détection plus précoce de la population à risque osseux, chez les patients vivant avec le VIH.

Nous proposons de réaliser cet examen à tous les patients rentrant dans la maladie, afin d'avoir une valeur initiale.

L'évaluation des tissus mous, à l'heure où les molécules lipodystrophiantes ne sont plus prescrites, n'aura peut-être plus comme seul intérêt que de suivre ceux qui souffrent déjà de lipodystrophie.

Le contrôle de densité osseuse devra être très ciblé.

Il sera exceptionnel chez les patients, dont le T-score initial est supérieur à -1.5, et qui seront rapidement équilibrés par le traitement, avec ou sans Ténofovir, avec ou sans inhibiteurs de protéase.

Seule une très faible densité osseuse initiale devrait faire réfléchir au choix des molécules. L'induction est indiscutablement déminéralisante, phénomène partiellement réversible, et d'autant plus marqué que le Ténofovir et les inhibiteurs de protéase sont utilisés.

Il faudra cependant rester vigilant, en particulier chez les femmes, chez ceux dont le niveau de densité osseuse initial est bas (< -1.5), et en cas d'équilibre thérapeutique difficile à obtenir.

C'est ainsi, par une prise en charge précoce, que nous pourrions prévenir cette épidémie silencieuse et éviter l'émergence des fractures, seules expressions cliniques de l'ostéoporose.

En attendant d'autres évaluations de nos propositions, il faut aujourd'hui appliquer au minimum les recommandations du rapport Morlat (29), précisant, de notre point de vue timidement et tardivement, les indications supplémentaires à l'ostéodensitométrie dans la population vivant avec le VIH :

- ✓ Homme > 60 ans ;
- ✓ Homme < 60 ans et IMC < 20 kg/m² ;
- ✓ Homme < 60 ans, IMC entre 20 et 23 kg/m², et nadir de CD4 < 200/mm³.

Notre proposition d'une utilisation différente de la DXA pourrait être étendue au suivi de l'ensemble des maladies inflammatoires chroniques, dont un des effets délétères les moins souvent pris en charge est la déminéralisation osseuse. L'exemple de la carence de la prise en charge des ostéopathies cortico-induite en est un argument fort (30).

VI. CONCLUSION

Nous avons sélectionné 510 patients infectés par le VIH, traités en continu depuis au moins un an, dont la composition corporelle a été évaluée et suivie par absorptiométrie biphotonique.

Soixante-trois patients ont été exclus pour une pathologie ostéo-articulaire active pendant la période de suivi.

Il s'agit d'une population jeune (46 ans en moyenne), de 128 femmes et 319 hommes, dont la maladie était le plus souvent contrôlée par le traitement. Soixante-dix pour cent des patients étaient indemnes de toute comorbidité.

Le suivi moyen a été de 3.5 ans.

La perte de densité osseuse pour l'ensemble de la population était minime, 0.8% de densité osseuse corps entier (DOCE), et 0.4% de densité osseuse lombaire (DOL). Cependant, 11% des patients avaient une perte significative de DOCE (supérieure ou égale à 0.4 g/cm²), et 23% une perte significative de DOL (supérieure ou égale à 0.4 g/cm²).

Le sexe n'était pas un facteur associé à une plus grande variation de densité osseuse.

Considérant les différents régimes thérapeutiques :

- le groupe avec un traitement stable et sans ténofovir pendant la période d'observation, a eu la DOCE la plus stable (-0.002 g/cm²) ;
- les groupes ayant modifié leur traitement, qu'ils aient reçu ou non du ténofovir, ont eu la perte de DOCE la plus importante (respectivement -0.015 et -0.013 g/cm²) ;
- le groupe avec un traitement stable et du ténofovir, a eu une perte de DOCE minime (-0.007 g/cm²).

L'analyse multivariée n'a pas retrouvé d'influence significative des différentes molécules (ténofovir, inhibiteurs de protéase, et efavirenz) sur l'évolution de la densité osseuse.

Nous avons constaté un gain de masse grasse et de masse maigre pour l'ensemble de notre population. Ceci est peut-être lié à un bon état de santé de notre population.

Seuls les patients ayant des comorbidités ont perdu de la masse maigre. Ce résultat contraste avec une évolution plutôt favorable de leur masse osseuse. Ce paradoxe trouve-t-il une explication dans une prévalence élevée d'hépatites C traitées par interféron alpha ? L'hétérogénéité du sous-groupe comorbidités ne nous autorise pas à conclure.

Les patients ayant un nadir de CD4 bas, et une courbe de CD4 ascendante, avaient tendance à gagner davantage de masse grasse et de masse maigre, reflétant l'arrêt de l'effet catabolisant de l'infection par le traitement, et la plus grande restitution du tissu énergétique lorsque la maladie était initialement sévère.

La prévalence élevée de la lipodystrophie « ostéodensitométrie » dans notre population est une démonstration indirecte de l'ancienneté de la maladie et de son traitement. Par ailleurs, l'anomalie de répartition de la masse grasse est restée inchangée, alors que la prescription des molécules lipodystrophiantes était de moins en moins prescrite pendant la période d'observation. Parmi les patients non lipodystrophiques, seuls 10% le sont devenus.

