

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

FRACTURE PATHOLOGIQUE SOUS-TROCHANTÉRIENNE SUR PRISE DE BISPHOSPHONATES

MATHONET PY (1), WILLEMS S (2), CIORNOHAC JF (2)

RÉSUMÉ : Les bisphosphonates ont fréquemment démontré leur efficacité dans le traitement de l'ostéoporose, notamment l'ibandronate et l'alendronate. Mais, de plus en plus, il est fait mention dans la littérature de cas de patients traités par un bisphosphonate au long cours et présentant une fracture atypique qui y serait liée. Il s'agit, le plus souvent, de fractures fémorales dans la partie proximale de la diaphyse. Nous rapportons ici le cas d'une patiente de 73 ans ayant subi une fracture pathologique sous-trochantérienne après une prise prolongée d'alendronate suivie d'une prise d'ibandronate.

MOTS-CLÉS : *Bisphosphonates - Fracture pathologique - Ostéoporose*

SUBTROCHANTERIC PATHOLOGICAL FRACTURE ON BISPHOSPHONATES

SUMMARY : Bisphosphonates have frequently shown their efficacy in the treatment of osteoporosis, including ibandronate and alendronate. But more and more mention is made in the literature of patients taking a long-term bisphosphonate and undergoing an atypical fracture associated with this therapy. These complications are most often femoral fractures in the proximal part of the femoral diaphysis. We report the case of a 73-year-old patient who had a subtrochanteric pathological fracture after a prolonged intake of alendronate followed by ibandronate.

KEYWORDS : *Bisphosphonates - Pathological fracture - Osteoporosis*

INTRODUCTION

Depuis maintenant plus de 15 ans, les bisphosphonates sont largement utilisés dans le traitement de l'ostéoporose, avec, pour mécanisme d'action essentiel, une inhibition des ostéoclastes et l'induction de leur apoptose, permettant donc une augmentation de la minéralisation osseuse puisque l'ostéoformation est favorisée (1). Leur efficacité a été démontrée dans plusieurs grandes études, via une réduction des fractures vertébrales et non vertébrales chez les sujets ostéoporotiques traités, contrairement aux sujets ne recevant qu'un placebo (2, 3).

Nous connaissons déjà bien certaines des manifestations indésirables des bisphosphonates, comme l'ostéonécrose de la mâchoire, surtout lorsque les doses administrées sont élevées ou que des soins dentaires sont nécessaires en cours de traitement; la prise en charge de tels effets secondaires a même d'ailleurs été codifiée dans certains pays comme le Canada (4). Mais récemment, nous retrouvons, de manière croissante, des cas rapportés de fractures fémorales atypiques, qui ont pour cause la prise prolongée de bisphosphonates. La fracture typique de la femme ménopausée est celle du col fémoral, alors que ces fractures, en relation avec la prise de bisphosphonates, sont

généralement situées dans la partie supérieure de la diaphyse, voire en position sous-trochantérienne, leur trait est transversal et le cortex tend à être épaissi (5, 6). Les facteurs de risque incluent, notamment, une durée de traitement excédant 5 ans, un âge au-delà de 60 ans, un changement récent de bisphosphonate et, de manière assez «ironique», une bonne compliance au traitement (7, 8, 9) (Tableau I).

Ces fractures pathologiques ne semblent pas extrêmement fréquentes puisqu'elles ne représenteraient que 0,91 % des effets secondaires de cette classe de médicament. Schilcher et Aspenberg rapportent une incidence de 0,1 % de fractures sous-trochantériennes chez les femmes âgées traitées par bisphosphonates au long cours, contre 0,002 % dans une population de même sexe et de même âge, mais non traitée. Cependant, la rareté de ces cas ne permet pas, pour le moment, d'affirmer un pourcentage définitif du risque encouru : les calculs demeurent incertains (10). La reconnaissance de ces situations est également délicate pour le médecin généraliste ou orthopédiste compte tenu du petit nombre de cas rencontrés en pra-

Tableau I. Facteurs de risques de fracture atypique sous bisphosphonate

Durée de traitement excédant 5 ans
Sexe féminin
Age élevé
Tabac
Changement récent de bisphosphonate
Bonne compliance au traitement

(1) Etudiant, Université de Liège, Belgique.

