



HAL
open science

Adhésion aux recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose dans le Lupus érythémateux systémique

Alexia Hourdille

► **To cite this version:**

Alexia Hourdille. Adhésion aux recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose dans le Lupus érythémateux systémique. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01244366

HAL Id: dumas-01244366

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01244366v1>

Submitted on 15 Dec 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

N° 3115

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Alexia HOURDILLE

Née le 30 juin 1987 à Biarritz

Le 12 octobre 2015

**Adherence to guidelines for prevention of osteoporosis in
patients with Systemic Lupus Erythematosus**

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ

Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Xavier CHEVALIER

Membres du jury

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE	Président du jury
Monsieur le Professeur Bernard BANNWARTH	Juge
Madame le Professeur Estibaliz LAZARO	Juge
Madame le Docteur Nadia MEHSEN	Juge

Université Bordeaux 2
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

N° 3115

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement Par

Alexia HOURDILLE

Née le 30 juin 1987 à Biarritz

Le 12 octobre 2015

**Adherence to guidelines for prevention of osteoporosis in
patients with Systemic Lupus Erythematosus**

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ

Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Xavier CHEVALIER

Membres du jury

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE	Président du jury
Monsieur le Professeur Bernard BANNWARTH	Juge
Madame le Professeur Estibaliz LAZARO	Juge
Madame le Docteur Nadia MEHSEN	Juge

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Thierry Schaeffer,

Par votre passion communicative, votre pédagogie vous m'avez donné l'envie de faire de la rhumatologie ma spécialité. Comme le montre la nouvelle promotion, votre charisme crée toujours autant de vocations. Merci d'avoir accepté la présidence de mon jury et d'avoir permis la concrétisation de mon projet professionnel et la découverte de la vie parisienne. Veuillez recevoir ici la marque de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Bernard Bannwarth,

Merci pour votre bonne humeur, votre partage des connaissances qu'elles soient médicales, culturelles ou géographiques. Je ne manquerai pas de vous raconter ma visite d'Albi, ville fortifiée du XIV siècle.

A Madame le Professeur Estibaliz Lazaro,

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Mon stage à tes côtés restera un excellent souvenir. Ton humanité, ton humilité et ta pédagogie sont un modèle pour moi.

A Madame le Docteur Nadia Mehzen

Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité. Ce fut un plaisir d'apprendre et de travailler à tes côtés.

A Monsieur le Professeur Christophe Richez, mon directeur de thèse,

Merci de m'avoir proposé ce travail, de m'avoir conseillée et épaulée tout au long de celui-ci. J'espère avoir été à la hauteur de tes espérances. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse, et ton humour toujours si pointu.

A Monsieur le Professeur Chevalier, mon rapporteur de thèse,

Merci d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Merci également de me permettre de travailler à vos côtés pendant ces deux prochaines années. Je m'efforcerai d'être à la hauteur de cette opportunité.

A Madame le Docteur Agnès Monnier et au Docteur Stéphane Marcé

Je suis impatiente de faire partie de votre équipe. Merci de la confiance que vous m'accordez en intégrant votre service. Agnès je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta petite famille.

A Monsieur le Dr Nicolas Poursac,

Chef de clinique puis PH de son état, et maître d'échographie. Ce fut un réel plaisir d'apprendre à tes côtés, merci pour ta disponibilité, ta patience, ton calme, ces parties endiablées de babyfoot et allez même tes quizz radio vont me manquer.

A Madame le Dr Marie-Élise Truchetet et le Dr Claire Barthe,

Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre pédagogie. Ce fut un plaisir de travailler à vos côtés ce dernier semestre.

A Patricia,

La meilleure des cadres, et bien plus qu'une cadre pour nous toutes. Merci pour ta bonne humeur, pour tes sourires, et toutes tes attentions.

A Thomas Barnetche,

Le roi de stat, au bureau toujours plein, et à la porte ouverte pour nous permettre de participer à tes fous rires. Merci pour ton aide dans ce travail et celui de mon mémoire.

A toute l'équipe du service de rhumatologie de Pellegrin,

Merci à vous toutes pour tous ces bons moments passés, pour votre soutien, c'est un plaisir chaque matin de vous retrouver. Les rhumatoses elles déchirent.

Au service de dermatologie de Saint andré, de rhumatologie de Pau et Bayonne, de maladie infectieuse et de médecine interne.

Merci à toutes ces équipes médicales et paramédicales, toutes ces rencontres qui m'ont permis de progresser dans la pratique médicale et de venir chaque matin travailler avec plaisir.

A tous mes co-internes, devenus des amis,

Merci à vous tous pour ces moments uniques, à l'hôpital et en dehors. La pich, steph et anne, promotion de choc. A marion, jen et amandine qui nous ont montré l'exemple. Au plus jeune, margaux que de bon souvenir : staff du vendredi, tête beche, nouille chinoise....Clotilde et Manon toujours de bonne humeur et jamais fatiguées (what !!!!). Pauline, Léa, Hélène, Laetitia, et Marion un vrai plaisir de vivre ces 6 derniers mois avec vous. A claire, la maniki,paul, la girard, marlène et marie.

A mes collocs, mes familles d'adoption,

Simon, claire et clem :la best des collocs, mathieu, chloé et marlène, et la dernière des petites familles léa, quentin, corentin,bénichou, et le soen comme colloc intérimaire.

A mes amis,

Marine, 9 ans d'amitiés et encore bien d'autre à vivre. A liolio, flavio et nos soirées de folies, amandine, les déglinguitas, jo,baptiste, pantxo, max,thibault, les raph, fabio, seb, sylvain, benito et les plus récents mathilde, pédro et martin (dit le jumeau sur un certain portable).

A ma famille,

« Maurice et Raymonde », les meilleurs des parents, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, je ne pourrais jamais assez-vous remercier, s'en vous je n'en serais pas là. A mon frère, Brice, tu m'as donné l'envie de découvrir le monde, et chaque année tu me permets d'en découvrir un petit bout, vivement l'été prochain. A mon grand-père et à tout le reste de la famille, oncles, tantes, cousins et cousine.

A Pierre,

Quelle bonne idée tu as eu de quitter ta Bourgogne pour le sud-ouest. Merci de m'avoir soutenu pendant la rédaction de cette thèse (et pour la relecture...) et merci pour ces 2 années, qui n'ont été que du bonheur. Maintenant à nous les montagnes, la plage et un peu la région parisienne. Je t'aime.

A Irène et Antoinette

Table des matières

1 PREAMBULE	6
1.1 Lupus érythémateux systémique : généralité et épidémiologie	6
1.2 Ostéoporose, fracture ostéoporotique et lupus	6
1.3 Recommandations actuelles de la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite	8
1.4 Justification de l'étude	10
1.5 Modalités de l'étude	11
1.6 Références	12
2 TITRE	15
3 ABSTRACT	16
4 INTRODUCTION	17
5 METHOD	18
5.1 Patient selection	18
5.2 Risk factor assessment	18
5.3 Statistical analysis	19
6 RESULTS	20
6.1 Description of population	20
6.2 Recommendations for the treatment of GIOP were respected in most SLE patients according to the 2003 guidelines	22
6.3 Reasons for non-adherence to the 2003 recommendations	22
6.4 Update of the data analysis regarding the 2014 recommendations	23
7 DISCUSSION	25
8 REFERENCES	27
9 CONCLUSION (travail de thèse)	31
10 ANNEXES	32

1. PREAMBULE

1.1 Lupus érythémateux systémique : généralité et épidémiologie

Le lupus érythémateux systémique (LES), est une maladie systémique protéiforme grave caractérisée par la production d'auto-anticorps dirigés en particulier contre des composants du noyau. Son évolution est caractérisée par des périodes de poussées et de rémissions.

Le mécanisme physiopathologique de cette pathologie est le résultat d'interactions entre facteurs génétiques, immunologiques, endocriniens, et environnementaux (1- 6).

La prévalence du LES dans la population générale est de 20 à 150 cas pour 100 000 habitants avec un taux d'incidence de 1 à 25 pour 100 000 habitants. Il affecte neuf femmes pour un homme et survient préférentiellement au cours des 2èmes et 3èmes décennies.

En France, cette prévalence est estimée à 47,1/100 000 dont 88 % de femmes (7).

Le traitement dans cette pathologie a plusieurs objectifs :

- à court terme : assurer le confort quotidien, préserver les fonctions vitales dans les poussées graves
- à moyen terme : s'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales, prévenir les poussées, préserver l'insertion socioprofessionnelle ;
- à long terme : limiter les séquelles du LES et les effets délétères des traitements.

Par l'optimisation de cette prise en charge, le pronostic des patients s'est aujourd'hui considérablement amélioré : d'une survie à cinq ans inférieure à 50%, au milieu de la dernière décennie, nous sommes actuellement à une survie à 5 ans à plus de 90% (8)

1.2 Ostéoporose, fracture ostéoporotique et lupus

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux, responsable d'une fragilité osseuse, et donc d'une augmentation du risque de fracture. L'ostéoporose est reconnue comme un problème de santé publique ; elle est prise en compte dans la loi du 9 aout 2004 relative à la politique de santé publique.

L'étiologie de la perte osseuse et donc des fractures dans le LES est supposée être multifactorielles, comprenant des facteurs traditionnels d'ostéoporose, et des facteurs directement liés à la pathologie (**figure 1**).

