

# UNIVERSITE DE NANTES

---

## FACULTE DE MEDECINE

---

Année : 2019

N° 2019-202

### THESE

Pour le

#### DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

D.E.S. CHIRURGIE GENERALE

Par

Christophe CARLIER

Né le 17 février 1988 à Lens

---

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2019

---

### **Analyse pratique de l'utilisation du score de Mirels dans la prévention des fractures pathologiques secondaires aux métastases des os longs.**

---

Président : Monsieur le Professeur François GOUIN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Vincent CRENN

Membres du jury : Monsieur le Professeur Philippe ROSSET,  
Monsieur le Professeur Mickael ROPARS, Monsieur le Docteur Denis WAAST

*« La valeur d'un homme tient dans sa capacité à donner  
Et non pas dans sa capacité à recevoir »*

A. Einstein

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les parents des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## Remerciements

### Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur François GOUIN, pour me faire l'honneur de présider le jury de ce travail de thèse. C'est aussi l'occasion de vous remercier de m'avoir accepté dans votre service et de m'avoir permis de bénéficier d'une excellente formation, bien que je ne fusse pas initialement destiné à la chirurgie orthopédique. Je vous suis reconnaissant pour votre enseignement et votre implication dans ce travail. Je suis aussi très fier d'avoir pu travailler à vos côtés, et d'avoir eu l'occasion de m'imprégner de vos qualités de chirurgien hors pair.

A Monsieur le Docteur Vincent CRENN, pour avoir dirigé ce travail d'une main de fer dans un gant de velours. Tu as su me donner les moyens de puiser dans des ressources cachées à mes yeux. Ton implication dans ce travail, ton expérience, ta pugnacité, ta disponibilité m'ont été d'une aide précieuse. Je garderai toujours souvenir ému de notre binôme chirurgical, ces six mois de bloc ensemble ont été vraiment top ! My dear Jan Michael Vincent, la loi n'autorise pas plus d'un Jan Michael par quadrant. Tu vas me manquer !

A Monsieur le Docteur Denis WAAST. Tu as accepté avec plaisir mon invitation, pour cela je te remercie du fond du cœur. Je te remercie pour ton accessibilité, ta pédagogie, ton pragmatisme, ta gentillesse. Ton expertise et ton expérience dans le domaine de l'oncologie chirurgicale seront juges légitimes de ce travail.

A Monsieur le Professeur Philippe ROSSET, pour avoir accepté, avec un plaisir non dissimulé, de faire partie de mon jury. C'est un grand honneur pour moi de vous présenter ce travail.

A Monsieur le Professeur Mickael ROPARS, pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. J'ai eu la chance de bénéficier de vos enseignements et votre expérience au travers de formations, dispensées dans une humeur agréable et joviale.

## A mes maitres d'internat

A Monsieur le Docteur Guy PIETU. Tu as été le premier à m'enseigner la rigueur nécessaire à la pratique de la traumatologie. Quand tu t'exprimes, tout le monde se tait. Pas seulement parce que le volume de ta voix et ton timbre de bariton rendent ton discours inintelligible. Il ne m'a pas fallu longtemps pour me rendre compte que tu es une référence indiscutable de l'orthopédie.

A Monsieur le Docteur Guillaume GADBLED. Tu es pour moi un chirurgien remarquable. Tes vastes connaissances, ton amour pour l'enseignement, ta motivation pour relever les défis ont été de vrais stimulants pour le petit piou-piou que j'étais quand tu m'as pris sous ton aile durant six mois. Ne crois tromper personne sous tes airs de commando, on sait tous que t'es un amour.

A Monsieur le Docteur Marc CAPPELLI. Que dire de notre « Parrain ». Ta classe naturelle, ta rigueur extrême, ton amour de la perfection technique et esthétique, et probablement tes skills cachés de ninja italien font de toi un brillant chirurgien. Trop classe Marco.

A Madame le Docteur Sophie TOUCHAIS. Votre vaste connaissance de l'orthopédie est remarquable, pas moins que votre souplesse de maître Yoga. Vous avez su me canaliser et me faire filer droit. Beau geste.

A Monsieur le Docteur Joel DELECRIN, pour votre rigueur et votre pédagogie. Vous m'avez spontanément aidé dans mes démarches, et c'est en partie à vous que je dois ce départ à l'autre bout du monde. Je vous en remercie.

A Monsieur le Docteur Pierre-Marie LONGIS. Tu étais mon chouchou et tu t'es envolé, à l'aide de tes deux grandes oreilles, vers le sud (Loire). J'ai encore en tête cette image de toi dans le ciel de Nantes. Penser à ces blocs et ces nombreuses gardes ensemble, à se marrer et te voir péter des câbles, me fait vraiment chaud au cœur. Je suis honoré que pour toi, faire une brèche dans la dure-mère au bistouri électrique, soit appelé : « faire une Carlier ».

A Monsieur le Docteur Laurent BAVEREL. Le démon de minuit. Trop de bons souvenirs avec toi. Finalement, ton départ à Rennes a été heureux. Passer trop de temps ensemble aurait causé notre perte.

A Monsieur le Docteur Ronan GUILLOU. C'était toujours agréable de passer du temps avec toi. Tu es maintenant parti « ligamentiser » tout Nantes et ses environs. Je ne te souhaite que du bonheur.

A toute l'équipe de chirurgie orthopédique du CHD de la Roche-sur-Yon, Nicolas FRAQUET, Jean-Yves GIRARD, François LECOUR GRANDMAISON, Antoine TESSON et Guillaume VENET. Vous envoyez du lourd. Ces deux semestres dans votre service ont été un vrai bonheur. J'ai beaucoup appris à vos côtés, humainement et professionnellement.

A l'équipe de chirurgie orthopédique du CH de Saint-Nazaire, Laurence BIGOTTE, Vincent GIRARD, Xavier HEMERY, Florent JAMARD, Jérémy SIMON et Luc SOUBIGOU : ce semestre dans votre service a été vraiment chouette ! Merci pour votre bonne humeur, votre sérieux et votre humour.

Au Professeur Antoine HAMEL, au Docteur Loïc GEFFROY, au Docteur Sophie GUILLARD du service de chirurgie pédiatrique orthopédique du CHU de Nantes, pour m'avoir enseigné la rigueur nécessaire à l'exercice de la chirurgie.

Au service d'anatomo-pathologie du CHU de Nantes, pour m'avoir accueilli comme l'un des vôtres et pour m'avoir supporté pendant six mois. Ces moments passés avec vous sont riches en bons souvenirs.

### A mes chefs de clinique / assistants / ex-co-internes, néanmoins copains

Au Docteur Kevin BRULEFERT. C'est toujours un réel plaisir de passer du temps avec toi, ici ou ailleurs. De la belle chirurgie, des bonnes blagues, de la bonne musique, des bonnes références... Tu pèses dans l'game !

Au Docteur Karim MESSEDI. Pour ta bonne humeur, ton humour, ton rire sincère, ta gentillesse, ta capacité à t'en battre les \*\*\*\*\*, sans oublier tes grandes qualités chirurgicales. Tu te soucies des autres, des patients comme des collègues. J'espère de tout cœur travailler à nouveau à tes côtés, peut-être un jour...

Au Docteur Yoann VARENNE. Le Dr. Parfait. Tu as été un modèle pour nous tous, en tant que co-interne, et tu continues à l'être en tant que chef. Pas peu fier de te mettre la misère à Fifoot, alright.

Au Docteur Mike PERSIGANT. Difficile pour moi de rivaliser avec notre chirurgien américain. Je te remercie pour tous ces petits tips chirurgicaux transmis pendant ces six mois passés en binôme, dont le prix à payer fut de subir une torture musicale quotidienne.

Au Docteur Cécile TOANEN. C'est l'histoire de TOTO qui est revenue à Nantes, et on est tous très contents parce qu'elle est trop forte.

Au Docteur Yonis QUINETTE. Des Gno-Gno, des Ki-Ki ! Toujours de bons moments au bloc avec toi. Je vous félicite Marie et toi pour votre petite Norah. En espérant que son chant se rapproche plus de Norah Jones que de Marie Pouédras.

A Matthieu HANNEBICQUE. La plus adorable des marmules. Ces six mois passés ensemble n'ont été que rigolade et bonne humeur. J'ai hâte de zoner sur la plage avec toi à Nouméa !

Aux Docteurs Giovany PADIOLLEAU, le plus rital des vendéens. Kevin ANDRIEU, je te souhaite le meilleur au pays de la Saucisse. Thibaut NOAILLES, pour tes pas de danse.

### A mes co-internes et amis

A Benjamin CHAPAT, mon ami drôle et malfaisant. Génie de la manipulation mentale, je n'ai jamais réussi à me défaire du syndrome de Stockholm qui fait que je t'aime autant. Hâte et peur de partager un bureau avec toi ! Kiss kiss bang bang

A François LATASTE, petit diabolin, tu étais posé sur mon épaule pendant tout l'internat ! Toujours à l'écoute et toujours là pour aider.

A Arthur RENAULT, notre grand blond aux yeux bleus (ne t'appellerais-tu pas plutôt Arthur Volkswagen ?)

A Marie POUEDRAS, j'admire ta force de caractère et ta capacité de travail. J'espère que tu me laisseras monter dans ta Ferrari !

A Othman LAGHMARI, je suis très fier de te compter parmi mes vrais amis. Tu as toujours été là, même lors de mes longs silence radio. Je suis fier de toi et impressionné par ton parcours, que tu sembles mener en main de maitre. Je te remercie aussi de m'avoir appris les rudiments de l'anatomie : « Bicepss / Tricepss / Avon-bras »

A Julien MALLET, mon petit écureuil de course, t'envoies du pâté (de noisettes), on te remercie d'avoir donné de ta personne pendant ce semestre ! My-Van NGUYEN, pour ta personnalité et ton amour, pour ces aller-retour à LRSY dans la voiture du non-jugement, « oui à tout ». FX LAMBERT, pour tes multiples passions et ta personnalité en or. Lucie REGENNASS, fille de Schwarzenegger et Shakira, tu as bien trouvé ta place chez nous. Ismaël MOUSSADIKINE-SKYWALKER, tu as perdu ton titre de repetto en chef mais tu resteras, pour moi, toujours le meilleur. Jean DARNAUDET, transféré du FC Toulouse vers le FC Nantes, autant dire qu'on les a bien niqués ! Ma petite sardine à l'huile.

A Louise L., Aurélie A., Thomas B., Marie L., Julien C., Maxime V., Maxime L., Lucas V., Arthur F., Cyrille D., Boris P., Florent M., Nathaly G., Aurore B., Louis-Marie GDB., Guillaume T., Alexis C., David G., Baptiste J. (BlowJob), #Jimheur, Henri le Fragnaud. Merci à tous pour ces cinq années !

A toutes les équipes paramédicales - infirmières, aides-soignantes, kinésithérapeutes, secrétaires - qui ont croisés ma route pendant ces 5 années au bloc opératoire, dans les différents services d'hospitalisation et de consultation. Vous aussi avez participé à ma formation et j'ai beaucoup appris à vos côtés.

## A ma famille

A mes parents, Edna et Denis, pour votre soutien depuis toujours. Pour avoir accepté mes lubies et parfois mes errances. Vous m'avez toujours poussé et encouragé dans tout ce que j'ai entrepris. Si je suis chirurgien aujourd'hui, c'est sans doute grâce à vous. Merci Mãe-mãe et merci Papa.

A Iara, ma sœur adorée, que de bons souvenirs ensemble. Je suis ravi que vous soyez à nouveau proche de moi, avec Arnault et Susu.

A toute ma famille du Brésil. Sei que lhe dou muito poucas noticias, mas vocês sabem como medir todo o amor que tenho pra vocês.

A Hélène. Je t'admire pour tes millions de qualités et tes deux défauts. C'est un bonheur de partager notre vie ensemble. Une véritable aubaine que tu m'aies pécho. NEM !

## A mes amis Nantais

Rémi BERNARDON, la superstar, qui a décidé de ne pas obéir au cycle du rythme nyctéméral. Trop de bons moments passés avec toi (love). Je sais que je suis un ami indigne mais sache que je t'aime, et pas que tard le soir avec des lasers dans les yeux.

Damien MULLER, sosie officiel d'Alain Bernard, j'aimerais bien qu'on se le fasse un jour ce fameux road-trip !

Fouzia SOUAB, aussi fou-fou que zia-zia. J'te love.

Marc TROTIGNON. Le Docteur Tro-mignon. Mon compagnon d'infortune et compagnon de cellule au mouiroir de l'Immaculée. Toujours là pour moi, peu importe la raison. Tu es un vrai ami. Je ne vous souhaite que du bonheur avec Léa.

A tous mes amis du jour et de la nuit, de France, de Brest, d'Allemagne et de Pologne (# clown laser) : Max LCDM, mon armoire à glace préférée. Marwan B., le beau-gosse (surtout la nuit). Nicolas R., Alexandre B., Paul R., Esther S., Cécile L., Laurène C., Gabrielle B.

A mes amis du collège et du lycée, Damien, Aline, Alice, Manuel, Xavier, Steve, Loïc, Aurélie, Simon, Yann, Pierre, Mathis. Chaque rare moment passé avec vous est un voyage dans le temps. J'aimerais avoir plus temps à vous consacrer.

## A mes frères de la fac

Pas besoin d'une thèse pour vous dire que j'vous aime comme des frères.

Abtine : Ton plus gros bug serait de devenir une star de la musique. Sache que si un jour tu n'as pas le moral, le Laundry Service sera toujours là pour toi.

Nader : Ah mon Nadzz, autant d'amour que d'intellect, saupoudré d'une touche de maladresse. Le mélange parfait pour devenir quelqu'un d'exceptionnel. A condition que tu ne te fasses jamais « irradié » de l'ordre des médecins.

Benjamin : Ma racaille de Shangaï. Ravi que nous n'ayons jamais eu à nous affronter au sabre dans notre jeunesse (BCR versus CLV). Tes sauts d'humeur me manquent ici à Nantes.

Nicolas G. : Petit chat. Nous avons toujours été très proches, même si je n'ai jamais accepté ton amour pour Angus et Julia. J'aime à me rappeler ton visage du matin (avec lunettes).

Matthieu : Bamby, mon frérot. Je suis fier de toi et de ta jolie petite famille. Tu pourras raconter à Marin l'histoire du chival et du hyène, ou encore quand papa a rencontré l'homme qui a inventé le remède contre le VIH.

Thomas : Mon gros Tomtom ! On est les deux seul boloss à avoir choisi d'en chier !! Quels cons ^^ . En vrai, on les \*\*\*\* ces sales \*\*\*\*\* d'anesthésistes. J'suis fier de toi, t'es un vrai.

Nicolas S. : Co-Schon. Des souvenirs émus de notre coloc, et assez fier d'avoir contribué à ton couple. J'ai bon espoir de te voir réapparaître un jour.

Guilhem : Miaouss, après tant d'années tu ne cesseras de m'impressionner. D'abord surdoué des jeux vidéo, puis chef de meute, inventeur de la Guimauve, et maintenant pro-kiter. N'oublie pas tes vieux amis quand tu seras maître du monde.

Jules : Big Fat Jewles. Le plus black de tous les blancs. Tu as choisis de te faire péter dessus au travail, et pour cela je te respecte. Je te souhaite tout le bonheur du monde avec Chachou frérot.

Mathias : Notre artiste mystique. Le monde est maintenant prêt à appréhender ton génie. On se voit au MOMA dans trois quatre ans.

# Henri 2.0 : Je te like et te follow.

Cyril : Monsieur Parfait, j'ai toujours une petite pensée pour toi quand je demande un « sachet de thé ».

Séb : Le plus invisible de tous, mais quand tu apparais c'est toujours un plaisir.

Julien : Juju, Anne Laure et toi je vous attends de pied ferme à Redon. D'ailleurs j'y suis là .. vous êtes où ???

Willy : Beaucoup trop longtemps depuis la dernière fois. Es-tu en train d'attendre d'avoir une raison pour me voir en consult, et que je puisse enfin crier « il faut sauver Willy !!! » ? N'écris pas ça dans ton journal... j'espère vraiment te revoir un jour

Xavier : Le seul mec normal dans le monde de la psychiatrie. Je pense que tu as parfaitement trouvé ta place.

# Table des matières

<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>3</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>11</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>14</b>
EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE .....	15
IMPACT DE LA MALADIE METASTATIQUE OSSEUSE SUR LA SURVIE .....	16
IMPACT DE LA MALADIE METASTATIQUE OSSEUSE SUR LA QUALITE DE VIE .....	17
IMPACT MEDICO-ECONOMIQUE DE LA MALADIE METASTATIQUE OSSEUSE .....	18
TRAITEMENT DE LA MALADIE METASTATIQUE OSSEUSE .....	19
LE SCORE DE MIRELS .....	19
UTILISATION PRATIQUE ET VALEUR DIAGNOSTIQUE DU SCORE DE MIRELS .....	21
ALTERNATIVES AU SCORE DE MIRELS .....	22
EVALUATION DE LA SURVIE GLOBALE DES PATIENTS ATTEINTS DE METASTASES OSSEUSES .....	24
LE SCORE DE KATAGIRI .....	26
AUTRES OUTILS PRONOSTIQUES DE LA SURVIE .....	28
OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE .....	29
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>30</b>
CRITERES D'INCLUSION .....	30
FACTEURS DE RISQUE FRACTURAIRE .....	30
CARACTERISTIQUES DE LA SERIE .....	31
ANALYSE STATISTIQUE .....	31
<b>RESULTATS</b> .....	<b>34</b>
COMPARAISON DES DEUX GROUPES .....	34
ANALYSE DU SCORE DE MIRELS .....	34
ANALYSE DU SCORE TOTAL .....	34
ANALYSE ET COMPARAISON INDIVIDUELLE DES CRITERES DE MIRELS ENTRE LES DEUX GROUPES .....	35
FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DU SCORE DE KATAGIRI - RISQUE FRACTURAIRE .....	39
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>42</b>
ANALYSE COMPARATIVE DE LA DISTRIBUTION DES DIFFERENTS CRITERES DU SCORE DE MIRELS ET DU SCORE TOTAL ENTRE LES DEUX POPULATIONS .....	42
CRITERE « ASPECT RADIOLOGIQUE » .....	42
CRITERE « SITE » .....	43
CRITERE « DOULEUR » .....	45
CRITERE « TAILLE DE LA LESION » .....	45
ANALYSE COMPARATIVE DE LA DISTRIBUTION DES DIFFERENTS FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET BIOLOGIQUES, DU SCORE DE SURVIE GLOBALE DE KATAGIRI ENTRE LES DEUX POPULATIONS .....	48
DIFFICULTES RENCONTREES ET PROBLEMATIQUES AUTOUR DE L'EVALUATION PRONOSTIQUE PRE-FRACTURAIRE DES PATIENTS PRESENTANT DES METASTASES OSSEUSES .....	50
REPRODUCTIBILITE DU SCORE DE MIRELS .....	50
VALIDITE DE L'ETUDE .....	52
VOIES D'AMELIORATION POUR L'EVALUATION DU RISQUE FRACTURAIRE DES METASTASES DES OS LONGS .....	54
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>58</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>59</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>66</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>69</b>

