

Modifications morphologiques cérébrales liées à l'exposition aux médicaments anti- vitamine K chez le sujet âgé : une analyse VBM exposés/non exposés

Antoine BRANGIER
49^{ème} journée de la SGOC
le 19 Mai 2017, Orléans



Conflit d'intérêt

Aucun

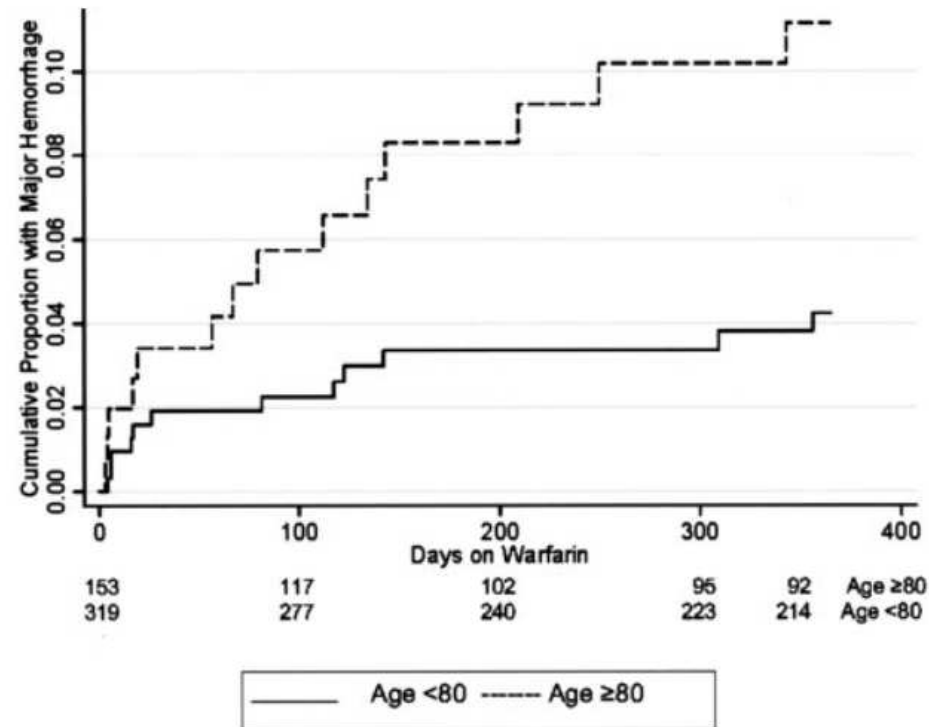
Médicaments anti-vitamine K

- 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

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

- MAIS première cause d'hospitalisation pour effet indésirable grave

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



Hylek et al. Circulation 2007;115(21):2689-96

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 la prise d'AVK et l'existence d'un trouble cognitif en population gériatrique

Annweiler et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2015;70(1):97-101

Relation prise d'AVK et volume cérébral

- Etude observationnelle
- Relation entre prise d'AVK et volume cérébral
- Atrophie cérébrale totale temporale et hippocampique plus importante en IRM en cas de prise d'AVK

Annweiler et al. J Am Geriatr Soc 2015;63:2199-202

- Aucune étude ne s'est intéressée à la relation entre la durée d'exposition aux AVK et le volume cérébral

Hypothèse et objectif de l'étude

- Hypothèse : l'exposition aux traitements antivitamine K est corrélée à une atrophie cérébrale chez la personne âgée
- Objectif : déterminer si la durée d'exposition aux AVK était associée à des modifications morphologiques cérébrales

Matériels et méthodes

- Etude exposés / non exposés
- Critères d'inclusion :
 - Patient consultant au Centre Mémoire Ressource Recherche du CHU d'Angers
 - Entre 2008 et 2013
 - Exposés : prise habituelle d'AVK
 - Non exposés : pas de prise habituelle d'AVK
 - Appariement sur âge +/- 2ans, sexe et type d'IRM 1,5 ou 3 Tesla
- Critères de non inclusion :
 - Score MMSE<10
 - Dépendance à la marche
 - Syndrome confusionnel
 - Troubles visuels
 - Incapacité de comprendre les questionnaires
 - Refus de participer à la recherche

