

Université de Genève
Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne

Département de Direction logistique des soins
Service de pharmacie
Département d'anesthésiologie, de pharmacologie et de soins intensifs
Service de pharmacologie et toxicologie cliniques
Hôpitaux Universitaires de Genève

Etat des lieux et amélioration de la prescription de l'acénocoumarol

Diplôme de Master of Advanced Studies (MAS) en pharmacie hospitalière

Liliane Gschwind
Genève, janvier 2009

Supervision :

Prof. Jules Desmeules, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques

Prof. Pascal Bonnabry, Service de pharmacie

Dr Victoria Rollason, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques

Dr Françoise Boehlen, Service d'angiologie et d'hémostase

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont permis la réalisation de ce travail. Je tiens ici à remercier tout particulièrement :

le Professeur Jules Desmeules, superviseur direct de ce travail et investigateur principal de l'étude clinique, pour son encadrement, ses nombreux conseils et son soutien;

le Professeur Pascal Bonnabry, superviseur direct de ce travail, pour son encadrement et ses précieux conseils non seulement durant ce travail mais également tout au long de ces trois années de DESS ;

le Dr Françoise Boehlen, superviseur direct de ce travail et co-investigateur de l'étude clinique, pour sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'elle m'a accordée notamment pour la collaboration dans l'implémentation de l'algorithme ;

le Dr Victoria Rollason, superviseur direct de ce travail et co-investigateur de l'étude clinique, pour son aide et ses précieux conseils dans la réalisation et la mise en route de l'étude clinique ;

le Professeur Pierre Dayer, promoteur de l'étude clinique, pour la confiance qu'il m'a accordée en me permettant d'effectuer l'étude clinique dans son Service ;

le Professeur Philippe de Moerloose, co-investigateur de l'étude, pour la confiance qu'il nous a témoignée en apportant son soutien à la réalisation de l'étude clinique ;

le Dr Michèle Grünenwald pour la rédaction du protocole et son aide dans la mise en place de l'étude clinique ;

le Professeur Pierre Chopard ainsi que le Dr Patricia Francis du Service de qualité des soins, pour leur précieuse collaboration dans la réalisation du projet qualité et de l'étude clinique;

le Professeur Christian Lovis du Service d'informatique médicale ainsi que ses collaborateurs, pour avoir mis à notre disposition les données informatisées concernant la prescription de l'acénocoumarol, et pour sa précieuse collaboration dans l'implémentation de l'algorithme dans le DPI ;

le Dr Youssef Daali, pour son aide, ses précieux conseils et sa supervision future dans la réalisation de l'étude clinique ;

le Dr Michela Rebsamen pour la réalisation des analyses génétiques, merci également pour les précieuses explications techniques ;

le Dr Nicole Vogt, pour ses précieux conseils et sa collaboration future dans la mise en place de l'étude clinique dans le Service de gériatrie ;

Roseline Ing, pour son amitié et sa collaboration dans l'étude clinique plus particulièrement dans les rapports de pharmacovigilances ;

toute l'équipe de l'unité d'investigation clinique, plus particulièrement le Dr Jocelyne Chabert pour son aide précieuse notamment dans la rédaction et la soumission du protocole; Mélanie Verdon pour la réalisation des prélèvements sanguins, le Dr Alain Matthey pour sa participation active dans le recrutement des patients ;

tous mes collègues de la pharmacie des HUG, plus particulièrement mes collègues et amis DESS : Lucie, Cyril, Roseline, Isabella, Claudia et Rima, merci pour les bons moments partagés durant ces trois années.

Je tiens également à remercier tous les médecins qui ont accepté que l'étude clinique se déroule au sein de leur service, notamment le Prof. A. Perrier et le Dr. M. Nendaz pour le Service de médecine interne générale ; le Prof. A. Sarasin pour le Service des urgences ; le Prof. A.-F. Allaz pour le Service de médecine interne de réhabilitation ; le Prof. R. Rizzoli pour le Département de réhabilitation et gériatrie ; le Prof. T. Landis pour le Service de neurologie ; le Prof. F. Mach pour le Service de cardiologie ; le Prof. H. Bounameau pour le Service d'angiologie et d'hémostase ; le Prof. T. Rochat pour le Service de pneumologie ; le Prof. J. Passweg pour le Service d'hématologie ; le Prof. J. Philippe pour le Service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition ; le Prof. D. Lew pour le Service des maladies infectieuses, le Prof. J. Seebach pour le Service d'immunologie et d'allergologie et finalement le Prof. A.-P. Sappino pour le Service d'oncologie.

Pour terminer, je tiens à remercier chaleureusement mes parents, famille et amis pour leur soutien tout au long de ces trois années. Un merci particulier à Laurent pour son soutien quotidien et ses bons petits plats.

Résumé

De part sa fenêtre thérapeutique étroite, sa forte variabilité inter- et intra-individuelle ainsi que son métabolisme, l'acénocoumarol est associé à un risque élevé d'événements indésirables médicamenteux, tels qu'inefficacité thérapeutique ou risques de saignements. Ce médicament est largement prescrit dans la prévention et le traitement des maladies thromboemboliques (artérielles-veineuses), notamment en cas de fibrillation auriculaire et chez les porteurs de prothèses de valves cardiaques. Les saignements représentent la plus grande part des effets indésirables observés chez les patients traités par des anticoagulants oraux. Le risque qu'un saignement majeur survienne lors d'un traitement par un dérivé coumarinique est de l'ordre de 1.1-3.6 pour cent patients-années avec un risque augmenté de dix fois durant les un à trois premiers mois de traitement. Ce risque augmente lorsque l'INR est supérieur à quatre, d'un taux de 14.23 pour 100 patients-années durant les 90 premiers jours de traitement, il peut atteindre un taux de 99.26 pour 100 patients-années. L'impact des interactions médicamenteuses ainsi que des variations génétiques semblent influencer grandement la réponse aux anticoagulants oraux. De nombreuses études ont été publiées à ce sujet plus particulièrement avec la warfarine, un anticoagulant oral fréquemment prescrit aux Etats-Unis. Les études concernant l'acénocoumarol sont moins nombreuses mais rejoignent la plupart du temps les observations faites avec la warfarine.

La première partie de ce travail a permis de mettre en évidence un point important influençant grandement le profil de sécurité et d'efficacité de l'acénocoumarol. Il s'agit des interactions médicamenteuses non-souhaitées et pertinentes cliniquement, rencontrées le plus fréquemment au sein des Hôpitaux Universitaires de Genève. Ces interactions seront prochainement implémentées dans le Dossier Patient Intégré et apparaîtront sous forme d'alarmes. Une deuxième partie a été consacrée à la validation d'un algorithme prédictif de dose, développé par les médecins du Service d'angiologie et d'hémostase. Cet algorithme a été implémenté en janvier 2009 dans le Dossier Patient Intégré. La dernière partie de ce travail consistait à mettre en place et débiter une étude clinique afin d'étudier l'impact des variations génétiques sur la réponse au traitement anticoagulant ainsi que sur les interactions médicamenteuses chez des patients démarrant un traitement d'acénocoumarol au cours de leur hospitalisation. Cette étude est en cours de réalisation. Les premiers résultats semblent confirmer que les variations génétiques influencent la réponse à l'acénocoumarol. De plus, les personnes porteuses de certains polymorphismes semblent être plus vulnérables aux interactions médicamenteuses.

Liste des abréviations les plus fréquentes

AAS	acide acétylsalicylique
AC	anticoagulant
ACCP	American College of Chest Physicians
ADE	adverse drug events
ADP	adénosine diphosphate
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AMP	adénosine monophosphate
aPTT	activated partial thromboplastine time
AVC	accident vasculaire cérébral ischémique
AVK	antivitamines K
CCP	concentré de complexe prothrombique
CIVD	coagulopathie intravasculaire disséminée
COX	cycloxygénase
CYP	cytochrome P450
DCI	dénomination commune internationale
DPI	dossier patient intégré
EP	embolie pulmonaire
FA	fibrillation auriculaire
FDA	Food and Drug Administration
FT	facteur tissulaire
fvW	facteur von Willebrand
GGCX	gama-glutamyl-carboxylase
Gp	glycoprotéine
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HNF	héparine non fractionnée
HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
IPP	inhibiteurs de la pompe à protons
INR	international normalized ratio
ISRS	inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine
KHPM	kininogène de haut poids moléculaire
OMS	organisation mondiale de la santé
PA	activateur de plasminogène
PAI-1	plasmin activator inhibitor-1
PAI-2	plasmin activator inhibitor-2
PFC	plasma frais congelé
PGI2	prostaglandine I2
P-gp	glycoprotéine P
PM	poor metabolizer
PresCo	prescription connectée
PSM	patient self-monitoring
PST	patient self-testing
SIM	Service d'informatique médicale
SMIG	Service de médecine interne générale
TFPI	tissue factor pathway inhibitor (ou inhibiteur de la voie du facteur tissulaire)
TIH	thrombopénie induite par l'héparine
TP	temps de thromboplastine
t-PA	activateur du plasminogène de type tissulaire
TVP	thrombose veineuse profonde

TxA2	thromboxane A2
u-PA	activateur du plasminogène de type urokinase
VKORC1	sous unité 1 du complexe vitamine K époxyde réductase
α_2 -AP	α_2 -antiplasmine

Table des matières

1	Introduction.....	1
1.1	L'hémostase	1
1.1.1	Découverte de l'hémostase	1
1.1.2	Physiologie de l'hémostase	2
1.1.2.1	Hémostase primaire: Rôle des plaquettes	3
1.1.2.2	La coagulation sanguine.....	6
1.1.2.3	La coagulation du sang « in vivo »	9
1.1.2.4	Les facteurs de la coagulation	11
1.1.3	Les mécanismes antithrombotiques	14
1.1.3.2	La fibrinolyse	17
1.1.4	Examens de laboratoire et troubles de l'hémostase	18
1.1.4.1	Le Temps de thromboplastine	18
1.1.4.2	International Normalized Ratio	18
1.1.4.3	Le Temps de Thromboplastine Partielle activée	20
1.1.5	La vitamine K	22
1.1.5.1	Structure de la vitamine K.....	22
1.1.5.2	Rôle de la vitamine K.....	23
1.2	Les troubles de la coagulation.....	26
1.3	Les médicaments antithrombotiques.....	26
1.3.1	Généralités.....	26
1.3.2	Indications.....	28
1.3.2.1	La thrombose artérielle.....	29
1.3.2.2	La thrombose veineuse	29
1.3.3	Les antiagrégants plaquettaires	29
1.3.3.1	L'acide acétylsalicylique	29
1.3.3.2	Le dipyridamole	30
1.3.3.3	Le clopidogrel	30
1.3.3.4	Les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa	30
1.3.4	Les fibrinolytiques	31
1.3.4.1	La streptokinase	31
1.3.4.2	L'urokinase.....	31
1.3.4.3	Le tenecteplase	31
1.3.4.4	L'altéplase	32
1.3.4.5	Le rétéplase	32

1.3.5	Les anticoagulants	32
1.3.5.1	Les anticoagulants injectables.....	32
1.3.5.2	Les anticoagulants oraux.....	37
1.3.5.3	Les nouveaux anticoagulants oraux	48
1.4	Facteurs modifiants l'effet des anticoagulants oraux	49
1.4.1	Caractéristiques du patient.....	49
1.4.2	Adhérence au traitement	50
1.4.3	Apports alimentaires en vitamine K	50
1.4.4	Interactions médicamenteuses et antivitamines K	52
1.4.4.1	Les antiagrégants plaquettaires.....	53
1.4.4.2	L'amiodarone	53
1.4.4.3	Le paracétamol.....	53
1.4.5	Polymorphismes génétiques	54
1.4.5.1	Polymorphismes du CYP2C9	55
1.4.5.2	Polymorphismes du CYP2C19	57
1.4.5.3	Polymorphismes du CYP1A2	58
1.4.5.4	Polymorphismes de la glycoprotéine P	59
1.4.5.5	Polymorphismes du VKORC1	60
1.5	Optimisation de la prescription des AVK	66
1.5.1	Recommandations « HUG ».....	66
1.5.2	Algorithmes de prédiction de doses d'AVK.....	67
1.5.3	Intégration informatique des algorithmes prédictifs de dose	68
1.5.4	Education et auto-surveillance du patient	69
1.5.5	Consultants spécialisés	70
2	Objectifs du travail	73
2.1	Projet qualité.....	73
2.1.1	Analyse rétrospective des consultations de pharmacologie clinique.....	73
2.1.2	Analyse rétrospective des dossiers de patients ayant reçu de l'acénocoumarol	73
2.1.3	Etude d'observation.....	74
2.1.4	Evaluation d'outils d'aide à la prescription	74
2.2	Etude clinique	74
3	Analyse rétrospective des consultations de pharmacologie et gériatopharmacologie	
	cliniques	77
3.1	Introduction	77
3.2	Objectif	77
3.3	Méthode.....	77

3.4	Résultats.....	78
3.4.1	Caractéristiques des consultations.....	78
3.4.2	Motifs des demandes de consultations pour interaction.....	79
3.4.3	Analyse des interactions pharmacocinétiques.....	80
3.4.4	Analyse des interactions pharmacodynamiques.....	82
3.4.5	Analyse des consultations pour difficultés à régler l'INR.....	83
3.4.6	Analyse des consultations pour INR trop élevé.....	83
3.4.7	Analyse des consultations pour INR trop bas.....	85
3.4.8	Analyse des consultations pour hémorragie.....	86
3.4.9	Analyse des consultations pour fluctuation d'INR.....	87
3.5	Discussion.....	87
3.6	Conclusion.....	88
4	Analyse rétrospective des données concernant la prescription de l'acénocoumarol issues de l'outil de prescription électronique PresCo.....	89
4.1	Introduction.....	89
4.2	Objectif.....	89
4.3	Méthode.....	89
4.4	Résultats.....	91
4.4.1	Analyse des prescriptions d'acénocoumarol.....	91
4.4.2	Analyse des INR.....	92
4.4.3	Analyse des co-médications.....	93
4.4.3.1	Interactions pharmacocinétiques.....	95
4.4.3.2	Interactions pharmacodynamiques.....	96
4.4.3.3	Interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.....	97
4.4.3.4	Interactions dont le mécanisme n'est pas explicité.....	98
4.4.4	Analyse des interactions pour les EDS ayant présenté un INR ≥ 6	99
4.4.4.1	Interactions pharmacocinétiques.....	100
4.4.4.2	Interactions pharmacodynamiques.....	101
4.4.4.3	Interactions dont le mécanisme est à la fois pharmacocinétique et pharmacodynamique.....	101
4.4.4.4	Interactions dont le mécanisme d'action n'est pas clairement explicité....	102
4.4.4.5	Co-médications et administration de dérivés du sang.....	102
4.5	Discussion.....	103
4.6	Conclusion.....	105
5	Etude pilote d'observation de l'introduction du Sintrom® chez les patients hospitalisés au sein du Service de Médecine Interne.....	107
5.1	Introduction.....	107

5.2	Objectif	107
5.3	Méthode.....	107
5.4	Résultats.....	108
5.4.1	Données démographiques	108
5.4.2	Suivi des recommandations	108
5.4.3	Relevé des INR	109
5.4.4	Analyse des co-médications.....	111
5.4.5	Gestion des INR supratherapeutiques.....	113
5.5	Discussion	113
5.6	Conclusion	113
6	Pondération des interactions	115
6.1	Introduction	115
6.2	Objectifs.....	115
6.3	Méthode.....	115
6.3.1	Pondération du mécanisme de l'interaction	116
6.3.2	Pondération de la relation à un INR supratherapeutique	118
6.3.3	Pondération de la relation à un INR infratherapeutique	118
6.3.4	Pondération des médicaments impliqués dans des hémorragies	118
6.3.5	Score final.....	120
6.4	Résultats.....	121
6.5	Discussion	123
6.5.1	L'amiodarone	123
6.5.2	Les AINS.....	124
6.5.3	Les IPP	124
6.5.4	Le clopidogrel.....	125
6.5.5	Le paracétamol	126
6.5.6	Les statines : fluvastatine et simvastatine.....	126
6.5.7	Les ISRS.....	127
6.5.8	Le léflunomide.....	127
6.5.9	Les antibiotiques : ciprofloxacine et clarithromycine	128
6.5.10	Les antifongiques azolés	129
6.5.11	La prednisone	129
6.5.12	L'acide valproïque	130
6.5.13	L'imatinib.....	130
6.5.14	Les inducteurs enzymatiques.....	131
6.6	Conclusion	131
7	Evaluation de la base de données Thériaque® intégrée au DPI.....	133

7.1	Introduction	133
7.2	Objectif	133
7.3	Méthode.....	133
7.4	Résultats et Discussion.....	133
7.4.1	Description et ergonomie de l'outil.....	133
7.4.2	Détection des interactions avec l'acénocoumarol	137
7.5	Conclusion	139
8	Etude clinique	141
8.1	Introduction	141
8.2	Objectifs de l'étude	141
8.2.1	Hypothèse.....	141
8.2.2	Endpoint primaire	141
8.2.3	Endpoints secondaires	141
8.3	Dessin de l'étude	142
8.4	Taille de l'étude et sujets.....	142
8.5	Critères d'inclusion et d'exclusion	143
8.6	Statistiques	143
8.7	Récolte des données	144
8.8	Déroulement de l'étude	145
8.9	Méthode d'analyse du génotypage.....	145
8.10	Méthode d'analyse pour le phénotypage.....	146
8.11	Dosage de la concentration plasmatique d'acénocoumarol.....	147
8.12	Résultats préliminaires et discussion	147
8.12.1	Génotypage, INR et doses d'acénocoumarol	147
8.12.2	Pharmacovigilance et événements indésirables	148
8.12.3	Réconciliation d'anamnèse.....	152
8.13	Conclusion	153
9	Discussion générale	155
10	Conclusion et perspectives	159
11	Bibliographie	165
Annexes	181

1 Introduction

1.1 L'hémostase

1.1.1 Découverte de l'hémostase

Aristote (env. 350 avant J.C.) et Hippocrate (env. 400 avant J.C.) pensaient que la coagulation sanguine était due au froid. Par la suite, dans les années 1790, John Hunter pensait que le sang coagulait lors de son exposition à l'air. La fibrine, protéine de la coagulation, ainsi que son hypothétique précurseur soluble (le fibrinogène) furent identifiés dans les années 1830 par Johannes Muller. A la fin des années 1890, Alexander Schmidt découvrit que la conversion du fibrinogène en fibrine était une réaction enzymatique. Il appela l'enzyme responsable de cette réaction « thrombine », avec la « prothrombine » comme précurseur hypothétique [1].

En 1904, Paul Morawitz proposa un premier modèle de la coagulation basé sur la théorie des quatre facteurs (fibrinogène, prothrombine, calcium, thromboplastine) [2, 3]. L'héparine fut découverte en 1916 par Mc Lean et en 1935 la vitamine K fut mise en évidence. En 1939, Karl Link découvrit le dicoumarol en observant des hémorragies internes dans un troupeau de vaches ayant brouté du mélilot fermenté. Un an plus tard, Karl Link, toujours, synthétisa la warfarine. En 1948, cette dernière fut utilisée comme raticide puis administrée chez l'homme comme anticoagulant pour la première fois en 1953 [4]. En 1964, la coagulation fut décrite en tant que cascade de réactions par EW Davie [5]. Ce premier modèle du genre contribua à la conception actuelle de l'ensemble du processus de la coagulation (Figure 1).

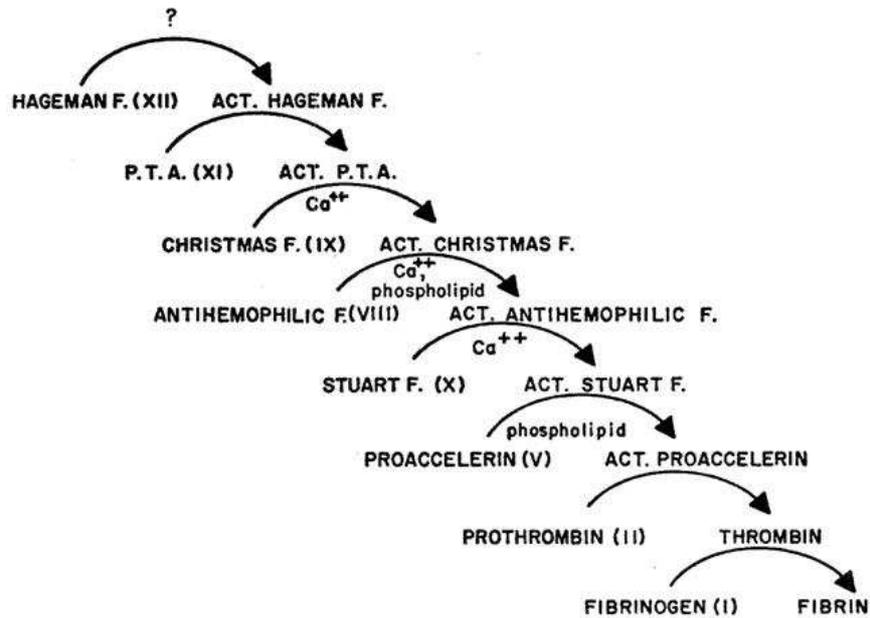


Figure 1 — Cascade de la coagulation sanguine expliquée en 1964 [5]

1.1.2 Physiologie de l'hémostase

La coagulation sanguine peut s'apparenter à un système de défense permettant de maintenir l'intégrité de la pression du système circulatoire. Afin de limiter les pertes de sang lors de lésions vasculaires, le système hémostatique, constitué des plaquettes, des cellules endothéliales et de protéines plasmatiques de la coagulation, joue un rôle capital. En effet, lors de lésions tissulaires, il y a formation d'un « bouchon plaquettaire » formé par adhésion et agrégation des plaquettes. La coagulation sanguine peut alors être considérée comme un mécanisme rapide de stabilisation de ce bouchon plaquettaire instable avec formation d'un caillot de fibrine [6, 7]. Habituellement, et par souci de clarté, on distingue deux étapes dans cette réaction:

- **L'hémostase primaire** qui est centrée sur la paroi du vaisseau lésé et sur les plaquettes. Elle peut être subdivisée en quatre étapes successives. La première étape est la vasoconstriction; de courte durée, elle vise à contenir l'hémorragie. Les trois autres étapes sont l'**adhésion**, l'**activation** et l'**agrégation** des plaquettes.
- La **coagulation** consolide le clou plaquettaire par la formation du caillot de fibrine. Il s'agit d'une réaction en cascade qui consiste en la transformation de proenzymes en enzymes. Cette cascade est activée par deux voies, du moins in vitro, la **voie intrinsèque** et la **voie extrinsèque** qui convergent en un tronc commun, axé sur le facteur X.

1.1.2.1 Hémostase primaire: Rôle des plaquettes

1.1.2.1.1 Adhésion

Les plaquettes sont des fragments anucléés issus du cytoplasme des mégakaryocytes. Habituellement, les plaquettes circulent librement dans les vaisseaux sanguins. En cas de lésions d'un vaisseau sanguin, les plaquettes sont activées par divers agonistes et viennent s'attacher à la paroi lésée (Figure 2). En effet, lors de rupture de la couche de cellules endothéliales, les constituants de la matrice sous-endothéliale, dont diverses protéines d'adhésion, entrent en contact avec les plaquettes et initient leur adhésion [6, 7].

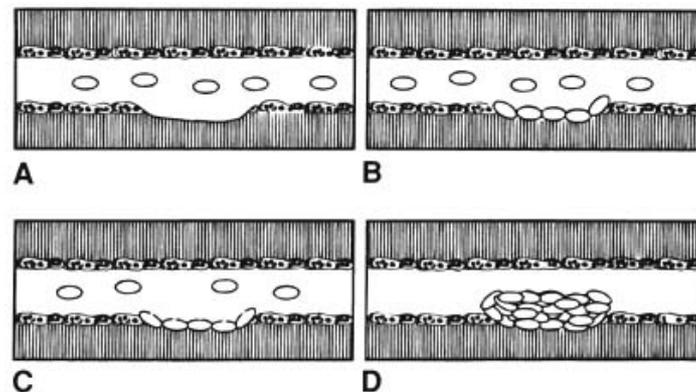


Figure 2 — Réponse hémostatique des plaquettes lors de lésion. A: Rupture de la couche endothéliale du vaisseau sanguin expose les constituants de la matrice subendothéliale. B: Adhésion des plaquettes aux constituants de la matrice. C: Initiation de la sécrétion des plaquettes. D: Activation additionnelle des plaquettes par relargage des composés plaquettaires, puis agrégation entre elles [7].