Nous n'avons objectivé aucune différence significative d'évolution de la masse osseuse, de la masse grasse et de la masse maigre, entre les patients lipodystrophiques et non lipodystrophiques.

Sous traitement continu permettant un équilibre virologique et immunologique correct, ni la charge virale, ni le taux de CD4, n'a eu d'influence sur l'évolution de la composition corporelle.

Ce travail descriptif a pour principal intérêt de montrer de faibles modifications de la composition corporelle d'une population présentant une infection par le VIH, qu'elle soit récente ou ancienne, parfaitement contrôlée, et à distance de l'orage métabolique induit par le primo-traitement. Il semble indiquer qu'un gain conjoint de masse grasse et de masse maigre est un témoin de bon équilibre thérapeutique.

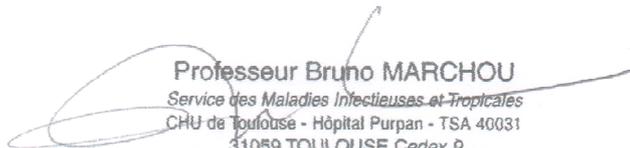
Par ailleurs, nous avons observé une chute de masse osseuse significative chez un quart de ces patients.

Une densité osseuse basse représente un « facteur de risque osseux », qui sera confronté à l'ensemble des autres facteurs de risque (corticothérapie prolongée, sédentarité, endocrinopathie, chutes répétées, consommation abusive de tabac ou d'alcool...), et permettra une prévention active et précoce de la pathologie fracturaire élevée dans cette population.

En pratique, nous proposons qu'une DXA soit réalisée systématiquement, afin d'avoir une donnée initiale. En l'absence de risque osseux lié à la densité et en cas de bon équilibre thérapeutique, son contrôle n'aura d'intérêt qu'en cas de facteur de risque surajouté.

Vu le président
de Thèse,
le 08/10/2014

Toulouse le 09.10.14


Professeur Bruno MARCHOU
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de Toulouse - Hôpital Purpan - TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. 05 61 77 94 82 - Fax : 05 61 77 21 33
RPPS : 10004004288

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan
J.P. VINEL

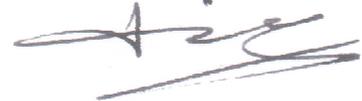


TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Description de la population	25
Tableau 2: Evolution composition corporelle (population totale).....	27
Tableau 3: Evolution composition corporelle (femmes).....	27
Tableau 4: Evolution composition corporelle (hommes).....	28
Tableau 5: Analyse multivarivée, facteurs influençant l'évolution de DOCE.....	29
Tableau 6: Analyse multivarivée, facteurs influençant l'évolution de DOL.....	31
Tableau 7: Analyse multivarivée, facteurs influençant l'évolution de la MGCE.....	35
Tableau 8: Analyse multivarivée, facteurs influençant l'évolution de la MGTC.....	36
Tableau 9: Analyse multivarivée, facteurs influençant l'évolution de la MGMI.....	38
Tableau 10: Analyse multivarivée, facteurs influençant l'évolution de la MMT.....	39
Tableau 11: Analyse multivarivée, facteurs influençant l'évolution du FMR.....	41
Tableau 12: Evolution de la composition corporelle selon le nombre de lignes et l'exposition au Ténofovir	43

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Organigramme population féminine.....	22
Figure 2: Organigramme population masculine.....	23
Figure 3: Pourcentage des comorbidités.....	24
Figure 4: Evolution de la DOCE selon le délai séparant les deux DXA (analyse bivariée) ...	30
Figure 5: Evolution de la DOCE selon le nadir des CD4 (analyse bivariée).....	30
Figure 6: Evolution de la DOL selon la DOL au DXA 1 (analyse bivariée)	32
Figure 7: Evolution de la DOL selon la MMT au DXA 1 (analyse bivariée)	33
Figure 8: Distribution de l'évolution du FMR	40