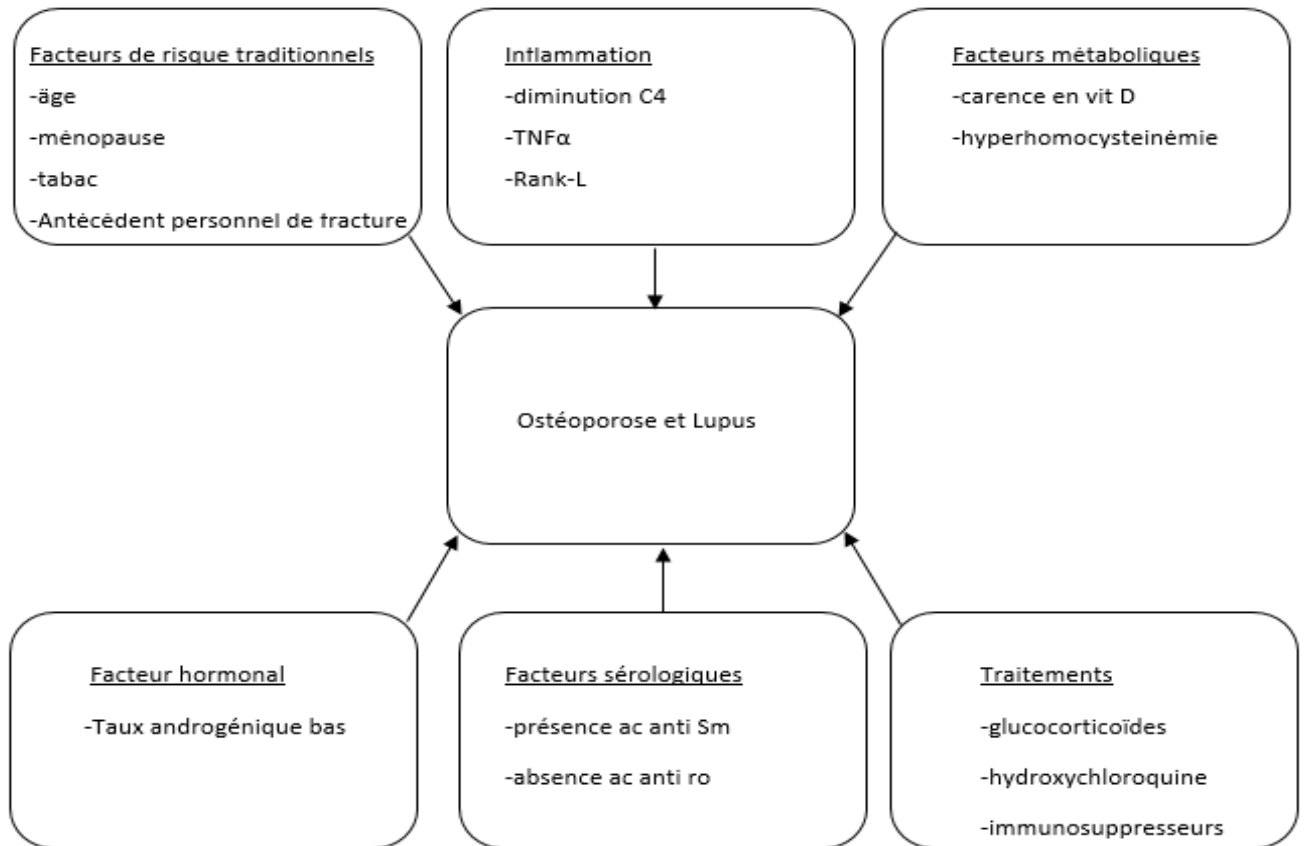


Figure 1. Facteurs de risque présumés d'ostéoporose dans le LES (9).

L'ostéoporose dans le LES est retrouvée chez 1,4 à 68% des patients (11-13). Les résultats concernant l'estimation du risque de fractures ostéoporotiques dans les LES sont également hétérogènes. Une des premières études traitant ce sujet est l'étude publiée par Ramsey-Goldam en 1999 (14). A partir d'une cohorte de 702 patientes, il a été estimé un risque de fracture 5 fois plus important chez les patientes atteintes de LES par rapport au risque fracturaire de la population générale. A la suite de cette étude, de nombreuses autres études ont été menées, avec une grande disparité dans les différents résultats rapportés. En préambule de ce travail de thèse, nous avons réalisé une méta-analyse afin d'estimer le risque de fractures ostéoporotiques dans le LES par rapport à la population générale. Dans cette méta-analyse le risque de fractures ostéoporotiques était 1,5 fois plus important chez les patients présentant un LES que dans la population générale (**figure 2**). La durée d'évolution de la maladie, la durée d'utilisation de corticoïdes, un âge avancé, des antécédents personnels

de fractures et le statut ménopausique ont été identifiés comme facteurs de risque spécifique et non spécifique de fracture ostéoporotique dans le LES (annexe 1).

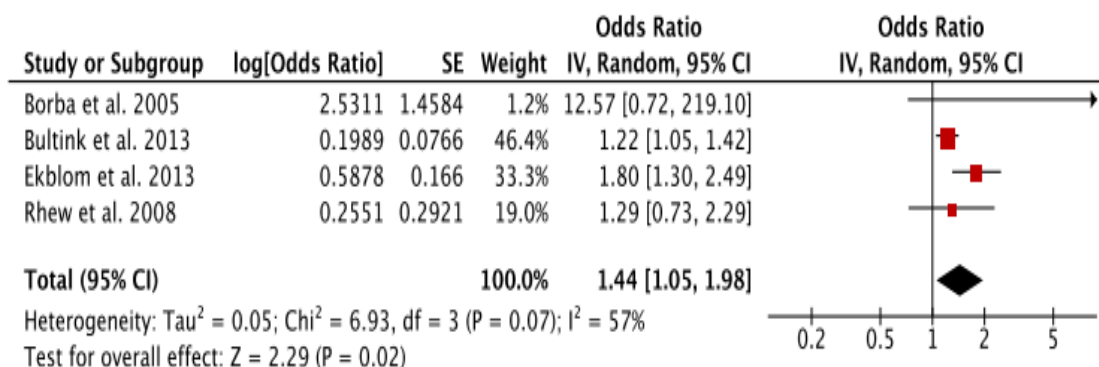


Figure 2. Méta-analyse du risque de fractures ostéoporotiques chez les patients avec un LES en comparaison avec la population générale.

1.3. Recommandations actuelles de la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite

L'ostéoporose cortico-induite est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires, et la première cause d'ostéoporose chez l'adulte jeune (15).

Les gluco-corticoïdes (GC) à dose pharmacologique ont une action d'inhibition de la formation osseuse combinée à une accélération de la resorption osseuse. Cet effet survient de surcroît sur un tissu osseux où le remodelage est déjà altéré par la maladie inflammatoire, responsable d'une accélération de la resorption osseuse et de la perte osseuse (16,17). Les GC ont également des effets osseux indirects à travers divers mécanismes tels que la diminution de l'absorption du calcium, l'augmentation de l'excrétion urinaire du calcium et à plus ou moins long terme un hypogonadisme induit et une atteinte musculaire (myopathie cortisonique) ayant pour conséquence une augmentation du risque de chutes.

La perte osseuse induite par les GC apparaît dès les 6 premiers mois de traitement. Tout comme les fractures qui apparaissent dès 3 à 6 mois avec une augmentation du risque de fracture de 30 à 50% chez les patients recevant une corticothérapie au long cours et dont la fréquence semble diminuer après 3 mois d'arrêt du traitement cortisonique (18,19).

Les recommandations françaises sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite ont été publiées en 2003 par la Haute Autorité de Santé (HAS) et elles ont été actualisées en novembre 2014.

1.3.1. Stratégie thérapeutique de prévention et de traitement de l'ostéoporose cortisonique selon les recommandations de 2003 (HAS)

La prévention de l'ostéoporose doit être systématiquement envisagée lorsqu'une corticothérapie par voie générale est débutée et est prévue pour plus de trois mois, ou suivie depuis plus de trois mois, quelle que soit la dose.

Les mesures générales doivent être systématiquement appliquées :

- utiliser la corticothérapie par voie générale à la dose la plus faible possible, pendant la durée la plus courte possible, et favoriser les voies d'administration locales (infiltrations).
- rechercher et traiter les autres facteurs de risque d'ostéoporose
- rechercher et traiter une carence en calcium ou en vitamine D. Les carences calciques peuvent être traitées par l'ajustement de l'alimentation, ou par compléments médicamenteux. L'apport calcique quotidien doit être de 1500 mg. L'apport en vitamine D doit être de 800 UI/j.
- rechercher et traiter de manière optimale le risque de chute.

Concernant le traitement anti-ostéoporotique :

- chez la femme ménopausée : un traitement anti-ostéoporotique doit être mis en route en cas d'antécédent de fracture ostéoporotique. En l'absence d'antécédent de fracture ostéoporotique, si la dose de corticoïdes est $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone, une densitométrie peut guider l'indication. Le seuil de décision thérapeutique est un T-score rachidien ou fémoral $\leq - 1,5$.