La majorité des protéines impliquées dans l'adhésion des plaquettes sont listées de manière non exhaustive dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Le facteur von Willebrand (fvW), grande protéine multimérique présente dans le plasma et la matrice extracellulaire de la paroi sous endothéliale, joue le rôle de « colle moléculaire ». En effet, il permet aux plaquettes d'adhérer à la paroi tout en résistant au flux sanguin. L'adhésion des plaquettes est également favorisée par leur liaison directe au collagène sous-endothélial. La lésion de l'endothélium entraîne également la formation locale de thrombine grâce au relâchement du facteur tissulaire (Figure 3) [7].

Tableau 1 – Principaux constituants de la matrice sous-endothéliale intervenant dans l'adhésion des plaquettes [7]	
Constituants de la matrice	Description
Collagènes	Grande famille de protéines dont certains membres interviennent dans l'adhésion, l'agrégation et la sécrétion des plaquettes
Facteur von Willebrand	Large protéine multimérique essentielle dans le rôle hémostatique des plaquettes
Fibronectine	Protéine multimérique ou dimérique qui joue un rôle dans l'adhésion et la diffusion des plaquettes
Thrombospondine-1	Protéine trimérique ayant à la fois des propriétés adhésives et anti-adhésives
Laminines	Protéine intervenant dans l'adhésion des plaquettes
Microfibrilles	Ensemble fibulaire de protéines présent dans certaines matrices

1.1.2.1.2 Activation

Une fois que les plaquettes ont adhéré à la paroi, elles sécrètent le contenu intracellulaire de leurs granules. Ces granules sont constituées de substances vasoactives (ADP, TxA₂, sérotonine), de phospholipides, de cytoadhésines (fvW) et de facteur de la coagulation (facteur V). Ces substances stimulent les plaquettes circulantes et leur confèrent de nouvelles propriétés adhésives. Le complexe de glycoprotéine (Gp) IIb/IIIa, le récepteur le plus abondant à la surface des plaquettes, est activé lors de l'activation des plaquettes en un récepteur actif permettant la liaison au fvW ainsi qu'au fibrinogène (Figure 3).

1.1.2.1.3 Agrégation

L'agrégation irréversible des plaquettes est l'étape ultime. Les plaquettes activées vont interagir entre elles, pour former un bouchon qui colmatera efficacement la paroi du vaisseau lésé et ainsi préviendra une trop grande perte de sang. Elle implique l'interaction du fibrinogène, de la fibronectine et du fvW avec les fibres de collagène sous-endothéliales et les récepteurs GpIIb/IIIa. Cette étape catalysée par les ions Ca²⁺, l'ADP et l'adrénaline aboutit donc à la formation du clou plaquettaire instable qui sera ensuite stabilisé par la fibrine formée au cours de la coagulation (Figure 3).

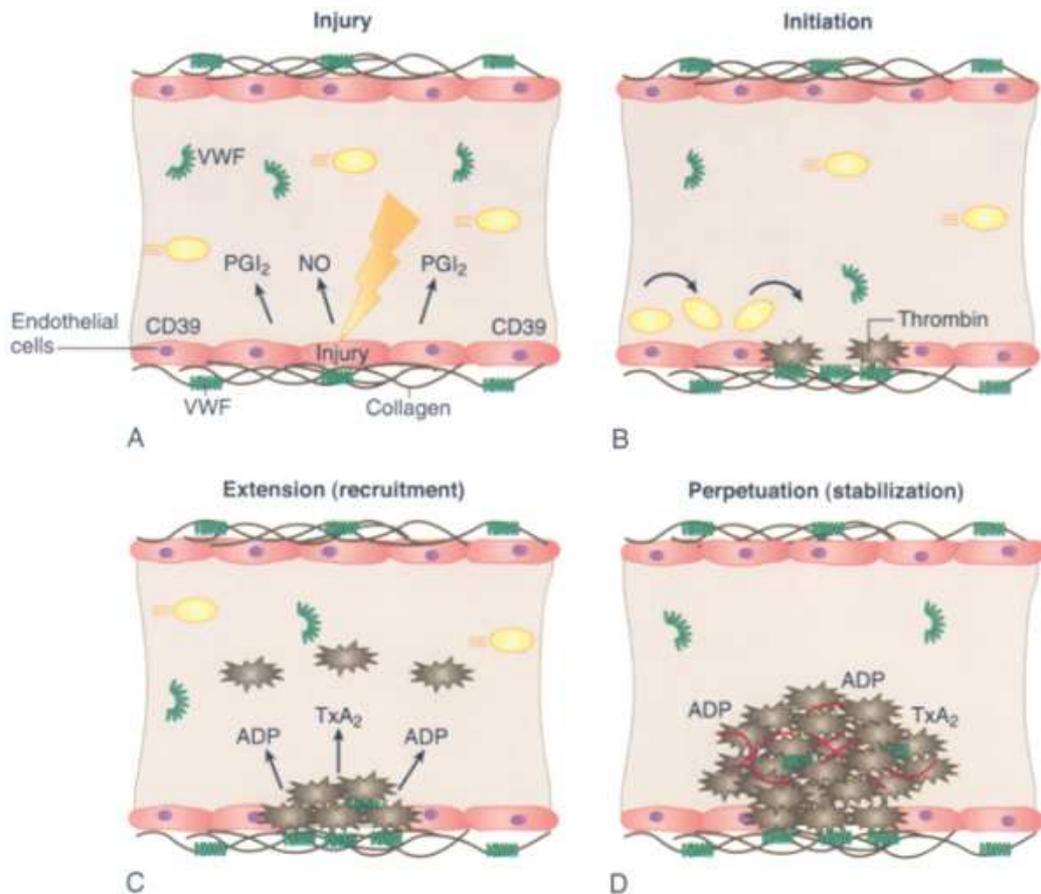


Figure 3 – Etapes de la formation du bouchon plaquettaire. A: Avant la lésion vasculaire, les plaquettes ne sont pas actives grâce à différents facteurs inhibiteurs [prostaglandine I₂ (PGI₂) , oxyde nitrique (NO), CD39]. B: Après la lésion, initiation du bouchon plaquettaire grâce à l'exposition du collagène et à la formation locale de thrombine. C: Formation d'une monocouche de plaquettes qui vont activer d'autres plaquettes grâce à la formation de thrombine, d'adénosine diphosphate (ADP), et de thromboxane A₂ (TxA₂). D: Stabilité et croissance du bouchon hémostatique grâce à des mécanismes contact-dépendants [7].

Remarque: L'agrégation plaquettaire peut se produire sur des plaques athérosclérotiques pouvant conduire à la formation d'un thrombus riche en plaquettes. Ce dernier peut compromettre la perméabilité des vaisseaux sanguins et aboutir à une thrombose. A l'inverse, certaines anomalies génétiques des réactions d'adhésion des plaquettes peuvent être la cause d'hémorragies. Les plaquettes ont donc un rôle majeur dans la régulation de l'hémostase.

1.1.2.2 La coagulation sanguine

La coagulation sanguine est caractérisée par la formation d'un caillot de fibrine qui renforce le clou plaquettaire. La formation du caillot de fibrine découle d'une série de réactions enzymatiques interdépendantes traduisant des signaux moléculaires qui vont initier la coagulation sanguine. Pour cette raison, les réactions de la coagulation sont souvent désignées sous le nom de « cascade ».

In vitro, la formation de thrombine et du caillot de fibrine découle de deux voies distinctes, la voie extrinsèque et la voie intrinsèque (Figure 4). *In vivo*, la coagulation sanguine est initiée à la fois par des éléments de la voie intrinsèque et extrinsèque (Figure 5) [7].

1.1.2.2.1 La voie intrinsèque

La voie intrinsèque de la coagulation sanguine inclut des co-facteurs protéiques et des enzymes. Cette voie est initiée par l'activation du facteur XII en facteur enzymatique XIIa par la kallibréine sur des surfaces chargées négativement (surface du verre *in vitro*). Le facteur XIIa catalyse ensuite l'activation du facteur XI, proenzyme, en facteur XIa (forme enzymatique). En présence de calcium, le facteur XIa active le facteur IX en sa forme enzymatique le facteur IXa. Ce dernier interagit avec le facteur VIIIa, lié à la surface membranaire en présence de ions Ca^{2+} pour former un complexe enzymatique actif appelé « tenase », qui active le facteur X en facteur Xa. L'activation du facteur Xa exige la présence de phospholipides à la surface des plaquettes. Ces phospholipides sont nécessaires à la formation d'un complexe entre le Ca^{2+} et les facteurs VIIIa, IXa et X. Parallèlement le facteur Xa se lie au facteur Va, sur la surface membranaire en présence de ions Ca^{2+} et génère un complexe enzymatique activé connu sous le nom de prothrombinase. Ce complexe active la prothrombine en thrombine. La thrombine agit sur le fibrinogène et génère des monomères de fibrine, stabilisés par le facteur XIII qui se polymérisent rapidement pour former un caillot de fibrine. La thrombine joue également un rôle d'amplificateur de la coagulation par son rôle sur l'activation des plaquettes (Figure 4) [7].

D'un point de vue clinique, le temps de thromboplastine partiel activée (aPTT) est le paramètre de laboratoire qui permet d'évaluer la voie intrinsèque de la coagulation. Dans ce cas, la coagulation du plasma est lancée par l'ajout de particules chargées négativement, comme le kaolin [7].

1.1.2.2.2 La voie extrinsèque

La voie extrinsèque est initiée par la formation d'un complexe entre le facteur tissulaire (FT) et le facteur VIIa contenu en petite quantité dans le plasma (0.5-8.4 ng/ml). En présence de lésions vasculaires, le facteur tissulaire entre en contact avec le plasma et forme ainsi un complexe avec le facteur VIIa. Ce complexe enzymatique active le facteur X en facteur Xa.

Le facteur Xa exerce à son tour une action sur la conversion du facteur VII en facteur VIIa, accélérant le taux d'activation de la voie extrinsèque. Tout comme le complexe « tenase », le complexe facteurVIIa/FT active le facteur X en facteur Xa. Ce dernier se lie au facteur V et génère ensuite le complexe prothrombinase pour aboutir à la formation du caillot de fibrine (Figure 4).

La mesure du temps de prothrombine (TP) est l'examen de laboratoire qui permet d'évaluer la voie extrinsèque de la coagulation [7].

Remarque: La cascade de la coagulation est essentielle pour comprendre et évaluer la capacité du sang à former un caillot de fibrine *in vitro*, tout particulièrement pour le suivi des traitements anticoagulants. Les voies physiologiques de la coagulation sanguine *in vivo* sont quelque peu différentes.

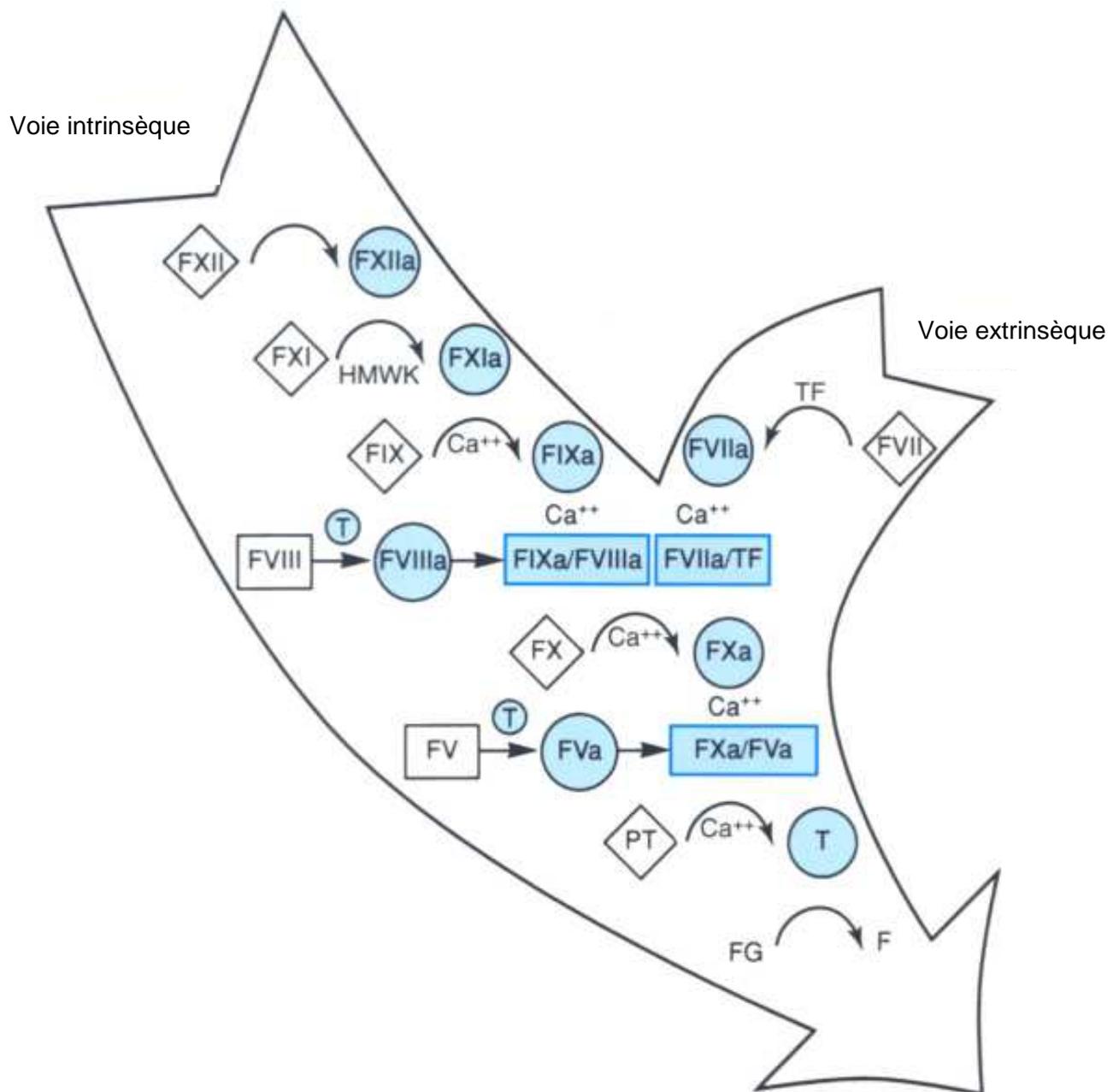


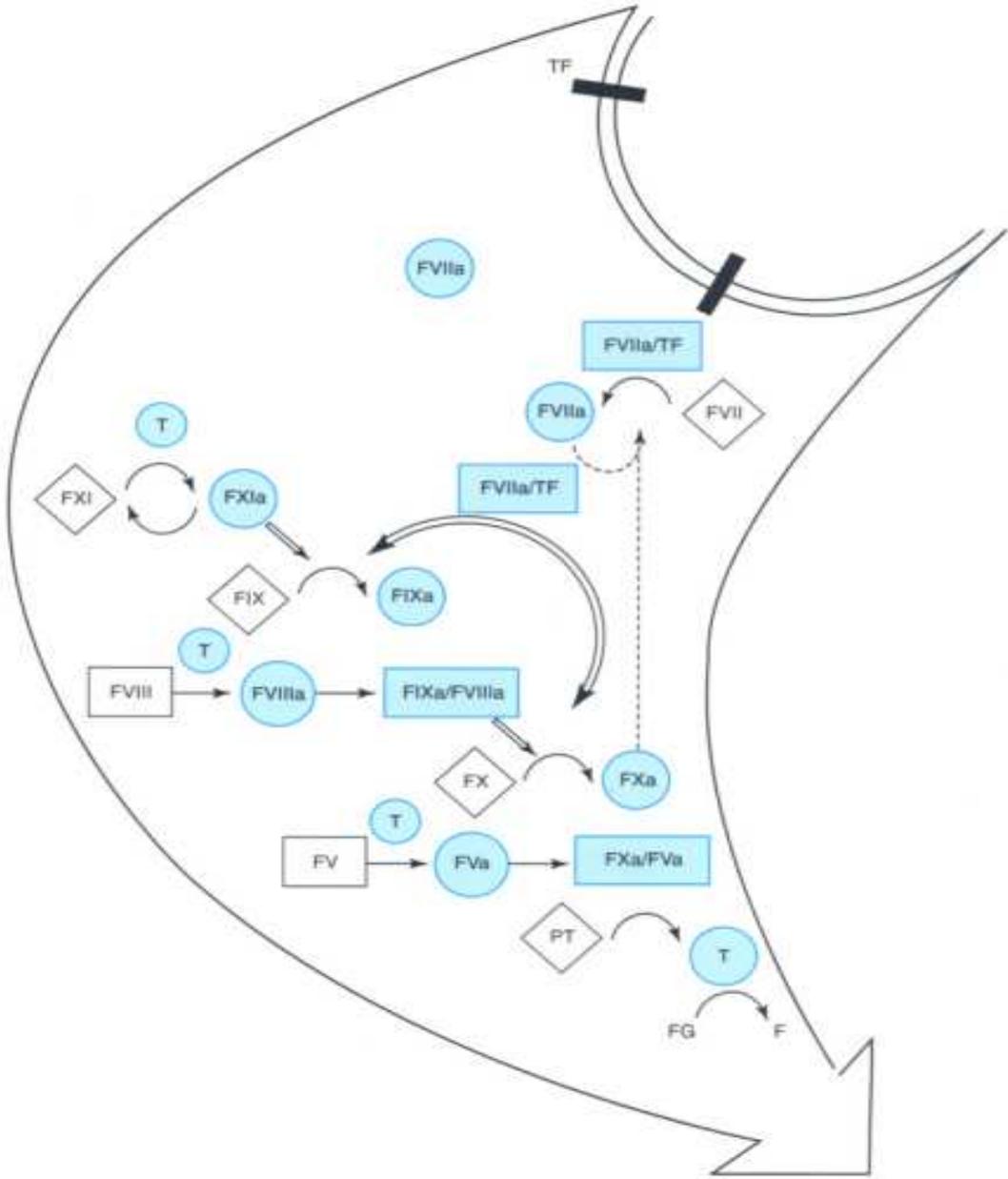
Figure 4 – Cascade de la coagulation sanguine. Les glycoprotéines de la voie intrinsèque sont les facteurs XII, XI, IX, VIII, X, et V, prothrombine et fibrinogène. Les glycoprotéines constituant la voie extrinsèque sont les facteurs VII, X et V, prothrombine et fibrinogène. Proenzymes = losanges; procofacteurs = carrés; enzymes et cofacteurs = cercle, complexes macromoléculaires sur les surfaces membranaires = rectangle bleu. (F = fibrine; FG = fibrinogène; PT = prothrombine; T = thrombine; TF = facteur tissulaire; HMWK = kininogène de haut poids moléculaire) [7].

1.1.2.3 La coagulation du sang « in vivo »

Les voies physiologiques de la coagulation *in vivo* diffèrent de la cascade de la coagulation utilisée pour décrire le phénomène de coagulation *in vitro*. Pour illustrer ce principe, par exemple, chez les patients déficients en facteur XII, en kininogène de haut poids moléculaire ou en kallikréine, le PTT est prolongé sans pour autant provoquer d'hémorragies. Ces protéines ne sont donc pas des constituants essentiels au maintien de l'hémostase et peuvent donc être supprimées du modèle proposé pour la coagulation *in vivo*.

Le facteur tissulaire, protéine membranaire exprimée à la surface de diverses cellules (fibroblastes, cellules musculaires lisses) est lui essentiel à la coagulation. Ce dernier, lors de lésions vasculaires, est exposé à la surface des plaquettes activées. Ensuite, le facteur VIIa se lie au FT pour former un complexe qui active le facteur IX et le facteur X. La protéase responsable de l'activation initiale du facteur VII n'a pas encore été identifiée, mais une fois que la coagulation est initiée, plusieurs protéases peuvent activer le facteur VII. En effet, les facteurs Xa et VIIa catalysent l'activation du facteur VII. La thrombine et le facteur XIa, en présence de surfaces chargées négativement, catalysent l'activation du facteur XI. Une fois que le facteur XIa est généré, un mécanisme additionnel augmente l'activation du facteur IX. Le complexe facteur IXa/VIIIa à la surface membranaire active le facteur X. Le complexe facteur Xa/Va active la prothrombine en thrombine. Cette dernière clive le fibrinogène en monomères, qui se polymérisent pour former le caillot de fibrine.

La figure 5 propose un modèle de coagulation du sang et représente les différentes voies des réactions séquentielles pouvant conduire à la formation d'un caillot de fibrine *in vivo* (Figure 5) [6, 7].



Formation de caillot

Figure 5 – Voies physiologiques de la coagulation [7]

1.1.2.4 Les facteurs de la coagulation

1.1.2.4.1 Le facteur XII

Le gène du facteur XII est localisé sur le chromosome 5, il contient 14 exons et 13 introns. La forme plasmatique du facteur XII est composée de 596 résidus d'acides aminés sur une chaîne simple de polypeptide. Le facteur XII est une protéase zymogène, c'est à dire qu'il n'a pas de propriété anticoagulante (forme zymogène) et qu'il doit être converti en facteur XII activé (XIIa) pour participer à la coagulation sanguine. Dans le plasma, la concentration en facteur XII est de l'ordre de 30 µg/ml. Sa demi-vie plasmatique est de deux jours [7]. Le facteur XII est également appelé facteur de Hageman., faisant référence à John Hageman, patient souffrant d'un déficit en facteur XII, observé pour la première fois par le Dr Ratnoff. John Hageman est décédé d'une embolie pulmonaire après une chute. Ce facteur est le premier composant de la voie intrinsèque. *In vitro*, le facteur XII est un composant majeur de la phase de contact de l'activation de la coagulation sanguine. Cette protéine ne semble pas avoir un rôle physiologique dans la coagulation *in vivo*, étant donné qu'une déficience en facteur XII ne provoque pas de trouble hémorragique.

1.1.2.4.2 Le facteur XI

Le facteur XI, protéase zymogène de la voie intrinsèque, est composé de deux chaînes identiques reliées entre elles par un pont disulfite. Les facteurs XIIa et IX ainsi que le kininogène de haut poids moléculaires se lient sur certains sites spécifiques du facteur XI. Les concentrations sanguines du facteur XI sont de l'ordre de 5 µg/ml et sa demi-vie biologique est de trois jours. Le facteur XI est également appelé facteur anti-hémophilique C [7].

1.1.2.4.3 Le facteur IX

Le facteur IX, protéase zymogène appelée aussi facteur anti-hémophilique B, joue un rôle essentiel dans la coagulation sanguine. Le gène du facteur IX est localisé sur le chromosome X. Des défauts majeurs ou mineurs sur ce gène sont à l'origine de l'hémophilie B. Le poids moléculaire du facteur IX est de 56'000 Da, sa synthèse nécessite la présence de vitamine K. Le facteur IXa se lie au facteur VIIIa à la surface des plaquettes activées. La concentration plasmatique du facteur IX est d'environ 5 µg/ml et sa demi-vie plasmatique est approximativement de 24 heures [7].

1.1.2.4.4 Le facteur VIII

Le facteur VIII est un cofacteur essentiel dans la formation normale du caillot sanguin. Des défauts dans le gène codant pour le facteur VIII sont à l'origine de l'hémophilie A. Il se trouve sur le chromosome X. Bien que cette protéine soit synthétisée par de nombreux types de

cellules, le foie est le site de synthèse principal. Son poids moléculaire est de 330'000 Da. Dans la circulation sanguine, les concentrations en facteur VIII sont faibles, 100 ng/ml. Sa demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures [7].

1.1.2.4.5 Le facteur X

Le gène du facteur X, protéase zymogène, se situe sur le chromosome 13. Le poids moléculaire du facteur X est de 56'000 Da. Il est également appelé facteur de Stuart, faisant référence à Rufus Stuart, premier patient identifié comme étant déficient en facteur X. Sa synthèse dépend de la vitamine K. La concentration plasmatique du facteur X est de 10 µg/ml. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 36 heures [7].