BIBLIOGRAPHIE

- (1) « COFER - Collège Français des Enseignants en Rhumatologie », <http://www.lecofer.org/index.php?rub=2cycle&ssrub=items>.
- (2) Todd T Brown et Roula B Qaqish, « Antiretroviral Therapy and the Prevalence of Osteopenia and Osteoporosis: A Meta-Analytic Review », *AIDS (London, England)* 20, n° 17 (14 novembre 2006): 2165-74, doi:10.1097/QAD.0b013e32801022eb.
- (3) Charles Cazanave et al., « Reduced Bone Mineral Density in HIV-Infected Patients: Prevalence and Associated Factors », *AIDS (London, England)* 22, n° 3 (30 janvier 2008): 395-402, doi:10.1097/QAD.0b013e3282f423dd.
- (4) Jeannie S Huang et al., « Bone Mineral Density Effects of Randomized Regimen and Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Selection from ACTG A5142 », *HIV Clinical Trials* 14, n° 5 (octobre 2013): 224-34, doi:10.1310/hct1405-224.
- (5) Mark J Bolland et al., « Stable Bone Density in HAART-Treated Individuals with HIV: A Meta-Analysis », *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96, n° 9 (septembre 2011): 2721-31, doi:10.1210/jc.2011-0591.
- (6) Virginia A Triant et al., « Fracture Prevalence among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected versus Non-HIV-Infected Patients in a Large U.S. Healthcare System », *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93, n° 9 (septembre 2008): 3499-3504, doi:10.1210/jc.2008-0828.
- (7) Barry S Peters et al., « A Cross-Sectional Randomised Study of Fracture Risk in People with HIV Infection in the Probono 1 Study », *PloS One* 8, n° 10 (2013): e78048, doi:10.1371/journal.pone.0078048.
- (8) Ighovwerha Ofotokun, Emily McIntosh, et M. Neale Weitzmann, « HIV: Inflammation and Bone », *Current HIV/AIDS Reports* 9, n° 1 (mars 2012): 16-25, doi:10.1007/s11904-011-0099-z.
- (9) Davide Gibellini et al., « RANKL/OPG/TRAIL Plasma Levels and Bone Mass Loss Evaluation in Antiretroviral Naive HIV-1-Positive Men », *Journal of Medical Virology* 79, n° 10 (1 octobre 2007): 1446-54, doi:10.1002/jmv.20938.
- (10) Grace A McComsey et al., « Bone Mineral Density and Fractures in Antiretroviral-Naive 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 », *The Journal of Infectious Diseases* 203, n° 12 (15 juin 2011): 1791-1801, doi:10.1093/infdis/jir188.

(11) Thomas A Rasmussen et al., « Comparison of Bone and Renal Effects in HIV-Infected Adults Switching to Abacavir or Tenofovir Based Therapy in a Randomized Trial », *PLoS One* 7, n° 3 (2012): e32445, doi:10.1371/journal.pone.0032445.

(12) Hila Haskelberg et al., « Changes in Bone Turnover and Bone Loss in HIV-Infected Patients Changing Treatment to Tenofovir-Emtricitabine or Abacavir-Lamivudine », *PLoS One* 7, n° 6 (2012): e38377, doi:10.1371/journal.pone.0038377.

(13) Aoife G Cotter et al., « Impact of Switching from Zidovudine to Tenofovir Disoproxil Fumarate on Bone Mineral Density and Markers of Bone Metabolism in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Patients; a Substudy of the PREPARE Study », *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98, n° 4 (avril 2013): 1659-66, doi:10.1210/jc.2012-3686.

(14) Claudine Duvivier et al., « Greater Decrease in Bone Mineral Density with Protease Inhibitor Regimens Compared with Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Regimens in HIV-1 Infected Naive Patients », *AIDS (London, England)* 23, n° 7 (27 avril 2009): 817-24, doi:10.1097/QAD.0b013e328328f789.

(15) Kristin Mondy et al., « Longitudinal Evolution of Bone Mineral Density and Bone Markers in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals », *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 36, n° 4 (15 février 2003): 482-90, doi:10.1086/367569.

(16) Kristin Mondy et al., « Alendronate, Vitamin D, and Calcium for the Treatment of Osteopenia/osteoporosis Associated with HIV Infection », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)* 38, n° 4 (1 avril 2005): 426-31.

(17) M. Fuster et al., « Smoking Cessation in HIV Patients: Rate of Success and Associated Factors », *HIV Medicine* 10, n° 10 (novembre 2009): 614-19, doi:10.1111/j.1468-1293.2009.00735.x.

(18) J. Teichmann et al., « Osteopenia in HIV-Infected Women prior to Highly Active Antiretroviral Therapy », *The Journal of Infection* 46, n° 4 (mai 2003): 221-27.

(19) P. Massip et al., « Lipodystrophia with Protease Inhibitors in HIV Patients », *Thérapie* 52, n° 6 (décembre 1997): 615.

(20) E. Bonnet et al., « Total Body Composition by DXA of 241 HIV-Negative Men and 162 HIV-Infected Men », *Journal of Clinical Densitometry* 8, n° 3 (septembre 2005): 287-92, doi:10.1385/JCD:8:3:287.

