

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Relation entre la survenue d'une fracture de fragilité et la réalisation
d'une densitométrie osseuse à l'initiative du CHU de Lille, chez des
patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique
obstructive.**

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2023 à 18h
Au Pôle Recherche

Par Eléonore HEDDEBAUT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Bernard CORTET

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Grégoire FICHEUR

Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Julien PACCOU

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Liste des abréviations

AOM	Antiosteoporosis medications
BMI	Body Mass Index
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CCI	Charlson Comorbidity Index
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CSI	Corticostéroïdes inhalés
CVF	Capacité Vitale Forcée
DMO	Densité Minérale Osseuse
DXA	Absorptiométrie biphotonique à rayons X
EDS	Entrepôt de données de santé
FLS	Fracture Liaison Service
ICD-10	10th Revision of the International statistical Classification of Disease
IMC	Indice de Masse Corporel
INCLUDE	Health data warehouse of Lille University Hospital
mMRC	Échelle de dyspnée modifiée du Medical Research Council
PTH	Parathormone
RANK	Receptor activator of nuclear factor-kappa B
RANK-L	Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand
VCFs	Vertebral Compression Fractures
VEMS	Volume expiratoire maximal à la première seconde
WHO	World Health Organization

Sommaire

Introduction générale	10
I. Définitions	10
1. Ostéoporose et densité minérale osseuse	10
2. Bronchopneumopathie chronique obstructive	10
II. Retentissement de la BPCO sur le métabolisme osseux	12
1. Épidémiologie	12
2. Facteurs de risques généraux et spécifiques	13
a) Rôle de l'inflammation systémique	14
b) Rôle de la corticothérapie	14
c) Carence en vitamine D	17
d) Hypoxémie et hypercapnie	18
e) Facteurs de risques généraux	18
III. Justificatif de l'étude	19
English scientific article	21
I. Abstract	22
II. Introduction	24
III. Patients and methods	25

1. Study design	25
2. Study population	25
3. Study assessments	25
4. Statistical analysis	27
IV. Results	27
1. Demographic data and baseline characteristics	27
2. Biochemical parameters	31
3. Bone densitometry	31
4. Anti-osteoporosis medications	35
V. Discussion	36
VI. Conclusion	40
Discussion générale	43
Conclusion	51
Bibliographie	52

INTRODUCTION GÉNÉRALE

I. Définitions

1. Ostéoporose et densité minérale osseuse

L'ostéoporose est une affection diffuse du squelette, qui est caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux. Elle est responsable par conséquent d'une fragilité osseuse, et d'une augmentation du risque de fracture (1).

Il s'agit d'un enjeu de santé important du fait des conséquences graves de certaines fractures, responsables d'un excès de mortalité (2).

On distingue différents types d'ostéoporose : l'ostéoporose liée à l'âge, qui est plus fréquente chez la femme en raison de la privation hormonale post-ménopausique (Ostéoporose post-ménopausique), et l'ostéoporose induite par certaines pathologies ou certains traitements (Ostéoporose secondaire).

L'ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique à rayons-X (DXA) est la technique de référence pour mesurer la densité minérale osseuse (DMO) au rachis lombaire et à l'extrémité supérieure du fémur.

2. Bronchopneumopathie chronique obstructive

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie chronique inflammatoire des bronches. Elle se caractérise par un rétrécissement progressif et

une obstruction permanente des voies aériennes et des poumons, entraînant une gêne respiratoire (3).

C'est une maladie fréquente, source de morbidité (handicap ventilatoire, comorbidités extra-respiratoires, exacerbations), de mortalité et de dépenses de santé élevées. Elle constitue actuellement la 3ème cause de décès dans le monde (4).

Le diagnostic de BPCO est défini par la présence de symptômes respiratoires chroniques (au moins un parmi toux, expectoration, dyspnée d'effort, infections respiratoires basses répétées ou trainantes) et d'une obstruction bronchique permanente. La spirométrie permet de mesurer la capacité vitale forcée (CVF) et le volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS). Un rapport VEMS/CVF < 70 % après la prise d'un bronchodilatateur (test de réversibilité) pose le diagnostic de BPCO.

Son principal facteur de risque est le tabagisme (plus de 80 % des cas), mais des expositions professionnelles peuvent également en être la cause (5).

Le traitement repose ainsi sur l'éviction des facteurs de risques (et notamment le tabac), les bronchodilatateurs inhalés, les corticoïdes ou antibiotiques en cas d'exacerbation, la réhabilitation respiratoire, l'oxygénothérapie, le maintien de l'activité physique et l'équilibre nutritionnel.

De nombreuses comorbidités sont associées à la BPCO : la dénutrition et l'obésité, la sarcopénie, l'anémie, les affections cardio-vasculaires, l'anxiété et la dépression, le cancer bronchique, mais également l'ostéoporose (6).

II. Retentissement de la BPCO sur le métabolisme osseux

1. Épidémiologie

L'ostéoporose est l'une des comorbidités les plus importantes de la BPCO. Cette association est expliquée par des facteurs de risques communs tels que le tabagisme, la prise de corticostéroïdes, le vieillissement et l'inactivité, mais également par l'inflammation systémique dont elle est responsable (7).

La prévalence de l'ostéoporose chez les patients souffrant de BPCO varie de 9 à 59 % selon les méthodes diagnostiques utilisées, la population étudiée et la sévérité de la maladie respiratoire (8).

Les fractures ostéoporotiques peuvent avoir des conséquences plus sévères en cas de BPCO.

Les fractures de hanches sont responsables d'une morbi-mortalité, surtout chez ces patients déjà fragilisés (2). Les fractures vertébrales et costales ont des répercussions sur les fonctions respiratoires en aggravant la cyphose thoracique, et réduisant la mobilité thoracique (9).

Les données de la littérature retrouvent une prévalence accrue de fractures vertébrales chez les patients atteints de BPCO. Cette prévalence semble être corrélée à la sévérité de la maladie respiratoire (10-12).

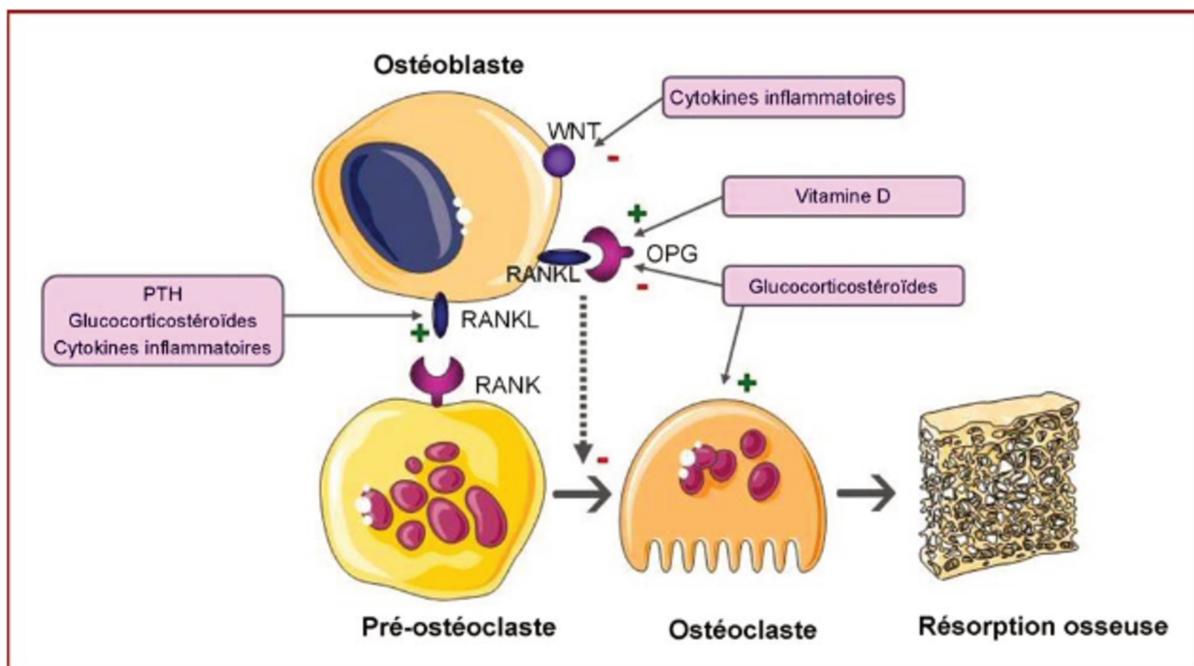
Quant aux fractures de hanche, sa prévalence chez les patients BPCO n'a pas été étudiée en détail. Certaines études ont révélé que les patients atteints de BPCO

couraient un risque plus élevé de subir une fracture de la hanche, et que plusieurs facteurs contribueraient à ce risque dont les chutes, l'utilisation de corticoïdes, la faiblesse à la marche et le tabagisme (13).

2. Facteurs de risques généraux et spécifiques

Les mécanismes de l'ostéoporose chez les patients atteints de BPCO sont associés à des facteurs de risque généraux (tels que le tabagisme, une inactivité physique, un faible poids) et à des facteurs de risque spécifiques à la maladie (tels que l'inflammation systémique, la carence en vitamine D, l'utilisation de corticoïdes, l'hypoxémie et l'hypercapnie) (Figure 1).

Figure 1 : Mécanismes de l'ostéoporose dans la BPCO. RANKL: *receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand*; RANK: *receptor activator of nuclear factor-kappa B*; OPG: *osteoprotegerin*; PTH: *parathormone*



BPCO et métabolisme osseux: une mise à jour clinique. A. Lehoucka, and al.

a) Rôle de l'inflammation systémique

Certaines données suggèrent que l'inflammation systémique joue un rôle important dans le développement de l'ostéoporose dans la BPCO (14). En effet, le taux de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNFalpha et l'interleukine 6 (IL-6) serait augmenté chez les patients atteints de BPCO (15).

Pour rappel, les ostéoblastes expriment constitutivement à leur surface membranaire le *receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand* (RANK-L). Lorsqu'il se lie à son récepteur à la surface des pré-ostéoclastes, le *receptor activator of nuclear factor-kappa B* (RANK), induit la différenciation de ces derniers en ostéoclastes activés.

