

Consolidation des fractures ostéoporotiques

Jean-Marc Féron

Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Hôpital Saint Antoine – Hôpitaux Universitaire Est Parisien
UPMC-Sorbonne Universités , France



Conflits d'Intérêts

**L'auteur déclare avoir reçu des honoraires de consultant
et/ou d'orateur pour les sociétés suivantes:**

**Amgen,
Lilly,
Novartis,
Servier.**

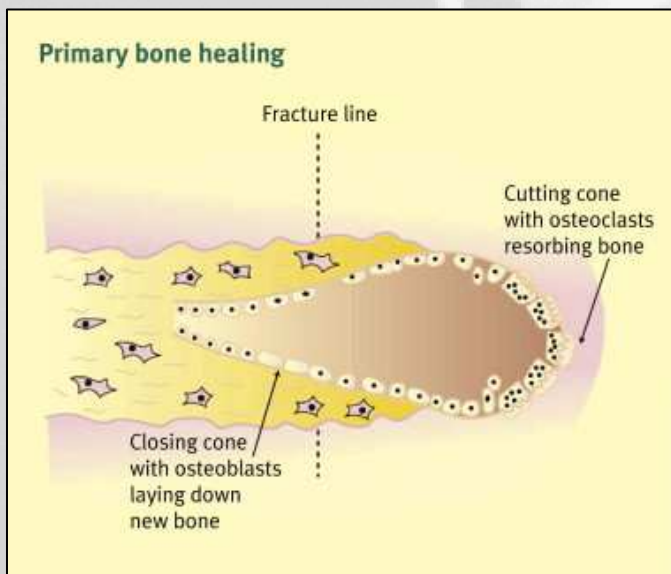
Sommaire

- Rappel sur la consolidation osseuse
- Ostéoporose et consolidation des fractures
 - Résultat des études animales
 - Données cliniques
- Impact des traitements anti-ostéoporotiques sur la consolidation osseuse
 - Agents anti-résorptifs
 - Agents anaboliques
- Conclusions



Consolidation osseuse

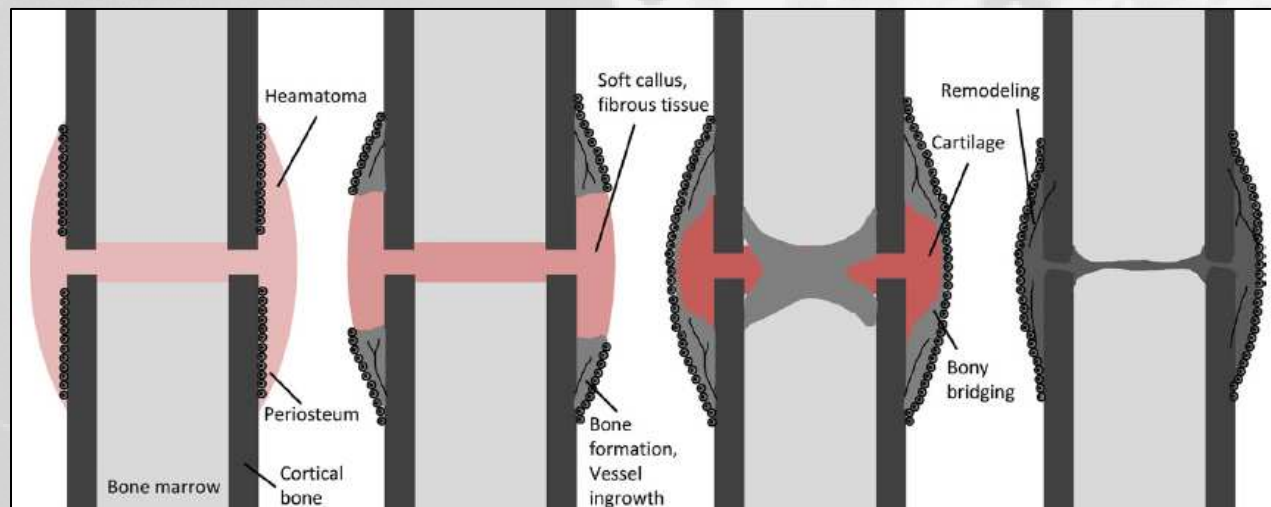
- Consolidation directe ou ostéonale *per primam*
 - Absence de mobilité au niveau du foyer de fracture: fixation chirurgicale rigide
 - Les ostéoclastes sont à l'extrémité du cône de perforation qui traverse le site fracturaire
 - Espace fracturaire < 200 µm
 - Les ostéoblastes proviennent des cellules mésenchymateuses (endothéliales and périvasculaires)
 - Formation directe de la matrice osseuse sans cal périphérique
 - Mécanisme proche du remodelage
 - Formation osseuse intramembranaire



Westerman RW , Scammell BE, Principles of bone and joint injuries and their healing. *Surgery (Oxford)* 2012. 30, 2,54–60