- (21) Sami Kolta, J Fechtenbaum, et Christian Roux, « Définition d'une différence significative », dans *La densitométrie osseuse*, Médecine Sciences Flammarion (page 155, 2005).
- (22) C. Delpierre et al., « Impact of HIV Infection on Total Body Composition in Treatment—Naive Men Evaluated by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Comparison of 90 Untreated HIV-Infected Men to 241 Controls », *Journal of Clinical Densitometry* 10, n° 4 (octobre 2007): 376-80, doi:10.1016/j.jocd.2007.07.006.
- (23) Soussan Belarabi, « Etude observationnelle longitudinale de la composition corporelle de femmes infectées par le VIH analysée par absorptiométrie biphotonique à rayons X », Th. Médecine Générale, Toulouse, 2009.
- (24) Claire E. Kendall et al., « A Cross-Sectional, Population-Based Study Measuring Comorbidity among People Living with HIV in Ontario », *BMC Public Health* 14 (2014): 161, doi:10.1186/1471-2458-14-161.
- (25) Lambert Assoumou et al., « Changes in Bone Mineral Density over a 2-Year Period in HIV-1-Infected Men under Combined Antiretroviral Therapy with Osteopenia », *AIDS (London, England)* 27, n° 15 (24 septembre 2013): 2425-30, doi:10.1097/QAD.0b013e32836378c3.
- (26) Tyler J. O'Neill et al., « The Effect of HIV-Hepatitis C Co-Infection on Bone Mineral Density and Fracture: A Meta-Analysis », *PloS One* 9, n° 7 (2014): e101493, doi:10.1371/journal.pone.0101493.
- (27) Huan V. Dong et al., « Osteoporosis and Fractures in HIV/hepatitis C Virus Coinfection: A Systematic Review and Meta-Analysis », *AIDS (London, England)*, 28 juin 2014, doi:10.1097/QAD.0000000000000363.
- (28) W. P. Hofmann et al., « Prospective Study of Bone Mineral Density and Metabolism in Patients with Chronic Hepatitis C during Pegylated Interferon Alpha and Ribavirin Therapy », *Journal of Viral Hepatitis* 15, n° 11 (novembre 2008): 790-96, doi:10.1111/j.1365-2893.2008.01038.x.
- (29) « Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf », http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf.
- (30) Rizzoli R. et al., « Management of glucocorticoid-induced osteoporosis », *Calcif Tissue Int.* 2012 oct; 91 (4):225-43

ANNEXES

Annexe 1 : AFSSAPS 2005

Selon l'AFSSAPS 2005, les facteurs classiques d'ostéoporose sont :

- ✓ Age
- ✓ IMC actuel ou passé < 18 kg/m²
- ✓ Corticothérapie actuelle ou ancienne
- ✓ Tabagisme, alcoolisme
- ✓ Antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez un parent du premier degré
- ✓ Antécédent personnel de fracture
- ✓ Pathologie neuro-musculaire
- ✓ Ménopause, carence en testostérone
- ✓ Faible activité physique
- ✓ Faible consommation alimentaire de calcium
- ✓ Carence en vitamine D

Annexe 2 : Description population

Comorbidités	Effectif (130)
Hépatite C active	39 (30%)
Pathologie cardiaque	19 (14,6%)
Pathologie respiratoire	17 (13,1%)
Pathologie neurologique	17 (13,1%)
Polyneuropathie périphérique	15 (11,5%)
Diabète	14 (10,8%)
Pathologie néoplasique	14 (10,8%)
Pathologie vasculaire	13 (10%)
Pathologie rénale	11 (8,5%)
Cirrhose	7 (5,4%)
Hépatite B active	7 (5,4%)
Pathologie digestive	2 (1,5%)
Infection opportuniste	2 (1,5%)
Autres	2 (1,5%)
Corticoïdes	0

Tableau 13: Liste des comorbidités

Effectifs (pourcentage)

Annexe 3 : Composition corporelle

Composition corporelle	Effetif	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum	Femmes (moyenne)	Hommes (moyenne)
DOCE 1	446	1,164	0,093	1,16	0,845	1,414	1,145	1,172
DOCE 2	447	1,155	0,096	1,15	0,884	1,429	1,128	1,165
DOL 1	431	1,133	0,164	1,12	0,718	1,63	1,154	1,124
DOL 2	439	1,128	0,166	1,114	0,732	1,694	1,139	1,124
MGCE 1	446	14715	7931	13375	2466	57225	18496	13210
MGCE 2	447	15771	8296	14150	3107	61779	19509	14272
MGTC 1	446	8104	4049	7482	98	27007	8985	7753
MGTC 2	447	8849	4432	7998	1436	37495	9651	8527
MGMI 1	446	4344	3229	3580	567	25926	6552	3465
MGMI 2	447	4590	3370	3775	577	28670	6872	3675
PMGCE 1	446	22,29	9,68	20,75	5,1	53,1	31,04	18,8
PMGCE 2	447	23,39	9,67	21,8	5,4	58,4	32,19	19,85
PMGTC 1	446	24,05	9,43	22,9	4	51,8	30,62	21,43
PMGTC 2	447	25,42	9,49	24,5	5,5	58,2	31,99	22,78
PMGMI 1	446	20,23	11,52	17,76	4,1	61,7	31,84	15,61
PMGMI 2	447	21,12	11,62	18,9	4,1	64,7	33,1	16,32
MMT 1	446	50083	10066	50915	29066	81563	37806	54971
MMT 2	447	50405	10403	51307	26920	79837	37724	55493
FMR 1	446	1,396	0,594	1,268	0,379	4,826	0,33	1,546
FMR 2	447	1,416	0,615	1,279	0,453	6,318	1,016	1,577