## Table des illustrations

Tableau 1. Etude cadavérique de la prévalence des métastases osseuses selon le primitif. Ces données sont tirées d'une étude cadavérique de SC. Galasko et retranscrites sous forme de tableau.....	15
Tableau 2. Validité intrinsèque et valeur diagnostique comparées du score de Mirels et de l'ACI décrit par le Dutch Bone Metastasis Study Group .....	23
Tableau 3. Données épidémiologiques des groupe considérés à risque fracturaire (LPF) et considérés non-risque à fracturaire (LF). OR : Odds Ratio ; IC 95% : Intervalle de confiance à 95% ; LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée (considérés non à risque fracturaire) ; BMI : Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> ) ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; ASA : American Society of Anesthesiology ; * : colorectal, gynécologique, vésical, hépatique, mélanome.....	33
Tableau 4. Répartition du score total de Mirels au sein des groupes à risque fracturaire (LPF) et considérés à non-risque fracturaire (LF). LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée .....	34
Tableau 5. Répartition des critères individuels du score de Mirels au sein des groupes à risque fracturaire (LPF) et considérés à non-risque fracturaire (LF). LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée ; OR : Odds Ratio ; IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%.....	35
Tableau 6. Analyse complémentaire : répartition des scores totaux selon les localisations au sein des groupes à risque fracturaire (LPF) et les lésions fracturées (LF). LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée.....	38
Tableau 7. Répartition des critères individuels et du score total de Katagiri au sein des groupes à risque fracturaire (LPF) et considérés à non-risque fracturaire (LF). LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée ; OR : Odds Ratio ; IC 95 : Intervalle de Confiance à 95% ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; CRP : C-Reactive Protein ; * : cancer pulmonaire sans thérapie ciblée, colorectal, gastrique, œsophagien, autre cancer urologique, mélanome, hépatocellulaire, cervical utérin, primitif inconnu.....	39
Tableau 8. Méta-analyse de 45 séries autour du management chirurgical des métastases osseuses. Résultats selon la localisation.....	44
Tableau 9. Comparaison de la valeur diagnostique méthode CTRA versus Score de Mirels .....	56
Figure 1. Métastases osseuses. Localisations secondaires du fémur proximal, de l'humérus distal et de la voûte crânienne. Ces trois spécimens proviennent du même patient. (Hunterian Museum, The Royal College of Surgeons of England, specimens P844, 846 et 847).....	18
Figure 2. Score de Mirels. Tableau issu de l'article princeps de H. Mirels, paru dans la revue CORR, 1989.....	20
Figure 3. Radiographies et CT-FEA d'une patiente de 54 ans atteinte d'un sarcome utérin avec localisation secondaire de la diaphyse fémorale gauche. La lésion est évaluée avec un score de Mirels à 8 (lésion à risque intermédiaire de fracture). L'analyse CT-FEA prédit une lésion à haut risque. La patiente a été dans les suites victime d'une fracture pathologique atraumatique dans les trois semaines suivant la réalisation du scanner. A) Radiographie avant fracture, B) Modélisation CT-FEA et contraintes maximales en tension à 2,5 fois le poids du corps en charge. Les couleurs représentent la force des contraintes en tension, C) Radiographie montrant la fracture secondaire.....	24
Figure 4. Images radiographiques évocatrices de lésions osseuses secondaires. Radiographies de fémur de face et de profil (A, B) et d'humérus de face et de profil (C, D). Patiente âgée de 57 ans atteinte d'une néoplasie primitive mammaire hormonosensible. Score total de Mirels évalué à 9 pour fémur et humérus, Score de Katagiri modifié égal à 3 .....	25

Figure 5. Images radiographiques post-opératoires après traitement préventif. Radiographies de fémur de face et de profil (A, B) et d'humérus de face et de profil (C, D). Enclouage percutané sans augmentation par PMMA.....	26
Figure 6. Score de Katagiri modifié.....	27
Figure 7. Diagramme de flux de l'étude.....	32
Figure 8. Analyse individuelle des critères de Mirels : répartition comparative de chaque critère entre les groupes définis LPF et LF. LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée. EVA : Echelle Visuelle Analogique ; ns : non significatif = $p > 0,05$ ; ** : $p < 0,01$ ; *** : $p < 0,001$ . (8a). Aspect radiographique de la lésion (ostéocondensante, mixte ou ostéolytique). (8b). Localisation de la métastase (membre supérieur, membre inférieur, région périrochantérique). (8c). Mesure subjective de la douleur par Echelle Visuelle Analogique. (8d). Taille de la lésion ( $< 1/3$ du diamètre osseux, entre $1/3$ et $2/3$ , $> 2/3$ ).....	37
Figure 9. Comparaison de la répartition des différents statuts OMS entre le groupe LPF et le groupe LF. OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; LPF : Lésion Pré-Fracturaire. LF : Lésion Fracturée. * : $0,05 > p > 0,01$ .....	40
Figure 10. Comparaison de répartition de la valeur de la CRP entre le groupe LPF et le groupe LF. CRP : C-Reactive Protein ; LPF : Lésion Pré-Fracturaire. LF : Lésion Fracturée. * : $0,05 > p > 0,01$ .....	41
Figure 11. Comparaison de la répartition de la valeur de l'albuminémie entre le groupe LPF et LF. LPF : Lésion Pré-Fracturaire. LF : Lésion Fracturée. * : $0,05 > p > 0,01$ .....	41
Figure 12. Montage expérimental et modélisation par méthode CT-FEA. 1 : cupule plastique pour application de la charge ; 2 : point de rotation ; 3 : mécanisme de blocage de la rotation. A : vue antérieure du modèle CT-FEA ; B : vue médiale de la portion distale du spécimen.....	55
Figure 13. Diagramme de la reconstruction CT-FEA à partir de la QCT. (a) Modélisation CT-FEA ; (b) La direction de la charge (indiquée par les flèches rouge) était définie par l'angle $\gamma$ relatif à l'axe fémoral dans le plan frontal. Un angle $\gamma = 160^\circ$ était assigné comme la configuration « en charge » ; (c) : modélisation de la fracture, apparue à partir de 2500 Newtons pour le fémur atteint, 4800 Newtons pour le fémur sain.....	57
Annexe 1. Le processus métastatique. Schématisation de la théorie du « Seed and Soil » .....	66
Annexe 2. Courbes de survie associées au score de Katagiri.....	67
Annexe 3. Tableau d'interprétation des valeurs du Kappa test par Landis et Koch.....	68
Annexe 4. Echelle d'autonomie. Performans status selon l'OMS.....	68

## Liste des abréviations

ACI : Axial Cortical Involvement

ASA : American Society of Anesthesiology

AZ : Acide Zolédronique

BMI : Body Mass Index

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CRP : C-Reactive Protein

CT-FEA : Computed Tomography – Finite Elements Analysis

CT-RA : Computed Tomography – Rigidity Analysis

DMS : Durée Moyenne de Séjour

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EO : Evènement Osseux

EQ-5D : EuroQol – 5 Dimension

EVA : Echelle Visuelle de la Douleur

FACT-G : Functional Assessment of Cancer Therapy – General

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

KPS : Karnofsky Performans Status

LF : Lésion Fracturée

LPF : Lésion Pré-Fracturaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PET : Positron Emission Tomography

PMMA : Poly Methyl Methacrylate

QCT : Quantitative Computed Tomography

QoL-ACD : Quality of Life – Anti Cancer Drugs

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

ROC : Receiver Operating Characteristics

RT : Radiothérapie

SoFCOT : Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography

SRE : Skeletal-Related Events

## INTRODUCTION

Les cancers demeurent la première cause de mortalité en France : ils sont responsables de près de 148 000 décès chaque année. Près de 355 000 personnes seraient diagnostiqués de cancer chaque année dont 200 000 hommes et 155 000 femmes. Ces chiffres ont doublé ces 30 dernières années (1). C'est en réaction à ce constat que les autorités administratives et médicales ont établi une campagne de prévention et d'information, proposant des axes exécutifs au travers du Plan Cancer, autour duquel s'articule l'intégralité de nos prises en charge oncologiques. Les avancées thérapeutiques dans le cadre du Plan Cancer ont considérablement amélioré le pronostic des patients. Le risque de décéder d'un cancer a diminué notablement grâce aux diagnostics plus précoces et aux progrès thérapeutiques : on peut affirmer qu'aujourd'hui plus d'une personne sur deux guérit après un diagnostic de cancer. Outre la guérison possible, la maladie cancéreuse diagnostiquée précocement peut à ce jour s'apparenter à une maladie chronique d'évolution lente (1). Cette évolution se traduit par l'augmentation de la survie et de la qualité de vie des patients atteints. De fait, il est primordial d'améliorer la gestion des complications de la maladie, dont l'évolution métastatique osseuse, qui représente un point d'intérêt majeur par sa fréquence et la gravité de ses conséquences.

La prise en charge des métastases osseuses est en effet un enjeu thérapeutique majeur de la maladie cancéreuse. Il s'agit d'une pathologie à la prise en charge complexe, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. De nombreux intervenants spécialisés sont nécessaires à la discussion de chaque cas dans le cadre d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Ces RCP comprennent des praticiens experts dans le domaine de l'oncologie orthopédique, et sont issues du programme d'évaluation et d'amélioration des pratiques professionnelles, développé par la Haute Autorité de Santé, elles sont soumises à des formalités strictes (2). Les RCP prennent lieu en centre agréé de prise en charge oncologique et regroupent habituellement des praticiens spécialisés (hospitaliers ou libéraux) radiologues et radiologues interventionnels, oncologues, radiothérapeutes, et chirurgiens. Chaque dossier discuté en RCP doit bénéficier d'une traçabilité, et doit être répertorié et accessible aux praticiens en charge du patient. L'encadrement de la stratégie diagnostique et thérapeutique au travers de ces réunions est primordiale, car cette pathologie est d'autant plus complexe que fréquente.

## Epidémiologie et physiopathologie

L'os est le site le plus sujet aux localisations métastatiques, en particulier des primitifs mammaires, prostatiques, pulmonaires, thyroïdiens et rénaux (3) (Figure 1). Une étude cadavérique concernant des sujets atteints de cancers du sein ou de la prostate a montré qu'une atteinte secondaire osseuse était présente dans 70% des cas (Tableau 1) (4). La physiopathologie des métastases répond à la théorie du « Seed and Soil » développée en 1889 par le chirurgien S.Paget : la métastase est issue de l'interaction entre la cellule tumorale « Seed », et le microenvironnement cellulaire et moléculaire de l'organe receveur « Soil » qui contient les différents éléments responsables de la survie et de la croissance de la cellule cancéreuse (5). Les étapes de la genèse d'une métastase osseuse à partir d'un primitif viscéral sont schématisées en annexe (annexe 1) (6).

<i>Tumeur primitive</i>	<i>Prévalence de métastases osseuses</i>
Mammaire	73%
Prostatique	68%
Thyroïdienne	42%
Pulmonaire	36%
Rénale	35%
Tractus gastro-intestinal	5%

Tableau 1. Etude cadavérique de la prévalence des métastases osseuses selon le primitif. Ces données sont tirées d'une étude cadavérique de Galasko et al. année et retranscrites sous forme de tableau (4).

L'incidence et la prévalence exactes des localisations secondaires osseuses n'ont jamais été établies. Une étude de Li et al a évalué la prévalence de la maladie, après extrapolation, à 280000 patients adultes aux USA, en 2008 (7), en soulignant que cette évaluation en sous-estime probablement fortement la prévalence exacte. Mundy et al., en 2002, avait évalué le nombre de décès concernant la population oncologique souffrant de lésions osseuses secondaires à 350000/an aux USA ; soit une projection d'environ 0,12% de

la population (8). De nombreux patients atteints de cancer sont donc exposés aux complications de la maladie.

### Impact de la maladie métastatique osseuse sur la survie

L'importance de la prise en charge de cette évolution osseuse repose sur les complications intrinsèques à cette affection. En effet, ces lésions exposent à des complications métaboliques et mécaniques : douleurs sévères résistantes aux traitements antalgiques, hypercalcémie, aplasie médullaire, compressions neurologiques et syndrome de la queue de cheval, fractures pathologiques (9). Ces complications spécifiques, bien identifiées dans la littérature scientifique, sont regroupées sous le nom de « Skeletal-Related Events (SRE) » ou « Evènements Osseux (EO) ». Parmi les EO du squelette appendiculaire, la fracture pathologique est une des complications les plus redoutable, car elle est statistiquement liée à une diminution de la survie (10). Une étude rétrospective, parue en 2012, a montré une corrélation négative entre la survenue d'une fracture pathologique (toutes localisations confondues) et la survie globale dans une cohorte de 195 patients présentant une néoplasie prostatique dont 24 ont présenté une fracture pathologique. L'analyse multivariée avait conclu à un risque relatif de décès de 7,4 ( $p = 0,007$ ), avec une diminution de la médiane de survie estimée à 41 mois en cas de fracture (11). A partir d'une série de 3049 patients atteints de métastases osseuses, Saad et al. ont montré en 2006 que le risque relatif de décès était augmenté de 32% en cas de fracture pathologique secondaire à un primitif mammaire, et de 20% en cas de primitif prostatique (12). Dans la série de Howard et al. concernant une population masculine atteinte de cancer prostatique résistant à l'hormonothérapie, les analyses statistiques multivariées ont montré une association significative entre la survenue d'un EO et la diminution de la survie globale, avec un Hazard Ratio égal à 1,67 (13). Il est acquis que la survenue d'évènements osseux est corrélée négativement à la survie des patients, mais elle influe aussi sur leur qualité de vie.

## Impact de la maladie métastatique osseuse sur la qualité de vie

Au-delà de l'effet négatif sur la survie, les EO fracturaires entraînent inéluctablement une perte d'autonomie et une dégradation de la qualité de vie. Ce constat est issu d'une seconde étude de Saad et al., qui a montré que la survenue d'un EO fracturaire affecte de façon significative les résultats du score d'autoévaluation EQ-5D (EuroQol – 5 Dimension), score d'appréciation de la qualité de vie des patients oncologiques (14). Weinfurt et al publient en 2004, une évaluation du bien-être ressenti de patients atteints de cancer prostatique : 241 sont inclus dont 76 avec fracture pathologique. L'analyse statistique dans ce sous-groupe a montré une diminution significative du FACT-G score (Functional Assessment of Cancer Therapy – General), score d'évaluation fonctionnelle global étudiant l'axe physique, social et familial, émotionnel et fonctionnel (15). Le score total du FACT-G était significativement diminué dans le groupe fracturé (16). Une autre étude publiée par Perisano et al. a montré une amélioration significative du score OMS-ECOG (17) et des résultats du questionnaire de qualité de vie (QoL-ACD (18)) après stabilisation chirurgicale d'une lésion secondaire fémorale ou tibiale menaçante, à 3 et 6 mois post opératoire, au-delà desquels 60% de la population décédait (19).



*Figure 1. Métastases osseuses. Localisations secondaires du fémur proximal, de l'humérus distal et de la voûte crânienne. Ces trois spécimens proviennent du même patient. (Hunterian Museum, The Royal College of Surgeons of England, specimens P844, 846 et 847) (20).*

## Impact médico-économique de la maladie métastatique osseuse

Outre l'importance clinique de cette pathologie, les événements osseux ont un impact médico-économique majeur. L'étude de Blank et al., en 2016, a montré un surcoût de prise en charge moyen de 21000 US Dollars (USD) des patients opérés pour ostéosynthèse d'une fracture pathologique en comparaison à une stabilisation préventive. La Durée Moyenne de Séjour hospitalier (DMS) était significativement supérieure dans la population fracturée :  $8 \pm 6$  jours pour le bras fracturé versus  $4 \pm 3$  jours pour les patients stabilisés préventivement (21,22). Aucune étude médico-économique française ou européenne concernant les événements osseux n'a été réalisée à ce jour.

## Traitement de la maladie métastatique osseuse

En vue d'éviter la survenue de ces évènements osseux, préjudiciables pour la vie et la fonction/autonomie des patients, la recherche fondamentale et la recherche clinique ont développé des outils diagnostiques et thérapeutiques. Les mesures thérapeutiques préventives, telles les inhibiteurs de l'ostéoclasie, la radiothérapie, ainsi que la radiologie interventionnelle : thermo-ablation, chimio-embolisation, cryothérapie, cimentoplastie, ont montré leur intérêt dans la prise en charge de la douleur (23–28). Cependant, en cas de lésion évoluée, ces armes thérapeutiques sont à elles seules parfois insuffisantes, et la prévention de la fracture ne peut être assurée que par un acte chirurgical de renfort mécanique (29,30). Pour illustrer ce propos, nous pouvons mentionner la série de Shimoyama et al., parue en 2017, comprenant 328 patients atteints de métastases fémorales traitées par radiothérapie sans chirurgie (RT). Cette série montrait un taux de fractures fémorales post-irradiation non négligeable de 8%, la majorité localisée en région péri-trochantérique, et survenue dans les trois mois post-irradiation (29). La survenue d'une fracture représente un échec dans l'indication du traitement médical, raison pour laquelle il est nécessaire d'établir une ligne de conduite fiable afin d'orienter et d'adapter au mieux le traitement médical ou chirurgical.

## Le score de Mirels

La palette de l'arsenal thérapeutique préventif et leur iatrogénicité potentielle (complications péri et post opératoires, allongement des durées moyennes de séjour, nécessité d'arrêt des chimiothérapies et des thérapies ciblées...) nous font poser la question de la pertinence des critères décisionnels diagnostiques utilisés en vue de prédire le risque fracturaire. Il est important d'évaluer le plus finement possible chaque situation pour optimiser les traitements à disposition, et proposer la solution adéquate. C'est dans cette optique que Mirels a développé, en 1989, un score pronostique composite basé sur quatre critères clinique et radiographiques (31) : site anatomique, douleur, aspect radiologique, taille de la lésion relative au diamètre osseux. Chaque item est subdivisé en trois critères, cotés entre 1 et 3, aboutissant à un score total de 4 à 12 (Figure 2).

<i>Variable</i>	<i>Score</i>		
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Localisation	Membre supérieur	Membre inférieur	Péri-trochantérienne
Douleur	Faible	Modérée	Aggravée par la fonction
Aspect radiographique	Condensant	Mixte	Lytique
Taille	<1/3	1/3 – 2/3	>2/3

Figure 2. Score de Mirels. Tableau issu de l'article princeps de H. Mirels, paru dans la revue CORR, 1989 (32)

L'analyse en courbe ROC a montré que le test atteignait son maximum de sensibilité et de spécificité lorsque le score était égal ou supérieur à 9, correspondant à un risque fracturaire de 33% avec 0% de Faux Positifs. Mirels a donc proposé un cut-off à 9/12, à partir duquel un geste chirurgical préventif de stabilisation est nécessaire (31,32).

Cet outil, considéré depuis comme le Gold Standard de l'évaluation du risque fracturaire des métastases osseuses des os longs, est de loin le plus utilisé, mais il présente certaines limites. Mirels le soulignait lui-même dans l'article princeps : un score de 8 sur 12 représente une zone d'ombre pour laquelle on observe seulement 15% de risque fracturaire et 6% de faux positifs, offrant une spécificité de 35%. La valeur prédictive globale de ce score a été débattue dans la littérature et l'analyse univariée de chacun des facteurs qui le composent aurait montré une association faible avec le risque fracturaire (33,34). De ce fait, le manque de spécificité du score induirait statistiquement des traitements par excès.

### *Rappel : le test diagnostique*

*Pour mieux cerner la problématique de ce test, il est important d'exposer ici, en aparté, comment interpréter l'analyse de la validité et de la fiabilité d'un test diagnostique ou pronostique. Un test diagnostique est caractérisé par sa validité intrinsèque, représentée par des valeurs de sensibilité, de spécificité, et de valeur prédictive positive ou négative :*

- *La sensibilité d'un test est la probabilité que ce test soit positif dans une population de sujets atteints par la maladie. Elle caractérise la valeur d'un test de dépistage : à sensibilité maximale le test sera positif pour tous les sujets atteints, et la négativité du test permettra par extension, d'exclure définitivement la maladie.*
- *La spécificité d'un test est la probabilité que ce test soit négatif dans une population de sujets indemnes de la maladie. Elle caractérise la valeur d'un test de confirmation diagnostique : à spécificité maximale le test sera négatif pour tous les sujets indemnes de la maladie, et la positivité du test permettra par extension, d'affirmer définitivement que le patient est malade.*
- *La valeur prédictive positive correspond à la probabilité de la présence de la maladie dans la population de sujets pour qui le test est positif. La valeur prédictive négative correspond à la probabilité de l'absence de la maladie dans la population de sujets pour qui le test est négatif. Ces deux valeurs sont corrélées à la prévalence de la maladie. Pour être discriminant, le delta entre la valeur prédictive et la prévalence doit être élevé.*

## Utilisation pratique et valeur diagnostique du score de Mirels

Sensibilité et spécificité sont des valeurs interdépendantes. Toute influence donnée sur l'une interagit sur l'autre (35). L'enjeu est donc de considérer quel est notre objectif quand il s'agit de rendre un test diagnostique ou pronostique performant. En mettant en application ceci au score de Mirels, les questions sont les suivantes :

- Faut-il utiliser le score comme un test de dépistage : favoriser la sensibilité pour ne pas rater de diagnostic, au prix d'opérer des patients qui ne fractureront pas (traitement par excès) ?
- Faut-il utiliser le score comme un test de confirmation diagnostique : favoriser la spécificité du test, pour n'opérer que les patients qui fractureront, au détriment de ceux qui ne seront pas considérés à risque par le test, et qui présenteront une fracture par la suite (traitement insuffisant) ?
- Faut-il combiner un test de confirmation diagnostique à notre test de dépistage ?