- chez la femme non ménopausée et l'homme : il est recommandé de pratiquer une densitométrie du rachis et de l'extrémité supérieure du fémur

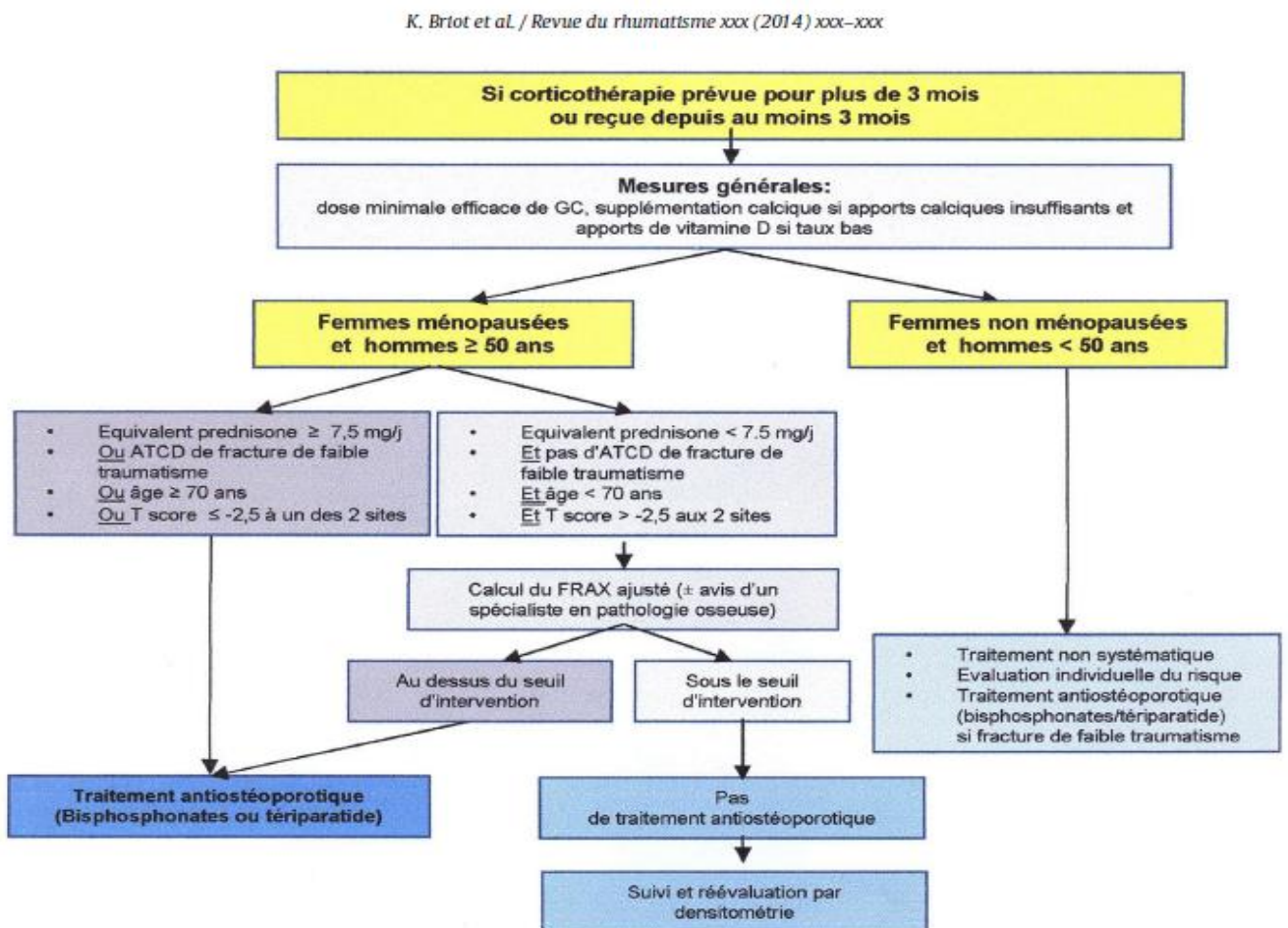
- Si Z-score $\leq - 1,5$ à l'un au moins de ces sites : un traitement par biphosphonate pourra être mis en route. En l'absence d'expérience de l'usage des biphosphonates chez les femmes enceintes, une contraception efficace doit être suivie pendant ce traitement par les femmes non ménopausées.

- Si Z-score $> - 1,5$: seules les mesures générales sont indiquées. La poursuite de la corticothérapie, en particulier en cas d'augmentation ou d'une fluctuation importante des doses, peut justifier de répéter la densitométrie un an plus tard.

1.3.2. Stratégie thérapeutique de prévention et de traitement de l'ostéoporose cortisonique selon les recommandations de 2014

Sous le contrôle de la section os de la Société Française de Rhumatologie (SFR) et du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO), les recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite publiées en 2003 par l'HAS ont été actualisées en novembre 2014 (**figure 3**).

Figure 3. Indication d'un traitement anti-ostéoporotique (20).



1.4 Justification de l'étude

Malgré la mise à disposition de moyens thérapeutiques efficaces, une minorité de patients reçoit une prise en charge adaptée de l'ostéoporose cortico-induite. En France, dans la région Nord-Pas-de-Calais, en 2007, seules 30% des femmes ménopausées ayant une polyarthrite

rhumatoïde et recevant une corticothérapie prolongée par voie orale à une dose ≥ 7.5 mg/jour d'équivalent prednisone recevaient des biphosphonates. En 2010, toujours dans la même population, les chiffres étaient similaires et cela malgré une sensibilisation des praticiens à la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite réalisée au cours de l'étude initiale de 2007 (21).

Dans le LES, au Royaume-Uni, en 2005, 13.6% des patients avec une ostéoporose densitométrique étaient traités par biphosphonates (24). Au Pays-Bas, en 2005, ce résultat était de 16% (25) et il était de 35% en Suède, en 2007 (23). Ces résultats ne sont pas satisfaisants. Toutefois ils semblent y avoir une prise de conscience des praticiens sur l'importance de la prise en charge des comorbidités associées aux maladies inflammatoires, comme en témoigne les résultats de la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite dans une étude publiée en 2010 aux Etats-Unis et réalisée chez des patients atteints de LES et traités par plus de 7.5 mg/j d'équivalent prednisone. Dans cette étude, une ostéodensitométrie était réalisée dans 69 à 74% des cas. Une supplémentation en calcium et vitamine D était prescrite chez 56 à 58% des patients et 54 à 56% de ces patients recevaient un traitement anti-ostéoporotique (22).

Devant l'absence d'information sur la gestion de l'ostéoporose cortico-induite dans le lupus érythémateux systémique en France, nous avons voulu réaliser une étude sur ce sujet.

1.5 Modalités de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale, réalisée de mai 2014 à novembre 2014 dans les services de rhumatologie et de médecine interne du CHU de Bordeaux.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer notre prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite en se basant sur les recommandations publiées en 2003 par la HAS, chez les patients atteints de LES.

Au terme de cette étude, en novembre 2014, une actualisation des recommandations de 2003 a été publiée, et nous avons fait le choix d'intégrer ces nouvelles recommandations à notre analyse.

L'étude réalisée est présentée sous forme d'un article original, écrite en langue anglaise, avec comme ambition une soumission à la revue *Joint Bone Spine*, en vue d'une publication.

En complément de l'objectif principal, nous avons réalisé une comparaison des caractéristiques démographiques et des caractéristiques liées à la pathologie des patients suivis dans les services de rhumatologie et de médecine interne, ainsi qu'une comparaison de la prise en charge de ces mêmes patients entre les deux services. Pour des mesures de lisibilité, nous n'avons pas inclus ces résultats dans le travail réalisé en anglais, mais nous les avons détaillés au terme de ce travail de thèse (annexe 3).

REFERENCES

1. Guerra SG, Vyse TJ, Cunninghame Graham DS. The genetics of lupus: a functional perspective. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):211.
2. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2006 May;85(3):147–56.
3. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2550–8.
4. Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol*. 2003 Jun;30(6):1222–6.
5. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Jun;1108:166–82.
6. Rigante D, Mazzoni MB, Esposito S. The cryptic interplay between systemic lupus erythematosus and infections. *Autoimmun Rev*. 2014 Feb;13(2):96–102.
7. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Païta M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov;13(11):1082–9.
8. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res*. 2014 Apr;66(4):608–16.
9. Bultink IEM. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2012 Jan;64(1):2–8.
10. Kalla AA, Fataar AB, Jessop SJ, Bewerunge L. Loss of trabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1993 Dec;36(12):1726–34.
11. Mok CC, Mak A, Ma KM. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(2):106–12.
12. Boyanov M, Robeva R, Popivanov P. Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2003 Oct;22(4-5):318–23.

13. Uaratanawong S, Deesomchoke U, Lertmaharit S, Uaratanawong S. Bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003 Nov;30(11):2365–8.
14. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huang CF, Dunlop D, Rairie JE, Fitzgerald S, et al. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. *Arthritis Rheum*. 1999 May;42(5):882–90.
15. Kok C, Sambrook PN. Secondary osteoporosis in patients with an osteoporotic fracture. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Dec 1;23(6):769–79.
16. Weinstein RS. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: The role of bone vascularity. *Bone*. 2010 Mar 1;46(3):564–70.
17. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007 Jun 14;18(10):1319–28.
18. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fractures. *J Bone Miner Res*. 2000 Jun 1;15(6):993–1000.
19. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton LJ, et al. A Meta-Analysis of Prior Corticosteroid Use and Fracture Risk. *J Bone Miner Res*. 2004 Jun 1;19(6):893–9.
20. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2014 Dec;81(6):493–501.
21. Wibaux C, Baudens G, Fiorentino-Devulder S, et al. Évolution de la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique au sein du réseau rhumatisme inflam-matoire chronique du Nord-Pas-de-Calais entre 2007 et 2010. *Rev Rhum*2010;S77.
22. Schmajuk G, Yelin E, Chakravarty E, Nelson LM, Panopolis P, Yazdany J. Osteoporosis Screening, Prevention and Treatment in Systemic Lupus Erythematosus: Application of the Systemic Lupus Erythematosus Quality Indicators. *Arthritis Care Res*. 2010 Jul;62(7):993–1001.
23. Lee C, Almagor O, Dunlop DD, Manzi S, Spies S, Ramsey-Goldman R. Self-reported fractures and associated factors in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2007 Oct;34(10):2018–23.

24. Yee C-S, Crabtree N, Skan J, Amft N, Bowman S, Situnayake D, et al. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jan;64(1):111–3.
25. Bultink IEM, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BAC, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):2044–50.

