

Anticoagulants et risque d'ostéoporose



Rev Med Suisse 2007; 3: 1508-11

**K. Ferrière
R. Rizzoli**

Pr René Rizzoli et Dr Karine Ferrière
Service des maladies osseuses
Département de réhabilitation et
gériatrie
HUG, 1211 Genève 14
Rene.Rizzoli@medecine.unige.ch

Anticoagulants and osteoporosis

There are numerous indications for anticoagulant therapy. It has been suggested that such a therapy threatened bone health and could represent a risk factor for osteoporosis. After a careful review of the literature, it is difficult to conclude that anticoagulant treatment is a significant risk factor for fracture. In any case, a possible fracture risk has to be balanced against the indications for an anticoagulant treatment.

Les indications pour un traitement anticoagulant sont nombreuses. Il a été suggéré qu'un tel traitement pouvait perturber la santé osseuse, et constituer un facteur de risque d'ostéoporose. Après une revue de la littérature, il est difficile de considérer un traitement anticoagulant comme un risque majeur de fracture. De toute façon, un risque fracturaire éventuel doit être confronté aux indications, parfois vitales, à un traitement anticoagulant.

INTRODUCTION

Il est estimé qu'un pour cent de la population suisse est traité par anticoagulants oraux.¹ Les indications aux anticoagulants sont multiples: maladie thromboembolique, maladie coronarienne, fibrillation auriculaire chronique et prothèses valvulaires. Les femmes enceintes à risque augmenté de thrombose (protéine C, protéine S, anticorps antiphospholipides) sont traitées par héparine. Chez l'enfant, les malformations cardiaques constituent la principale indication à une anticoagulation. Un

lien entre anticoagulation et ostéoporose a été suggéré sur la base de fractures vertébrales spontanées chez des femmes ayant été traitées pendant leur grossesse par de l'héparine non fractionnée (HNF).^{2,3}

HÉPARINES ET OSTÉOPOROSE

Des fractures sporadiques survenant sous traitement d'héparine ont été décrites depuis les années 60. De multiples fractures vertébrales sont survenues chez une femme de 27 ans traitée par de l'HNF pendant 152 jours en raison d'une thrombose iliofémorale.³

Dahlman (1993) a mené une étude rétrospective chez 184 femmes à risque thromboembolique sous traitement d'héparine 13 000 à 40 000 UI (moyenne 19 100 UI) par 24 heures pendant une moyenne de 25 semaines. Des fractures lombaires sont survenues chez quatre femmes dans le post-partum pour lesquelles la dose moyenne d'héparine était de 24 500 (15 à 30 000 UI). Il a été conclu à une incidence de 2,2% de fractures avec l'hypothèse que la dose totale d'héparine pourrait jouer un rôle.²

Il existe plusieurs rapports de cas sporadiques. Des études ont été menées sur les femmes enceintes pour essayer de déterminer l'effet des héparines sur la densité minérale osseuse. Or, la grossesse ainsi que la lactation ont par elles-mêmes un effet sur l'os. On constate une baisse de densité minérale osseuse de 0 à 7% chez les femmes enceintes. Par ailleurs, les femmes qui allaitent continuent à perdre de la masse osseuse, contrairement aux femmes qui ont arrêté l'allaitement.

Dans une étude prospective, la densité minérale osseuse chez quatorze femmes enceintes traitées par HNF et quatorze femmes enceintes sans traitement (groupe contrôle) a été mesurée au niveau du fémur proximal à la vingtième semaine de grossesse, puis en post-partum immédiat, et à six mois post-partum. La densité minérale osseuse au niveau vertébral a été mesurée en post-partum



et à six mois post-partum. Cinq femmes traitées par HNF avaient une baisse de plus de 10% de la densité minérale osseuse entre la vingtième semaine de grossesse et le post-partum. Les femmes du groupe contrôle présentaient également une baisse de la densité minérale osseuse, mais aucune n'atteignait une baisse de plus de 10% ($p=0,04$). Il faut dire que les femmes recevaient toutes des suppléments en calcium de 1,3 g et 400 UI de calciférol par jour. Il est possible que ces compléments aient atténué les effets de l'héparine sur la densité minérale osseuse.⁴