Van Der Linden et al. et Damron et al. ont conclu, dans leurs études respectives parues en 2003, à une spécificité du score de 13% et une valeur prédictive positive de 14% pour les lésions considérées à haut risque par le score de Mirels (supérieur ou égal à 9) (36,37). Dans l'étude prospective et rétrospective de Van Der Linden, l'analyse statistique montrait que 84/110 (76%) lésions fémorales considérées à haut risque (Mirels  $\geq$  9), traitées par radiothérapie seule, n'ont pas fracturé sur un suivi médian de 21 mois. Ces articles soulignent donc que le manque de spécificité du score est responsable d'un traitement chirurgical préventif par excès dans 76% des cas.

La série rétrospective de Shimoyama et al. (29), parue en 2017, analysant 328 patients avec métastases fémorales traitées par radiothérapie, a montré que 8% des patients fracturaient lors du suivi. Le score de Mirels, réalisé rétrospectivement identifiait 54% (n = 228/419) de lésions à haut risque fracturaire (score  $\geq$  9), le pourcentage de fractures pour cette catégorie n'étant finalement que de seulement 12% (n = 27/228).

Ces constatations ont depuis suscité le développement d'autres méthodes d'évaluation pronostique du risque fracturaire.

## Alternatives au score de Mirels

Malgré les critiques, ce score reste le plus utilisé. Aucun nouveau score clinico-radiologique n'a depuis été développé en vue de prédire la survenue d'une fracture. Le *Dutch Bone Metastasis Study Group* a toutefois proposé, dans une étude dirigée par Van der Linden et parue en 2003, l'utilisation d'un critère radiographique objectif unique pour évaluer le risque fracturaire. L'équipe a montré qu'un envahissement cortical supérieur à 30 mm dans le plan axial (Axial Cortical Involvement, ACI  $>$  30), détecté sur une radiographie de face et de profil ou une imagerie tomodensitométrie, était plus spécifique du risque fracturaire que le score de Mirels. Les données comparatives de la validité intrinsèque et la valeur pronostique de ces deux scores ont été renseignées sous forme de tableau (Tableau 2) (30).

<i>Classification du risque fracturaire</i>	<i>Sensibilité</i>	<i>Spécificité</i>	<i>Valeur Prédicative Positive</i>
Score de Mirels > 9	100%	13%	14%
Axial Cortical Involvement (ACI) > 30 mm	86%	58%	28%

*Tableau 2. Validité intrinsèque et valeur diagnostique comparées du score de Mirels et de l'ACI décrit par le Dutch Bone Metastasis Study Group (30).*

Ce système de classification du risque fracturaire a supplanté le score de Mirels aux Pays Bas, et y est recommandé pour toute prise en charge de localisations secondaires des os longs (38). Il représente une possible amélioration dans l'établissement de l'indication chirurgicale, mais il ne présente pas moins d'écueils. En effet, ce système permet de réduire le taux d'interventions chirurgicales par excès de 87% à 42%, mais en contrepartie, 14% des patients considérés à bas risque et, par extension, non stabilisés, fractureraient (Sensibilité = 86%). Il est possible que cela puisse expliquer la faible popularité de ce système de gradation du risque fracturaire en France.

L'utilisation de technologies plus avancées représente une voie d'amélioration à l'avenir prometteur.

L'ingénierie et les avancées technologiques américaines dans le domaine de l'aéronautique et l'aérospatiale ont permis le développement de nombreux outils. En particulier en s'appuyant sur les dimensions et les analyses mécaniques en tomodensitométrie de l'ostéolyse métastatique, comme l'analyse scanographique par la méthode des éléments finis (CT-FEA : Computed Tomography – Finite Elements Analysis) pour la modélisation des contraintes appliquées à l'os concerné (Figure 3), ou encore l'analyse de rigidité basée sur la tomodensitométrie (CTRA : Computed Tomography – Rigidity Analysis). Ces examens en cours de développement montrent des résultats nettement supérieurs en terme de sensibilité et de spécificité mais restent difficiles d'accès, ce qui les rend, à l'heure actuelle, impossibles à mettre en œuvre en pratique courante (39–41).

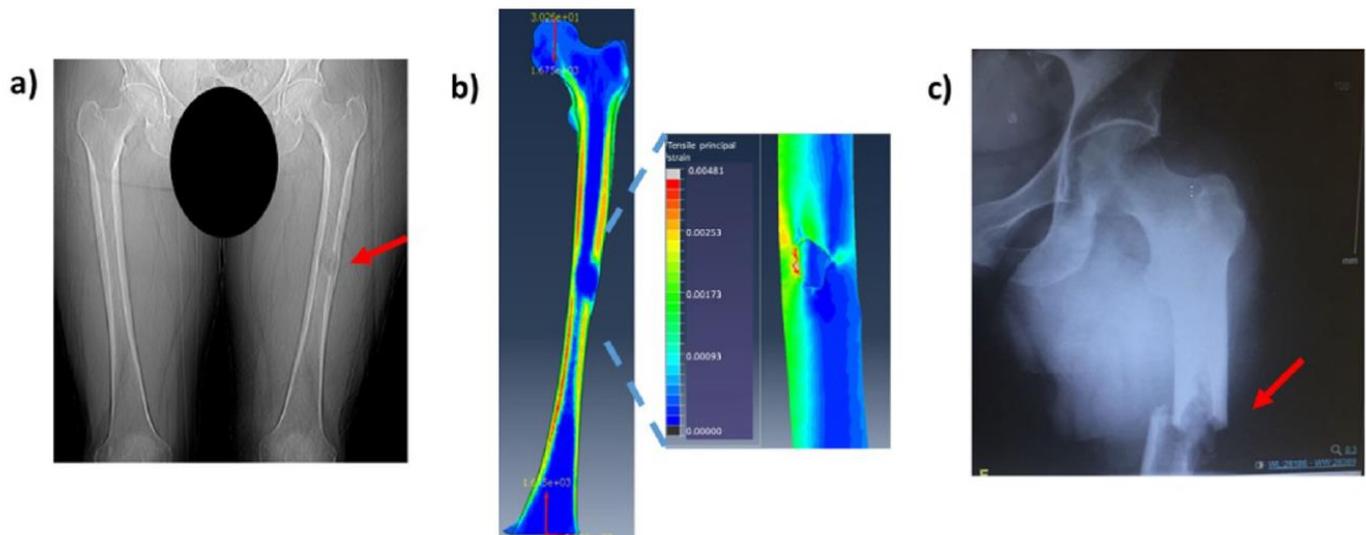


Figure 3. Radiographies et CT-FEA d'une patiente de 54 ans atteinte d'un sarcome utérin avec localisation secondaire de la diaphyse fémorale gauche. La lésion est évaluée avec un score de Mirels à 8 (lésion à risque intermédiaire de fracture). L'analyse CT-FEA prédit une lésion à haut risque. La patiente a été dans les suites victime d'une fracture pathologique atraumatique dans les trois semaines suivant la réalisation du scanner.

A) Radiographie avant fracture, B) Modélisation CT-FEA et contraintes maximales en tension à 2,5 fois le poids du corps en charge. Les couleurs représentent la force des contraintes en tension, C) Radiographie montrant la fracture secondaire (41).

## Evaluation de la survie globale des patients atteints de métastases osseuses

L'évolution des outils diagnostiques et thérapeutiques a modifié l'espérance de vie de la population oncologique. L'augmentation du nombre d'EO est vraisemblablement en lien direct avec les progrès réalisés en matière de prise en charge de cette population. Certains primitifs autrefois rapidement létaux, sont maintenant classés comme néoplasies « d'évolution lente ». Le programme de dépistage organisé développé dans le Plan Cancer 2014-2019 (1) a permis la réalisation de tests de dépistage précoce de façon systématisée. Le test Hemocult pour le cancer colorectal, le frottis cervico-utérin et la mammographie sont inscrits dans ce cadre, et permettent chaque année un diagnostic et une prise en charge précoce de ces pathologies.

Les traitements chirurgicaux de stabilisation prophylactique ont aussi évolué depuis la parution du score de Mirels, et ceux-ci peuvent être réalisés en ambulatoire ou lors de courtes hospitalisations, notamment lorsqu'il s'agit d'un enclouage centromédullaire percutané (Figures 4 et 5). Les arthroplasties cimentées des métastases osseuses, dans le cadre du

traitement curatif ou palliatif, sont aussi mieux encadrées à ce jour et permettent de rapidement récupérer une meilleure autonomie (42,43). Les indications de ces différentes techniques chirurgicales ne répondent pas qu'au seul critère de localisation. Les chirurgies prothétiques sont plus lourdes mais exposent à moins de faillite du matériel (44). Dans le cadre du traitement chirurgical, il est important de considérer l'espérance de vie du malade, pour éviter une reprise qui lui serait préjudiciable ou un traitement trop lourd et inadapté (45). Il devient alors évident d'adapter au mieux le traitement proposé en considérant l'intégralité du patient, en termes de risque, mais aussi de survie globale.



*Figure 4. Images radiographiques évocatrices de lésions osseuses secondaires. Radiographies de fémur de face et de profil (A, B) et d'humérus de face et de profil (C, D). Patiente âgée de 57 ans atteinte d'une néoplasie primitive mammaire hormonosensible. Score total de Mirels évalué à 9 pour fémur et humérus, Score de Katagiri modifié égal à 3.*



*Figure 5. Images radiographiques post-opératoires après traitement préventif. Radiographies de fémur de face et de profil (A, B) et d'humérus de face et de profil (C, D). Enclouage percutané sans augmentation par PMMA.*

## Le score de Katagiri

Katagiri et al. ont analysé, au cours de deux études prospectives parues en 2005 et 2014, la survie globale d'un large échantillon d'une population oncologique présentant des métastases osseuses, respectivement de 350 et 808 patients, sur une médiane de suivi de 7 ans. Ces deux études ont conduit à l'élaboration d'un score pronostique composite de survie comprenant comme critères : le score OMS – ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), le type de cancer primitif, la présence de métastase viscérale ou cérébrale, un antécédent de chimiothérapie, la présence de métastases osseuses multiples, des anomalies biologiques spécifiques (Figure 6).

Prognostic factor		Regression coefficient	Score
<b>Primary site</b>			
Slow growth	Hormone-dependent breast and prostate cancer, thyroid cancer, multiple myeloma, and malignant lymphoma		0
Moderate growth	Lung cancer treated with molecularly targeted drugs, hormone-independent breast and prostate cancer, renal cell carcinoma, endometrial and ovarian cancer, sarcoma, and others	0.99	2
Rapid growth	Lung cancer without molecularly targeted drugs, colorectal cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, head and neck cancer, esophageal cancer, other urological cancers, melanoma, hepatocellular carcinoma, gall bladder cancer, cervical cancer, and cancers of unknown origin	1.70	3
<b>Visceral metastasis</b>	Nodular visceral or cerebral metastasis	0.65	1
	Disseminated metastasis <sup>1</sup>	1.11	2
<b>Laboratory data</b>	Abnormal <sup>2</sup>	0.64	1
	Critical <sup>3</sup>	1.04	2
<b>ECOG PS</b>	3 or 4	0.73	1
<b>Previous chemotherapy</b>		0.32	1
<b>Multiple skeletal metastases</b>		0.43	1
<b>Total</b>			10

<sup>1</sup>Disseminated metastasis: Pleural, peritoneal, or leptomeningeal dissemination.

<sup>2</sup>Abnormal: CRP  $\geq$  0.4 mg/dL, LDH  $\geq$  250 IU/L, or serum albumin  $<$ 3.7 g/dL.

<sup>3</sup>Critical: platelet  $<$ 100,000/ $\mu$ L, serum calcium  $\geq$ 10.3 mg/dL, or total bilirubin  $\geq$ 1.4.

Figure 6. Score de Katagiri modifié, tableau issu de l'article original publié en 2014 (46).

L'ensemble de ces critères, issus d'une analyse multivariée, se sont révélés être significativement corrélés à la survie. A partir de ces constatations, Katagiri a développé un score de survie globale côté de 0 à 10. Chaque score total correspond à une estimation de la survie, conduisant à un abaque dans lequel on retrouve, par exemple, 91% de survie à 1 an pour un score de Katagiri  $<$  3 et 6% de survie à 1 an pour un score supérieur à 6 (annexe 2) (46,47).

Comme mentionné précédemment, les évolutions diagnostiques et thérapeutiques en oncologie ont permis d'améliorer la survie des patients. Les études successives de Katagiri et al. illustrent ce propos : le premier article, paru en 2005, classait les différentes tumeurs primitives en termes de rapidité évolutive (primitifs de croissance rapide, modérée ou lente) sans considérer le sous-type histologique ou la sensibilité au traitement ; le second, paru en 2014, propose une nouvelle classification adaptée aux progrès de la prise en charge oncologique. Les primitifs sont maintenant classés aussi en fonction de leur réponse aux traitements : les néoplasies mammaires sensibles à l'hormonothérapie (comme le Tamoxifène) sont de croissance faible (score 0/3) alors que les hormono-résistantes sont de croissance modérée (score 2/3). Il en est de même pour les thérapies ciblées, comme l'anticorps humanisé anti-PDL1 (Atezolizumab, ou encore le Nivolumab) qui est utilisé entre

autres pour le traitement des carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules ou le mélanome avancé (48,49). Les néoplasies pulmonaires sensibles à ces thérapies ciblées sont maintenant classées en croissance modérée (score 2/3), alors que celles-ci restent à croissance élevée (score 3/3) en l'absence de thérapie ciblée.

## Autres outils pronostiques de survie

D'autres scores pronostiques d'évaluation de la survie globale ont été développés avant et depuis la parution du score de Katagiri. Nous pouvons citer pour exemple le score de Bauer (50), le score SSG (51,52), le modèle PathFX (53) paru dans le journal PLoS ONE en 2011, l'OPTModel (54) publié en 2018 dans le journal JBJS, ou encore plus récemment, un score prédictif de survie après fracture pathologique développé par une équipe Australienne (Salim et al.) (55). Le PathFX et l'OPTModel sont deux modèles d'évaluation de la survie de patients métastatiques après prise en charge chirurgicale.

Un article d'avril 2019 publié dans le Journal of Bone Oncology, a d'ailleurs proposé une comparaison des différents modèles pronostiques de survie des patients atteints de maladie métastatique osseuse par une analyse rétrospective comparative sur une cohorte de 114 patients opérés d'une fracture pathologique. Les résultats montraient une supériorité de OPTModel pour l'évaluation de la survie à 12 et 24 mois post-opératoire, ainsi qu'une supériorité du modèle PathFX pour l'évaluation à 3 et 6 mois post-opératoire (56). Le PathFX est un réseau Bayésien : il s'agit d'un modèle graphique dont les variables (pour cet exemple : sexe, âge, taux d'hémoglobine, présence de métastases osseuses ou viscérales, etc.) sont reliées entre elles par des relations de cause à effet probabilisées, et non déterministes. La version 3.0 est utilisable en ligne sur internet. L'OPTModel est un outil pronostique développé par l'équipe néerlandaise de Van Der Linden. Il est d'évaluation plus simple en pratique courante car il comprend comme variables d'intérêt : le type de cancer primitif, le Karnofsky Performans Status (KPS), et la présence de métastases viscérales/cérébrales.

Le score de Katagiri a cependant prouvé sa valeur par sa méthodologie forte (étude prospective multicentrique de fort effectif de population avec suivi à long terme), son histoire (développement du score sur une période totale de 14 ans), son adaptation à l'évolution et au développement des nouvelles thérapeutiques des tumeurs primitives (hormonothérapie, thérapies ciblées) et sa validité externe (score le plus usité dans la littérature). Pour ces raisons

le Symposium de la SoFCOT 2017 sur les métastases des os longs avait considéré nécessaire le recueil de ces données.

## Objectifs de notre étude

Comme le suggère la revue de la littérature publiée par Benca et al. en 2016, nous ne disposons actuellement d'aucune ligne de conduite formelle et protocolisée quant à la prise en charge pré-fracturaire de ces patients (34,57). La revue de la littérature à ce sujet nous a montré que le score de Mirels montre une certaine faiblesse dans l'établissement du pronostic fracturaire des patients métastatiques osseux. Notre hypothèse était que la distribution de la pondération des différents critères du score de Mirels n'était pas équilibrée selon leur pertinence. De plus, nous souhaitons évaluer si des critères cliniques et biologiques de survie globale pouvaient être en lien avec le risque fracturaire. D'autant qu'il est maintenant acquis que les événements osseux, et particulièrement la survenue d'une fracture, ont un impact majeur sur la survie globale des patients métastatiques (58–61).

L'objectif principal de ce travail était de comparer la distribution des différents composants du score de Mirels, au sein d'une population de patients atteints de métastases osseuses entre deux groupes distincts : une cohorte considérée à risque fracturaire élevé opérée préventivement et une cohorte de patients opérés pour une fracture pathologique (et ayant échappé à une prise en charge préventive).

Les objectifs secondaires étaient d'étudier les critères cliniques et biologiques recensés dans le score de survie globale de Katagiri (46,47) afin de rechercher un lien statistique avec le risque fracturaire. Nous avons par ailleurs essayé d'identifier les difficultés rencontrées autour de l'évaluation pronostique pré-fracturaire de ces patients.

## PATIENTS ET METHODES

### Critères d'inclusion

Cette étude repose sur le recueil rétrospectif, dans onze centres hospitaliers universitaires, des patients métastatiques osseux connus, présentant ou non une fracture pathologique, pour lesquels une intervention de chirurgie prophylactique ou carcinologique a été effectuée entre décembre 2015 et décembre 2016. Les patients opérés de façon préventive ont été considérés à risque de fracture, justifiant à priori l'indication chirurgicale. Ces patients ont été inclus dans le bras « Lésion Pré-Fracturaire » (LPF) ; les patients opérés au stade de fracture, n'avaient à priori pas été préalablement considérés à risque, ces patients ont été inclus dans le bras « Lésion Fracturée » (LF).

Les patients présentant des localisations métastatiques vertébrales sans atteinte des membres et ceux traités par un geste de radiologie interventionnelle ont constitué des critères de non-inclusion. Les patients présentant une localisation axiale type atteinte scapulaire ou acétabulaire, ainsi que les patients dont la métastase était révélatrice de la maladie ont été exclus.

Les données cliniques, biologiques et radiographiques retenues ont été renseignées de façon rétrospective et prospective sur un serveur informatique dédié au recueil de données (Société Calimed ©).

Un suivi clinique et paraclinique a été organisé par l'intermédiaire d'une consultation programmée à 6 mois et à un an ou par un entretien téléphonique auprès du médecin référent lorsque les patients ne s'étaient pas présentés à leur consultation de contrôle.

### Facteurs de risque fracturaire

Les critères du score de Mirels, - nature de la lésion (ostéocondensante, mixte ou ostéolytique) - localisation métastatique (membre supérieur, membre inférieur - région péri-trochantérienne) - douleur mesurée par EVA (<3, EVA entre 3 et 6, EVA >6) - taille de la lésion (<1/3, 2/3 ou > 2/3 du diamètre osseux) ont été colligés.

Les données cliniques et biologiques recensées étaient les différents items du score de Katagiri : type du cancer primitif, présence de métastases viscérales, données biologiques (CRP < ou > 10 mg/L, Albumine < ou > 35 g/L, Calcémie corrigée < ou > 2,60

mmol/L), statut clinique (OMS 1-2 ou OMS 3-4), chimiothérapie première et présence de métastases osseuses multiples.

Les données épidémiologiques retenues : sexe, âge, BMI, score ASA, présence d'un diabète.

## Caractéristiques de la série

Au total, 245 patients présentant des lésions métastatiques des os longs traitées chirurgicalement ont été inclus dans cette étude. Selon les définitions retenues, le groupe considéré à risque fracturaire (LPF) a rassemblé 119 patients et le groupe considéré non à risque et opéré au stade fracturaire (LF), 126 patients (Figure 7). Les données épidémiologiques, les localisations anatomiques et les tumeurs primitives de ces deux cohortes sont rassemblées dans le tableau 3.

