

Anticoagulation et fragilité osseuse: quelles implications pour la pratique clinique?

Dre ANNE PELET^a et Pr OLIVIER LAMY^{a,b}

Rev Med Suisse 2021; 17: 766-9

Le rôle joué par certains traitements pour favoriser une fragilité osseuse est bien connu. Depuis les années 2000, plusieurs études, menées chez des patients anticoagulés au long cours, évoquent l'implication des antivitamines K (AVK) dans la survenue de fractures ostéoporotiques. Depuis leur mise sur le marché en 2008, les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) sont largement utilisés. Comparée aux AVK, cette classe médicamenteuse semble associée à un risque fracturaire moindre, menant à considérer la présence de facteurs de risque osseux lors de la prescription d'une anticoagulation au long cours. En ce sens, et bien que certains aspects restent à éclaircir, les NACO semblent être une alternative intéressante chez les patients présentant un risque fracturaire accru et la nécessité d'une anticoagulation au long cours.

Anticoagulant and bone fragility: which implications for clinical practice?

The role of certain treatments in the development of bone fragility is well known. Since the 2000s, several studies, conducted in patients on long-term anticoagulants have suggested the involvement of vitamin K antagonist (VKA) in the occurrence of osteoporotic fractures. Since their launch in 2008, the new oral anticoagulants (NOACs) have been widely used. Compared to VKA, this drugs' class is associated with a lower fracture risk. Therefore, the presence of risk factors for fracture should be considered when prescribing long-term anticoagulants. In this line, the NOACs seem to be an interesting alternative for patients at risk of fracture requiring a long-term anticoagulation. Nevertheless, certain aspects remain to be clarified.

INTRODUCTION

L'ostéoporose est la forme la plus fréquente de fragilité osseuse. Elle résulte d'un déséquilibre entre la formation et la résorption osseuse. Parmi les causes primaires, on retrouve l'ostéoporose postménopausique, la plus fréquente, consécutive au déficit en œstrogènes, et l'ostéoporose liée à l'âge. En Suisse, la fracture ostéoporotique touche 1 femme sur 2 et 1 homme sur 5 après 50 ans. Les causes secondaires résultent de complications liées à des pathologies hématologiques, endocriniennes ou digestives. Enfin, l'hygiène de vie, la consommation de toxiques (tabac, alcool), l'activité physique

et l'alimentation sont également susceptibles d'influencer sur la survenue de la maladie.

VIGNETTE CLINIQUE

Un patient de 82 ans est adressé au Centre interdisciplinaire des maladies osseuses suite à cinq fractures vertébrales spontanées. Il est en bonne santé habituelle. Son traitement quotidien consiste en une anticoagulation au long cours par Sintrom introduite 8 ans auparavant dans le contexte d'embolies pulmonaires à répétition. L'anamnèse concernant les facteurs de risque de l'ostéoporose est sans particularité. Le bilan phosphocalcique est normal tout comme la VS, la FSS et la phosphatase alcaline. L'immunosoustraction des protéines sériques, les anticorps associés à la maladie coéliqua, la TSH, la testostérone et la tryptase sont dans la norme. La recherche d'étiologies secondaires de l'ostéoporose est négative. La densitométrie osseuse confirme la présence d'une ostéoporose, avec les valeurs de T-scores suivantes: tiers distal du radius: -5,7 DS, col fémoral: -1,5 DS et hanche totale: -1,7 DS.

ANTICOAGULANTS ET FRAGILITÉ OSSEUSE

Certains traitements (corticostéroïdes, antihormonaux, anti-épileptiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs de la pompe à protons) sont également impliqués dans l'apparition d'une fragilité osseuse. Le rôle joué par certains anticoagulants tels que les héparines et les antivitamines K (AVK) est également connu pour interférer négativement avec le processus de formation osseuse.