1.1.2.4.6 Le facteur VII

Le gène du facteur VII est localisé sur le chromosome 13. La synthèse du facteur VII dépend de la vitamine K. Le facteur VII est également appelé proconvertine. Le facteur VII, protéase zymogène, est un constituant essentiel de la voie extrinsèque. Lié au FT, il forme un complexe enzymatique qui active le facteur X. Son poids moléculaire est de 50'000 Da. Le facteur VII circulant dans le sang, contrairement aux autres facteurs, se trouve non seulement sous sa forme inactive (forme zymogène) mais aussi active (forme enzymatique). Bien que la concentration plasmatique du facteur VIIa soit faible, elle suffit à activer le facteur X en présence de FT. Le facteur Xa active à son tour le facteur VII en facteur VIIa, augmentant ainsi sa concentration lors de lésions tissulaires. Ce modèle permet une amplification significative de la formation de thrombine par la voie extrinsèque [7].

1.1.2.4.7 Le facteur V

Le facteur V, appelé également proaccéléline, est une glycoprotéine plasmatique ayant un poids moléculaire de 330'000 Da. Cette protéine est un cofacteur important car sa forme active facilite l'activation de la prothrombine par le facteur Xa. Il est situé sur le chromosome 1. Le facteur Va est inactivé après clivage des liaisons peptidiques par la protéine C activée. La protéine C et les phospholipides membranaires sont essentiels pour que cette réaction ait lieu. Le foie est le site majeur de synthèse du facteur V. En plus de sa présence dans le plasma, le facteur V est un des constituants des α -granules de mégakaryocytes et par la suite des plaquettes. Ces dernières, une fois stimulées, sécrètent le facteur V. La concentration plasmatique du facteur V est d'environ de 10 µg/ml et sa demi-vie approximative est de 12 heures [7].

1.1.2.4.8 La prothrombine

Le gène de la prothrombine est localisé sur le chromosome 11. Le poids moléculaire de cette glycoprotéine est de 72'000 Da. La prothrombine, ou facteur II, est une protéase zymogène

qui doit être convertie en thrombine pour participer à la coagulation sanguine. Dans le plasma, la concentration de prothrombine est d'environ 100 µg/ml et sa demi-vie plasmatique est de trois jours [7].

1.1.2.4.9 Le fibrinogène

Le fibrinogène, ou facteur I, est la protéine de la coagulation sanguine la plus abondante dans le plasma. En effet, sa concentration plasmatique est de 2 à 3 mg/ml et représente approximativement 2% des protéines plasmatiques totales. De plus, les plaquettes contiennent du fibrinogène à l'intérieur de leurs α -granules. Le fibrinogène, protéine structurelle, est codé par trois gènes présents sur le chromosome 4. Le fibrinogène circule dans le plasma sous sa forme précurseur inerte. Sa conversion en fibrine conduit à une polymérisation et à la formation d'un caillot de fibrine. Le poids moléculaire du fibrinogène est de 340'000 Da et sa demi-vie plasmatique est de trois à cinq jours [7].

1.1.2.4.10 Le facteur XIII

Le facteur XIII, facteur stabilisateur de la fibrine, a un poids moléculaire de 320'000. Après s'être lié au calcium, le facteur XIII est activé par la thrombine en facteur XIIIa. La concentration plasmatique du facteur XIII est approximativement de 60 µg/ml [7].

1.1.2.4.11 Le facteur tissulaire

Le facteur tissulaire (FT) est une protéine membranaire avec un poids moléculaire de 43'000 qui se trouve sur la membrane plasmatique de la plupart des cellules vasculaires. Cette protéine est nécessaire pour initier la voie extrinsèque de la coagulation. Dans le sang, le facteur tissulaire s'accumule au niveau du thrombus qui se développe [7].

1.1.2.4.12 Le facteur von Willebrand

Le facteur von Willebrand (fvW) est présent dans le plasma et dans les α -granules des plaquettes. Le gène du fvW se situe sur le chromosome 12, son poids moléculaire est approximativement de 225'000. Le fvW favorise l'adhésion des plaquettes au niveau de la paroi vasculaire lésée en se liant à des récepteurs spécifiques présents sur la surface des plaquettes et en se liant au collagène présent dans le sous-endothélium. Le fvW contribue à la stabilisation du facteur VIII auquel il se lie et circule dans le sang sous la forme d'un complexe fvW/VIII [7].

1.1.3 Les mécanismes antithrombotiques

L'activité protéasique des facteurs de la coagulation est contrôlée par diverses antiprotéases. Les cellules endothéliales ont de nombreux effets antithrombotiques. Elles produisent notamment des prostacyclines, de l'oxyde nitrique ainsi que l'ectoADpase/CD39 qui inhibent l'adhésion, la sécrétion et l'agrégation des plaquettes. Les cellules endothéliales produisent également des facteurs anticoagulants: l'héparane, les protéoglycanes, l'antithrombine, l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire ou *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) et la thrombomoduline. Ces facteurs activent des mécanismes fibrinolytiques par production d'activateur de plasminogène (PA), d'urokinase, et d'annexine-2 [6]. Les sites d'action des principales voies physiologiques antithrombotiques sont schématisés dans la figure 6. Les données actuelles suggèrent que trois mécanismes « anticoagulants » ont une fonction importante dans la régulation de la coagulation. Il s'agit du système héparine-antithrombine (AT), de la voie anticoagulante de la protéine C et S (PC/PS) et du TFPI [7].

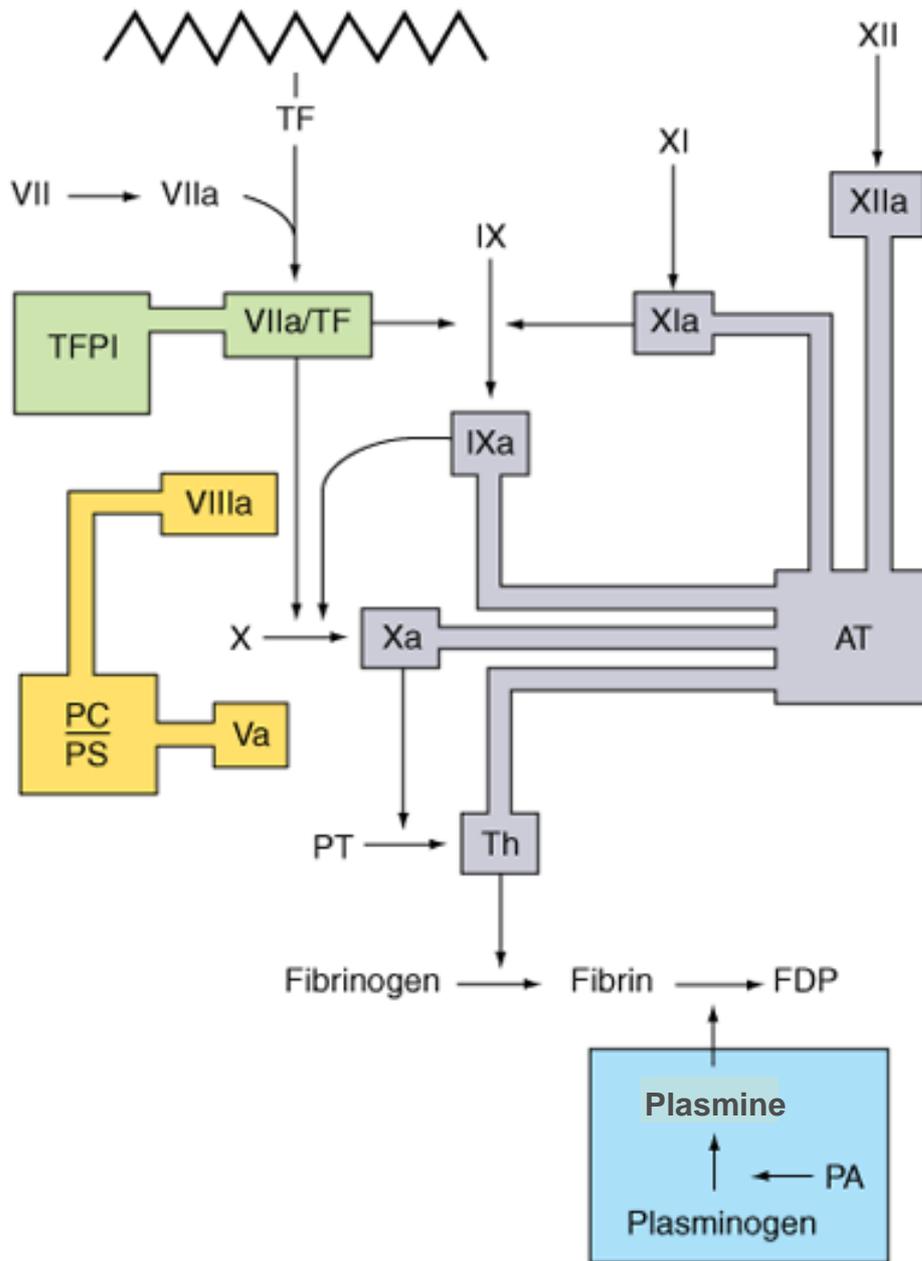


Figure 6 – Sites d'action des voies physiologiques antithrombotiques majeures (AT= antithrombine; C/S= protéine C/S; TFPI= inhibiteur de la voie du facteur tissulaire; PA= activateur de plasminogène; PT= prothrombine; Th= thrombine; FDP= produits de dégradation de la fibrine) [6]

1.1.3.1.1 L'antithrombine

L'antithrombine est une glycoprotéine inhibitrice qui neutralise les protéases vitamine K-dépendantes de la cascade de la coagulation. Cette réaction semble être le mécanisme principal d'inhibition de la thrombine, du facteur Xa et XIa, mais en absence d'héparine cette réaction est très lente. En effet, l'héparine augmente environ de mille fois l'inhibition des protéases de la coagulation. L'héparine agit comme un pont entre la thrombine et l'antithrombine. Elle interagit avec le facteur Xa de manière moins importante. Physiologiquement, la réaction a lieu notamment grâce à la présence de petites quantités d'héparane et de protéoglycanes, qui accélèrent donc l'inhibition de certaines protéases de la coagulation (Figure 7). Les patients déficients en antithrombine ont une prédisposition aux maladies thromboemboliques veineuses [7].

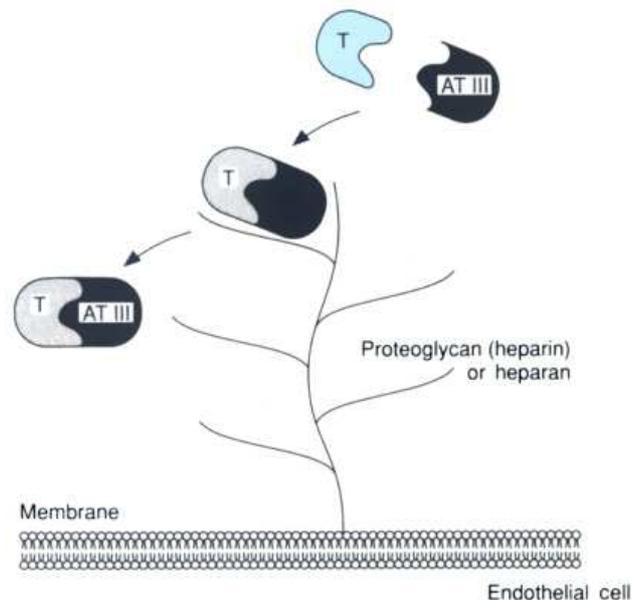


Figure 7 – Inhibition de la thrombine par l'antithrombine en présence de molécules d'héparane à la surface des cellules endothéliales. La liaison de l'antithrombine et de l'héparane résulte en un changement de configuration qui engendre une inactivation rapide de la thrombine. [7]

1.1.3.1.2 La protéine C

La protéine C est une glycoprotéine plasmatique qui après être activée par la thrombine possède des propriétés anticoagulantes. Cette réaction a lieu physiologiquement sur la thrombomoduline. Cette dernière est un protéoglycane transmembranaire présent à la surface des cellules endothéliales qui possèdent un site de liaison pour la thrombine. La protéine C est activée en se liant à des récepteurs spécifiques sur les cellules endothéliales à proximité du complexe thrombine-thrombomoduline. La protéine C inactive les facteurs Va et VIIIa. Cette réaction est accélérée par la protéine S qui joue le rôle de co-facteur. Tout comme la protéine C, la protéine S est une glycoprotéine dont la synthèse dépend de la vitamine K. Une déficience en protéine C ou S conduit à des états hypercoagulables [6, 7].

1.1.3.1.3 L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) est une protéase d'origine endothéliale qui inhibe le facteur Xa et le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa de la voie extrinsèque. Le TFPI est liée à une lipoprotéine et peut donc être relâché des cellules endothéliales en présence d'héparine [6, 7].

1.1.3.2 La fibrinolyse

La principale fonction du système fibrinolytique est de lyser le caillot sanguin et ainsi de maintenir un bon équilibre et le bon fonctionnement du système vasculaire. Le système fibrinolytique est constitué d'une proenzyme, le plasminogène, qui peut être converti en enzyme active, la plasmine, qui dégrade la fibrine en produits de dégradation solubles, tels que les D-dimères. Deux activateurs de plasminogène ont été mis en évidence dans le sang : l'activateur de plasminogène de type-tissulaire (t-PA) et l'activateur de plasminogène de type-urokinase (u-PA). Ces deux protéases scindent le pont Arg560-Val561 du plasminogène pour ainsi générer la plasmine.

Les inhibiteurs des activateurs de plasminogène (PAI-1, PAI-2) ainsi que l' α_2 -antiplasmine (α_2 -AP), par inhibition de la plasmine, régulent le système fibrinolytique [7] (Figure 8).

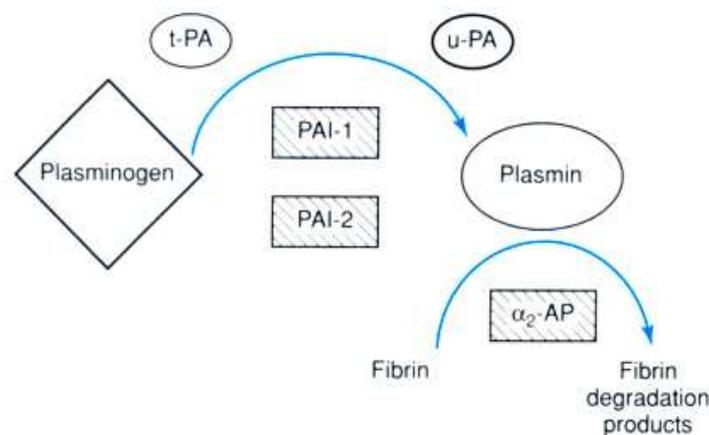


Figure 8 – Représentation schématique du système fibrinolytique (α_2 -AP = α_2 -antiplasmine; PAI-1 and PAI-2 = inhibiteur de l'activateur de plasminogène -1 et -2; t-PA = activateur de plasminogène de type tissulaire; u-PA = activateur de plasminogène de type-urokinase [7])

1.1.4 Examens de laboratoire et troubles de l'hémostase

Les principaux examens de laboratoire employés pour l'exploration de la coagulation sont décrits ci-dessous.

1.1.4.1 Le Temps de thromboplastine

Le temps de thromboplastine (TP), ou « Quick », est également et faussement nommé temps de prothrombine. La dénomination « temps de Quick » est issue du nom du médecin-biochimiste Armand Quick, qui décrivit ce test pour la première fois en 1935 [8]. Le TP est le test de laboratoire qui explore la voie extrinsèque ainsi que la voie commune de la coagulation (facteurs I, II, V, VII et X) (Figure 8). Théoriquement, le temps de Quick est le temps nécessaire à un plasma citraté déplaqueté pour former un caillot après adjonction de thromboplastine et de Ca^{2+} . Le TP peut également être mesuré sur du sang capillaire prélevé au bout du doigt. La valeur de référence varie selon les réactifs utilisés, habituellement le TP est compris entre 12 et 14 secondes. Le TP est allongé en cas de déficit congénital du fibrinogène et des facteurs II, V, VII et X. Toutefois, le plus souvent, il s'agit d'un déficit acquis dû à une carence en vitamine K, une maladie hépatique, une coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD), ou à un traitement par un anticoagulant antivitamine K (AVK) [6, 7].

Souvent, le temps de Quick est exprimé en pourcentage par rapport à une droite d'étalonnage, on parle alors de taux de thromboplastine. Le temps de Quick d'un plasma témoin à différentes concentrations de thromboplastine est rapporté sur un graphique. La droite d'étalonnage ainsi obtenue, permet par régression linéaire, d'obtenir le taux de thromboplastine du plasma du patient [9]. Les valeurs usuelles, issues du laboratoire central d'hématologie des HUG, sont comprises entre 70 et 130 %.

L'intérêt principal du TP réside dans son utilisation pour surveiller le traitement anticoagulant oral par un AVK, tels que l'acénocoumarol et la phenprocoumone.

1.1.4.2 International Normalized Ratio

L'International Normalized Ratio (INR) est le mode d'expression standardisé du Temps de thromboplastine. Il a été introduit dans les années 80 par l'OMS afin de pallier aux problèmes de standardisation. Cette standardisation permet de remédier aux variations dues aux différentes thromboplastines utilisées par les laboratoires d'analyses et donc de suivre un patient quelles que soient les méthodes utilisées. L'INR n'a d'intérêt que chez les patients anticoagulés avec des antagonistes de la vitamine K. La formule de détermination de la valeur INR est la suivante [9]:

$$\text{INR} = \left[\frac{\text{Temps de Quick du plasma du patient}}{\text{Temps de Quick du plasma témoin}} \right]^{\text{ISI}}$$

L'ISI est l'Indice de Sensibilité International. Cet indice permet de corriger les différences de sensibilité des thromboplastines par calibration avec une thromboplastine étalon. Chaque thromboplastine est alors caractérisée par son propre ISI, pouvant varier d'un lot à l'autre [10, 11].

La valeur de l'INR cible ainsi que la fourchette thérapeutique varient en fonction de l'indication. Durant les premiers jours de traitement avec l'anticoagulant oral, les valeurs d'INR reflètent principalement l'inhibition du facteur VII, qui a une demi-vie plus courte; à ce stade l'INR ne donne donc pas une vision globale de l'anticoagulation réelle. On considère que le TP et l'INR sont représentatifs de l'efficacité du traitement anticoagulant à partir du cinquième jour après le début du traitement. L'intervalle thérapeutique visé pour l'INR est de 2 à 3, à l'exception des prothèses valvulaires mécaniques nécessitant un INR de 2.5 à 3.5, et en cas de syndrome antiphospholipide où un INR de 3 à 4 est visé (Tableau 2) [10-12]. Il est à noter que le risque de saignement augmente de façon marquée à partir d'un INR supérieur ou égal à quatre et que l'augmentation devient exponentielle avec un INR supérieur à 5 [13, 14]. En pratique, il est préférable d'exprimer le niveau d'anticoagulation orale en fonction de l'INR étant donné que, quelque soit le laboratoire où il a été mesuré, les valeurs sont identiques.

Tableau 2 – Indications et intensité de l'INR pour une anticoagulation orale [12]

Indication	Intensité de l'INR
EP, TVP	2.5
Fibrillation auriculaire	2.5
Valve cardiaque mécanique aortique ¹	2.5 - 3.0
Valve cardiaque mécanique mitrale ¹	3.0 – 3.5
Divers ²	2-3

¹ selon le type et la position de la valve cardiaque

² p.ex. après infarctus du myocarde

1.1.4.3 Le Temps de Thromboplastine Partielle activée

Le Temps de Thromboplastine Partielle activée ou *Activated Partial Thromboplastine Time* (aPTT) est le paramètre de laboratoire qui permet d'explorer la voie intrinsèque de la coagulation. L'aPTT est très sensible aux taux de facteurs de la phase de contact (prékallicréine, kininogène de haut poids moléculaires, XII, XI, IX, VIII) (Figure 8). Le temps de coagulation du plasma citraté pauvre en plaquettes est déterminé. La coagulation est déclenchée par l'addition d'un réactif constitué d'une molécule chargée négativement (célite ou acide ellagique pour activer la phase de contact), de Ca^{2+} (recalcification du plasma) et de phospholipides (remplaçant les phospholipides membranaires). Les valeurs usuelles, issues du laboratoire central d'hématologie des HUG, sont comprises entre 25 et 32 secondes [7].

L'aPTT est principalement utilisé pour mesurer et monitorer l'effet de l'héparine (héparinothérapie) [14]. Une valeur de 60 à 70 secondes (1.5 à 2 fois les valeurs normales) est généralement visée. Il a été établi que l'atteinte d'un aPTT thérapeutique au cours des premières 24 heures assure une diminution des rechutes de thrombose veineuse profonde (TVP). En règle générale, l'aPTT est contrôlé 6 heures après le début du traitement par héparine, puis toutes les 24 heures.

Outre l'héparine, différents facteurs tels qu'un déficit congénital d'un facteur de la voie intrinsèque, une insuffisance hépatique, un CIVD, certaines maladies auto-immunes ou infectieuses, peuvent allonger l'aPTT [14]. Les troubles de l'hémostase et leurs effets sur l'aPTT et le TP sont listés dans le tableau 3.

Les différents facteurs de la coagulation déterminés par l'aPTT et/ou le TP sont illustrés dans la figure 9.

Tableau 3 – Troubles de l'hémostase (N=normal) [15]

aPTT	INR	Diagnostic différentiel
↑	N	Facteurs concernés: VIII, IX, X, XI, XII, PK, KHPM: <ul style="list-style-type: none"> • Déficit en facteur VIII/IX • Maladies de von Willebrand • Traitement par héparine • Présence d'AC circulants (ex: anticoagulants lupiques)
↑	↑	Traitement par héparine Insuffisance hépatique sévère CIVD
N	N	Thrombopénie Hémophilie légère Dysfonction thrombocytaire Maladies de von Willbrand Déficit en facteur XIII
N	↑	Facteur VII concerné : <ul style="list-style-type: none"> • Manque de vitamine K • Choléstase • Traitement par anticoagulants oraux • Déficit en facteur VII

N= normal; KHPM= kinogène de haut poids moléculaire; AC= anticoagulant ; CIVD= coagulation intravasculaire disséminée

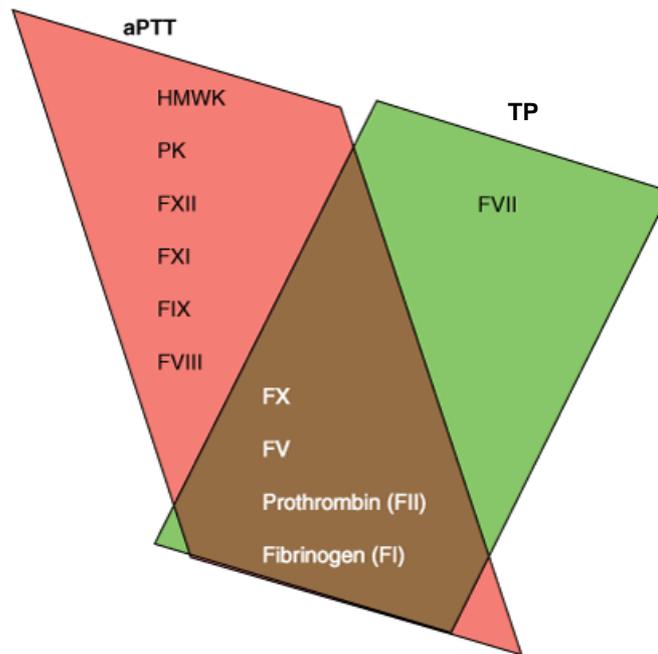


Figure 9 – Activité des facteurs de coagulation mesurée avec l'aPTT (en rouge) avec le TP (en vert) [6]

Remarque: l'allongement de l'aPTT peut être dû à un artéfact résultant d'un prélèvement de qualité médiocre. En effet, si l'accès veineux est difficile, il peut y avoir libération de facteur tissulaire dans le sang et ainsi provoquer la coagulation du sang avant l'analyse. Le facteur VIII peut également se dégrader si le délai entre la prise de sang et l'analyse est trop long. Pour contrôler l'héparinémie, il est nécessaire de séparer le plasma des globules dans l'heure qui suit le prélèvement afin d'éviter la neutralisation de l'héparine par le facteur plaquettaire 4 libéré par les plaquettes [14].