## Analyse statistique

Les variables qualitatives et ordinales de nos populations ont été comparées à l'aide d'un test du  $\text{Khi}^2$ , ainsi que du Test Exact de Fischer. Les variables quantitatives ont été analysées par un test non-paramétrique de Wilcoxon Mann-Whitney. La répartition des différentes variables d'intérêt du score de Mirels, de Katagiri et des données cliniques et biologiques, entre les groupes LPF et LF ont été étudiées par un test du  $\text{Khi}^2$  ainsi que du Test Exact de Fisher. Le risque alpha de ces tests a été fixé à 5%, avec un niveau de significativité de  $p < 0,05$ . La collection des données a été réalisée sur le logiciel Microsoft Excel, et l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics V25.

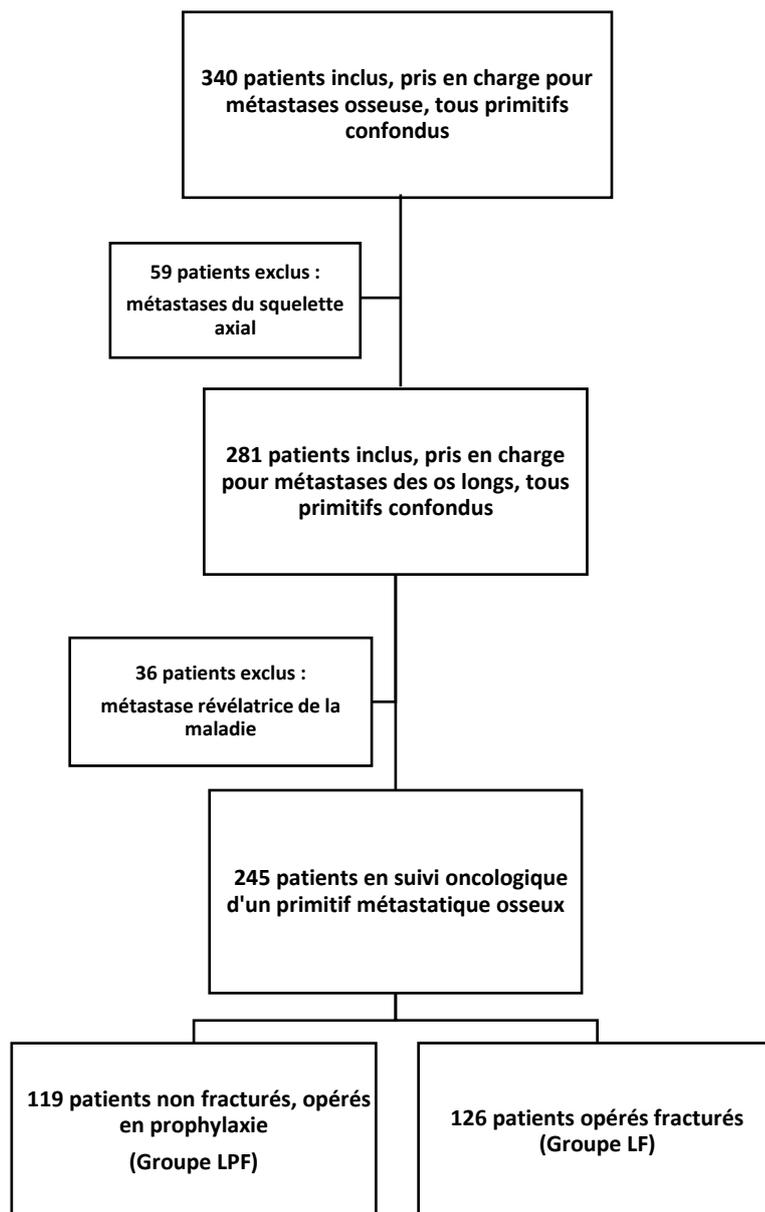


Figure 7. Diagramme de flux de l'étude. LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée

Les données épidémiologiques de ces deux cohortes sont rassemblées dans le tableau 3.

	<i>Cohorte</i> (n = 245)	<i>Groupe LPF</i> (n = 119)	<i>Groupe LF</i> (n = 126)	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P value</i>
<i>Caractéristiques</i>						
Age (ans)	68,53 (±12,74)	66,75 (±10,12)	70,21 (±13,71)			<b>0,034</b>
Hommes	112 (45,7%)	59 (52,7%)	53 (47,3%)	1,35	[0,79 ; 2,31]	0,24
Femmes	133 (55,6%)	60 (45,1%)	73 (54,9%)			
<i>Comorbidités</i>						
BMI	25,14 (±2,71)	25,25 (±5,74)	25,02 (±5,65)			0,85
Diabète	29 (11,8%)	14 (11,8%)	15 (11,9%)	0,84	[0,36 ; 1,94]	0,7
<i>Scores</i>						
ASA	2,45 (±0,76)	2,29 (±0,67)	2,59 (±0,80)			<b>0,003</b>
Katagiri total	4,03 (±1,99)	3,90 (±1,94)	4,17 (±2,09)			0,32
Mirels total	9,64 (±1,28)	9,50 (±1,25)	9,78 (±1,30)			<b>0,045</b>
<i>Type de cancer primitif</i>						
Sein	73 (29,7%)	41 (34,4%)	32 (25,4%)	1,54	[0,91 ; 2,62]	0,1
Poumon	54 (22,0%)	35 (29,4%)	19 (15,1%)	2,34	[1,29 ; 4,35]	<b>0,004</b>
Rein	40 (16,3%)	18 (15,1%)	22 (17,5%)	0,90	[0,47 ; 1,72]	0,76
Prostate	18 (7,3%)	6 (5,1%)	12 (9,5%)	0,50	[0,17 ; 1,32]	0,13
Thyroïde	7 (2,8%)	4 (3,4%)	3 (2,4%)	1,22	[0,20 ; 8,48]	1
Autres*	53 (21,6%)	15 (12,6%)	38 (30,1%)			

Tableau 3. Données épidémiologiques des groupe considérés à risque fracturaire (LPF) et considérés non-risque à fracturaire (LF). OR : Odds Ratio ; IC 95% : Intervalle de confiance à 95% ; LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée (considérés non à risque fracturaire) ; BMI : Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>) ; ASA : American Society of Anesthesiology ; \* cancer : colorectal, gynécologique, vésical, hépatique, mélanome.

## RESULTATS

### Comparaison des deux groupes

Les deux groupes étaient comparables sur les items sexe, BMI, présence de diabète, score total de Katagiri. Les groupes LPF et LF étaient significativement différents, respectivement : sur l'âge, (66,75 ans ( $\pm 10,12$ ) contre 70,21 ans ( $\pm 13,71$ ) ;  $p = 0,034$ ), le statut ASA (2,29 ( $\pm 0,67$ ) contre 2,59 ( $\pm 0,80$ ) ;  $p = 0,003$ ), le score de Mirels total (9,50 ( $\pm 1,25$ ) contre 9,78 ( $\pm 1,30$ ) ;  $p = 0,045$ ), le primitif pulmonaire (35 patients (29,4%) contre 19 (15,1%) ;  $p = 0,004$ ) (Tableau 3).

### Analyse du score de Mirels

#### Analyse du score total

Le score de Mirels moyen était de 9,50 ( $\pm 1,25$ ) dans le groupe LPF et 9,78 ( $\pm 1,30$ ) dans le groupe LF avec  $p = 0,045$  (Tableau 3).

La répartition des différents scores totaux au sein des deux bras a été représentée sous forme de tableau (Tableau 4). Nous ne retrouvons pas de différence significative à l'exception du Mirels à 9 sur 12, qui était d'avantage représenté dans le groupe LPF (41 (34,5%)) par rapport au groupe LF (26 (20,6%)), ( $p = 0,02$ ).

43% (106/245) de notre cohorte a été prise en charge pour une lésion fracturée, avec 84% (106/126) des patients dont le score de Mirels est  $> 8$ .

<i>Score total de Mirels</i>	<i>Groupe LPF (n = 119)</i>	<i>Groupe LF (n = 126)</i>	<i>P value</i>
12	5 (4,2%)	8 (6,3%)	0,58
11	18 (15,1%)	30 (23,8%)	0,11
10	36 (30,2%)	42 (33,3%)	0,68
9	41 (34,5%)	26 (20,6%)	<b>0,02</b>
8	14 (11,8%)	15 (11,9%)	1
$\leq 7$	5 (4,2%)	5 (4,0%)	1

Tableau 4. Répartition du score total de Mirels au sein des groupes à risque fracturaire (LPF) et considérés à non-risque fracturaire (LF). LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée.

## Analyse et comparaison individuelle des critères de Mirels entre les deux groupes

	<i>Cohorte</i> (n = 245)	<i>Groupe LPF</i> (n = 119)	<i>Groupe LF</i> (n = 126)	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P value</i>
Score Mirels Global	9,64 (±1,28)	9,50 (±1,25)	9,78 (±1,30)			<b>0,045</b>
<i>Aspect selon Mirels</i>						
Condensante	11 (4,5%)	6 (5,0%)	5 (4,0%)	1,28	[0,32 ; 5,47]	0,76
Mixte	22 (9,0%)	9 (7,6%)	13 (10,3%)	0,71	[0,25 ; 1,89]	0,51
Lytique	212 (86,5%)	104 (87,4%)	108 (85,7%)	1,15	[0,52 ; 2,60]	0,71
<i>Localisations selon Mirels</i>						
Membre supérieur	66 (26,9%)	24 (20,2%)	42 (33,3%)	0,50	[0,26 ; 0,93]	<b>0,021</b>
Membre inférieur	113 (46,1%)	59 (49,6%)	54 (42,9%)	0,31	[0,77 ; 2,24]	0,31
Petrochantérien	66 (26,9%)	36 (30,2%)	30 (23,8%)	1,39	[0,76 ; 2,55]	0,31
<i>Douleur selon Mirels</i>						
Minime	32 (13,1%)	19 (15,9%)	13 (10,3%)	1,65	[0,72 ; 3,83]	0,25
Modérée	86 (35,1%)	51 (42,9%)	35 (27,8%)	1,90	[1,11 ; 3,44]	<b>0,01</b>
Sévère	127 (51,8%)	49 (41,2%)	78 (61,9%)	0,43	[0,25 ; 0,74]	<b>0,001</b>
<i>Taille selon Mirels</i>						
1/3	24 (9,8%)	16 (13,4%)	8 (6,3%)	2,28	[0,88 ; 6,43]	0,08
1/3 – 2/3	90 (36,7%)	48 (40,3%)	42 (33,3%)	1,35	[0,77 ; 2,35]	0,28
>2/3	131 (53,5%)	55 (46,2%)	76 (60,3%)	0,57	[0,33 ; 0,96]	<b>0,029</b>

Tableau 5. Répartition des critères individuels du score de Mirels au sein des groupes à risque fracturaire (LPF) et les lésions fracturées (LF). LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée ; OR : Odds Ratio ; IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

La nature de la lésion, ostéo-condensante, mixte ou lytique, était répartie de façon équivalente entre les deux groupes (Figure 8a).

La localisation métastatique au membre supérieur était plus représentée dans la population de patients fracturés 42 (33,3%) contre 24 (20,2%) avec  $p = 0,021$  (Figure 8b).

Le critère douleur était significativement différent entre les groupes : une douleur d'intensité élevée (EVA > 6) était présente chez 49 patients (41,2%) du groupe LPF contre 78 patients (61,9%) du groupe LF ( $p = 0,001$ ). Dans le groupe LPF, 51 (42,9%) avaient une EVA entre 3 et 6 contre 35 (27,8 %) dans le groupe LF ( $p = 0,01$ ) (Figure 8c).

Le critère dimensionnel du foyer métastatique ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes à l'exception d'une lésion de taille supérieure à 2/3 avec 55 patients dans le groupe LPF (46,2%) contre 76 patients (60,3%) dans le groupe LF,  $p = 0,029$  (Figure 8d) (Tableau 5).

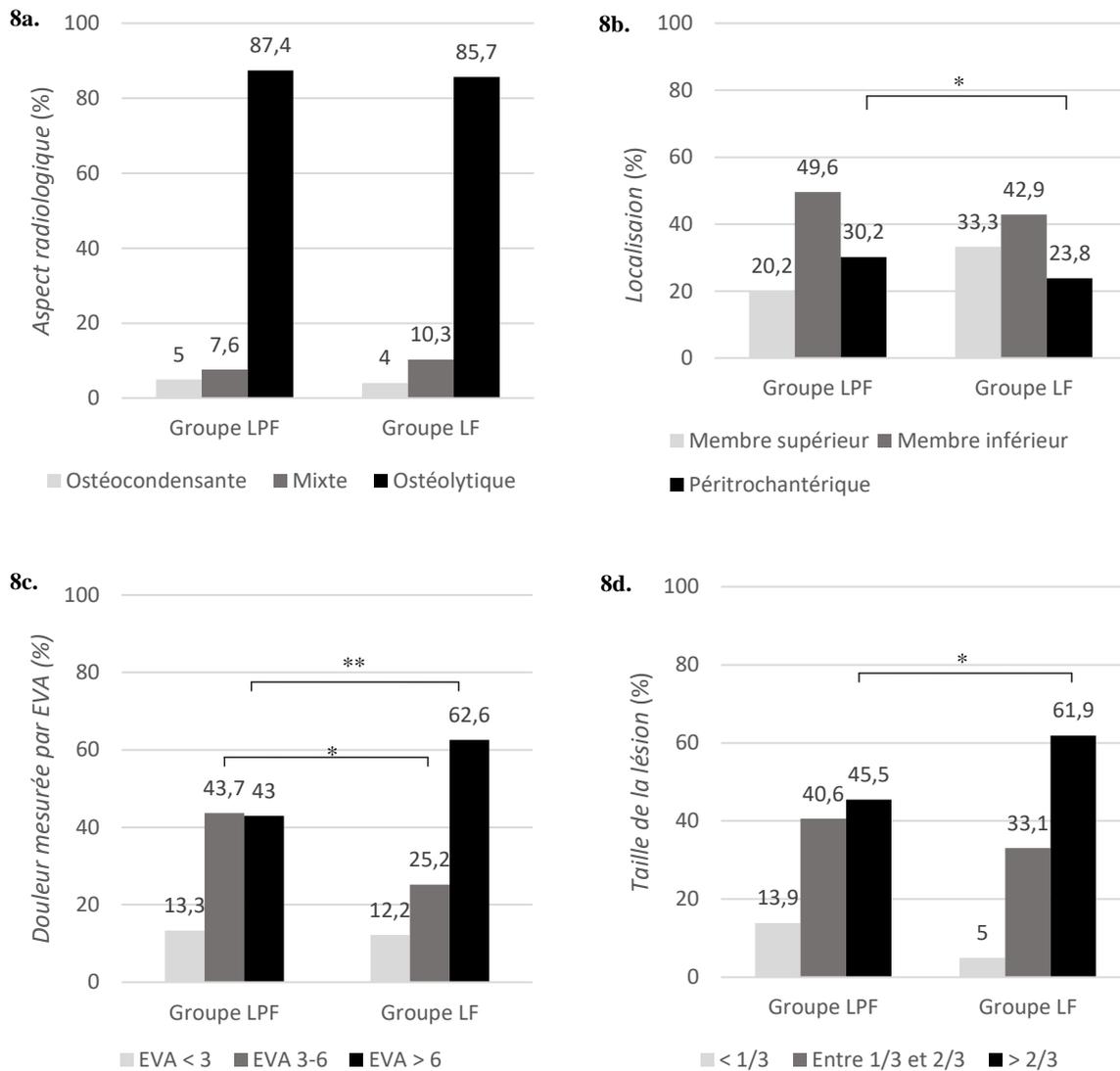


Figure 8. Analyse individuelle des critères de Mirels : répartition comparative de chaque critère entre les groupes définis LPF et LF. LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée. EVA : Echelle Visuelle Analogique ; \* :  $0,01 < p < 0,05$  ; \*\* :  $p < 0,01$  ; \*\*\* :  $p < 0,001$ .

(8a). Aspect radiographique de la lésion (ostéocondensante, mixte ou ostéolytique). (8b). Localisation de la métastase (membre supérieur, membre inférieur, région périrochantérique). (8c). Mesure subjective de la douleur par Echelle Visuelle Analogique. (8d). Taille de la lésion (< 1/3 du diamètre osseux, entre 1/3 et 2/3, > 2/3).

Une analyse complémentaire a été réalisée afin d'identifier une différence dans la distribution des scores de Mirels totaux entre les deux groupes. Le Mirels total était statistiquement plus élevé pour la localisation au membre inférieur pour le groupe LF ( $9,96 \pm 1,12$ ) contre LPF ( $9,37 \pm 1,09$ )  $p > 0,001$  (Tableau 6).

	<i>Cohorte</i> (n = 245)	<i>Groupe LPF</i> (n = 119)	<i>Groupe LF</i> (n = 126)	<i>P value</i>
<i>Score Mirels global selon les localisations</i>				
Membre supérieur (n=66)	8,89 ± 1,09	8,75 ± 1,04	8,97±1,11	0,47
Membre inférieur (n=113)	9,65 ± 1,11	9,37 ± 1,09	9,96± 1,12	<b>&gt; 0,001</b>
Petrochantérien (n=66)	10,38 ± 1,17	10,32 ± 1,14	10,57 ± 1,28	0,20

Tableau 6. Analyse complémentaire : répartition des scores totaux selon les localisations au sein des groupes à risque fracturaire (LPF) et les lésions fracturées (LF). LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée

## Facteurs épidémiologiques, cliniques et biologiques du score de Katagiri et risque fracturaire.

	<i>Cohorte</i> (n = 245)	<i>Groupe LPF</i> (n = 119)	<i>Groupe LF</i> (n = 126)	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P value</i>
Score Katagiri Global	4,03 (±1,99)	3,90 (±1,94)	4,17 (±2,09)			0,32
<i>Scores</i>						
OMS	2,20 (±1,04)	1,97 (±0,97)	2,42 (±1,06)			< <b>0,001</b>
OMS 3 et 4	109 (44,5%)	42 (35,3%)	67 (53,1%)	0,48	[0,26 ; 0,87]	<b>0,015</b>
<i>Données biologiques</i>						
CRP > 10mg/L	128 (52,2%)	52 (43,5%)	76 (60%)	0,51	[0,29 ; 0,88]	<b>0,01</b>
Albumine >35g/L	146 (60,0%)	80 (67,6%)	66 (52,3%)	1,86	[1,08 ; 3,24]	<b>0,019</b>
Calcémie > 2,60 nmol/L	25 (10,2%)	11 (9,2%)	14 (11,1%)			1
<i>Données oncologiques</i>						
Absence de métastase viscérale	132 (53,9%)	65 (54,6%)	67 (53,2%)			} 0,87
Métastase viscérale isolée	55 (22,4%)	25 (21,0%)	30 (23,8%)			
Métastases viscérales disséminées	58 (23,7%)	29 (24,4%)	29 (23,0%)			
Métastases osseuses multiples	114 (46,5%)	53 (44,5%)	61 (48,4%)	0,86	[0,50 ; 1,46]	0,60
Chimiothérapie antérieure	113 (46,1%)	49 (41,2%)	64 (53,8%)	0,68	[0,39 ; 1,16]	0,15
Cancer d'évolution lente*	81 (33,1%)	41 (34,5%)	40 (31,7%)			} 0,82
Cancer d'évolution moyenne**	84 (34,3%)	39 (32,8%)	45 (35,7%)			
Cancer d'évolution rapide***	69 (28,2%)	35 (29,4%)	34 (27,0%)			

Tableau 7. Répartition des critères individuels et du score total de Katagiri au sein du groupe à risque fracturaire (LPF) et du groupe lésion fracturée (LF). LPF : Lésion Pré-Fracturaire ; LF : Lésion Fracturée ; OR : Odds Ratio ; IC 95 : Intervalle de Confiance à 95% ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; CRP : C-Reactive Protein ;

\* : cancer du sein et de la prostate hormonosensibles, thyroïde, myélome multiple, lymphome ; \*\* : cancer pulmonaire traité par thérapie ciblée, cancer du sein et de la prostate hormonorésistant, carcinome rénal, cancer endométrial et ovarien, sarcome ; \*\*\* : cancer pulmonaire sans thérapie ciblée, colorectal, gastrique, œsophagien, autre cancer urologique, mélanome, hépatocellulaire, cervical utérin, primitif inconnu

Le statut OMS (17) était significativement plus élevé dans le groupe LF que dans le groupe LPF (OMS 3 et 4 significativement plus fréquents : OMS 3 = 33,9% ; OMS 4 = 1,8% groupe LPF versus OMS 3 = 45,3% ; OMS 4 = 7,9% groupe LF ;  $p = 0,015$ ) (Figure 9).