(2) Orthopédiste, Service de Chirurgie orthopédique, CHC Liège, Belgique.

tique courante, et c'est la raison pour laquelle le cheminement diagnostique, avant de conclure à une fracture pathologique par prise de bisphosphonates, peut errer un certain temps. Il est donc important de relayer de plus en plus de cas similaires.

Nous décrivons, dans cet article, le cas d'une patiente cumulant les facteurs de risque qui a subi une fracture sous-trochantérienne du fémur gauche. La mise au point de sa fracture conduira à la conclusion d'une fracture pathologique sous bisphosphonate.

CAS CLINIQUE

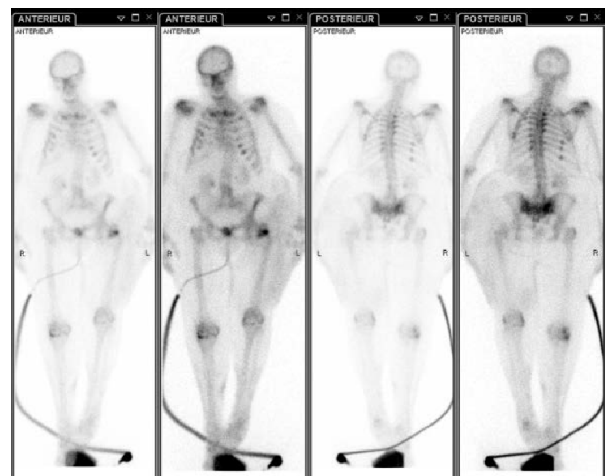
La patiente, âgée de 73 ans, arrive aux urgences par ambulance après une chute à domicile. Elle décrit avoir ressenti un craquement dans sa cuisse gauche, une forte douleur et être ensuite tombée. L'anamnèse est donc typiquement celle d'une fracture pathologique. A l'examen clinique, la patiente est algique et la cuisse est déformée. Le membre inférieur est dévié en abduction et rotation externe. Dans ses antécédents, on ne retrouve rien de très particulier : hypertension connue et traitée, cure de hernie, précédentes fractures de côtes et ostéoporose traitée. Il est, tout de même, à noter que la patiente est une ancienne fumeuse et qu'elle présente un indice de masse corporelle élevé. Son traitement journalier comprend un diurétique (Aldactazine®), un bêta-bloquant (Nobiten®) et de l'ibandronate (Bonviva®), qui remplace de l'anedronate (Fosamax®) que la patiente prenait depuis bientôt 5 ans.

Une radiographie du bassin et des hanches est réalisée et montre la fracture au fémur gauche, transversale et sous-trochantérienne (Figure 1). La patiente sera alors opérée pour traiter la fracture, mais au cours de l'intervention, on découvre une perte de substance osseuse

Figure 1. Radiographie à l'arrivée de la patiente



Figure 2. Scintigraphie du squelette complet

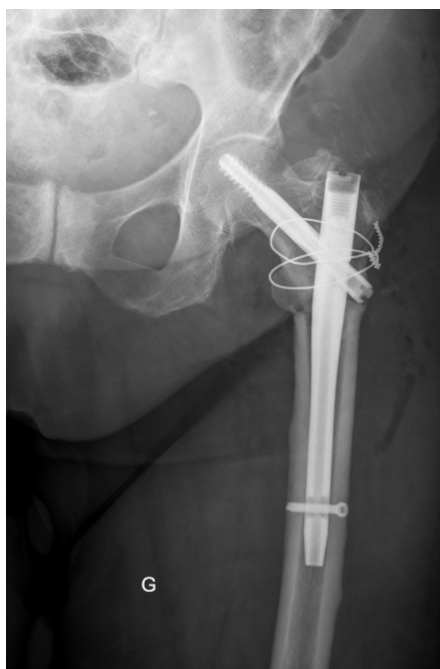


du cortex externe, ce qui rend la réduction par un clou centro-médullaire difficile. Il se pose la question de son comblement éventuel, sans pour autant connaître l'origine de ce déficit. Il est donc décidé, compte tenu de l'anamnèse et de l'aspect atypique découvert en salle d'opération, de réaliser des prélèvements multiples afin de finaliser la mise au point avant d'en réaliser le traitement définitif. Une scintigraphie du squelette complet, couplée à un CT-scan, ainsi qu'une biologie sont également réalisés. L'attitude est, en effet, de rechercher un processus néoplasique dont la première expression serait une fracture pathologique sur une métastase fémorale. Ce genre de présentation n'est pas excessivement rare et impose une investigation soigneuse pour déceler un éventuel phénomène carcinologique asymptomatique jusqu'à présent.