Chez 25 femmes enceintes recevant de l'héparine et 25 femmes enceintes contrôles, la densité osseuse au niveau lombaire a été mesurée dans le post-partum. Les femmes sous héparine ont en moyenne une densité minérale osseuse plus faible que les femmes non traitées ($p=0,008$). Par contre, il n'y a pas de corrélation entre la densité minérale osseuse lombaire et la dose et durée de l'héparinothérapie.⁵ Il n'y avait pas eu de mesure de densité osseuse avant le début du traitement.

Dans une étude prospective randomisée sur dix-sept femmes présentant un syndrome antiphospholipide, neuf femmes ont reçu 5000 UI s.c./j de daltéparine (HBPM; héparine de bas poids moléculaire) pendant 29 semaines en moyenne, huit femmes ont reçu 5000 UI s.c./j de daltéparine pendant le premier trimestre suivi de deux injections par jour pendant le deuxième trimestre sur une moyenne de 31 semaines.⁶ La densité minérale osseuse lombaire a été mesurée soit dans les six mois avant la conception, soit dans les seize premières semaines de grossesse. La mesure a été répétée dans les deux mois post-partum. Les résultats de la densitométrie osseuse ont été comparés à ceux de huit femmes enceintes d'un groupe contrôle sans traitement. La baisse de densité minérale osseuse au niveau lombaire était superposable dans les trois groupes (baisse de 0-7% dans le groupe contrôle, 0-14% dans le groupe à 5000 UI par jour, et 0-11% dans le groupe ayant reçu deux injections pendant le deuxième trimestre). Il ressort donc que les femmes traitées par HBPM ne présentent pas de baisse de densité minérale osseuse plus grande que celle déjà observée chez des femmes non traitées.

Dans une étude prospective sur 61 femmes enceintes recevant de l'énoxaparine (HBPM) pendant la grossesse, la densité minérale osseuse au niveau lombaire et fémoral a diminué de plus d'une déviation standard chez 30% des femmes traitées par énoxaparine par rapport aux valeurs normales observées pour une population non enceinte entre le premier mois et le seizième mois post-partum. Comme il n'y a pas eu de mesure avant la grossesse, la diminution de la densité osseuse peut être aussi bien attribuée à l'héparine qu'à la grossesse ou à l'allaitement.⁷

Chez seize femmes enceintes traitées par 40 mg d'énoxaparine pendant la grossesse, aucune n'avait une baisse de densité osseuse au niveau fémoral de plus de 10% à six semaines post-partum, mais deux patientes avaient une baisse de densité osseuse de plus de 10% à six mois post-partum.⁸

Une étude prospective a porté sur 55 femmes enceintes qui ont reçu de la daltéparine à 5000 UI s.c./j associée à de l'aspirine comparées à vingt femmes enceintes du groupe contrôle. L'étude comprenait une mesure de la densito-

métrie osseuse au niveau lombaire dans les six mois précédant la conception et une densitométrie osseuse dans les six semaines post-partum. Il y a eu une diminution significative de densité minérale osseuse dans les deux groupes (0,045 g/cm³ dans le groupe HBPM et 0,043 g/cm³ dans le groupe contrôle, $p<0,001$). Aucune différence n'a été détectée entre le groupe HBPM et le groupe contrôle ($p=0,88$). Les résultats suggèrent qu'un traitement par HBPM durant la grossesse n'influence pas la densité osseuse davantage qu'une grossesse physiologique.⁹