Matériels et méthodes

- Facteur étudié : durée d'exposition aux AVK
- Critère de jugement :
- Atrophie(s) focale(s)
- En analyse VBM (logiciel DARTEL)
- 2 types d'IRM 1,5 ou 3 Tesla
- Covariables : âge, sexe, niveau d'éducation, antécédents de fibrillation atriale, type d'IRM, volume intracrânien
- Accord du comité de protection des personnes

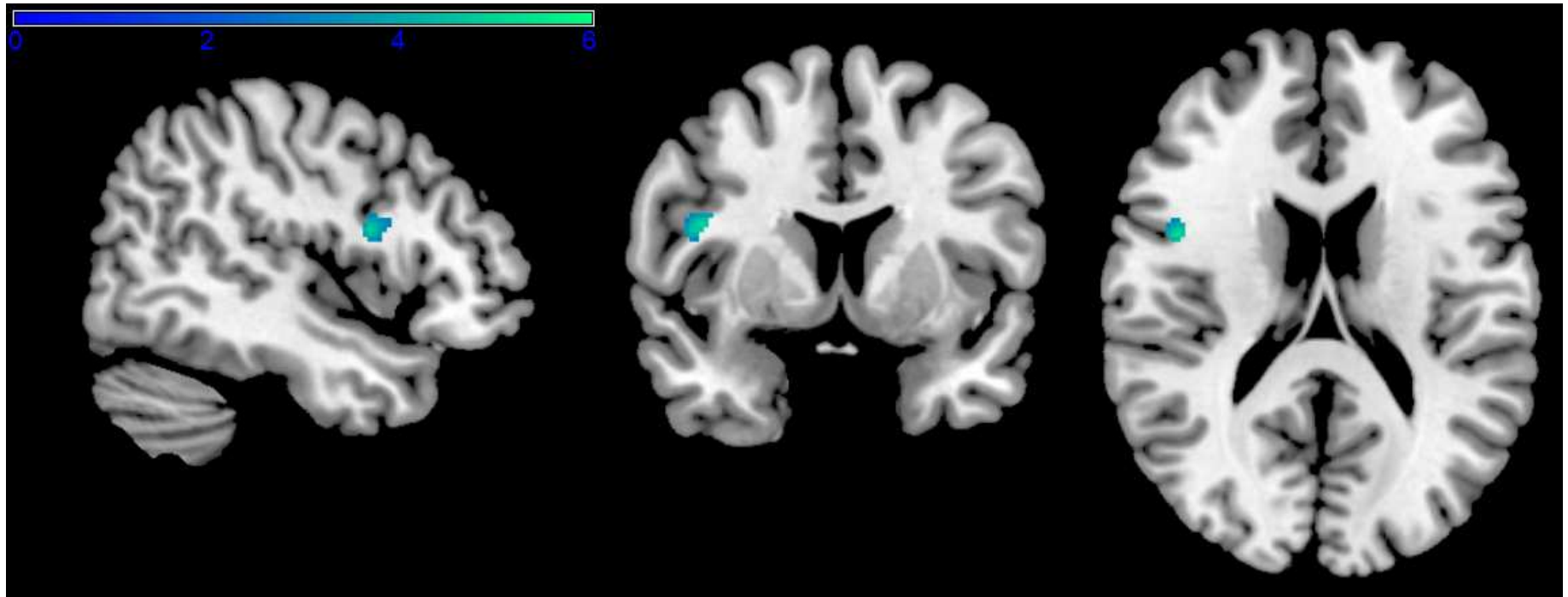
Analyse VBM

- Voxel-based morphometry
- Voxel = volume de tissu, équivalent 3D du Pixel
- Cluster = défini par au moins 10 voxels contigus
- Technique d'imagerie anatomique
- Comparaison d'une densité locale de substance grise ou blanche au sein d'un groupe
- Méthode objective (pas d'interprétation de l'expérimentateur) sur cerveau entier
- Pas d'hypothèse formulée *a priori*

