

**Francine Caulin**  
Spécialiste  
du développement  
thérapeutique  
en pathologies  
osseuses  
et ménopausées

**Mots clés :** fractures  
d'ostéoporose,  
prévention primaire

## Le commentaire du mois

La revue *Médecine* a présenté en 2010 les principes des traitements de l'ostéoporose [1, 2]. Nous rappelions (page 262) que les bisphosphonates, se fixant sur l'os pendant plusieurs semaines ou années, jouaient sur les deux temps du remodelage osseux, résorption et formation osseuses : « Ils bloquent la résorption osseuse (ce qui est favorable) [...] mais entraînent un blocage secondaire de la formation osseuse (ce qui peut être à terme défavorable) ». Le risque potentiel de fractures induites par un traitement à posologie trop élevée ou de durée trop prolongée n'avait été évoqué que pour les fractures mandibulaires, mais jamais cerné pour les fractures des os longs. C'est dire l'intérêt de l'étude de Park-Wyllie *et al.* [3].

# Bisphosphonates JAMA, 23 février 2011 : un traitement prolongé induit un risque fracturaire...

ORIGINAL CONTRIBUTION

### Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women

Laura Y. Park-Wyllie, PharmD, MSc,  
Muhammad M. Mamdani, PharmD,  
DSc, MPH,  
David N. Juankin, MD, PhD,  
Cillian N. Hawker, MD, MSc,  
Darin Cooney, MPH,  
Peter C. Austin, PhD,  
Daniel R. Whalen, MD, MSc,  
Peter J. Weller, MD, MSc, FRCPC,  
Antonio Laupacis, MD, MSc

**OBJECTIVE:** Osteoporosis is associated with significant morbidity and mortality. Approximately 30% of women older than 50 years will sustain an osteoporosis-related fracture during their lifetime, and 1 of 2 patients with an osteoporosis-related fracture will die within 12 months. Although randomized trials have shown that treatment with bisphosphonates reduces the risk of osteoporotic fractures, case reports have recently emerged that bisphosphonate-related suppression of bone remodeling may adversely influence bone strength. An increasing number of case reports describe women who develop fractures involving the subtrochanteric or shaft regions of the femur in the setting of long-term bisphosphonate therapy, generally after minimal trauma. Fractures at these sites are of an unexpected anatomic location and characteristic radiographic appearance. The US Food

**Context:** Osteoporosis is associated with significant morbidity and mortality. Oral bisphosphonates have become a mainstay of treatment, but concerns have emerged that long-term use of these drugs may suppress bone remodeling, leading to unusual fracture patterns. **Objective:** To determine whether prolonged bisphosphonate therapy is associated with an increased risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures. **Design, Setting, and Patients:** A population-based, nested case-control study to explore the association between bisphosphonate use and fractures in a cohort of women aged 60 years or older from Ontario, Canada, who received therapy with an oral bisphosphonate between April 1, 2002, and March 31, 2006. Cases were those hospitalized with a subtrochanteric or femoral shaft fracture and were matched to up to 5 controls with no such fracture. Study participants were followed up until March 31, 2009. **Main Outcome Measures:** The primary analysis examined the association between hospitalization for a bisphosphonate- or femoral shaft fracture and duration of bisphosphonate exposure. To test the specificity of the findings, the association between bisphosphonate use and fractures of the femoral neck or intertrochanteric region, which are characteristic of osteoporotic fractures, was also examined. **Results:** We identified 716 women who sustained a subtrochanteric or femoral shaft fracture following initiation of bisphosphonate therapy and 9723 women who sustained a typical osteoporotic fracture of the intertrochanteric region or femoral neck. Compared with femoral neck or intertrochanteric fractures, treatment for 5 years or longer was associated with an increased risk of subtrochanteric or femoral shaft fracture (adjusted odds ratio, 2.74; 95% confidence interval, 1.25-6.02). A reduced risk of typical osteoporotic fractures occurred among women with more than 5 years of bisphosphonate therapy (adjusted odds ratio, 0.56; 95% confidence interval, 0.40-0.79). Among 52 399 women with at least 5 years of bisphosphonate therapy, a subtrochanteric or femoral shaft fracture occurred in 19 (0.32%) during the subsequent year and 117 (0.22%) within 2 years. **Conclusions:** Among older women, treatment with a bisphosphonate for more than 5 years was associated with an increased risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures; however, the absolute risk of these fractures is low.

**Conclusion:** Among older women, treatment with a bisphosphonate for more than 5 years was associated with an increased risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures; however, the absolute risk of these fractures is low.