Adherence to guidelines for prevention of osteoporosis in patients with Systemic Lupus Erythematosus

Alexia Hourdillé¹, Thomas Barnetche¹, Nadia Mehsen¹, Thierry Schaeffer^{1,4}, Jean-Francois Viillard², Jean-Luc Pellegrin², Estibaliz Lazaro², Christophe Richez^{1,3}

¹Département de Rhumatologie, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France.

²Département de Médecine Interne, Hôpital Haut-Lèveque, Pessac, France.

³Département de Rhumatologie, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Bordeaux, UMR-CNRS 5164.

⁴Département de Rhumatologie, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Bordeaux, Unité sous Contrat, Infections à Mycoplasmes et à Chlamydia chez l'Homme.

Keywords:

Lupus Erythematosus, Systemic ; Osteoporosis ; Adherence ; Treatment guidelines

ABSTRACT

BACKGROUND: Despite increased awareness of recommendations to manage of glucocorticoid-induced osteoporosis, the number of systemic lupus erythematosus (SLE) patients receiving bone mineral density measurements, general measures of prevention, and an osteoporotic treatment remains low.

OBJECTIVES: To investigate compliance rates with the recommendations published in 2003 by the French National Authority for Health (HAS), in SLE, on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) in the Bordeaux University Hospital.

METHODS: A cross-sectional study was performed on 109 patients with SLE, from May 2014 to November 2014, in the Departments of Rheumatology and Internal Medicine of the Bordeaux University Hospital. Information regarding the demographic and disease-related characteristics and the management of GIOP were collected from a questionnaire and the medical records of each patient. Quantitative variables were presented as mean with standard deviation and compared with Student's t-test, and qualitative variables were presented as percentages and compared with Chi-2 test, or Fisher's exact test if needed. P-values less than 0.05 were considered as significant.

RESULTS: Of the hundred and nine patients identified with SLE, 21 (19%) patients had indication for anti-osteoporotic treatment. 15 had a history of personal bone fragility fracture; 4 had received a corticosteroid therapy with dosage ≥ 7.5 mg prednisone-equivalent /d for longer than 3 months and had a spinal or femoral T-score ≤ -1.5 . Only 2 patients had both personal bone fracture fragility, corticosteroid therapy and T-score ≤ -1.5 . These 21 patients were older (54 ± 19 years, $p < 8.10^{-4}$) than the patients without indication to be treated and more women were menopausal (77%, $p < 6.10^{-3}$). They had a long-term use of corticosteroid (103.7 ± 87.7 months, $p < 0.01$) and a higher dose (9.9 ± 9.6 mg/d, $p < 0.08$), as well as greater use of immunosuppressant (81%, $p < 0.01$). Among these 21 patients, 12 patients were received an anti-osteoporotic treatment. The recommendations were followed for 57% of patients, 71% received a supplementation of vitamins D and calcium and 86% underwent a bone mineral densitometry. Doing the same analyses with the new recommendations published in 2014, 30 (27%) patients should have been treated and 12 patients were received an anti-osteoporotic treatment. The recommendations were followed for 40% patients.

CONCLUSION: The prevention and treatment of osteoporosis in SLE is still suboptimal. It is important that practitioners become aware of the importance of managing complications induced by the disease itself and also the treatments used, in particular musculoskeletal complications and osteoporosis.

1. Introduction

In the past 50 years, SLE -related mortality has decreased significantly. Lupus patients are living longer but are suffering increased morbidity from complications related to chronic inflammation and long-term medication use, as coronary artery disease, infections, and osteoporosis (1–5). The latter is recognized as a public health issue because of its medical, social and economic burden, secondary to the main complication of fragility fracture (6–9).

The etiology of bone loss in SLE is multifactorial and contains traditional risk factors for osteoporosis such as old age, low body weight and also disease-related factors: inflammation, metabolic factors, hormonal factors, serologic factors and medication-induced adverse effects (10,11). Among the medication induced adverse effects, glucocorticoids have been described as the most common cause of secondary osteoporosis, and the leading cause in young adults (12). Glucocorticoids (GC) at pharmacological doses inhibit bone formation by decreasing the number and the function of osteoblasts cells, along with accelerating bone resorption with a prolonged life of osteoclasts cells. This occurs in addition to a bone remodelling which is already affected by inflammatory disease (13–15).

Although effective osteoporosis drugs are available, they are used for osteoporosis prevention in only a minority of patients exposed to long-term glucocorticoid therapy. Data in France showed that only 30% of postmenopausal women taking long-term oral glucocorticoid therapy in dosages ≥ 7.5 mg/d of prednisone-equivalent were given bisphosphonate therapy in 2007, this was the same proportion in 2010 (16). In the Netherlands, in 2005, 40% of patients with SLE should have been treated with anti-osteoporotic drugs, but only 16% received treatment (17). In the UK, in 2005, 50.8% of SLE patients were eligible for treatment anti-osteoporotic but only 8.1% received treatment (18). No data from France is available on the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis (GIOP) in SLE.

To help guide physician decision-making for the treatment of osteoporosis and the prevention of related fragility fractures, recommendations were developed on the prevention and treatment of GIOP in 2003 by the French National Authority for Health (HAS). These recommendations should be implemented as soon as a long-term glucocorticoid therapy (≥ 3 months) in any dose and for any reason is started. The application of general measures must be systematic with establishing the minimal effective glucocorticoid dose, adequate intakes of calcium (preferably via a balanced diet) and vitamin D, and regular physical activity. Therapeutically, in case of personal bone fragility fracture, a treatment must be systematically established. In absence of the patient's personal history of bone fragility fracture a treatment must be envisaged if the spinal or femoral T-score is ≤ -1.5 and if long-term high-dose

glucocorticoid therapy (≥ 7.5 mg prednisone-equivalent /d for longer than 3 months) is prescribed.

The main objective of this study was to investigate compliance rates with the recommendations on the prevention and treatment of GIOP published in 2003 by the HAS, in SLE patients treated in the Departments of Rheumatology and Internal Medicine of the Bordeaux University Hospital.

2. Method

Patient selection

A cross-sectional study was performed on 109 patients SLE, who were ≥ 18 years old and satisfied at least four of the American College of Rheumatology (ACR) Classification Criteria for SLE (21). The study was performed from May 2014 to November 2014, in the Departments of Rheumatology and Internal Medicine of the Bordeaux Hospital University. The local ethics committee approved the study and all patients provided informed consent for their participation.

Risk factor assessment

Data was provided from a questionnaire completed by the study participants medical records (supplementary file): age at first study visit, menstrual history (presence of regular menstruation and menopause), personal or family history of fragility fracture, current smoking status, alcohol consumption, exercise status (patients were recorded as undertaking regular exercise if they performed weight-bearing exercises for more than 30 min at least three times a week), body weight, height and body mass index (BMI). Current use of an osteoporosis treatment regimen was also assessed, and the latest bone densitometry results were taken into consideration, when available.

SLE-related clinical data collected from patients comprised: the disease duration from the time of the clinical diagnosis of SLE and a history of visceral involvement. All anti-rheumatic drugs used in the treatment of SLE were recorded (duration of current use in months). When patient information concerning smoking, alcohol use, and family history of fractures was not available, it was assumed to be negative.

To evaluate our current practice in the Department of Rheumatology and Internal Medicine, we used the recommendations on the prevention and treatment of GIOP issued in 2003 by the French National Authority for Health (HAS). At the end of data collection in November 2014, new recommendations were published, to update those issued in 2003 (24). We compared both recommendations to see if there was a difference in the number of patients to be treated between 2003 and 2014. The 2014 recommendations are intended for all physicians involved in the management of patients who are scheduled to start, or who are already taking, long-term glucocorticoid therapy (≥ 3 months) in any dose and for any reason. 3 groups were defined according to the recommendations:

-high risk for fractures: postmenopausal women and men older than 50 years of age should be treated in the presence of any of the following risk factors for fracture: history of bone fragility fracture after 50 years of age, bone mineral density T-score ≤ -2.5 at one or more sites, age ≥ 70 years, and dosage ≥ 7.5 mg/d prednisone-equivalent for longer than 3 months.

-moderate risk for fractures: postmenopausal women and men older than 50 years of age, who don't meet the precedent criteria. Decisions should be based on the FRAX score adjusted for the glucocorticoid dose.

-low risk for fractures: non-menopausal women and men younger than 50 years of age. Osteoporosis drug therapy should be given to patients with established bone fragility documented by a history of low-energy fracture.

Statistical analysis

Baseline characteristics and GIOP management characteristics were analysed using standard descriptive statistics. Quantitative variables were presented as mean with standard deviations, and qualitative variables as percentages. The quantitative variables were compared with Student's t-test, and qualitative variables with Chi-2 test, or Fisher's test if needed. All computations were performed on STATA 13.1 software. P-values less than 0.05 were considered as significant.

3. Results

Description of population

We collected data from 109 patients. Demographic and disease characteristics of the cohort are summarised in table 1.

At cohort entry, the majority of patients were female (92%) and premenopausal (64%). The mean age of the study sample was 45.0 ± 15 years. The mean disease duration was 118.7 ± 97 months, with a mean age at diagnosis of 33.9 ± 14.9 years. Of the 109 patients with SLE, 89% had cutaneous articular involvement and 52% had a visceral involvement. The treatment profiles at cohort entry included 76% of patients receiving hydroxychloroquine, 57% receiving an immunosuppressant drug, 53% receiving prednisone with a mean duration of 60.2 ± 71 months and a mean dose at 8.1 ± 6.0 mg.

