

Tak Wai Lui D, et *al.* Evaluation of Fracture Risk Among Patients With Type 2 Diabetes and Nonvalvular Atrial Fibrillation Receiving Different Oral Anticoagulants. *Diabetes Care* 2022 Sep 20;dc220664.
doi : [10.2337/dc22-0664](https://doi.org/10.2337/dc22-0664)

La fibrillation auriculaire (FA) est la première cause d'arythmie cardiaque et touche 40 millions de personnes dans le monde. Environ 30% des patients diabétiques présentent une FA et 15% des patients avec une FA sont diabétiques. La présence simultanée d'un diabète de type 2 (DT2) et d'une FA est associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité, qui est plus importante que celle conférée par l'un ou autre de manière isolée. En outre, le DT2 majore le risque d'évènements thromboemboliques liés à la FA. Les traitements anticoagulants, à savoir les antivitamines K (au premier rang desquels la warfarine) et les nouveaux anticoagulants (NACOs) diminuent significativement le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les patients diabétiques et non diabétiques [1]. Les anticoagulants sont ainsi indispensables dans la prise en charge de la FA. La warfarine favorise potentiellement l'ostéoporose car l'ostéocalcine est incorporée à l'os *via* une carboxylation dépendante de la vitamine K [9]. En théorie, les NACOs n'interfèrent pas avec le métabolisme osseux [2]. L'ostéoporose est responsable d'une augmentation du risque de fracture, notamment vertébrale. Ces dernières sont associées à une augmentation de la morbi-mortalité. Des méta-analyses ont montré que les NACOs étaient associés à un risque de fracture inférieur à celui de la warfarine en population générale [3].

Les patients DT2 présentent un risque de fracture ostéoporotique, vertébrale et du col fémoral, plus élevé que les sujets non diabétiques [4]. La fragilité osseuse au cours du diabète est particulière puisqu'elle est liée à un ralentissement du renouvellement osseux et à une altération de la microarchitecture osseuse, alors qu'elle est liée à une résorption osseuse accélérée dans la population générale. Les données comparant l'effet sur l'os de la warfarine et des NACOs chez les patients diabétiques sont rares.

Cette étude avait donc pour objectif d'évaluer le risque de fracture chez des patients DT2 avec une FA selon qu'ils soient traités par warfarine ou par NACOs.

Cette étude rétrospective de cohorte a été réalisée à partir de l'ensemble des données médicales des hôpitaux publics de Hong Kong. L'ensemble des patients, âgés de plus de 18 ans, présentant à la fois un DT2 et une FA, et ayant débuté un traitement par warfarine ou par un NACO (rivaroxaban, dabigatran, apixaban ou edoxaban), entre le 1^{er} Janvier 2005 et le 31 Décembre 2019, a été inclus dans l'étude.

Les critères d'exclusion étaient les suivants: 1) un antécédent (ATCD) de valvulopathie, d'hyperthyroïdie, de tumeur osseuse, ou d'insuffisance rénale terminale définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) <15 ml/min, l'hémodialyse ou la transplantation rénale ; 2) une FA paroxystique (au cours d'une chirurgie cardiaque, d'une myocardite, d'une péricardite) ; 3) la co-prescription de warfarine et d'un NACO ; 4) l'exposition à un anticoagulant dans les 180 jours précédents l'inclusion. Les patients étaient suivis jusqu'à la survenue d'un des critères de jugement, du décès, d'un changement d'anticoagulant ou jusqu'au 31 décembre 2020. Le critère de jugement principal était un score composite comprenant les fractures ostéoporotiques majeures (vertèbres, humérus proximal, poignet et col fémoral). Les critères de jugement secondaires étaient chacune des fractures ostéoporotiques majeures prises individuellement (membre supérieur [MS], col fémoral et vertèbre).

De nombreuses covariables ont été prises en compte à l'inclusion dans l'étude : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC), pression artérielle systolique et diastolique, ancienneté du diabète, HbA1c, glycémie à jeun, LDL-cholestérol, ratio cholestérol total/ HDL-cholestérol, triglycérides, DFG, statut albuminurique (macroalbuminurie si ratio albuminurie/créatininurie (RAC) > 34 mg/mmol ; microalbuminurie si RAC entre 3,4 et 34 mg/mmol et normoalbuminurie si RAC < 3,4 mg/mmol), comorbidités (ATCD d'insuffisance cardiaque, d'AVC, d'accident ischémique transitoire, de bronchopneumopathie chronique obstructive, d'hépatopathie, d'ostéoporose, de fracture, de polyarthrite rhumatoïde, d'arthropathie inflammatoire, de chute, d'hypoglycémie sévère, de rétinopathie diabétique, d'hyperparathyroïdie, de démence), les prescriptions de médicaments du diabète, d'antihypertenseurs, d'hypolipémiants, d'inhibiteurs de la pompe à proton, d'antidépresseurs, de glucocorticoïdes, de calcium, de vitamine D, de traitement hormonal substitutif, de traitement de l'ostéoporose, d'antiparkinsonien. Un modèle de Cox a été utilisé pour calculer les hazard ratios (HRs).