1.1.5 La vitamine K

1.1.5.1 Structure de la vitamine K

La vitamine K regroupe une famille de composés liposolubles caractérisés par une structure naphtoquinone substituée par un groupe méthyle en position 2 et une chaîne aliphatique en position 3. Aussi bien la viande que les légumes peuvent contenir de la vitamine K. Les légumes à feuilles vertes sont les composés qui contiennent les plus grandes concentrations de vitamine K [16]. Les différences entre les composés sont basées sur la longueur et le degré de saturation de la chaîne aliphatique (Figure 10). On distingue notamment [17]:

- **La vitamine K₁**

La vitamine K₁ appelée également phytoménadione ou phylloquinone est présente dans les plantes. Elle représente la source principale de vitamine K alimentaire.

- **La vitamine K₂**

La vitamine K₂ ou ménaquinone est synthétisée par des microorganismes, dont les bactéries de l'intestin. Les molécules de vitamine K₂ sont composées de plusieurs unités prennyl insaturées en position 3. Le nombre d'unité détermine la nomenclature de la vitamine K₂, c'est à dire ménaquinone-*n* (MK-*n*), où *n* représente le nombre d'unités prennyl (*n*=2 à 13). Le soja fermenté est riche en MK-7 et le fromage en MK-4.

- **La vitamine K₃**

La vitamine K₃ ou ménadione est une forme synthétique de vitamine K.

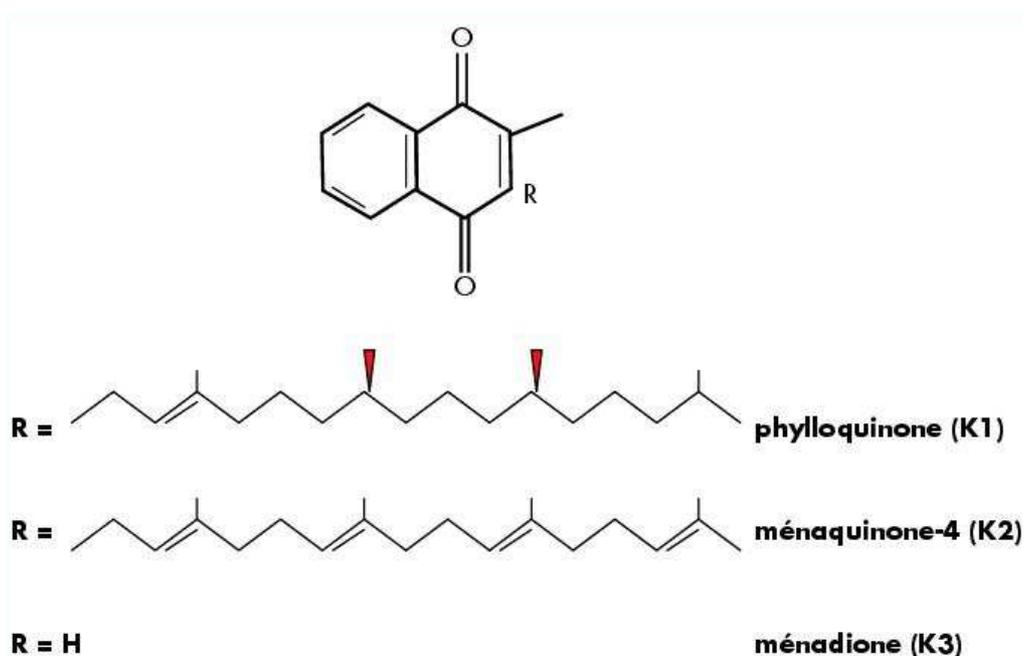


Figure 10 – Structures de la vitamine K1, K2, K3 [18]

1.1.5.2 Rôle de la vitamine K

Le rôle principal de la vitamine K, chez l'homme, est d'agir, sous forme réduite (vitamine K hydroquinone), en tant que cofacteur de la γ -glutamyl-carboxylase (GGCX). La GG CX fait partie du système de carboxylation vitamine K dépendant. Elle catalyse la carboxylation post-traductionnelle d'acides glutamiques spécifiques en acides γ -carboxyglutamiques qui constituent une grande variété de protéines vitamine K dépendantes [19]. Cette carboxylation post-traductionnelle est une étape critique pour les fonctions biologiques des

protéines vitamine-K dépendantes tels que les facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X) qui seront activés par carboxylation, la minéralisation des os et des tissus mous, la transduction de signal ainsi que la prolifération cellulaire [20]. Durant la réaction de carboxylation, le γ -proton de l'acide glutamique est extrait par un intermédiaire oxygéné de la vitamine K, suivi de l'addition du dioxyde de carbone. La vitamine K réduite (KH₂) est alors oxydée en vitamine K 2,3-époxyde (KO). Etant donné que la vitamine K réduite se trouve en quantité limitée dans l'organisme, il est essentiel que la forme époxyde soit rapidement réduite afin de poursuivre la réaction de carboxylation. Cette voie de recyclage est appelée cycle de la vitamine K. La vitamine K 2,3-époxyde réductase (VKOR) permet cette régénération. Ainsi la vitamine K oxydée est recyclée sous sa forme réduite et peut donc être à nouveau utilisée en tant que co-substrat pour la γ -carboxylation. Le cycle de la vitamine K est représenté sur la figure 11 [17, 21].

Dans le corps, de petites quantités de vitamine K sont stockées car cette vitamine est synthétisée par le foie, toutefois un apport en vitamine K par l'alimentation est nécessaire car les stocks sont vite épuisés [22].

Remarque: lors de surdosage d'AVK, la vitamine K est utilisée comme antidote. En Suisse, la spécialité se nomme Konakion[®] dont le principe actif est la vitamine K1.

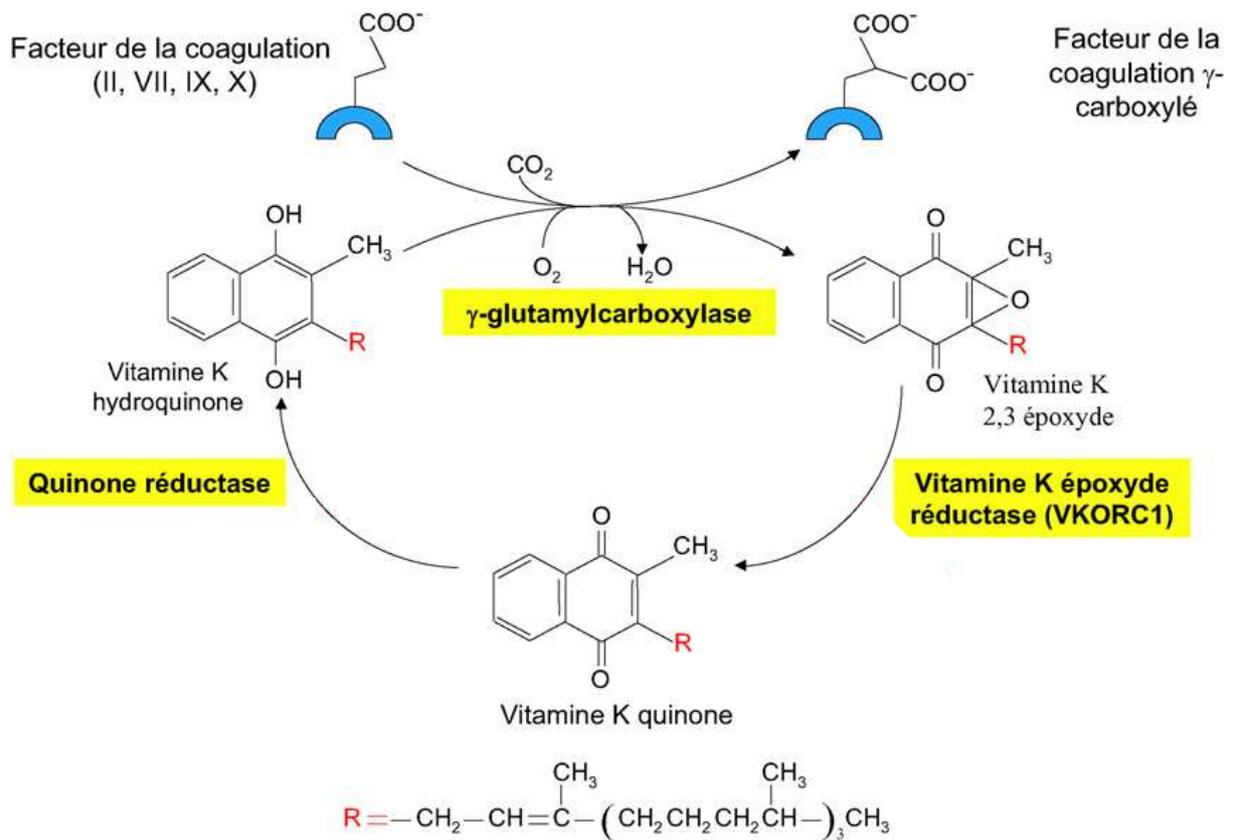


Figure 11 – Cycle de la vitamine K [21]

1.2 Les troubles de la coagulation

Parmi les troubles de la coagulation, on distingue les maladies héréditaires et les maladies acquises. Le tableau 4 décrit les diverses maladies héréditaires, les facteurs impliqués, leur traitement ainsi que leur incidence. Les maladies acquises sont nombreuses et variées telles que: hémorragies post-trauma, hémorragies du post-partum, hémorragies suite à un traitement antithrombotique, maladies hépatiques, CIVD, saignements post chimiothérapie,...[6, 15].

Tableau 4 – Maladies héréditaires de la coagulation du sang

Maladie	Facteur impliqué	Traitement	Incidence
Hémophilies A et B	Déficit en facteur VIII (A) ou IX (B)	PFC, cryoprécipités, facteur VIII ou IX	1/5'000 n-n masculins
Maladies de von Willebrand	Déficit en fvW	Desmopressine, concentrés de fvW, acide tranexamiques, aprotinine	1-5/10'000
Maladies rares	Déficit en facteur II	PFC, concentrés en complexe prothrombique	1/2'000'000
	Déficit en facteur XIII	Concentrés de facteur XIII	1/1'000'000
	Déficit en fibrinogène	Concentré de fibrinogène	1/1'000'000

n-n=nouveaux-né ; PFC=plasma frais congelé ; fvW=facteur de von Willebrand

1.3 Les médicaments antithrombotiques

1.3.1 Généralités

Parmi les médicaments antithrombotiques, on distingue les trois catégories suivantes :

- Les anticoagulants :
 - o Anticoagulants injectables
 - o Anticoagulants oraux
- Les antiagrégants plaquettaires
- Les fibrinolytiques

La classification des différents médicaments antithrombotiques avec leur nom de spécialité et DCI est détaillée dans le tableau 5. Les différents sites d'actions de ces médicaments sont schématisés dans la figure 12 [7].

Tableau 5 – Classification des médicaments antithrombotiques [7, 23]

Anticoagulants		Antiagrégants	Fibrinolytiques
Injectables	Oraux (antivitamines K)	plaquettaires	(analogues rtPA)
héparine non fractionnée (HNF) (Liquémine [®])	acénocoumarol (Sintrom [®])	acide acétylsalicylique (Aspirine [®] cardio) dipyridamole+acide acétylsalicylique (Asasantine [®])	Enzyme fibrinolytique : streptokinase (Streptase [®]), Urokinase (Urokinase [®])
héparines de bas poids moléculaires: énoxaparine (Clexane [®]), nadroparine (Fraxiparine [®] , Fraxiforte [®]), daltéparine (Fragmine [®])	phenprocoumone (Marcoumar [®])	clopidogrel (Plavix [®])	Analogues rtPA : rétéplase (Rapilyse [®]), altéplase (Actilyse [®]), ténéctéplase (Métalyse [®])
analogues synthétiques de l'héparine: fondaparinux (Arixtra [®])	warfarine (pas commercialisée en Suisse)	Antagonistes des récepteur GpIIb/IIIa: tirofiban (Agrastat [®]), Abciximab (ReoPro [®]), Ebtifibatide (Integrilin [®])	
Inhibiteurs directs de la thrombine: bivalirudine (Angiox [®]), lépirudine (Refludan [®])			

rtPA= recombinant tissue plasminogen activator

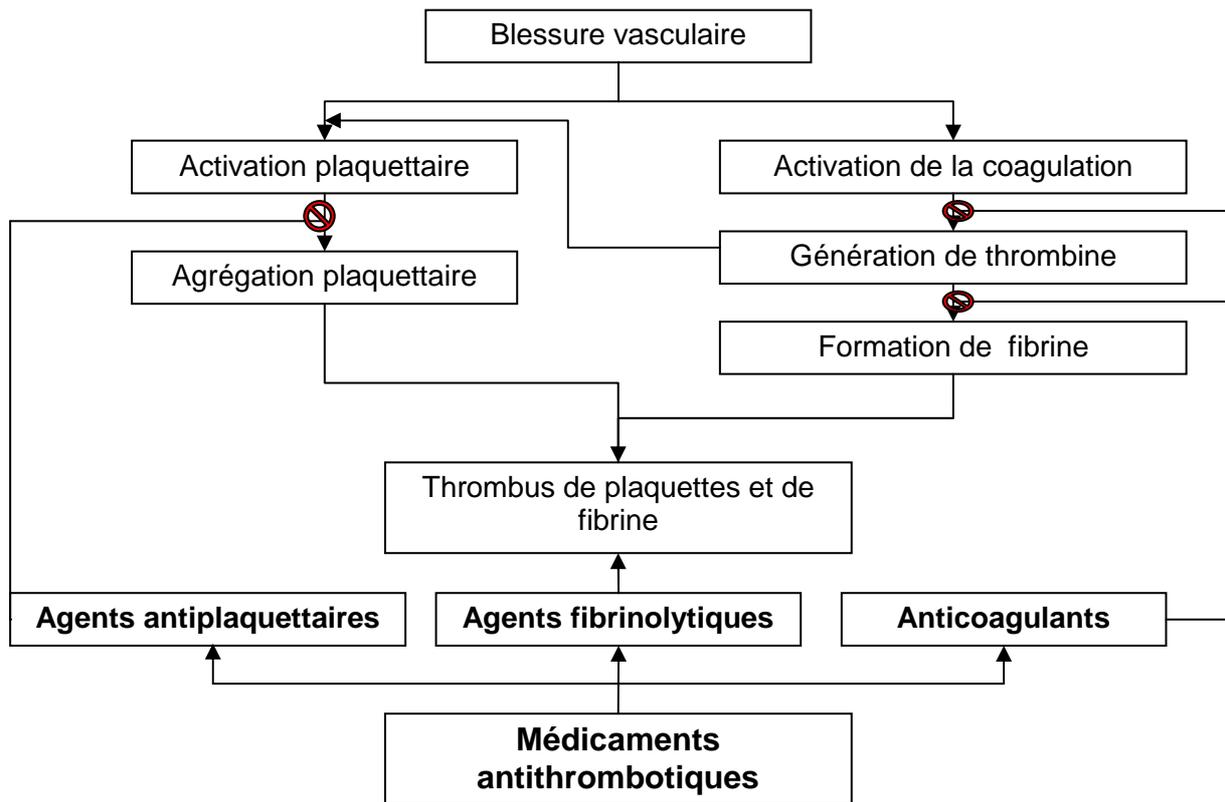


Figure 12 – Médicaments antithrombotiques et leurs cibles [7]

1.3.2 Indications

Les médicaments antithrombotiques sont indiqués principalement dans la prévention et le traitement de la thrombose artérielle et de la thrombose veineuse, qui sont des causes majeures de morbidité et de mortalité. Les stratégies d'inhibition de la thrombogénèse artérielle reposent sur l'emploi d'antiagrégants plaquettaires, bien que les anticoagulants soient également utilisés. Les fibrinolytiques peuvent également être employés dans les cas d'infarctus aigu du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. Ces agents rétablissent le flux sanguin rapidement en dégradant la fibrine des thrombi occlusifs dans les artères coronaires ou cérébrales [7].

L'indication principale des anticoagulants est la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique car les thrombi veineux sont majoritairement constitués de fibrine et de globules rouges. On distingue les anticoagulants injectables et les anticoagulants oraux. Les fibrinolytiques sont parfois utilisés notamment en cas d'embolie pulmonaire massive [6, 7].

1.3.2.1 La thrombose artérielle

La thrombose artérielle, résultant le plus souvent d'une rupture de plaque athérosclérotique, peut conduire à un infarctus aigu du myocarde, à un AVC ischémique où encore être à l'origine d'une gangrène d'un membre. Les thrombi artériels sont riches en plaquettes, les antiplaquettaires (acide acétylsalicylique, clopidogrel) sont donc le traitement de choix, bien que dans certains cas aigus, les anticoagulants ainsi que les agents fibrinolytiques peuvent être utilisés [6].

1.3.2.2 La thrombose veineuse

La thrombose veineuse survient le plus souvent dans les veines profondes, qui sont obstruées par un caillot, on parle alors de thrombose veineuse profonde (TVP). Le caillot, principalement constitué de fibrine, peut se détacher et atteindre les poumons et ainsi provoquer une embolie pulmonaire (EP). Pour la prévention et le traitement des thromboses veineuses, les anticoagulants représentent le traitement de choix. Dans certaines situations, telle que l'embolie pulmonaire massive, les fibrinolytiques, tel que l'altéplase, peuvent être indiqués [6].

Les symptômes d'une thrombose veineuse ne sont pas spécifiques, le diagnostic clinique n'est donc pas aisé. Le traitement par un anticoagulant doit se faire de manière rapide et adéquate. L'incidence de la thrombose veineuse est de 1-3 pour mille personnes par an. Dans un tiers des cas, la thrombose conduit à une embolie pulmonaire. Plus de la moitié des patients souffrant d'EP ne présentent aucun signe de TVP [6].

L'immobilisation prolongée (alitement) ou un état d'hypercoagulabilité (maladies génétiques ou acquises) peuvent être à l'origine d'une thrombose veineuse. L'incidence de thrombose veineuse est liée à de nombreux facteurs de risques tels que l'âge, l'orthopédie chirurgicale, les traumatismes majeurs, le cancer ou la grossesse. L'objectif du traitement anticoagulant, en principe par héparine de bas poids moléculaire et antivitamine K, lors de TVP et/ou d'EP, est de minimiser l'extension de la maladie thrombotique à une maladie thrombo-embolique et de réduire les risques de récurrence [6].

1.3.3 Les antiagrégants plaquettaires

1.3.3.1 L'acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique (AAS), ou Aspirine[®], est l'antiagrégant plaquettaire le plus utilisé. En effet, il est couramment prescrit dans la prévention secondaire en cas de maladie des artères coronaires, cérébro-vasculaires ou périphériques. Il est également parfois utilisé en prévention primaire chez les patients dont le risque annuel d'infarctus du myocarde est supérieur à 1%. Son effet antithrombotique est dû à l'acétylation de la cycloxygénase-1

(COX-1), l'inhibant de manière irréversible. En effet, la COX-1 est une enzyme clé dans la synthèse du thromboxane A₂, puissant agrégant plaquettaire. A de hautes doses (environ 1 g/j), l'AAS inhibe également la COX-2, présente dans les cellules endothéliales et inflammatoires. Dans les cellules endothéliales, la COX-2 initie la synthèse de prostacycline, un puissant vasodilatateur et inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Il est, la plupart du temps, administré à des doses comprises entre 75 et 325 mg par jour. Les effets indésirables sont doses-dépendant et concernent principalement les problèmes gastro-intestinaux pouvant conduire à des hémorragies gastriques ou des perforations. Le risque qu'une hémorragie majeure survienne sous AAS est de 1 à 3% par an [6, 7].

1.3.3.2 Le dipyridamole

Le dipyridomole à de faibles propriétés antithrombotiques, c'est la raison pour laquelle on ne le prescrit pas en monothérapie mais en association avec l'AAS. Il inhibe la phosphodiesterase et bloque ainsi la formation d'AMP à partir de l'AMP cyclique. L'augmentation d'AMP cyclique entraîne une réduction du calcium intracellulaire qui empêche l'activation des plaquettes. Chaque capsule contient 200 mg de pyridamole et 25 mg d'AAS. Il est indiqué dans la prévention secondaire d'AVC. Dû à ses effets vasodilatateurs, le dipyridamole est susceptible de provoquer des maux de tête, des flush de la face, des vertiges et de l'hypotension [7].

1.3.3.3 Le clopidogrel

Le clopidogrel est une prodrogue qui inhibe de façon sélective la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) à son récepteur plaquettaire et empêche donc l'agrégation des plaquettes entre elles. Il est indiqué dans la prévention des accidents vasculaires ischémiques d'origine athérombotique tels qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou mort vasculaire chez des patients ayant subi un accident vasculaire cérébral récent, un infarctus du myocarde récent ou lors d'artériopathie périphérique des membres inférieurs manifeste. Il est également indiqué après la pose de stents coronariens en association à l'ASS dans la prévention des événements thrombotiques. Mis à part les risques d'hémorragie, les troubles gastro-intestinaux sont les effets indésirables rencontrés le plus fréquemment avec le clopidogrel. Les plus sérieux, mais rares, sont la neutropénie et la thrombopénie [7].

1.3.3.4 Les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa

Les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa administrés par voie parentérale sont utilisés en cas de syndrome coronarien aigu. Les trois agents de cette classe sont l'abciximab, l'eptifibatide et le tirofiban. De part leur mécanisme d'action, ces médicaments empêchent la

liaison de molécules adhésives, telle que le fibrinogène et le facteur von Willebrand, aux récepteurs GPIIb/IIIa. L'abciximab et l'éptifibatide sont utilisés chez les patients devant subir une intervention coronaire percutanée (dilatation par ballonnet, implantation d'un stent) ainsi que chez les patients souffrant d'angine de poitrine instable, ne répondant pas aux traitements conventionnels, afin de réduire le risque d'infarctus du myocarde et chez lesquels une intervention coronarienne percutanée est prévue. Le tirofiban est indiqué en association avec l'héparine et l'AAS chez les patients souffrant d'un angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q. Outre le risque hémorragique, la thrombopénie est une des complications les plus sérieuses [7].

1.3.4 Les fibrinolytiques

1.3.4.1 La streptokinase

La streptokinase forme un complexe avec le plasminogène. La formation de ce complexe induit un changement de conformation du plasminogène qui expose ainsi ses sites actifs. Une plus grande quantité de molécules de plasminogène sera transformée en plasmine, l'enzyme active qui dégrade la matrice de fibrine en produits de dégradation solubles. La streptokinase est indiquée lors d'infarctus aigu du myocarde, elle diminue le risque de mortalité. Habituellement, elle est administrée par voie i.v. à des doses de 1.5 millions d'unités sur 30 à 60 minutes. Les effets indésirables les plus fréquents sont les complications hémorragiques et les réactions allergiques. Ces dernières apparaissent chez 5% des patients et se manifestent sous forme de rash, fièvre et frissons. Une hypotension transitoire est également fréquente [6, 7].

1.3.4.2 L'urokinase

L'urokinase est une protéase issue de culture de cellules fœtales rénales ayant un poids moléculaire de 34'000 Da. Elle convertit directement le plasminogène en plasmine par clivage de la liaison Arg560-Val561. L'urokinase est employée pour lyser les thrombi au niveau des veines profondes ou des artères périphériques. La dose est adaptée pour chaque patient. Les complications hémorragiques sont les effets indésirables les plus fréquents, tandis que les réactions allergiques sont rares [6, 7].

1.3.4.3 Le ténecteplase

Le ténecteplase est une protéine recombinante fibrinospécifique de l'activateur du plasminogène (t-PA). Il se fixe sur le composant fibrineux du thrombus (caillot sanguin) et transforme le plasminogène lié au thrombus en plasmine, entraînant ainsi la dissolution du thrombus. Par rapport au t-PA endogène, le ténecteplase possède une plus grande spécificité pour la fibrine et une plus grande résistance à l'inactivation par son inhibiteur

endogène (PAI-1). Le ténecteplase est indiqué dans le traitement thrombolytique de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. La dose est à ajuster en fonction du poids corporel et ne devrait excéder 10'000 unités. Les complications hémorragiques et les arythmies de reperfusion sont les effets indésirables les plus fréquents. [6, 7].