Héparine standard et héparines de bas poids moléculaire

Les héparines non fractionnées exercent leur activité anticoagulante en activant l'antithrombine III. L'effet délétère au niveau osseux de ces substances a été suspecté il y a plus de 50 ans. Des études menées chez les rats suggèrent qu'une augmentation de l'activité ostéoclastique serait impliquée dans la fragilité osseuse liée aux héparines.¹ En 2007, des études in vitro démontrent que les héparines inhibent l'ostéoprotégérine (OPG).² Le rôle de l'OPG est d'inhiber le RANK-L (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) permettant ainsi de diminuer l'activité ostéoclastique. L'héparine va donc favoriser l'activité ostéoclastique. Les effets in vivo des héparines ont principalement été étudiés chez les femmes enceintes. La

^aCentre interdisciplinaire des maladies osseuses, CHUV, 1011 Lausanne,

^bService de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne.

anne.pelet@chuv.ch | olivier.lamy@chuv.ch

première étude suspectant cet effet indésirable a été publiée en 1965, mettant en évidence une augmentation des fractures en lien avec la dose d'héparine. Plusieurs études retrouvent une baisse de la densité minérale osseuse (DMO) lors d'une exposition supérieure à 6 mois.³

Les héparines fractionnées, obtenues par coupure de l'héparine native, exercent également leur activité anticoagulante via l'activation de l'antithrombine III. Comme les héparines standard, elles inhibent l'OPG mais de façon moindre que les héparines non fractionnées.² Comme pour les héparines standard, les études ont principalement été menées chez les femmes enceintes, chez lesquelles on a également observé une baisse de la DMO, mais de moindre importance que sous héparine standard. Toutefois, leurs effets délétères sur la DMO sont plus controversés.

Coumariniques

La vitamine D est depuis longtemps considérée comme la pierre angulaire du métabolisme osseux. Toutefois, plusieurs études ont démontré l'implication de la vitamine K dans le métabolisme osseux. Cette vitamine liposoluble, cofacteur de l'enzyme gamma-glutamyl carboxylase, est impliquée dans l'activation de certaines protéines. Classiquement connue pour son rôle dans l'activation des facteurs de coagulation, la vitamine K intervient également dans la formation de la matrice osseuse, permettant la liaison de l'ostéocalcine à l'hydroxyapatite. Il semble que la vitamine K affecte également la transcription de certains gènes impliqués dans l'expression des marqueurs ostéoblastiques et l'assemblage du collagène.⁴ En plus de leur rôle direct sur les protéines osseuses, les AVK exercent un rôle indirect par le régime alimentaire qu'ils imposent en diminuant la consommation de légumes verts riches en vitamine K et en acide folique créant ainsi une hyperhomocystéinémie interférant avec le métabolisme osseux en augmentant l'activité des ostéoclastes et en diminuant celle des ostéoblastes.⁵ En 2015, une méta-analyse d'essais randomisés et contrôlés incluant 6759 patients conclut que la vitamine K2 joue un rôle dans le maintien et l'amélioration de la DMO vertébrale et la prévention des fractures chez les femmes postménopausées avec ostéoporose. En revanche, aucun effet n'est mis en évidence chez les femmes postménopausées sans ostéoporose.⁶

Depuis les années 2000, plusieurs études évoquent l'implication des AVK dans la survenue de l'ostéoporose. En 2006, une étude de cohorte rétrospective menée chez 14 564 patients anticoagulés par warfarine durant plus de 1 an a montré une augmentation des événements fracturaires. Il s'agissait majoritairement de fractures de hanche (65,3%), puis vertébrales (19,7%) et enfin du poignet (10,4%). L'association de plusieurs fractures a été observée dans 4,6% des cas.⁷ En 2009, une étude cas-contrôle menée chez 70 patients anticoagulés au long cours pour valve mécanique a également montré un effet délétère à long terme des AVK sur la DMO.⁸ Bien qu'il persiste certaines controverses quant à l'imputabilité des AVK dans la baisse de la DMO et l'augmentation du risque fracturaire, il apparaît relativement bien établi que leur utilisation à long terme influence la santé osseuse. Cette controverse est probablement liée au design de certaines études et à la présence de possibles facteurs confondants.

Nouveaux anticoagulants oraux

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) exercent une inhibition directe des facteurs de coagulation II et X activés, indépendamment de l'antithrombine III. Depuis leur mise sur le marché en 2008, ils sont largement utilisés dans le traitement et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et dans la prévention primaire des événements cardioemboliques lors de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire. Le rivaroxaban (Xarelto) et l'apixaban (Eliquis) sont également validés pour la prévention primaire des TVP/EP lors de chirurgie orthopédique prothétique.

Une étude in vivo menée chez les rats a montré sous dabigatran (Pradaxa) une microarchitecture osseuse plus dense ainsi qu'un turn-over osseux diminué par rapport à ce qui est observé sous AVK.⁹ Le rivaroxaban semble exercer un effet favorable sur la guérison fracturaire.¹⁰ De même, l'édoxaban (Lixiana) n'aurait pas d'effet délétère sur la carboxylation de l'ostéocalcine, contrairement aux AVK.¹¹ D'autres travaux sont encore nécessaires afin de préciser le mécanisme selon lequel ces substances influencent le métabolisme osseux humain.