**Author disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article. Address correspondence to Dr. Park-Wyllie at the University of Toronto, St. Michael's Hospital Research Institute, 38 St. Michael's Street, Toronto, Ontario, Canada M5S 1A5 (laura.park-wyllie@utoronto.ca). Dr. Mamdani is at the University of Toronto, St. Michael's Hospital Research Institute, 38 St. Michael's Street, Toronto, Ontario, Canada M5S 1A5 (muhammad.mamdani@utoronto.ca). Dr. Juankin is at the University of Toronto, St. Michael's Hospital Research Institute, 38 St. Michael's Street, Toronto, Ontario, Canada M5S 1A5 (david.juankin@utoronto.ca). Dr. Hawker is at the University of Toronto, St. Michael's Hospital Research Institute, 38 St. Michael's Street, Toronto, Ontario, Canada M5S 1A5 (cillian.hawker@utoronto.ca). Dr. Cooney is at the University of Toronto, St. Michael's Hospital Research Institute, 38 St. Michael's Street, Toronto, Ontario, Canada M5S 1A5 (darin.cooney@utoronto.ca). Dr. Austin is at the University of Toronto, St. Michael's Hospital Research Institute, 38 St. Michael's Street, Toronto, Ontario, Canada M5S 1A5 (peter.austin@utoronto.ca). Dr. Whalen is at the University of Toronto, St. Michael's Hospital Research Institute, 38 St. Michael's Street, Toronto, Ontario, Canada M5S 1A5 (daniel.whelan@utoronto.ca). Dr. Weller is at the University of Toronto, St. Michael's Hospital Research Institute, 38 St. Michael's Street, Toronto, Ontario, Canada M5S 1A5 (peter.weller@utoronto.ca). Dr. Laupacis is at the University of Toronto, St. Michael's Hospital Research Institute, 38 St. Michael's Street, Toronto, Ontario, Canada M5S 1A5 (antonio.laupacis@utoronto.ca).**

© 2011 American Medical Association. All rights reserved. JAMA. February 23, 2011; 305(8):1031-1038

diaphyse fémorale et des fractures sub-trochantériennes. Les femmes traitées par clodronate, pamidronate, acide zoledronique, raloxifène, calcitonine, ou fluorure de sodium furent exclues de l'étude, de même que les femmes présentant une fracture après un traumatisme important.

Au total 205 466 femmes répondant aux critères d'inclusion furent analysées. L'étude a duré 6 ans. 716 femmes (soit 0,35 %) traitées par alendronate ou risédronate ont présenté une fracture dite « atraumatique » du fémur (fracture de diaphyse fémorale ou subtrochantérienne). Le caractère « atraumatique » des fractures a été défini selon une grille d'évaluation internationale. Chaque « cas » a été comparé à 5 « contrôles » (soit 3 580 femmes ne présentant pas de telles lésions pour les 716 qui avaient fait une fracture atraumatique).

La durée du traitement par bisphosphonates était différente dans ces groupes. L'administration durant 5 ans ou plus de ces bisphosphonates a entraîné une augmentation de 64 % des hospitalisations pour fractures subtrochantériennes ou de diaphyse fémorale (RR 2,74 ; 1,25-6,02). Cette augmentation n'a pas été constatée lors d'un traitement plus court. 9 723 femmes présentèrent les fractures classiques de l'ostéoporose (col du fémur, fracture inter-trochantérienne.) Un traitement de 3 ans par ces bisphosphonates était aussi efficace qu'un traitement de 5 ans et diminuait de façon significative ce type de fractures.

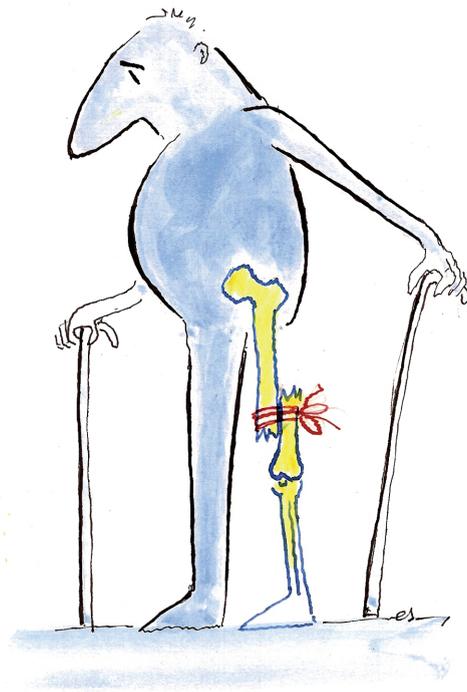
## Mieux vaut 3 ans que 5...