Ces cytokines inflammatoires induisent l'expression de RANK-L, ce qui amène à la différenciation et à l'activité des ostéoclastes et ainsi à la résorption osseuse (16).

b) Rôle de la corticothérapie

La corticothérapie orale ou les corticostéroïdes inhalés en monothérapie ne sont pas indiqués en première intention dans le traitement de fond de la BPCO.

Cependant, la corticothérapie inhalée, en association aux bronchodilatateurs, peut être utilisée chez des patients présentant des exacerbations fréquentes (≥ 2 exacerbations /an) malgré l'administration régulière de bronchodilatateur, sans dyspnée marquée (inférieur à 2 selon l'échelle de dyspnée modifiée du Medical Research Council (mMRC)) (17).

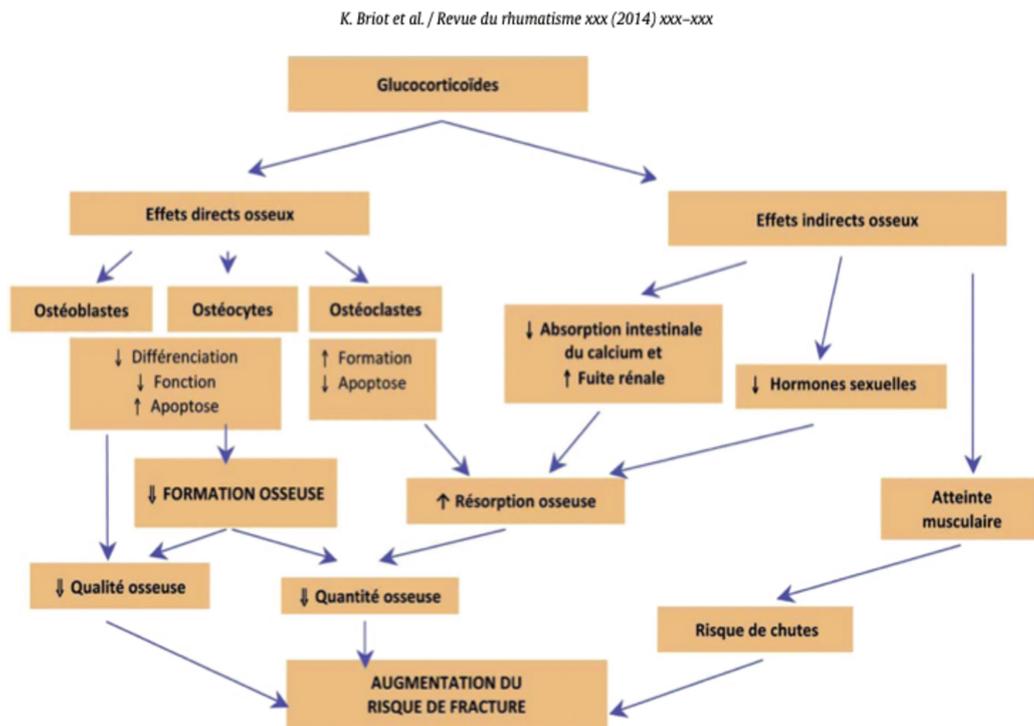
La corticothérapie orale quant à elle peut être utilisée dans les cas d'exacerbations aiguës. Elle permet d'accélérer la récupération de la fonction pulmonaire et de raccourcir la durée d'hospitalisation.

Les données de la littérature montrent que la BPCO fait partie des indications les plus fréquentes d'un traitement par corticostéroïdes à long terme (18).

L'exposition à un traitement cortisonique au long cours est à l'origine d'un surrisque de fractures de 30 à 50 % (19). L'ostéoporose cortico-induite est d'origine multifactorielle : les corticoïdes entraînent une diminution de la prolifération et une augmentation de l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes, avec pour conséquence une diminution de l'ostéoformation. Les voies de signalisation participant à la différenciation des ostéoblastes sont également impactées, ainsi que la matrice osseuse. Par ailleurs, ils diminuent l'apoptose ostéoclastique et augmentent la survie des ostéoclastes (Figure 2).

Les corticoïdes ont également des effets sur le métabolisme phosphocalcique en inhibant l'absorption intestinale de calcium, en augmentant l'excrétion urinaire de calcium par l'inhibition de sa réabsorption tubulaire (20).

Figure 2 : Physiopathologie de l'ostéoporose cortico-induite.



L'utilisation des corticoïdes inhalés et leur retentissement sur le métabolisme osseux est encore mal élucidé.

Certaines études retrouvent une augmentation modérée du risque fracturaire chez les patients ayant bénéficié d'une corticothérapie inhalée. Ces études n'ont cependant pas été ajustées sur les autres facteurs de risques établis (tabagisme, maladie respiratoire sous-jacente, inactivité...) (21).

D'autres études ont également utilisé les fractures vertébrales comme paramètre d'évaluation secondaire : une méta-analyse de trois grandes études randomisées et contrôlées sur les corticoïdes inhalés dans la BPCO n'a retrouvé aucune différence significative entre les groupes (22).

L'augmentation du risque de fracture chez les patients recevant des corticoïdes inhalés est le plus souvent liée à la maladie respiratoire sous-jacente (et à l'inflammation systémique), ainsi qu'aux prises conjointes de corticoïdes oraux. Il existerait tout de même une discrète augmentation du risque fracturaire pour une dose quotidienne > 7,5 mg d'équivalent de prednisone (23).

c) Carence en vitamine D

La vitamine D participe à la régulation du métabolisme phosphocalcique et est associée à la santé musculosquelettique (24).

Un déficit en vitamine D a pour conséquence un niveau réduit de calcium sérique, ce qui stimule la production de parathormone (PTH) par les glandes parathyroïdiennes.

Ainsi, la PTH agit sur les cellules ostéoblastiques immatures afin de stimuler l'ostéoclastogenèse, ce qui aboutit à la résorption osseuse et à une augmentation de la mobilisation de ses stocks de calcium (25).

Le déficit en vitamine D est fréquent chez les patients souffrant de BPCO. Certaines études suggèrent que sa prévalence est corrélée avec la sévérité de la maladie (26).

D'autres données montrent également qu'une supplémentation en vitamine D permettrait d'améliorer la fonction pulmonaire, et de réduire le nombre d'exacerbation (27,28).

d) Hypoxémie et hypercapnie

Les patients atteints de BPCO présentent un grand nombre de pertes d'alvéoles et de capillaires, une zone de diffusion réduite, et un déséquilibre de la ventilation et de débit sanguin (29). Un dysfonctionnement de la ventilation induit une hypoxie et une rétention de dioxyde de carbone.

Certaines études ont montré que la concentration en oxygène jouerait un rôle sur la formation des ostéoclastes, et augmenterait la différenciation des pré ostéoclastes en ostéoclastes. (30,31)

e) Facteurs de risques généraux

Il est démontré que l'âge avancé, le genre féminin, la consommation de tabac, un IMC bas, et l'inactivité sont des facteurs de risques d'ostéoporose (32).

Le tabagisme est à la fois un facteur de risque courant pour la BPCO et l'ostéoporose. Plusieurs études ont montré que les fumeurs ont une DMO réduite avec un risque accru de fracture par rapport aux non-fumeurs (33-35).

L'IMC est étroitement lié à la DMO. Les données de la littérature ont montré qu'un faible IMC et la présence d'une sarcopénie étaient associés à l'ostéoporose et aux fractures dans la BPCO (36,37).

Par ailleurs, les patients atteints de BPCO sont souvent sujets à une inactivité physique, du fait de leur dyspnée et de leur insuffisance respiratoire. Il est reconnu qu'une capacité d'exercice réduite est une cause importante de perte osseuse.

III. Justificatif de l'étude

L'ostéoporose chez les patients atteints de BPCO est actuellement sous diagnostiquée et sous traitée (38). Actuellement, il n'existe aucune recommandation officielle pour la prise en charge de l'ostéoporose associée à la BPCO.

En 2015, une approche clinique en cinq étapes avait été proposée aux Pays-Bas, sur la base de huit avis experts. Parmi ces étapes (recherche de cas, évaluation des risques, diagnostic différentiel, thérapie et suivi), les procédures de dépistage y compris la recherche de cas et l'évaluation des risques et des stratégies thérapeutiques, semblaient importantes (39).

Il est nécessaire de dépister l'ostéoporose chez les sujets atteints de BPCO, d'identifier les patients à haut risque de fracture, et de les traiter avec les médicaments standards établis pour l'ostéoporose.

Dans ce contexte, un programme appelé « BPCOS » a été mis en place au CHU de Lille en janvier 2017 sur le modèle des filières fractures « fracture liaison service » (FLS) pour dépister l'ostéoporose chez les adultes souffrants de BPCO (40).

Les patients atteints de BPCO et ayant des antécédents récents de fractures de fragilité et/ou de BPCO sévère (exacerbations ≥ 3 /an) étaient orientés par les pneumologues vers un rhumatologue.

Par ailleurs en 2018, le CHU de Lille en partenariat avec l'Université de Lille, s'est engagé dans la création d'un entrepôt de données de santé (EDS) : le projet INCLUDE.

Il permet de collecter de manière sécurisée et anonyme les données produites lors de la prise en charge des patients. Ces données sont exploitées selon plusieurs finalités telles que : la recherche, l'amélioration de la qualité des soins et l'analyse médico-économique (41).

Par conséquent, nous avons mené une étude rétrospective afin d'évaluer la prise en charge de l'ostéoporose chez les patients atteints de BPCO au CHU de Lille en utilisant INCLUDE.

L'objectif principal de notre étude était de calculer l'incidence cumulée d'ostéodensitométrie initiée par l'hôpital, dans l'année suivant une hospitalisation pour fracture au CHU de Lille chez des patients de plus de 40 ans, atteint d'une BPCO.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher les déterminants de la réalisation d'une ostéodensitométrie.