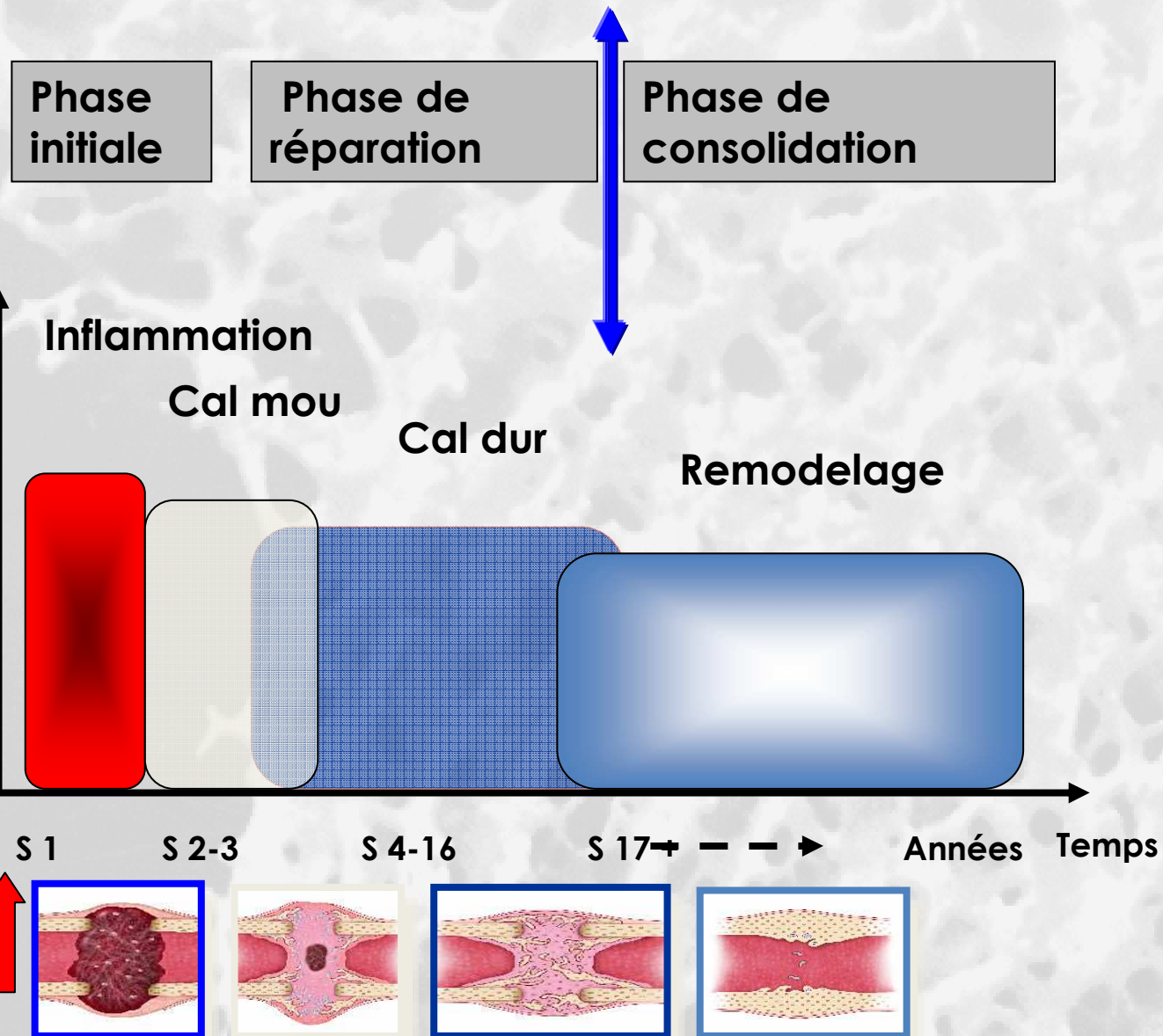
Consolidation osseuse

- Consolidation indirecte ou enchondrale
 - Processus de consolidation de la majorité des fractures
 - Stabilité mécanique relative : mobilité contrôlée des fragments lors des sollicitation mécaniques
 - Cal périosté périphérique (mou) et cal médullaire (dur) rétablissant la continuité osseuse
 - Ossification endochondrale du cal en 2 temps:
 - Cellules mésenchymateuses transformées en chondroblastes
 - Matrice fibrocartilagineuse transformée en os lamellaire par les osteoblastes

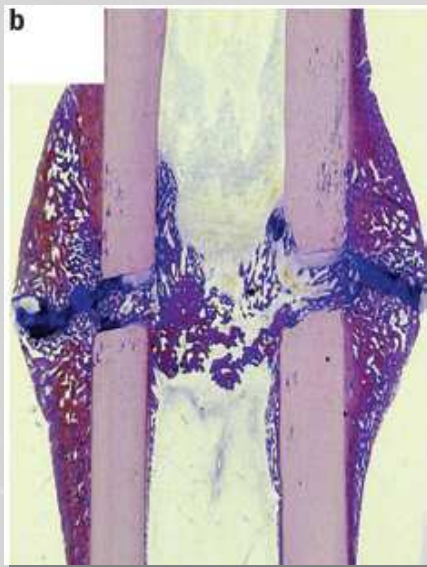
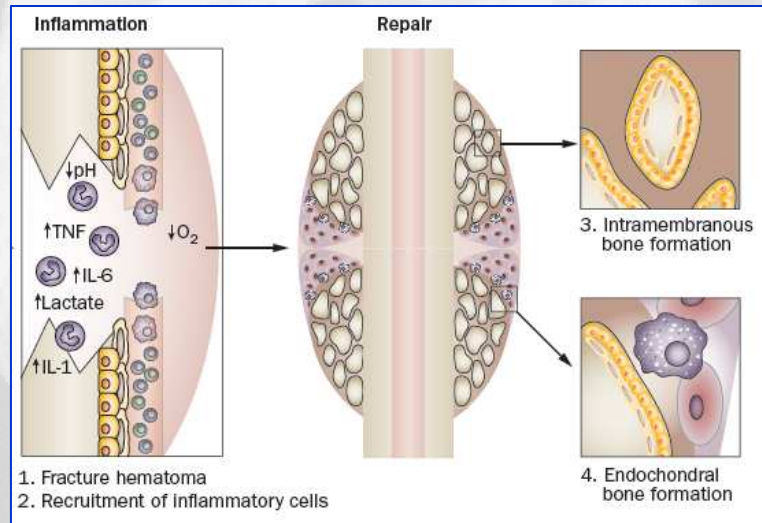


Hanna Isaksson Recent advances in mechanobiological modeling of bone regeneration
Mechanics Research Communications (2012): 42, 22– 31