L'objectif de cette étude épidémiologique conduite au Canada était d'analyser, chez des femmes de plus de 68 ans, les relations entre l'administration d'un traitement par bisphosphonates (alendronate, risédronate) et l'incidence de fractures atraumatiques de la

## Que nous suggèrent les résultats de cette étude ?

D'abord qu'un traitement de 3 ans par ces bisphosphonates a un meilleur rapport bénéfice risque qu'un traitement plus prolongé et mérite d'être conseillé.

L'augmentation des fractures du corps fémoral et sub-trochan-tériennes après un traitement de 5 ans dans cette étude nous semble pouvoir être interprétée à la lumière du blocage de la formation osseuse déjà évoqué par les études antérieures. Une posologie trop élevée ou une durée trop longue peuvent être délétères. Dans l'étude de Chesnut [4], 3 doses d'alendronate avaient été étudiées sur la masse osseuse (5 mg, 10 mg et 20 mg *versus* placebo). Or seules les doses de 5 mg et de 10 mg données pendant 2 ans diminuaient significativement la perte osseuse. À l'inverse, la posologie de 20 mg n'était pas efficace, ce qui peut être interprété comme une toxicité des doses trop élevées. Dans l'étude FIT [5, 6], la posologie d'alendronate qui a démontré son efficacité sur la prévention de fractures vertébrales était de 5 mg pendant 2 ans suivis de 10 mg pendant quelques mois. Si l'efficacité anti fracturaire d'une posologie quotidienne de 5 mg paraît établie, celle de 10 mg reste d'interprétation difficile. Or la posologie d'alendronate commercialisée est de 10 mg/jour (ou 70 mg par semaine).



avec 10 mg d'alendronate peut augmenter le risque de sur-venue de fractures corticales. Si ces données étaient confir-mées, il pourrait être estimé que la dose proposée de 10 mg/j d'alendronate est trop élevée et/ou que la durée de traite-ment ne devrait pas atteindre 5 ans.

## Quelle posologie ? Quelle durée de traitement ?

Les essais thérapeutiques menés dans la prévention des frac-tures ostéoporotiques ont, dans la majorité des cas, été plani-fiés pour évaluer la prévention des fractures des os à prédomi-nance trabéculaire (vertèbres, poignet). Très peu d'études se sont concentrées sur la prévention des fractures corticales (dia-physes fémorales). Dans ces dernières fractures, le remode-lage est plus lent. Le risque de fracture induite par un traitement bloquant longuement la formation osseuse est plausible.

Cette nouvelle étude épidémiologique établit une relation en-tre durée de traitement par bisphosphonate et risque fractu-raire de l'os cortical, c'est-à-dire risque de fracture avec tra-matisme minime (fracture dite « atraumatique »). Elle suggère qu'un traitement prolongé de 5 ans, notamment

## Conclusion

Bien que les fractures dites « atraumatiques » soient rares (0,35 % des cas dans l'étude canadienne), il est logique de les prendre en compte. Les données de cette étude épidé-miologique corroborent nos suggestions antérieures de pri-vilégier lors d'un traitement par bisphosphonate une durée de traitement relativement courte (3 ans) et a une posologie bien étudiée (alendronate 5 mg), aussi bien pour la préven-tion des fractures essentiellement trabéculaires que de celle des fractures corticales.

*Conflits d'intérêts : aucun*

### Références :

1. Caullin F. Traitement de l'ostéoporose. Première partie : prévention primaire des fractures chez un patient ostéoporotique. *Médecine*. 2010;6(6):260-4.
2. Caullin F. Traitement de l'ostéoporose. Deuxième partie : prévention secondaire des fractures chez la femme ostéoporotique. *Médecine*. 2010;6(7):308-12.
3. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin P, et al. Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women. *JAMA*. 2011;305(8):783-9.
4. Chesnut CH 3rd, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST, et al. Alendronate treatment of the post menopausal women: Effect of multidosage on bone mass and bone remodeling. *Am J Med*. 1995;99:144-52.
5. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barret-Connor E, Musliner T, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures : results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280:2077-82.
6. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The fracture Intervention Trial. FIT research group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):4118-24.

### Bisphosphonate Use and the Risk of Fractures in Older Women

The epidemiological data from this study corroborate our previous suggestions to put emphasis on treatment with bisphosphonate for a relatively short duration (3 years) and with a well designed dosage (alendronate 5 mg).

*Key words: fracture, osteoporotic, primary prevention*