Résultats

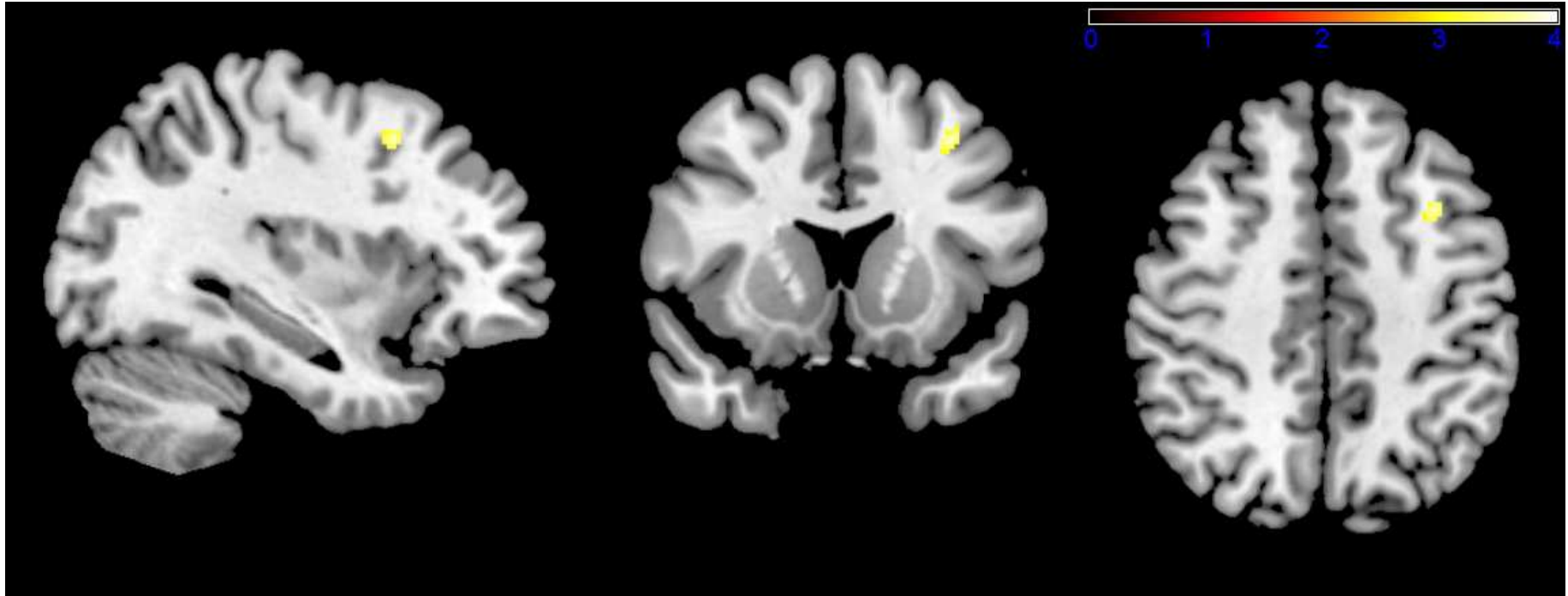
- 54 participants inclus (âge moyen $75,0 \pm 4,9$ ans, 33,3% de femmes)
- 18 exposés aux AVK, durée moyenne d'exposition de 2122 ± 1799 jours
- 36 non exposés, durée moyenne d'exposition de 0 jour
- Volume intracrânien total moyen de 1393 ± 202 cm³