English scientific article

Association of hospital-initiated bone densitometry with hospitalization for fragility fracture at Lille University Hospital among adults with chronic obstructive pulmonary disease

I. Abstract

Background: Osteoporosis is one of the most frequent comorbidities in COPD patients, and can lead to fragility fractures, which are responsible for excess morbidity and mortality. Currently, there are no official recommendations for the management of COPD-associated osteoporosis, which remains under-diagnosed and under-treated. We therefore conducted a study to assess the management of osteoporosis in COPD patients at Lille University Hospital using the INCLUDE health data warehouse.

Objectives: The primary objective was to calculate the cumulative incidence of hospital-initiated bone densitometry, in the year following hospitalization for fragility fracture at Lille University Hospital, in COPD patients over 40 years of age. The secondary objective was to identify the determinants of hospital-initiated bone densitometry.

Patients and methods: we conducted a retrospective, monocentric, observational study of patients identified at Lille University Hospital by INCLUDE from January 1, 2013 to December 31, 2021. Patients with COPD aged 40 or over, and hospitalized at Lille University Hospital for a fragility fracture according to the ICD-10 classification were included. Bone densitometry was indexed according to CCAM acts by INCLUDE or during the complete reading of computerized records.

Results: 365 patients (~60% male, mean age 73.5 ± 12.3 years and mean Charlson score 2.9 ± 2.3) were included. Hospitalization units for fracture were orthopedics (n=168), geriatrics (n=46), rheumatology (n=45), pneumology (n=24) and others

(n=82). A total of 499 fractures were found, most of them severe (hip (36.4%), vertebrae (30.1%), proximal humerus (11.5%), pelvis (10.7%), etc.). During the first year, 69 patients (18.9%) died and 86 underwent hospital-initiated bone densitometry. Considering the competitive risk of mortality, the cumulative incidence of bone densitometry in the 1st year was 23.6% [CI95%: 19.3%-28.0%]. Independent determinants of performing a bone densitometry were female gender, low Charlson score, hospitalization in rheumatology (versus other units), and vertebral fracture(s) (versus other fractures).

Conclusion: in this cohort study, the cumulative incidence of hospital-initiated bone densitometry, within one year of hospitalization for a fragility fracture at Lille University Hospital, in COPD patients over 40 years of age was relatively low. Given the deleterious impact of fractures on morbidity and mortality, strategies are needed to improve the management of osteoporosis in this population, as well as the implementation of recommendations.

II. Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a debilitating condition that is associated with significant morbidity and mortality **(4)**. Osteoporosis is one of the most significant comorbidities of COPD and can lead to fragility fractures, including vertebral compression fractures (VCFs) **(7)(8)(10)**. This observation could be explained by the fact that patients with COPD have coexisting osteoporosis risk factors, such as the frequent use of inhaled or systemic corticosteroids, vitamin D deficiency, tobacco use, and chronic inflammation **(16)(23)(29)(35)**.

Osteoporosis in patients with COPD remains underdiagnosed and undertreated **(38)**. Currently, there are no official recommendations for the management of osteoporosis associated with COPD **(39)**. However, it is necessary to screen for osteoporosis in patients with COPD, identify patients at high risk of fracture, and treat them with the standard drugs established for osteoporosis.

Against this backdrop, a program called “BPCOS” was implemented at Lille University Hospital in January 2017 based on the model of fracture liaison services (FLS) to screen for osteoporosis in patients with COPD **(40)**. Moreover, a FLS was already implemented at Lille University Hospital since January 2016 **(42,43)**. In the BPCOS program, patients with COPD and a recent history of fragility fractures and/or severe COPD (exacerbations ≥ 3 /year) should be referred to a Rheumatologist by a Pneumologist both working at the Lille University Hospital. Furthermore, Lille University Hospital set up a health data warehouse in 2018 (INCLUDE), allowing the secure and anonymous collection of data produced during patient care. These data are used for several purposes, such as research, improving the quality of care, and medico-economic analysis **(41)**.

Therefore, we conducted a retrospective study to evaluate osteoporosis care in patients with COPD at Lille University Hospital using INCLUDE. The main objective was to calculate the cumulative incidence of hospital-initiated bone densitometry performed in the year following hospitalization for a fragility fracture at the Lille University Hospital in a population of patients over 40 years of age with COPD. The secondary objective was to identify the determinants of hospital-initiated bone densitometry.

III. Patients and methods

1. Study design

We conducted a retrospective, single-center, observational study on all of the patients identified at the Lille University Hospital by INCLUDE from January 01, 2013 to December 31, 2021.

This research project was approved by local medical research ethic committee.

2. Study population

Inclusion criteria were adults of both genders with COPD, aged 40 or over, and hospitalized at the Lille University Hospital for a fracture using the International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10) (**Supplementary Table 1**). Exclusion criteria were fracture related to bone metastases and multiple fracture (> 2 fractures). Out-patients with fragility fracture were also excluded.

3. Study assessment

The data collected were those provided by INCLUDE, and were completed by the full reading of the computerized medical file of patients.

INCLUDE: Age, gender, body mass index (BMI) ≥ 40 kg/m² using ICD-10, Charlson Comorbidity Index (CCI) using ICD-10 (Supplementary Table 1), and length of stay at hospital were collected as well as the date of index fragility fracture requiring hospitalization. "Index fracture" was defined as the first fracture during the study period. Biochemical parameters (serum calcium, phosphate, parathormone and 25OH vitamin D) and the date of hospital-initiated bone densitometry were collected if available. Bone densitometry was coded using the French Common Procedures Classification (CCAM) (Supplementary Table 1).

Medical file: Risk factors for osteoporosis were collected and included current or past smoking, current or past alcohol abuse (≥ 3 units of alcohol per day for men, and ≥ 2 units for women). The type of fragility fracture, circumstances (fall or not), and the hospitalization unit were recorded. The type of antiosteoporosis medications (AOM) formerly prescribed for each patient including zoledronic acid, teriparatide, denosumab and oral bisphosphonates had also been analyzed.

The bone densitometry unit was collected and WHO criteria (**44**) were used to define osteoporosis (T-score ≤ -2.5) and osteopenia (T-score between -1.0 and -2.5) for each site (lumbar spine, femoral neck, and total hip).

Type of fragility fractures were (i) VCFs, (ii) severe hip fracture, (iii) non-hip non-vertebral fractures encompassing proximal humerus, pelvis, distal femur, proximal tibia, and at least 3 ribs fractures (other severe fractures), and (iv) other non-severe fractures (e.g., wrist, elbow, and ankle fractures) (**2**).

We also determined whether patients were already followed in the department of Pneumology before the index fracture (at least one hospitalization or external consultation or respiratory functional exploration in this department).

4. Statistical analysis

Categorical variables are expressed as frequency and percentage and quantitative variables as means \pm standard deviation in case of normal distribution or medians (interquartile range, IQR) otherwise. Normality of distributions was checked graphically and using the Shapiro-Wilk test.

Cumulative incidence of bone densitometry performed in 12 months was estimated using Kalbfleisch and Prentice method considering death as competing event. Potential risk factors for bone densitometry were assessed using a Fine and Gray competing risk regression model. The significant factors at the level of 0.20 were introduced into a multivariable model. Sub-hazard ratios and their 95% confidence intervals were derived from models.

Statistical testing was conducted at the two-tailed α -level of 0.05. Data were analyzed using the SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

IV. Results

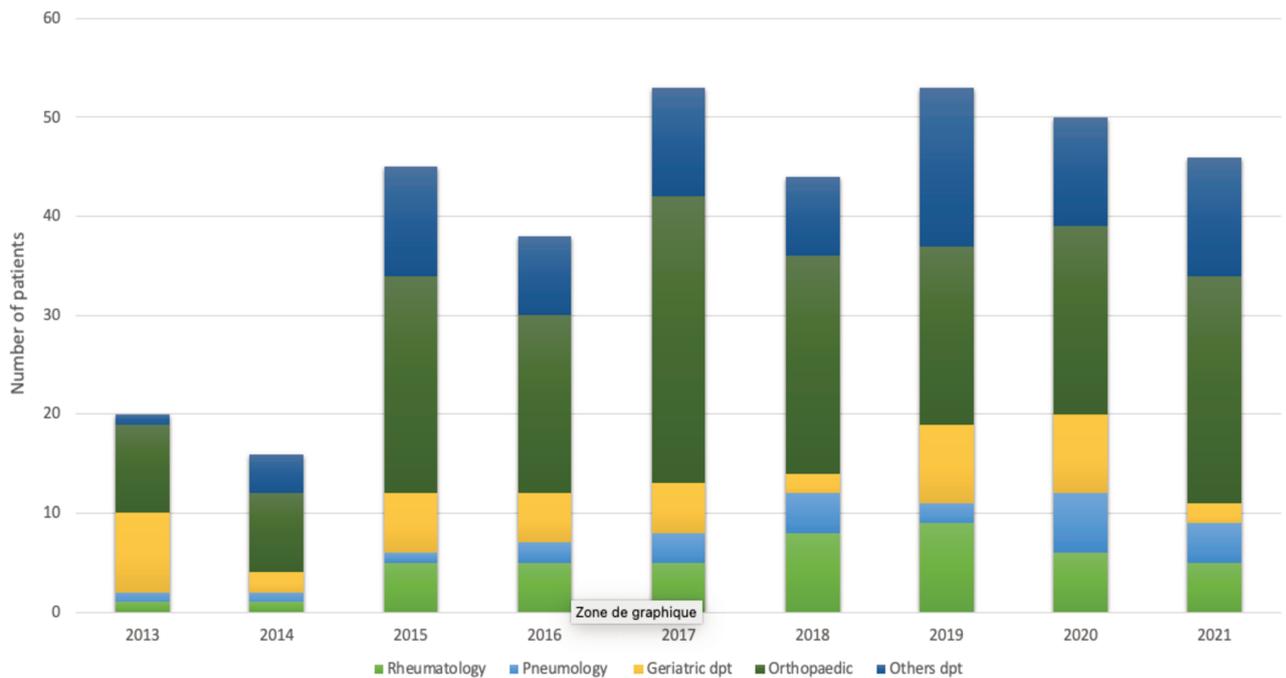
1. Demographic data and baseline characteristics

From January 01, 2013 to December 31, 2021, 365 of 471 patients identified by INCLUDE were eligible for inclusion in this study and 106 were excluded due to lack of fractures (n=80), high-trauma fractures (n=22), and rib fractures related to cardiac massage (n=4) (Supplementary Figure 1).

