



Prise d'AVK et troubles neuro-cognitifs chez la personne âgée :

Résultats de l'étude VIKING (Vitamin K Inhibition and Neurocognition)

Monsieur MENAGER Pierre
le 24 mai 2019
51^{ème} journée de la SGOC

Conflit d'intérêt

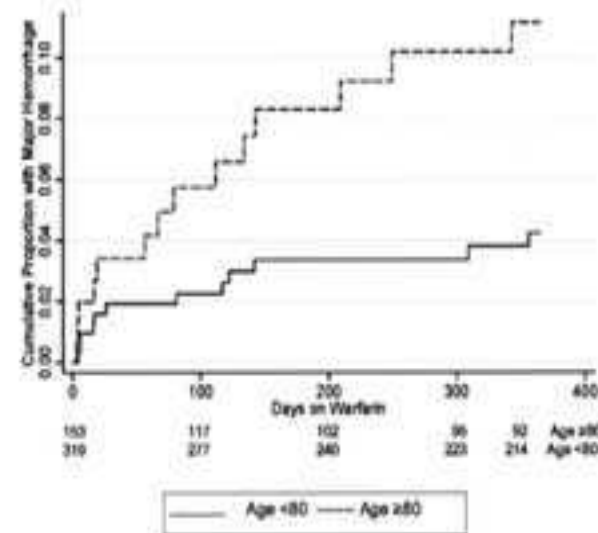
- Aucun

Médicaments anti-vitamine K

- 13,8 millions de prescriptions en 2010, 13,7 % des patients de plus de 65 ans
- Action sur la coagulation
- Efficacité sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire
- Mais 1^{ère} cause d'hospitalisation pour effet indésirable grave

Singer et al. Ann Intern Med 2009;1;151(5):297-305

*Agence nationale de sécurité du médicament :
Traitement anticoagulant en France en 2012*



Médicaments anti-vitamine K

- Anomalies constatées du SNC chez les nouveau-nés exposés in utero aux AVK

Hall et al. Am J Med 1980;68(1):122-40

- Association entre la concentration sérique en vitamine K et la performance en mémoire épisodique des personnes âgées

Presse et al. J Am Diet Assoc 2008;108(12):2095-9

- Association entre prise d'AVK et dégradation incidente des fonctions executives après suivi de 24 mois

Brangier et al. Nutrients. 2018 May 24;10(6).pii:E666

- Association entre prise d'AVK et atrophie cérébrale focale après analyses IRM-VBM

Brangier et al. Dement Geriatr Cogn Disord. 2018;45(1-2):18-26

■ Explications physiopathologiques avancées par les auteurs:

- Rôle de la vitamine K dans la physiologie neuronale :

Ferland et al. Biofactors 2012;38(2):151

Ferland et al. Adv Nutr 2012;3(2):204-12

- Diminution de la biodisponibilité cérébrale de la vitamine K pourrait entraîner des troubles cognitifs

■ Limites des études actuelles :

- Etudes observationnelles et non comparatives

■ Intérêt d'une étude comparative AVK Vs Anticoagulants Oraux Directs (AOD) ne mettant pas en jeu le cycle de la vitamine K

-> Etude VIKING (Vitamin K Inhibition and NeurocoGnition)

Hypothèse et objectif de l'étude

- Hypothèse : la prise habituelle d'AVK pourraient être responsable d'une atteinte cognitive chez les patients gériatriques, comparativement aux AOD
- Objectif : Déterminer à l'aide d'une étude exposés non-exposés si les patients prenant habituellement des AVK ont des performances cognitives moindre que les patients témoins appariés prenant des AOD

- Observationnelle avec recueil de données rétrospectives
- Comparative
- Critères d'inclusions :
 - Patient prenant un AVK ou AOD depuis plus de 3 mois
 - Evalué en hôpital de jour ou en consultation mémoire
 - Lors de la période du 1er janvier 2015 au 1er juin 2017
- Critères d'exclusions :
 - Insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine < 30 mL/min
 - Langue maternelle autre que le français

- Deux groupes :
 - AVK et AOD
 - recueil de la date d'introduction (à partir des données informatiques hospitalières ou appel du médecin traitant)
 - appariement sur âge $\pm$ 5 ans, sexe, indication de traitement
- Critères de jugement : performance cognitive (MMSE $\leq$ 20, BREF $\leq$ 15)
- Covariables : HTA, sténose carotidienne, dyslipidémie, diabète, antécédent d'AVC ischémique
- Analyses : univariées et multivariées par régression logistique
- Approbation du comité d'éthique

