



Accélération de la guérison fracturaire par le tériparatide : série de 22 cas et revue de la littérature

Rev Med Suisse 2015; 11 : 663-7

J. Lecoultré
D. Stoll
F. Chevalley
O. Lamy

Improvement of fracture healing with teriparatide: series of 22 cases and review of the literature

Pseudoarthrosis is defined as a non healing fracture 9 months after trauma and without radiological progression within the last three months. Osteoporotic fractures have a greater risk of surgical complications. The question of giving a medical treatment in the purpose of accelerating fracture healing is an increasing concern. There are data showing that with teriparatide (bone anabolic treatment derived from the parathyroid hormone) bone healing and functional status are improved, with or without surgery, in the case of either typical or atypical fractures. The risks of this treatment are low but health insurance agreement is needed in this indication. We report our experience with the use of this molecule, out of the official indication, in complex situations of non healing fractures.

La pseudarthrose est définie comme une fracture qui ne guérit pas sans intervention additionnelle neuf mois après le traumatisme et en l'absence de progression radiologique pendant les trois derniers mois. Les fractures ostéoporotiques sont à plus grand risque de complications chirurgicales. On se pose de plus en plus souvent la question d'ajouter un traitement médicamenteux pour accélérer le processus de guérison fracturaire. Il existe des données montrant que le tériparatide (anabolisant osseux issu de l'hormone parathyroïdienne) accélère la guérison osseuse et améliore le devenir fonctionnel, avec ou sans chirurgie, dans des situations de fractures typiques ou atypiques. Les risques liés à ce traitement sont faibles, mais la prescription nécessite l'accord de l'assurance-maladie dans cette indication. Nous rapportons notre expérience sur l'utilisation de cette molécule, hors indication officielle, dans des cas complexes de non-guérison fracturaire.

INTRODUCTION

La fracture est un événement très fréquent et sa consolidation se fait habituellement dans les trois mois. Le processus de réparation se déroule en trois étapes: 1) une réponse inflammatoire nécessaire à la formation d'un tissu de granulation; 2)

une phase de réparation faisant intervenir le périoste et aboutissant à la formation d'un cal mou et 3) une phase de remodelage où le cal osseux sera remplacé par un os lamellaire. La consolidation est retardée si elle n'a pas lieu dans les trois à six mois (5-10% des fractures). Le retard de consolidation peut évoluer vers une pseudarthrose (1-5% des fractures). Ce sujet a été traité en décembre 2013 dans cette revue.¹ La pseudarthrose est définie comme une fracture qui manque de potentiel de guérison sans intervention additionnelle neuf mois après le traumatisme et en l'absence de progression radiologique pendant les trois derniers mois avec ou sans présence de douleur ou perte fonctionnelle.² Des facteurs de risque ont été identifiés, liés à la fracture ou au patient (diabète, tabagisme, AINS).¹ La fracture ostéoporotique, en raison notamment d'une corticale plus fine et d'une structure trabéculaire raréfiée, est un véritable défi pour le traumatologue-orthopédiste. Les complications chirurgicales touchent 10 à 25% des fractures ostéoporotiques (défaut de prise du matériel, retard de consolidation, fracture).³ On ne sait pas si l'ostéoporose augmente le temps de guérison fracturaire ou le risque de non-guérison. Cependant, l'âge avancé, la dénutrition et l'ostéoporose sont associés à un retard dans l'ossification, un volume de cal osseux diminué, une diminution de la résistance mécanique et une détérioration des paramètres de microarchitecture.⁴ Il se pose donc la question d'ajouter un traitement médicamenteux pour accélérer le processus de guérison fracturaire.

VIGNETTE CLINIQUE N° 1 (figure 1)

Un homme de 26 ans, en bonne santé, présente une fracture traumatique de l'humérus distal droit, suite à un accident en snowboard il y a plus d'un an,



Figure 1. Evolution radiologique d'une fracture humérale en six mois de traitement par tériparatide

traitée par réduction ouverte et ostéosynthèse. Elle se complique de troubles neurologiques et d'une pseudarthrose. Du tériparatide (Forsteo) 20 µg/j ainsi qu'une substitution en calcium et en vitamine D sont introduits. Les évolutions clinique et radiologique sont excellentes avec la formation complète d'un cal osseux et la disparition des troubles neurologiques après six mois de traitement. La valeur sanguine de vitamine D est passée de 9 à 24 µg/l et celle du PINP (propeptide N-terminal du collagène de type 1 sérique – marqueur de formation osseuse) de 61 à 121 µg/l pendant le traitement.

