

Fracture atypique et bisphosphonates

Dr Hafirassou.H, Pr C.Dahou-Makhloufi
Service de rhumatologie, CHU Bab El Oued

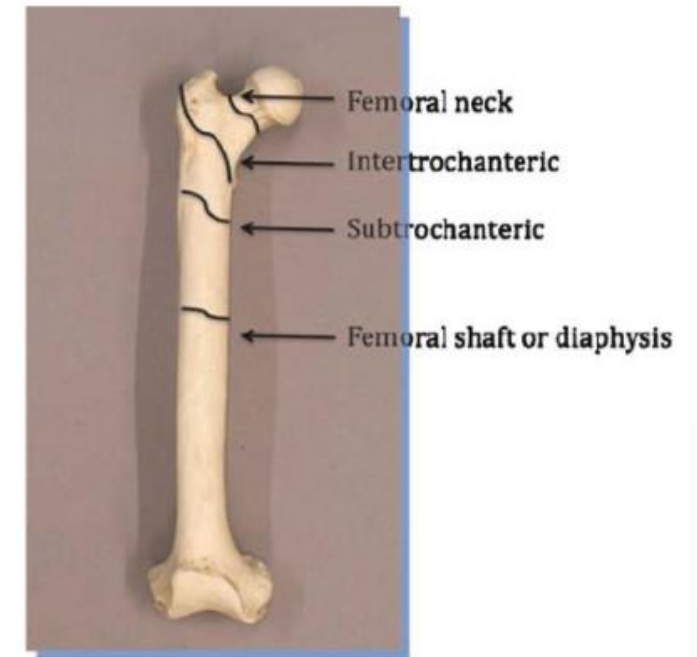
Introduction

- Les bisphosphonates (BP) sont des puissants inhibiteurs de la résorption osseuse, analogues structuraux du **pyrophosphate** inorganique, qui ont une forte affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite de l'os.
- Traitements de référence dans la prise en charge de l'ostéoporose, **traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et de hanche.**

Introduction

- Au cours des deux dernières décennies après, l'ostéonécrose de la mâchoire Les «fractures atypiques» sont apparues comme des complications potentielles associée à la prise de bisphosphonates (BP), mais aussi à un traitement par dénosumab.
- Les premières publications ont été suivies de nombreux cas rapports et séries de cas

C'est quoi une fracture atypique ?



- ❖ Les fractures atypiques est une fracture du fémur, peuvent survenir sur toute la longueur de la diaphyse fémorale, de la zone située immédiatement sous le petit trochanter jusqu'au tiers distal de la diaphyse.
- ❖ Le plus souvent, elles sont observées au tiers diaphysaire proximal ou moyen.
- ❖ La fracture survient généralement soit spontanément, soit suite à un traumatisme mineur, équivalent à une chute «de sa hauteur».

Épidémiologie

- La FA est une complication rare, son incidence est très faible, d'environ 10 à 35 pour 100.000 patient (1)

- Incidence des fractures fémorales associées aux BP, de 1/1000 patient-an,
- Incidence 0,02/1000 par an chez les patients non traités.
- Les patients sous BP avaient ainsi un risque 46 fois plus élevé de FA.

Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate

Jörg Schilcher and Per Aspenberg

Department of Orthopedics, AIM/IKF, Faculty of Health Science, Linköping University, Linköping, Sweden
Correspondence PA: Per.Aspenberg@liu.se
Submitted 08-12-19. Accepted 09-05-18

Background Recent case reports have identified an association between long-term bisphosphonate treatment and stress fractures of the femoral shaft. The risk of such fractures in bisphosphonate users has not been determined.

Methods We identified women over 55 years of age with the specific fracture pattern by searching the operation registry of the hospitals in 2 healthcare districts. Prevalence of bisphosphonate treatment was recorded by a Swedish national register.

no reports on the incidence of these fractures in patients on bisphosphonates, so the size of the risk is unknown.