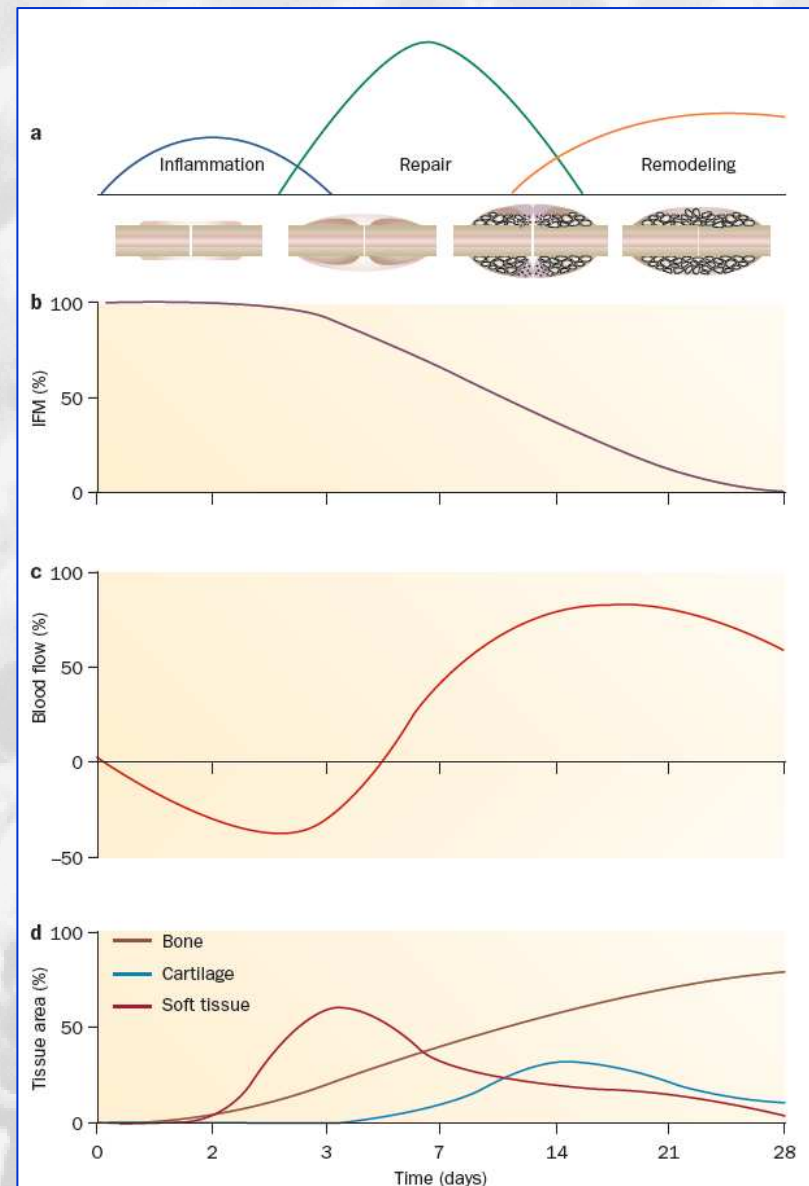
Consolidation osseuse



Consolidation osseuse



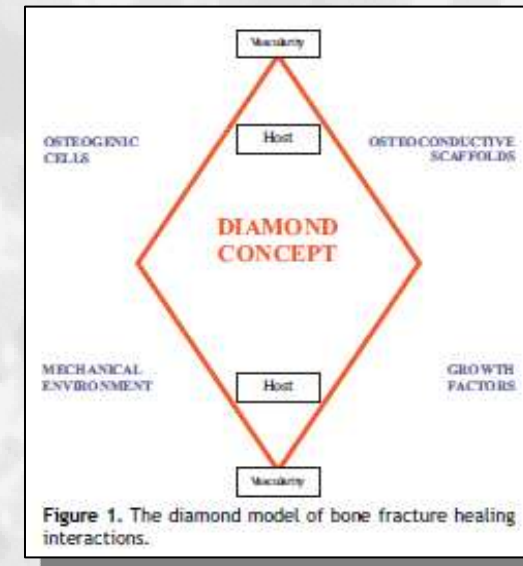
Coupe histologique longitudinale d'un cal d'ostéotomie tibiale avant fusion complète chez le mouton



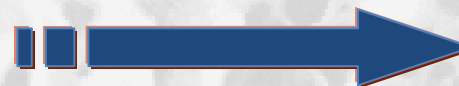
Claes, L. et al. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions *Nat. Rev. Rheumatol.* (2012) 8, 133–143

'Diamond concept' de la consolidation osseuse

- Cellules ostéogéniques
 - Matrice ostéoconductive
 - Stimulus ostéoinducteur
 - Stabilité mécanique
-
- Vascularisation
 - Variation biologiques de l'hôte:
 - Vieillesse
-
- Pathologies associées
 - diabète
 - **Ostéoporose**



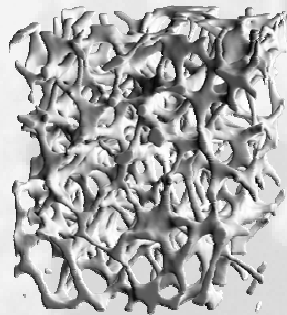
P.V. Giannoudis et al. *Injury*, (2008)



Impact négatif

Accélération du 'turn-over' osseux

Balance osseuse négative

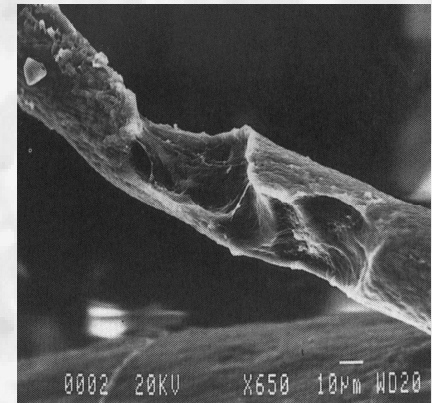
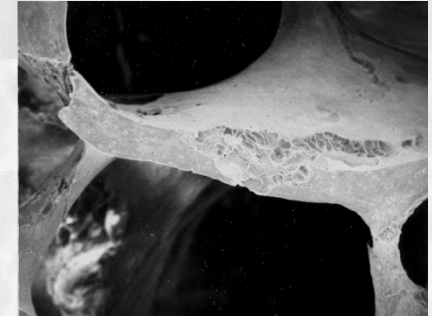
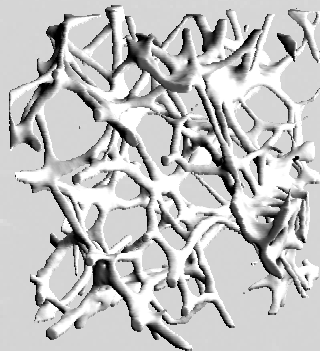