VIGNETTE CLINIQUE N° 2 (figure 2)

Une femme de 53 ans, sous antidiabétiques oraux, calcium et vitamine D, présente des fractures traumatiques du bassin, de la vertèbre D11, de la hanche et du tibia gauches lors d'un grave accident sur la voie publique, il y a six mois. Il n'existe aucun signe de consolidation des fractures du bassin avec des douleurs très invalidantes. La densitométrie osseuse parle pour une ostéopénie avec des T-scores entre -2 et -2,2 DS, avec un indice de texture osseuse TBS (*trabecular bone score*) normal. Du tériparatide 20 µg/j est introduit. L'évolution radiologique est excellente avec consolidation des fractures du bassin après six mois de traitement. Par contre, il n'y a pas eu d'amélioration des douleurs. La valeur sanguine de vitamine D est passée de 22 à 33 µg/l et celle du PINP de 134 à 229 µg/l pendant le traitement.

POTENTIEL DE GUÉRISON FRACTURAIRE DES TRAITEMENTS DE L'OSTÉOPOROSE

Ce paragraphe résume partiellement un article de consensus.³ Les bisphosphonates donnés après une fracture ne retardent pas la guérison fracturaire, mais ils ne l'accélèrent pas non plus. Par contre, l'effet des bisphosphonates sur la guérison fracturaire n'est pas bien connu lorsque ceux-ci sont donnés avant la fracture. Le dénosumab donné avant la survenue de la fracture ne retarde pas la guérison fracturaire. Par contre, il n'existe pas de données lorsque le dénosumab est administré après une fracture. Les SERM (modulateur sélectif du récepteur des œstrogènes) et les œstrogènes pourraient avoir un effet favorable sur la guérison fracturaire dans des données non cliniques. Le ranélate de strontium a probablement un effet bénéfique sur la

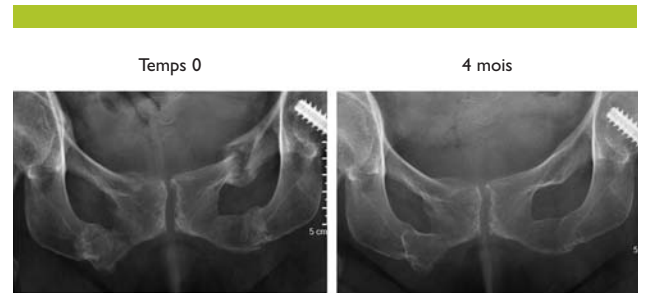


Figure 2. Evolution radiologique d'une fracture du bassin en quatre mois de traitement par tériparatide

guérison fracturaire dans des modèles animaux. Il existe quelques rares cas rapportés chez l'homme. Les anabolisants osseux, de par leur effet, sont les molécules les plus prometteuses. L'hormone parathyroïdienne (PTH) a été la mieux étudiée à ce jour. Il n'y a pas d'évidence clinique que les molécules en développement pour le traitement de l'ostéoporose aient un effet sur la guérison fracturaire. Cependant, l'anticorps antisclérostine (études de phases 2 et 3 en cours), qui augmente la formation osseuse, améliore chez l'animal les qualités mécaniques et architecturales, la consolidation osseuse et l'ostéointégration des implants.