We examined patient's osteoporosis history and found that only 7% of patients had a family history of fractures including 6 femoral neck fractures and 2 spine fractures. About modifiable risk factors 27% of patients smoked; 7% consumed alcohol and 53% were sedentary. A history of personal fragility fractures was found in 14%. The sites of the first fracture were spine (n 3), wrist (n 3), 3 consecutive ribs fractures (n 3), proximal end of the tibia (n 2), pelvis (n 1), hip (n 1), toes (n 1), and proximal end of humerus (n 1).

The osteoporosis treatment was used in 21 patients, 20 patients received bisphosphonate and one patient initially received a bisphosphonate medication then a bone-formation treatment, Tériparatide. Calcium and vitamin D supplementation was used in 34% and 67% respectively. A bone densitometry was taken of 59 patients (54%). Finally 72% of patients were followed in consultation.

Table 1. Demographic and disease characteristics patients from SLE

Variable	All study patients (n 109)
Demographic variables	
n, (%)	109
Age, mean (years) \pm SD	45 \pm 15
Sex, female, (%)	101 (92)
Weight, mean (kg) \pm SD	63.6 \pm 15.4
BMI, mean (kg/m ²) \pm SD	24.3 \pm 5.2
Premenopausal, (%)	65 (64)
Exercise \geq 3 times weekly, (%)	52 (47)
Smoking, (%)	30 (27)
Alcohol use, (%)	8 (7)
Personal history of fractures, (%)	15 (14)
Family history of fractures, (%)	8 (7)
Clinical variables	
Disease duration, mean (years) \pm SD	118,7 \pm 97
Age at diagnosis, mean (years) \pm SD	33,9 \pm 14,9
Visceral involvement, (%)	57 (52)
SLE renal disease, (%)	22 (20)
Treatment variables	
Oral corticosteroids	
Current use of prednisone, (%)	58 (53)
Duration of prednisone use, mean (month) \pm SD	60.2 \pm 71
Actual prednisone dosage mg/day, mean \pm SD	8.1 \pm 6.0
Ever use of other medications,	
Hydroxychloroquine, (%)	83 (53)
Methotrexate, (%)	37 (34)
Rituximab, (%)	11 (10)
Cyclophosphamide, (%)	17 (16)
Mycophenolate, (%)	23 (21)
Aziathoprine, (%)	20 (18)
Treatment of osteoporosis, (%)	21 (19)
Calcium use, (%)	38 (34)
Vitamine D use, (%)	67 (61)
Previous realization bone densitometry, (%)	59 (54)

Recommendations for the treatment of GIOP were respected in most SLE patients according to the 2003 guidelines (Table 2).

An anti-osteoporotic treatment was indicated in 21 patients (19%). The reason for the indication to anti-osteoporotic treatment were, for 15 patients a history of personal bone fragility fracture; for 4 a corticosteroid therapy with dosage ≥ 7.5 mg prednisone-equivalent /d for longer than 3 months and had a spinal or femoral T-score ≤ -1.5 . Only 2 patients had both personal bone fracture fragility, corticosteroid therapy and T-score ≤ -1.5 .

Among these 21 patients, 12 patients received an anti-osteoporotic treatment. The recommendations were followed for 57% of patients. Regarding general measures, 71% received a supplementation of vitamins D and calcium and 86% underwent bone densitometry.

The mean age of the 21 patients was 54 ± 19 years, 90% were women, and 67% were menopausal. About modifiable risk factors, 14% smoked, 14% consumed alcohol and 43% were sedentary. The mean age of a fracture occurring was 51.4 years, and 14% had a family history of fragility fracture. About the characteristics of the disease: the mean disease duration was 140.1 ± 103.0 months with a mean age at diagnosis of 43.0 ± 17.8 years. Of the 21 patients with SLE and an indication to be treated, 81% patients had cutaneous articular involvement of SLE and 62% a visceral involvement. Therapeutically, 71% used prednisone during the treatment, with a mean duration of 103.7 months with a mean dose of 9.9mg, 67% received hydroxychloroquine treatment and 81% used of immunosuppressive therapy. Table 2 compares these 21 patients to the patients who have no indication for osteoporosis treatment. The patients with indication to be treated were older than the patients without indication to be treated and more women were menopausal. The members had a longer-term use of corticosteroid at a higher dose, as well as greater use of immunosuppressant.

Reasons for non-adherence to the 2003 recommendations

No osteoporosis treatment was given for 9 patients; 5 patients had no information on osteoporosis risk in their medical records, and were followed in consultation and 4 other patients, two women younger than 50 years and two men, did not receive any anti-osteoporotic treatment after a collegial discussion. It was decided not to introduce bisphosphonate therapy for one patient who was planning a pregnancy. We also decided not to treat another women, aged 25 years, with a Z-score of -2.5, and to control the BMD one year later. Indeed, the initial BMD was made only 3 months after childbirth, and in a context of transitional thyroid disease. Finally it was decided to implement only preventive measures for the two men. They had a T-score > -2.5 with disease remission, and an ongoing decrease in glucocorticoid doses, and we planned to control the BMD one year later as well.

Update of the data analysis regarding the 2014 recommendations.

According to the recommendations of GIOP issued in 2014 (released after the beginning of our study), 30 patients (27%) were eligible for treatment. Among these 30 patients, 20 were identified as high risk, 2 as moderate risk with FRAX score indicating the need for an anti-osteoporotic treatment. Among the patients below 50 years old, 8 required anti-osteoporotic treatment, 4 because they had a history of personal bone fragility fracture and 4 because they had a glucocorticoid therapy and a significant decrease in T-score (≤ -2.5). Therefore a larger number of patients were to be treated compared to the 2003 recommendations (21%). The management of the GIOP 2014 were applied in 40% of cases for the treatment anti-osteoporotic, 12 patients received a treatment. Calcium supplementation was observed in 57% of cases and in 63% for the vitamin D supplementation.

Table 2. . Demographic, clinical, and treatment variables in patients with indication to be treated

Variable	SLE with indication to be treated (n 21)	SLE with no indication to be treated (n 88)	p-value
Demographic variables			
n (%)	21 (19)	88 (81)	
Age, mean (years) ± SD	54 ± 19	42 ± 13.0	8.10 ⁻⁴
Sex, female (%)	19 (90)	82 (93)	0.67
Weight, mean (kg) ± SD	66.7 ± 13.9	63.7 ± 14.7	0.39
BMI, mean (kg/m ²) ± SD	25.5 ± 6.3	24 ± 4.9	0.24
Premenopausal, %	7 (33)	58(66)	6.10 ⁻³
Exercise ≥ 3 times weekly, %	9 (43)	43(49)	0.49
Smoking (%)	3 (14)	27 (31)	0.13
Alcohol (%)	3 (14)	5 (6)	0.17
Personal history of fractures, %	15 (71)	0 (0)	p<10 ⁻⁴
Family history of fractures, %	3 (14)	5 (6)	0.17
Clinical variables			
Disease duration, mean (years) ± SD	140.1 ± 103.0	112.6 ± 95.1	0.24
Age at diagnosis, mean (years) ± SD	43.0 ± 17.8	31.5 ± 13.3	0.001
Visceral involvement, %	13 (62)	44 (50)	0.32
Treatment variables			
Oral corticosteroids			
Current use of prednisone, %	15 (71)	43(49)	0.06
Duration of prednisone use, mean (month) ± SD	103.7 ± 84.4	62.5 ± 65.1	0.01
Actual prednisone dosage, mean ± SD mg/day	9.9 ± 9.6	7.5 ± 4.3	0.08
Immunosuppressive therapy, %	17 (81)	45(51)	0.01
Hydroxychloroquine,%	14 (67)	69(78)	0.25
Treatment of osteoporosis, %	12 (57)	9 (10)	p<10 ⁻⁴
Calcium use, %	14 (67)	24 (27)	0.001
Vitamin D use, %	15 (71)	52 (59)	0.29
Previous realization bone densitometry (%)	18 (86)	41 (47)	0.001

4. Discussion

This study examined the prevention, and treatment of osteoporosis in a cohort of patients with SLE. The compliance rates with the recommendations on the prevention of GIOP were 61% for the supplementation in vitamin D and 34% for the calcium supplementation for the whole cohort. The recommendations for the treatment of GIOP were respected in 57% of cases according to the 2003 recommendations and 40% according to the 2014 recommendations.

These GIOP management is still be suboptimal. These results are similar (54-56%) to a study, published in 2010, of patients with SLE followed in U.S (25). On the other hand, our results show a higher proportion of patients receiving an appropriate management of GIOP compared to previous studies published in 2005 and 2007 which found compliance rates of 16 to 40% respectively (17,18,26). This improvement in the management of GIOP which may reflect a growing awareness of how important it is to manage the complications related to chronic inflammation and long-term medication use (27,28,46). Similar results were found in studies carried out on rheumatoid arthritis; 38.9% of long-term corticosteroid users received the recommended treatment in study published in 2009 in the UK (29) and 42% in other study published in 2002 in U.S (30).

The number of prescriptions written for vitamin D supplementation (61%) was higher than for calcium supplementation (34%), which appears to be less systematic. However patients at risk of osteoporotic fractures were more likely to be prescribed vitamin D and calcium supplementation (71%). The lower rate of calcium supplementation compared to vitamin D may be explained by the recent studies which found that the calcium supplements could have a negative risk-benefit effect, with an increase in gastrointestinal side effects, an increase in renal calculi and a 20-40% increase in risk of myocardial infarction and finally no correlation between dietary calcium intake and rate of bone loss (31–33). Recent research has suggested that increasing calcium intake from diet than adding a new drug might not confer significant cardiovascular risk and probably improve adherence (34).