L'analyse anatomo-pathologique reviendra négative, seuls de discrets remaniements fibroblastiques seront décrits. La scintigraphie décrira une hyperfixation bien évidemment localisée au site traumatisé, mais également au niveau des articulations sacro-iliaques, des genoux, de la symphyse pubienne et sur plusieurs côtes (Figure 2). Le CT-scanner permettra de conclure pour ces hyperfixations à de l'arthrose et à des séquelles de fractures. Aucune métastase n'est décrite, aucune particularité au CT-scanner ne permet de trouver une éventuelle néoplasie primaire ou une cause locale à la fracture pathologique. *In fine*, on conclura donc à l'implication des bisphosphonates dans le mécanisme causant la fracture.

Finalement, lors de la seconde intervention, la fracture bénéficiera d'une réduction et ostéosynthèse par cerclages et clou gamma, bien

Figure 3. Radiographie de contrôle post-opératoire



que la réduction ait été difficile au vu de la perte de substance osseuse (Figure 3).

DISCUSSION

Ce cas clinique illustre la nécessité d'aller plus loin dans les examens complémentaires lors de la découverte d'une fracture pathologique si aucune cause locale ou générale évidente ne permet d'expliquer sa nature. En effet, la cause la plus importante d'une fracture pathologique dans une population âgée à laquelle le médecin doit penser est la métastase. Il y a cependant de nombreuses autres causes possibles (Tableau II). Généralement, une biologie à visée diagnostique comporte un hémogramme, les marqueurs de formation et de résorption osseuses, le calcium, la vitamine D et la parathormone, le PSA (chez l'homme), éventuellement d'autres marqueurs tumoraux, la CRP, les enzymes hépatiques. Sur le plan de l'imagerie, un CT-scanner thoraco-abdomino-pelvien et une scintigraphie corps entier ou un PET-scan sont suffisants pour la mise au point (11). Néanmoins, tous ces examens ne seront pas nécessaires à l'investigation de chaque situation, et leur indication varie en fonction du contexte clinique et de la suspicion de telle ou telle cause. Une collecte des urines de 24h à la recherche d'une protéinurie de Bence-Jones

pour la détection du myélome multiple est parfois demandée (11). Au final, c'est l'analyse anatomopathologique qui permettra le diagnostic définitif.

Mais lorsque le bilan de mise au point n'apporte aucune information, il y a lieu de s'interroger sur une cause iatrogène, notamment l'implication des bisphosphonates. Comme précisé dans l'introduction, ces événements sont rares et il n'est donc pas toujours évident d'y penser en première intention. Une étude de 2011 précise une incidence de 0,35 % de fractures sous-trochantériennes chez des femmes âgées traitées par bisphosphonates, mais ce nombre resterait très limité (12). Le risque relatif lorsqu'un patient dépasse 5 ans de traitement serait de plus ou moins 47, mais compte tenu du très faible risque de départ, l'incidence demeure faible, et le calcul de ce risque n'est pas certain (10).

Les fractures dont le mécanisme fait intervenir cette classe médicamenteuse présentent des caractéristiques très spécifiques, classées en majeures et en mineures. Parmi celles considérées comme majeures : la fracture est réalisée sans trauma ou lors d'un trauma minime; le trait est transversal ou oblique et

Tableau II. Causes de fractures pathologiques les plus courantes

Ostéoporose
Métastase osseuse
Tumeur osseuse bénigne primitive (kyste osseux anévrysmal, enchondrome, ...)
Tumeur hématologique (myélome multiple, ...)
Tumeur osseuse maligne primitive (ostéosarcome, ...)
Ostéomyélite infectieuse
Hyperparathyroïdie
Maladie de Paget
Ostéomalacie / rachitisme
Ostéopétrose
Dysplasie fibreuse
Nécrose aseptique osseuse
Déficit en vitamine C
Radiothérapie
Ostéogénèse imparfaite
Polyarthrite rhumatoïde
...