Of the 365 patients (59.7% male, mean (SD) age 73.5 (12.3) years), 168 came from the Orthopaedic Department, 46 from the Geriatric Department, 45 from the Rheumatology Department, 24 from the Pneumology Department, and 82 from other departments (e.g., Thoracic Surgery Department, Internal Medicine Department, and

Neurosurgery Department). The mean (SD) length of stay at hospital was 14.6 (13.6) days (**Figure 1**).

Figure 1: Distribution of hospitalized patients by year and unit of stay



For comorbidities, we found 85 patients with a history of diabetes mellitus (23.3%), 72 with a history of heart failure (19.7%), 60 with prior lower extremity peripheral artery disease (16.4%), and 54 with a history of chronic kidney disease (14.8%) (**Table 1**). Median CCI score was 2.9 (range 1.0–15.0).

Of the 365 patients, 69 died during the first year of follow-up (18.9%) after the index fracture including 28 during the initial hospitalization (7.7%). Almost half of those patients (n=169/365, 46.3%) was already follow-up by the Pneumology Department at the Lille University Hospital before the index fracture.

Table 1: Baseline characteristics

Characteristics	N= 365
Male gender, n (%)	218 (59.7)
Age (years), mean \pm DS	73.5 \pm 12.3
Osteoporosis risk factors	
Active or weaned smoking, n (%)	268 (73.4)
Excessive alcohol consumption, n (%)	147 (40.3)
Comorbidities	
Charlson's index, mean \pm DS	2.9 \pm 2.3
Diabetes mellitus, n (%)	85 (23.3)
Heart failure, n (%)	72 (19.7)
Lower extremity peripheral artery disease, n (%)	60 (16.4)
Chronic kidney disease, n (%)	54 (14.8)
Cerebrovascular accident, n (%)	36 (9.9)
Non-metastatic cancer, n (%)	35 (9.6)
Neurocognitive disorder, n (%)	34 (9.3)
Hepatopathy, n (%)	30 (8.2)
Hemiplegia, n (%)	24 (6.6)
Heart attack, n (%)	15 (4.1)
Connectivity, n (%)	13 (3.6)
Metastatic cancer, n (%)	9 (2.5)
Severe obesity (BMI \geq 40kg/m ²), n (%)	6 (1.6)
Parkinson's disease, n (%)	5 (1.4)
Gastro duodenal ulceration, n (%)	2 (0.5)

Some patients had several fractures, and 499 fractures were found in 365 patients (**Table 2**). A fracture was related to a fall in 281 patients (77.0%). There were 110 patients with at least one X-ray diagnosed VCFs (30.1%), 133 hip fractures (36.4%), 42 proximal humerus fractures (11.5%), 39 pelvis fractures (10.7%), and 6 distal forearm or wrist fractures (1.6%). Of the 110 patients with at least one VCF, there was a total of 217 VCFs, for an average of 2.1 (\pm 1.6 DS) fracture per patient. Regarding the distribution of patients, 86.4% of patients with hip fracture was hospitalized in the Orthopaedic Department, while 37.3% of patients with a VCF were hospitalized in the Rheumatology department and 24.5% in the Geriatric Department.

Table 2: Characteristics and types of fracture

Characteristics of the fracture	Number
Severe hip fracture, n (%)	133 (36.4)
Severe vertebral fracture, n (%)	110 (30.1)
Thoracic vertebral fracture, n (%)	54 (14.8)
Lumbar vertebral fracture, n (%)	74 (20.2)
Other severe fracture, n (%)	110 (30.1)
Pelvis fracture, n (%)	39 (10.7)
Rib fracture (3 or more), n (%)	30 (8.2)
Fractures of the upper end of the humerus, n (%)	42 (11.5)
Fracture lower end of the femur, n (%)	1 (0.3)
Non-severe fracture, n (%)	39 (10.7)
Elbow, n (%)	5 (1.4)
Ankle, n (%)	1 (0.3)
Collarbone fracture, n (%)	3 (0.8)
Rib fracture (Less than 3), n (%)	26 (7.1)
Wrist, n (%)	6 (1.6)
Tibia, n (%)	1 (0.3)
Fracture following a fall, n (%)	281 (77)

2. Biochemical parameters

Biochemical parameters (serum calcium, phosphate, parathormone and 25OH vitamin D) were not available for all patients and are shown in **Supplementary Table 2**.

3. Bone densitometry

Of the 365 patients, 86 had a hospital-initiated bone densitometry performed during the first year of follow-up (23.6%). Fifty-seven were identified by INCLUDE while 29 patients with a bone densitometry were identified by the full reading of the computerized medical file of patients. Almost half of them was performed by the Rheumatology Department (n=43, 49.4%) whereas 34 by the nuclear medicine Department (39.1%) and 10 (11.5%) outside the Lille University Hospital (**Table 3**).

Table 3: Bone densitometry results

Bone densitometry results	N = 86	N (%)
Total hip	N = 56	
Normal		16 (28.6)
Osteopenia		24 (42.8)
Osteoporosis		16 (28.6)
Femoral neck	N = 73	
Normal		8 (10.9)
Osteopenia		33 (45.2)
Osteoporosis		32 (43.8)
Lumbar spine	N = 80	
Normal		32 (40)
Osteopenia		27 (33.7)
Osteoporosis		21 (26.2)

After accounting for death, this study shows a 1-year cumulative incidence of hospital-initiated bone densitometry of 23.6% [95%CI: 19.3%-28.0%] (**Figure 2**). Mostly all of them were performed within the first six months following the index fracture.

The 1-year cumulative incidence of bone densitometry was examined according to the hospitalization unit (**Figure 3**) with a higher cumulative incidence found when patients came from the Rheumatology Department (64.4% [95%CI:48.3%-76.7%]).

Figure 2: Cumulative incidence of bone densitometry

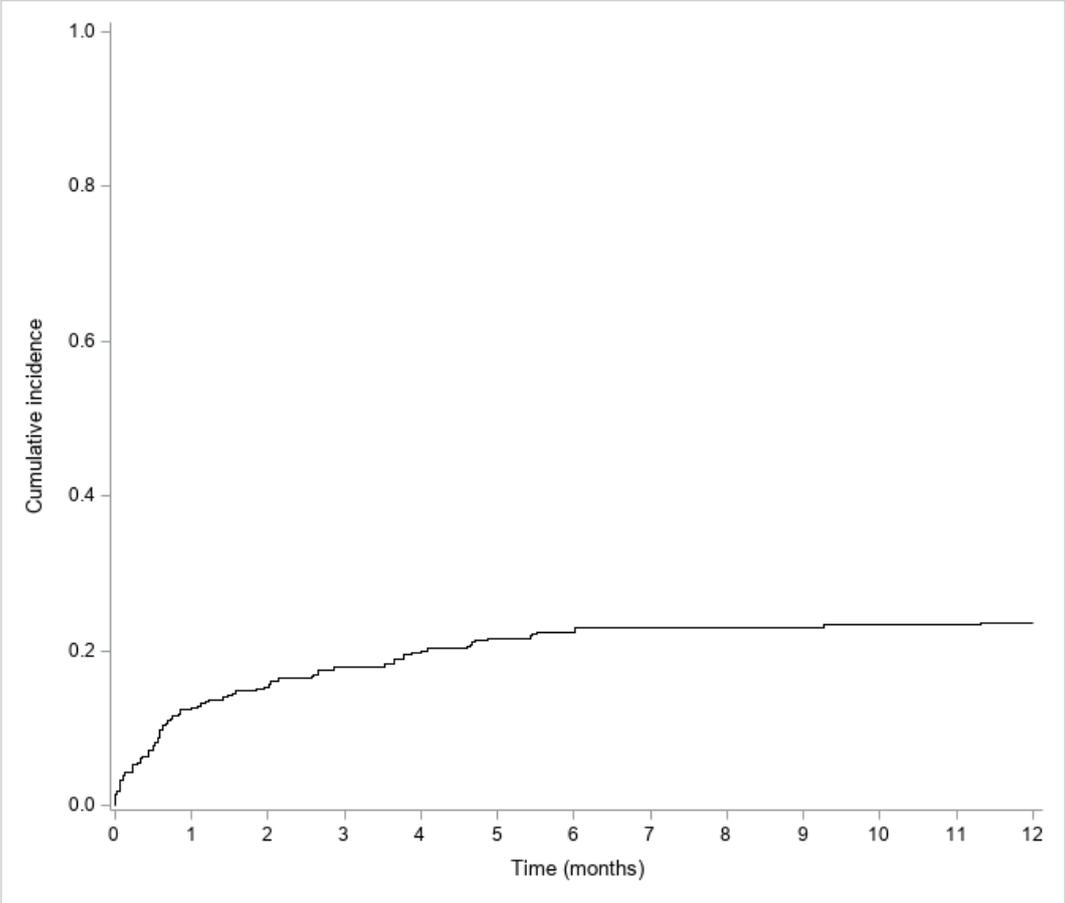
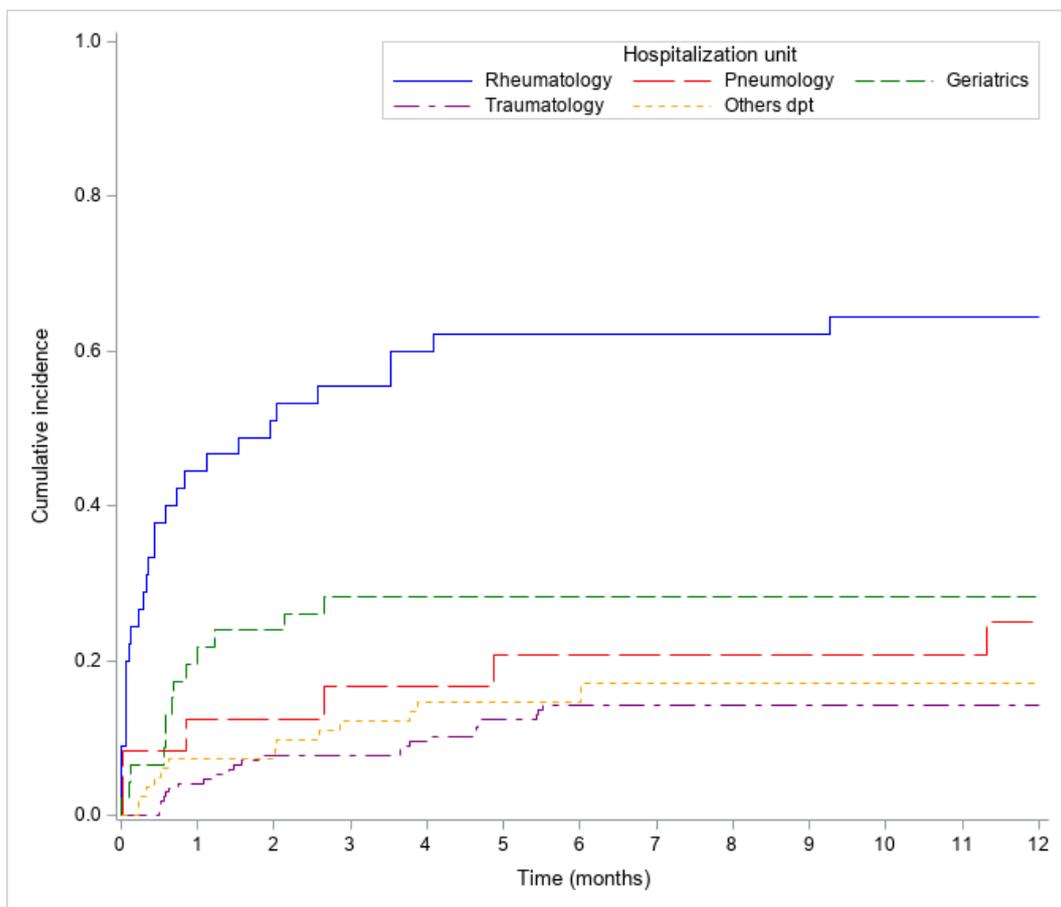