Un taux de CRP > 10 mg/L était significativement plus fréquent dans le groupe LF 76 (60%) que dans le groupe LPF 52 (43,5%) ( $p = 0,01$ ) (Figure 10).

La valeur de l'albuminémie > 35 mg/l était significativement plus fréquente dans le groupe LPF (67,6%) que dans le groupe LF (52,3%) ( $p = 0,019$ ) (Figure 11) (Tableau 7).

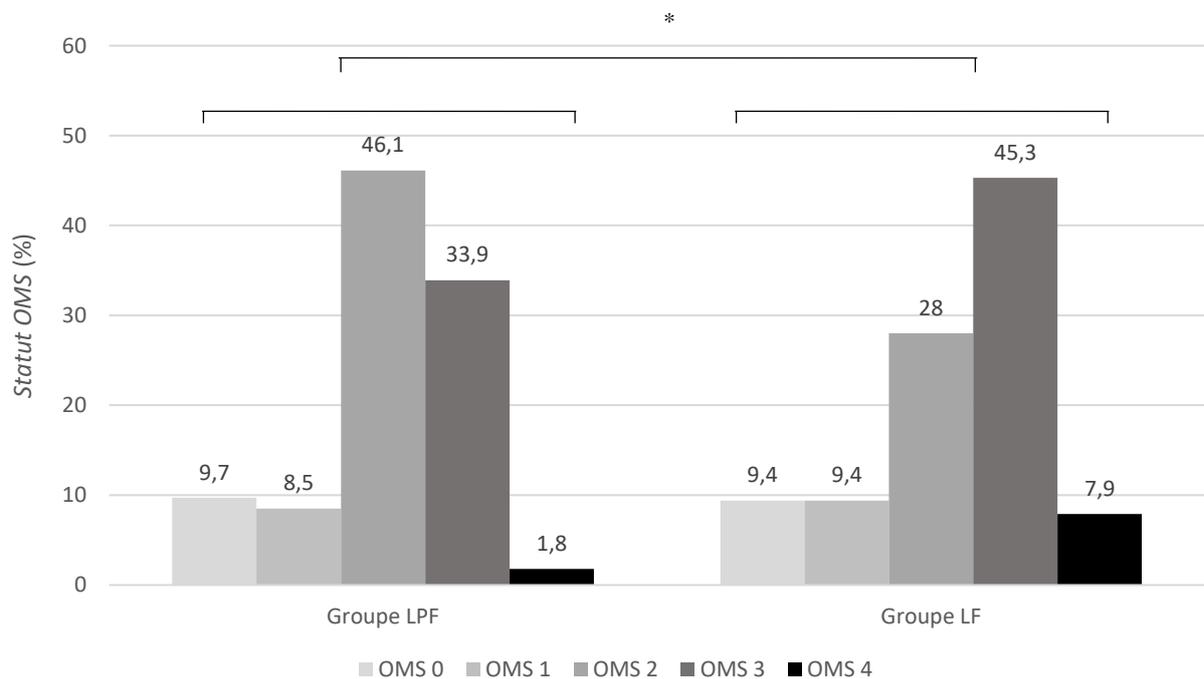


Figure 9. Comparaison de la répartition des différents statuts OMS entre le groupe LPF et le groupe LF. OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; LPF : Lésion Pré-Fracturaire. LF : Lésion Fracturée. \* :  $0,05 > p > 0,01$

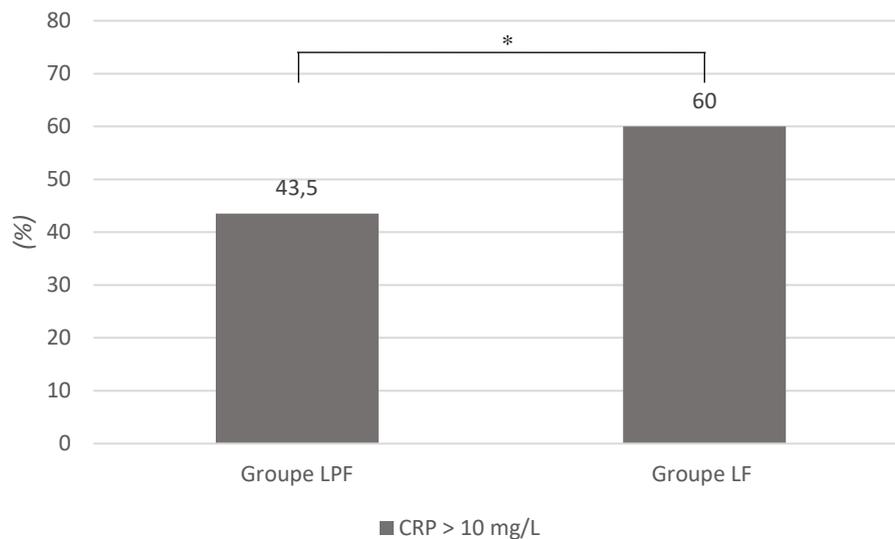


Figure 10. Comparaison de répartition de la valeur de la CRP entre le groupe LPF et le groupe LF  
 CRP : C-Reactive Protein ; LPF : Lésion Pré-Fracturaire. LF : Lésion Fracturée. \* :  $0,05 > p > 0,01$

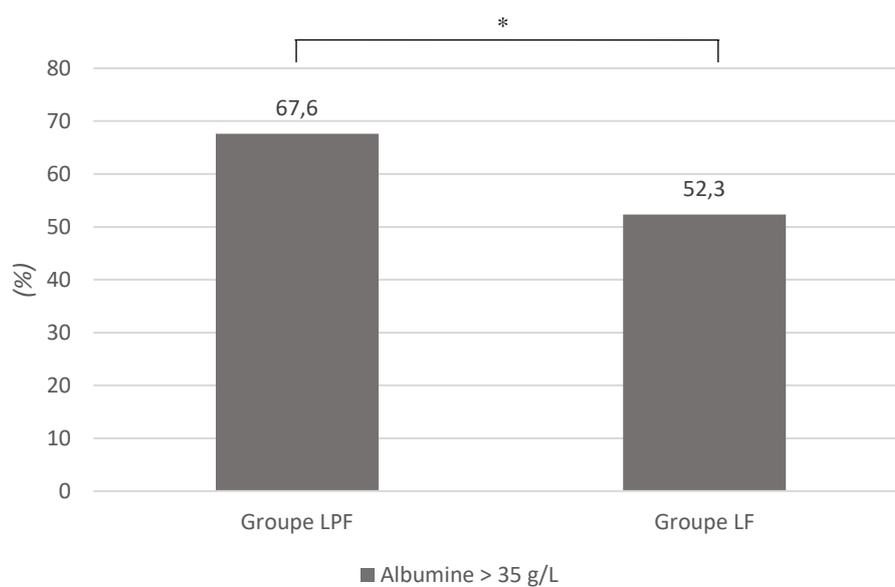


Figure 11. Comparaison de la répartition de la valeur de l'albuminémie entre le groupe LPF et LF.  
 LPF : Lésion Pré-Fracturaire. LF : Lésion Fracturée. \* :  $0,05 > p > 0,01$

Le sexe, la présence d'un diabète, et les autres items du score de survie de Katagiri - type de cancer primitif - présence de métastases viscérales - calcémie - chimiothérapie première - métastases osseuses multiples n'ont pas montré de lien statistique significatif avec le risque fracturaire entre les deux groupes (Tableau 7).

## DISCUSSION

### Analyse comparative de la distribution des différents critères du score de Mirels et du score total entre les deux populations

Notre objectif était d'évaluer et de comparer la répartition des différents critères du score de Mirels au sein de deux populations distinctes : un groupe composé de patients pris en charge chirurgicalement pour une fracture pathologique secondaire à une métastase osseuse (LF), et un groupe opéré préventivement (LPF). Les patients dont la fracture était le mode de découverte de la maladie cancéreuse ont été exclus à l'inclusion. De ce fait, nous avons pu supposer que tous les patients des groupes LF et LPF étaient suivis en milieu oncologique par des médecins spécialisés. Il est toutefois à noter que le mode d'entrée dans le circuit chirurgical orthopédique n'a pas été renseigné lors de l'inclusion, ce qui ne peut exclure que, pour certains patients, la survenue d'une fracture pathologique a pu être le mode de découverte d'une métastase inconnue. Les différents critères analysés dans notre étude seront traités de façon successive.

#### Critère « aspect radiologique »

La nature de la lésion, ostéo-condensante, mixte ou lytique, était répartie de façon équivalente entre les deux groupes (Figure 8a) (Tableau 5). Il paraît donc difficile d'établir ce critère comme discriminant dans notre série quant à l'indication chirurgicale retenue par les praticiens oncologues en charge de ces patients. Ce résultat peut être expliqué par le fait que les lésions ostéocondensantes sont peu fréquentes et en nombre limité dans cette série (5% et 4% respectivement pour les groupes LPF et LF), lui faisant ainsi perdre de la puissance statistique. Par ailleurs, la définition des lésions mixtes est floue car sujette à interprétation lors de l'analyse de la radiographie : cette distinction entre les différents aspects radiographiques des métastases est issue d'une publication de Galasko en 1982 portant sur les mécanismes réactionnels osseux liés aux localisations secondaires de néoplasie mammaire. Il identifie la métastase comme étant le siège d'une réaction ostéolytique et/ou ostéoformatrice, ce phénomène étant visible sur radiographie. L'aspect radiographique est caractérisé comme ostéocondensant lorsque les phénomènes d'ostéof ormation sont majoritaires, et ostéolytique lorsque les phénomènes de résorption osseuse sont majoritaires. Les lésions d'aspect mixte

sont donc les lésions présentant autant de caractéristiques radiographiques ostéocondensantes qu'ostéolytiques (62). Dans notre étude, nous avons constaté que les lésions mixtes représentaient seulement 7,6% (groupe LPF) et 10,3% (groupe LF). En comparaison, la cohorte constituée par Mirels dans l'article princeps comprenait 68% de lésions mixtes dont 32% évoluaient vers une fracture (32). Cette différence notable est le témoin du manque de clarté dans la définition de l'aspect radiographique des lésions. Plusieurs hypothèses peuvent cependant expliquer ces différences : amélioration de la qualité des radiographies, lecture des clichés numérisés sur ordinateur, utilisation du zoom et de la modification du contraste par le lecteur... Ces résultats peuvent nous faire poser la question de la pertinence de ce critère au sein du score de Mirels, mais le design de notre étude ne peut nous permettre de l'affirmer.

#### Critère « site »

Dans notre étude, l'analyse comparative du critère « site » a montré une différence significative dans la répartition de ses sous-critères. La localisation métastatique au membre supérieur était significativement plus représentée dans la population de patients fracturés LF (n = 42, 33,3%) comparativement au groupe LPF (n = 24, 20,2%) (p = 0,021) (Figure 8b) (Tableau 5). Ce résultat nous a d'abord paru contre-intuitif, sachant que la localisation au membre supérieur était considérée par Mirels comme la moins à risque de fracture. Cette constatation peut toutefois traduire une certaine faiblesse dans l'établissement de ce critère au sein du score de Mirels.

En effet, dans son article princeps, Mirels ne montre pas de différence significative dans l'association au risque fracturaire des localisations au membre supérieur, inférieur ou périrochantérique. La pondération de ces trois sous-critères a en fait été établie de manière empirique par son auteur, en se basant sur le retentissement présumé plutôt que sur le risque fracturaire en lui-même. Les localisations humérales sont cotées 1 point sur 3 car il considère qu'une fracture au membre supérieur est moins handicapante qu'au membre inférieur. La région périrochantérique est cotée 3 points sur 3 car cette région est le siège le plus fréquent, que les manifestations radiographiques en ce site étaient plus difficilement mises en évidence, et que les autres pathologies rhumatismales de la hanche, telles la coxarthrose ou l'ostéonécrose, rendaient le diagnostic différentiel difficile (32). Il est donc possible que la présence d'une localisation humérale soit un frein à la présentation du dossier en RCP ou que celle-ci ne soit soumise à un avis spécialisé pour une prise en charge chirurgicale préventive,

sous prétexte que ces lésions seraient moins handicapantes ou jugées à risque fracturaire inférieur, s'agissant d'un membre non porteur. Nous pouvons aussi supposer que les équipes spécialisées dans la prise en charge des métastases osseuses considèrent d'autres modes de traitement pour ce type de localisation, tels que les traitements systémiques ou l'immobilisation mécanique, plus ou moins couplée à la radiothérapie.

Ces attitudes expectatives sont pourtant discutables : Evans et al. avaient déjà constaté que le score de Mirels sous estimait le risque fracturaire des localisations au membre supérieur, et proposaient de poser une indication chirurgicale à un seuil de score  $\geq 7$  pour les localisations humérales, avec une sensibilité atteignant 90% et une spécificité de 35% (63). Une attitude chirurgicale préventive plus précoce pour le membre supérieur trouve son appui sur plusieurs points : le traitement préventif est de réalisation plus aisée et subit moins de complications, dont moins de perte sanguine, qu'après traitement d'une fracture (64,65), le post-opératoire de la chirurgie préventive est favorable : diminution voir abolition de la douleur, mobilisation précoce et préservation, voire récupération, de la fonction (64–67), et présente des complications post opératoires mineures : lésions neurologiques transitoires, difficultés cicatricielles, conflit sous-acromial (dans le cadre du traitement par enclouage centro-médullaire) (67). Une méta-analyse, parue en 2014, regroupant 45 articles au sujet de la prise en charge chirurgicale des métastases osseuses toutes localisations confondues, montre des résultats intéressants. Au sein de cette méta-analyse, 10 séries évaluent la douleur et 11 séries la fonction après chirurgie d'ostéosynthèse par enclouage centromédullaire préventive (53%) ou sur fracture pathologique (47%) de l'humérus. Les résultats de cette analyse ont été synthétisés dans le tableau 8 (44). Les résultats de notre étude, en accord avec les données de la littérature, nous poussent donc à considérer les localisations humérales à hauteur des métastases du membre inférieur.

	<i>Humérus</i>	<i>Fémur</i>	<i>Pelvis / Acetabulum</i>
Amélioration de la douleur	93%	91%	93%
Amplitudes de mouvement satisfaisantes	94%	89%	94%
Complications post-opératoires	14,2%	21,3%	19,5%
Mortalité post-opératoire	2,4%	9,1%	3,3%

Tableau 8. Méta-analyse de 45 séries autour du management chirurgical des métastases osseuses. Résultats selon la localisation (44).

### Critère « douleur »

Concernant la douleur, nos résultats montrent une distribution significativement plus élevée dans le groupe LF : une douleur d'intensité élevée (EVA > 6) était présente chez 49 patients (41,2%) du groupe LPF contre 78 patients (61,9%) du groupe LF ( $p = 0,001$ ). Dans le groupe LPF, 51 (42,9%) avaient une EVA entre 3 et 6 contre 35 (27,8 %) dans le groupe LF ( $p = 0,01$ ) (Figure 8c). Cette différence significative pourrait laisser supposer que la douleur aurait dû alerter quant au risque fracturaire imminent comme le suggère la littérature (31,68–72). Ce résultat est toutefois d'interprétation délicate au vu du design rétrospectif de notre étude. En effet, les valeurs de l'EVA ont été colligées à l'inclusion, ce qui signifie que les patients constituant le groupe LF ont pu être évalués au stade fracturé. Les valeurs de l'EVA lors du suivi oncologique du patient avant apparition de la fracture n'ont pas été relevées systématiquement, ce qui représente un important biais de mesure pour l'interprétation de ce résultat. Nous ne pouvons que constater que les patients fracturés présentaient une évaluation de la douleur significativement plus forte comparativement au groupe pré-fracturaire, sans pouvoir affirmer que la douleur était plus importante avant fracture. Cette différence de la répartition du critère « douleur » mise en évidence entre ces deux groupes peut intuitivement être expliquée par la présence de la fracture, rendant son interprétation sujette à caution.

### Critère « taille de la lésion »

Le critère dimensionnel du foyer métastatique ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes à l'exception d'une lésion de taille supérieure à 2/3 avec 55 patients dans le groupe LPF (46,2%) contre 76 patients (60,3%) dans le groupe LF,  $p = 0,029$  (Figure 8d). Comme le suggère la littérature, le critère de taille de la lésion semble être un critère capital à prendre en compte. Les travaux préalables à ceux de Mirels considéraient la taille de la lésion comme seul facteur associé au risque fracturaire. Ainsi Fidler, en 1973, préconisait une chirurgie prophylactique lorsque la taille de la lésion était supérieure à 50% du diamètre osseux (73,74). Beals et al., affirmaient qu'une lésion de diamètre > 2,5cm atteignant une corticale était associée au risque fracturaire de façon inéluctable (68). Depuis l'établissement du score de Mirels, le *Dutch Bone Metastasis Study Group* a proposé, dans une étude dirigée par Van der Linden et parue en 2003, l'utilisation d'un seul critère radiographique objectif pour évaluer le risque fracturaire. Dans cette étude une population de

102 patients, présentant une métastase fémorale traitée par radiothérapie seule, a été étudiée avec un suivi prospectif sur deux ans. L'équipe montre qu'un envahissement cortical axial (Axial Cortical Involvement, ACI) supérieur à 30 mm, détecté sur une radiographie de face / profil ou une imagerie tomodensitométrique, est significativement associé à un haut risque fracturaire et est plus spécifique que le score de Mirels (36). Dans cette étude, nous avons constaté que les patients du groupe LF présentaient davantage de lésions de taille supérieure à 2/3 du diamètre osseux (n = 76, 60,3% groupe LF ; n = 55, 46,2% groupe LPF ; p = 0,003). Il est difficile pour nous d'appréhender les raisons pour lesquelles ces patients n'ont pas bénéficié d'une ostéosynthèse préventive. Il est possible que ces lésions soient passées inaperçues lors du suivi oncologique, que ces patients aient été orientés vers un traitement médical après discussion en RCP, que ces lésions étaient inaccessibles à un traitement chirurgical au vu de l'état général du patient, ou qu'une espérance de vie faible ait conduit à une non-présentation du dossier en centre spécialisé. Notre étude ne nous permet pas de répondre à ces questions, d'autant que l'interprétation de ce résultat est délicate. En effet, la mesure de la taille de la lésion a été réalisée à l'inclusion, ce qui signifie que la mesure a été effectuée sur os fracturé pour une partie non mesurable de patients constituant le groupe LF, certaines ayant pu être effectuées sur des radiographies antérieures à la fracture. Il s'agit d'un biais de mesure non négligeable, devant être pris en considération pour l'interprétation de ces résultats. Cependant ceux-ci sont en accord avec les données de la littérature, en montrant une association forte de la taille de la lésion selon Mirels avec le risque fracturaire dans le groupe des patients fracturés, nous confirmons que cet item doit être considéré prioritairement dans l'appréciation du risque.

Cette étude a montré que les patients considérés à risque et opérés préventivement (LPF), et ceux initialement considérés non à risque et qui ont fracturé par la suite (LF), ont des scores de Mirels élevés, proches mais statistiquement différents, respectivement 9,50 et 9,78 (p = 0,045). L'analyse complémentaire réalisée a aussi montré que les localisations au membre inférieur présentaient des score de Mirels totaux plus élevés dans le groupe LF (p > 0,001) (Tableau 6), et surtout, que 43% de notre effectif total a présenté une lésion fracturée alors que le score de Mirels les classait à haut risque, soit 84% des patients du groupe LF (Tableau 4). Les hypothèses peuvent être nombreuses : l'état général des patients, ou l'estimation d'une survie globale faible, ont pu être un frein à la présentation du dossier, ou à la décision de prise en charge chirurgicale par les médecins en charge. Nous pouvons aussi nous poser la question de la sensibilisation des médecins oncologues et radiothérapeutes à

l'évaluation du risque fracturaire, en particulier aux tumeurs primitives réputées ostéophiles : connaissent-ils le score de Mirels ? Procèdent-ils à un suivi radiographique régulier ?