Un total de 15 770 patients DT2 avec une FA ont été inclus dans l'étude (9 288 dans le groupe NACO et 6 482 dans le groupe warfarine). L'âge moyen était de 75,7 ans, sans prédominance de sexe (50,8% de femmes). L'HbA1c moyenne était de 7,1% avec une ancienneté moyenne du diabète de 9,2 ans. Avant score de propension, les patients sous NACOs étaient plus souvent de sexe féminin, plus âgés, avec un meilleur équilibre glycémique et un IMC plus bas. Les NACOs utilisés étaient l'apixaban (44,8%), le dabigatran (35,1%), le rivaroxaban (18,0%) et l'edoxaban (2,6%). Le suivi médian de l'ensemble de la cohorte était de 20 mois [11-52], du groupe NACO de 16 mois [8-27], du groupe warfarine de 50 mois [20-88].

Une fracture ostéoporotique majeure a été observée chez 551 patients (3,5%), dont 201 (2,2%) dans le groupe NACO et 350 dans le groupe warfarine (5,4%). L'incidence cumulée ajustée de fractures majeures était plus faible dans le groupe NACO (1,02 pour 100 personnes-années; [95% IC : 0,88-1,19]) que dans le groupe warfarine (1,26 pour 100 personnes-années ; [95% IC : 1,11-1,44]). Le risque de fracture ostéoporotique était 20% plus faible chez les patients sous NACOs (HR=0,80 [95% IC : 0,64-0,99], P = 0,044)).

Concernant les types de fractures ostéoporotiques, 384 patients (2,4%) ont présenté une fracture du col fémoral, 164 (1,0 %) ont présenté une fracture du MS et 67 (0,4%) une fracture vertébrale. Seul le risque de fracture du col fémoral était significativement moins important sous NACO (HR 0,74 [95% IC : 0,57-0,96], P=0,025). L'analyse en sous-groupes retrouvait un effet protecteur contre les fractures ostéoporotiques sévères uniforme en faveur des NACOs, quels que soient le sexe, l'âge, l'HbA1c, l'ancienneté du diabète et les ATCD d'hypoglycémies sévères.

Les points forts de cette étude sont son caractère national et une population uniquement diabétique, permettant des analyses en sous-groupe selon des facteurs spécifiques au diabète. Ses points faibles sont : 1) son caractère observationnel, qui n'a pas permis de mesurer certains facteurs confondants, comme la densité minérale osseuse ; 2) la possibilité que des fractures vertébrales asymptomatiques n'aient pas été diagnostiquées, mais il n'y a pas de raison pour que l'absence de diagnostic soit différente en fonction de l'anticoagulant utilisé ; 3) l'absence d'information sur le temps dans la cible thérapeutique pour la warfarine et sur les événements traumatiques pouvant causer des fractures; 4) l'absence de données sur l'observance médicamenteuse.

Cette étude est la première à comparer le risque de fractures ostéoporotiques associé aux NACOs et à la warfarine, spécifiquement chez les sujets diabétiques en FA. Elle montre que l'utilisation des NACOs est associée à une diminution de 20% du risque de fracture ostéoporotique majeure, notamment du col du fémoral, chez les sujets DT2 en FA. Même si, en l'absence de contre-indication, les NACOs sont devenus le traitement anticoagulant de 1^{ère} intention en cas de FA, cette étude apporte un argument supplémentaire pour préférer leur utilisation chez les patients DT2, qui présentent déjà un surrisque de fracture et de complications post-fracture.

Références

- [1] Itzhaki Ben Zadok O, Eisen A. Use of nonvitamin K oral anticoagulants in people with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Diabet Med* 2018; 35:548–556.
[doi : 10.1111/dme.13600](https://doi.org/10.1111/dme.13600)
- [2] De Caterina R, et al. Vitamin K antagonists and osteoporotic fractures: insights from comparisons with the NOACs. *Eur Heart J* 2020;41:1109–1111.
[doi : 10.1093/eurheartj/ehaa077](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa077)
- [3] Huang HK, et al. Fracture risks in patients treated with different oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019618.
[doi : 10.1161/JAHA.120.019618](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019618)
- [4] Napoli N, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:208–219.
[doi : 10.1038/nrendo.2016.153](https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153)

Mots-clés

Fracture ostéoporotique, Diabète de type 2, Warfarine, NACOs.