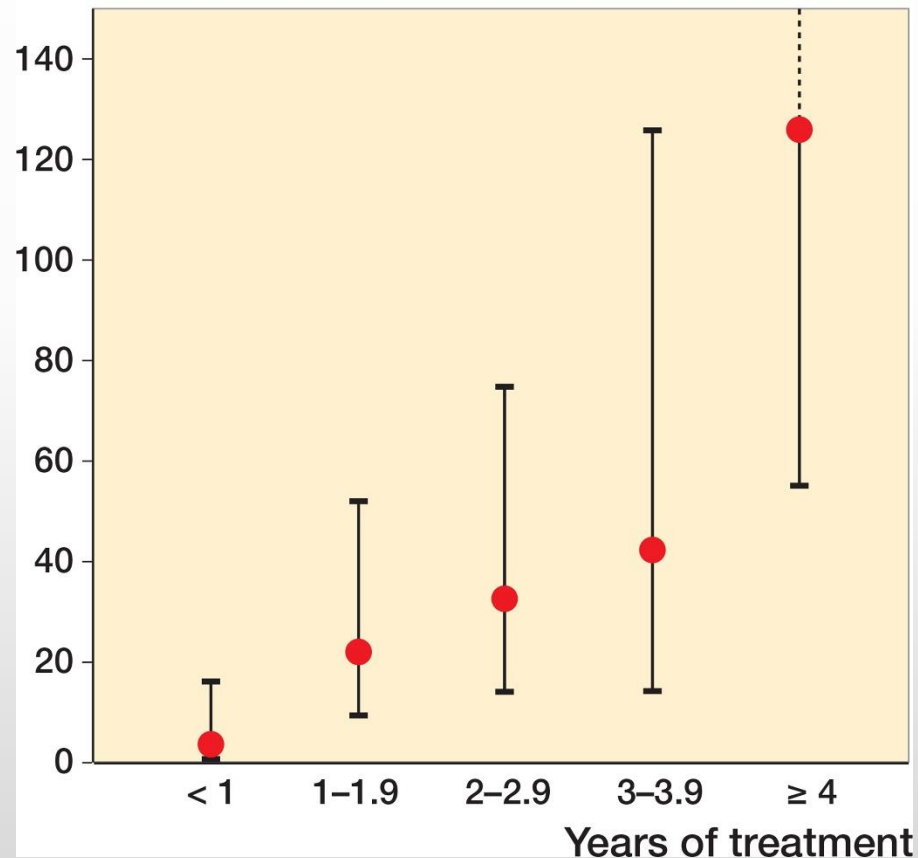
Our 4 hospitals take care of all fractures within their catchment areas (with 570,000 inhabitants in total, 420,000 of which are in the county of Östergötland). The Swedish health authorities have registry data on all drugs taken by every individual in the population. We could therefore calculate the annual incidence of femoral shaft stress fracture in patients

1-Dennis M. Black, Atypical Femur Fractures: Review of Epidemiology, Relationship to Bisphosphonates, Prevention, and Clinical Management, (Endocrine Reviews 40: 333 – 368, 2019)

2-Girgis CM, Seibel MJ. Bisphosphonate use and femoral fractures in older women. JAMA 2011;305:2068; author reply 9.

- ❖ le risque de FA est plus élevé chez la population utilisant les BP et le risque augmente en proportion directe avec la durée d'utilisation (après ~ 5 ans) 1.

Relative risk of atypical fracture



Risque relatif ajusté selon l'âge de fracture fémorale atypique chez les femmes, selon la durée d'utilisation par rapport à la non-utilisation. Estimations du risque relatif 55 (IC à 95 %)

1-Dell RM, Adams AL, Greene DF, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. J Bone Miner Res 2012;27(12):2544–2550.]

Épidémiologie

- ❖ Au cours des FA l'atteinte est bilatérale dans 18 à 44% des cas (1,2)
- ❖ Des prodromes à type de douleurs locales avant la survenue de la fracture ont été rapportés dans 70% des cas (1,2)
- ❖ L'âge de survenue de la FA est inférieur à celui de la fracture du col du fémur (1)

1- Shane E and col. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2014

2- Dennis M. Black, Atypical Femur Fractures: Review of Epidemiology, Relationship to Bisphosphonates, Prevention, and Clinical Management, (Endocrine Reviews 40: 333 – 368, 2019)

Relation entre les BSP et FA

➤ les données actuelles ne peuvent pas expliquer le paradoxe clinique des FA, comment les BSP réduisent efficacement le risque de fracture dans d'autres sites tout en étant nocifs à un seul site de fracture, seulement chez une petite minorité de patients.

➤ Plusieurs théories sont proposées:

-Les BP freinent le remodelage osseux,

-augmentant ainsi la densité osseuse,

-la minéralisation, l'homogénéité du tissu osseux et sa résistance,

-il devient plus cassant et des microfissures peuvent apparaître. L'inhibition du processus de remodelage empêche la réparation de ces microfissures qui peuvent ainsi se propager.