Dans une étude Britannique parue en 2009, Cumming et al. soulignent que seuls 5/28 (17%) oncologues en charge de patients métastatiques participant à l'étude utilisaient un score prédictif de fracture pathologique. Sur ces 5 oncologues, un seul utilisait le score de Mirels pour l'évaluation du risque fracturaire, les 4 autres utilisant les critères dimensionnels définis par Fidler en 1973. Sur 16 patients présentant un score de Mirels supérieur à 8, seuls 4 patients avaient été orientés vers un chirurgien orthopédiste pour une prise en charge chirurgicale préventive. Il est par ailleurs mentionné que 60% des praticiens oncologues souhaitaient à posteriori avoir des informations plus importantes sur ce sujet (75). Aucune étude évaluant l'information des praticiens oncologues, radiologues, ou radiothérapeutes, au sujet de l'évaluation fracturaire des métastases osseuses n'a été réalisée à ce jour sur le territoire Français. Il semble que nos résultats soulignent la nécessité de réaliser un état des lieux des connaissances de nos praticiens spécialisés, afin d'améliorer la prise en charge de ces patients.

Nos résultats ont montré que la répartition des différents items constituant le score de Mirels était différente entre la population considérée à risque fracturaire et celle qui, à priori, ne l'était pas. Ils confirment, sous la réserve des différents biais de l'étude, que le critère de taille est un facteur majeur de l'évaluation du risque. Ils soulignent aussi que la localisation au membre supérieur est potentiellement sous-estimée par le score de Mirels, et qu'elle pourrait être considérée à risque fracturaire élevé. Les différentes hypothèses émises quant à l'absence de prise en charge chirurgicale préventive comprennent la possible difficulté à présenter un dossier de maladie métastatique osseuse en RCP spécialisée par le médecin oncologue en charge du patient, du fait d'un terrain fragile et d'une espérance de vie évaluée à court-terme. C'est dans cette optique que nous avons évalué la répartition des différents critères du score de survie globale de Katagiri au sein de ces deux populations. De plus, nous souhaitons tester les différents éléments du score de Katagiri afin de mettre en évidence une éventuelle association statistique avec le risque fracturaire, et constituer ainsi de nouveaux facteurs de risque à prendre en compte.

## Analyse comparative de la distribution des différents facteurs épidémiologiques, cliniques et biologiques, du score de survie globale de Katagiri entre les deux populations.

Dans cette étude nous avons recueilli l'intégralité des critères composant le score de survie globale de Katagiri. Les deux groupes ne montraient pas de différence significative concernant le score global : 3,90 (LPF) contre 4,17 (LF) ( $p = 0,32$ ). L'analyse des données a montré que les patients ayant un niveau d'activité plus limité (OMS 3 et 4) étaient plus représentés dans la population fracturée (LF) que dans la population considérée à risque, opérée préventivement (LPF) : OMS 3 = 33,9% ; OMS 4 = 1,8% groupe LPF versus OMS 3 = 45,3% ; OMS 4 = 7,9% groupe LF ;  $0,01 < p < 0,05$  (Figure 9). (score OMS en annexe 4). Nous savons que l'ostéoporose, la sarcopénie, et les troubles neurologiques sont identifiés comme facteurs de risque fracturaire (76–78), et que ces comorbidités sont plus volontiers présentes dans cette population. Ces pathologies associées à un plus grand risque de fracture peuvent être l'explication à la plus grande représentation de patients alités ou grabataires dans la population de patients fracturés (LF). Un score OMS  $\geq 3$  pourrait donc bien être un facteur de risque fracturaire. Cependant, le design de notre étude ne peut nous permettre d'affirmer cette hypothèse. Il est néanmoins possible que ces résultats reflètent dans nos pratiques, les freins à présenter un patient en milieu chirurgical, ou à décider d'une intervention à Mirels  $\geq 8$ , lorsque son niveau d'activité et son état général sont médiocres. En effet, le score OMS (ou encore appelé ECOG) est largement utilisé dans l'évaluation de l'autonomie des patients en milieu oncologique (17). Il est admis qu'un score OMS élevé est statistiquement corrélé à une diminution de la survie des patients, comme le montrent plusieurs études publiées dans des revues spécialisées d'oncologie (47,79–81). Ceci peut expliquer la réticence des médecins oncologues à faire potentiellement subir à leur patient une intervention chirurgicale.

Nos résultats ont aussi montré des différences statistiquement significatives sur la distribution de la CRP et de l'albumine. Un taux de CRP  $> 10$  mg/L qui était significativement plus fréquent dans le groupe LF (76 (60%)) que dans le groupe LPF (52 (43,5%)) ( $p = 0,01$ ) (Figure 10).

La valeur de l'albuminémie  $> 35$  mg/l était significativement plus fréquente dans le groupe LPF (67,6%) que dans le groupe LF (52,3%) ( $p = 0,019$ ) (Figure 11) (Tableau 6). Ces résultats répondent au même raisonnement que pour le score OMS. Il est possible que ces données biologiques soient en effet des facteurs de risque associés à la survenue d'une

fracture pathologique, de nombreuses études épidémiologiques ayant déjà montré l'association entre l'augmentation de la CRP et le risque fracturaire dans un contexte non métastatique (82,83). De plus, Ding et al. ont montré que l'augmentation des facteurs biologiques de l'inflammation était responsable de changements architecturaux de l'os spongieux (84). Ce résultat est soumis à un nouveau biais de sélection : les recueils de nos données à l'inclusion, dans une proportion non mesurable, ont pu être effectués au stade fracturaire. La CRP augmentée peut donc être expliquée par la fracture elle-même.

Concernant la dénutrition, il est aussi possible qu'elle soit effectivement un facteur de risque. Mais, parallèlement à l'interprétation du score OMS, nous pensons que la dénutrition peut avoir été un facteur limitant à la présentation du dossier pour avis chirurgical.

Par ailleurs, le sexe, la présence d'un diabète, et les autres items du score de survie de Katagiri - type de cancer primitif - présence de métastases viscérales - calcémie - chimiothérapie première - métastases osseuses multiples n'ont pas montré de lien statistique significatif avec le risque fracturaire entre les deux groupes.

## Difficultés rencontrées et problématiques autour de l'évaluation pronostique pré-fracturaire des patients présentant des métastases osseuses.

### Reproductibilité du score de Mirels

Outre la pertinence questionnable de la pondération des différents critères composant le score, comme nous avons pu le souligner par nos résultats, la revue exhaustive de la littérature montre que sa reproductibilité est un point de questionnement majeur. Pour rappel, la reproductibilité inter-observateurs et la répétabilité intra-observateur sont déterminées par le coefficient pondéré Kappa de Cohen (85). L'interprétation de ces valeurs dépend de l'abaque d'interprétation de Landis et Koch (86) (Annexe 3). Les valeurs comprises entre 0,81 – 1,00 indiquent un accord excellent entre les observateurs ; 0,61 – 0,80 un accord substantiel ; 0,41 – 0,60 un accord modéré ; 0,21 – 0,40 un accord faible ; 0,00 – 0,20 un accord très faible.

El Husseiny et al., chez 47 patients pris en charge pour métastases fémorales, évalués par 4 chirurgiens orthopédistes et 4 radiologues à 12 semaines d'intervalle, a montré une reproductibilité faible pour le score total de Mirels ( $\kappa = 0,396$  ;  $SD = 0,101$ ) (87). Cette étude a fait suite à l'étude de Mac Niocaill et al. parue en 2011, qui évaluait la répétabilité (variabilité intra-observateur) et la reproductibilité (variabilité inter-observateurs) des trois critères radiographiques du score de Mirels, sans étudier le critère de douleur, considéré alors comme subjectif. L'étude concluait à une bonne validité du score, alors que ses résultats montraient une répétabilité faible à haute pour les trois critères radiologiques objectifs du score de Mirels (variabilité intra-observateur pour chacun des trois cliniciens participant à l'étude, respectivement  $\kappa = 0,34$  ;  $0,39$  et  $0,79$ ) et une reproductibilité faible à modérée pour le score total ( $\kappa = 0,35 - 0,61$ ) (88). En 2018, Howard et al., dans une série de 62 cas présentant des métastases des membres inférieurs évalués à trois semaines d'intervalle par une équipe spécialisée dans le domaine de l'oncologie orthopédique, publiaient des résultats similaires. Ils expliquent ces mauvais résultats par le manque de clarté dans la définition de la taille de la lésion et de l'envahissement osseux décrit par Mirels, et concluent au final à une subjectivité des critères radiographiques (89).

Ces articles soulignent la difficulté que rencontrent les experts en charge des patients à évaluer correctement les différents items composant le score. Nous pensons que cette faiblesse réside dans leurs définitions. Comme mentionné précédemment, l'appréciation de

l'aspect radiographique de la lésion répond à l'interprétation du lecteur, l'appréciation de la taille de la tumeur sur clichés radiographiques standard est difficile et parfois non mesurable, la distinction entre la localisation périrochantérique et au membre inférieur porte parfois à confusion. Ces insuffisances rendent ces critères subjectifs. Des données quantifiables donneraient théoriquement moins de place à la subjectivité, et amélioreraient probablement la reproductibilité du score. La revue de la littérature réalisée pour ce travail, ainsi que nos résultats nous permettent cependant de soumettre quelques alternatives :

- Evaluation de la taille de la lésion et de l'envahissement cortical (ACI > 30mm) par imagerie scanographique systématique.
- Evaluation de la douleur par consommation quantifiée d'analgésiques de palier I, II ou III couplée à l'analyse de la grabatisation du patient en lien avec la douleur par l'échelle OMS-ECOG.
- Evaluation des critères clinico-biologiques en rapport avec l'état général du malade : état nutritionnel évalué par l'albuminémie, syndrome inflammatoire chronique évalué par la CRP.
- Suppression des critères d'aspect radiographique et de localisation, qui ne paraissent pas être pertinents quant au risque fracturaire.

Ces propositions n'ont pu être testées en courbe ROC au vu du design rétrospectif de notre étude et des biais de sélection quant à notre population. Il serait intéressant de réaliser une étude prospective, évaluant ces critères parallèlement au score de Mirels, dans une population de patients traités médicalement (en radiothérapie ou en radiologie interventionnelle). Les patients traités médicalement pour qui le score Mirels est > 7 représenteraient l'échantillon d'intérêt. La survenue d'une fracture permettrait alors de comparer la valeur diagnostique du score, comparativement au score de Mirels. L'absence de survenue de fracture avant le décès de patients classés à haut risque par Mirels et bas risque par nos critères amènerait à plus de spécificité. Ces études restent toutefois difficiles à mettre en place sur le plan éthique.

L'autre facette de ce travail est la mise en évidence de la forte proportion de patients inclus au stade fracturé (groupe dénommé LF). Ces patients représentent 43% de notre effectif, avec un score de Mirels moyen évalué à  $9,78 \pm 1,30$ , dont 84% présentant un score de Mirels > 8. A l'encontre de nos pratiques, ces patients n'ont pas bénéficié d'une chirurgie d'ostéosynthèse préventive, et doivent être considérés pour une grande part comme un échec

de prise en charge. Quelques-unes des hypothèses suggérées sont l'absence d'un suivi osseux protocolisé, le manque de sensibilisation des médecins oncologues à l'évaluation du risque fracturaire, la trop grande complexité du score, ou encore la réticence à présenter un patient en fin de vie ou en état général précaire en chirurgie. Aucune étude Française n'a encore été réalisée sur l'état des lieux des connaissances des médecins oncologues concernant le suivi osseux et l'évaluation du risque fracturaire. Cette étude nous a permis de nous sensibiliser à cette issue, et il nous semble impératif de cerner cette problématique en amont de la sphère orthopédique. Nous pourrions proposer un questionnaire de sondage en ligne afin d'évaluer les pratiques des médecins oncologues / chirurgiens / radiothérapeutes / radiologues et interventionnels (tous les maillons) de nos centres de référence, en termes de suivi osseux et d'évaluation du risque, à l'image de l'étude réalisée par Cumming et al. en 2009 (75).

## Validité de l'étude

Les données colligées sont issues de la fiche de révision élaborée lors du symposium de la SoFCOT 2017 « métastases osseuses du rachis et des membres ». Il s'agit d'une étude multicentrique, rétrospective, observationnelle, dont les données ont été collectées entre décembre 2015 et décembre 2016. L'inclusion des patients a été effectuée à l'aide d'un serveur informatique dédié au recueil de données (Société Calimed ©). Le premier écueil méthodologique de cette étude réside dans le fait que la fiche de révision n'a pas été directement élaborée pour répondre à notre hypothèse. Plusieurs biais ont *de facto* été identifiés à posteriori.

La population concernée par cette étude n'est pas représentative de l'intégralité de la population métastatique osseuse. Il s'agit de patients introduits dans le circuit chirurgical selon différents modes, qui n'ont pas été renseignés à l'inclusion et dont les proportions sont non mesurables : présentation en RCP, demande d'avis spécialisé, hospitalisation pour fracture, découverte de métastase inconnue du suivi. Ceci constitue pour nous un premier biais de sélection, qui se traduit dans cette étude par un score de Mirels élevé pour la majeure partie de nos patients, et occultant les patients en surveillance simple sur une lésion non menaçante par exemple.

Certaines données recueillies, dont les proportions nous sont inconnues, sont sujettes à des biais de mesure : les valeurs d'EVA ont pu être renseignées au stade de fracture et non pas avant la survenue de celle-ci, rendant ces données ininterprétables. Il en est de même pour le

renseignement de la valeur de la CRP, dont la fracture peut être un facteur confondant d'augmentation. Enfin, la taille de la lésion a pu être évaluée au stade de lésion fracturée lorsque des radiographies antérieures n'étaient pas disponibles. De plus, l'analyse radiographique n'a pas été soumise à une double lecture dans notre protocole.

Enfin, la mise en évidence d'une plus grande représentation de patients à autonomie limitée OMS 3 et 4, de localisations primitives pulmonaires, à un stade de dénutrition avancée dans le bras fracturé peut traduire un nouveau biais de sélection : ces patients ont pu être refusés de la chirurgie du fait de leur santé précaire, ou encore, ont-ils pu ne pas être présentés pour un avis chirurgical.

Les points forts de cette étude résident dans son caractère original notamment par l'étude de critères de survie en lien avec l'apparition d'une fracture pathologique. Il s'agit d'une étude rétrospective (ce qui est la norme sur cette thématique) multicentrique à l'échelle nationale, regroupant un grand nombre de patients pris en charge pour une pathologie spécifique. Elle nous a permis de dévoiler les limites des conduites diagnostiques et thérapeutiques exercées actuellement sur le territoire français, notamment en amont de la sphère orthopédique. Cette étude réalise en somme une photographie de nos pratiques, à laquelle nous pouvons nous référer pour améliorer nos prises en charge.

Elle a notamment identifié un sur-risque concernant les métastases du membre supérieur, qui étaient considérées par Mirels comme mineures, ainsi qu'une association statistique significative pour le score OMS élevé, l'augmentation de la CRP, et la dénutrition. La recherche de nouveaux facteurs de risque fracturaire au travers de critères biologiques issu d'un score pronostique n'avait jusqu'alors jamais été réalisée pour ce type de patients.

Les résultats de cette étude sont appuyés par une analyse poussée de la littérature, qui confirme nos sentiments.

## Voies d'amélioration pour l'évaluation du risque fracturaire des métastases des os longs.

Depuis 1989, les progrès de l'ingénierie technologique ont permis des avancées considérables dans le domaine de l'imagerie médicale. Le développement du scanner et de la scintigraphie a été le support de nombreuses améliorations afin de diagnostiquer de façon plus sensible et plus spécifique les affections invisibles à l'œil du clinicien. La tomодensitométrie corps entier, la scintigraphie osseuse au technétium 99m, ainsi que la PET-TDM sont des examens indispensables dans le bilan d'extension des tumeurs primitives. Il semble donc évident que ces outils puissent être utilisés pour l'évaluation pré-fracturaire des métastases osseuses. La quête de l'outil diagnostique infaillible s'est depuis portée sur ces technologies.

C'est dans cette optique que Riaz et al. publient en 2018, dans la revue *Clinical Nuclear Medicine*, une étude pilote dans laquelle l'équipe a utilisé la scintigraphie 99mTC-MDP SPECT-CT comme substitut à la radiographie dans l'évaluation du score de Mirels. Une série de 32 cas a fait l'objet de comparaison entre l'évaluation standard par le score de Mirels et le score de Mirels modifié par la scintigraphie couplée au scanner. Les modifications concernaient surtout la taille de la lésion, avec une distinction basée sur la taille axiale de l'envahissement cortical, comme l'a décrit Van Der Linden. L'item « taille » était subdivisé en 3, avec les mêmes valeurs que le score de Mirels : < à 1/3, entre 1/3 et 2/3, > à 2/3 de la corticale dans le plan axial. Les résultats ont montré une différence significative entre les deux scores ( $p < 0,01$ ), cependant l'utilisation de la SPECT-CT a montré une tendance à surévaluer le score, avec 30% de plus de Mirels > 9. Cette méthode ne répond donc pas à nos attentes, car elle propose à fortiori une spécificité inférieure à l'évaluation par radiographies standard et in fine à une augmentation du taux de traitement par excès (90).

C'est par l'avènement de la tomодensitométrie quantitative par ordinateur (QCT) (91) que l'évaluation du risque fracturaire trouve son salut. Les modèles par éléments finis consistent à représenter virtuellement la configuration 3D d'un os, en modélisant la taille et la position des lésions métastatiques, ainsi que la distribution de la densité osseuse, obtenues lors de la mesure par tomographie quantitative par ordinateur. En 2009, une équipe néerlandaise réalise une étude pionnière, anatomique et biomécanique, comparant l'évaluation clinico-radiographique de 6 praticiens experts dans le domaine de l'oncologie orthopédique (3 chirurgiens orthopédistes, 2 radiothérapeutes, 1 radiologue) à l'évaluation fracturaire par modélisation par éléments finis. Dix sujets cadavériques sont étudiés : les lésions métastatiques sont simulées artificiellement par forages de différents diamètres et

localisations au niveau du fémur proximal, en comparaison à l'os controlatéral utilisé comme référentiel. A chaque fémur a été appliquée une force de compression dans la direction craniale jusqu'à atteindre le stade fracturaire (Figure 12). Le calcul de la force de faillite par analyse par modèles non linéaires des éléments finis (CT-FEA) (92) a été comparé aux résultats de la force de faillite mécanique expérimentale appliquée aux spécimens, ainsi qu'à l'évaluation clinique par les six experts. Les résultats ont montré une forte corrélation entre la prédiction par modèle CT-FEA et la force fracturaire expérimentale, ainsi qu'une faible corrélation entre la prédiction par les cliniciens et la force fracturaire expérimentale. Les tests ont aussi montré que les lésions créées réduisent la résistance de l'os de 45% en moyenne, que la localisation médiale est plus fragilisante que la localisation antérieure sur le col fémoral, et que la taille importe moins que la topographie de la lésion dans le cadre des lésions de la région du fémur proximal (38). Ces résultats ont motivé la réalisation d'études in-vivo.