Tableau 14: Valeurs de la composition corporelle aux deux DXA

Densités osseuses en g/cm², masses grasses et masses maigres en g

Annexe 4 : Variation de densité osseuse du corps entier

	Effectif	Diff DOCE	P
Sexe:			
- Femmes	127	-0,016	0,003
- Hommes	319	-0,007	
Nadir CD4:			
- < 200 /mm ³	246	-0,009	0,7889
- 200-350 /mm ³	137	-0,01	
- > 350 /mm ³	63	-0,012	
Stade SIDA:			
- oui	104	-0,009	0,8849
- non	341	-0,01	
CD4:			
- > 350/mm ³	327	-0,009	0,3948
- < 350/mm ³	119	-0,012	
Courbe CD4:			
- descendante	20	-0,015	0,1959
- stable	313	-0,008	
- ascendante	113	-0,014	
Charge virale:			
- indétectable	336	-0,009	0,2301
- détectable	110	-0,013	
Nb de lignes entre les DXA:			
- 1 seule ligne	214	-0,005	0,0002
- plusieurs lignes	232	-0,014	
Exposition médicamenteuse:			
- Ténofovir	284	-0,012	0,0407
- Pas de ténofovir	162	-0,006	
- IP	256	-0,011	0,1381
- Pas d'IP	190	-0,007	
- Efavirenz	129	-0,008	0,4074
- Pas d'efavirenz	317	-0,01	
Tabagisme:			
- oui	148	-0,011	0,4465
- non	298	-0,009	
Alcoolisme:			
> 50 g/j	19	-0,013	0,5818
< 50 g/j	427	-0,01	
Comorbidités:			
- oui	130	-0,008	0,4174
- non	316	-0,01	
Sous-classes comorbidités:			

- hépatites	46	-0,006	0,6057
- autres	84	-0,009	
- pas de comorbidité	316	-0,01	
Bilan phospho-calcique:			
- perturbé	10	-0,013	0,7397
- normal	436	-0,01	
Vitamine D < 10ng/ml:			
- oui	36	-0,006	0,3682
- non	410	-0,01	
Cytolyse hépatique:			
> 3N	12	-0,014	0,5997
< 3N	434	-0,01	
Lipodystrophie:			
- oui	196	-0,01	0,7879
- non	250	-0,009	

Tableau 15: Analyse bivariée, facteurs influençant l'évolution de DOCE

Diff DOCE : différence de DOCE en g/cm²

DOCE	Valeur estimée	P
Age	-0,00023	0,1389
Nadir CD4	-0,00002	0,0984
Durée séropositivité	-0,00002	0,9448
DOCE au DXA 1	0,0042	0,7719
Délai entre les DXA	-0,000008	0,0005
MGCE au DXA 1	2.19E-7	0,1985
MMT au DXA 1	4.98E-7	0,0002

Tableau 16: Analyse bivariée, variable continues

Influence des variables continues sur l'évolution de la DOCE

Annexe 5 : Variation de densité osseuse de L2-L4

	Effectif	Diff DOL	P
Sexe:			
- Femmes	123	-0,023	0,0063
- Hommes	302	0,003	
Nadir CD4:			
- < 200 /mm ³	233	-0,002	0,6034
- 200-350 /mm ³	130	-0,006	
- > 350 /mm ³	62	-0,01	
Stade SIDA:			
- oui	98	-0,003	0,8816
- non	326	-0,005	
CD4:			
- > 350/mm ³	312	-0,004	0,9852
- < 350/mm ³	113	-0,004	
Courbe CD4:			
- descendante	19	-0,028	0,2175
- stable	296	-0,004	
- ascendante	110	-0,001	
Charge virale:			
- indétectable	322	-0,003	0,6876
- détectable	103	-0,007	
Nb de lignes entre les DXA:			
- 1 seule ligne	206	0,001	0,1316
- plusieurs lignes	219	-0,009	
Exposition médicamenteuse:			
- Ténofovir	272	-0,008	0,0752
- Pas de ténofovir	153	0,003	
- IP	247	-0,008	0,1867
- Pas d'IP	178	0,001	
- Efavirenz	124	-0,005	0,8991
- Pas d'efavirenz	301	-0,004	
Tabagisme:			
- oui	142	-0,005	0,7779
- non	283	-0,004	
Alcoolisme:			
> 50 g/j	19	-0,013	0,5543
< 50 g/j	406	-0,004	
Comorbidités:			
- oui	123	0,007	0,022
- non	302	-0,009	
Sous-classes comorbidités:			

- hépatites	45	0,019	0,1439
- autres	78	0,0001	
- pas de comorbidité	302	-0,009	
Bilan phospho-calcique:			
- perturbé	9	0,02	0,2537
- normal	416	-0,005	
Vitamine D <10ng/ml:			
- oui	35	0,013	0,0899
- non	390	-0,006	
Cytolyse hépatique:			
> 3N	12	-0,003	0,9435
> 3N	413	-0,004	
Lipodystrophie:			
- oui	187	-0,004	0,9622
- non	237	-0,004	

Tableau 17: Analyse bivariée, facteurs influençant l'évolution de DOL

Diff DOL : différence de DOL en g/cm²

DOL	Valeur estimée	P
Age	0,0004	0,2298
Nadir CD4	-0,00002	0,4206
Durée séropositivité	0,0005	0,338
Délai entre les DXA	-0,000001	0,7975
DOL au DXA 1	-0,046	0,0177
MGCE au DXA 1	1.50E-7	0,706
MMT au DXA 1	0,000001	0,0001