Figure 3: Cumulative incidence of bone densitometry by unit of stay



As shown in **Table 4**, bone densitometry performed at 1 year was independently associated with female sex, lower CCI, VCFs (vs. other fractures), and initial hospitalization in the Rheumatology Department (vs. other departments).

Table 4: Univariate and multivariate predictors of bone densitometry performed at 1 year in the 365 patients

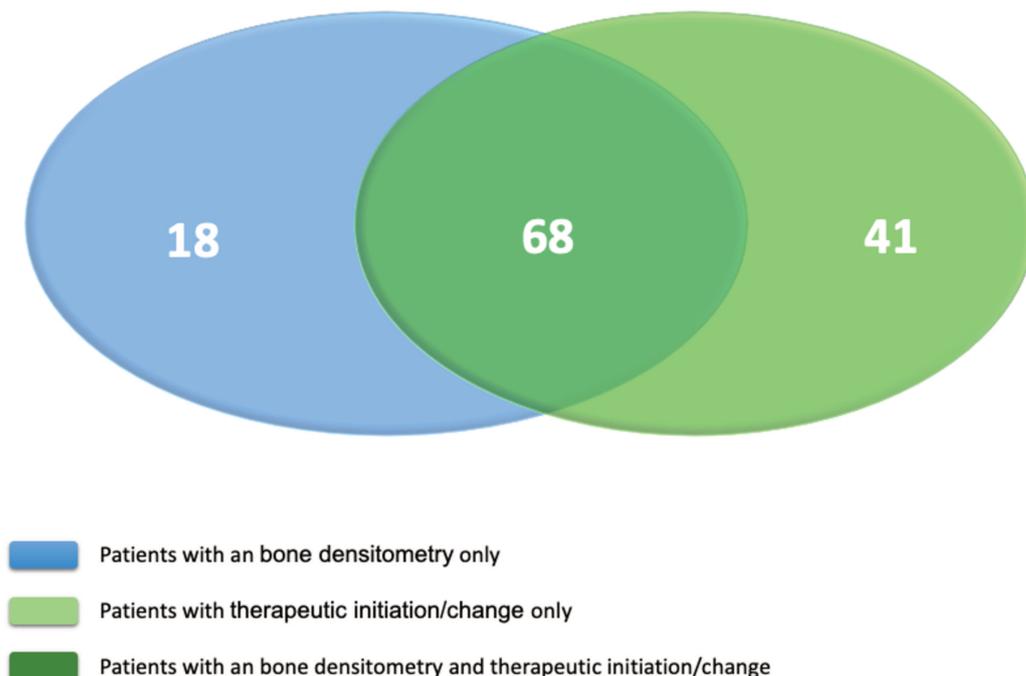
	Hazard Ratio	IC 95%	P-value	Hazard Ratio	IC 95%	P-value
Age	1.01	(1.00; 1.03)	0.11	1.02	(1.00; 1.04)	0.07
Female	1.56	(1.02; 2.38)	0.04	1.64	(1.04; 2.58)	0.03
Tobacco consumption	1.07	(0.66; 1.73)	0.78			
Excessive alcohol consumption	1.06	(0.69; 1.63)	0.80			
Charlson Comorbidity Index	0.90	(0.81; 1.01)	0.07	0.87	(0.77; 0.97)	0.03
Hospitalisation unit	Ref			Ref		
- Rheumatology	0.25	(0.10 ;0.60)	0.002	0.62	(0.24 ;1.64)	0.34
- Pneumology	0.30	(0.15 ;0.60)	0.0006	0.32	(0.15 ;0.70)	0.005
- Geriatric Dept.	0.13	(0.08 ;0.23)	<0.0001	0.52	(0.18 ;1.48)	0.22
- Orthopaedic	0.16	(0.08 ; 0.31)	<0.0001	0.34	(0.16 ;0.71)	0.005
- Others Dept.						
Already under AOM	1.34	(0.54; 3.32)	0.53			
Hip fractures	0.38	(0.23; 0.64)	0.0003	0.71	(0.27; 1.91)	0.50
Vertebral Compression Fractures	5.25	(3.41; 8.09)	<0.0001	5.17	(1.91; 14.0)	0.001
Non-hip non-vertebral fractures	0.56	(0.34; 0.93)	0.03	0.85	(0.41; 1.76)	0.65
Other fractures	0.84	(0.41; 1.72)	0.63			
Fracture related to a fall	0.55	(0.35; 0.87)	0.01	1.45	(0.84; 2.51)	0.18
Follow-up by pneumologists	0.95	(0.62; 1.44)	0.80			

The Rheumatology Department was the source of 38.4% of bone densitometry prescriptions, and 34.9% were prescribed by the Geriatric Department. The Lille FLS only allowed the prescription of 8.1% of bone densitometry and the BPCOS program 2.3%.

4. Antiosteoporosis medications

Of the 365 patients, an AOM was prescribed for the first time in 92 (25.2%) patients in line with French guidelines (45). The main AOM prescribed were bisphosphonates (79.3%), followed by teriparatide (17.4%) and denosumab (3.3%). Seventeen patients (4.7%) were already on AOM at the time of the index fracture and the AOM was changed in only 5 patients whereas the remaining patients (n=12) stayed on the same treatment. Following the index fracture, 41 of our patients benefited from an AOM initiation without having performed a bone densitometry (Figure 4).

Figure 4: Distribution of patients who have had bone densitometry or therapeutic initiation/change



V. Discussion

This cohort study found fairly low rates of hospital-initiated bone densitometry testing among 365 adults with COPD hospitalized for fragility fractures at Lille University Hospital. Indeed, after accounting for death, the 1-year cumulative incidence of hospital-initiated bone densitometry was 23.6% [95%CI:19.3%-28.0%], with a higher incidence observed following initial hospitalization in the Rheumatology Department (64.4% [95%CI:48.3%-76.7%]). Factors independently associated with bone densitometry testing included female sex, lower CCI score, VCFs (vs. other fractures), and initial hospitalization in the Rheumatology Department (vs. other departments). Moreover, AOM was prescribed to 109 (29.9%) patients, including 41 patients without any hospital-initiated bone densitometry testing.

In this study, the mean age of the patients was 73.5 years, which is close to what we previously found in our FLS; however, the proportion of men in our population (59.7%) was different from that reported in our FLS (**42, 43**). Most of the patients included in our study had severe index fractures. The main types of fracture were hip fractures (36.4%) and VCFs (30.1%). The predominance of hip fractures may be surprising in a cohort of patients with COPD. However, this was already described in a study performed by Reagan et al. in a large cohort (n = 12,646) of men undergoing hip fracture repair within Veteran's Health Affairs. COPD has been noted in 47% of patients with hip fractures (**46**). The high number of VCFs is due to the fact that this type of fracture is common in patients with COPD and related to the severity of the disease (**10**). Almost one-fifth of patients died during the first year of follow-up, which was expected given the characteristics of patients included (mainly male with severe fractures with an average age of 73.5 years, and a high CCI score). Moreover, patients

with COPD have worse mortality following hip fracture owing to more comorbid diseases than those without COPD **(46)**.

Few studies in France have evaluated at 1-year the rates of bone densitometry screening and AOM initiation following an index fracture in the general population. The objective of the nationwide FRACTOS study was to describe health resource utilization and associated costs in 356,895 patients aged ≥ 50 years hospitalized for severe fractures over a 6-year period (2009–2014) in France **(47)**. In this study, only 18,474 (5.3%) patients underwent bone densitometry testing and 58,220 (16.7%) received AOM. Another nationwide study conducted in 2013 analyzed health resource utilization in 177,000 patients aged ≥ 50 years who were hospitalized for osteoporotic fractures (severe and non-severe fractures). After 1-year of follow-up, only 10% underwent bone densitometry, and 15% received AOM **(48)**. Our data are consistent with recently published data from the EPIFRACT study **(49)**. Overall, 453 fragility fractures, self-reported by a postal survey, were reported by 425 participants. In this study population of individuals reporting at least one fragility fracture in the previous 3 years, 29.3% declared having their BMD evaluated by DXA, and 42 participants (10.5%) reported taking AOM. However, these numbers correspond to prescription rates beyond the 1st year after fragility fractures **(49)**.