REVIEW

Atypical Femur Fractures: Review of Epidemiology, Relationship to Bisphosphonates, Prevention, and Clinical Management

Dennis M. Black,¹ Bo Abrahamsen,² Mary L. Bouxsein,³ Thomas Einhorn,⁴ and Nicola Napoli^{5,6}

¹University of California, San Francisco, San Francisco, California 94158; ²University of Southern Denmark, 5230 Odense, Denmark; ³Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115; ⁴NYU Langone Health, New York, New York 10016; ⁵Università Campus Bio-Medico di Roma, 00128 Rome, Italy; and ⁶IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milan, Italy 20161

Facteurs de risque

❖ Un certain nombre de facteurs de risque ont été suggérés:

- Parmi les facteurs de risque les patients d'ascendance **asiatique en Amérique du Nord et en Europe**,

- Chez les patients sous **corticoïdes**, le risque plus élevé de FA

- L'utilisation **d'IPP, le diabète de type 2 et la PR** ont été suggérés comme facteurs de risque,

- FA récente controlatérale

Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research

Elizabeth Shane,* David Burr,* Peter R Ebeling, Bo Abrahamsen, Robert A Adler, Thomas D Brown, Angela M Cheung, Felicia Cosman, Jeffrey R Curtis, Richard Dell, David Dempster, Thomas A Einhorn, Harry K Genant, Piet Geusens, Klaus Klaushofer, Kenneth Koval, Joseph M Lane, Fergus McKiernan, Ross McKinney, Alvin Ng, Jeri Nieves, Regis O'Keefe, Socrates Papapoulos, Howe Tet Sen, Marjolein CH van der Meulen, Robert S Weinstein, and Michael Whyte

Author affiliations appear on pp. 2288–2289

ABSTRACT

Reports linking long-term use of bisphosphonates (BPs) with atypical fractures of the femur led the leadership of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) to appoint a task force to address key questions related to this problem. A multidisciplinary expert group reviewed pertinent published reports concerning atypical femur fractures, as well as preclinical studies that could provide insight

- l'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) a défini les critères d'une fracture atypique du fémur.
- Les critères majeurs doivent tous être présents pour répondre à la définition de fracture atypique du fémur.

Table 1. Atypical Femoral Fracture: Major and Minor Features^a

Major features^b

- Located anywhere along the femur from just distal to the lesser trochanter to just proximal to the supracondylar flare
- Associated with no trauma or minimal trauma, as in a fall from a standing height or less
- Transverse or short oblique configuration
- Noncomminuted
- Complete fractures extend through both cortices and may be associated with a medial spike; incomplete fractures involve only the lateral cortex.

Minor features

- Localized periosteal reaction of the lateral cortex^c
- Generalized increase in cortical thickness of the diaphysis
- Prodromal symptoms such as dull or aching pain in the groin or thigh
- Bilateral fractures and symptoms
- Delayed healing
- Comorbid conditions (eg, vitamin D deficiency, RA, hypophosphatasia)
- Use of pharmaceutical agents (eg, BPs, GCs, PPIs)

^aSpecifically excluded are fractures of the femoral neck, intertrochanteric fractures with spiral subtrochanteric extension, pathologic fractures associated with primary or metastatic bone tumors, and periprosthetic fractures.

^bAll major features are required to satisfy the case definition of atypical femoral fracture. None of the minor features are required but sometimes have been associated with these fractures.

^cOften referred to in the literature as *beaking* or *flaring*.

Table 2. ASBMR Task Force 2013 Revised Case Definition of AFFs

To satisfy the case definition of AFF, the fracture must be located along the femoral diaphysis from just distal to the lesser trochanter to just proximal to the supracondylar flare.

Additionally, at least four of the five Major Features must be present. None of the Minor Features is required but have sometimes been associated with these features.

Major features^a

- The fracture is associated with minimal or no trauma, as in a fall from a standing height or less.
- The fracture line originates at the lateral cortex and is substantially transverse in its orientation, although it may become oblique as it progresses medially across the femur.
- Complete fractures extend through both cortices and may be associated with a medial spike; incomplete fractures involve only the lateral cortex.
- The fracture is noncomminuted or minimally comminuted.
- Localized periosteal or endosteal thickening of the lateral cortex is present at the fracture site ("beaking" or "flaring").

Minor features

- Generalized increase in cortical thickness of the femoral diaphysis.
- Unilateral or bilateral prodromal symptoms such as dull or aching pain in the groin or thigh.
- Bilateral incomplete or complete femoral diaphysis fractures.
- Delayed fracture healing.