Comparaison héparine-HBPM

Dans une étude en double aveugle, 80 patients souffrant de maladie thromboembolique et d'une moyenne d'âge de 68 ans (19 à 92 ans), qui avaient des contre-indications aux coumariniques, ont reçu de manière randomisée soit de l'HNF à raison de 10000 IU s.c. 2 x/j, soit de la daltéparine (une HBPM) 5000 IU s.c. 2 x/j, pour une durée de 3-6 mois. Six fractures vertébrales sont apparues parmi les 40 personnes sous HNF contre une fracture vertébrale dans le groupe HBPM ($p=0,054$). Les fractures sont apparues chez des patients globalement plus âgés (79 ± 6 ans contre 67 ± 15 ans, $p=0,02$) que les patients n'ayant pas subi de fracture. Par contre, la densité minérale osseuse au niveau lombaire et fémoral était similaire entre les patients recevant de l'HNF et ceux recevant de l'HBPM. La différence de risque fracturaire entre HBPM et HNF n'atteint un seuil de signification statistique que lorsque les personnes au-dessus de 80 ans sont considérées : 5/12 patients avec HNF contre 0/11 patients sous daltéparine ($p=0,02$). Par contre, la survenue de fracture n'était pas corrélée à la densité minérale osseuse. Il faut dire que le but primaire de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des héparines, et que les fractures vertébrales symptomatiques ainsi que les densitométries n'ont été étudiées que comme but secondaire. Dans une étude prospective randomisée sur 123 femmes enceintes nécessitant une anticoagulation en raison d'un syndrome antiphospholipide,¹⁰ 46 femmes ont reçu de l'aspirine ainsi que de l'HNF à raison de 5000 UI 2 x/j s.c., alors que 77 femmes ont reçu de l'énoxaparine 20 mg (2000 UI) par jour, pour une durée moyenne de 27 semaines (22 à 29). D'une part, la densité minérale osseuse était similaire entre le groupe traité par HNF et le groupe traité par HBPM. D'autre part, la baisse de la densité minérale osseuse au niveau du col fémoral (0,9%) et de la colonne lombaire (3,7%) était similaire à celle observée chez les femmes enceintes non traitées. Une analyse de régression multiple a montré que l'âge, le BMI, l'origine ethnique, le tabagisme, la consommation antérieure d'alcool, le nombre d'avortements spontanés et de naissances, le temps depuis la dernière grossesse, la densité minérale osseuse de départ et la durée du traitement par héparine ne sont pas prédictifs du changement de densité osseuse pendant la grossesse. On pourrait objecter qu'une perte de masse osseuse survenue dans le premier trimestre n'aurait pas été détectée. C'est pourquoi ils ont encore étudié neuf femmes traitées par héparine et aspirine en faisant une densitométrie osseuse avant la conception et à douze semaines de gestation. La densité osseuse avait augmenté de 1,8% ($p=0,01$) à la colonne lombaire et de 1,1% (non significatif) au col fémoral.

Chez 46 femmes enceintes connues pour une maladie thromboembolique ont été administrées soit de l'héparine (HNF), soit de la daltéparine (HBPM) dès la vingtième semaine de gestation et jusqu'à six semaines post-partum. La densité minérale osseuse lombaire a été mesurée à 1, 6, 16, 52 semaines et trois ans post-partum. Des radiographies lombo-sacrées ont été réalisées à seize semaines après l'accouchement. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus chez dix-neuf femmes en post-partum n'ayant pas reçu d'anticoagulants. Il en ressort que la densité minérale osseuse est significativement plus basse chez les patientes sous héparine que chez les patientes sous daltéparine ($p=0,02$). D'autre part, la densité minérale osseuse des femmes sous daltéparine ne diffère pas de celle des femmes enceintes non anticoagulées. La différence de densité osseuse statistiquement significative est détectée jusqu'à trois ans post-partum. La prise d'anticoagulants est le seul facteur influençant la densité osseuse à la semaine 16 ($p=0,014$) et la semaine 52 ($p=0,014$), mais pas à la semaine 1 ($p=0,19$), ni à la semaine 6 ($p=0,07$). Deux patientes traitées par HNF ont souffert de fractures symptomatiques lombaires (L1-L3) et thoraciques (T11). Une limitation de l'étude est que l'on ne connaît pas la densité osseuse avant la grossesse.