To date, no other study has evaluated post-fracture hospital-initiated bone densitometry testing and AOM initiation in COPD patients. Currently, there are no official guidelines for the management of COPD-associated osteoporosis, and this comorbidity remains underdiagnosed and undertreated **(38)**.

Regarding predictors, we found that female sex was significantly associated with bone densitometry testing. This may be explained by the fact that osteoporosis in men

remains underdiagnosed and untreated (50). During the collection of data and the analysis of the medical files, two types of patients were distinguished: those having presented a VCF for which hospitalization in the departments of Rheumatology or Geriatrics was required, and those hospitalized in the Department of Orthopedics mainly for a hip fracture. We found that hospitalization in the rheumatology department and the presence of VCF were significantly associated with bone densitometry testing. Conversely, hip fractures were mostly hospitalized in the Orthopedic department, and the cumulative incidence of bone densitometry was lowest in this department. One possible explanation is the difference in involvement in the care of osteoporosis between the departments of orthopedic surgery and medicine. This hypothesis is reinforced by the fact that three-quarters of hospital-initiated bone densitometry testing was prescribed by the Rheumatology and Geriatric departments, while the FLS at Lille University Hospital and the BPCOS program had little influence on bone densitometry testing, which was disappointing. Finally, the last predictor associated with bone densitometry testing was CCI with less bone densitometry in the most comorbid patients, which may be partly explained by the absence of prioritization of osteoporosis care in patients already treated and followed for many conditions. An increased burden of medical comorbidities decreases the likelihood of patients receiving osteoporosis care (51).

Study strengths and weaknesses

The strengths of this study include the following: (1) the large number of patients and the use of INCLUDE for the evaluation of a large number of parameters, including CCAM and ICD-10 codes; (2) the fact that all medical records were systematically

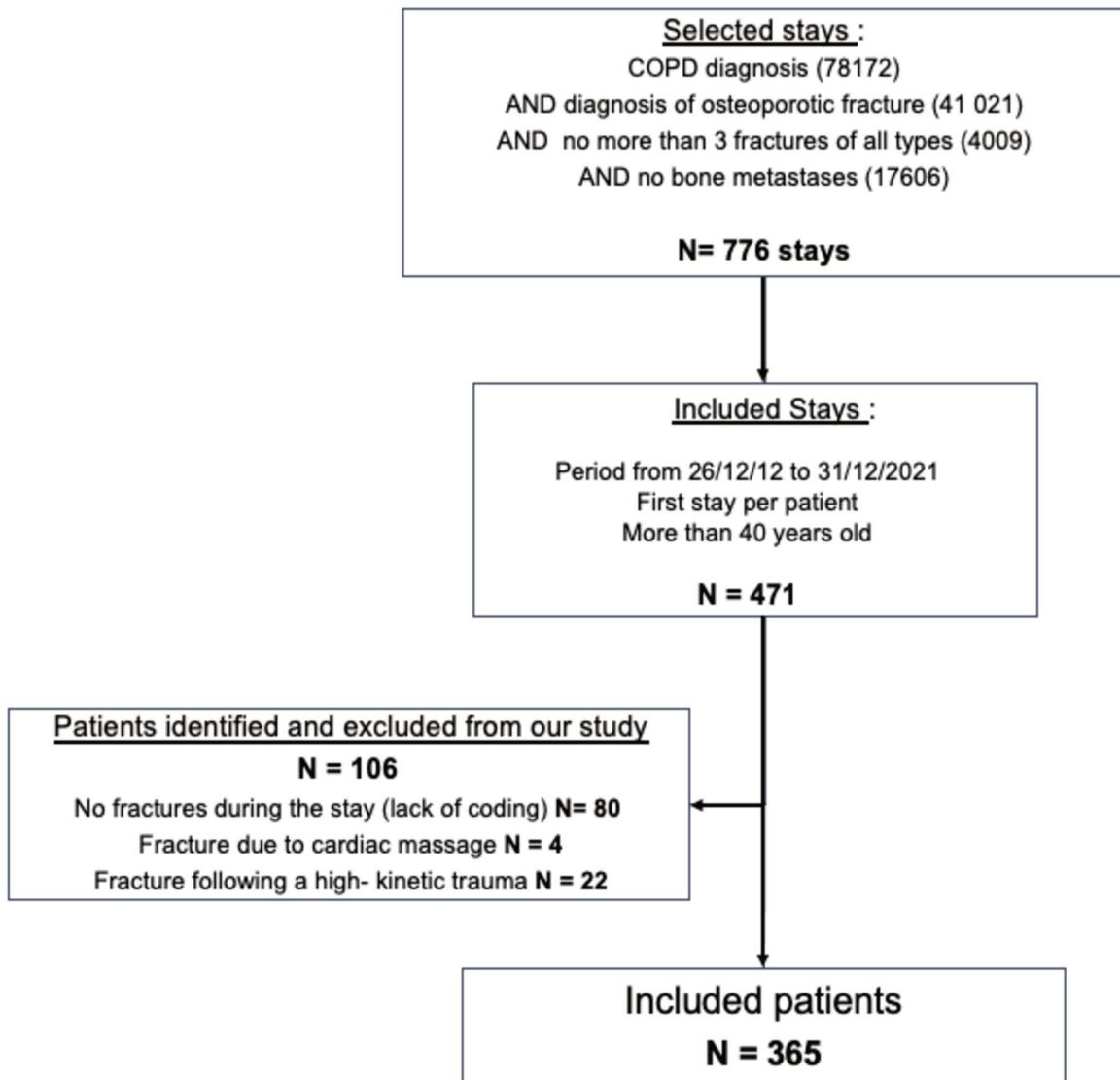
assessed by a single investigator (EH) with experience in managing patients with osteoporosis; and (3) to our knowledge, this study is the first hospital-based analysis of hospital-initiated bone densitometry testing rates among patients with COPD hospitalized for fragility fractures.

Our study has several limitations. First, the study was hospital-based (rather than population-based); therefore, its findings cannot be extrapolated to other populations. Furthermore, the findings on patients in tertiary care hospitals cannot be extrapolated to other patients. Second, COPD characteristics and severity were not assessed, as were medications (e.g., inhaled or systemic corticosteroids). Third, no biological evaluations (calcemia, phosphoremia, 25-hydroxyvitamin D, parathormone) were systematically performed in this study. Fourth, due to the retrospective design of this study, we did not systematically evaluate morphological vertebral fractures in all patients using conventional spine radiography or vertebral fracture assessment by DXA. Lastly, and this is probably the most important limitation, we were able to evaluate the rate of hospital-initiated DXA testing using INCLUDE over a period of one year, but this does not include requests initiated in primary care. Moreover, INCLUDE has its own limitations, as a high proportion of hospital-initiated bone densitometry testing was only found by full reading of the computerized medical files of patients.

VI. Conclusions

In this cohort study, the use of hospital-initiated bone densitometry testing following fragility fractures among patients with COPD remained low and was associated with female sex, Charlson index, type of fracture, and department of hospitalization. Given the deleterious impact of fractures on morbidity and mortality, strategies are needed to increase osteoporosis care in this population. Guidelines for bone health management in patients with COPD are required.

Supplementary Figure 1: Study Flow Chart



Supplementary Table 1: The Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10) and the French Common Procedures Classification (CCAM) used by INCLUDE.

	ICD-10 or CCAM
Osteoporosis (unspecified, idiopathic, postmenopausal) with or without pathological fracture	M80, M809, M808, M809, M818, M800, M8001-M8009, M810, M81, M819, M805, M8050, M8051-M8059, M8081-8089, M8090-M8099
Chronic obstructive pulmonary disease	J449, J448, J441
Hip fracture	S720, S721, M844
Vertebral compression fracture	S320, S220, M484, M844, M809
Others fractures	M809
Bone densitometry	PAQK007, PAQK900

Supplementary Table 2: Biochemical parameters

Parameters	Number	Mean \pm DS
Calcemia (g/l)	N = 357	92.1 \pm 5.8
Phosphoremia (g/l)	N = 359	32.1 \pm 7.8
Parathormone (pg/ml)	N = 79	85.0 \pm 123.5
25 OH vitamin D (ng/ml)	N = 142	23.6 \pm 13.9

DISCUSSION GÉNÉRALE

Analyse de la population et du type de fracture

Dans cette étude, l'âge moyen des patients était de 73,5 ans, ce qui est proche de ce que nous avons trouvé précédemment dans notre filière fracture; cependant, la proportion d'hommes dans notre population (59,7 %) était différente de celle rapportée dans notre FLS (42, 43).

La plupart des patients inclus dans notre étude présentait des fractures ostéoporotiques sévères. Les principaux types de fractures étaient les fractures de hanche (36,4 %) et les fractures vertébrales (30,1 %).

La prédominance des fractures de hanche peut surprendre dans cette cohorte de patients atteints de BPCO. Cependant, cela a déjà été décrit puisque dans l'étude de Reagan *et al*, évaluant l'impact de la BPCO dans une grande cohorte d'hommes (n=12 646) ayant bénéficié d'une chirurgie pour une fracture de la hanche au sein du *Veteran's Health Affairs*, il était retrouvé un antécédent de BPCO dans 47 % des cas de fracture de hanche, et 26 % d'entre eux avaient une BPCO sévère (46).

Quant aux fractures vertébrales, leur taux est élevé mais cela est expliqué par le fait que ce type de fracture est fréquent chez les patients atteints de BPCO et est lié à la gravité de la maladie (10).

Près d'un cinquième des patients sont décédés au cours de la première année de suivi, ce qui était attendu compte tenu des caractéristiques des patients inclus

(principalement des hommes présentant des fractures sévères avec un âge moyen de 73,5 ans et un score de Charlson élevé). De plus, les patients atteints de BPCO ont une mortalité plus élevée après une fracture de hanche en raison d'un plus grand nombre de comorbidités associées, en comparaison aux patients sans BPCO (50).