4 of the 9 untreated patients, two women younger than 50 years and two men, did not receive anti-osteoporotic treatment after a collegial discussion. The management of these 4 patients shows a lack of consensus on appropriate screening and treatment in this patient population. Previous studies found that men and premenopausal women were associated with suboptimal management of GIOP (30,35–37). There is a lack of consensus by the paucity of data on the efficacy of osteoporosis drugs in this population and by the risk associated with bisphosphonate therapy in women who subsequently become pregnant. Though recent studies on animals seem to be reassuring (19,20). The new recommendations published in

November 2014, are similar for this patient population. Yet SLE patients are mostly young women (92% women in your study, and mean age at 45years), with a real risk of osteoporosis and osteoporotic fracture (10,38–40). The follow up of this population, by BMD and by observation of a fracture event, will shed new light into understanding this issue.

For the other five patients, there was no information on osteoporosis risk in the medical records, and these 5 patients were followed in consultation. In fact only 28% of patients in this cohort were followed in hospitalization. This result reflects the time constraint related to consultations, and the difficulty in the management of comorbidities and implementation of preventive care measures. Or, Nurse-led programmes have demonstrated their benefit in the management of cardiovascular risk factors (41,42), improved pneumococcal vaccination coverage in at-risk patients (43) and the management of osteoporosis with fracture risk in older women (44). In the rheumatoid arthritis, COMEDRA study (45) showed the benefits of implementing a nurse-led programme both for comorbidity detection and management. A similar program could be implemented in the SLE to optimize the management of various comorbidities, particularly in the prevention of GIOP.

This study is the first which analyses the compliance rates with the 2014 recommendations of the management of the GIOP. We found a larger number of patients to be treated compared to the 2003 recommendations (27% vs 21%). The difference in these recommendations is the separation into two groups of high and moderate risk of fracture of patients over 50 years, with the use of FRAX score for the patients at osteoporotic moderate risk. However these recommendations provide no clarification concerning the management of adults under 50 years. The recommendations for the treatment of GIOP were respected in 40% of cases. This result can be explained by the fact that the recommendations were published at the end of the study, but it highlights that a greater compliance to the recommendations is required.

To try and improve our GIOP management we gave each patient included in the study and their doctor an information note on the recommendations for treatment. Another study could be carried out later to see the implication of this study and note information about our management. As the study of *Salomon* showed an optimization of management of 13% between 1999 and 2004. Finally as in RA, a Nurse-led programmes could be developed to optimize the management of comorbidities in SLE.

References

1. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1801–8.
2. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, Sunku J, O’Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum.* 1999 Jan;42(1):46–50.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003 Sep;82(5):299–308.
4. Yee C-S, Su L, Toescu V, Hickman R, Situnayake D, Bowman S, et al. Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatol Oxf Engl.* 2015 May;54(5):836–43.
5. Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N, Sarlon G, Amoura Z, Harlé J-R, et al. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2014 Sep;66(9):2503–11.
6. Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A, Adachi JD, Papadimitropoulos E. Economic Implications of Hip Fracture: Health Service Use, Institutional Care and Cost in Canada. *Osteoporos Int.* 2014 Mar 4;12(4):271–8.
7. Melton LJ. Excess mortality following vertebral fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2000 Mar;48(3):338–9.
8. Uaratanawong S, Deesomchoke U, Lertmaharit S, Uaratanawong S. Bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003 Nov;30(11):2365–8.
9. Boyanov M, Robeva R, Popivanov P. Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2003 Oct;22(4-5):318–23.
10. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Julkunen H. Frequency of and risk factors for symptomatic bone fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(5):390–3.
11. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001 Jan;28(1):102–8.
12. Kok C, Sambrook PN. Secondary osteoporosis in patients with an osteoporotic fracture. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Dec 1;23(6):769–79.
13. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fractures. *J Bone Miner Res.* 2000 Jun 1;15(6):993–1000.
14. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007 Jun 14;18(10):1319–28.

15. Weinstein RS. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis and Osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012 Sep;41(3):595–611.
16. Wibaux C, Baudens G, Fiorentino-Devulder S, et al. Évolution de la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique au sein du réseau rhumatisme inflammatoire chronique du Nord-Pas-de-Calais entre 2007 et 2010. *Rev Rhum*2010;S77:A86.
17. Bultink IEM, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BAC, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):2044–50.
18. Yee C-S, Crabtree N, Skan J, Amft N, Bowman S, Situnayake D, et al. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jan;64(1):111–3.
19. Green S B, Pappas A L. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes. *Am J Health Syst Pharm.* 2014 Dec;71(23):2029–36.
20. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC.* 2008 Dec;30(12):1146–8.
21. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982 Nov;25(11):1271–7.
22. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992 Jun;35(6):630–40.
23. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar;39(3):363–9.
24. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2014 Dec;81(6):493–501.
25. Schmajuk G, Yelin E, Chakravarty E, Nelson LM, Panopolis P, Yazdany J. Osteoporosis Screening, Prevention and Treatment in Systemic Lupus Erythematosus: Application of the Systemic Lupus Erythematosus Quality Indicators. *Arthritis Care Res.* 2010 Jul;62(7):993–1001.
26. Almedhed K, Forsblad d'Elia H, Kvist G, Ohlsson C, Carlsten H. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients-extended report. *Rheumatol Oxf Engl.* 2007 Jul;46(7):1185–90.
27. Gordon C. Long-term complications of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2002 Oct 1;41(10):1095–100.
28. Chugh PK. Management of women with systemic lupus erythematosus. *Maturitas.* 2013 Jul 1;75(3):207–14.

29. Ledwich LJ, Clarke K. Screening and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritis patients in an urban multispecialty practice. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2009 Mar;15(2):61–4.
30. Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, La Tourette AM, Coblyn J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: Rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis Rheum*. 2002 Dec 1;46(12):3136–42.
31. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Reid IR. Calcium supplements increase risk of myocardial infarction. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2015 Feb;30(2):389–90.
32. Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ. Calcium supplements: benefits and risks. *J Intern Med*. 2015 Jul 14;
33. Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ. Cardiovascular complications of calcium supplements. *J Cell Biochem*. 2015 Apr;116(4):494–501.
34. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart Br Card Soc*. 2012 Jun;98(12):920–5.
35. Solomon CG, Connelly MT, Collins K, Okamura K, Seely EW. Provider characteristics: impact on bone density utilization at a health maintenance organization. *Menopause N Y N*. 2000 Dec;7(6):391–4.
36. Solomon DH, Brookhart MA, Gandhi TK, Karson A, Gharib S, Orav EJ, et al. Adherence with osteoporosis practice guidelines: a multilevel analysis of patient, physician, and practice setting characteristics. *Am J Med*. 2004 Dec 15;117(12):919–24.
37. Wall E, Walker-Bone K. Use of bisphosphonates and dual-energy X-ray absorptiometry scans in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatology. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2008 Apr;101(4):317–23.
38. Borba VZC, Matos PG, da Silva Viana PR, Fernandes A, Sato EI, Lazaretti-Castro M. High prevalence of vertebral deformity in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2005;14(7):529–33.
39. Rhew EY, Lee C, Eksarko P, Dyer AR, Tily H, Spies S, et al. Homocysteine, bone mineral density, and fracture risk over 2 years of followup in women with and without systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008 Feb;35(2):230–6.
40. I E M Bultink NCH. Elevated risk of clinical fractures and associated risk factors in patients with systemic lupus erythematosus versus matched controls: a population-based study in the United Kingdom. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2013;
41. Marshall T, Westerby P, Chen J, Fairfield M, Harding J, Westerby R, et al. The Sandwell Project: a controlled evaluation of a programme of targeted screening for prevention of cardiovascular disease in primary care. *BMC Public Health*. 2008;8:73.

42. Mohammed MA, Sayed CE, Marshall T. Patient and Other Factors Influencing the Prescribing of Cardiovascular Prevention Therapy in the General Practice Setting With and Without Nurse Assessment. *Med Decis Making*. 2012 May 1;32(3):498–506.
43. Winston CA, Mims AD, Leatherwood KA. Increasing pneumococcal vaccination in managed care through telephone outreach. *Am J Manag Care*. 2007 Oct;13(10):581–8.
44. Clark EM, Gould V, Morrison L, Ades AE, Dieppe P, Tobias JH. Randomized controlled trial of a primary care-based screening program to identify older women with prevalent osteoporotic vertebral fractures: Cohort for Skeletal Health in Bristol and Avon (COSHIBA). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2012 Mar;27(3):664–71.
45. Dougados M, Soubrier M, Perrodeau E, Gossec L, Fayet F, Gilson M, et al. Impact of a nurse-led programme on comorbidity management and impact of a patient self-assessment of disease activity on the management of rheumatoid arthritis: results of a prospective, multicentre, randomised, controlled trial (COMEDRA). *Ann Rheum Dis*. 2014 May 28;annrheumdis–2013–204733.
46. Hua C, Morel J, Ardouin E, Ricard E, Foret J, Mathieu S, et al. Reasons for non-vaccination in French rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology*. 2015 Apr 1;54(4):748–50.

9. CONCLUSION

La prise en charge de l'ostéoporose dans le lupus érythémateux systémique est sous optimale et cela malgré la publication de recommandations nationales. Le taux de conformité avec les recommandations de 2003 sur le traitement de l'ostéoporose cortico-induite était de 57%. En appliquant les dernières recommandations de 2014, ce taux de conformité est de 40%.

Afin d'optimiser ces résultats nous avons remis aux patients ainsi qu'aux médecins traitants des feuilles d'information concernant la gestion de l'ostéoporose cortico-induite (annexe 4). Une nouvelle étude pourra être réalisée afin d'évaluer l'impact de cette sensibilisation sur notre prise en charge.