ANTICOAGULANTS ORAUX ET OSTÉOPOROSE

La vitamine K pourrait jouer un rôle dans le métabolisme osseux. L'anticoagulation orale induit la production de protéines osseuses non carboxylées. En plus des facteurs de coagulation (facteurs II, VII, IX et X, protéine C, protéine S), d'autres protéines comme l'ostéocalcine sont dépendantes de la vitamine K. Par exemple, l'ostéocalcine insuffisamment carboxylée a une affinité diminuée pour l'hydroxyapatite. Le taux sérique d'ostéocalcine insuffisamment carboxylée augmente avec le déficit en vitamine K et avec l'utilisation d'anticoagulants.

Une méta-analyse publiée en 1999 comprend l'analyse de neuf études effectuées entre 1982 et 1997 sur l'effet des anticoagulants oraux sur l'os. N'ont été considérées que les études contrôlées contre placebo. La moyenne d'âge se situait entre 49,7 et 70,6 ans. La durée moyenne d'anticoagulation entre 1 et 8,9 ans. Les anticoagulants utilisés étaient l'acénocoumarol, la warfarine et la fluindione. Les indications étaient les cardiopathies ischémiques, rythmiques, valvulaires ou cardiomyopathie, la maladie thromboembolique, la chirurgie cardiovasculaire. Quatre différentes techniques ont été utilisées pour mesurer la densité osseuse : *single photon absorptiometry*, *dual photon absorptiometry*, *dual-energy X-ray absorptiometry*, *quantitative computed tomographic absorptiometry*. Les résultats montrent que la densité osseuse au niveau du radius ultradistal est diminuée de 0,39 déviation standard, de manière statistiquement significative; par contre, les 0,47 déviations standards au niveau du radius distal et les 0,27 au niveau de la colonne ne sont pas statistiquement significatives. Les densités osseuses mesurées à la hanche ne sont pas non plus abaissées de manière significative.

Dans une étude prospective sur 6201 femmes de plus

de 65 ans dont 149 ont été traitées par warfarine, 102 ont pris de la warfarine pendant plus de deux ans.¹¹ Pendant les 3,5 années de suivi, il y a eu 576 fractures non traumatiques, non vertébrales. Les mesures densitométriques ont été effectuées à la hanche et au talon. Les femmes sous warfarine avaient davantage de perte de poids, davantage d'utilisation de diurétiques non thiazidiques, et une apparence plus frêle. La perte de masse osseuse annuelle a été similaire dans le groupe traité par warfarine (1,1%, IC 0,7 – 1,4) par rapport au groupe ne prenant pas de warfarine (0,8%, IC 0,7 – 0,9). De même, le taux de fractures a été similaire dans les deux groupes, même lorsqu'on limite l'analyse aux patientes ayant pris de la warfarine pour au moins deux ans (risque relatif 1,1, IC 0,61-2). La validité des résultats est limitée par le protocole non randomisé de l'étude. De plus, le rôle des maladies de base justifiant l'anticoagulation n'a pas été analysé.