Résultats



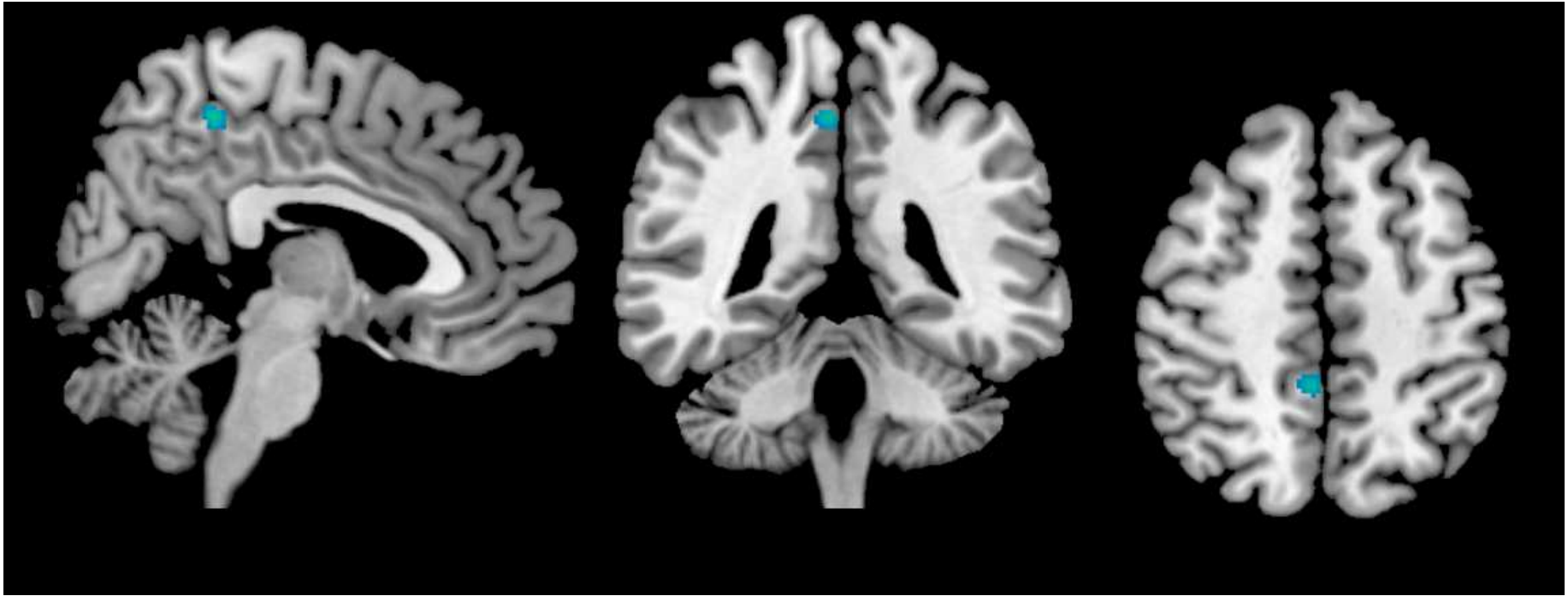
104 voxels, Opercule, gyrus frontal inférieur droit [x y z];
[44 6 19], $t=4,98$

Résultats



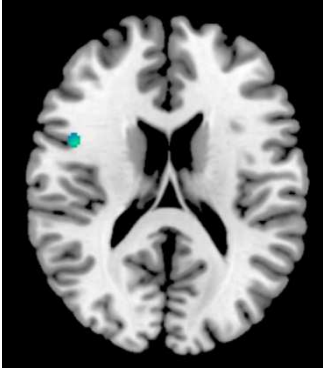
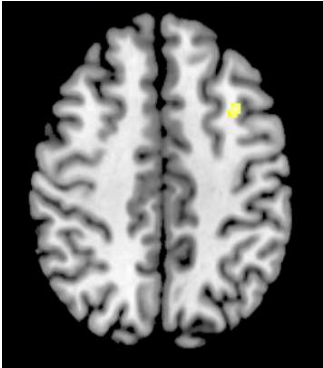
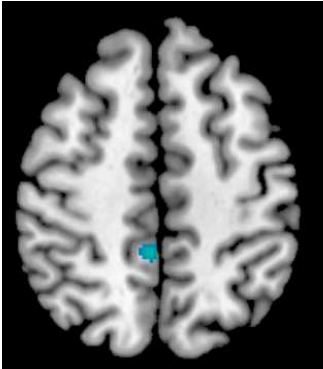
67 voxels, Gyrus frontal moyen gauche [x y z]; [-33 14 45],
t=3,91