Réalisation d'une densitométrie osseuse et initiation d'un traitement anti-ostéoporotique

Dans cette étude de cohorte, le taux de densitométries osseuses réalisées à l'initiative du CHU de Lille à la suite d'une fracture de fragilité chez les patients atteints de BPCO reste relativement faible.

En effet, après prise en compte des décès, l'incidence cumulée sur 1 an de densitométries osseuses initiées à l'hôpital était de 23,6 % [IC 95 % : 19,3 % - 28,0 %], avec une incidence plus élevée observée après une première hospitalisation dans le service de rhumatologie (64,4 % [IC95% :48,3%-76,7%]). Les facteurs indépendamment associés à la réalisation d'une densitométrie osseuse étaient le sexe féminin, un score de Charlson faible, les fractures vertébrales (par rapport aux autres fractures) et l'hospitalisation initiale dans le service de rhumatologie (par rapport à d'autres services). En outre, un traitement anti-ostéoporotique a été prescrit pour 109 (29,9 %) patients, dont 41 n'ont pas eu de densitométrie osseuse initiée par l'hôpital.

Peu d'études en France ont évalué à 1 an les taux de dépistage par ostéodensitométrie et de mise en route d'un traitement anti-ostéoporotique à la suite d'une fracture de fragilité dans la population générale. L'objectif de l'étude nationale FRACTOS était de décrire l'utilisation des ressources de santé et les coûts associés chez 356 895 patients

âgés de 50 ans ou plus hospitalisés pour fractures sévères sur une période de 6 ans (2009-2014) en France (47). Dans cette étude, seuls 18474 (5,3 %) patients ont réalisé une densitométrie osseuse et 58220 (16,7 %) ont reçu un traitement anti-ostéoporotique.

Par ailleurs, l'étude EPIFRACT s'est intéressée à l'incidence des fractures de fragilités en France et leurs caractéristiques à travers une enquête postale. Parmi les 425 patients ayant déclaré un antécédent de fracture de fragilité au cours des trois années précédentes, 29,3% ont certifié avoir bénéficié d'une densitométrie osseuse et 42 participants (10,5 %) ont assuré avoir bénéficié d'un traitement anti-ostéoporotique. Ces chiffres correspondent cependant à des taux de prescription au-delà de la 1ère année après fracture de fragilité (49).

La Caisse nationale d'assurance maladie, a analysé les hospitalisations pour une fracture de fragilité après 50 ans sur le territoire français au cours de l'année 2013. Dans les douze mois suivant la fracture, seulement 10 % des patients ont eu une ostéodensitométrie et 15 % un traitement de fond de l'ostéoporose (48).

À ce jour, aucune autre étude n'a évalué l'incidence cumulée de densitométrie osseuse initiée par l'hôpital à la suite d'une fracture de fragilité et l'initiation d'un traitement anti-ostéoporotique chez les patients atteints de BPCO. Il n'existe actuellement aucune directive officielle pour la prise en charge de l'ostéoporose associée à la BPCO, et cette comorbidité reste sous-diagnostiquée et sous-traitée (38).

Facteurs associés à la réalisation d'une densitométrie osseuse

Nous avons constaté que le sexe féminin était significativement associé à la réalisation d'une densitométrie osseuse. Cela peut s'expliquer par le fait que l'ostéoporose chez les hommes reste sous-diagnostiquée et non traitée, en raison de l'accent porté sur l'ostéoporose post-ménopausique (50).

Lors du recueil des données et de l'analyse des dossiers médicaux, deux types de patients ont été distingués : ceux ayant présenté une fracture vertébrale pour laquelle une hospitalisation dans les services de Rhumatologie ou de Gériatrie a été nécessaire, et ceux hospitalisés dans le service d'orthopédie, principalement pour une fracture de hanche.

Nous avons constaté que l'hospitalisation dans le service de Rhumatologie et la présence d'une fracture vertébrale étaient significativement associées à la réalisation d'une densitométrie osseuse. À l'inverse, les fractures de hanche étaient majoritairement hospitalisées dans le service d'Orthopédie, et l'incidence cumulée de l'ostéodensitométrie était la plus faible dans ce service. Une explication possible est la différence d'implication dans la prise en charge de l'ostéoporose entre les départements de chirurgie orthopédique et de médecine.

Cette hypothèse est renforcée par le fait que les trois quarts des densitométries osseuses initiées à l'hôpital étaient prescrites par les services de Rhumatologie et de Gériatrie, alors que la filière fracture du CHU de Lille et le programme BPCOS n'avaient que peu d'influence sur la réalisation de cet examen, ce qui est décevant.

Ces chiffres sont par ailleurs étonnants, puisque l'étude de *Pflimlin et al*, portant sur l'évaluation du fonctionnement de la filière fracture au CHU de Lille entre 2016 et 2018, retrouvait un taux d'identification des fractures de hanche de 74,2%, et un taux d'évaluation en consultation des patients éligibles et identifiés en traumatologie à 26% (42).

On soulignera, qu'à notre connaissance, nous sommes les premiers à avoir instauré un programme "BPCOS", se basant sur le principe des filières fractures standards.

Enfin, le dernier prédicteur associé à la réalisation d'une densitométrie osseuse était le score de Charlson : le taux de densitométrie osseuse réalisée était moindre chez les patients les plus comorbides. Cela peut s'expliquer en partie du fait de l'absence de priorisation des soins de l'ostéoporose chez les patients déjà traités et suivis pour de nombreuses pathologies. Un fardeau accru de comorbidités médicales diminue la probabilité que les patients reçoivent des soins contre l'ostéoporose (51).

Forces et limites

Les forces de notre étude sont :

- Le nombre de patients évalués (n=365)
- L'identification des patients sur une longue période (Janvier 2013 à Décembre 2021)
- La relecture du dossier médical complet par un seul médecin
- Le fait d'être la première étude au CHU de Lille à avoir utilisé un entrepôt de données de santé
- Peu d'études évaluant la prise en charge de l'ostéoporose chez les patients atteints de BPCO ont été réalisées.

Notre étude présente néanmoins des limites. Les principales faiblesses sont le caractère rétrospectif, monocentrique et observationnel de l'étude.

L'un des facteurs limitant de notre étude, et du recueil de données par l'EDS, est le codage. En effet, la qualité du codage est opérateur-dépendant, et nous avons dû exclure 80 patients qui n'avaient en réalité présenté aucune fracture lors de l'hospitalisation, et bénéficiaient du codage M80 ("Ostéoporose avec fracture") en raison d'un antécédent d'ostéoporose ou de fracture sans précision.

A l'inverse, on peut penser que certains patients n'ont pas été inclus dans l'entrepôt de données du fait que la fracture n'a pas été codée.

On peut également souligner que le codage des comorbidités du patient et de l'indice de Charlson sont soumis aux mêmes règles.

D'autre part, le repérage des examens et notamment des densitométries osseuses a ses limites, puisque 29 des densitométries osseuses n'avaient pas été analysées par INCLUDE, et ont été détectées lors de la relecture dossier médical informatisé.

Par ailleurs, nous avons probablement des données manquantes sur les caractéristiques des patients et les examens réalisés, dans la mesure où l'EDS n'avait accès uniquement au dossier médical informatisé du CHU de Lille (et donc les examens, hospitalisations, consultations réalisées en interne).

Perspectives

L'entrepôt de données de santé nous a permis d'évaluer la prise en charge de l'ostéoporose dans une population de patients atteints de BPCO au CHU de Lille.

L'objectif est d'améliorer le dépistage de l'ostéoporose chez les patients souffrants de BPCO. Le dépistage précoce permettrait une prévention du risque et la mise en place d'un traitement adapté.

Il est également nécessaire de mettre en place des recommandations sur la prise en charge de l'ostéoporose dans cette population.

A l'avenir, l'EDS pourrait nous permettre d'identifier les patients à risque afin de pouvoir les adresser vers une prise en charge adaptée, et notamment vers la filière BPCOS.

CONCLUSION

L'ostéoporose est l'une des comorbidités les plus importantes de la BPCO et peut entraîner des fractures de fragilité, responsables de morbi-mortalité. Actuellement, la prise en charge de l'ostéoporose associée à la BPCO reste sous diagnostiquée et sous traitée.

Dans notre étude de cohorte, le taux de densitométries osseuses prescrites à l'initiative du CHU de Lille à la suite d'une fracture de fragilité chez les patients atteints de BPCO, reste relativement faible.

La réalisation d'une densitométrie osseuse était associée au sexe féminin, à l'indice de Charlson, au type de fracture et au service d'hospitalisation initial (notamment le service de Rhumatologie).

Compte tenu de l'impact délétère des fractures sur la morbi-mortalité, des stratégies sont nécessaires pour accroître les soins contre l'ostéoporose dans cette population. Des lignes directrices pour la gestion de l'ostéoporose chez les patients atteints de BPCO sont requises.