Diminution de la masse osseuse

Détérioration de l'architecture trabéculaire

Augmentation de la porosité corticale
Amincissement de l'épaisseur corticale

Modification de la matrice



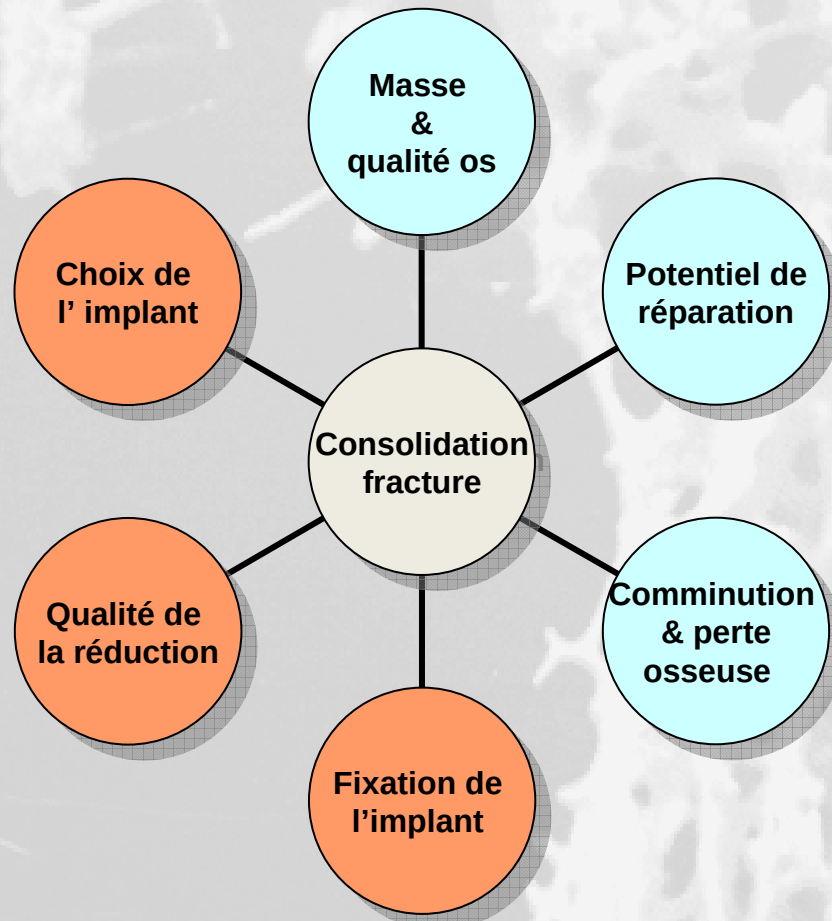
L. Mosekilde
Tech and Health Care, 1998

Diminution de la résistance osseuse

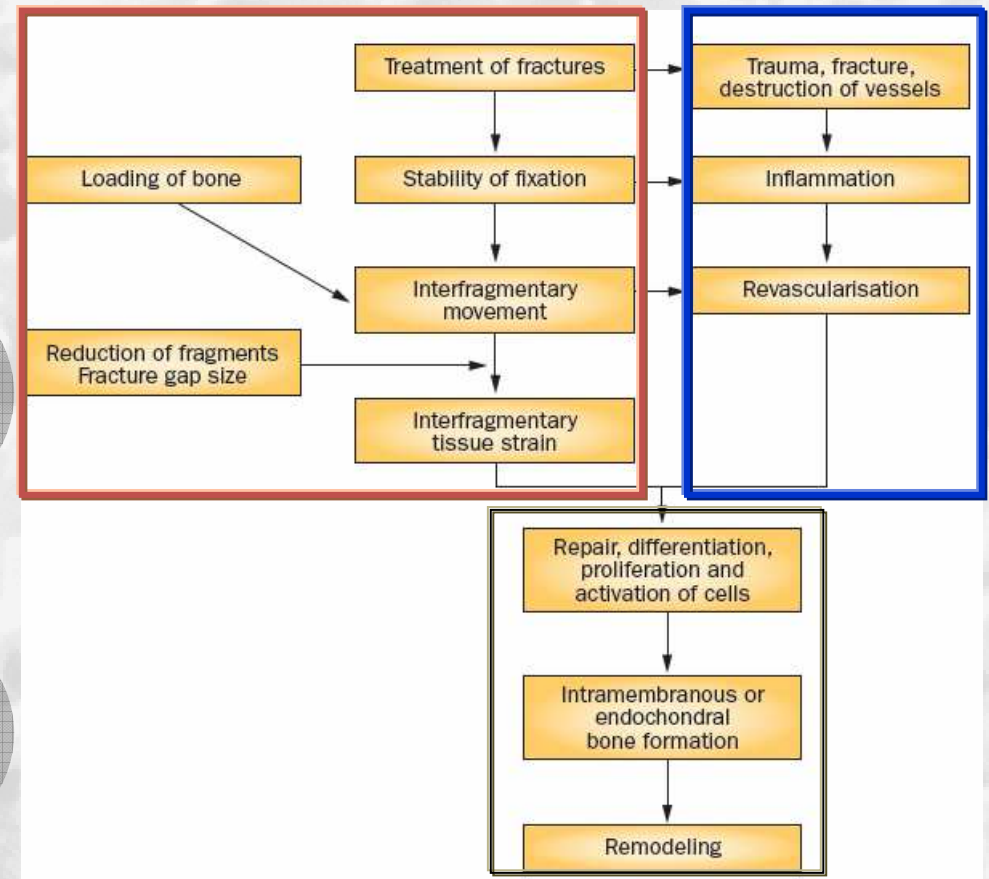
Bouxsein. *Best Practice in Clin Rheum.* 2005 ; 19:897-911
Seeman & Delmas, *New England J Med*, 2006 ; 354:2250-61

Facteurs de la consolidation osseuse

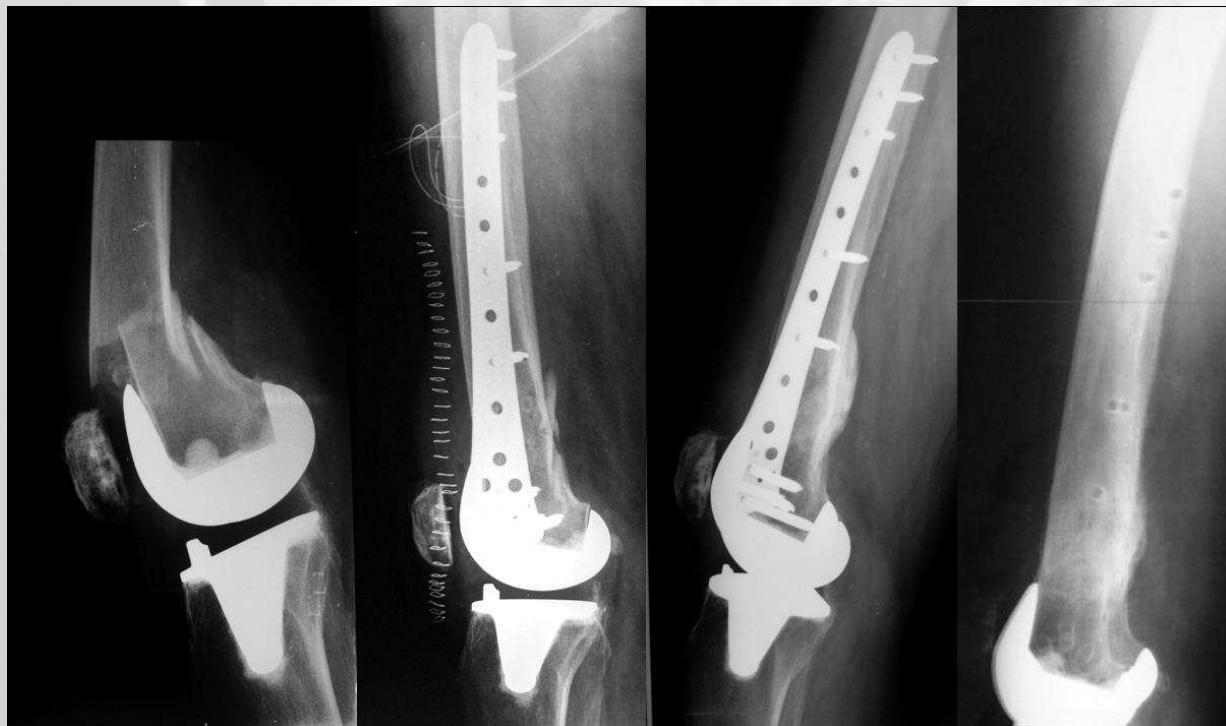
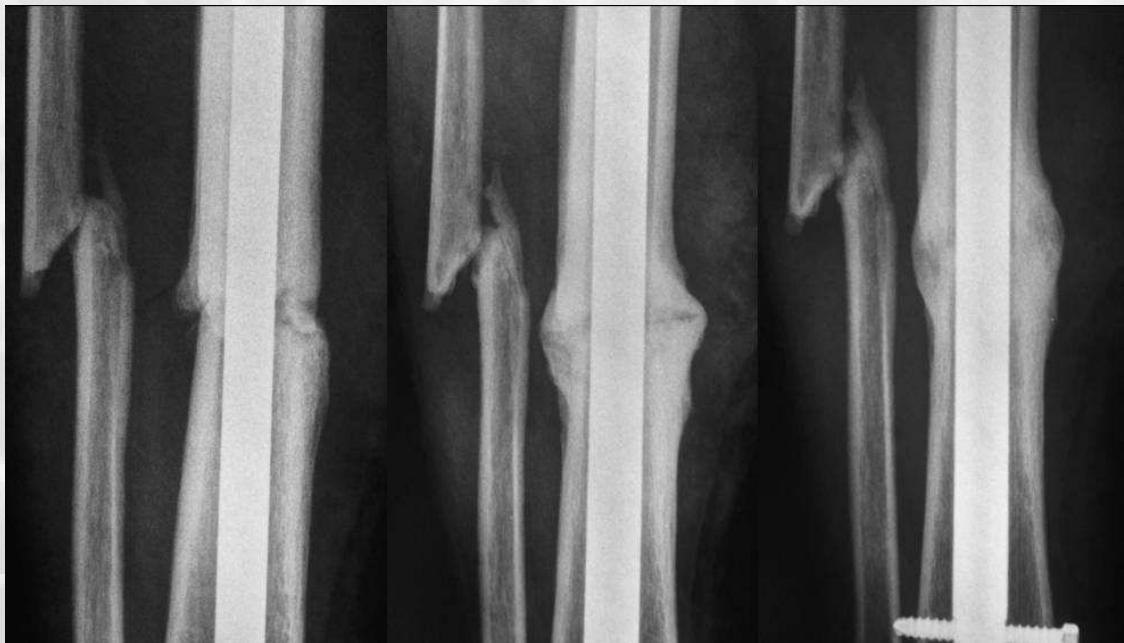
FACTEURS CHIRURGICAUX