Une cohorte rétrospective de 572 femmes de plus de 35 ans (moyenne 63,9 ans), ayant présenté un événement thromboembolique, a reçu du dicoumarol ou de la warfarine pour une durée moyenne de seize mois (0 à 27,4 années). 243 femmes ont présenté 480 fractures. Les taux de fractures observés sont comparés à ceux connus dans la population locale. Le nombre total de fractures est similaire, mais il y a une augmentation d'un facteur 1,5 de fractures ostéoporotiques chez les patientes qui ont pris entre trois et douze mois de warfarine et 1,6 chez les patients sous warfarine à long terme. Il y a 3,3 (IC 2,7-4,1) fois plus de fractures vertébrales, 1,9 (IC 1,4-2,6) fois plus de fractures de côtes et 2,9 (IC 1,9-4,3) fois plus de fractures pelviennes chez les patients sous warfarine comparés à la population générale. Les fractures des membres ne sont pas augmentées (IC 0,8-1,2). Lorsque le risque fracturaire a été évalué par rapport à la durée d'anticoagulation, ce ne sont que les fractures vertébrales et les fractures de côtes qui ont montré une augmentation du risque avec une augmentation de la dose. Pour les fractures vertébrales, le risque augmente de 2,4 (IC 1,6-3,4) pour moins de trois mois d'exposition, à 3,6 (IC 2,5-4,9) pour trois à douze mois, et à 5,3 (IC 3,4 à 8) pour une anticoagulation de plus de douze mois. Pour les fractures de côtes, le risque correspondant est à 1,6 (IC 0,9-2,7), 1,6 (IC 0,9-2,6), et 3,4 (IC 1,8-5,7). L'estimation de la prévalence des fractures vertébrales et costales est certainement surévaluée, car les participantes à l'étude étaient certainement mieux surveillées.

Dans une étude rétrospective de cohorte, 52 701 patients de plus de 65 ans recevant de la warfarine ont été comparés à 40 555 patients recevant une substitution par hormones thyroïdiennes (contrôle neutre), 43 915 patients recevant des corticostéroïdes (contrôle positif) et 60 383 patients recevant un inhibiteur de la pompe à protons (groupe contrôle).¹² Sur les cinq années de suivi, il y a eu 383 fractures de hanches nécessitant une hospitalisation, ce qui représente 61,9 fractures sur 10 000 patients-années. Le risque relatif de souffrir d'une fracture chez les patients traités par warfarine est de 0,94 (IC 0,81-1,09). Pour comparaison, les patients sous corticostéroïdes ont un risque de 1,44 (IC 1,21-1,70). Il faut cependant relever l'absence de contrôle d'autres paramètres pouvant influencer la densité minérale osseuse, tels que prise de calcium et vitamine D, exercice, régime, tabagisme.



Dans une étude cas-contrôle sur une population de plus de 70 ans (âge moyen 83,2 ans), 1523 patients avec fracture ostéoporotique ont été comparés à 15 205 contrôles.¹³ Les fractures étaient des fractures de hanche (87,7%) et des fractures distales du radius (12,3%). Le risque relatif de fracture associé à la prise d'anticoagulants (warfarine ou acénocoumarol) pendant plus de trois mois était de 1,2 (IC 0,9-1,6), donc non significatif.

Parmi 13 881 patients de plus de 68 ans hospitalisés avec une fibrillation auriculaire, dont 6294 ont reçu plus de trois mois de warfarine, 1005 patients ont eu une fracture. Les 4461 patients qui ont reçu plus de douze mois de warfarine avaient davantage de risques de subir une fracture ostéoporotique, comparés à ceux qui n'avaient pas reçu de warfarine (RR 1,25, IC 1,06-1,48).¹⁴ Ceux qui ont reçu de la warfarine pendant moins d'une année n'ont pas eu d'augmentation significative de fractures (RR 1,03, IC 0,82-1,29). Une analyse stratifiée a montré que la warfarine augmentait le risque fracturaire chez les hommes, mais pas chez les femmes. Chez les hommes, la warfarine donnée pendant plus d'une année augmentait le risque de 1,63 (IC 1,26-2,1), comparé aux hommes n'ayant pas reçu de warfarine. En excluant les fractures survenues avant ou pendant l'hospitalisation, le taux de fractures ostéoporotiques chez 6389 hommes était de 2,6 (IC 2,1-3,2) par 100 patients-années sans warfarine et 3,6 (IC 3-4,3) par 100 patients-années lors de prise de warfarine de plus de douze mois. Chez 7775 femmes, le taux de fractures ostéoporotiques était de 5,8 (5,1-6,6) par 100 patientes-années sans warfarine et 5,4 (IC 4,7-6,3) avec warfarine. Lors de l'analyse par site de fracture, on constate une association entre la prise de warfarine et la survenue de fractures de côtes et de fractures vertébrales.