HORMONE PARATHYROÏDIENNE

Le tériparatide est un anabolisant osseux issu d'une PTH humaine recombinante 1-34. Une dizaine d'études animales, chez les rongeurs puis chez le singe, ont toutes montré que le tériparatide accélère la guérison fracturaire. Il augmente le volume du cal osseux et son contenu en masse osseuse. Il améliore également les propriétés biomécaniques de l'os nouvellement formé. Chez l'homme, il existe deux études randomisées contrôlées. La première a inclus des femmes postménopausées avec une fracture distale du radius traitée conservativement.⁵ Le tériparatide 20 µg/j a diminué le temps de guérison radiologique de 9,1 à 7,4 semaines. Par contre, le groupe recevant 40 µg/j n'a pas montré de différence avec le placebo. La deuxième étude s'est intéressée à la régénération osseuse chez des patients bénéficiant d'une chirurgie pour une parodontite sévère.⁶ Le tériparatide 20 µg/j a été donné pendant six semaines. A un an, le groupe tériparatide avait une accélération de la guérison osseuse et une amélioration significative des manques d'os alvéolaire. Une étude prospective a inclus 65 femmes (âge moyen 83 ans) avec fracture du bassin; 21 ont reçu de la PTH 1-84 100 µg/j.⁷ La consolidation mesurée par scanner était significativement plus rapide dans le groupe PTH: 7,8 vs 12,6 semaines. L'amélioration fonctionnelle à douze semaines était significativement meilleure dans le groupe PTH: 3,2 vs 6,5 points à l'échelle visuelle analogique, 22,9 vs 54,3 secondes pour le test *up and go*. Une cohorte de 145 patients avec des fractures compliquées a montré un bénéfice du tériparatide chez 97% des patients en termes de résolution des douleurs et d'accélération de la guérison fracturaire.⁸ Il existe de nombreux cas rapportés montrant un bénéfice sur la guérison fracturaire et/ou le devenir fonctionnel.^{9,10} Les principaux sites fracturaires concernent l'humérus,



le radius, le fémur, le tibia, le sacrum, le bassin, le sternum, l'odontoïde et les métatarsiens. Les bénéfiques sont retrouvés aussi bien en présence qu'en l'absence de chirurgie. Le téraparatide a aussi été utilisé avec succès lors d'ostéonécroses de la mâchoire (en ostéoporose) ou de fractures diaphysaires fémorales atypiques, complications rares mais bien connues des traitements antirésorbeurs.¹¹⁻¹⁴ Même s'il existe un biais de sélection dans toutes ces publications, il faut relever qu'aucun effet négatif n'a été rapporté dans la littérature ni dans les congrès. Les risques liés au téraparatide sont très faibles. Le médicament est disponible depuis douze ans pour le traitement de l'ostéoporose (traitement de deuxième intention après échec d'un traitement préalable) pour une durée limitée de deux ans.¹⁵ Les principales contre-indications sont une maladie oncologique dans les cinq années précédentes, un antécédent de radiothérapie osseuse, une hypercalcémie et une anomalie du métabolisme osseux (maladie de Paget, dysplasie fibreuse, etc.). Le téraparatide n'a pas l'indication *accélération de la guérison fracturaire*. Il faut donc (sauf lors d'ostéoporose sévère, cf.

précédemment) faire une demande à la caisse maladie. Nous rapportons notre expérience sur l'utilisation du téraparatide, hors indication officielle, dans des cas complexes de non-guérison fracturaire.

SÉRIE DE CAS LAUSANNOISE

Le **tableau 1** résume notre série de 22 patients (16 femmes et 6 hommes) âgés en moyenne de 64,5 ans (min 26, max 89). Les sites fracturaires étaient: tibia 6, bassin 6, humérus 5, fémur 3 (dont une fracture diaphysaire spontanée après treize ans de bisphosphonates), calcanéum 2. Tous les patients ont reçu une supplémentation de calcium et de vitamine D. Il s'agit d'une série très hétérogène. Les patients nous ont été adressés par nos collègues orthopédistes-traumatologues qui ont jugé que l'évolution clinique et radiologique était défavorable. De même, ils ont estimé qu'une nouvelle intervention chirurgicale était risquée et certainement vouée à l'échec. Certains patients avaient déjà eu deux, voire trois interventions chirurgicales. Notre décision

Tableau 1. Série de cas issue de la consultation des maladies osseuses du CHUV

F: femme; Fx: fracture; H: homme; nd: non disponible; OP: ostéoporose; Rx: radiologique; TPT: téraparatide.