En 2017, une étude de cohorte rétrospective menée chez 8152 patients anticoagulés pour FA non valvulaire indiquait une tendance à un risque cumulé de fractures de hanche et vertébrales plus bas chez les patients sous dabigatran que sous warfarine (Incidence Risk Ratio (IRR): 0,84; IC 95%: 0,57-1,24; p = 0,37).¹² Cette diminution devient significative chez les patients présentant des antécédents de chute et/ou de fracture (p = 0,04). Le risque fracturaire n'est pas diminué lors d'exposition < 1 an. Des observations similaires se retrouvent dans une méta-analyse d'essais randomisés et contrôlés publiée en 2018 comparant 89 549 patients dont 50% ont été traités par NACO et 50% par warfarine. Dans l'ensemble, l'utilisation de NACO conduit à une diminution du risque fracturaire de 18% (RR: 0,82; IC 95%: 0,73-0,93; p = 0,001), correspondant à un NNT (nombre nécessaire à traiter) pour prévenir une fracture sur un an de 333.¹³ En 2019, une étude rétrospective danoise menée chez 37 350 patients anticoagulés pour FA non valvulaire a montré un risque relatif significativement plus bas de 15% (HR: 0,85; IC 95%: 0,72-0,99; p = 0,043) de survenue de fractures majeures nécessitant une hospitalisation. Il en est de même concernant les événements fracturaires n'ayant pas nécessité d'hospitalisation avec un risque relatif également diminué de 15% (HR: 0,85; IC 95%: 0,74-0,97; p = 0,019) chez les patients sous NACO. Le risque relatif concernant l'initiation d'un traitement à visée osseuse est également significativement plus bas de 18% (HR: 0,82; IC 95%: 0,71-0,95; p = 0,008) sous NACO que sous antivitamine K.¹⁴ Actuellement, nous disposons de peu de données concernant le risque fracturaire individuel des différents NACO par rapport aux AVK. Une étude de cohorte publiée en 2019,¹⁵ menée sur 167 275 patients présentant une FA non valvulaire, n'a pas montré de variation du risque fracturaire parmi les différents NACO par rapport aux AVK. Cette même observation se retrouve dans une autre étude de cohorte publiée en 2020.¹⁶

Concernant la localisation fracturaire, des données précises manquent encore. Selon une étude de cohorte rétrospective,

TABLEAU 1

Indications validées des nouveaux anticoagulants oraux par rapport aux antivitamines K

AVK: antivitamine K; NACO: nouveaux anticoagulants oraux.

	AVK	NACO
Prophylaxie de la thrombose veineuse profonde	+	+
Traitement de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse profonde	+	+
Thromboprophylaxie lors de fibrillation auriculaire	+	+
Thromboprophylaxie lors d'infarctus myocardique	+	
Thromboprophylaxie lors de remplacement par valve mécanique et/ou biologique	+	
Thromboprophylaxie lors de syndrome des anticorps antiphospholipides	+	

comparant les NACO à la warfarine, le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont tous trois associés à un risque moindre de fractures vertébrales. Seul l'apixaban serait lié à une réduction significative du risque de fracture de la hanche. Toutes confondues, la survenue de fractures de l'humérus, de l'avant-bras et des poignets est significativement plus basse sous rivaroxaban.¹⁷ Bien que les connaissances actuelles se réfèrent essentiellement aux résultats d'études rétrospectives, il semble de mieux en mieux établi que les NACO exposent à un risque fracturaire moindre que les AVK. Un avis d'expert récent concernant les fractures de hanche recommande d'ailleurs de privilégier les NACO chez les femmes ostéoporotiques âgées et sédentaires (tableau 1).¹⁸

RETOUR À LA VIGNETTE CLINIQUE

Hormis l'âge et une anticoagulation poursuivie depuis plusieurs années, ce patient ne présente pas d'autres facteurs de risque fracturaire. L'AVK a été remplacé par un NACO. Un traitement de téraparotide, un analogue de la parathormone, pour une durée de 2 ans, a été mis en place. Depuis, le patient n'a pas présenté de nouvelles fractures.