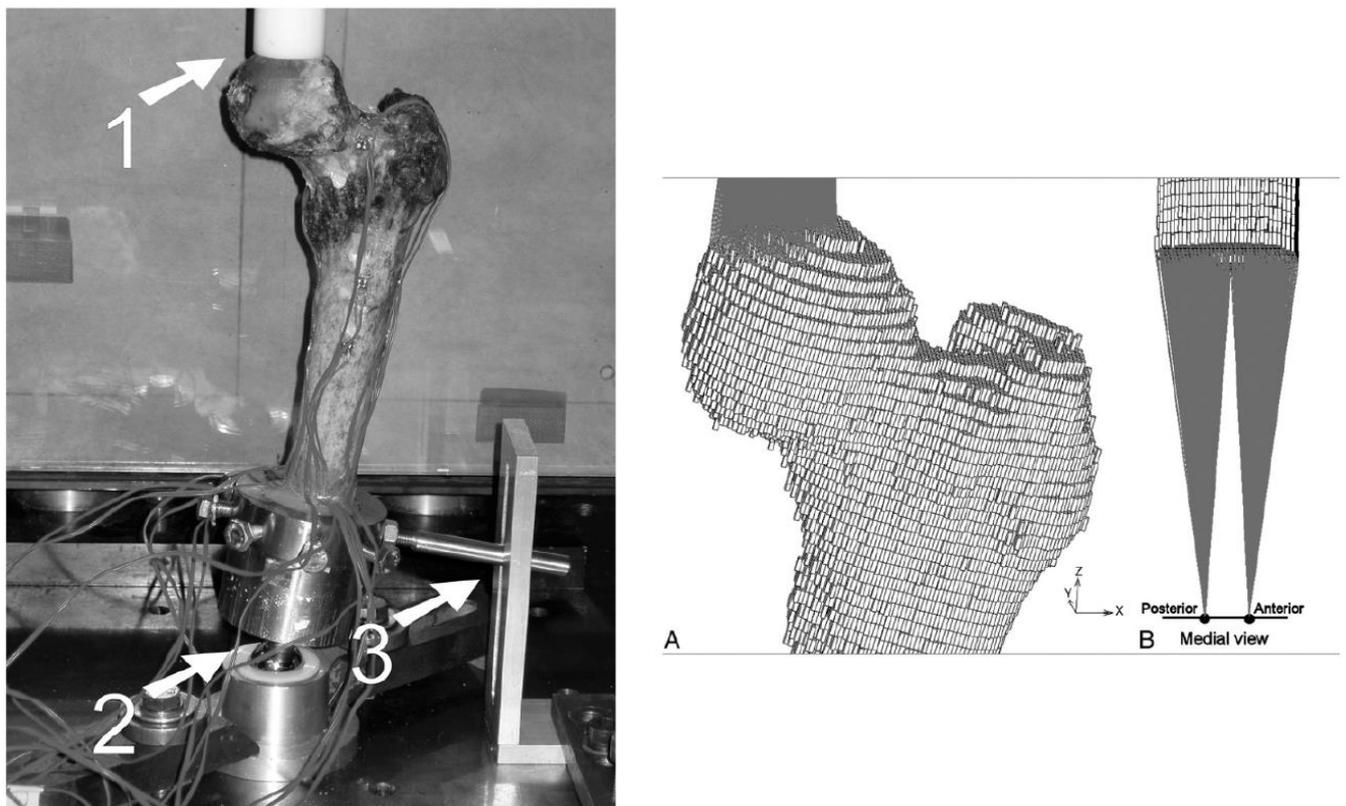


Figure 12. Montage expérimental et modélisation par méthode CT-FEA. 1 : cupule plastique pour application de la charge ; 2 : point de rotation ; 3 : mécanisme de blocage de la rotation. A : vue antérieure du modèle CT-FEA ; B : vue médiale de la portion distale du spécimen (38).

En 2016, Damron et al. publient les résultats d'une étude prospective multicentrique réalisée aux Etats-Unis. L'étude in-vivo, regroupe 78 patients présentant des lésions fémorales métastatiques traitées par radiothérapie seule, et qui ont bénéficié d'une analyse par tomodensitométrie quantitative par ordinateur (QCT) avec un suivi de 12 mois. Dans cette étude, l'équipe a utilisé l'analyse de la rigidité structurale par tomodensitométrie quantitative (CTRA) pour évaluer le risque fracturaire. Les lésions étudiées étaient considérées à haut risque si celles-ci représentaient une diminution de 35% de la rigidité en compression (axial), en frontal et sagittal (bending), rotationnel (torsion). Chaque patient était aussi évalué selon le score de Mirels pour comparaison. Les résultats sont probants, l'analyse par CTRA montre des résultats nettement supérieurs au score de Mirels (Tableau 9).

	<i>CTRA</i>	<i>Mirels</i>
Sensibilité (Se)	100%	66,6%
Spécificité (Sp)	60,6%	47,9%
Valeur Prédictive Positive (VPP)	17,6%	9,8%
Valeur Prédictive Négative (VPN)	100%	94,4%

Tableau 9. Comparaison de la valeur diagnostique méthode CTRA versus Score de Mirels (40).

En 2017, une étude in-vivo comparant l'utilisation de la CT-FEA au score de Mirels a montré des résultats allant dans le même sens (Figure 13). Douze patients atteints de métastases du fémur supérieur ont été analysés par CT-FEA. Ces patients ont été classés en deux groupes : haut risque fracturaire et faible risque fracturaire, selon la charge fracturaire virtuellement estimée lors du passage de la station assise à la station debout : soit 7x le poids du corps. Si la charge fracturaire était inférieure à 7x le poids du corps, la lésion était classée à haut risque, dans le cas contraire, à faible risque. Les deux groupes constitués ne montraient pas de différence significative sur le score de Mirels total (Mirels 8,7 versus 9,5 ;  $p > 0,05$ ). Les résultats ont montré que la charge fracturaire moyenne était nettement inférieure sur le fémur atteint (4009 Newtons versus 5700 Newtons pour le fémur sain), que les lésions classées à haut risque fracturaient à 48,59% de la charge estimée sur os sain et que les lésions classées à faible risque fracturaient à 91% de la charge estimée sur os sain ( $p = 0,0003$ ). L'analyse de la validité du test montrait une sensibilité = 100% et une spécificité = 75,1% (93).

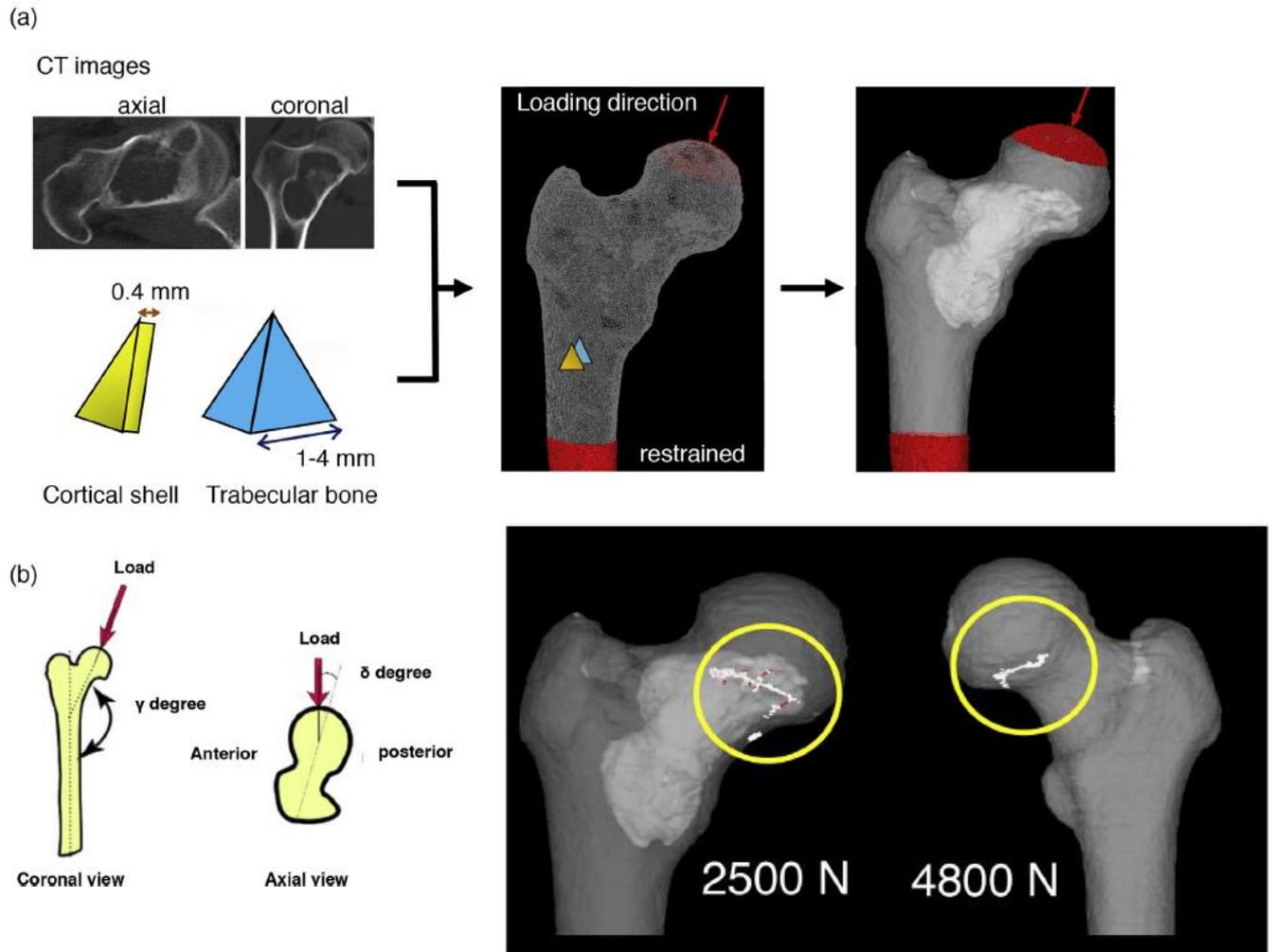


Figure 13. Diagramme de la reconstruction CT-FEA à partir de la QCT. (a) Modélisation CT-FEA ; (b) La direction de la charge (indiquée par les flèches rouge) étaient définies par l'angle  $\gamma$  relatif à l'axe fémoral dans le plan frontal. Un angle  $\gamma = 160^\circ$  était assigné comme la configuration « en charge » ; (c) : modélisation de la fracture, apparue à partir de 2500 Newtons pour le fémur atteint, 4800 Newtons pour le fémur sain (93).

Ces nouvelles méthodes diagnostiques permettent de s'amender de la subjectivité des critères composant le score composite de Mirels, ce qui peut expliquer en partie les meilleurs résultats obtenus en termes de validité. Cependant ces outils restent difficiles d'accès, et ne peuvent pour l'instant être appliqués au plus grand nombre. Une analyse CT-FEA demande un plateau technique spécialisé, et l'utilisation d'un logiciel complexe requérant de solides compétences en biomécanique et en informatique. De plus, la réalisation de la modélisation prend 8 heures pour l'analyse d'un seul cas. En revanche, une analyse CTRA ne demande quant à elle qu'une trentaine de minutes, et ne nécessite pas de compétence particulière. Nous pouvons imaginer qu'une fois leur validation obtenue, ces examens pourraient devenir la référence dans le domaine de l'évaluation du risque pré-fracturaire (94).

## CONCLUSION

Ce travail a permis de nous sensibiliser aux difficultés rencontrées dans la gestion des patients atteints de métastases osseuses : 43% de notre effectif total a été pris en charge pour une lésion fracturée alors que le score de Mirels classait ces lésions à haut risque. Ceci met en évidence la nécessité d'un état des lieux des connaissances et de la sensibilisation des acteurs médicaux sur cette problématique. Une évaluation des pratiques des médecins et chirurgiens en charge de patients métastatiques osseux permettrait d'identifier les raisons de nos échecs : suivi osseux insuffisant, méconnaissance du risque fracturaire, trop grande complexité du score de Mirels...

Concernant le score de Mirels, notre étude amène un argument supplémentaire quant à la pondération du critère « membre supérieur » pour le risque fracturaire des métastases. Ces lésions devraient être considérées à risque équivalent au membre inférieur, comme le suggère la littérature. Nous établissons également un lien statistique entre les critères cliniques et biologiques d'évaluation de survie de Katagiri et la survenue d'une fracture. Les pistes pour améliorer le score en l'état, avec les nouveaux critères objectifs biologiques (CRP, albumine) et cliniques (score OMS) mis en lumière dans ce travail, nécessitent une étude prospective d'envergure, dont le design et les modalités éthiques restent à déterminer.

Finalement nous pensons que le score de Mirels constitue un score correct de screening pour éliminer le risque fracturaire d'une lésion métastatique, mais son manque de spécificité et de reproductibilité ne permet pas de l'utiliser comme seul outil pronostique. Avec l'appui de ce travail, nous pourrions proposer l'utilisation conjointe de l'ACI > 30 mm développé par le Dutch Bone Metastasis Group pour les lésions à Mirels > 7, avec réalisation d'une imagerie scanographique systématique, afin de limiter les traitements par excès. Ces mesures permettraient d'améliorer la spécificité du pronostic fracturaire en routine, dans l'attente d'outils technologiques prometteurs comme la CT-FEA et la CTRA.

## REFERENCES

1. Plan Cancer 2014-2019 - Institut National du Cancer.
2. Réunion de concertation pluridisciplinaire - Haute Autorité de Santé.
3. Roodman GD. Mechanisms of Bone Metastasis. *N Engl J Med.* 15 avr 2004;350(16):1655-64.
4. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 oct 2006;12(20 Pt 2):6243s-9s.
5. Paget S. THE DISTRIBUTION OF SECONDARY GROWTHS IN CANCER OF THE BREAST. *The Lancet.* mars 1889;133(3421):571-3.
6. Gdowski AS, Ranjan A, Vishwanatha JK. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res.* déc 2017;36(1):108.
7. Li S, Peng Y, Weinhandl ED, Blaes AH, Cetin K, Chia VM, et al. Estimated number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population. *Clin Epidemiol.* 2012;4:87-93.
8. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer.* août 2002;2(8):584-93.
9. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer.* janv 1987;55(1):61-6.
10. Hirsh V. Skeletal Disease Contributes Substantially to Morbidity and Mortality in Patients with Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* juill 2009;10(4):223-9.
11. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal Fractures Negatively Correlate With Overall Survival in Men With Prostate Cancer. *J Urol.* sept 2002;168(3):1005-7.
12. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen Y-M, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer.* 15 oct 2007;110(8):1860-7.
13. Howard LE, De Hoedt AM, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, et al. Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* déc 2016;19(4):380-4.
14. Saad F, Ivanescu C, Phung D, Loriot Y, Abhyankar S, Beer TM, et al. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* mars 2017;20(1):110-6.

15. Cella DF, Tulskey DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol.* mars 1993;11(3):570-9.
16. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol.* 1 avr 2005;16(4):579-84.
17. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* déc 1982;5(6):649-55.
18. Kurihara M, Shimizu H, Tsuboi K, Kobayashi K, Murakami M, Eguchi K, et al. Development of quality of life questionnaire in Japan: quality of life assessment of cancer patients receiving chemotherapy. *Psychooncology.* août 1999;8(4):355-63.
19. Perisano C, Scaramuzza L, De Santis V, Piccioli A, Ziranu A, Barone C, et al. QUALITY OF LIFE FOLLOWING SURGICAL TREATMENT OF LOWER LIMB METASTASES IN LONG BONE. *J Biol Regul Homeost Agents.* juin 2015;29(2):501-7.
20. Galasko CSB. Hunter's legacy and surgical training and competence in the 21st century. *Ann R Coll Surg Engl.* mai 2005;87(3):W7-24.
21. Blank AT, Lerman DM, Patel NM, Rapp TB. Is Prophylactic Intervention More Cost-effective Than the Treatment of Pathologic Fractures in Metastatic Bone Disease?: *Clin Orthop.* juill 2016;474(7):1563-70.
22. Antczak C, Trinh VQ, Sood A, Ravi P, Roghmann F, Trudeau V, et al. The Health Care Burden of Skeletal Related Events in Patients with Renal Cell Carcinoma and Bone Metastasis. *J Urol.* juin 2014;191(6):1678-84.
23. Body J-J. Inhibition of RANK Ligand to treat bone metastases. *Bull Cancer (Paris).* nov 2013;100(11):1207-1213.
24. Debiais F. [Bone targeting agents: bisphosphonates]. *Bull Cancer (Paris).* nov 2013;100(11):1199-206.
25. Leysalle A, Fric D, Lagrange J-L, Thariat J. [Radiotherapy of bone metastases]. *Bull Cancer (Paris).* nov 2013;100(11):1175-85.
26. Chiras J, Shotar E, Cormier E, Clarençon F. Interventional radiology in bone metastases. *Eur J Cancer Care (Engl).* nov 2017;26(6).
27. Smith HS. Painful osseous metastases. *Pain Physician.* août 2011;14(4):E373-403.
28. Coleman RE, Lipton A, Roodman GD, Guise TA, Boyce BF, Brufsky AM, et al. Metastasis and bone loss: Advancing treatment and prevention. *Cancer Treat Rev.* déc 2010;36(8):615-20.
29. Shimoyama T, Katagiri H, Harada H, Murata H, Wasa J, Hosaka S, et al. Fracture after radiation therapy for femoral metastasis: incidence, timing and clinical features. *J Radiat Res (Tokyo).* 1 sept 2017;58(5):661-8.

30. van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SPDS, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JWH, et al. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* oct 2003;69(1):21-31.
31. Mirels H. Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. 1989. *Clin Orthop.* oct 2003;(415 Suppl):S4-13.
32. Mirels H. The Classic: Metastatic Disease in Long Bones A Proposed Scoring System for Diagnosing Impending Pathologic Fractures: *Clin Orthop.* oct 2003;415:S4-13.
33. Hipp JA, Springfield DS, Hayes WC. Predicting pathologic fracture risk in the management of metastatic bone defects. *Clin Orthop.* mars 1995;(312):120-35.
34. Benca E, Patsch JM, Mayr W, Pahr DH, Windhager R. The insufficiencies of risk analysis of impending pathological fractures in patients with femoral metastases: A literature review. *Bone Rep.* déc 2016;5:51-6.
35. Knottnerus JA. Evidence base of clinical diagnosis: Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ.* 23 févr 2002;324(7335):477-80.
36. Van der Linden YM, Dijkstra PDS, Kroon HM, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JWH, et al. Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. *J Bone Joint Surg Br.* mai 2004;86(4):566-73.
37. Damron TA, Morgan H, Prakash D, Grant W, Aronowitz J, Heiner J. Critical Evaluation of Mirels??? Rating System for Impending Pathologic Fractures: *Clin Orthop.* oct 2003;415:S201-7.
38. Tanck E, van Aken JB, van der Linden YM, Schreuder HWB, Binkowski M, Huizenga H, et al. Pathological fracture prediction in patients with metastatic lesions can be improved with quantitative computed tomography based computer models. *Bone.* oct 2009;45(4):777-83.
39. Nazarian A, Entezari V, Zurakowski D, Calderon N, Hipp JA, Villa-Camacho JC, et al. Treatment Planning and Fracture Prediction in Patients with Skeletal Metastasis with CT-Based Rigidity Analysis. *Clin Cancer Res.* 1 juin 2015;21(11):2514-9.
40. Damron TA, Nazarian A, Entezari V, Brown C, Grant W, Calderon N, et al. CT-based Structural Rigidity Analysis Is More Accurate Than Mirels Scoring for Fracture Prediction in Metastatic Femoral Lesions. *Clin Orthop Relat Res.* mars 2016;474(3):643-51.
41. Sternheim A, Giladi O, Gortzak Y, Drexler M, Salai M, Trabelsi N, et al. Pathological fracture risk assessment in patients with femoral metastases using CT-based finite element methods. A retrospective clinical study. *Bone.* 2018;110:215-20.
42. Quinn RH. Metastatic Disease to the Hip and Pelvis: Surgical Management: *Tech Orthop.* juin 2007;22(2):78-87.
43. Damron TA, Sim FH. Surgical treatment for metastatic disease of the pelvis and the proximal end of the femur. *Instr Course Lect.* 2000;49:461-70.