Résultats : Tableau d'effectif

	Total (N=80)	Cas (N=40 AVK)	Témoin (N=40 AOD)	P-value*
Age (année) [‡]	83,2±4,9	83,2±4,8	83,3±5,1	-
Sexe [‡]				-
• Femme	46(58)	23(58)	23(58)	
• Homme	34(42)	17(42)	17(42)	
Indication traitement [‡]				-
• FA	76(95)	38(95)	38(95)	
• EP ou TVP	4(5)	2(5)	2(5)	
Durée d'exposition au traitement (jours)	1626±1826	2406±2159	845±917	0.0079
Scores cognitifs				
• MMSE (score / 30)	22,6±4,1	22,5±4,6	22,8±3,7	0.6890
• BREF (score/18)	12,1±3,3	12,2±3,2	12,0±3,4	0.7283
MMSE ≤20				0.1438
• Non	56(70)	25(62)	31(77)	
• Oui	24(30)	15(38)	9(23)	
BREF ≤15				0.7633
• Non	15(19)	7(18)	8(20)	
• Oui	65(81)	33(82)	32(80)	

Analyses multivariables évaluant l'altération cognitive en fonction de la prise d'AVK Vs AOD

*	MMSE ≤ 20		BREF ≤ 15	
	RC [IC à 95%]	P value	RC [IC à 95%]	P value
AVK (vs AOD)	3.54 [1.03-12.2]	0.0451	1.34 [0.24-7.52]	0.7375
Age (année)	0.99 [0.88-1.12]	0.9066	1.36 [1.13-1.63]	0.0010
Sexe masculin	0.26 [0.08-0.85]	0.0260	1.64 [0.37-7.36]	0.5195
HTA	0.91 [0.23-3.55]	0.8934	5.30 [0.92-30.55]	0.0618
Dyslipidémie	1.46 [0.47-4.51]	0.5088	0.79 [0.18-3.46]	0.7542
Diabète	0.71 [0.17-2.93]	0.6303	0.48 [0.08-3.05]	0.4367
ATCD d'AVC ischémique	1.35 [0.31-5.77]	0.6889	0.38 [0.06-2.33]	0.2945
Clairance < 60 ml/min	0.36 [0.11-1.18]	0.0929	0.18 [0.04-0.96]	0.0439
Durée d'exposition au traitement (jours)	1.00 [1.00-1.00]	0.3144	1.00 [1.00-1.00]	0.9605

Discussion

- Association entre la prise d'AVK et $MMSE \leq 20$ après ajustement sur les covariables, comparativement aux patients sous AOD
- Association déjà retrouvée entre prise d'AVK et diminution du score au MMSE en population gériatrique
Annweiler et al J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2015; 70 (1) : 97-101
- Résultats concordant avec la littérature récente
- Semblent confirmer l'association prise d'AVK et effet neuro-cognitif délétère

Proposition d'explication physiopathologique

- La fibrillation atriale est un facteur de risque connu de troubles cognitifs -> pourrait expliquer les résultats

Kalantarian et al. Ann Intern Med 2013;158(5 Pt 1):338-46

- A servi de variable d'ajustement ce qui limite le risque de facteur confondant
- Principale indication d'anticoagulation dans les deux groupes

Proposition d'explication physiopathologique

- Vitamine K impliquée dans la physiologie neuronale
- Régulation de la synthèse des sphingolipides
- Activation de protéines vitamine K dépendantes impliquées dans la physiologie neuronale :
 - Protéine Gas6 : croissance et apoptose cellulaire, myélinisation
 - Protéine S : neuroprotection en cas d'hypoxie
 - Protéine MGP : inhibition de la calcification tissulaire
 - Rôle de l'ostéocalcine ?

Ferland et al. Biofactors 2012;38(2):151

Ferland et al. Adv Nutr 2012;3(2):204-12

Limites de l'étude

- Observationnelle unicentrique
- Durée d'exposition aux deux classes d'anticoagulants différente entre les deux groupes
- Caractère rétrospectif de l'étude
 - Risque de biais de mémorisation (date d'introduction des médicaments)
 - Pas d'INR disponible (non fait systématiquement)

Conclusion

- Notre étude semble conforter l'association entre AVK et impact sur les fonctions cognitives
- Etude pilote comportant des limites
- Problématique de la causalité
- Perspectives :
 - Nécessité d'une étude interventionnelle, multicentrique, prospective, en aveugle
 - ACCOG (AntiCoagulation and CoGnition)



MERCI DE VOTRE ATTENTION