CONCLUSION

La survenue d'une fracture ostéoporotique en présence d'une anticoagulation par AVK au long cours, après exclusion des causes secondaires d'ostéoporose, devrait mener à considérer l'implication des AVK dans la survenue de la fracture. Dans ces situations, l'AVK doit être remplacé par un NACO. Des questions restent pour l'heure non résolues chez la personne à risque d'ostéoporose ou avec une ostéoporose densitométrique. Faut-il privilégier un NACO aux AVK? Est-il nécessaire de faire une densitométrie osseuse avant d'introduire une anticoagulation ou lors d'une anticoagulation au long cours par AVK?

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'introduction d'une anticoagulation au long cours nécessite de prendre en compte les facteurs de risque pour la fracture ostéoporotique
- Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) semblent être une alternative intéressante pour les patients présentant des facteurs de risque d'ostéoporose et qui nécessitent une anticoagulation au long cours
- La survenue d'une ou de plusieurs fracture(s) sous antivitamine K (AVK), en l'absence de causes secondaires d'ostéoporose, doit si possible faire remplacer l'AVK par un NACO

1 Muir JM, Andrew M, Hirsh J, et al. Histomorphometric Analysis of the Effects of Standard Heparin on Trabecular Bone in Vivo. *Blood* 1996;88:1314-20.
 2 Irie A, Takami M, Kubo H, et al. Heparin Enhances Osteoclastic Bone Resorption by Inhibiting Osteoprotegerin Activity. *Bone* 2007;41:165-74.
 3 *Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, et al. A Prospective Study of Heparin-induced Osteoporosis in Pregnancy Using Bone Densitometry. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:862-9.
 4 Myrneni VD, Mezey E. Regulation of Bone Remodeling by Vitamin K2. *Oral Dis* 2017;23:1021-8.
 5 Vacek TP, Kalani A, Voor MJ, Tyagi SC, Tyagi N. The Role of Homocysteine in Bone Remodeling. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:579-90.
 6 *Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, et al. Does Vitamin K2 Play a Role in the Prevention and Treatment of Osteoporosis for Postmenopausal Women: a Meta-analysis

of Randomized Controlled Trials. *Osteoporos Int* 2015;26:1175-86.

7 **Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of Osteoporotic Fracture in Elderly Patients Taking Warfarin: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med* 2006;166:241-6.

8 *Rezaieyazdi Z, Falsoleiman H, Khajehdaloue M, Saghafi M, Mokhtari-Amirmajidi E. Reduced Bone Density in Patients on Long-term Warfarin. *Int J Rheum Dis* 2009;12:130-5.

9 Fusaro M, Dalle Carbonare L, Dusso A, et al. Differential Effects of Dabigatran and Warfarin on Bone Volume and Structure in Rats with Normal Renal Function. *PLoS One* 2015;10:e0133847.

10 Klüter T, Weuster M, Brüggemann S, et al. Rivaroxaban Does Not Impair Fracture Healing in a Rat Femur Fracture Model: an Experimental Study. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:79.

11 Morishima Y, Kamisato C, Honda Y,

Furugohri T, Shibano T. The Effects of Warfarin and Edoxaban, an Oral Direct Factor Xa Inhibitor, on Gamma-carboxylated (Gla-osteocalcin) and Undercarboxylated Osteocalcin (Uc-osteocalcin) in Rats. *Thromb Res* 2013;131:59-63.

12 **Lau WC, Chan EW, Cheung CL, et al. Association between Dabigatran vs Warfarin and Risk of Osteoporotic Fractures among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA* 2017;317:1151-8.

13 **Gu ZC, Zhou LY, Shen L, et al. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants vs. Warfarin at Risk of Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* 2018;9:348.

14 *Binding C, Bjerring Olesen J, Abrahamsen B, et al. Osteoporotic Fractures in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Conventional Versus Direct Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2150-8.

15 **Lutsey PL, Norby FL, Ensrud KE,

et al. Association of Anticoagulant Therapy with Risk of Fracture among Patients with Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med* 2020;180:245-53.
 16 **Lau WCY, Cheung CL, Man KKC, et al. Association between Treatment with Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, or Warfarin and Risk for Osteoporotic Fractures among Patients with Atrial Fibrillation: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020;173:1-9.
 17 *Huang HK, Liu PP, Hsu JY, et al. Fracture Risks among Patients with Atrial Fibrillation Receiving Different Oral Anticoagulants: a Real-world Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J* 2020;41:1100-8.
 18 Sugiyama T. An Update on Hip Fracture Risk Associated with Anticoagulant Therapy: Warfarin Versus Direct Oral Anticoagulants. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19:1219-20.

* à lire

** à lire absolument