Enfin au cours de cette étude nous avons également prescrit aux patients n'ayant pas réalisé d'ostéodensitométrie osseuse, cet examen, couplé à une mesure du TBS. En effet, 35.8% des patients avec un antécédent de fracture ostéoporotique ont une densité minérale osseuse normale dans le LES. La baisse de la densité osseuse ne résume donc pas à elle seule le risque fracturaire. D'autres facteurs doivent être pris en compte, d'où l'intérêt d'évaluer le TBS chez les patients atteints de LES, et de rechercher une corrélation des résultats de cet examen à ceux de la densitométrie osseuse ou à l'apparition d'un évènement fracturaire. Les résultats de ce travail sont en cours d'analyse et feront l'objet d'un nouveau travail de thèse.

Annexe 1: Facteurs de risque de fractures ostéoporotiques, résultats méta-analyse

Fig 1: Méta-analyse concernant la durée d'évolution de la maladie chez les patients avec LES ayant fracturé vs ceux n'ayant pas fracturé.

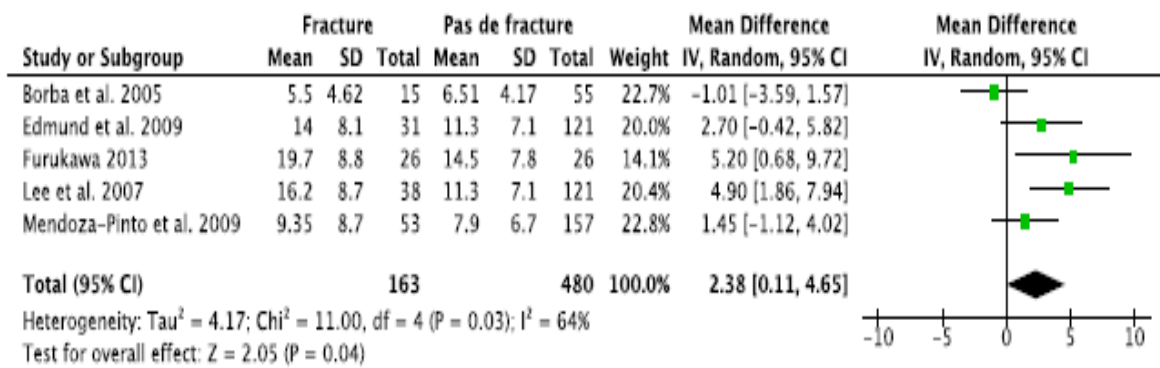


Fig 2: Méta-analyse concernant la durée d'utilisation de la corticothérapie chez les patients avec LES ayant fracturé vs ceux n'ayant pas fracture

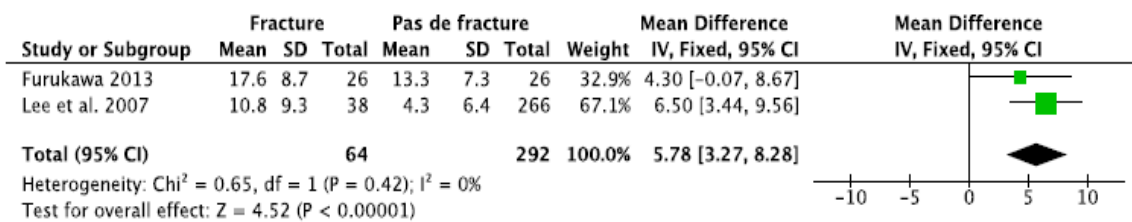


Fig 3. Méta-analyse concernant le statut ménopausique chez les patients atteints d'un LES ayant fracturé vs ceux n'ayant pas fracturé.

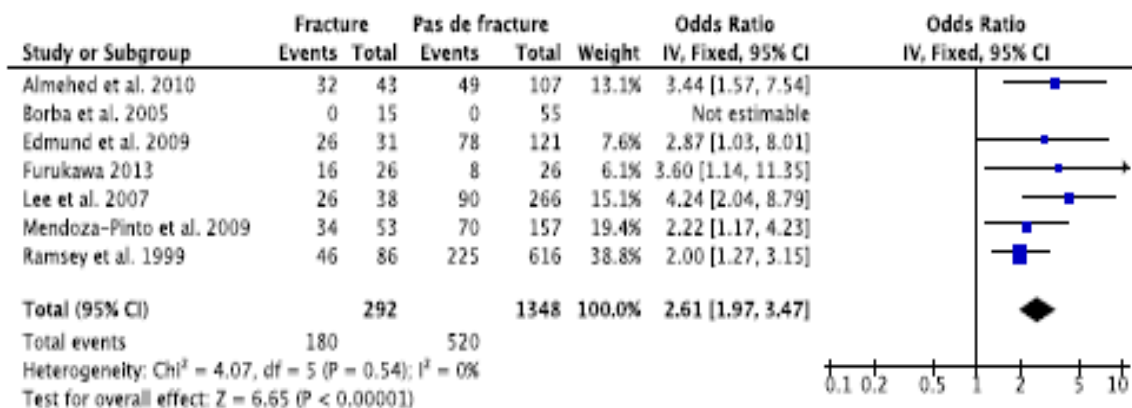


Fig 4. Méta-analyse concernant les antécédents personnels de fracture chez les patients atteints d'un LES ayant fracturé vs ceux n'ayant pas fracturé.

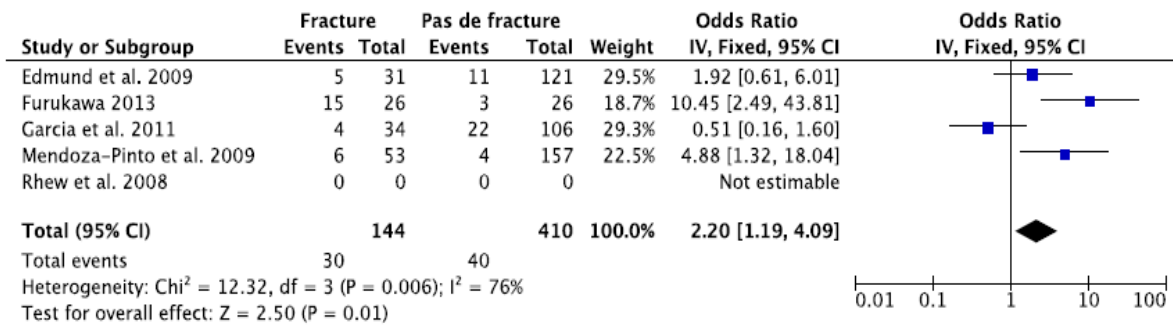
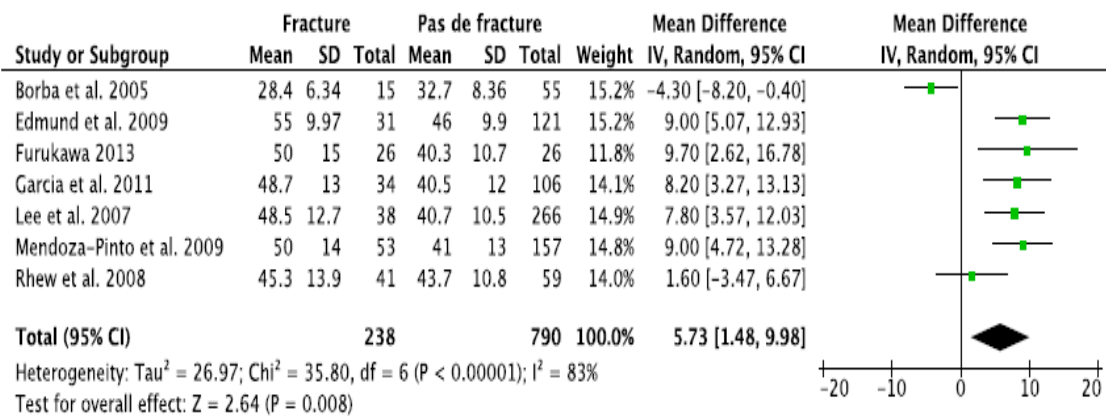


Fig 5. Méta analyse concernant l'âge des patients atteints d'un LES ayant fracturé vs ceux n'ayant pas fracturé.



-hanche -rachis (colonne
vertébrale) :

-poignet : -bras

- cotes : -autre :

6) Avez-vous des antécédents de fractures ostéoporotiques dans votre famille :

OUI

NON

-fracture du col du fémur (hanche) ?

-autre :

7) Etes-vous ménopausée ?

OUI

NON

8) Avez-vous été ménopausée avant l'âge de 40 ans ?

OUI

NON

9) Faites-vous plus de 30 minutes d'activité physique 3 fois par semaine ?

OUI

NON:

10) Quel traitement prenez-vous actuellement ? (avec les posologies, doses) :

10) Avez-vous de l'ostéoporose ?

OUI

NON

JE NE SAIS PAS

11) Avez-vous-déjà réalisé une ostéodensitométrie :

OUI

NON :

Car -Non proposé par médecin

-Vous avez refusé

12) Avez-vous déjà reçu un traitement

-anti-ostéoporotique : **OUI**

NON

-Biphosphonate

car -Non proposé par médecin

-Tériparatide (forsteo)

-Vous avez refusé

-Ranelate de stromtium (protelos)

-Pas d'indication

-Denosumab (prolia)

-Une supplémentation calcique (type calcidose) :

OUI

NON

-Une supplémentation en vit D (type calcidose, uvedose) :

OUI

NON

13) Avez-vous réalisé une consultation gynécologique dans l'année ?

OUI

NON

14) De quand date votre dernier frottis cervicaux vaginal ?