Tableau 18: Analyse bivariée, variable continues

Influence des variables continues sur l'évolution de la DOL

Annexe 6 : Variation « clinique » de densité osseuse

Variation clinique DOCE	Pas de variation	Perte significative	Gain significatif	p
Effectif	384 (86%)	50 (11%)	13 (3%)	
Sexe:				0,0034
- Femmes	102 (80%)	24 (19%)	2 (1%)	
- Hommes	282 (88%)	26 (8,5%)	11 (3,5%)	
Comorbidités:				0,2615
- Oui	113 (87%)	11 (8%)	6 (5%)	
- Non	271 (85,5%)	39 (12,5%)	7 (2%)	
Sous-classes comorbidités:				0,1694
- Hépatites	37 (80%)	5 (11%)	4 (9%)	
- Autres	76 (90%)	6 (7%)	2 (3%)	
- Non	271 (85,5%)	39 (12,5%)	7 (2%)	

Tableau 19: Variation "clinique" de densité osseuse du corps entier

Pas de variation : variation comprise entre -0.04g/cm² et +0.04g/cm² ; Perte significative : inférieure à -0.04g/cm² ; Gain significatif : supérieur à 0.04g/cm². Résultats en effectifs (pourcentages).

Variation clinique DOL	Pas de variation	Perte significative	Gain significatif	p
Effectif	253 (59,5%)	96 (22,5%)	76 (18%)	
Sexe:				<0,0001
- Femmes	59 (48%)	46 (37%)	18 (15%)	
- Hommes	194 (64%)	50 (17%)	58 (19%)	
Comorbidités:				0,0157
- Oui	64 (52%)	27 (22%)	32 (26%)	
- Non	189 (62,5%)	69 (23%)	44 (14,5%)	
Sous-classes comorbidités:				0,0012
- Hépatites	31 (69%)	7 (15,5%)	7 (15,5%)	
- Autres	33 (42%)	20 (26%)	25 (32%)	
- Non	189 (62,5%)	69 (23%)	44 (14,5%)	

Tableau 20: Variation "clinique" de densité osseuse de L2-L4

Pas de variation : variation comprise entre -0.04g/cm² et +0.04g/cm² ; Perte significative : inférieure à -0.04g/cm² ; Gain significatif : supérieur à 0.04g/cm². Résultats en effectifs (pourcentages).

Annexe 7 : Evolutions des masses grasses et masse maigre

Diff MG/MMT Modèle bivarié	Effectif	Diff MGCE	p	Diff MGTC	p	Diff MGMI	p	Diff MMT	p
Sexe:									
- Femmes	127	1105	0,9022	718	0,7875	344	0,2577	-18	0,0095
- Hommes	319	1061		773		210		522	
Nadir CD4:									
- < 200 /mm ³	246	979	0,0474	718	0,053	204	0,0234	387	0,9624
- 200-350 /mm ³	137	1577		1028		442		364	
- > 350 /mm ³	63	351		322		-2		301	
Stade SIDA:									
- oui	104	1162	0,7	829	0,6151	264	0,8017	341	0,8625
- non	341	1017		719		233		383	
CD4:									
- > 350/mm ³	327	1068	0,9522	761	0,949	238	0,7447	360	0,9057
- < 350/mm ³	119	1090		747		277		388	
Courbe CD4:									
- descendante	20	-624	0,0696	-9	0,1615	-179	0,2185	-420	0,0939
- stable	313	1175		830		261		314	
- ascendante	113	1095		693		289		658	
Charge virale:									
- indétectable	336	1030	0,6308	743	0,783	218	0,4142	402	0,6198
- détectable	110	1209		802		339		265	
Nb de lignes entre les DXA:									
- 1 seule ligne	214	1262	0,2599	856	0,3086	315	0,2292	394	0,8073
- plusieurs lignes	232	900		666		186		343	
Exposition médicamenteuse:									
- Ténofovir	284	894	0,1373	616	0,0431	192	0,1627	273	0,2303
- Pas de ténofovir	162	1389		1004		347		534	
- IP	256	1088	0,9199	736	0,791	261	0,7757	367	0,9899
- Pas d'IP	190	1055		786		230		369	
- Efavirenz	129	1351	0,2712	945	0,1946	365	0,1626	218	0,3591
- Pas d'efavirenz	317	961		681		200		429	
Tabagisme:									
- oui	148	1103	0,8987	854	0,4617	195	0,4847	536	0,2573
- non	298	1060		709		275		285	
Alcoolisme:									
> 50 g/j	19	1283	0,784	1144	0,378	-15	0,2985	-395	0,1223
< 50 g/j	427	1065		740		260		402	
Comorbidités:									
- oui	130	789	0,2548	679	0,5883	137	0,1821	-47	0,0178
- non	316	1191		789		294		539	
Sous-classes comorbidités:									
- Hépatites	46	499	0,4033	359	0,3326	113	0,4049		
- Autres	84	948		854		149			
- Pas de comorbidités	316	1191		789		294			
Bilan phospho-calcique:									
- perturbé	10	806	0,8002	653	0,8643	111	0,6982	1050	0,5437
- normal	436	1080		760		251		352	
Vitamine D <10ng/ml									
- oui	36	1543	0,3863	1058	0,335	342	0,6037	506	0,6945
- non	410	1033		731		240		356	
Cytolyse hépatique:									
> 3N	12	-126	0,2132	168	0,2897	-289	0,095	-264	0,4996
< 3N	434	1107		773		263		385	
Lipodystrophie:									
- oui	196	1208	0,4432	781	0,8172	309	0,2869	320	0,6822
- non	250	969		738		201		406	