démarre originellement de la corticale externe; les fractures complètes peuvent aller du cortex externe au cortex interne et peuvent présenter un débord épineux interne, tandis que les fractures incomplètes n'impliqueront que le cortex externe; la fracture n'est pas comminutive; il y a un épaississement localisé du périoste ou de l'endoste au niveau de la corticale externe. On peut également retrouver d'autres caractéristiques, considérées comme mineures : un épaississement généralisé de la corticale diaphysaire du fémur, qui n'est pas associé à une meilleure mais, à l'inverse, à une moindre résistance; une douleur prodromale au niveau de la cuisse, celle-ci peut-être unilatérale ou bilatérale; un retard à la consolidation; le fait de retrouver d'autres fractures fémorales. Quatre des caractéristiques majeures sur cinq sont nécessaires pour poser le diagnostic de fracture atypique sur prise de bisphosphonates (5). Classiquement, une simple radiographie permettra donc de visualiser les spécificités de ce type de fracture, mais le diagnostic sera souvent évoqué lors de la relecture de la radiographie. Chez la patiente décrite dans le cas clinique, on peut observer l'épaississement de la corticale de son fémur gauche en comparaison à celle de son fémur droit, ainsi que toutes les caractéristiques majeures (Figure 1).

Le processus par lequel les bisphosphonates peuvent induire de telles fractures inclut une minéralisation accrue mais de manière hétérogène, une inhibition du turnover osseux et, dès lors, l'accumulation de micro-fissurations, des changements dans les propriétés physiques du tissu osseux et dans la structure du collagène (6, 13, 14). Une étude réalisée sur des animaux a, notamment, montré que le traitement à long terme pourrait altérer le cross-linking du collagène qui, normalement, améliore sa résistance, via une inhibition enzymatique et non enzymatique. Le collagène devient plus fragile et perd une partie de sa capacité à voir évoluer sa maturation (15). Dans 70 % des cas, un patient ayant subi une fracture sur bisphosphonates d'un côté présentera du côté controlatéral un affaiblissement de sa corticale fémorale externe ou l'accumulation de micro-fissures (16). Certains recommandent donc de réaliser une radiographie controlatérale, que le patient soit asymptomatique ou non, voire une scintigraphie si la radiographie est négative. Il faut, cependant, se rappeler que l'examen, bien que fort sensible, n'est pas spécifique, et qu'il doit être interprété en connaissance du contexte du patient.

Une fois la cause de la fracture révélée, le patient doit-il continuer la prise de son traitement contre l'ostéoporose ? Normalement, le bis-

phosphonate devra être arrêté (5), sous peine d'augmenter le risque d'une récurrence ipsi-latérale ou contro-latérale. Dell et coll. présentent une incidence de récurrence de 53,9 % chez les patients toujours sous traitement 3 ans après l'incident, contre 19,3 % chez ceux ayant arrêté le bisphosphonate en cause (17). En contrepartie, un traitement par vitamine D et calcium devra être instauré. Dans certains cas, le traitement initial pourra être remplacé par une autre arme thérapeutique, comme l'hormone parathyroïdienne administrée de manière intermittente. Cette approche peut, notamment, permettre d'augmenter les chances de contact osseux après une fracture complète et de favoriser la résistance de la corticale (18), si un traitement conservatif est préconisé face au traitement chirurgical. Mais, typiquement, l'intervention chirurgicale est préférée lors d'une fracture complète, comme dans le cas clinique rapporté. Même lors d'un trait incomplet, le traitement opératoire semble préférable : on observe, fréquemment, l'aggravation du trait et l'évolution vers une fracture complète qui nécessitera une intervention chirurgicale secondaire si le traitement en première intention est orthopédique (19). Il n'y a cependant pas de guidelines précises décrivant comment prendre en charge ces situations spécifiques.

Finalement, l'initiation d'un traitement par bisphosphonates dans une population à risque d'ostéoporose ou ostéoporotique ne devrait pas être abandonnée ou retardée par crainte de cet effet secondaire tant la fréquence de telles fractures reste faible. Le bénéfice probable qui peut être tiré de cette médication est beaucoup plus important en termes de réduction des fractures liées à l'ostéoporose : il est estimé que le bénéfice est 100 fois plus grand que le risque de fracture atypique pathologique (14, 20). Il est à noter que si le patient ostéoporotique ou à risque d'ostéoporose, traité par alendronate, l'arrête après 5 ans, le risque fracturaire n'augmente pas de manière significative s'il reste supplémenté en calcium et vitamine D. Ceci reste donc une alternative chez les patients présentant des signes cliniques ou radiographiques évoquant une fracture atypique sous-trochantérienne imminente (21).