FACTEURS BIOLOGIQUES



Claes, L. et al. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions *Nat. Rev. Rheumatol.* (2012) 8, 133–143



Impact de l'ostéoporose sur la consolidation des fractures

- Expérimentation animale:
 - Peu de données dans la littérature
 - Modèle : rongeur ovariectomisé
 - Ostéotomie du fémur ou tibia
 - Malgré des résultats discordants la plus part des études rapportent:
 - Retard dans l'ossification
 - Volume du cal inférieur de 20% à 40%
 - Diminution de la résistance mécanique
 - Contrainte à la rupture
 - Rigidité en flexion
 - Détérioration des paramètres architecturaux
 - Nombre et épaisseur des travées
 - Diminution de la connectivité (- 46%)

B. Cortet, Bone repair in osteoporotic bone.
Osteoporos Int (2011) 22:2007–2010

Impact de l'ostéoporose sur la consolidation des fractures

- Résultats cliniques

- Retard de consolidation dans les fractures du fémur

Nikolaou et al. (2009) The influence of osteoporosis in femoral fracture healing time. *Injury* 40:663–668

- L'ostéoporose n'est pas un facteur de risque de pseudarthrose

van Wunnik et al. Osteoporosis is not a risk factor for the development of nonunion: A cohort nested case-control study. *Injury, Int. J. Care Injured* (2011) 42,1491–1494

- Diminution des capacités de régénération osseuse avec le vieillissement
- L'âge est un facteur prédictif significatif de risque de pseudarthrose

Gruber et al. Fracture healing in elderly patient *Experimental gerontology*, 2006, 41; 1080-1093

Parker MJ. Prediction of fracture union after internal fixation of intracapsular femoral neck fractures. *Injury* 1994

- Absence d'étude comparative dans la littérature
 - Population ostéoporotique vs. non-ostéoporotique
 - Stratification par âge: population jeune vs. âgée
- Imprécision des critères d'évaluation
 - Critères diagnostiques
 - Management initial chirurgical



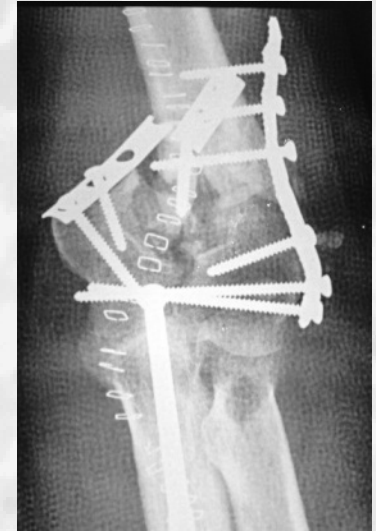
Colon-Emeric C et al. *Osteoporos Int* (in press)

Le traitement des fractures de fragilité est un défi chirurgical

- Mauvaise fixation des implants
- Comminution osseuse fréquente
- Retard de consolidation
- Risque potentiel de pseudarthrose



Risque de faillite mécanique à l'interface os-implant avant la consolidation



Traitements anti-ostéoporotiques et consolidation osseuse

- Agents Anti-cataboliques
 - Bisphosphonates
 - Denosumab (DNB)
 - Œstrogène and SERMs
- Agents anaboliques
 - PTH peptides
 - Strontium ranélate
 - A-C anti DKK1 et sclérostine
 - Antagonistes du Calcium – Sensing Receptor

Réduction du 'turn-over' osseux pourrait compromettre le processus de consolidation

Effet anabolique devrait avoir un effet bénéfique sur la consolidation

Incidence croissante des fractures en l'absence de prévention secondaire



Inquiétude sur l'effet des modifications du remodelage dans la consolidation des fractures

BPs, DNB et consolidation des fractures

•Preuves positives à partir d'études précliniques

- *Absence d'interférence dans les phases initiales de la consolidation*
- *Augmentation du volume du cal, augmentation de la minéralisation et diminution du remodelage*
- *Pas de modification, ni d'amélioration des propriétés mécaniques de l'os traité par bisphosphonates*

Boyce et al. J Bone Miner Res 1995 - Li et al. J Bone Miner Res 1999 – Koivukangas et al. Clin Orthop Rel Res 2003
Amanat et al. J Orthop Res 2005- McDonald et al. Bone 2008 - Cao et al. J Bone Miner Res 2002 ;Gerstenfeld et al, J Bone Miner Res 2009; Goldhahn J et al. Bone 2010

•Résultats contradictoires des études cliniques

- *Petits échantillons*
- *Étude cas-control, pas de RCT*
- *Confusion potentielle des résultats par incertitude de paramètres non mesurés de la consolidation*

BPs, DNB et consolidation des fractures

- **Bisphosphonates**

- Pas d'augmentation du risque de retard de consolidation
 - ZOL (5mg/an) vs. placebo (HORIZON)
 - Retard dans fracture hanche : 3.2 % vs. 2.7%

Lyles K, et al., *N Engl J Med* 2007; 357: 1789-1809

- Administration précoce des BPs ne modifie pas la consolidation



- Intertroch. fract. /90 patients
- RIS (35mg/s), administration @1 s., 1m. and 3 m.
- Distal radius fract. /50 patients
- RIS (35mg/s), administration @1 s. and 3 m.

Kim et al. *J Bone Joint Surg Br* 2012;956-60.