Sexe	Age	Site de Fx	Délai entre Fx et TPT (mois)	Durée traitement TPT (mois)	Evolution Rx	Evolution clinique	Traitement OP avant	25 OH vit D initial (µg/l)
Consolidation complète								
H	26	Humérus	14	6	A 6 mois	Excellente	Non	9
F	53	Bassin	6	6	A 6 mois	Excellente	Non	22,5
F	71	Bassin	16	12	A 12 mois	Excellente	Non	19
F	67	Bassin	8	En cours, prévu 24	A 6 mois	Bonne	Oui	12
F	67	Tibia distal	4	En cours, prévu 24	A 5 mois	Bonne	Non	20,3
H	71	Bassin	2	6	A 4 mois	Bonne	Non	23,2
F	71	Fémur proximal	12	En cours, prévu 24	A 4 mois	Bonne	Oui	20,9
H	56	Calcaneum	48	4	A 1 mois	Pas efficace	Non	6,9
Consolidation partielle								
F	70	Tibia	10	En cours, prévu 24	A 4 mois	Excellente	Non	nd
H	56	Humérus	8	En cours, prévu 12	A 4 mois	Excellente	Non	nd
F	84	Fémur diaphyse	> 2	En cours, prévu 6-12	A 2 mois	Excellente	Oui	17,8
H	56	Humérus	10	En cours, prévu 6-12	A 3 mois	Bonne	Non	nd
F	44	Tibia	1	En cours, prévu 6	A 2 mois	Bonne	Non	29,1
F	80	Bassin	108	En cours, prévu 3	A 2 mois	Bonne	Oui	16,1
F	55	Humérus	7	En cours, prévu 24	A 6 mois	Partielle	Oui	nd
H	32	Tibia-péroné	7	En cours, prévu 3-6	A 4 mois	Partielle	Non	7,4
Pas de consolidation								
F	89	Tibia	7	2,5	A 3 mois	Bonne	Non	23,8
F	84	Fémur proximal	108	8	A 3 mois	Pas efficace	Non	33
F	44	Humérus	20	6	A 3 mois	Pas efficace	Non	39,3
F	75	Tibia	9	3	A 3 mois	Pas efficace	Non	31,7
Pas de radiographie à disposition								
F	84	Bassin	7	6,5		Bonne	Oui	22,6
F	83	Calcaneum	1	3		Bonne	Non	25



de traiter avec le téraparatide s'est faite sur l'absence d'alternative à leur proposer. Tous les patients ont donné leur consentement oral. La durée du traitement a été dépendante de l'évolution clinique et radiologique. Elle est en principe de trois à douze mois. Pour les patients ayant une ostéoporose sévère sous-jacente, une durée de 24 mois était proposée afin de traiter également cette dernière.

De façon globale, l'évolution radiologique a été jugée excellente ou bonne dans 80% des cas (16 sur 20 radiographies évaluables), et l'évolution clinique excellente ou bonne dans 73% des cas (jugement du patient, 16 sur 22). Tous les patients, sauf un, ont bien toléré le téraparatide. Pour trois patients victimes de fractures complexes et instables, l'amélioration obtenue sous téraparatide a permis de réaliser une nouvelle intervention chirurgicale, toujours sous téraparatide, avec à chaque fois une excellente évolution. Pour deux patients vivant en chaise roulante depuis plusieurs mois à cause de l'instabilité liée à la fracture (fémur ou tibia), il a été possible de marcher à nouveau (sans canne pour une personne, et avec des cannes pour l'autre). Deux autres patients avec une fracture de l'humérus, qui avaient un déficit fonctionnel extrêmement sévère, ont pu retrouver un usage quasi normal de leur bras.

Cette série a de nombreuses limites. Il ne s'agit pas d'une étude randomisée contrôlée. Nous ne savons pas quelle aurait été l'évolution naturelle. Tous les patients ont été supplémentés en calcium et vitamine D. Ceci a pu jouer un rôle dans la guérison fracturaire. Nous n'avons pas fixé de critère de sélection en termes d'âge, de localisation de la fracture, de la présence ou non d'une ostéoporose sous-jacente, de la durée d'évolution depuis la fracture. Nous avons utilisé la même dose de téraparatide et à la même fréquence quotidienne que pour l'ostéoporose. D'autres modalités auraient pu apporter des résultats différents. Cependant, une dose plus élevée n'a pas montré de bénéfice dans le traitement de la fracture du poignet.⁵ A chaque fois, c'est la sévérité de la situation clinique et l'absence d'alternative qui nous ont guidés. Il faut reconnaître que de façon globale les résultats sont spectaculaires.