1.3.4.4 L'altéplase

L'altéplase est également une protéine humaine recombinante qui active la conversion du plasminogène en plasmine en se liant à la fibrine. Son poids moléculaire est de 68'000 Da. L'altéplase est indiqué pour le traitement de l'infarctus aigu du myocarde ou en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique aigu. L'altéplase s'administre en perfusion sur une durée de 60 à 90 minutes, la dose maximale ne devrait pas dépasser 100 mg [6, 7]. Les complications hémorragiques sont les effets indésirables les plus à craindre.

1.3.4.5 Le rétéplase

Le rétéplase est un activateur recombinant du plasminogène, qui catalyse la formation de plasmine par clivage du plasminogène endogène. Lors d'infarctus aigu du myocarde, il s'administre sous forme de deux bolus intraveineux de 10 unités chacun. Les hémorragies représentent les effets indésirables les plus fréquents [6, 7].

1.3.5 Les anticoagulants

1.3.5.1 Les anticoagulants injectables

1.3.5.1.1 L'héparine non fractionnée

L'héparine non fractionnée (HNF), polymère mucopolysaccharidique naturel extrait de la muqueuse intestinale porcine, est un anticoagulant extrêmement puissant (Figure 13). Son poids moléculaire varie entre 5'000 et 35'000 Da.

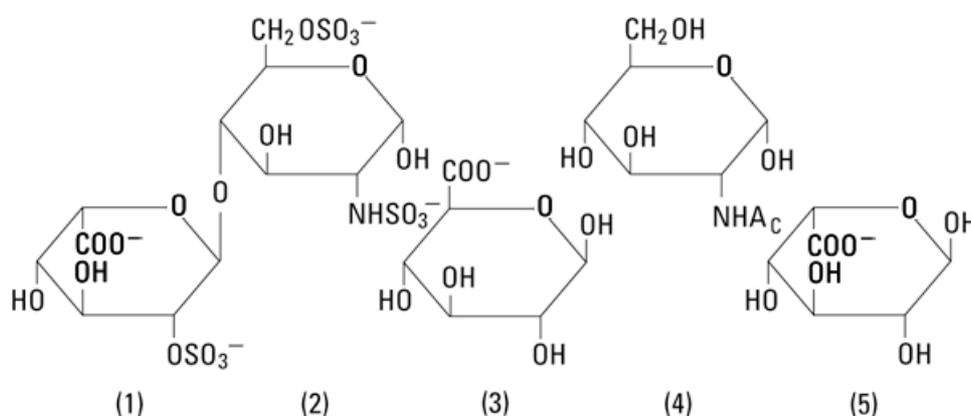
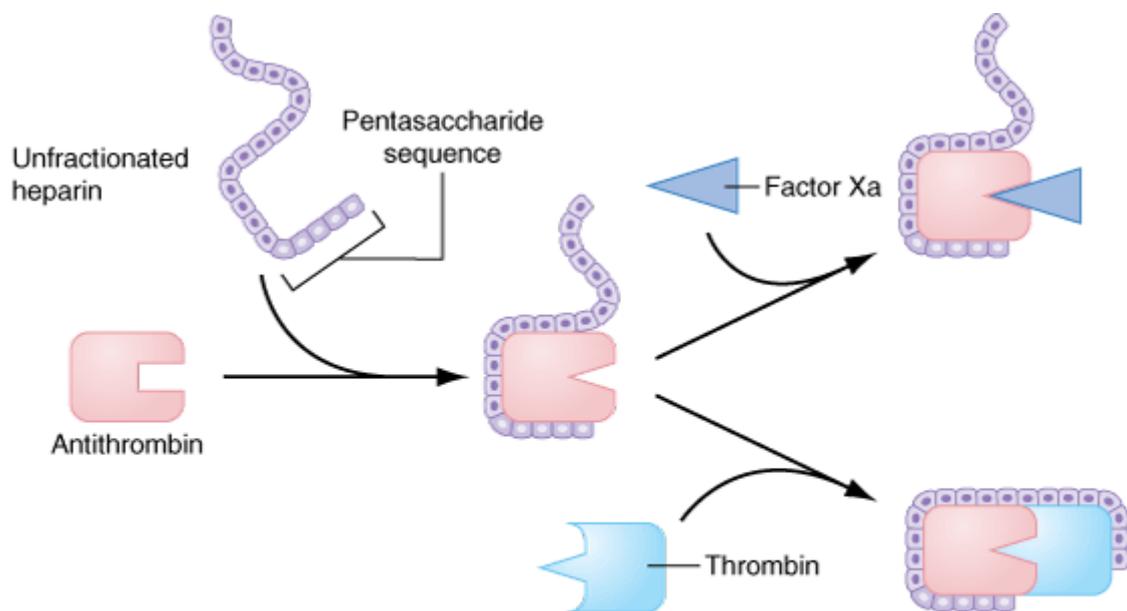


Figure 13 – Structure de base de l'héparine (pentasaccharide)

De par sa grande taille, l'HNF possède une action anti-Xa et anti-IIa. En effet, la séquence pentasaccharidique de l'héparine se lie avec une grande affinité à l'antithrombine et accélère ainsi l'inhibition du facteur Xa (activité anti-Xa), de plus la longue chaîne des HNF inactive la thrombine. L'inactivation de la thrombine (activité anti-IIa) requiert des polysaccharides avec une longueur de chaîne d'au moins 18 saccharides, ce qui correspond à un poids moléculaire de 5400 Da. L'héparine exerce son activité anticoagulante en se liant à l'antithrombine, induisant un changement de conformation de celle-ci, multipliant environ de 1000 fois son activité anticoagulante. La figure 14 illustre l'action de l'héparine sur l'antithrombine [6, 7].



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figure 14 – Action de l'héparine sur l'antithrombine

L'héparine se trouve sous forme de sel sodique ou calcique. Du fait de sa faible biodisponibilité (< 50 %) et de sa courte demi-vie (45-60 min), elle est habituellement administrée en continu par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Elle est essentiellement métabolisée par le système endothélial et réticulo-endothélial et ses métabolites inactifs sont éliminés par voie urinaire. Sa biodisponibilité est très variable et sa demi-vie est de l'ordre de 1 heure à 1 heure 30 après une administration intraveineuse. Son élimination est principalement extra-rénale. Elle est indiquée dans le traitement ou la prophylaxie de la thrombose veineuse ou artérielle. Selon l'indication, le traitement par héparine est parfois

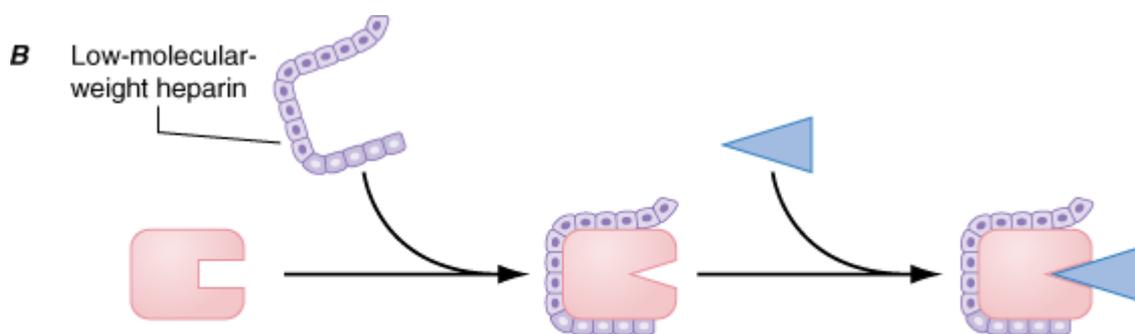
poursuivi par un traitement anticoagulant oral. La réponse à l'héparine varie fortement d'un patient à l'autre, pour cette raison le monitoring de l'anticoagulation est effectué en mesurant l'aPTT, qui reflète l'activité anti-IIa [7].

Les doses d'héparines sont exprimées en Unités Internationales (UI), définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). En plus du risque hémorragique lié à son utilisation, l'HNF peut induire une ostéopénie et une thrombopénie immuno-allergique (thrombopénie induite par l'héparine ou TIH). La TIH est due à la présence d'anticorps qui reconnaissent le facteur plaquettaire 4 lié à l'héparine, entraînant une activation des plaquettes et de la coagulation pouvant conduire curieusement à la formation de thromboses veineuses et/ou artérielles. Une TIH peut survenir chez 1 à 3% des patients sous HNF, nécessitant l'arrêt de l'héparine et l'introduction d'un autre antithrombotique d'action immédiate. En cas de surdosage, l'effet de l'héparine est rapidement antagonisé par le sulfate de protamine [24].

En cas de traitement d'une durée supérieure à sept jours, il est essentiel de prévoir une numération plaquettaire deux fois par semaine le premier mois de traitement. En cas d'exposition préalable à l'HNF, la numération plaquettaire doit se faire précocement, c'est-à-dire 2 à 3 jours après le début du traitement [24].

1.3.5.1.2 Les héparines de bas poids moléculaire

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont des petits fragments d'héparine sodique, obtenus par dépolymérisation de cette dernière. La majorité des HBPM ont un poids moléculaire de 3'000 à 5'000 Da. Du fait de leur petite taille, les HBPM activent principalement l'antithrombine (activité anti-Xa), en revanche elles n'ont que peu d'activité anti-IIa (Figure 15).



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figure 15 – Action des HBPM sur l'antithrombine

Comparées à l'héparine, les HBPM ont une meilleure biodisponibilité (90-100%) et une demi-vie plus longue (4 heures par voie sous-cutanée) et sont éliminées principalement par les reins. Dans le commerce, les HBPM sont solubilisées sous forme de sel sodique (exception faite de la nadroparine qui est un sel calcique) [24].

Etant donné que leur réponse anticoagulante est prédictible, l'administration des HBPM ne requiert, en général, pas d'examen de laboratoire spécifique. Toutefois, lorsque la clairance du patient est comprise entre 30 et 50 ml/min, il est recommandé de mesurer l'activité anti-Xa après la 3ème ou 4ème dose car il y a risque d'accumulation de l'HBPM. Lorsque la clairance est inférieure à 30 ml/min, il est préférable d'administrer l'HNF. La mesure de l'activité anti-Xa est également recommandée pour les patients qui ont un poids extrême, c'est-à-dire pesant moins de 50 kg ou plus de 100 kg, ainsi que chez la femme enceinte. Si la durée du traitement est supérieure à sept jours, une numération plaquettaire est tout de même recommandée [24]. Tout comme pour l'HNF, les hémorragies constituent les effets indésirables majeurs des HBPM. En revanche, le risque de thrombopénie induite par l'héparine est approximativement cinq fois moins élevé avec les HBPM. La protamine est administrée pour neutraliser l'effet des HBPM, mais de plus hautes doses sont nécessaires et l'effet n'est que partiel.

Les effets indésirables étant moins nombreux, et le monitoring n'étant dans la plupart des cas pas nécessaire, les HBPM ont tendance actuellement à remplacer l'héparine non fractionnée [24].

1.3.5.1.3 Les analogues synthétiques de l'héparine

Récemment, les analogues synthétiques de l'héparine, tel que le fondaparinux (Arixtra®), ont fait leur apparition sur le marché. Ils ont une plus petite taille et donc une meilleure biodisponibilité et une demi-vie plus longue (environ 17 heures) que les HBPM. Leur petite taille leur confère une activité exclusivement anti-Xa, ils sont trop courts pour lier la thrombine à l'antithrombine. Le fondaparinux est un pentasaccharide qui se retrouve dans l'héparine et les HBPM (Figure16).

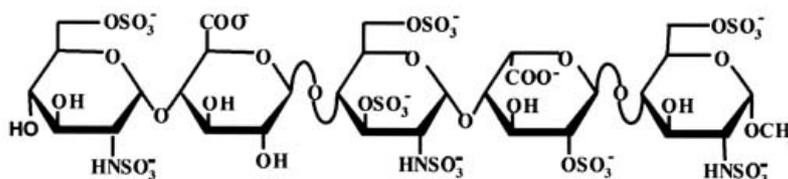


Figure 16 – Structure pentasaccharidique du fondaparinux

La réponse anticoagulante du fondaparinux étant prédictible, il n'est théoriquement pas nécessaire d'effectuer un monitoring. Son élimination étant exclusivement rénale, le fondaparinux est contre-indiqué chez les patients dont la clairance est inférieure à 30 ml/min. Les complications hémorragiques sont les effets indésirables majeurs du fondaparinux. Contrairement à l'héparine et aux HBPM, aucun antidote n'est disponible pour les analogues synthétiques de l'héparine [6, 24]. Quelques études *in vitro* ont démontré que le fondaparinux ne traversait pas le placenta, l'emploi de fondaparinux durant la grossesse n'est donc pas contre-indiqué [25, 26].

Le tableau 6 résume les principales caractéristiques de l'héparine non fractionnée, des héparines de bas poids moléculaire et du fondaparinux.

Tableau 6 – Caractéristiques de l'HNF, des HBPM et du fondaparinux

Caractéristiques	HNF	HBPM	Fondaparinux
Nbre d'unités de saccharide	18 (minimum)	15-17	5
Inhibition du facteur Xa	Oui	Oui	Oui
Inhibition de la thrombine	Oui	Partiellement	Non
Biodisponibilité par voie s.c (%)	Mauvaise	90	100
Demi-vie plasmatique (h)	2	4	17
Excrétion rénale	Non	Oui	Oui
Induction du TFPI	Oui	Oui	Non
Neutralisé par la protamine	Oui	Partiellement	Non

1.3.5.1.4 Les inhibiteurs directs de la thrombine

L'HNF, les HBPM et le fondaparinux sont des inhibiteurs indirects de la thrombine car leur activité est liée à leur action sur l'antithrombine. Les inhibiteurs directs de la thrombine ne nécessitent pas la présence de cofacteur, comme leur nom l'indique, ils agissent directement sur la thrombine, à laquelle ils se lient et l'empêchent donc d'interagir avec ses substrats.

La lépirudine (Refludan®) et la bivalirudine (Angiox®) sont des inhibiteurs directs de la thrombine. Ils sont utilisés chez les patients ayant présenté une thrombopénie induite par l'héparine diagnostiquée. La surveillance du traitement se fait au moyen de l'aPTT. La bivalirudine, de part sa courte demi-vie (25 min) et son meilleur profil de sécurité, est également indiquée, comme alternative à l'héparine, lors d'intervention coronaire percutanée. Les complications hémorragiques constituent les effets indésirables majeurs.

1.3.5.2 Les anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux disponibles en Suisse sont au nombre de deux. Il s'agit de dérivés de la coumarine, l'acénocoumarol (Sintrom®) et la phenprocoumone (Marcoumar®). Aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, ainsi qu'en Amérique du Nord, l'anticoagulant coumarinique utilisé est la warfarine. Pour cette raison, la plupart des études concernant l'anticoagulation orale ont été effectuées avec la warfarine. En Suisse, près de 1% de la population générale est traitée par un anticoagulant oral [8].

1.3.5.2.1 Indications

Les anticoagulants oraux, ou antivitamines K (AVK), sont indiqués dans les pathologies suivantes:

- Fibrillation auriculaire chronique (FA)
- Maladies cardiaques ischémiques ou valvulaires
- Maladies thromboemboliques veineuses (EP, TVP, embolie artérielle périphérique)
- Autres diagnostics (ex. cardiomyopathies dilatées, thrombus cardiaque post-infarctus, thrombose artérielle, cardioversion)

La principale indication à une anticoagulation orale est la fibrillation auriculaire (FA) chronique suivie de la maladie valvulaire cardiaque, qui représentent ensemble environ 60% des cas. Selon une analyse des prescriptions d'anticoagulant oraux en Italie, il ressort que 46 % des patients ont reçu un AVK pour une FA, 15 % pour une maladie valvulaire cardiaque, 12 % pour une thrombose veineuse ou une embolie pulmonaire, 8 % pour une embolie artérielle périphérique et 19 % pour d'autres indications [27]. La durée du traitement varie selon les indications. Certaines indications nécessitent une anticoagulation orale à vie, telle que la valve cardiaque mécanique et la FA. En cas de maladie thromboembolique, la durée de l'anticoagulation varie de six semaines à une durée illimitée selon la localisation, les circonstances d'apparition et la présence ou non de facteurs de risques permanents (Tableau 7) [12].

Tableau 7 – Durée du traitement anticoagulant oral en fonction de l'indication [12]

Indication	Durée minimum du traitement
Thrombose veineuse du mollet	6 semaines
TVP proximale, EP	3 mois
Maladie thromboembolique veineuse idiopathique	6 mois

1.3.5.2.2 Mécanisme d'action des anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux appartiennent au groupe des 4-hydroxycoumarines et sont des analogues structuraux de la vitamine K. Ils sont appelés antivitamines K (AVK). Leur activité repose sur l'inhibition d'une enzyme clé du cycle de la vitamine K, la sous-unité 1 du complexe vitamine K époxyde réductase abrégée VKORC1 (Figure 17) [28]. Il en résulte un blocage du cycle de la vitamine K et par voie de conséquence une inhibition de la synthèse sous forme active des facteurs vitamine K dépendants II, VII, IX, et X, dont la concentration plasmatique chute [29]. La synthèse des protéines anticoagulantes vitamine K dépendantes, les protéines C et S, est également antagonisée par les AVK.

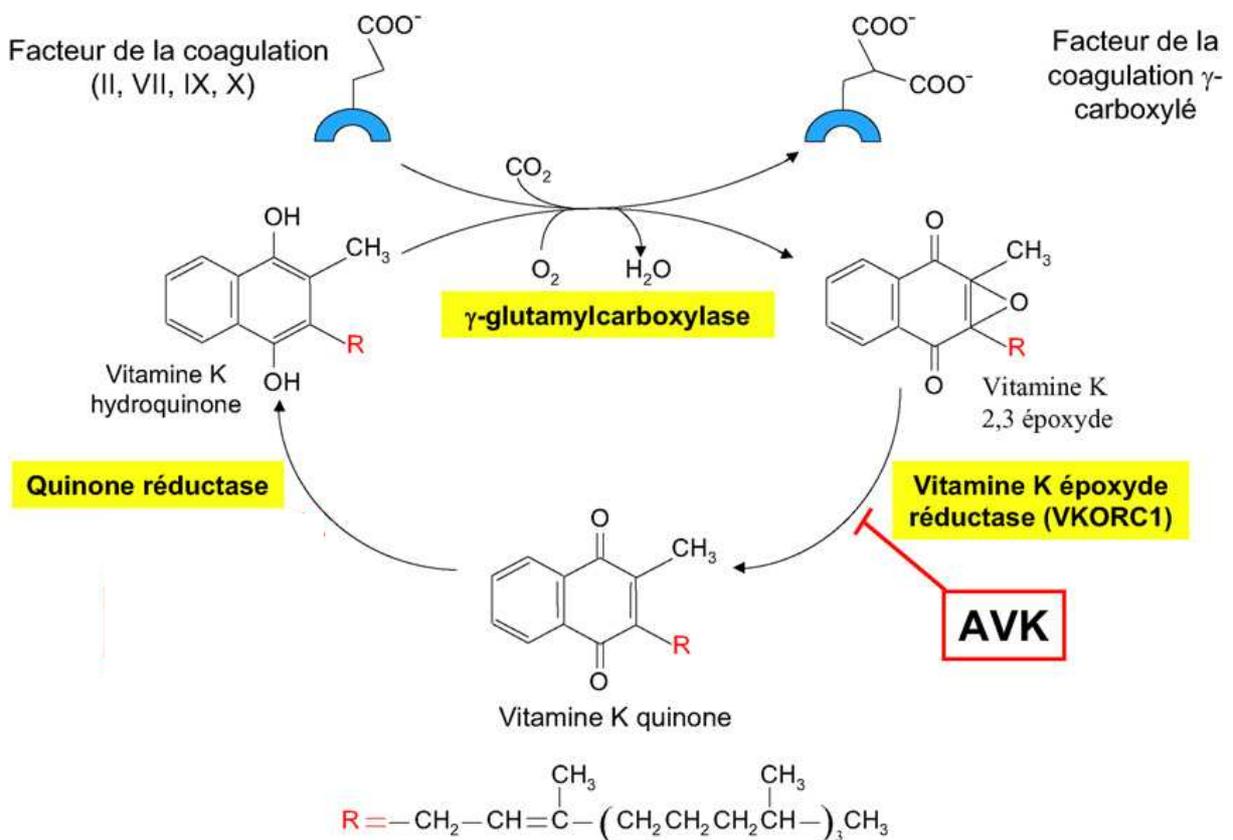


Figure 17 – Cycle de la vitamine K: Rôle de la VKORC1 et inhibition par les AVK [21]

1.3.5.2.3 Métabolisme des anticoagulants oraux

Les AVK sont caractérisés par une marge thérapeutique étroite ainsi qu'une grande variation inter- et intra-individuelle pharmacocinétique et pharmacodynamique. De ce fait, leur efficacité est régulièrement suivie par le contrôle de l'INR. Ces fortes variations sont influencées par des aspects pharmacocinétiques, des facteurs génétiques,

environnementaux et d'autres facteurs faisant actuellement l'objet d'études. La plupart des études sur le métabolisme des AVK se réfèrent à la warfarine.

Les AVK possèdent un centre chiral, dans le commerce ils existent donc sous forme de mélange racémique [30]. Après administration orale, les AVK sont rapidement absorbés par le tractus gastro-intestinal et se lient fortement aux protéines plasmatiques [31]. Le métabolisme des AVK est essentiellement hépatique, les métabolites étant éliminés essentiellement par voie rénale et biliaire. Il a été démontré que certaines enzymes du cytochrome P450 (CYP) sont responsables de l'hydroxylation des AVK en métabolites inactifs. Des études *in vitro* ont démontré que les AVK sont substrats du CYP2C9, mais l'importance de cette enzyme dans la relation dose-réponse et la pharmacocinétique varie d'un AVK à l'autre et ce malgré leur structure chimique très similaire. Le tableau 8 résume les paramètres pharmacocinétiques de la warfarine, de la phenprocoumone et de l'acénocoumarol [31].

Tableau 8 – Paramètres pharmacocinétiques de la warfarine, de la phenprocoumone et de l'acénocoumarol [30]

Paramètres	Warfarine	Phenprocoumone	Acénocoumarol
pKa	5	4.2	5
Poids Moléculaire	308.3	280.3	353.3
Dose d'entretien (mg/jour)	1.5-12	0.75-9	1-9
Volume de distribution (L/kg)	0.08-0.12	0.11-0.14	0.22-0.52
Liaison aux protéines	> 99%	> 99%	> 98%
Concentration plasmatique ($\mu\text{mol/L}$) ^a	1.5-8	1.5-15	0.03-0.3
Demi-vie d'élimination terminale (h)	S-WAR: 24-33 R-WAR: 35-38	S-PPC: 110-130 R-PPC: 110-125	S-AC: 1.8 ^b R-AC: 6.6 ^b
Clairance plasmatique (L/h)	S-WAR: 0.10-1.0 R-WAR: 0.07-0.35	S-PPC: 0.045-0.055 R-PPC: 0.055-0.08	S-AC: 28.5 ^b R-AC: 1.9 ^b
Élimination cinétique	Premier ordre	Premier ordre	Biphasique
^a concentration plasmatique totale			
^b valeurs illustrées pour des sujets exprimant le génotype CYP2C9*1/*1			
AC = acénocoumarol; PPC = phenprocoumone; WAR = warfarine			

1.3.5.2.4 Initiation du traitement anticoagulant

Les coumarines inhibent non seulement la formation des facteurs procoagulants mais aussi les facteurs anticoagulants (protéines C et S). Etant donné que la protéine C a une demi-vie relativement courte (4-6 heures), les facteurs anticoagulants sont abaissés peu après le début de l'anticoagulation orale, avant que les facteurs procoagulants soient abaissés. Par conséquent, l'initiation du traitement par AVK est accompagnée d'une augmentation transitoire de l'état prothrombique. Pour cette raison, un traitement par héparine non fractionnée (HNF) ou HBPM doit être initié en même temps que l'anticoagulation orale. Il est recommandé de poursuivre le traitement par héparine durant au moins 5 jours [24]. Ce traitement est stoppé uniquement lorsque deux INR successifs se situent dans la zone thérapeutique à 24 heures d'intervalle. Il est recommandé de contrôler l'INR dès le troisième jour de l'anticoagulation orale, puis tous les jours la première semaine, suivi d'une mesure par semaine le premier mois de traitement et finalement, une fois l'INR réglé, il est recommandé de contrôler ce paramètre au moins une fois par mois. En cas de modification de dosages, d'administration de nouveaux médicaments, ou de maladies intercurrentes, il est recommandé d'augmenter la fréquence des contrôles [10, 12].