BIBLIOGRAPHIE

1. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90:107–10
2. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality Risk Associated with Low-Trauma Osteoporotic Fracture and Subsequent Fracture in Men and Women. *JAMA*. 2009 Feb 4;301(5):513-21.
3. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Inserm.
4. Bronchopneumopathie obstructive, Organisation mondiale de la Santé.
5. Abe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Mar 1;195(5):557-582
6. Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences: clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* 2008 Aug;5(4):235-56.
7. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009 May;33(5):1165-85
8. A. Lehoucka, H. van Remoortelb, T. Troostersb, M. Decramera, W. Janssens. COPD and bone metabolism: a clinical update. *Rev Mal Respir* 2010 Dec;27(10):1231-42
9. Carter JD, Patel S, Sultan FL, Thompson ZJ, Margaux H, Sterrett A, et al. The recognition and treatment of vertebral fractures in males with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2008 Aug ;102(8):1165-72
10. Nuti R, Siviero P, Maggi S, Guglielmi G, Caffarelli C, Crepaldi G, et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int*. 2009 Jun;20(6):989-98.
11. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Peter- sen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Int J Clin Pract*. 2019 Jun;73(6):e13350.
12. Papaioannou A, Parkinson W, Ferko N, Probyn L, Ioannidis G, Jurriaans E, et al. Prevalence of vertebral fractures among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Canada. *Osteoporos Int*. 2003 Nov;14(11):913-7
13. Huang SW, Wang WT, Chou LC, Chen HC, Liou TH, Lin HW. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Increases the Risk of Hip Fracture : A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Sci Rep*. 2016 Mar 18;6:23360

14. Leibbrandt A, Penninger JM. RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Nov; 1143:123-50
15. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002 Feb;121(2):609-20
16. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004 Jul;59(7):574-80
17. Collège des enseignants de Pneumologie, 2021.
18. Laurence Fardet, Irene Petersen, Irwin Nazareth. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)* 2011 Nov ;50(11):1982-90
19. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al, A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004 Jun;19(6):893-9
20. E Canalis, G Mazziotti, A Giustina, J P Bilezikian. Glucocorticoid-induced osteoporosis : pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007 Oct ;18(10):1319-28
21. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66:699-708.
22. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008 ;300:2407—16.
23. K. Briot, B. Cortet, C. Roux, L. Fardet, V. Abitbol, J. Bacchetta et al. Actualisations 2014 des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. *Revue du rhumatisme.* 10.1016/j.rhum.2014.07.009
24. JC Souberbielle, C.Cormier^bE.Cavalier, V.Breuil , F. Debiais , P. Fardellone and al. La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques. *Revue du Rhumatisme.* Volume 86, October 2019, Pages 448-452
25. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 1999 Jun ;20(3):345-57
26. Zhu B, Zhu B, Xiao C, Zheng Z. Vitamin D deficiency is associated with the severity of COPD : a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 Sep 11; 10:1907-16.
27. Xiaoyan Li, Jie He, Mi Yu, Jian Sun. The efficacy of vitamin D therapy for patients with COPD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med.* 2020 Mar ;9(2) :286-297

28. H. Yang, D. Sun, F. Wu, X. Xu, X.Liu, Z.Wang, L. Zhou. Effects of Vitamin D on Respiratory Function and Immune Status for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med.* 2022 Mar 12; 2022:2910782
29. Li Y, Gao H, Zhao L, Wang J. Osteoporosis in COPD patients: Risk factors and pulmonary rehabilitation. *Clin Respir J* 2022 Jul;16(7):487-496
30. B. Gorissen, A. de Bruin, A. Miranda-Bedate, N. Korthagen, C. Wolschrijn, T.J. de Vries and al. Hypoxia negatively affects senescence in osteoclasts and delays osteoclastogenesis. *J Cell Physiol* 2018 Jan;234(1):414-426
31. D. Chen, Y. Li, Z. Zhou, C.Wu, Y. Xing, X. Zou and al. HIF-alpha inhibits Wnt signaling pathway by activating Sost expression in osteoblasts. *PLoS One* 2013 Jun 11;8(6):e65940
32. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002 Jun 1 ;359(9321):1929-36
33. E Pompe, J. Bartstra, H J Verhaar, H J de Koning, C M van der Aalst, M Oudkerk and al. Bone density loss on computed tomography at 3-year follow-up in current compared to former male smokers. *Eur J Radiol* 2017 Apr ;89 :177-181.
34. Bijelic R, M. Milicevic, J. Balaban. Risk factors for osteoporosis in postmenopausal women. *Med Arch.* 2017 Feb;71(1):25-28.
35. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2009 Jul ;34(1) :209-18
36. Duckers JM, Evans BA, Fraser WD, Stone MD, C. E Bolton, Dennis J Shale. Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2011 Aug 3;12(1):101
37. Ji An Hwang, Young Sam Kim, Ah Young Leem, Moo Suk Park, Se Kyu Kim, Joon Chang, Ji Ye Jung. Clinical implications of sarcopenia on decreased bone density in men with COPD. *Chest* 2017 May;151(5):1018-1027.
38. Graat-Verboom L, Martijn A Spruit, Ben E E M van den Borne, Frank W J M Smeenk, Elisabeth J Martens, Ragnar Lunde, and al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: an underestimated systemic component. *Respir Med* 2009 Aug;103(8):1143-51
39. Romme EA, Geusens P, Lems WF, Rutten EP, Smeenk FW, van den Bergh JP, van Hal PT, Wouters. Fracture prevention in COPD patients; a clinical 5-step approach. *EF.Respir Res.* 2015 Mar 7;16(1):32
40. IOF Fracture Working Group, Åkesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int* 2013; 24:2135–52

41. Présentation du projet INclude Project du CHU de Lille. include-project.chru-lille.fr
42. Pflimlin A, Gournay A, Delabrière I, Chantelot C, Puisieux F, Cortet B, Paccou J. Secondary prevention of osteoporotic fractures: evaluation of the Lille University Hospital's Fracture Liaison Service between January 2016 and January 2018. *Osteoporos Int*. 2019 Sep;30(9):1899
43. Delbar A, Pflimlin A, Delabrière I, Ternynck C, Chantelot C, Puisieux F, Cortet B, Paccou J. Persistence with osteoporosis treatment in patients from the Lille University Hospital Fracture Liaison Service. *Bone*. 2021 Mar; 144:115838
44. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int* 1994 ;4:368–81.
45. K Briot, C Roux, T Thomas, H Blain, D Buchon, R Chapurlat and al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Revue du Rhumatisme*. S1169-8330(18)30050-4
46. Regan EA, Radcliff TA, Henderson WG, Diane C Cowper Ripley, M L Maciejewski, W Bruce Vogel, et al. Improving hip fractures outcomes for COPD patients. *COPD*. 2013;10(1):11–19.
47. T Thomas, F Tubach, G Bizouard, A Crochard, F Maurel, Laure Perrin and al. Refracture And Mortality Following Hospitalization For Severe Osteoporotic Fractures: The Fractos Study. *JBMR* 2021 May 14;5(7):e10507.
48. Thomas T, Gabach P, Buchon D, et al. Évaluation de la prise en charge avant et après hospitalisation pour fracture de fragilité en France à partir des dossiers de la SNIIRAM. *Rev Rhum* 2015.
49. Cortet B, Chauvin P, Feron JM, Grange L, Coulomb A, Launois R, and al. Fragility fractures in France: epidemiology, characteristics and quality of life (the EPIFRACT study). *Arch Osteoporos*. 2020 Mar 13;15(1):46
50. Ebeling PR. Osteoporosis in men. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358(14):1474–1482.
51. Curtis JR, Young Kim, Tara Bryant, Jeroan Allison, Dana Scott, Kenneth G Saag. Osteoporosis in the home health care setting: A window of opportunity?. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec 15;55(6):971-5.

AUTEURE : Nom : HEDDEBAUT

Prénom : Eléonore

Date de soutenance : 21 septembre 2023 à 18h

Titre de la thèse : Relation entre la survenue d'une fracture de fragilité et la réalisation d'une densitométrie osseuse à l'initiative du CHU de Lille, chez des patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : DES RHUMATOLOGIE

Mots-clés : ostéoporose, bronchopneumopathie chronique obstructive, ostéodensitométrie, fracture

Contexte : L'ostéoporose est l'une des comorbidités les plus fréquentes de la BPCO et peut entraîner des fractures de fragilité, responsables d'un excès de morbi-mortalité. Actuellement, il n'existe aucune recommandation officielle pour la prise en charge de l'ostéoporose associée à la BPCO, qui reste sous diagnostiquée et sous traitée. Nous avons donc mené une étude afin d'évaluer la prise en charge de l'ostéoporose chez les patients atteints de BPCO au CHU de Lille en utilisant l'entrepôt de données de santé INCLUDE.

Objectifs : L'objectif principal était de calculer l'incidence cumulée d'ostéodensitométrie initiée par l'hôpital, dans l'année suivant une hospitalisation pour une fracture de fragilité au CHU de Lille, chez des patients de plus de 40 ans atteints de BPCO. L'objectif secondaire était d'identifier les déterminants de la réalisation de cette ostéodensitométrie.

Patients et méthodes : il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle sur des patients identifiés au CHU de Lille par INCLUDE du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2021. Les patients atteints de BPCO, âgés de 40 ans ou plus, et hospitalisés au CHU de Lille pour une fracture de fragilité selon la classification CIM-10 ont été inclus. Les densitométries osseuses ont été répertoriées selon les actes CCAM par INCLUDE ou lors de la relecture intégrale des dossiers informatisés.

Résultats : 365 patients (~60 % d'hommes, âge moyen de $73,5 \pm 12,3$ ans et Charlson moyen de $2,9 \pm 2,3$) ont été inclus. Les unités d'hospitalisation pour la fracture étaient l'orthopédie (n=168), la gériatrie (n=46), la rhumatologie (n=45), la pneumologie (n=24) et autres (n=82). Un total de 499 fractures a été retrouvé et il s'agissait très majoritairement de fractures sévères (hanches (36,4 %), vertèbres (30,1 %), humérus proximal (11,5 %), bassin (10,7 %) ...). Au cours de la première année, 69 patients (18,9 %) sont décédés et 86 ont bénéficié d'une ostéodensitométrie initiée par l'hôpital. En prenant en considération le risque compétitif de mortalité, l'incidence cumulée des ostéodensitométries au cours de la 1^{ère} année était de 23,6 % [IC95 % : 19,3 %-28,0 %]. Les déterminants indépendants de la réalisation d'une ostéodensitométrie était le sexe féminin, un Charlson bas, une hospitalisation en rhumatologie (versus les autres unités), et une (ou des) fractures vertébrales.

Conclusion :

Dans cette étude de cohorte, l'incidence cumulée d'ostéodensitométrie initiée par l'hôpital, dans l'année suivant une hospitalisation pour une fracture de fragilité au CHU de Lille, chez des patients de plus de 40 ans atteints de BPCO était relativement faible. Compte tenu de l'impact délétère des fractures sur la morbidité et la mortalité, des stratégies sont nécessaires pour améliorer la prise en charge de l'ostéoporose dans cette population, ainsi que la mise en place de recommandations officielles.

Composition du Jury :

Président : Professeur Bernard CORTET

Assesseurs : Professeur Grégoire FICHEUR, Docteur Olivier LE ROUZIC

Directeur de thèse : Professeur Julien PACCOU