Gong et al. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:1729-36

- **Denosumab**

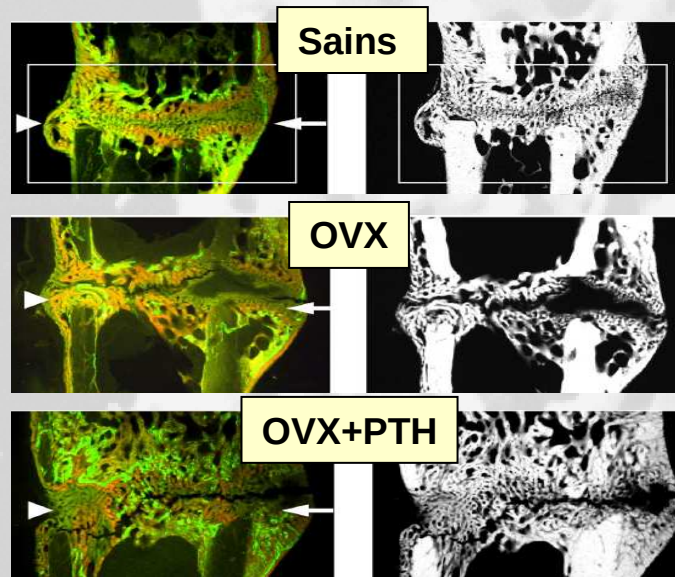
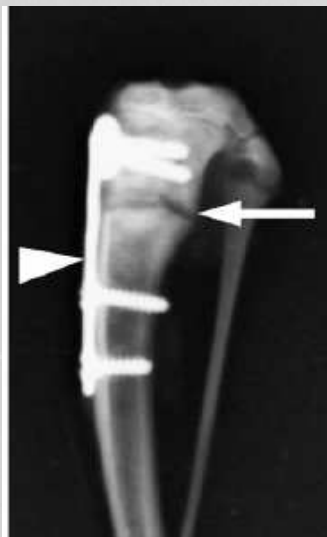
- Pas de preuve de retard de consolidation
 - DNB (60mg/6m) vs. placebo (FREEDOM)
 - 386 vs. 465 non vert. fractures
 - 79 vs. 120 traité chirurgicalement
 - Pas d'augmentation du risque de retard de consolidation ou pseudarthrose
 - Sous groupe radius: pas d'anomalie du cal

Adami et al. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:1-7

PTH et consolidation des fractures

- Études précliniques
 - Effet stimulant chez les rongeurs des doses intermittentes
 - Chez les primates, augmentation du remodelage et amélioration des propriétés du matériau sans modification des propriétés mécaniques
 - Aucun effet négatif rapportés dans la littérature

Andreassen T et al JBMR 1999; Nakamjima A et al JBMR 2002; Skriptz R et al. Acta Orthop 2004
Aspenberg P et al. JBMR 2009; Aspenberg P et al. Acta Orthop 2010



PTH améliore la consolidation de l'ostéotomie chez les rats sain et OVX

Augmentation du cal et amélioration des paramètres osseux

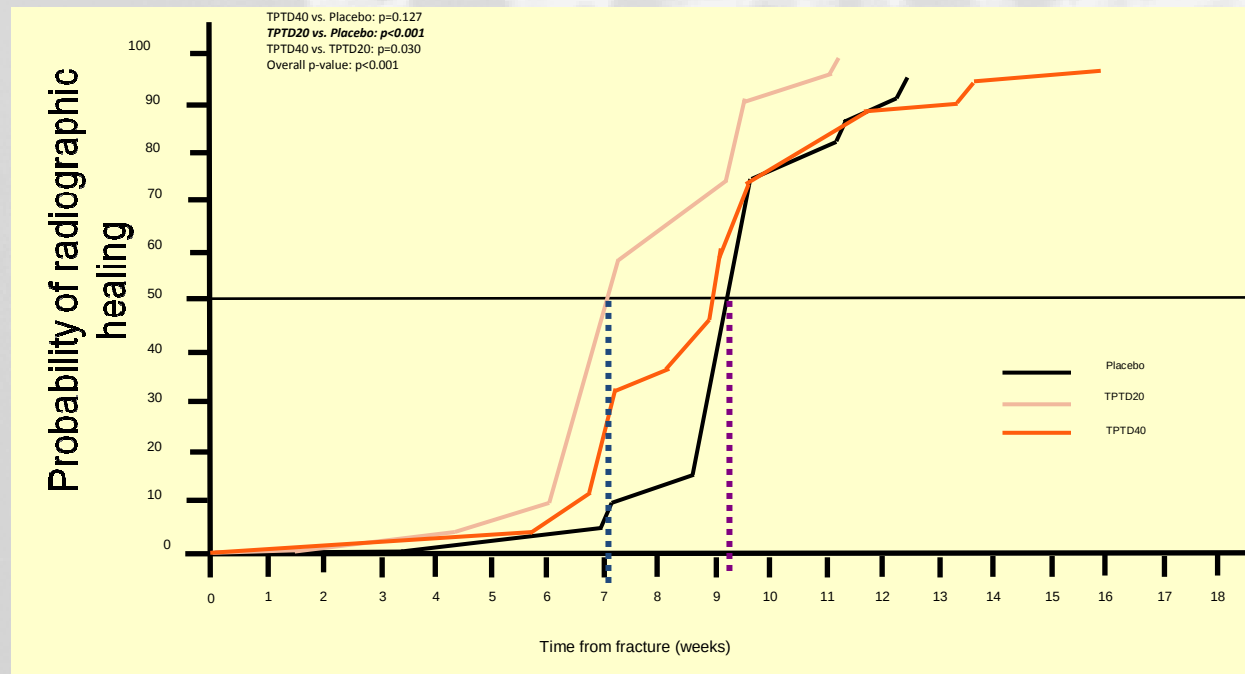
Meilleure efficacité si l'administration est précoce

Komrakova et al. Bone 2010, 47:480-492

Teriparatide et consolidation des fractures

- **Fractures du radius distal**

- RCT fractures du radius distal traitées orthopédiquement
- 8 semaines de teriparatide 20 µg ou 40 µg / jour S-C versus placebo
- Diminution du délai de consolidation (Rx) avec teriparatide 20 µg
- Analyse post-hoc à différent temps suggère une amélioration de la consolidation à sa phase initiale.