Résultats



81 voxels, Précunéus droit [x y z]; [3 -42 52], t=4,48

Discussion

	<p>Opércule, gyrus frontal inférieur, partie orbitofrontale Aire 47 de Brodmann</p>	<p>Fonctions exécutives</p>
	<p>Gyrus frontal moyen Aire 46 de Brodmann</p>	<p>Fonctions exécutives</p>
	<p>Précunéus, lobe pariétal</p>	<p>Rôle méconnu, tâches hautement intégrées, y compris la visuo- construction, la récupération de la mémoire épisodique et la conscience de soi</p>

Discussion

- Aucune étude antérieure ne s'est intéressé à cette relation
- Semble confirmer l'association prise d'AVK et atrophie cérébrale

Annweiler et al. J Am Geriatr Soc 2015;63:2199-202

- Effet tératogène connu

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

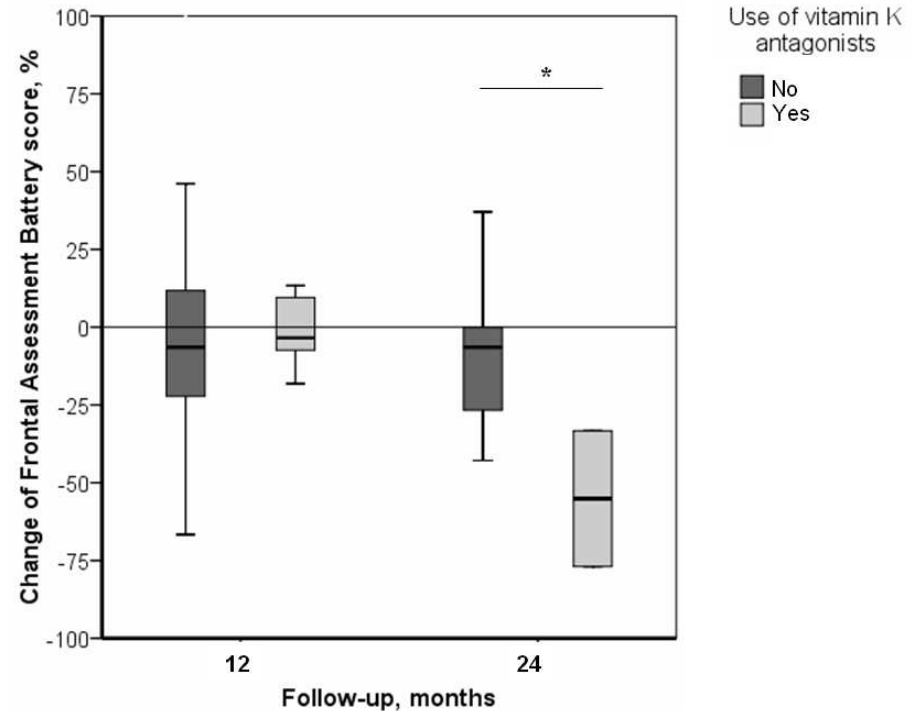
- 2 localisations du cortex préfrontal pourraient expliquer l'association AVK et troubles dysexécutifs retrouvée dans d'autres études

Discussion

- Cohorte des Trois Cités : association entre prise d'AVK et baisse des performances au Set Test d'Isaac (test de fluence verbale évaluant les fonctions exécutives)

Ferland et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2016;71(10):1356-62

- Cohorte MERE : association à l'inclusion et après 2 ans de suivi de la prise d'AVK avec un déclin plus important du score BREF



Discussion

- 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

Rôle de la vitamine K dans le fonctionnement cérébral

- 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

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

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

Limites de l'étude

- Représentativité d'une population âgée consultant pour une plainte de mémoire dans un centre unique
- Pas d'information sur l'historique des INR
- Critère de jugement intermédiaire
- Les hypothèses physiopathologiques n'expliquent pas les localisations de l'atrophie

Conclusion

- Durée d'exposition aux AVK corrélée :
 - à des atrophies focales
 - 3 localisations
- Problématique de la causalité
 - Nécessité d'une étude interventionnelle
 - Versus des médicaments anticoagulants qui n'implique pas la vitamine K
 - Dans une indication commune

Merci de votre attention