Tableau 21: Analyse bivariée, facteurs influençant l'évolution de MGCE, MGTC, MGMI et MMT

Diff : Différences en g

Diff MG/MMT								
Variables continues	Diff MGCE	p	Diff MGTC	p	Diff MGMI	p	Diff MMT	P
Age	-24	0,185	-11	0,2939	-9,8	0,1109	-12	0,3038
Nadir CD4	-1,2	0,2698	-0,8	0,1828	-0,4	0,3289	0,2	0,7436
Durée séropositivité	-22	0,4117	-10	0,5041	-11	0,2291	-9,1	0,5988
Délai entre les DXA	0,5	0,0397	0,3	0,0292	0,2	0,067	0,1	0,3928
Valeur au DXA 1	-0,04	0,0298	-0,02	0,4302	-0,02	0,3403	0,007	0,5291
MMT au DXA 1	0,0004	0,9799						
DOCE au DXA 1	577	0,7383					139	0,9018
MGCE au DXA 1							-0,002	0,8612

Tableau 22: Analyse bivariée, variable continues

Influence des variables continues sur l'évolution de MGCE, MGTC, MGMI et MMT

Annexe 8 : Variation du Fat Mass Ratio

	Effectif	Diff FMR	P
Sexe:			
- Femmes	127	-0,002	0,0659
- Hommes	319	0,031	
Nadir CD4:			
- < 200 /mm ³	246	0,035	0,2996
- 200-350 /mm ³	137	0,0003	
- > 350 /mm ³	63	0,011	
Stade SIDA:			
- oui	104	0,031	0,5989
- non	341	0,018	
CD4:			
- > 350/mm ³	327	0,0007	0,0069
- < 350/mm ³	119	0,078	
Courbe CD4:			
- descendante	20	0,011	0,8582
- stable	313	0,018	
- ascendante	113	0,031	
Charge virale:			
- indétectable	336	0,025	0,5331
- détectable	110	0,01	
Nb de lignes entre les DXA:			
- 1 seule ligne	214	0,01	0,2954
- plusieurs lignes	232	0,032	
Exposition médicamenteuse:			
- Ténofovir	284	0,016	0,5473
- Pas de ténofovir	162	0,03	
- IP	256	0,016	0,5889
- Pas d'IP	190	0,028	
- Efavirenz	129	0,036	0,3776
- Pas d'efavirenz	317	0,015	
Tabagisme:			
- oui	148	0,038	0,2453
- non	298	0,013	
Alcoolisme:			
> 50 g/j	19	0,158	0,0054
< 50 g/j	427	0,015	
Comorbidités:			
- oui	130	0,052	0,0607
- non	316	0,009	
Sous-classes comorbidités:			

- hépatite	46	0,054	0,1722
- autres	84	0,051	
- pas de comorbidité	316	0,009	
Bilan phospho-calcique:			
- perturbé	10	0,096	0,2778
- normal	436	0,023	
Vitamine D < 10ng/ml:			
- oui	36	-0,001	0,5201
- non	410	0,023	
Cytolyse hépatique:			
> 3N	12	0,008	0,8301
< 3N	434	0,022	
Lipodystrophie:			
- oui	196	-0,014	0,0048
- non	250	0,05	

Tableau 23: Analyse bivariée, facteurs influençant l'évolution du FMR

Diff FMR : différence de FMR en points

Diff FMR variables continues	Valeur estimée	p
Age	-0,000007	0,9956
Nadir CD4	-0,00006	0,3632
Durée séropositivité	0,0015	0,3753
Délai entre les DXA	0,00001	0,4964
DOCE au DXA 1	-0,189	0,0913
MGCE au DXA 1	-0,000003	0,0095
MMT au DXA 1	-4.73E-7	0,6483
FMR au DXA 1	-0,034	0,0544

Tableau 24: Analyse bivariée, variables continues

Influence des variables continues sur l'évolution du FMR

Annexe 9 : T-score

T-score	Normal	Ostéopénie	Ostéoporose	p
Effectif	258 (60%)	141 (33%)	32 (7%)	
Sexe:				0,0059
- Femmes	88 (71%)	32 (26%)	4 (3%)	
- Hommes	170 (55%)	109 (36%)	28 (9%)	
Comorbidités:				0,1103
- Oui	68 (54,5%)	43 (34,5%)	14 (11%)	
- Non	190 (62%)	98 (32%)	18 (6%)	

Tableau 25: Répartition de la population selon le T-score

T-score « normal » : DOL supérieure à 1.06 pour les femmes, et supérieure à 1.09 pour les hommes.

« Ostéopénie » : DOL entre 0.89 et 1.06 pour les femmes, et entre 0.92 et 1.09 pour les hommes.

« Ostéoporose » : DOL inférieure à 0.88 pour les femmes, et inférieure à 0.91 pour les hommes.