Aspenberg P. et al. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 404-414

Aspenberg P. et al. *Acta Orthopaedica* 2010; 81 (2): 234-236

PTH (1-84) et consolidation des fractures

- **Fractures du bassin**

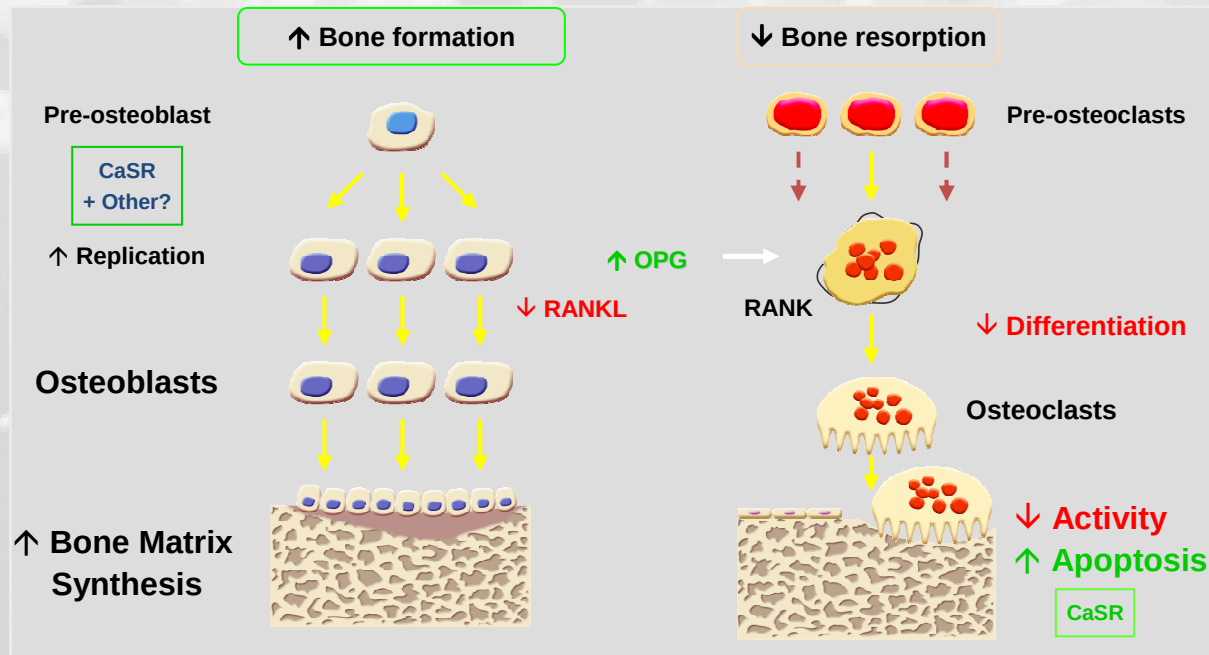
- Femmes âgées ostéoporotiques (moy: 83 ans, Tscore -2.8)
- 100 µg PTH(1-84) SC/ jour vs.
- PTH 1-84 accélère la consolidation : 7.8 s vs 12.6 s (CT scan)
- Amélioration fonctionnelle dans le groupe traité .
 - VAS
 - Time “Up & Go” test

TABLE II Fracture-Healing, VAS Score, and Timed “Up and Go” Test			
	PTH 1-84 Treatment Group (n = 21)	Control Group (n = 44)	P Value
Fracture-healing			
Week 4*	1 (4.8%)	0 (0%)	0.145†
Week 8*	21 (100%)	4 (9.1%)	<0.001†
Week 12*	21 (100%)	30 (68.2%)	0.004†
VAS score‡			
Week 0	7.6 ± 1.1	7.7 ± 1.1	0.743§
Week 8	3.2 ± 1.0	6.5 ± 0.9	<0.001§
Timed “Up and Go” at Week 12‡ (s)	22.9 ± 7.7	54.3 ± 19.9	<0.001§

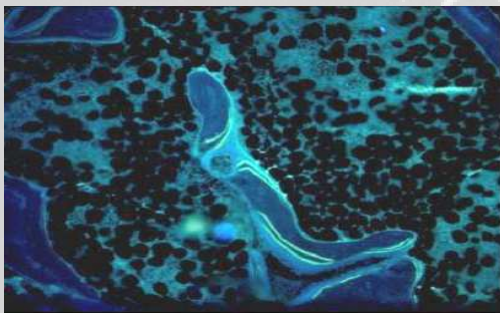
*The values are given as the number of fractures, with the percentage in parentheses. †Chi-square test. ‡The values are given as the mean and the standard deviation. §Mann-Whitney U test.

Peichl P et al. *J Bone Joint Surg Am.* 2011 Sep 7;93(17):1583-7

Ranélate de strontium et consolidation

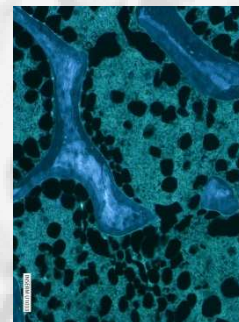


- Formation osseuse
 - Pas de différence significative entre RS et PTH

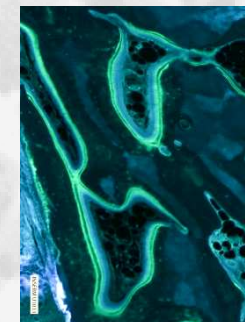


Recker RR, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24(8):1358-1368

- Biopsies pairées (268 patients)
 - Formation osseuse maintenue dans le temps



biopsie. ALD
+ 6 m



biopsie RS
+ 6 m.

Chevassieux et al. *Osteoporos Int* 2011; 22 (suppl 1)104

Ranélate de strontium et consolidation

- **Preuves positives à partir d'études précliniques**
 - *Absence d'effets délétères sur la consolidation osseuse*
 - *Améliore l'osséointégration des implants*
 - *Favorise la consolidation des fractures*
 - *Meilleure qualité osseuse*
 - *Paramètre architecturaux*
 - *Propriétés mécaniques*
 - *Capacité à combler une perte de substance osseuse*



Cebesoy O et al. Joint Bone Spine. 2007 Dec;74(6):590-3
Maimoun M, et al. Bone. 2010;46(5):1436-1441
Li YF, et al. Osteoporos Int. 2010;21:1889-1897
Li Y, et al. J Orthop Res. 2010;28(5):578-582
Habermann B, et al. Calcif Tissue Int. 2010;86(1):82-89
Brüel A et al. Calcif Tissue Int. 2011 Feb;88(2):142-52
Zacchetti et al. Osteoporosis Int.(2010)21,S5:S666

Ranélate de strontium et consolidation

- **Résultats encourageants de séries de cas**
 - *Consolidation de pseudarthroses*
 - *Effet anabolique rapide et consolidation de fractures atypiques après traitement prolongé par BPs*

Alegre et al. *Rheumatol Int.* 2012 Feb;32(2):439-43

Carvalho et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96(9):2675-80.