1.3.5.2.5 Surveillance du traitement anticoagulant oral

L'INR et le temps de thromboplastine sont les principaux paramètres permettant de surveiller le traitement anticoagulant oral. En principe, les AVK sont administrés une fois par jour à heure fixe. La dose d'AVK est donc ajustée en fonction de l'INR mesuré. En cas de surdosage, les mesures à prendre dépendent de la valeur de l'INR, de la molécule utilisée et de la présence ou de l'absence de saignement. En règle générale, il suffit d'interrompre le traitement anticoagulant et de contrôler l'INR. Par la suite, l'AVK est réintroduit en principe à de plus faibles doses. Il est parfois recommandé d'administrer 1 à 2 mg de vitamine K (Konakion®) par voie orale, si le risque de saignement est élevé ou si le patient a besoin d'une chirurgie en urgence. En cas d'hémorragie sévère, la vitamine K est administrée par voie intraveineuse. L'administration de facteurs de coagulation ou de plasma frais congelé peut également être envisagée. Le tableau 9 décrit les attitudes possibles en cas d'INR trop élevé [12, 32]. Il est à noter que ces recommandations ont été validées uniquement pour la warfarine.

Tableau 9 – Attitudes recommandées en cas d'INR trop élevé sous AVK [32]

Valeur d'INR et complications	Attitudes
INR supratherapeutique mais < 5, absence de saignement	Diminuer ou omettre la prochaine prise, poursuivre à doses réduites jusqu'à un INR thérapeutique, contrôler l'INR plus fréquemment (Grade 1C).
INR ≥ 5 mais < 9, absence de saignement	Arrêt de l'AVK, réintroduction quand l'INR est à nouveau thérapeutique. Si le risque de saignement est élevé, administrer de la vitamine K (1 à 2.5 mg per os) (Grade 1C). Si le patient a besoin d'une chirurgie en urgence augmenter les doses de vitamine K (≤ 5mg per os) dans le but d'avoir une diminution de l'INR dans les 24 heures (Grade 2C).
INR ≥ 9, pas de saignement	Omettre la prochaine prise d'AVK et administrer 2.5-5 mg de vitamine K per os dans le but que l'INR diminue dans les 24 à 48 heures (Grade 1B). Monitorer plus fréquemment et si besoin administrer à nouveau de la vitamine K. Reprendre l'AVK à doses plus faibles une fois que l'INR est à nouveau thérapeutique.
Saignement sévère en présence d'une élévation de l'INR	Stopper l'AVK. Administrer lentement 10 mg de vitamine K i.v. et administrer du PFC ou du CCP selon la situation. La vitamine K peut être renouvelée toutes les 12 heures (Grade 1C).
Saignement menaçant la vie	Stopper l'AVK. Administrer du PFC, du CCP ou du facteur VIIa recombinant avec 10 mg i.v. de vitamine K. Selon l'INR, renouveler si nécessaire (Grade 1C).
Administration de vitamine K	Chez les patients présentant une élévation modérée de l'INR, sans saignement majeur, la vitamine K devrait être administrée par voie orale plutôt que par voie sous-cutanée (Grade 1A).
PFC = plasma frais congelé ; CCP = concentré de complexe prothrombique	

1.3.5.2.6 Particularités de la warfarine

La warfarine est utilisée principalement en Amérique du Nord, en Scandinavie et au Royaume-Uni. Dans le commerce la warfarine se trouve sous forme de mélange racémique. L'isomère S est plus puissant que l'isomère R. Sa demi-vie est d'environ 37 heures. Son principal métabolite est l'hydroxy-warfarine (Figure 18). La S-warfarine est métabolisée principalement par le CYP2C9 tant dis que la R-warfarine est métabolisée par les CYP2C19, CYP1A2 et CYP3A4. Habituellement, les doses de warfarine oscillent entre 3 et 9 mg par jour [30].

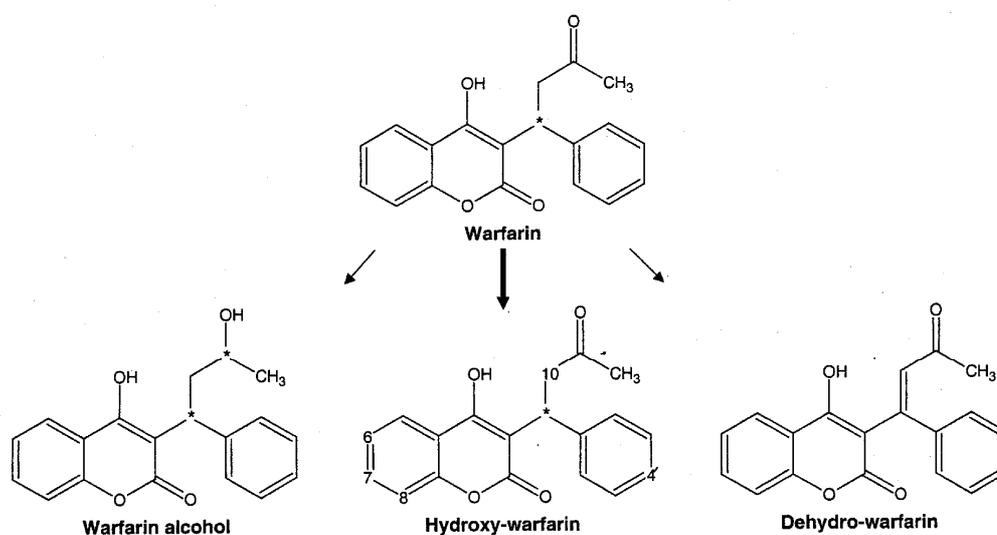


Figure 18 – Principaux métabolites de la warfarine (les positions d'hydroxylation sont indiquées par un chiffre) [30]

1.3.5.2.7 Particularités de la phenprocoumone

Du point de vue de l'efficacité, aucune différence entre l'acénocoumarol et la phenprocoumone n'a été démontrée [8]. La phenprocoumone est surtout utilisée en Suisse alémanique, tant dis que l'acénocoumarol est employé plus fréquemment en Suisse romande. L'emploi de l'un ou l'autre de ces deux médicaments repose essentiellement sur des habitudes. La phenprocoumone diffère principalement de l'acénocoumarol par sa longue demi-vie (environ 160 heures). Cette longue demi-vie est due en partie au recyclage entéro-hépatique de la phenprocoumone conjuguée et en partie à la clairance intrinsèque plus basse des enzymes du CYP impliquées dans l'hydroxylation de la phenprocoumone. Elle est substrat majeur du 2C9 (S-phenprocoumone) et substrat mineur du 3A4 [30], son métabolite majeur est l'hydroxy-phenprocoumone (Figure 19). (Selon le Compendium Suisse des Médicaments, la dose initiale varie entre 4.5 et 9 mg par jour et la dose d'entretien est de 1.5 à 6 mg par jour [33]).

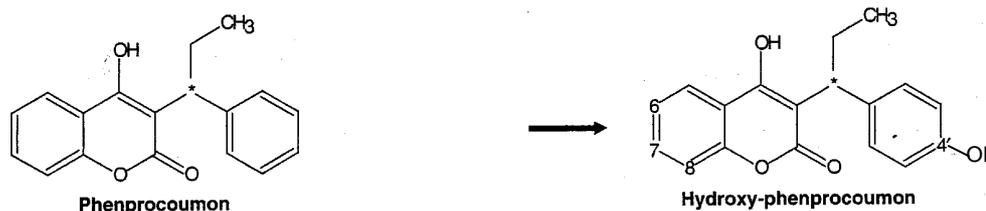


Figure 19 – Métabolisme de la phenprocoumone

1.3.5.2.8 Particularités de l'acénocoumarol

1.3.5.2.8.1 Pharmacocinétique

L'acénocoumarol est un mélange racémique de deux énantiomères, le R- et le S-acénocoumarol. Bien que l'énantiomère S soit intrinsèquement plus puissant que l'énantiomère R, sa clairance est approximativement 10 fois plus élevée que celle du R-acénocoumarol et sa demi-vie est de deux heures [34]. La demi-vie du R-acénocoumarol est de six à dix heures (Godbillon J et al. 1981). L'effet thérapeutique est donc dû principalement à l'énantiomère R.

L'acénocoumarol est biotransformé principalement par hydroxylation (95%) en 6- et 7-hydroxy-acénocoumarol (Figure 20) [30].

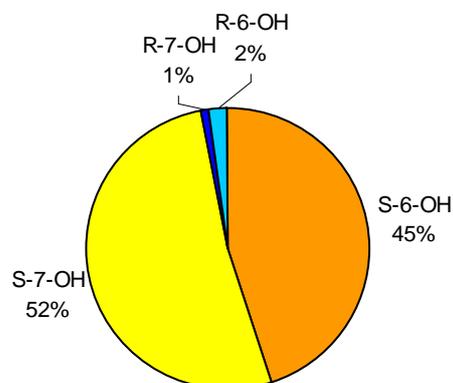


Figure 20 – Hydroxylation du S- et R-acénocoumarol [30]

L'hydroxylation de l'acénocoumarol se fait principalement par le CYP2C9. On observe une forte stéréo- et régio-sélectivité du CYP2C9 pour l'énantiomère S. Le R-acénocoumarol est hydroxylé non seulement par le CYP2C9 mais également par le CYP1A2 et le CYP2C19. Par exemple, l'hydroxylation en R-6-hydroxy-acénocoumarol se fait par le CYP2C9 (environ 50 %), par le CYP1A 2 (environ 30 %) et le CYP2C19 (environ 20 %) [35, 36].

Les puissants inhibiteurs du CYP2C9 peuvent supprimer complètement le métabolisme du S-acénocoumarol, ce qui a pour conséquence de convertir un composé cliniquement inactif en un puissant anticoagulant. En outre, des interactions cliniques sont à craindre en présence de médicaments interférant avec la voie de métabolisation secondaire, c'est-à-dire avec les inhibiteurs du CYP1A2 et CYP2C19, qui permettent la métabolisation du R-acénocoumarol en position 6 [35].

L'acénocoumarol est également métabolisé en métabolites mineurs: l' amino- et l'acétamino-acénocoumarol ainsi que deux alcools diastéréomériques. Le 8-hydroxyacénocoumarol est un métabolite mineur de moindre importance. L' amino-acénocoumarol est formé par la microflore intestinale. La figure 21 décrit les principaux métabolites de l'acénocoumarol et les différents cytochromes impliqués.

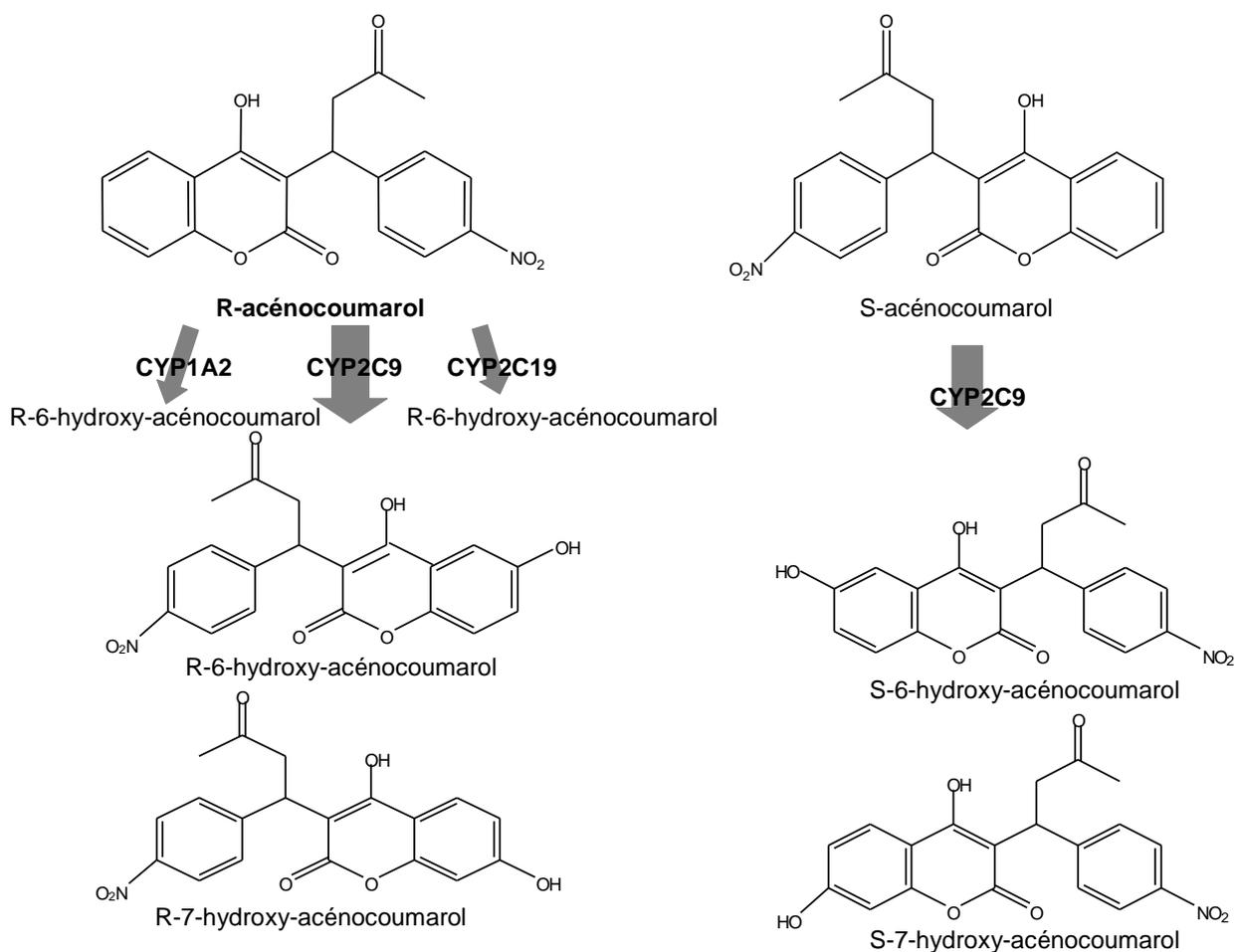


Figure 21 – Principaux métabolites de l'acénocoumarol et voies impliquées [30]

1.3.5.2.8.2 Dosage et surveillance du traitement par acénocoumarol

Tout comme les autres anticoagulants oraux, la faible marge thérapeutique et la grande variation inter- et intra-individuelle de l'acénocoumarol, rendent l'ajustement des doses délicat et nécessite donc un contrôle fréquent de l'INR.

Quelques algorithmes prédictifs de doses ont été proposés pour l'acénocoumarol. Par exemple, le Compendium Suisse des Médicaments, recommande d'administrer 4 mg d'acénocoumarol les deux premiers jours de traitement. Ces doses peuvent toutefois varier. Ces recommandations sont valables uniquement si le TP se trouve dans les limites de la normale avant l'instauration du traitement. De plus, il est précisé que dès le troisième jour la dose d'entretien est déterminée d'après l'INR qui doit être contrôlé régulièrement. Selon le temps de Quick (ou l'INR) et selon le patient et la nature de sa maladie, la dose d'entretien se situera en général entre 1 mg/jour et 8 mg/jour [33]. Le schéma posologique suivant est proposé dans le Compendium Suisse des Médicaments. Il peut être utilisé à partir du troisième jour de traitement (Tableau 10):

Tableau 10 – Algorithme de dose proposé pour l'acénocoumarol [33]

Temps de Quick	INR	Dose journalière
> 50%	<1.70	8 mg
30-50%	1.7-2.53	4 mg
15-29%	2.53-4.29	1 mg

1.3.5.2.9 Evénements et effets indésirables des antivitamines K

Les anticoagulants oraux sont, avec les antiagrégants, les AINS, et les dérivés thiazidiques, les principaux médicaments à l'origine d'événements médicamenteux indésirables (ou *Adverse Drug Events* = ADE) évitables [37]. Etant donné leur grande variabilité inter- et intra-individuelle et leur marge thérapeutique étroite, les anticoagulants sont associés à un risque élevé d'ADE, se traduisant par une inefficacité thérapeutique, pouvant conduire à des événements thrombotiques, ou par un surdosage exposant à des risques de saignements [38]. En dehors des complications hémorragiques, les AVK ne sont que rarement accompagnés d'effets indésirables. Parmi ceux-ci, on peut noter la nécrose cutanée aux coumarines, la tératogénicité, l'alopecie et très rarement une hépatite médicamenteuse [39, 40].

1.3.5.2.9.1 Hémorragies

Les complications hémorragiques sous AVK sont plus ou moins graves, allant de l'hématome banal (hémorragie mineure) à l'hémorragie cérébrale fatale (hémorragie majeure). L'hémorragie majeure est définie par une hémorragie fatale, intracrânienne, rétropéritonéale ou nécessitant des transfusions ou une hospitalisation. Elle s'accompagne d'une mortalité et d'une morbidité significatives [10].

De nombreuses études ont démontré que la fréquence des hémorragies majeures sous AVK est plus élevée au début du traitement [41]. En effet, le risque qu'un saignement majeur survienne durant les trois premiers mois de traitement est augmenté de 10 fois par rapport à la suite du traitement où le risque hémorragique observé est de l'ordre de 1.1-3.6 pour cent patients-années. Selon Landefeld et Goldman, la fréquence des saignements majeurs sous warfarine passe de 3.0% par mois le premier mois de traitement à 0.8% par mois durant la première année de traitement, pour atteindre par la suite un taux de 0.3% par mois [42]. L'incidence hémorragique annuelle peut atteindre les 6% dans les études observationnelles sur des patients non sélectionnés et dont l'anticoagulation orale a été prise en charge par le médecin de famille [43]. Plus récemment Beyth et al. ont observé que, durant le premier mois de traitement, l'INR était supratherapeutique dans un tiers du temps et que 7% des patients ont eu une hémorragie majeure [38].

Le risque hémorragique augmente également avec les caractéristiques du patient (poids, âge) ainsi qu'avec l'importance de l'INR [44-46]. Il a été démontré que les hémorragies majeures surviennent plus fréquemment chez les patients sous warfarine âgés de plus de 75 ans (environ 5.1% /an) que chez les patients plus jeunes (1% / an) [41]. Dans ce cas, l'augmentation des variations de l'effet anticoagulant, se traduisant par des variations de l'INR a été associée à une augmentation de la fréquence des complications hémorragiques, indépendamment de l'INR moyen [41]. Il a été mis en évidence que la fréquence des hémorragies sévères était réduite de moitié chez les patients sous warfarine dont l'INR était compris entre 2-3 comparé aux patients dont l'INR était supérieur à 3 [41].

Dans une étude de cohorte récente, incluant de nouveaux patients traités par la warfarine, le risque d'hémorragie majeure était de 7.2 pour 100 patients-années. Ce taux était de 13.8 pour 100 patients-années chez les personnes de plus de 80 ans, comparé à 4.75 chez les patients de moins de 80 ans. Ce risque augmentait lorsque l'INR était supérieur à 4, d'un taux de 14.23 pour 100 patients-années durant les 90 premiers jours de traitement, il atteignait un taux de 99.26 pour 100 patients-années [47].

Dans une étude cas-contrôle, le risque d'hémorragie intracérébrale a doublé pour chaque augmentation approximative de 1 de l'INR.

L'hémorragie majeure a un impact économique important. Selon une analyse économique américaine, les coûts moyens d'une hémorragie majeure se monteraient à 12'326 dollars US [48].

Les co-morbidités tels que l'hypertension, les maladies cérébro-vasculaires, les AVC, certaines maladies cardiaques, ainsi que l'insuffisance rénale ont été associées à un risque hémorragique accru lors de traitement par warfarine. La présence de cancer est également un prédicteur significatif d'hémorragie majeure [41]. L'alcoolisme et les maladies hépatiques semblent augmenter le risque d'hémorragie chez les patients traités par warfarine, mais cette affirmation reste controversée [41]. Les maladies intercurrentes, tels les épisodes de diarrhées ou la survenue d'une fièvre, représentent des facteurs de risques de survenue d'un surdosage biologique [49].

Différents modèles ont été proposés pour estimer le risque d'hémorragie majeure durant un traitement par AVK. Ces modèles sont basés sur l'identification de facteurs de risque indépendants tels que l'âge supérieur ou égal à 65 ans, la présence d'AVC ou de saignements gastro-intestinaux dans l'anamnèse du patient [41]. Le tableau 11 décrit différents critères qui peuvent être pris en considération pour estimer le risque hémorragique des patients sous AVK.

Tableau 11 – Index de risque de saignement chez les patients anticoagulés par AVK [50]			
Facteurs de risque		Absent	Présent
Age \geq 65 ans		0 point	1 point
Antécédents d'AVC		0 point	1 point
Antécédents de saignements gastro-intestinaux		0 point	1 point
Infarctus du myocarde récent, Hématocrite $<30\%$, créatinine $>133 \mu\text{mol/L}$, diabète		0 point	1 point
Classification des patients	Risque faible (0 point)	Risque modéré (1-2 points)	Risque élevé (3-4 points)
Risque de saignement majeur estimé :			
- Dans les 3 mois	2%	5%	23%
- Dans les 12 mois	3%	12%	48%

1.3.5.2.9.2 Nécrose cutanée

Un effet indésirable particulier et inattendu des AVK est la nécrose cutanée coumarinique qui survient chez moins de 0.01 % des patients entre le 2ème et le 5ème jour de traitement [6]. Cet effet indésirable est dû à un état d'hypercoagulabilité, suite à une diminution rapide des concentrations de protéine C, et se traduit par la formation de thrombi vasculaires multiples au niveau du tissu sous-cutané. Il se manifeste surtout chez les patients qui ont une déficience congénitale ou acquise en protéine C ou S avant l'instauration du traitement [51, 52].

1.3.5.2.9.3 Tératogénicité

Les AVK traversent le placenta et peuvent ainsi causer des anomalies ou des saignements foetaux. Leur utilisation au cours du premier trimestre peut provoquer une chondrodysplasie ponctuée, une hypoplasie nasale, une hypoplasie des membres, un retard de croissance, des anomalies oculaires, une surdité et plus rarement des malformations cardiaques. Ces effets indésirables sont nommés « fetal warfarin syndrome ». Au cours du deuxième et troisième trimestre, les AVK peuvent provoquer des anomalies du système nerveux central, des atteintes oculaires et des hémorragies néonatales. L'incidence de ces malformations est d'environ 5%. Si l'anticoagulation orale est bien contrôlée, la femme enceinte peut être traitée par AVK de la 12^{ème} à la 36^{ème} semaine de grossesse. En revanche, de la 6^{ème} à la 10^{ème} semaine et à l'approche du terme, il est recommandé d'utiliser l'héparine [8, 53, 54]. L'allaitement n'est pas considéré comme une contre-indication à l'anticoagulation orale [26]. Par précaution, 1 mg de vitamine K peut être administré au nourrisson à raison d'une fois par semaine [8, 26].

1.3.5.3 Les nouveaux anticoagulants oraux

Pour améliorer la sécurité et l'efficacité de l'anticoagulation, de nouveaux anticoagulants sont développés et apparaissent sur le marché. Ces anticoagulants oraux ont une action directe sur la thrombine (dabigatran) ou sur le facteur Xa (rivaroxaban). En principe, leur marge thérapeutique est suffisamment large et leur efficacité suffisamment prédictible pour ne pas nécessiter de monitoring étroit [6]. C'est le cas notamment du rivaroxaban qui vient de recevoir l'autorisation européenne de mise sur le marché. Le rivaroxaban est indiqué dans la thromboprophylaxie après une chirurgie orthopédique [55]. Son profil d'effets indésirables lors du développement n'a pas mis en évidence de particularité, mais l'un de ces congénères chimiques, le ximélagatran, s'est vu retiré du marché en 2006 en raison d'hépatites médicamenteuses fulminantes [56].