Annexe 10 : Composition corporelle selon la lipodystrophie

	lipodystrophiques (n=196)	non lipodystrophiques (n=250)	P
DOCE 1	1,17	1,16	0,483
DOCE 2	1,16	1,15	0,5448
DOL 1	1,14	1,13	0,7428
DOL 2	1,13	1,13	0,8821
MGCE 1	12784	16229	<0,0001
MGCE 2	13993	17198	<0,0001
MGTC 1	8021	8169	0,6937
MGTC 2	8803	8908	0,7975
MGMI 1	2767	5581	<0,0001
MGMI 2	3076	5782	<0,001
PMGCE 1	19,7	24,3	<0,001
PMGCE 2	21,1	25,2	<0,001
PMGTC 1	23,3	24,6	0,1348
PMGTC 2	24,8	25,9	0,2029
PMGMI 1	14,2	24,9	<0,0001
PMGMI 2	15,5	25,5	<0,0001
MMT 1	51677	48834	0,003
MMT 2	51997	49240	0,0052

Tableau 26: Comparaison de la composition corporelle aux deux DXA, selon la présence ou non de lipodystrophie

DO en g/cm² ; MG et MMT en g ; PMG en pourcentages.

Annexe 11 : Composition corporelle selon l'exposition au Ténofovir

	Ténofovir	Pas de Ténofovir	P
DOCE 1	1,174	1,184	0,4751
DOCE 2	1,168	1,179	0,4029
Diff DOCE	-0,007	-0,002	0,1661
DOL 1	1,148	1,147	0,9629
DOL 2	1,14	1,154	0,5414
Diff DOL	-0,008	0,009	0,0143
MGCE 1	16434	14861	0,2026
MGCE 2	17476	16282	0,3613
Diff MGCE	1042	1504	0,3666
MGTC 1	9139	8132	0,1047
MGTC 2	9758	9190	0,4126
Diff MGTC	618	1118	0,1022
MGMI 1	4892	4396	0,3247
MGMI 2	5181	4731	0,4008
Diff MGMI	288	345	0,7321
PMGCE 1	23,8	21,4	0,0805
PMGCE 2	24,8	22,7	0,1373
Diff PMGCE	0,99	1,37	0,4856
PMGTC 1	26	23,2	0,0381
PMGTC 2	27	24,9	0,1129
Diff PMGTC	1,05	1,78	0,2239
PMGMI 1	21,6	19,3	0,1588
PMGMI 2	22,5	20,3	0,1614
Diff PMGMI	1	0,9	0,8512
MMT 1	51204	52355	0,3843
MMT 2	51420	52719	0,3463
Diff MMT	216	590	0,2307
FMR 1	1,39	1,4	0,8852
FMR 2	1,37	1,43	0,4367
Diff FMR	-0,02	0,04	0,0356

Tableau 27: Comparaison de la composition corporelle aux deux DXA, selon l'exposition ou non au Ténofovir

DO en g/cm² ; MG et MMT en g ; PMG en pourcentages.

Annexe 12 : Indications de l'ostéodensitométrie selon l'HAS

Les indications de l'ostéodensitométrie retenues par la HAS dans son avis du 21 juin 2006 sont :

- 2) Dans la population générale, quels que soit l'âge et le sexe :
 - a. En cas de signes d'ostéoporose :
 - i. découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident ;
 - ii. antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts et du rachis cervical) ;
 - b. en cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose:
 - i. lors d'une corticothérapie systémique prescrite pour une durée d'au moins trois mois consécutifs, à une dose > 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone (il est préférable de faire l'examen au début) ;
 - ii. antécédent documenté de : hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive, ostéogénèse imparfaite ou hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la Gn-RH]).
- 3) Chez la femme ménopausée (y compris pour les femmes sous traitement hormonal de la ménopause à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse), indications supplémentaires (par rapport à la population générale) :
 - a. antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré ;
 - b. indice de masse corporelle < 19 kg/m² ;

- c. ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause ;
- d. antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent.

EVOLUTION DE LA COMPOSITION CORPORELLE DE PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH SOUS TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL CONTINU

Toulouse, le 24 Octobre 2014

Nous avons étudié l'évolution de la composition corporelle (densité osseuse, masse grasse et masse maigre), de 447 patients vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral continu. La maladie de la majorité des patients était contrôlée.

La perte moyenne de densité osseuse sur plus de 3 ans était de 1%. Plus de 20% des patients ont perdu plus de 0.04g/cm² de densité osseuse lombaire pendant la période de suivi. Nous avons essayé de définir le profil des patients les plus exposés à une perte de masse osseuse : être une femme, avoir un taux de CD4 sous la barre des 350/mm³, et avoir bénéficié de plusieurs lignes thérapeutiques.

La majorité de nos patients avaient une maladie contrôlée, un traitement stable, un haut niveau de CD4 ; ces trois facteurs étaient la garantie d'une stabilité de la densité osseuse.

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE

Mots-Clés : Densité osseuse - VIH - Masse grasse - Masse maigre - Lipodystrophie - Ténofovir - Comorbidités

Faculté de Médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 - France

Directeur de thèse : Docteur BERNARD Jacques