[Reproduced with permission from Shane E, Burr D, Abrahamsen B, *et al.* Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2013;29(1):1–23.]

^aExcludes fractures of the femoral neck, intertrochanteric fractures with spiral subtrochanteric extension, periprosthetic fractures, and pathological fractures associated with primary or metastatic bone tumors and miscellaneous bone diseases (e.g., Paget disease, fibrous dysplasia).

Critères majeurs

- 1-située sur la diaphyse fémorale entre la zone sous-trochantérienne et son tiers distal;
 - 2-associée à un traumatisme mineur, voire nul, tel qu'une chute de la hauteur du patient;
 - 3-de configuration transverse ou oblique courte;
 - 4-**non comminutive; (retirée en 2014).**
 - 5-les fractures complètes intéressent les deux corticales et peuvent être associées avec un épaissement focal au niveau latéral ; les fractures incomplètes concernent le cortex latéral.
- La présence de ces critères majeurs permet de distinguer une fracture atypique d'autres fractures plus communes de la hanche (col du fémur, pertrochantérienne).

Critères mineurs

- 1- symptômes prodromaux tels que douleurs au niveau de l'aîne ou de la cuisse;
- 2- fractures et symptômes bilatéraux;
- 3- retard de consolidation;
- 4- comorbidités (carence en vitamine D, polyarthrite rhumatoïde);
- 5- usage de médicaments tels que BP, glucocorticoïdes, inhibiteurs de la pompe à protons;
- 5- réaction périostique localisée au niveau du cortex latéral;
- 6- épaissement général du cortex de la diaphyse.

Cas clinique

- Madame A . H âgée de 58 ans, ménopausée à l'âge de 39 ans, célibataire, suivie pour Polyarthrite rhumatoïde (PR) évoluant depuis 32 ans.
- Traitée par Corticoïdes entre 5-15 mg pendant 4 ans, sevrée depuis 2003, et Méthotrexate 20 mg/semaine.
- En 05/2012 un traitement antiostéoporotique (Bisphosphonate peros à savoir l'acide alendronique 70 mg /semaine) a été entamé.
- après 5 ans de traitement une fenêtre thérapeutique a été décidée.

Cas clinique

- En 10 /2016 :

3 mois après l'arrêt des bisphosphonates, la patiente a présenté une **fracture de l'extrémité inférieure du fémur gauche** suite à un traumatisme de basse énergie (chute de sa hauteur); précédée de douleurs au même site.

Opérée en urgence avec mise en place d'un matériel d'ostéosynthèse (plaque externe).

En 12/2016:

Une déformation de la plaque est notée ceci a motivé la reprise chirurgicale avec un changement de la plaque; suivie d'un retard de consolidation

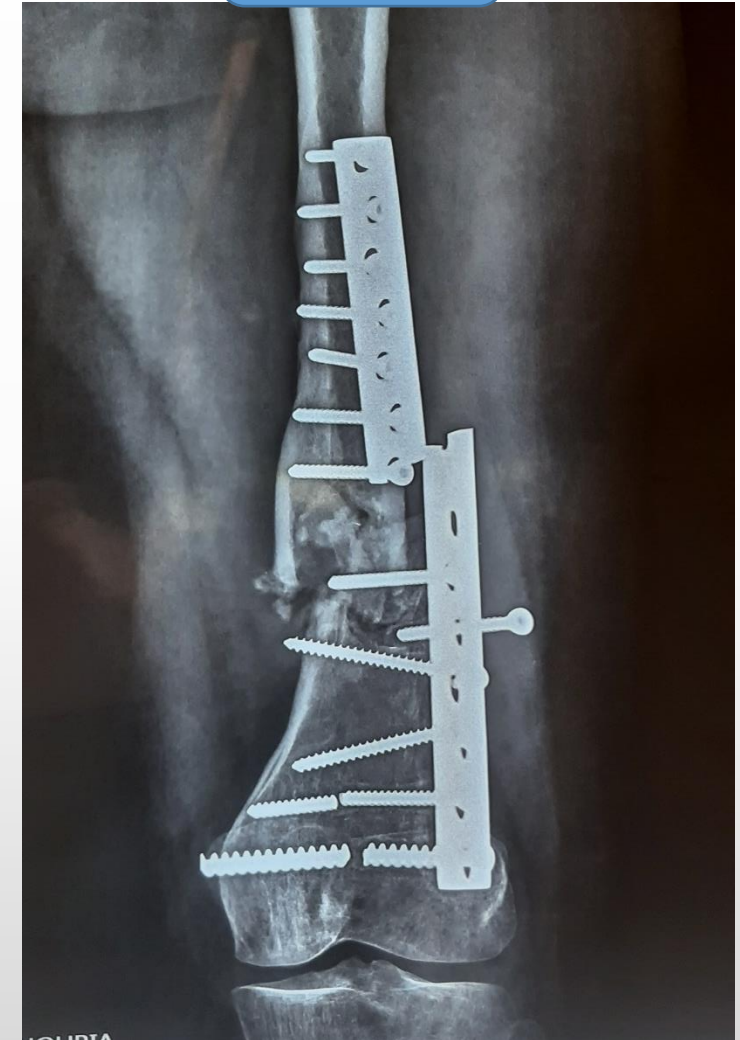
Deux ans plus tard, en 09/2018:

La fracture n'est pas consolidée

La plaque s'est brisée entraînant ainsi une impotence fonctionnelle totale (confinant la malade au lit).

La radiographie objective une **pseudarthrose** du 1/3 inférieur du fémur gauche avec perte de substance osseuse

10/2018



Le diagnostic de fracture atypique du fémur gauche

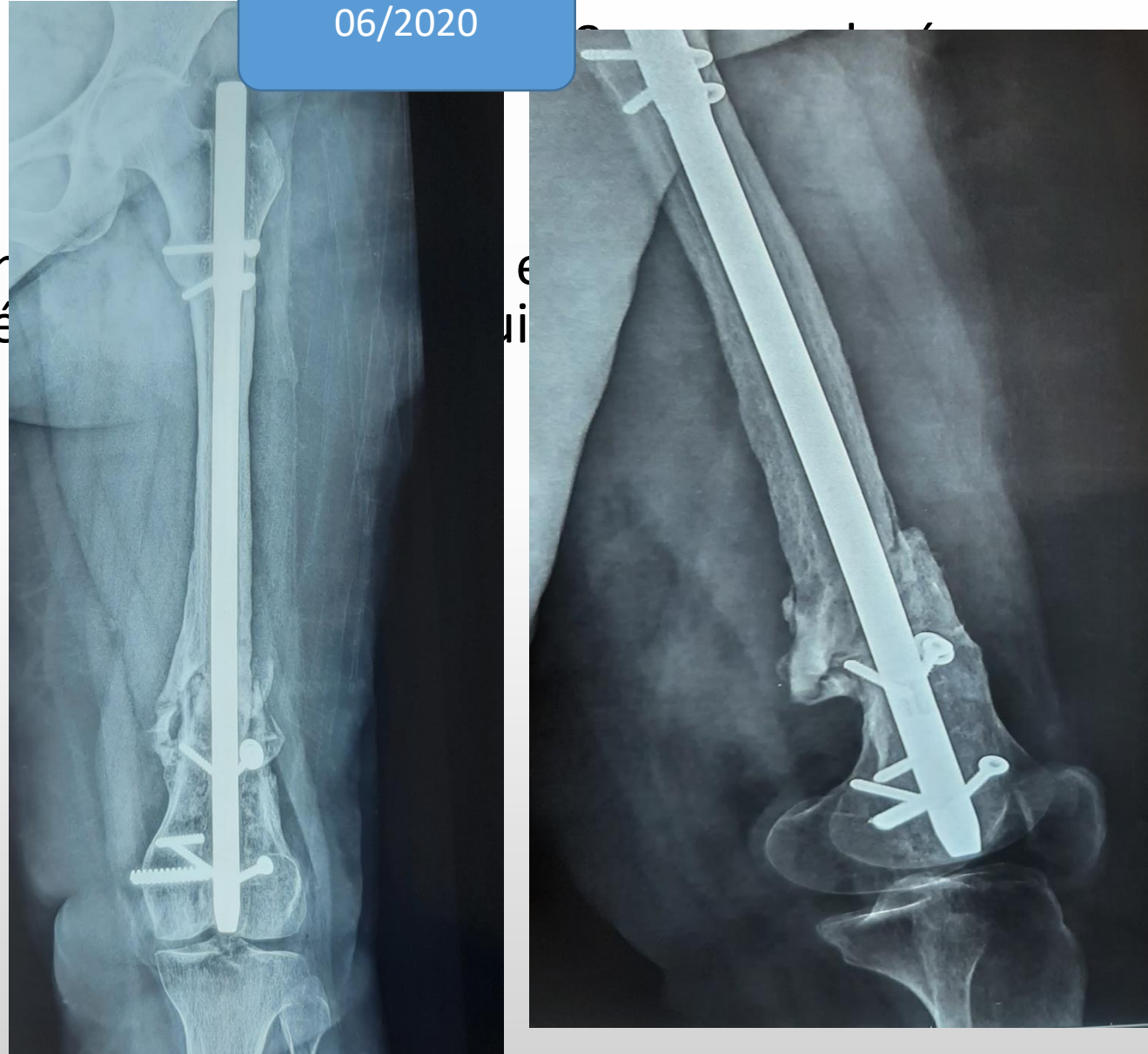
➤ Un traitement par le téraparatide a été totale de 24 mois