1.4 Facteurs modifiants l'effet des anticoagulants oraux

De nombreux facteurs peuvent influencer l'effet des AVK, tels que l'âge et le poids du patient. Les apports alimentaires en vitamine K jouent également un rôle. Certaines comorbidités, telles que les affections hépatiques peuvent perturber la synthèse des facteurs dépendants de la vitamine K et ainsi renforcer la sensibilité aux anticoagulants oraux. De nombreuses interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques peuvent potentialiser ou inhiber l'effet des AVK. Récemment, certains polymorphismes du CYP2C9 et du VKORC1 ont été associés à une variation de la réponse aux AVK. L'adhérence au traitement est également un facteur à ne pas négliger [57-59]. Les différents facteurs impliqués dans la variabilité de la dose d'AVK sont illustrés dans la figure 22.

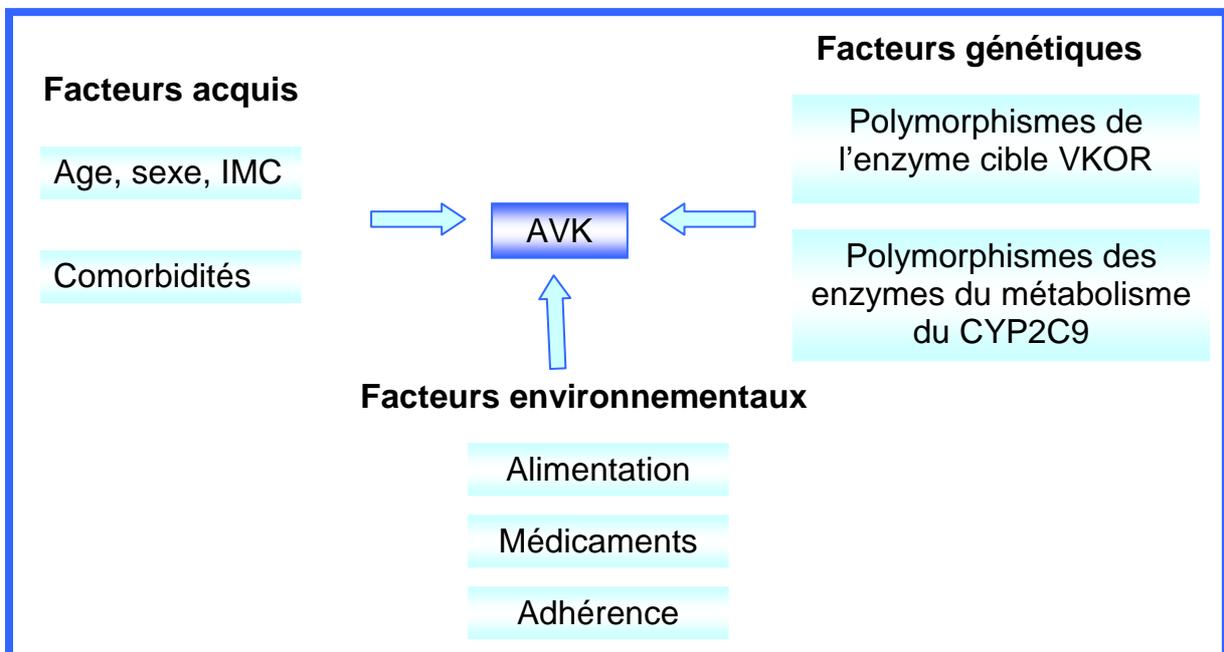


Figure 22 – Facteurs environnementaux acquis et génétiques impliqués dans la variabilité de la dose à l'équilibre chez les patients traités par AVK (IMC=indice de masse corporelle, SNP=single nucleotide polymorphism) (adapté de Siguret et al. 2006)

1.4.1 Caractéristiques du patient

L'âge est un facteur important qui nécessite d'être pris en considération lors de l'ajustement de la dose d'anticoagulant oral. Pour un même degré d'anticoagulation, les posologies d'AVK requises sont plus faibles chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes [61, 62]. En effet, il a été démontré que la dose de warfarine diminue de 8 à 17 % par décennie (entre 20 et 90 ans) [63-66]. Cette observation demeure mal comprise car les variations de la pharmacologie des AVK avec l'âge semblent négligeables [67].

L'influence du sexe sur la réponse anticoagulante est controversée. En effet, certaines études montrent une fréquence plus élevée de saignements chez des femmes sous AVK, tandis que d'autres ne montrent aucune différence homme-femme [41].

1.4.2 Adhérence au traitement

L'adhérence est un facteur influençant grandement le traitement des maladies chroniques. En effet, environ un tiers des patients ne prennent pas leurs médicaments comme prescrits [68]. La complexité du traitement médicamenteux a été associée à l'adhérence du patient envers son traitement [69]. De plus, la non-adhérence au traitement médicamenteux a été associée à une augmentation du taux d'hospitalisation et du nombre de visites aux urgences [70, 71]. Selon une étude rétrospective consacrée à l'analyse des données de 347 patients sous warfarine, 23% des INR étaient en dehors des valeurs thérapeutiques (< 1.8 et > 3.4). La non-adhérence au traitement de warfarine ainsi que la non-adhérence aux recommandations alimentaires se sont avérées être la cause majeure (36%) de ces INR hors des valeurs thérapeutiques [72]. Dans une étude consacrée à l'analyse des facteurs contribuant à la non-adhérence chez 80 patients souffrants de pathologies cardiaques chroniques traités par warfarine, 24% d'entre eux n'ont pas adhéré correctement à leur traitement. Le fait d'être fumeur, d'être plus jeune, de souffrir d'une pathologie non ischémique ainsi que le type d'assurance maladie et le stade de la maladie ont été impliqués de manière significative dans la non-adhérence [73].

1.4.3 Apports alimentaires en vitamine K

Les apports alimentaires en vitamine K apparaissent comme le facteur limitant de la carboxylation des différentes protéines vitamines K-dépendantes, avec, en cas de carences, une perte de fonction de certaines de ces protéines et au contraire, en cas de supplémentation, un gain de fonction [74]. Grâce au cycle de régénération de la vitamine K, les carences sont rares. Or, en cas de dénutrition profonde, une hypovitaminose K peut survenir et ainsi entraîner un déficit en facteurs vitamine-K dépendants, se traduisant par un risque hémorragique accru [60].

L'étude de Franco et collaborateurs a évalué le rôle de la vitamine K alimentaire sur l'anticoagulation orale avec la warfarine et la phenprocoumone [75]. Dans un premier temps, la mesure de la prise de vitamine K, au moyen d'un simple questionnaire alimentaire, a été indépendamment et inversement associée à l'INR de 39 patients anticoagulés de manière stable. Dans un deuxième temps, 12 patients ont été inclus dans une étude randomisée croisée « hautes doses de vitamine K alimentaire versus faibles doses de vitamine K alimentaire ». Les auteurs ont démontré à nouveau une relation inverse statistiquement

significative entre la vitamine K alimentaire et la variation de l'INR. Des petites doses de vitamines K1 par voie orale, de l'ordre de 1 mg, peuvent antagoniser l'effet de la warfarine. Par voie intra-veineuse, des doses de 0.5 mg ont également été efficaces. Par l'alimentation des doses de 0.5 mg de vitamines K1 peuvent être obtenues facilement en mangeant de grandes quantités de légumes verts ou d'aliments enrichis en huile. Le tableau 12 énumère une liste non exhaustive des aliments contenant de la vitamine K1 [76].

Tableau 12 – Aliments contenant de la vitamine K (www.ars.usda.gov/nutrientdata)

	Volume	Vitamine K [µcg]
Aliments très riches en vit. K		
Chou frisé congelé	1/2 tasse	570
Chou frisé frais	1/2 tasse	530
Epinards congelés	1/2 tasse	514
Epinards crus	1 tasse	150
Navets	1/2 tasse	425
Choux de Brussels congelés	1/2 tasse	110
Aliments moyennement riches en vit. K		
Asperges fraîches	4 pièces	30
Brocolis congelés	1/2 tasse	60
Brocolis frais cuits	1 pièce	52
Laitue	1/2 tête	80
Chou	1/2 tasse	73
Huile d'olive	1 cuillère à soupe	8
Thé vert	100 ml	0.3

Actuellement, il est recommandé de ne pas effectuer de régime particulier et de conserver une alimentation équilibrée lors d'un traitement par AVK en évitant de modifier ses habitudes alimentaires [28, 75].

Remarque: Dans certains cas, l'administration de petites doses de vitamine K s'est avérée efficace dans la stabilisation de l'anticoagulation de patients ayant une réponse variable à la warfarine. Il a été démontré que les patients avec un contrôle instable de la coagulation ont des apports en vitamines K plus faibles que les patients avec une anticoagulation contrôlée [77]. Une étude effectuée en double-aveugle chez des patients anticoagulés instables (n=70) a mis en évidence qu'un supplément quotidien de 150 µcg de vitamine K orale permettait de

diminuer de manière significative la déviation standard de l'INR et d'augmenter significativement le pourcentage d'INR dans les valeurs cibles [78].

1.4.4 Interactions médicamenteuses et antivitamines K

L'administration concomitante de médicaments lors de traitement par un dérivé coumarinique est un des facteurs de risque majeur contribuant à l'apparition de saignements [41]. Un grand nombre de médicaments sont susceptibles d'interagir pharmacocinétiquement ou pharmacodynamiquement avec les dérivés coumariniques, ayant comme effet une diminution ou une augmentation de la réponse anticoagulante. Des interactions d'ordre pharmacocinétique sont à craindre avec les médicaments inhibant ou induisant les voies de métabolisation de ces dérivés coumariniques. Du point de vue pharmacodynamique, des interactions sont à envisager avec les médicaments agissant sur la coagulation du sang ou sur l'agrégation plaquettaire. Quelques travaux ont été conduites afin d'étudier les interactions médicamenteuses avec les coumarines. Selon une revue systématique de la littérature, les interactions entre la warfarine et les médicaments ou les aliments ont fréquemment été rapportés. Bien que la qualité de ces études restait souvent médiocre, et que les incidents hémorragiques se présentaient uniquement sous forme de cas rapportés, les médicaments qui ressortaient le plus souvent comme ayant interagit avec la warfarine étaient les antibiotiques et antimycotiques (azoles, macrolides, quinolones), les AINS, les antidépresseurs du type ISRS, l'oméprazole, les hypolipémiants du type inhibiteurs de l'HmGO-A réductase, certains antiarythmiques telle que l'amiodarone et agent chimiothérapeutique tel que le fluorouracil. Les conséquences de ces études suggèrent que l'administration de ces médicaments avec la warfarine devrait être évitée ou tout du moins suivie de près en augmentant, par exemple, le contrôle des INR [79].

Dans une étude récente, il apparaît que 64% des patients recevant des coumarines (acénocoumarol, phenprocoumone) ont reçu un médicament pouvant interagir potentiellement avec leur traitement. Chez plus de 50% de ces patients, des interactions médicamenteuses multiples ont été mises en évidence. Cinq pourcent de ces patients avaient huit médicaments ou plus susceptibles de provoquer des interactions médicamenteuses cliniquement significatives. Trente-cinq pourcent de ces médicaments interagissaient fortement et trois pourcent étaient même contre-indiqués avec les coumarines. Les médicaments interagissant le plus fréquemment avec les coumarines étaient les agents antibactériens (39%) et les AINS (37%) [80].

La gestion de ces interactions nécessite une adaptation posologique et donc une bonne surveillance et anticipation, par le prescripteur, des médicaments qui peuvent modifier la cinétique et le profil d'efficacité/sécurité des anticoagulants oraux. Dans le but d'aider le prescripteur dans la gestion des interactions pharmacocinétiques, le Service de

pharmacologie et toxicologie cliniques met à leur disposition une carte contenant les principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs des cytochromes P450. Quelques exemples d'interactions survenant avec l'acénocoumarol sont cités ci-dessous.

1.4.4.1 Les antiagrégants plaquettaires

Un traitement antiplaquettaire concomitant à une prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens double le risque hémorragique chez les patients sous warfarine [81-83]. De plus, l'administration concomitante d'aspirine et de warfarine a été associée à une augmentation de la fréquence des saignements, même chez les patients dont l'INR moyen était de 1.5 [41].

1.4.4.2 L'amiodarone

L'amiodarone est un antiarythmique qui inhibe le métabolisme de la warfarine ou de l'acénocoumarol par inhibition du CYP2C9. L'association amiodarone et anticoagulant oral se rencontre fréquemment car elle fait partie des recommandations de traitement de base lors de fibrillation auriculaire. Chez les patients anticoagulés, l'introduction d'amiodarone doit se faire prudemment en diminuant, la plupart du temps, les doses de warfarine [84]. L'association d'amiodarone avec un anticoagulant oral se traduit souvent par une diminution des besoins en AVK [85]. Gage et al. ont observé une diminution des doses de warfarine de 29 % en présence d'amiodarone [65]. L'introduction d'un AVK chez un patient sous amiodarone nécessite donc une attention particulière. De plus dans certains algorithmes prédictifs, la prescription d'amiodarone est un paramètre qui a été directement intégré au calcul de détermination de la dose de warfarine[86]. Il est à noter que l'amiodarone possède une très longue demi-vie, variant fortement d'un individu à l'autre. En effet, elle est d'environ 20 à 100 jours. Par conséquent, tout changement posologique ou arrêt de traitement d'amiodarone chez un patient sous AVK nécessite une surveillance étroite et prolongée [31].

1.4.4.3 Le paracétamol

L'interaction entre les antivitamines K et le paracétamol fait l'objet, depuis quelques années, d'études cliniques et de quelques cas rapportés. En 1968, déjà, le paracétamol était rapporté comme pouvant potentialiser l'effet des anticoagulants oraux [87]. Dans une étude cas-contrôle (n=289), la prise de paracétamol a été associée indépendamment à un INR supérieur à six chez les patients traités par warfarine, ce mécanisme était dose-dépendant [88]. En effet, la prise de 9100 mg par semaine de paracétamol ou plus a été associée à un risque d'avoir un INR supérieur à six augmenté de dix fois. Dans une étude croisée en double aveugle, effectuée chez 15 volontaires sains traités avec une dose stable de warfarine, l'administration de 4 g/jour de paracétamol pendant 15 jours a été associée à un

taux de prothrombine 1.75 fois plus élevé dans sept cas sur quinze (groupe paracétamol) versus un cas sur quinze (groupe placebo) [89]. Plus récemment, dans une étude prospective contrôlée, effectuée en double-aveugle chez des patients (n=11) sous warfarine traités avec 4g/jour de paracétamol durant 15 jours, il a été mis en évidence que le paracétamol augmentait modérément l'INR [90]. Le paracétamol a également été associé à une augmentation des hémorragies chez les patients sous warfarine [91].

Toutefois, les données concernant cette interaction demeurent discutées et ont été effectuées la plupart du temps sur de petits collectifs de patients [92]. Dans une étude effectuée également chez des volontaires sains (n=20) sous warfarine, l'administration de 4g/jour de paracétamol pendant 2 semaines n'a pas eu d'effet sur l'efficacité de la warfarine [93].

Les études comparant l'effet de l'association du paracétamol avec l'acénocoumarol sont peu nombreuses, mais ont également rapporté une potentialisation de l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol due au paracétamol [94]. Le mécanisme de cette interaction est mal connu, mais il pourrait être en relation avec un métabolite du paracétamol inhibant la vitamine K époxyde réductase [95]. Dans les différentes bases de données consultées, il est recommandé de surveiller l'INR des patients sous AVK recevant des doses de paracétamol de 2 g/jour ou plus durant plus de 4 à 7 jours de traitement (Thériaque, Lexi-Interact). De plus, dans la monographie suisse du Sintrom[®], il est inscrit que lors de l'utilisation occasionnelle de paracétamol, la dose de ce dernier devrait être limitée à 1,5 g/jour. En cas de posologie plus élevée, ou lorsque le paracétamol est pris régulièrement, les tests de coagulation devraient être effectués plus souvent [33]

1.4.5 Polymorphismes génétiques

L'expression et l'activité des cytochromes sont soumises à une grande variabilité interindividuelle dont l'origine est génétique et/ou environnementale. Une telle différence d'activité influence le métabolisme des substrats de ces cytochromes, tels que les médicaments [96]. Archibald Edward Garrod (1857-1936), médecin britannique, est le premier à avoir établi la relation entre un gène et une enzyme en 1902 notamment grâce à ses études sur l'alkaptonurie [97]. Par la suite, les travaux de Motulsky et Vogel, dans les années 1950, sont venus renforcer ces hypothèses en étudiant le rapport entre la variabilité de la réponse aux médicaments et les différences génétiques individuelles [98, 99]. De telles variations ont des répercussions cliniques plus ou moins importantes selon le type de médicament concerné. La fréquence de ces variabilités dans la population est un paramètre important. Le terme polymorphisme génétique est employé lorsqu'au moins deux phénotypes facilement reconnaissables sont observés (les métaboliseurs lents et rapides) et

si la fréquence de cette mutation est supérieure à 1%. Les facteurs influençant la répercussion clinique d'un polymorphisme sont décrits dans la figure 23 [96, 100].

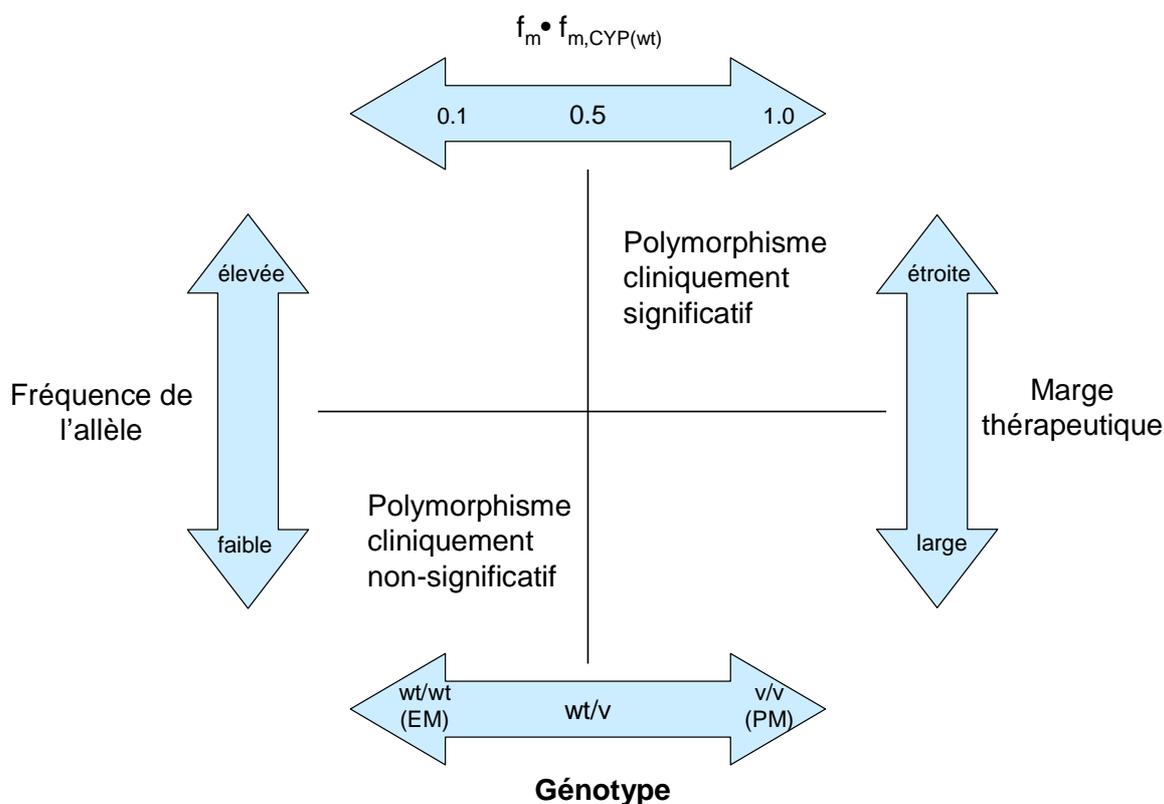


Figure 23 – Facteurs influençant la répercussion clinique d'un polymorphisme affectant un CYP [100] (f_m = fraction de la dose métabolisée par le CYP; $f_{m,CYP(wt)}$ = fraction du métabolisme dépendant du CYP polymorphique ; wt = wild-type ; v = variant ; EM = extensive metabolizer , PM = poor metabolizer)

1.4.5.1 Polymorphismes du CYP2C9

1.4.5.1.1 Généralités

Le CYP2C9 est la principale enzyme hépatique responsable du métabolisme de l'acénocoumarol. Le CYP1A2 et le CYP2C19 sont des voies secondaires. Le CYP2C9 possède plusieurs polymorphismes génétiques qui sont des substitutions isolées de nucléotides abrégées *SNP* (Single Nucleotid Polymorphism). Scott et Poffenbarger sont les premiers à avoir décrit le polymorphisme du CYP2C9 [101]. Leur étude a démontré que les concentrations plasmatiques de tolbutamide étaient augmentées chez les personnes dont le métabolisme était ralenti. Actuellement, au moins 31 variantes alléliques pour le CYP2C9 ont été mises en évidence [102]. Ces polymorphismes sont associés à une diminution de l'activité catalytique du CYP2C9 comparé au type sauvage, c'est à dire à l'allèle non muté.

Le type sauvage, ou allèle *wild-type* (wt), est désigné par l'appellation CYP2C9*1. Il possède une activité normale et c'est l'allèle qui est le plus fréquemment observé dans la population caucasienne. L'allèle CYP2C9*2 est une mutation caractérisée par un changement d'acide aminé en position 144 de arginine pour cystéine (p.Arg144Cys) [103, 104]. L'allèle CYP2C9*3 est une autre mutation également issue d'une substitution de nucléotide, ici en position 359 (p.Ile359Leu) [105]. Le CYP2C9*2 possède environ 40% de l'activité enzymatique du génotype sauvage et le CYP2C9*3 possède environ 5% de l'activité catalytique du génotype sauvage [106]. D'autres substitutions existent, mais elles se rencontrent moins fréquemment.

Dans la population caucasienne la fréquence de l'allèle CYP2C9*2 est estimée entre 8-12.5%, tandis que la fréquence de l'allèle CYP2C9*3 est de 6-8.5% [107-109]. Ceci signifie que 30 à 40% de la population caucasienne est porteuse d'au moins un polymorphisme génétique, dont 3 à 5% d'homozygotes [106, 110]. La fréquence de l'allèle CYP2C9*2 est de 2 à 4% dans la population afro-américaine et celle de l'allèle CYP2C9*3 est de 1 à 2% [111]. L'allèle CYP2C9*2 est absent dans la population asiatique alors que la fréquence de l'allèle CYP2C9*3 est de 1 à 4% [112, 113] (Tableau 13).

Tableau 13 – Fréquences des variants du CYP2C9 observés dans divers groupes ethniques [10]

Groupes ethniques	CYP2C9*1	CYP2C9*2	CYP2C9*3
Blancs	79-86 %	8-19.1 %	6-10 %
Canadiens indigènes	91%	3%	6%
Afro-Américains	98.50%	1-3.6 %	0.5-1.5 %
Asiatiques	95-98.3 %	0	1.7-5 %

1.4.5.1.2 CYP2C9 et AVK

Chez les personnes porteuses des polymorphismes CYP2C9*2 et CYP2C9*3, une augmentation de l'effet anticoagulant oral et donc une augmentation des risques hémorragiques ont été observés [38, 114, 115] et ce plus particulièrement au début du traitement [112, 116, 117]. Chez les personnes porteuses de l'allèle CYP2C9*3, le dosage de la warfarine et de l'acénocoumarol s'est avéré être plus difficile à régler [118, 119]. De telles difficultés prédisposent à des risques hémorragiques (en cas de surdosage) ou thromboemboliques (en cas de sous-dosage). Une fois le dosage stabilisé, il a été observé que le polymorphisme n'influence plus l'effet de l'anticoagulation orale [120].