44. Wood TJ, Racano A, Yeung H, Farrokhyar F, Ghert M, Deheshi BM. Surgical Management of Bone Metastases: Quality of Evidence and Systematic Review. *Ann Surg Oncol.* déc 2014;21(13):4081-9.
45. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, éditeurs. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. 11th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. 2390 p.
46. Katagiri H, Okada R, Takagi T, Takahashi M, Murata H, Harada H, et al. New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *Cancer Med.* oct 2014;3(5):1359-67.
47. Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, Sugiura H, Kataoka T, Nakanishi K. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *J Bone Joint Surg Br.* mai 2005;87-B(5):698-703.
48. Guilleminault L, Carmier D, Heuzé-Vourc'h N, Diot P, Pichon E. Immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules : inhibition de la voie PD1/PDL1. *Rev Pneumol Clin.* févr 2015;71(1):44-56.
49. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* janv 2017;389(10066):255-65.
50. Bauer HCF, Wedin R. Survival after surgery for spinal and extremity metastases: Prognostication in 241 patients. *Acta Orthop Scand.* janv 1995;66(2):143-6.
51. Hansen BH, Keller J, Laitinen M, Berg P, Skjeldal S, Trovik C, et al. The Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Register. Survival after surgery for bone metastases in the pelvis and extremities. *Acta Orthop Scand Suppl.* avr 2004;75(311):11-5.
52. Ratasvuori M, Wedin R, Keller J, Nottrott M, Zaikova O, Bergh P, et al. Insight opinion to surgically treated metastatic bone disease: Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Registry report of 1195 operated skeletal metastasis. *Surg Oncol.* juin 2013;22(2):132-8.
53. Forsberg JA, Eberhardt J, Boland PJ, Wedin R, Healey JH. Estimating Survival in Patients with Operable Skeletal Metastases: An Application of a Bayesian Belief Network. El-Deiry WS, éditeur. *PLoS ONE.* 13 mai 2011;6(5):e19956.
54. Willeumier JJ, van der Linden YM, van der Wal CWPG, Jutte PC, van der Velden JM, Smolle MA, et al. An Easy-to-Use Prognostic Model for Survival Estimation for Patients with Symptomatic Long Bone Metastases: *J Bone Jt Surg.* févr 2018;100(3):196-204.
55. Salim X, D'Alessandro P, Little J, Mudhar K, Murray K, Carey Smith R, et al. A novel scoring system to guide prognosis in patients with pathological fractures. *J Orthop Surg.* déc 2018;13(1):228.
56. Meares C, Badran A, Dewar D. Prediction of survival after surgical management of femoral metastatic bone disease – A comparison of prognostic models. *J Bone Oncol.* avr 2019;15:100225.

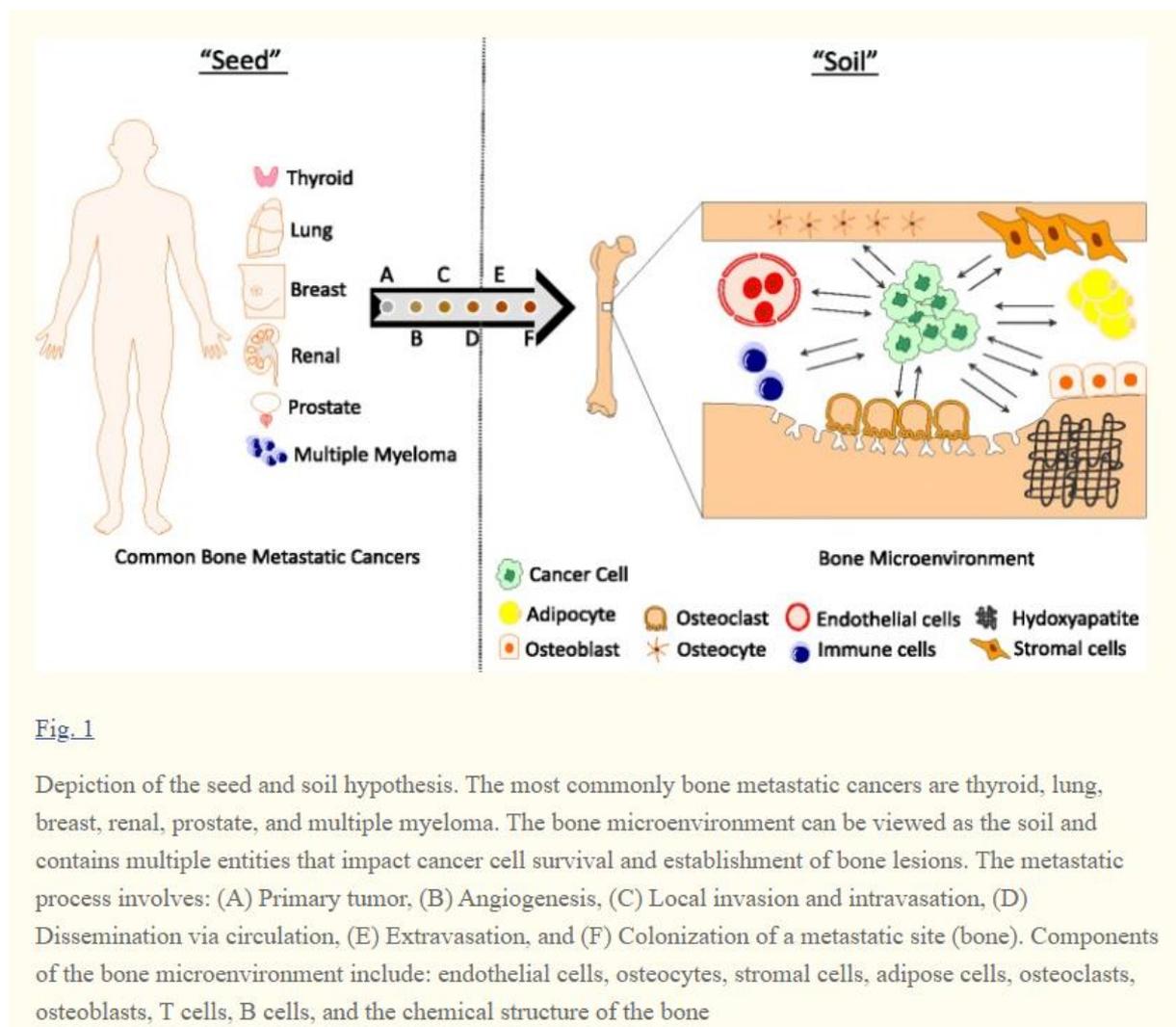
57. Piccioli A, Spinelli MS, Maccauro G. Impending fracture: A difficult diagnosis. *Injury*. déc 2014;45:S138-41.
58. Sathiakumar N, Delzell E, Morrisey MA, Falkson C, Yong M, Chia V, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among women with breast cancer: a population-based analysis of U.S. Medicare beneficiaries, 1999–2006. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2012;131(1):231-8.
59. Sathiakumar N, Delzell E, Morrisey M, Falkson C, Yong M, Kilgore M, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among patients 65 years and above with lung cancer: A population-based analysis of U.S. Medicare beneficiaries, 1999-2006. *Lung India*. 2013;30(1):20.
60. Sathiakumar N, Delzell E, Morrisey MA, Falkson C, Yong M, Chia V, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among men with prostate cancer: a population-based analysis of US Medicare beneficiaries, 1999-2006. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. juin 2011;14(2):177-83.
61. Yong M, Jensen AØ, Jacobsen JB, Nørgaard M, Fryzek JP, Sørensen HT. Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999–2007). *Breast Cancer Res Treat*. sept 2011;129(2):495-503.
62. Galasko CS. Mechanisms of lytic and blastic metastatic disease of bone. *Clin Orthop*. sept 1982;(169):20-7.
63. Evans AR, Bottros J, Grant W, Chen BY, Damron TA. Mirels' Rating for Humerus Lesions is Both Reproducible and Valid. *Clin Orthop*. juin 2008;466(6):1279-84.
64. Dijkstra S, Stapert J, Boxma H, Wiggers T. Treatment of pathological fractures of the humeral shaft due to bone metastases: a comparison of intramedullary locking nail and plate osteosynthesis with adjunctive bone cement. *Eur J Surg Oncol EJSO*. déc 1996;22(6):621-6.
65. Gebhart M, Dequanter D, Vandeweyer E. METASTATIC INVOLVEMENT OF THE HUMERUS : A RETROSPECTIVE STUDY OF 51 CASES. 2001;67:8.
66. Thai D, Kitagawa Y, Choong P. Outcome of surgical management of bony metastases to the humerus and shoulder girdle: a retrospective analysis of 93 patients. *Int Semin Surg Oncol*. 2006;3(1):5.
67. Piccioli A, Maccauro G, Rossi B, Scaramuzzo L, Frenos F, Capanna R. Surgical treatment of pathologic fractures of humerus. *Injury*. nov 2010;41(11):1112-6.
68. Beals RK, Lawton GD, Snell WE. Prophylactic internal fixation of the femur in metastatic breast cancer. *Cancer*. nov 1971;28(5):1350-4.
69. Zickel RE, Mouradian WH. Intramedullary fixation of pathological fractures and lesions of the subtrochanteric region of the femur. *J Bone Joint Surg Am*. déc 1976;58(8):1061-6.
70. Parrish FF, Murray JA. Surgical treatment for secondary neoplastic fractures. A retrospective study of ninety-six patients. *J Bone Joint Surg Am*. juin 1970;52(4):665-86.

71. Habermann ET, Lopez RA. Metastatic disease of bone and treatment of pathological fractures. *Orthop Clin North Am.* juill 1989;20(3):469-86.
72. Yazawa Y, Frassica FJ, Chao EY, Pritchard DJ, Sim FH, Shives TC. Metastatic bone disease. A study of the surgical treatment of 166 pathologic humeral and femoral fractures. *Clin Orthop.* févr 1990;(251):213-9.
73. Fidler M. Prophylactic Internal Fixation of Secondary Neoplastic Deposits in Long Bones. *BMJ.* 10 févr 1973;1(5849):341-3.
74. Fidler M. Incidence of fracture through metastases in long bones. *Acta Orthop Scand.* déc 1981;52(6):623-7.
75. Cumming D, Cumming J, Vince A, Benson R. Metastatic bone disease: the requirement for improvement in a multidisciplinary approach. *Int Orthop.* avr 2009;33(2):493-6.
76. LaFleur J, McAdam-Marx C, Kirkness C, Brixner DI. Clinical Risk Factors for Fracture in Postmenopausal Osteoporotic Women: A Review of the Recent Literature. *Ann Pharmacother.* mars 2008;42(3):375-86.
77. Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Identification of High-Risk Individuals for Hip Fracture: A 14-Year Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 31 mai 2005;20(11):1921-8.
78. Aspinall SL, Springer SP, Zhao X, Cunningham FE, Thorpe CT, Semla TP, et al. Central Nervous System Medication Burden and Risk of Recurrent Serious Falls and Hip Fractures in Veterans Affairs Nursing Home Residents: CNS Medication Burden and Risk of Falls. *J Am Geriatr Soc.* janv 2019;67(1):74-80.
79. Bridgewater J, Lopes A, Wasan H, Malka D, Jensen L, Okusaka T, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival in advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 2016;27(1):134-40.
80. Iacovelli R, Pietrantonio F, Farcomeni A, Maggi C, Palazzo A, Ricchini F, et al. Chemotherapy or targeted therapy as second-line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis of published studies. *PloS One.* 2014;9(9):e108940.
81. Sargent DJ, Köhne CH, Sanoff HK, Bot BM, Seymour MT, de Gramont A, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 avr 2009;27(12):1948-55.
82. Eriksson AL, Movérare-Skrtic S, Ljunggren Ö, Karlsson M, Mellström D, Ohlsson C. High-Sensitivity CRP Is an Independent Risk Factor for All Fractures and Vertebral Fractures in Elderly Men: The MrOS Sweden Study: HS-CRP INDEPENDENT RISK FACTOR FOR ALL FRACTURES IN ELDERLY MEN. *J Bone Miner Res.* févr 2014;29(2):418-23.
83. Ishii S, Cauley JA, Greendale GA, Crandall CJ, Danielson ME, Ouchi Y, et al. C-Reactive Protein, Bone Strength, and Nine-Year Fracture Risk: Data From the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN): CRP, BONE STRENGTH, AND 9-YEAR FRACTURE RISK. *J Bone Miner Res.* juill 2013;28(7):1688-98.

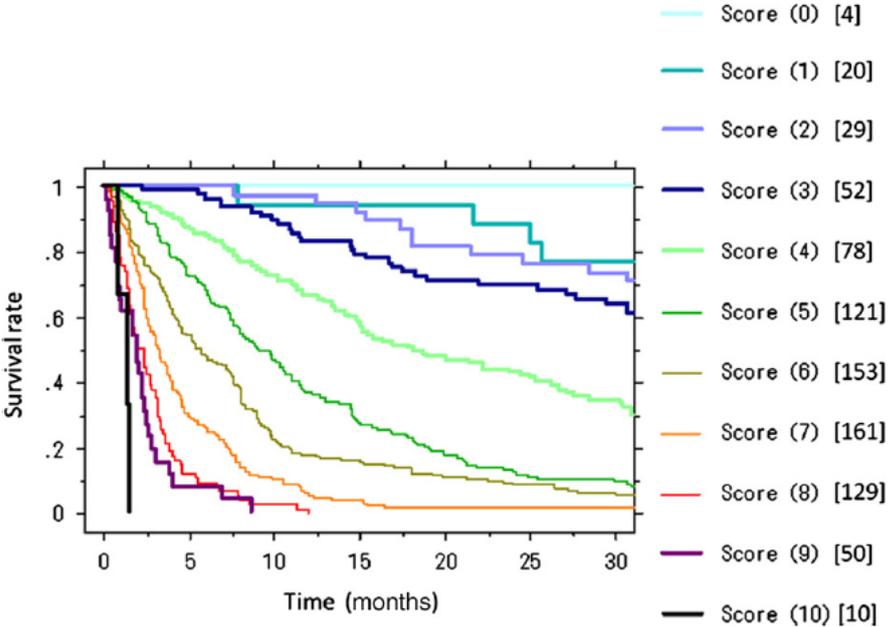
84. Ding C, Parameswaran V, Udayan R, Burgess J, Jones G. Circulating Levels of Inflammatory Markers Predict Change in Bone Mineral Density and Resorption in Older Adults: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2008;93(5):1952-8.
85. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educ Psychol Meas.* avr 1960;20(1):37-46.
86. Landis JR, Koch GG. An Application of Hierarchical Kappa-type Statistics in the Assessment of Majority Agreement among Multiple Observers. *Biometrics.* juin 1977;33(2):363.
87. El-Husseiny M, Coleman N. Inter- and intra-observer variation in classification systems for impending fractures of bone metastases. *Skeletal Radiol.* févr 2010;39(2):155-60.
88. Mac Niocaill RF, Quinlan JF, Stapleton RD, Hurson B, Dudeney S, O'Toole GC. Inter- and intra-observer variability associated with the use of the Mirels' scoring system for metastatic bone lesions. *Int Orthop.* janv 2011;35(1):83-6.
89. Howard EL, Shepherd KL, Cribb G, Cool P. The validity of the Mirels score for predicting impending pathological fractures of the lower limb. *Bone Jt J.* 2018;100-B(8):1100-5.
90. Riaz S, Bashir H, Niazi IK, Butt S, Qamar F. 99mTc MDP SPECT-CT-Based Modified Mirels Classification for Evaluation of Risk of Fracture in Skeletal Metastasis: A Pilot Study. *Clin Nucl Med.* mars 2018;1.
91. Genant HK. Quantitative Computed Tomography of Vertebral Spongiosa: A Sensitive Method for Detecting Early Bone Loss After Oophorectomy. *Ann Intern Med.* 1 nov 1982;97(5):699.
92. Brekelmans WAM, Poort HW, Slooff TJJH. A New Method to Analyse the Mechanical Behaviour of Skeletal Parts. *Acta Orthop Scand.* janv 1972;43(5):301-17.
93. Kawabata Y, Matsuo K, Nezu Y, Kamiishi T, Inaba Y, Saito T. The risk assessment of pathological fracture in the proximal femur using a CT-based finite element method. *J Orthop Sci.* sept 2017;22(5):931-7.
94. Anez-Bustillos L, Derikx LC, Verdonschot N, Calderon N, Zurakowski D, Snyder BD, et al. Finite element analysis and CT-based structural rigidity analysis to assess failure load in bones with simulated lytic defects. *Bone.* janv 2014;58:160-7.

## ANNEXES

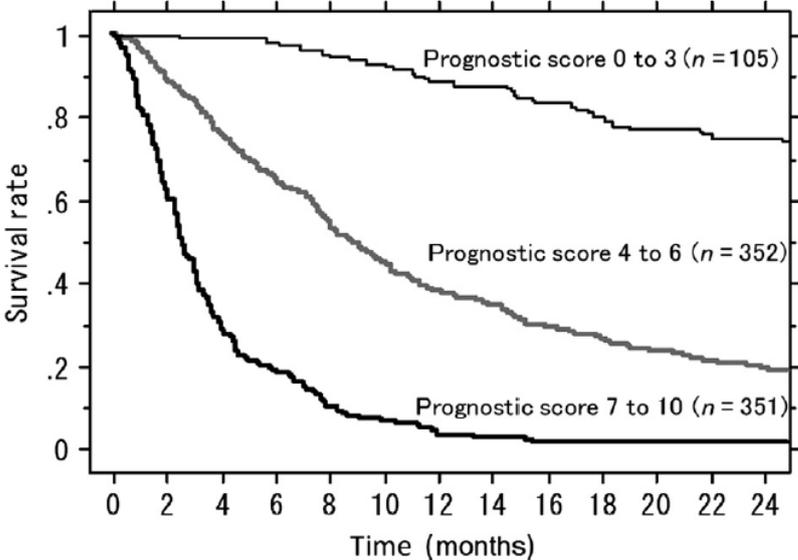
Annexe 1. Le processus métastatique : schématisation de la théorie du « Seed and Soil » (6)



Annexe 2. Courbes de survie selon le score total de Katagiri (46)



**Figure 2.** Kaplan–Meier survival curves for different prognostic scores. Values in parentheses and brackets indicate the prognostic scores and the number of patients, respectively. Survival rates deteriorate with increase in the prognostic scores.



**Figure 3.** Kaplan–Meier survival curves for patients with prognostic scores of 0–3 (low-risk group), 4–6 (intermediate-risk group), and 7–10 (high-risk group). The rates of survival for these three groups are significantly different.

Annexe 3. Tableau d'interprétation des valeurs du Kappa test par Landis et Koch.

Value of kappa	Strength of agreement
<0.20	Poor
0.21–0.40	Fair
0.41–0.60	Moderate
0.61–0.80	Substantial
0.81–1.00	Excellent

Annexe 4. Echelle d'autonomie. Performans Status selon l'OMS.

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

NOM : CARLIER    PRENOM : Christophe

**Titre de Thèse : Analyse pratique de l'utilisation du score de Mirels dans la prévention des fractures pathologiques secondaires aux métastases des os longs.**

---

## **RESUME**

**Introduction :** Le score de Mirels est l'outil décisionnel le plus largement utilisé dans la prise en charge thérapeutique des métastases à risque fracturaire des os longs. L'objectif de cette étude était d'effectuer une analyse critique détaillée des différents items de ce score, et d'évaluer d'autres facteurs de risque cliniques et biologiques.

**Hypothèse :** L'hypothèse était que la pondération du score de Mirels était inadaptée pour prédire la survenue d'une fracture.

**Patients et méthodes :** En se basant sur une étude rétrospective multicentrique analysant les données recueillies pour 245 patients atteints de métastases des os longs, ont été comparés la distribution de chaque critère du score de Mirels, et de Katagiri entre un groupe (LF) pris en charge pour fracture pathologique (n = 126) et un groupe (LPF) pris en charge préventivement (n = 119).

**Résultats :** Le score de Mirels est peu différent entre le groupe LPF et LF (respectivement 9,50 contre 9,78). Les lésions de grande taille et la localisation au membre supérieur étaient significativement plus fréquentes dans la population prise en charge au stade fracturaire (p=0,003 et p=0,021). Le score OMS 3 ou 4, une albuminémie inférieure à 35g/l et de la CRP supérieure à 10 mg/l sont des facteurs associés au risque fracturaire (respectivement  $p < 0,05$  ;  $p = 0,019$  ;  $p = 0,01$ ).

**Conclusion :** Comme souligné dans la littérature, le score de Mirels utilisé en l'état n'a pas une valeur pronostique suffisante pour prédire le risque de fracture de façon précise ; il pourrait être complété par un poids plus important de certains des items qui le constitue et des données cliniques et biologiques du patient.

---

Niveau de preuve III : Etude rétrospective observationnelle comparative

**Mots clés :** Métastase des os longs / Fracture pathologique / Risque fracturaire / Score de Mirels / Evènement osseux