CONCLUSION

La consolidation d'une fracture est un processus complexe qui peut être altéré par des facteurs de risque propres à la fracture et d'autres au patient. En l'état actuel des connaissances, les seuls médicaments disponibles pouvant influencer favorablement le processus de guérison sont les analogues de la parathormone (le téraparatide Forsteo en

Suisse). Malgré les nombreux cas rapportés avec une excellente évolution, il faudrait une étude randomisée contrôlée pour vérifier les biais et définir les fractures types et les patients cibles répondant le mieux à un tel traitement. Celle-ci ne se fera sans doute jamais avec ces molécules. Par contre, ceci ouvre la voie dans un avenir proche à combiner la chirurgie et l'approche médicamenteuse (traitements anaboliques osseux) dans des conditions qui restent à définir. En attendant, lors d'évolution défavorable, la guérison fracturaire peut être améliorée avec les analogues de la parathormone. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- Le téraparatide (Forsteo) est le seul traitement médicamenteux disponible en Suisse pouvant avoir un effet sur l'accélération de la guérison fracturaire
- Comme il s'agit d'une utilisation *off label*, son indication doit faire l'objet d'une décision multidisciplinaire incluant les spécialistes des maladies osseuses
- Les principales situations non chirurgicales pouvant bénéficier du téraparatide lors d'évolution défavorable sont: l'ostéonécrose de la mâchoire non oncologique, les fractures diaphysaire fémorale sous antirésorbeur, du bassin ou du sacrum et celle de l'odontoïde
- Lors du traitement chirurgical d'une fracture, le téraparatide pourrait être indiqué lors de retard de guérison fracturaire avec ou sans déficit clinique, surtout pour l'humérus, le fémur, le tibia et le bassin

Adresses

Drs Joyce Lecoultré, Olivier Lamy et Delphine Stoll
Centre des maladies osseuses
Service de médecine interne (OL)
Dr François Chevalley
Service d'orthopédie et traumatologie
Département de l'appareil locomoteur
CHUV, 1011 Lausanne
joyce.lecoultré@chuv.ch
olivier.lamy@chuv.ch
delphine.stoll@chuv.ch
francois.chevalley@chuv.ch

Rue du Valentin 18 (DS)
1400 Yverdon-les-Bains

Bibliographie

- 1 Thein E, Chevalley F, Borens O. Pseudarthroses aseptiques des os longs. Rev Med Suisse 2013;9:2390-6.
- 2 Bishop J, Palanca A, Bellino M, et al. Assessment of compromised fracture healing. J Am Acad Orthop Surg 2012;20:273-82.
- 3 ** Goldhahn J, Féron JM, Kanis J, et al. Implications for fracture healing of current and new osteoporosis treatments: An ESCEO consensus paper. Calcif Tissue Int 2012;90:343-53.
- 4 Cortet B. Bone repair in osteoporotic bone: Postmenopausal and cortisone-induced osteoporosis. Osteoporos Int 2011;22:2007-10.
- 5 Aspenberger P, Genant HK, Johansson T, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: A prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. J Bone Miner Res 2010;25:404-14.
- 6 * Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. N Engl J Med 2010;363:2396-405.
- 7 * Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G. Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. J Bone Joint Surg Am 2011;93:1583-7.
- 8 Bukata SV, Puzas JE. Orthopedic uses of teriparatide. Curr Osteoporos Rep 2010;8:28-33.
- 9 Rubery PT, Bukata SV. Teriparatide may accelerate healing in delayed unions of type III odontoid fractures: A report of 3 cases. J Spinal Disord Tech 2010;23:151-5.
- 10 Mancilla EE, Brodsky JL, Mehta S, Pignolo RJ, Levine



MA. Teriparatide as a systemic treatment for lower extremity non-union fractures: A case series. *Endocr Pract* 2014; epub ahead of print.

11 * Yoshiga D, Yamashita Y, Nakamichi I, et al. Weekly teriparatide injections successfully treated advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int* 2013;24:2365-9.

12 Neuprez A, Rompen E, Crielaard JM, Reginster JY. Teriparatide therapy for denosumab-induced osteone-

crosis of the jaw in a male osteoporotic patient. *Calcif Tissue Int* 2014;95:94-6.

13 Chiang CY, Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, et al. Teriparatide improves bone quality and healing of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate therapy. *Bone* 2013;52:360-5.

14 Miyakoshi N, Aizawa T, Sasaki S, et al. Healing of bisphosphonate-associated atypical femoral fractures in patients with osteoporosis: A comparison between

treatment with and without teriparatide. *J Bone Miner Metab* 2014; epub ahead of print.

15 Meier C, Lamy O, Krieg MA, et al. The role of teriparatide in sequential and combination therapy of osteoporosis. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13952.

* **à lire**

** **à lire absolument**