<1ans

>1ans

Annexe 3 : Demographic and disease characteristics patients from SLE

Variable	SLE followed in rheumatology (n 43)	SLE followed in internal medicine (n 66)	p-value
Demographic variables			
n, (%)	43 (39)	66 (61)	
Age, mean (years) \pm SD	44 \pm 16	45 \pm 14	0.73
Sex, female, (%)	38 (88)	63 (95)	0.17
Weight, mean (kg) \pm SD	62 \pm 12.9	65.8 \pm 9.0	0.07
BMI, mean (kg/m ²) \pm SD	23.5 \pm 3.8	24.8 \pm 5.9	0.20
Premenopausal, (%)	22 (51)	46 (70)	0.05
Exercice \geq 3 times weekly, (%)	24 (56)	28 (42)	0.17
Smoking, (%)	11 (25)	19 (29)	0.71
Alcohol, (%)	4 (9)	4 (6)	0.52
Personal history of fractures, (%)	7 (16)	8 (12)	0.53
Family history of fractures, (%)	4 (9)	4 (6)	0.52
Clinical variables			
Disease duration, mean (years) \pm SD	101.6 \pm 92.3	132.4 \pm 99.4	0.10
Age at diagnosis, mean (years) \pm SD	36.1 \pm 15.7	32.2 \pm 14.4	0.18
Visceral involvement, (%)	21 (49)	36 (56)	0.56
SLE renal disease, (%)	8 (19)	14 (21)	0.74
Treatment variables			
Oral corticosteroids			
Current use of prednisone, (%)	21 (49)	37 (56)	0.56
Duration of prednisone use, mean (month) \pm SD	59.1 \pm 74	62.4 \pm 70.8	0.81
Actual prednisone dosage, mean \pm SD mg/day	6.9 \pm 3.2	8.7 \pm 7.0	0.11
Ever use of other medications,			
Hydroxychloroquine, (%)	35 (81)	48 (72)	
Methotrexate, (%)	25 (58)	12 (18)	
Rituximab, (%)	6 (14)	5 (6)	0.02
Cyclophosphamide, (%)	8 (19)	9 (14)	
Mycophenolate, (%)	6 (14)	17 (26)	
Aziathoprine, (%)	6 (14)	14 (21)	
Treatment of osteoporosis, (%)	8 (19)	13 (20)	0.88
Calcium use, (%)	12 (28)	26 (39)	0.22
Vitamine D use, (%)	30 (70)	37 (56)	0.15
Previous realization bone densitometry, (%)	24 (56)	35 (53)	0.77

NOTE D'INFORMATION AU MEDECIN CONCERNANT LES MESURES DE PREVENTION ET DE PRISE EN CHARGE DE L'OSTEOPOROSE DANS LE CADRE DE LA PATHOLOGIE LUPIQUE

Cher(e) confrère,

Nous réalisons actuellement dans le service de rhumatologie et de médecine interne, une étude ayant pour objectif l'optimisation de la prise en charge de l'ostéoporose chez les patients présentant un lupus érythémateux systémique (LES).

En effet plusieurs études médicales suggèrent un risque accru d'ostéoporose chez les patients lupiques et un dépistage est désormais recommandé.

L'objectif de notre étude est donc d'évaluer à la fois la prévalence de l'ostéoporose chez les patients lupiques suivis dans le service, d'analyser les facteurs de risques spécifiques et non spécifiques d'ostéoporose dans cette même population de patients, et enfin d'évaluer notre prise en charge de l'ostéoporose, notamment de l'ostéoporose cortico-induite.

Tout cela en se basant sur les recommandations établies par l'HAS en 2003. Recommandations faisant de l'ostéoporose un problème de santé publique.

Notre objectif final est d'optimiser la prise en charge, en milieu libéral et en milieu hospitalier, de l'ostéoporose chez les patients présentant un LES.

L'HAS dans son rapport de 2003 établie une conduite à tenir quant à la prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique de l'ostéoporose :

A) Les mesures préventives de l'ostéoporose

Elle repose essentiellement sur les mesures hygiéno-diététiques avec :

-L'activité physique : selon l'Afssaps, l'activité physique doit être réalisée en charge, pendant une heure 3 fois par semaine.

- L'apport vitaminocalcique : les apports quotidiens optimaux doivent être de 1200mg/j, en privilégiant les apports alimentaire. Une supplémentation en vitamine D doit y être associée en cas de carence.

- La lutte contre le tabagisme et l'alcool

- Le maintien d'un poids et d'un IMC normal

B) Le diagnostic de l'ostéoporose et les indications de l'ostéodensitométrie :

1) Mesure de la DMO

La DMO est définie comme :

- normale : si la DMO est supérieure à la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type » ($T\text{-score} > -1$) ;

- ostéopénie : si la DMO est comprise entre la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type » et la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type »

($-2,5 < T\text{-score} \leq -1$) ;

- ostéoporose : si la DMO est inférieure à la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type » ($T\text{ score} \leq -2,5$).

Ces définitions sont valables chez la femme caucasienne et ménopausée. Chez les hommes et les femmes non ménopausées, la DMO s'analyse à partir du Z-score.

2) Les indications de l'ostéoporose :

Dans la population générale, quels que soient l'âge et le sexe :

a) en cas de signes d'ostéoporose :

- découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident ;

-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 :

-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) ;

- **antécédent documenté** de : hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive, ostéogenèse imparfaite ou hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un Analogue de la Gn-RH]).

Chez la femme ménopausée, 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 ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.

C) Le traitement de l'ostéoporose

Le traitement médicamenteux de l'ostéoporose vise à corriger la fragilité osseuse liée à ce trouble afin de **réduire le risque de fracture**. Il s'envisage différemment selon la cause de l'ostéoporose et est basé sur l'évaluation individuelle du risque de fracture, qui prend en compte non seulement la DMO mesurée par ostéodensitométrie, mais également la présence des autres facteurs de risque de fracture

Dans notre étude nous nous trouvons essentiellement confrontés à la prise en charge d'ostéoporose cortisonique

Cette forme d'ostéoporose doit être prévenue.

Sa prévention doit être envisagée lors d'une **corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois)**, administrée par voie générale, à **des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour** d'équivalent prednisone.

-En cas d'antécédent de fracture ostéoporotique, un traitement doit être systématiquement instauré.

-En l'absence d'antécédent de fracture ostéoporotique, un traitement devra être envisagé si le T-score rachidien ou fémoral est $< -1,5$

L'effet néfaste des corticoïdes sur l'os étant maximal dès les premiers mois de traitement, le traitement devra être instauré dès le début de la corticothérapie afin de prévenir efficacement la perte de masse osseuse.

De nouvelles recommandations sont actuellement en cours de rédaction notamment dans la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique.

Nous ne manquerons pas de vous tenir informé de l'évolution de ces recommandations.

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT CONCERNANT LES MESURES DE PREVENTION ET DE PRISE EN CHARGE DE L'OSTEOPOROSE DANS LE CADRE DE LA PATHOLOGIE LUPIQUE

Madame, Monsieur,

Vous avez une pathologie nommée « Lupus érythémateux systémique ». Plusieurs études médicales suggèrent un risque accru d'ostéoporose chez les patients atteints de lupus et un dépistage est désormais recommandé.

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux, responsable d'une fragilité osseuse et donc d'une augmentation du risque de fracture.

Cette ostéoporose s'accroît avec l'âge. Elle est d'autant plus marquée que les **facteurs de risque** sont nombreux : âge avancé, sexe féminin, antécédents familiaux d'ostéoporose, inactivité physique, carence vitaminocalcique, tabac, alcool, faible poids, ménopause précoce, et certaines pathologies chroniques (comme le lupus), ou certains traitements (notamment les corticoïdes) inducteurs d'ostéoporose.

Devant cette augmentation du risque d'ostéoporose et donc du risque fracturaire des **mesures de prévention** doivent être mises en place.

1) MESURE DE PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE :

Même si il est impossible de modifier certains facteurs de risque d'ostéoporose (l'âge, le sexe féminin, la génétique), il est possible d'agir sur d'autres facteurs, notamment **par l'observation de règles d'hygiène de vie** :

-Activité physique : **l'exercice physique** ralentit la diminution de la masse osseuse (Il est recommandé de réaliser 1/2H de marche tous les jours ou au moins 1H de sport 3 fois /semaine)

-Apport vitaminocalcique : il est recommandé de manger au moins **3 produits laitiers par jour**

-**Lutte contre le tabagisme et l'alcool** : facteurs entraînant une diminution de la masse osseuse

-**Maintien d'un poids normal** (un faible poids étant corrélé à un risque accru d'ostéoporose et de fracture ostéoporotique)

2) DIAGNOSTIC D'OSTEOPOROSE :

L'ostéoporose se dépiste par la réalisation d'un examen nommé **ostéodensitométrie**. Cet examen se caractérise par sa faible irradiation, l'exactitude des résultats et sa reproductibilité.

Cet examen ne doit pas être réalisé de manière systématique mais seulement en présence de facteur de risque et notamment :

Si : - vous avez un antécédent personnel de fracture vertébrale ou de fracture périphérique (col du fémur, poignet) sans traumatisme majeur.

-vous êtes ou avait été traité par corticoïdes (cortancyl, solupred.), avec une dose supérieure à 7,5mg/j pendant plus de 3 mois.

- vous êtes ménopausée et

-avez un antécédent de fracture du col fémoral, sans traumatisme majeur, chez un de vos parents au premier degré,

-et/ou un IMC (indice de masse corporelle poids/taille en cm²) <19kg/m²

-et/ou avez été ménopausée avant l'âge de 40 ans

Il y a alors une indication à réaliser une ostéodensitométrie afin de dépister une ostéoporose et de débiter, en fonction des résultats de cet examen, un traitement associé aux règles hygiéno-diététiques citées auparavant.

L'indication à la mise en place d'un traitement anti-ostéoporotique devra être discutée avec votre médecin traitant ou votre rhumatologue