CONCLUSIONS

Les études diffèrent par le type d'anticoagulant utilisé, les dosages, les durées d'anticoagulation, les méthodes de mesure de la densitométrie osseuse. Elles diffèrent aussi par le type de population étudiée, avec des pathologies, des comorbidités et des médicaments différents.

En ce qui concerne les héparines, celles-ci ont surtout été étudiées chez des femmes enceintes qui nécessitent une anticoagulation pendant leur grossesse en raison d'un risque thromboembolique augmenté. La plupart des études ne retrouvent pas de différence significative en matière de risque fracturaire ou de densité minérale osseuse entre les femmes traitées et les femmes non traitées.

En ce qui concerne l'anticoagulation orale, les études paraissent également contradictoires. Certaines ne constatent aucune différence entre le groupe traité et le groupe contrôle,¹¹⁻¹³ alors que d'autres constatent une augmentation de la survenue de fractures dans le groupe traité par antivitamine K.^{14,15} Ces études concernent des populations différentes, d'âge différent, avec différentes indications aux anticoagulants (maladie thromboembolique, fibrillation auriculaire) et avec des comorbidités et des associations médicamenteuses susceptibles d'augmenter leur risque de chute.

Il est par conséquent difficile de déterminer si l'anticoagulation prédispose à l'ostéoporose. Les résultats obtenus jusqu'à présent sont insuffisants pour conclure à un effet cliniquement significatif de l'anticoagulation sur l'os. Un risque fracturaire éventuel doit être confronté aux indications rendant nécessaire le recours à l'anticoagulation, indications parfois vitales. ■

Implications pratiques

- > Le risque d'ostéoporose en cas de traitement anticoagulant est faible
- > Ce risque doit être confronté aux bénéfices parfois vitaux d'un traitement anticoagulant

Bibliographie

- 1 Meyer B, Jende C, Rikli D, et al. Conduite périopératoire de l'anticoagulation orale: exemples de situations et recommandations. Forum Médical Suisse 2003; 9:213-8.
- 2 Dahmann TC Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. Am J Obstet Gynecol 1993; 168:1265-70.
- 3 Squires JW, Pinch LW. Heparin-induced spinal fractures. JAMA 1979;241:2417-8.
- 4 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.
- 5 Douketis JD, Ginsberg JS, Burrows RF, et al. The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. A prospective matched cohort study. Thromb Haemost 1996;75:254-7.
- 6 Shefrin J, Farquharson RG. Bone density studies in

- pregnant women receiving heparin. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;65:171-4.
- 7 Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: Experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. Am J Obstet Gynecol 1997;176: 1062-8.
 - 8 Casele HL, Laifer SA. Prospective evaluation of bone density in pregnant women receiving the low molecular weight heparin enoxaparin sodium. J Matern Fetal Med 2000;9:122-5.
 - 9 Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J, Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: Low molecular weight heparin versus control. Hum Reprod 2004;19:1211-4.
 - 10 Backos M, Rai R, Thomas E, et al. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: A prospective, longitudinal study. Hum Reprod 1999;14: 2876-80.
 - 11 * Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR.

Warfarine use and risk for osteoporosis in elderly women. Ann Intern Med 1998;128:829-32.

- 12 Mamdani M, Upshur RE, Anderson G, Bartle BR, Laupacis A. Warfarin therapy and risk of hip fracture among elderly patients. Pharmacotherapy 2003;23:1-4.
- 13 Pilon D, Castilloux AM, Dorais M, Le Lorier J. Oral anticoagulants and the risk of osteoporotic fractures among elderly. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004;13: 289-94.
- 14 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.
- 15 * Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. Arch Intern Med 1999;159:1750-6.

* à lire

** à lire absolument