CONCLUSION

La prise prolongée de bisphosphonate augmente le risque de fracture atypique du fémur. Bien qu'elle soit peu fréquente, celle-ci doit être évoquée devant toute fracture pathologique lorsque le patient est connu pour prendre

un bisphosphonate chroniquement. L'aspect radiologique caractéristique permet d'en faire le diagnostic facilement et il est parfois indiqué de s'assurer de l'absence de fracture incomplète du côté contro-latéral. Lors de la découverte d'une telle fracture, les bisphosphonates doivent être arrêtés et un traitement minimal à base de calcium et vitamine D doit être instauré. Dans certains cas, d'autres traitements anti-ostéoporotiques peuvent avoir un rôle à jouer. Le traitement chirurgical, afin de réaliser une ostéosynthèse de la fracture, semble être la meilleure option possible.

BIBLIOGRAPHIE

1. Drake MT, Clarke BL, Khosla S.— Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*, 2008, **83**, 1032-1045.
2. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al.— FIT (Fracture Intervention Trial). *Lancet*, 1996, **348**, 1535-1541.
3. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al.— Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 1437-1443.
4. Khan AA, Sándor GK, Dore E, et al.— Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol*, 2008, **35**, 1391-1397.
5. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al.— American Society for Bone and Mineral Research. 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, **29**, 1-23.
6. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, et al.— Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int*, 2009, **20**, 1353-1362.
7. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P.— Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med*, 2011, **364**, 1728-1737.
8. Bauer DC.— Atypical femoral fracture risk in patients treated with bisphosphonates. *Arch Intern Med*, 2012, **172**, 936-937.
9. Wang Z, Ward MM, Chan L, et al.— Adherence to oral bisphosphonates and the risk of subtrochanteric and femoral shaft fractures among female medicare beneficiaries. *Osteoporos Int*, 2014, **25**, 2109-2116.
10. Schilcher J, Aspenberg P.— Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop*, 2009, **80**, 413-415.
11. Bryson DJ, Wicks L, Ashford RU.— The investigation and management of suspected malignant pathological fractures : a review for the general orthopaedic surgeon. *Injury*, 2015, **46**, 1891-1899.
12. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al.— Bisphosphonate use and risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*, 2011, **305**, 783-789.
13. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE.— Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, **93**, 2948-2952.
14. Einhorn TA, Bogdan Y, Tornetta P, et al.— Bisphosphonate-associated fractures of the femur : pathophysiology and treatment. *J Orthop Trauma*, 2014, **28**, 433-438.
15. Allen MR, Gineyts E, Leeming DJ, et al.— Bisphosphonates alter trabecular bone collagen cross-linking and isomerization in beagle dog vertebra. *Osteoporos Int*, 2008, **19**, 329-337.
16. Capeci CM, Tejwani NC.— Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am*, 2009, **91**, 2556-2561.
17. Dell RM, Adams AL, Greene DF, et al.— Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res*, 2012, **27**, 2544-2550.
18. Kim HS, Jung HY, Kim MO, et al.— Successful conservative treatment: multiple atypical fractures in osteoporotic patients after bisphosphate medication. *Medicine (Baltimore)*, 2015, **94**, 446.
19. Banffy MB, Vrahas MS, Ready JE, et al.— Nonoperative versus prophylactic treatment of bisphosphonate-associated femoral stress fractures. *Clin Orthop Relat Res*, 2011, **469**, 2028-2034.
20. Brauer CA, Coca-Perrillon M, Cutler DM, et al.— Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA*, 2009, **302**, 1573-1579.
21. McNabb BL, Vittinghoff E, Schwartz AV, et al.— BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women following a 5-year course of alendronate. *J Bone Miner Res*, 2013, **6**, 1319-1327.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Serge Willems, Service de Chirurgie Orthopédique, CHC rue de Hesbaye 75, 4000 Liège, Belgique.
Email : serge.willems@CHC.be