Negri A, Spivakov F. *Clin Cases in Mineral and Bone Metab.*, 2012, 3, 166-169

Ranélate de strontium et consolidation

Fracture



12 months

X-Ray (A)



X-Ray (B)



X-Ray (C)



3 months

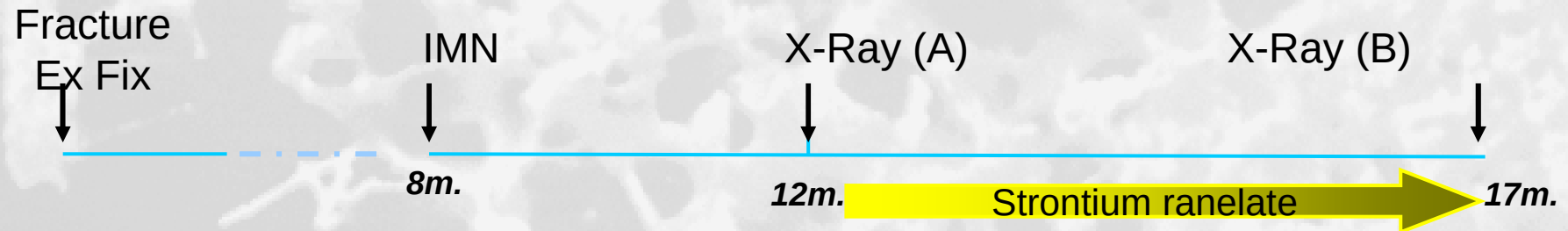
6 months

Strontium ranelate



Femme de 52 ans, conflit fémoro-acétabulaire opéré par voie transtrochantérienne. Pseudarthrose @ 1 an

Ranélate de strontium et consolidation



Homme, 47 ans, AVP
Fracture ouverte de jambe

Ex Fix 6 mois: absence de cal
ECM alésage @ 8 mois
Pseudarthrose @ 12 mois



Anticorps anti-sclérostine et anti Dickkopf 1

- Résultats précliniques:
 - Augmente la minéralisation osseuse
 - Améliore les qualités mécaniques et architecturales
 - Favorise la consolidation osseuse indépendamment des contraintes mécaniques exercées
 - Améliore l'osséointégration des implants

F Agholme, H Isaksson, X Li, HZhu Ke, and P Aspenberg. Anti-sclerostin antibody and mechanical loading appear to influence metaphyseal bone independently in rats. *Acta Orthopaedica* 2011; 82 (5): 628–632

Agholme F, Isaksson H, Kuhstoss S, Aspenberg P The effects of Dickkopf-1 antibody on metaphyseal bone and implant fixation under different loading conditions. *Bone*. 2011 May 1;48(5):988-96

Li C, Ominsky MS, Tan HL, Barrero M, Niu QT, Asuncion FJ, Lee E, Liu M, Simonet WS, Paszty C, Ke HZ. Increased callus mass and enhanced strength during fracture healing in mice lacking the sclerostin gene. *Bone*. 2011 Dec;49(6):1178-85

McDonald MM, Morse A, Mikulec K, Peacock L, Yu N, Baldock PA, Birke O, Liu M, Ke HZ, Little DG. Inhibition of sclerostin by systemic treatment with sclerostin antibody enhances healing of proximal tibial defects in ovariectomized rats. *J Orthop Res*. 2012 Oct;30(10):747-55

Ke HZ, Richards WG
2012 Oct;33(5):747-83

Ke HZ, Richards WG, Li X, Ominsky MS. Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. *Endocr Rev*. 2012 Oct;33(5):747-83

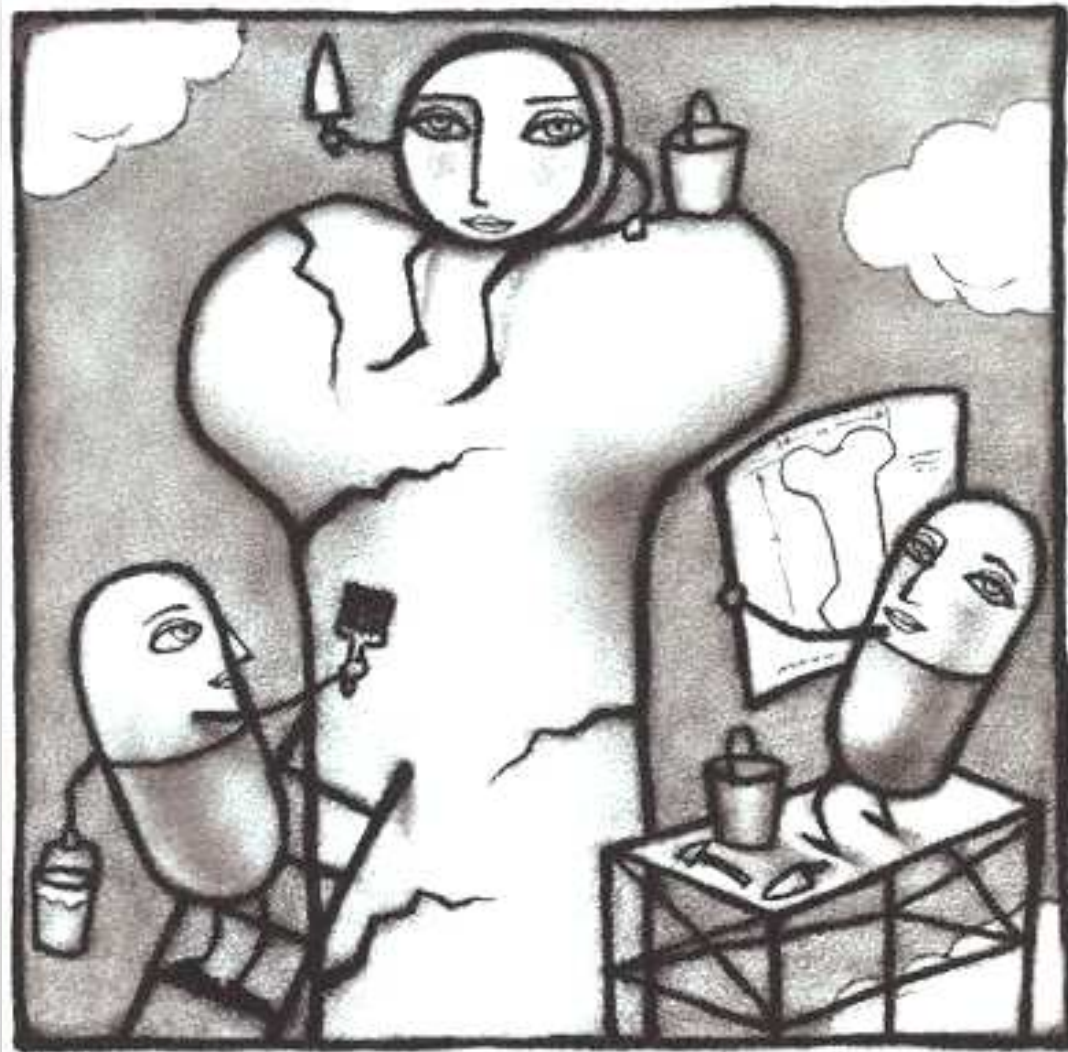
Jawad MU, Fritton KE, Ma T, Ren PG, Goodman SB, Ke HZ, Babij P, Genovese MC Effects of sclerostin antibody on healing of a non-critical size femoral bone defect. *J Orthop Res*. 2013 Jan;31(1):155-63.

Conclusions

Même dans le contexte d'un éventuel impact négatif sur la consolidation des fractures, les avantages significatifs des traitements contre l'ostéoporose l'emportent sur tout risque minime de préjudice

Il n'existe aucune preuve que ces traitements, majoritairement anti-cataboliques, augmentent le délai de consolidation ou le risque de pseudarthrose, quelque soit leur délai d'introduction après la fracture.

Les traitements anaboliques pourraient stimuler la consolidation osseuse



Merci de votre attention