➤ La patiente a bénéficié d'une reprise chirurgicale ostéosynthèse par enclouage centromédullaire

• De bons résultats ont été observés:

- Reprise de l'autonomie, diminution des douleurs osseuses
- Consolidation de la fracture
- Amélioration des chiffres densitométriques

06/2020



Prise en charge

1-Teo B, Koh J, Goh S, Post-operative outcomes of atypical femoral in patients on bisphosphonate therapy. BoneJoint J.	33 femmes	70% fixation avec un dispositif extramédullaire	- 21% Échec à l'implant - 30% reprise chirurgicale - 10 mois de consolidation radiologique
2-Koray Şahin, M.D. Atypical femoral fractures related to bisphosphonate use. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, November 2019	19 femmes (4 patientes avec fracture bilatérale)	21 fractures traitées avec un clou centromédullaire	- Aucun échec - 4 reprises sur les fractures - 5,1 mois de consolidation radiologique

Teriparatide, Vitamin D, and Calcium Healed Bilateral Subtrochanteric Stress Fractures in a Postmenopausal Woman with a 13-Year History of Continuous Alendronate Therapy

Stephen J. Gomberg, Rosanna L. Wustrack, Nicola Napoli, Claude D. Arnaud, and Dennis M. Black

West Oaks Orthopaedic Associates (S.J.G.), Thousand Oaks, California 91361; University of California, San Francisco (R.L.W., C.D.A., D.M.B.), San Francisco, California 94143; and Università Campus Bio-Medico di Roma (N.N.), 00128 Rome, Italy

Background: Oral bisphosphonates comprise the most widely prescribed class of antiosteoporotic drugs. Recent reports, however, propose a link between prolonged bisphosphonate use and atypical, low-energy, subtrochanteric fractures.

Activer Windows

Objectives: The aim was to describe the clinical course of a patient treated long-term with alendronate.

- Un cas d'une femme de 63 ans sous BP pendant 13 ans était traitée par téréparatide après apparition de douleurs à la cuisse et une FA incomplète bilatérale. IRM séquentielle et les évaluations cliniques ont révélé une diminution progressive de l'œdème autour de la fracture, ainsi qu'une guérison complète et soulagement de la douleur à 16 mois de traitement
 -
 - Cheung et coll ont rapporté en 2017 une série de 13 patients avec FA qui ont été traités par téréparatide (1). Trois requis chirurgie, mais parmi les autres, 5 se sont améliorés alors que 5 restant ne se sont pas améliorés voir aggravés.
1. Cheung AM, Bleakney R, Kahn A. Effect of teriparatide on fracture healing in patients with non-displaced incomplete atypical femur fractures. J Bone Miner Res. 27(Suppl 1).

Recommandations de l'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2014

- les recommandations du groupe de travail ASBMR pour la prise en charge médicale restent raisonnables:
 - arrêt des BP
 - apport adéquat en calcium et vitamine D
 - prise en compte de la possibilité de traiter par tériparatide pour ceux qui semblent avoir un retard de consolidation.

1-Shane E and col. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2014

Take Home

- Bien que des fractures atypiques du fémur puissent survenir lors d'un traitement par bisphosphonates, les données de la littérature suggèrent que leur fréquence reste rare. Dans ce contexte, le rapport bénéfice/risque des BP semble favorable si leur indication est justifiée.
- après 5 ans de traitement par BP et pour éviter une telle entité de fractures les patients doivent être évalués pour leur risque de fracture ainsi qu'un « drug holiday » peut être proposé.
- Les aspects cliniques et radiologiques des «fractures atypiques» doivent être connus.