Suivant le type d'études, le polymorphisme du CYP2C9 prédit 4.9 à 14 % de la variabilité de la dose d'acénocoumarol [121, 122]. L'allèle CYP2C9*3 semble influencer la dose

d'acénocoumarol, contrairement à l'allèle CYP2C9*2 qui ne semble pas avoir une grande influence [118, 119, 123, 124]. Ces données sont à interpréter avec prudence car selon certaines études l'allèle CYP2C9*2 influence la dose d'acénocoumarol tout autant que l'allèle CYP2C9*3 [125]. Dans une étude récente, basée sur les sept premières semaines de traitement, la présence d'au moins un allèle CYP2C9*3 a été associée à une réduction des doses d'acénocoumarol de 25% ainsi qu'à un risque augmenté d'hyper-anticoagulation. Dans cette même étude, la présence d'au moins un allèle CYP2C9*2 a été associée à une diminution des doses d'acénocoumarol de 17% mais n'a pas été associée à un risque d'hyper-anticoagulation [126]. Récemment, l'allèle CYP2C9*11 (p.Arg335Trp) a été rapportée comme ayant une activité réduite corrélée à une diminution des doses de warfarine et d'acénocoumarol [127, 128]. La fréquence de cet allèle est de 0.4 % dans la population caucasienne et de 2.3 % chez les afro-américains [128].

1.4.5.2 Polymorphismes du CYP2C19

L'hydroxylation du R-acénocoumarol en position 6 est catalysée à environ 20% par le CYP2C19. Le polymorphisme du CYP2C19 a été décrit pour la première fois en 1979 par A. Küpfer et confirmé en 1984 [129]. Il est transmis selon un mode autosomal récessif et sa fréquence de distribution varie selon les ethnies. L'allèle *2 comprend une substitution 681G>A qui aboutit à un défaut d'épissage. L'allèle *3 est caractérisée par la présence d'un codon stop prématuré dans l'exon 4 (636G>A) et aboutit à une protéine tronquée. Dans les deux cas, l'enzyme n'est pas active [130]. Ces mutations ont été découvertes par le génotypage d'individus mauvais métaboliseurs de la méphénytoïne [96]. D'autres mutations du CYP2C19 existent. La plupart sont des mutations nulles qui empêchent l'expression de la protéine, ou des changements d'acides aminés qui affectent l'activité catalytique de la protéine. Récemment le polymorphisme d'expression CYP2C19*17, associé à une suractivité du gène, a été identifié [131].

Les métaboliseurs lents représentent 2 à 5% des Caucasiens, 13 à 23% de la population asiatique et jusqu'à 38 à 79% des individus de certaines îles de Polynésie. Les variants *2 et *3 permettent d'identifier 87% des mauvais métaboliseurs (ou poor metabolizer PM) chez les Caucasiens. Dans la population orientale, un génotype des allèles *2 et *3 permet de détecter plus de 99% des PM. L'allèle *3 est rare chez les Caucasiens (env. 0.3%) alors qu'elle contribue à 20-25% des PM chez les orientaux [113, 132].

Dans la littérature, quelques études de petite taille ont évalué l'impact du polymorphisme du CYP2C19 sur l'acénocoumarol. Dans une première étude (n=35), le polymorphisme du CYP2C19 s'est avéré ne pas avoir d'impact sur les doses d'acénocoumarol [133]. Dans une autre étude effectuée chez 96 patients bulgares traités par acénocoumarol, aucune différence significative n'a été mise en relation entre les doses d'acénocoumarol et les

différents polymorphismes du CYP2C19 [36]. En revanche, dans une étude évaluant l'impact de différents polymorphismes sur la dose de warfarine, il a été mis en évidence une relation statistiquement significative entre le polymorphisme du CYP2C19 et la dose de warfarine [134]. Selon une étude randomisée contrôlée croisée récente, effectuée chez 17 sujets (10 bon métaboliseurs et 7 mauvais métaboliseurs) traités par warfarine et oméprazole, l'administration d'oméprazole a provoqué une augmentation significative de l'AUC et de la demi-vie de la R-warfarine chez les mauvais métaboliseurs comparé aux bons métaboliseurs sans pour autant avoir eu une influence clinique [135]. En conséquence, le rôle du polymorphisme du CYP2C19 sur l'effet des anticoagulants oraux et la susceptibilité aux interactions médicamenteuses n'est à ce jour pas clair. De plus, il se pourrait que le polymorphisme d'expression CYP2C19*17, associé à une suractivité du gène, influence la cinétique de l'acénocoumarol, bien qu'à ce jour aucune information allant en ce sens n'a été publiée. Par exemple, chez les porteurs de ce polymorphisme, les concentrations plasmatiques d'escitalopram étaient diminuées de 42% [136].

1.4.5.3 Polymorphismes du CYP1A2

L'hydroxylation du R-acénocoumarol en position 6 est catalysée à environ 30% par les CYP1A2. Le CYP1A2 est très sensible aux facteurs environnementaux. En effet, il peut être induit ou inhibé par un grand nombre de facteurs, tels que les goudrons contenus dans le tabac ou encore les légumes de la famille des Brassicacées (choux, brocolis) qui augmentent l'activité du CYP1A2. Cette induction est probablement due à des composés indoliques [137]. L'exercice physique intense, la phase lutéale du cycle hormonal ou la grossesse ont également une influence sur l'activité du CYP1A2 [96]. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les amines hétérocycliques formés à partir de viande grillée sont aussi de puissants inducteurs du CYP1A2 [138]. Des mutations ont été mises en évidence dans différentes régions du gène. La relation de ces polymorphismes avec l'activité de l'enzyme n'est pas toujours très claire. Les premières mutations décrites ont été associées à une altération de l'inductibilité de l'expression génique chez les fumeurs, comme par exemple une substitution de la guanine par une adénine à la position -3860 du gène (allèle *1C) et une mutation dans l'intron 1 à la position -163C>A (allèle *1F) [96, 139]. D'autres mutations associées à une diminution de l'activité de l'enzyme ont également été mises en évidence. En revanche, des individus mauvais métaboliseurs homozygotes pour une mutation du CYP1A2 n'ont jamais été décrits. La différence de fréquence des allèles variantes d'une ethnie à l'autre concerne principalement l'allèle *1C, qui a une fréquence plus élevée chez les Asiatiques (25%) par rapport aux Caucasiens (2%) ou aux Africains (7%) [140, 141].

L'impact du polymorphisme du CYP1A2 sur la réponse à l'acénocoumarol n'est pas bien connu. En effet, à notre connaissance, une seule étude a évalué l'effet du polymorphisme CYP1A2*1F sur l'acénocoumarol. Apparemment, ce polymorphisme n'influence pas la posologie moyenne d'acénocoumarol [36].

1.4.5.4 Polymorphismes de la glycoprotéine P

La glycoprotéine P (P-gp), membre de la famille des transporteurs ABC (ATP-binding cassette), est un transporteur membranaire identifié pour la première fois en 1976 sur des cellules de hamster résistantes à la colchicine [142]. Elle a été observée dans un premier temps au niveau des cellules tumorales, à cause de sa participation au développement de résistance aux traitements anticancéreux [143, 144]. La P-gp est localisée dans plusieurs tissus, tels que les intestins, les reins, le foie, le système immunitaire, au niveau de la barrière hémato-encéphalique et placentaire. La fonction de ce transporteur est d'expulser un grand nombre de composés endogènes, thérapeutiques ou toxiques, à l'extérieur de la cellule. Elle possède une grande variabilité de substrats. Tout comme les cytochromes, elle est sujette à des variations de sa fonction et de son expression, causées soit par un polymorphisme génétique soit par son induction ou inhibition par des médicaments ou des xénobiotiques [144].

Les variants les plus étudiés et pour lesquels des conséquences biologiques ou cliniques ont été mises en évidence sont les SNPs C1236T, G2677T/A et C3435T. La fréquence de ces variants diffère selon les ethnies, avec une proportion nettement plus faible d'individus présentant un allèle muté chez les Africains par rapport aux Caucasiens et aux Asiatiques. Par exemple, la fréquence du polymorphisme C3435T est de 46 à 57% chez les Caucasiens, de 37 à 66% chez les Asiatiques et de 10 à 27% chez les Africains [145]. Les allèles 3435T et 2677T ont été associées à une diminution de l'expression de la P-gp. Les données actuelles sont contrastées et les conséquences moléculaires et cliniques des différents SNPs du gène ABCB1 restent encore à préciser [144].

Les données concernant l'influence du polymorphisme du gène ABCB1, codant pour la P-gp, sur l'acénocoumarol sont peu nombreuses. En effet, à notre connaissance une seule étude a été publiée. Cette dernière a observé une association statistiquement significative entre les polymorphismes du gène ABCB1 et les posologies d'acénocoumarol. Les haplotypes ABCB1 2677GG/3435CC ont été associés à de plus faibles doses d'acénocoumarol, tant dis que les haplotypes 2677TT/3435TT ont été associés à de plus hautes doses d'acénocoumarol ($P=0.03$). Pour la warfarine, une seule étude a également été publiée, mettant en évidence que l'haplotype ABCB1 contenant le variant 3435T était sur-représenté chez les patients ayant besoin de plus petites doses de warfarine [146].

1.4.5.5 Polymorphismes du VKORC1

1.4.5.5.1 Généralités

Le complexe vitamine K époxyde réductase (VKOR) est la cible de nombreuses recherches depuis les années 1970. Son identification formelle a été obtenue à la suite du diagnostic d'une famille souffrant de troubles hémorragiques liés à la présence de grandes quantités de vitamine K époxyde, indiquant donc un défaut protéique du complexe VKOR [147]. En 2004, le gène VKORC1 codant pour le VKOR, situé sur le bras court du chromosome 16, a été identifié. Ce gène constitué de trois exons, code pour une protéine de 163 acides aminés, réductase di-thiol-dépendante, transformant la vitamine K époxyde en vitamine K oxydée [148, 149]. Des variations génétiques du VKORC1 ont été initialement associées à des cas de résistance à la warfarine et à des déficits congénitaux de facteurs de la coagulation vitamine K dépendants [21, 148, 149]. Par la suite, d'autres modifications génétiques du VKORC1 ont été associées à une sensibilité accrue à la warfarine [150-153] ainsi qu'à l'acénocoumarol [126, 154, 155], pouvant mener à des accidents hémorragiques potentiellement graves et nécessitant donc une réduction des doses [21]. Les polymorphismes génétiques du VKORC1 représentent donc un facteur pharmacodynamique impliqué dans la variabilité interindividuelle de la réponse aux anticoagulants oraux [134, 156]. Selon leur localisation et leur nature, ces variations génétiques peuvent être à l'origine de résistance ou plus fréquemment d'hypersensibilité envers les antivitamines K.

L'allèle de type sauvage est nommée VKORC1*1. La fréquence de l'allèle muté VKORC1*2 varie fortement. Elle est de 42% chez les caucasiens, de 95% dans la population asiatique et de 14% chez les Afro-Américains. Ces variations contribuent largement aux différences interethniques quant au besoin en AVK [157, 158].

1.4.5.5.2 Modélisation du VKORC1

La modélisation de la topologie du VKORC1 permet de prédire l'existence d'au moins trois domaines transmembranaires, l'acide aminé N-terminal serait situé dans la lumière du reticulum endoplasmique et le carboxyterminal dans le cytoplasme (Figure 24) [17, 159].

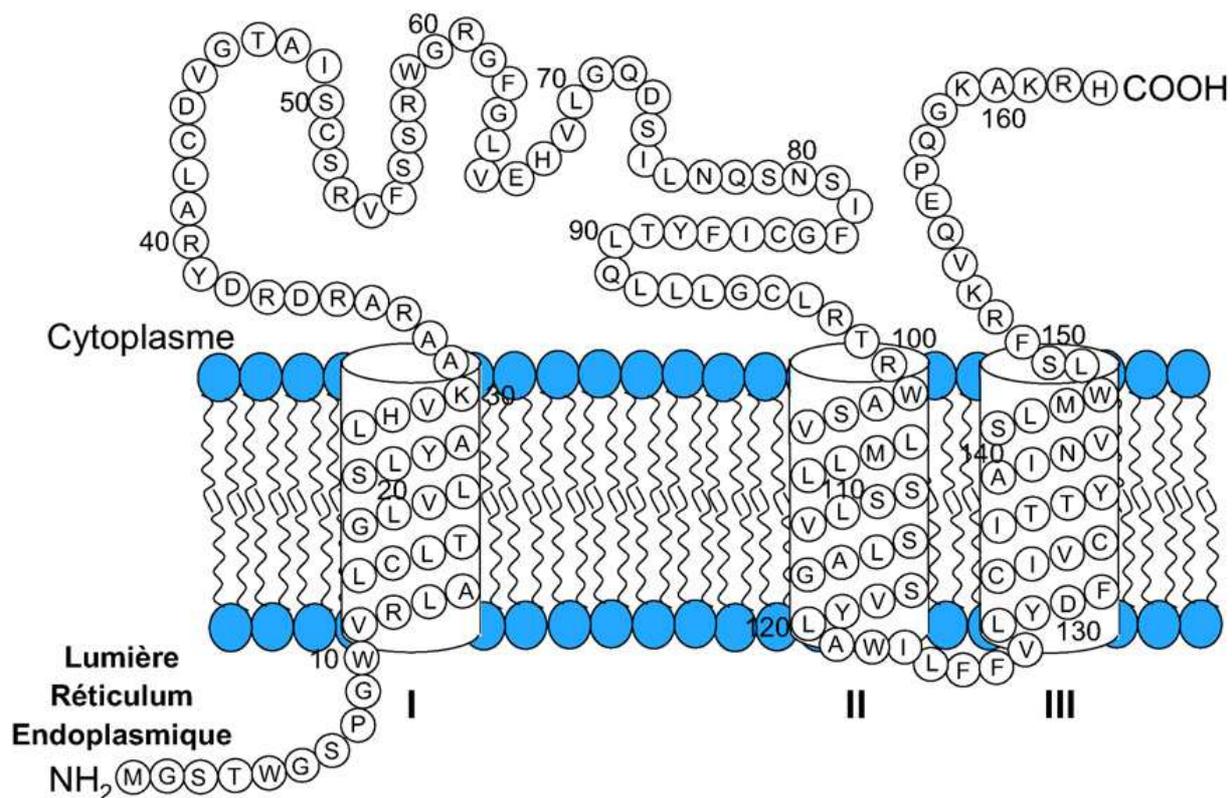


Figure 24 – Topologie membranaire proposée pour le VKORC1 [21]

Les études d'homologie de séquences entre différentes espèces ont mis en évidence la conservation de certains acides aminés, particulièrement les résidus cystéines (Cys43, Cys51, Cys132, Cys135). Ces derniers formeraient (Cys132, Cys135) un motif CxxC susceptible de correspondre à un centre d'oxydo-réduction au niveau du site actif. L'identification du gène a permis d'effectuer des études *in vitro* qui ont pu établir le rôle central du VKORC1 dans le système de γ -carboxylation vitamine K dépendant. Il a ainsi été possible de déterminer que cette enzyme était le facteur limitant de la réaction, même en présence d'une surexpression de la γ -carboxylase [160, 161].

1.4.5.5.3 Hypersensibilité aux AVK

Les polymorphismes génétiques du VKORC1 associés à une hypersensibilité se rencontrent plus fréquemment que les polymorphismes associés à une résistance envers les AVK. Ces polymorphismes sont localisés soit au niveau du promoteur du gène VKORC1 soit dans les séquences introniques. Le polymorphisme -1639G>A et le polymorphisme 1173>C sont les polymorphismes les plus fréquemment observés dans la population caucasienne. Les polymorphismes de ces deux nucléotides simples, associés à l'haplotype VKORC1*2, semblent être les principaux responsables de la variation de la réponse aux anticoagulants oraux [156, 162]. Une première étude a mis en évidence l'impact du polymorphisme intronique (1173C>T, intron 1) sur la dose à l'équilibre de warfarine avec une diminution

significative, de l'ordre de 50 %, des doses chez les porteurs du génotype TT [152]. Par la suite, le polymorphisme dans le promoteur (-1639G>A) a été corrélé avec la variation du facteur VII chez des volontaires sains recevant une dose d'acénocoumarol [154]. Les résultats de cette étude sont représentés sur la figure 25. Les sujets homozygotes AA pour le polymorphisme en position -1639, ou TT pour la position 1173, sont considérés comme hypersensibles aux AVK. De nombreux polymorphismes ont été mis en évidence pour le gène VKORC1, la combinaison de ces polymorphismes définit des haplotypes VKORC1 dans la population. Il a été démontré que les haplotypes VKORC1 permettent de différencier les sujets nécessitant de hautes doses ou au contraire de faibles doses d'AVK (Tableau 13).

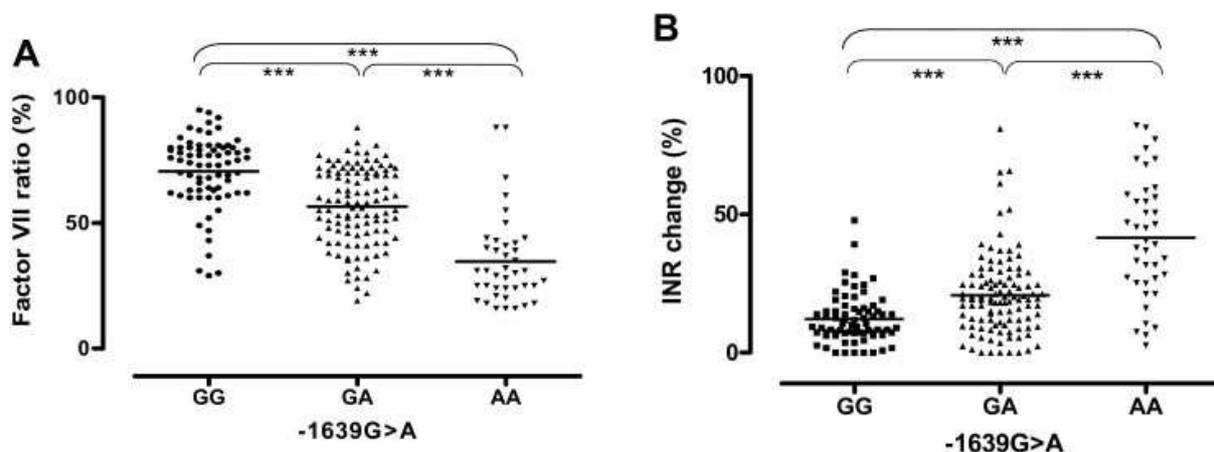


Figure 25 – Effet du polymorphisme VKORC1 -1639G>A sur la réponse à l'acénocoumarol mesuré par le ratio du facteur VII et l'INR [154]

La relation entre la dose journalière de warfarine et les haplotypes VKORC1 est illustrée dans le tableau 14. [157].

Tableau 14 – Relation entre la dose journalière de warfarine et les haplotypes VKORC1[157]

Haplotype VKORC1		Fréquence haplotypique		Dose moyenne à l'équilibre chez les patients homozygotes (IC 95 %)	Valeur de p
N°	Séquence	Proportion	Nbr de sujets	mg/j	
H1	CCG A TCTCTG	0.12	43	2.9 (2.2-3.7)	< 0.0001
H2	CCG A GCTCTG	0.24	88	3.0 (2.5-3.6)	
H7	TCG G TCCGCA	0.35	132	6.0 (5.2-6.9)	< 0.001
H9	TAC G TTTCGCG	0.21	77	5.5 (4.5-6.7)	

↑
-1639G>A

} Faibles doses
} Fortes doses

L'hypersensibilité pourrait être liée à une diminution de l'expression du mRNA du gène VKORC1, suite à une diminution de l'activité transcriptionnelle de l'allèle A muté [157]. La détermination du polymorphisme en position -1639G apparaît comme étant suffisante pour répertorier les individus hypersensibles ou résistants à la warfarine ainsi qu'à l'acénocoumarol [162].

Selon une étude comparant le génotype pour le VKORC1 de patients sensibles aux coumariniques versus le génotype de patients contrôles, tous les patients sensibles étaient porteurs d'un allèle VKORC1*2 homozygote contrairement aux patients-contrôles pour lesquels aucun génotype homozygote n'a été mis en évidence [158]. Un polymorphisme pour le VKORC1 associé à une plus grande sensibilité pour les coumariniques peut expliquer jusqu'à 40 % de la variabilité de la dose [63, 151, 152, 163]. Récemment, il a été mis en évidence, lors de l'initiation d'un traitement par warfarine, que la variabilité de l'INR était plus prononcée chez les patients porteurs de l'haplotype A/A pour le VKORC1 que les patients porteurs de l'haplotype non-A/non-A. De plus, la variabilité génétique du CYP2C9 s'est avérée avoir moins d'influence que la variabilité du VKORC1 sur l'INR [164]. La figure 26 représente la variabilité de la dose à l'équilibre de warfarine liée aux polymorphismes du CYP2C9 et du VKORC1, rapportée dans différentes études.

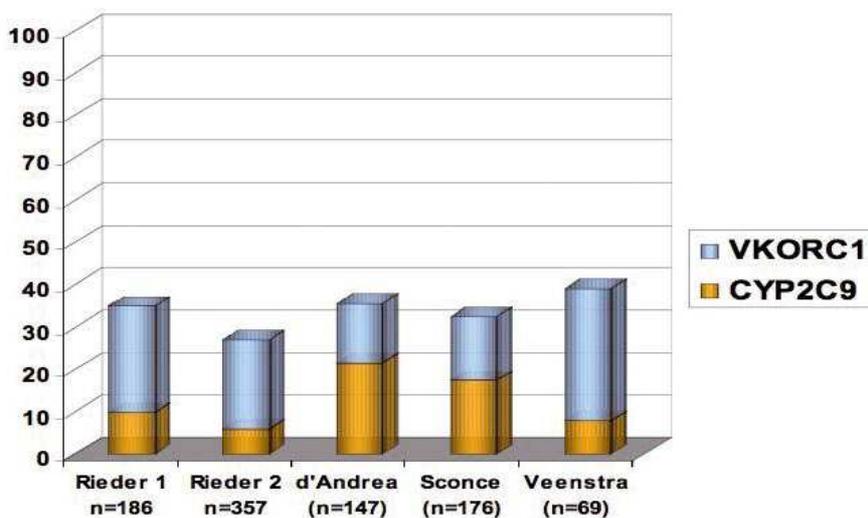


Figure 26 – Part de la variabilité de la dose à l'équilibre de warfarine liée aux polymorphismes de CYP2C9 et VKORC1 [165].

Toutes ces observations ont conduit la Food and Drug Administration (FDA), le 16 août 2007, à modifier le contenu de la monographie de la warfarine en indiquant que les variants génétiques du CYP2C9 et du VKORC1 devraient, si possible, être pris en considération dans la détermination de la posologie initiale [166].

Les études effectuées avec l'acénocoumarol sont peu nombreuses. Chez des patients ambulatoires anticoagulés de manière stable, l'influence de l'activité du VKORC1 semble avoir plus d'importance sur la dose que l'influence de la variabilité du CYP2C9 et explique 21.4 à 37 % de la variabilité de la dose [122, 162]. Cependant, dans l'étude de Reitsma et al., aucun lien n'a pas été observé entre l'augmentation du risque de saignements et les porteurs d'un polymorphisme du VKORC1 traités par acénocoumarol. Un risque de saignement significativement augmenté a tout de même été observé avec la phenprocoumone [167].

1.4.5.5.4 Résistance aux dérivés coumariniques

Certains polymorphismes du VKORC1 sont associés à une résistance aux dérivés coumariniques. Les personnes porteuses des haplotypes p.Val29Leu, p.Val45Ala, p.Arg58gly, p.Leu128Arg, p.Val66Met et p.Asp36Tyr, nécessitent de plus hautes doses d'anticoagulant oral. Les doses d'acénocoumarol peuvent ainsi atteindre plus de 8 mg par jour [148, 168]. L'expression des différentes protéines dans des cellules HEK293 a permis de montrer que l'activité basale du VKORC1 était diminuée et que l'enzyme mutée était moins sensible à la warfarine. Cette observation pourrait expliquer l'origine de la résistance au traitement anticoagulant [148]. Chez l'animal, la résistance aux AVK a également démontré le rôle des mutations du gène VKORC1 et ainsi confirmé l'impact des mutations sur l'activité enzymatique [169]. La figure 27 illustre l'influence de la génétique sur la dose de warfarine.

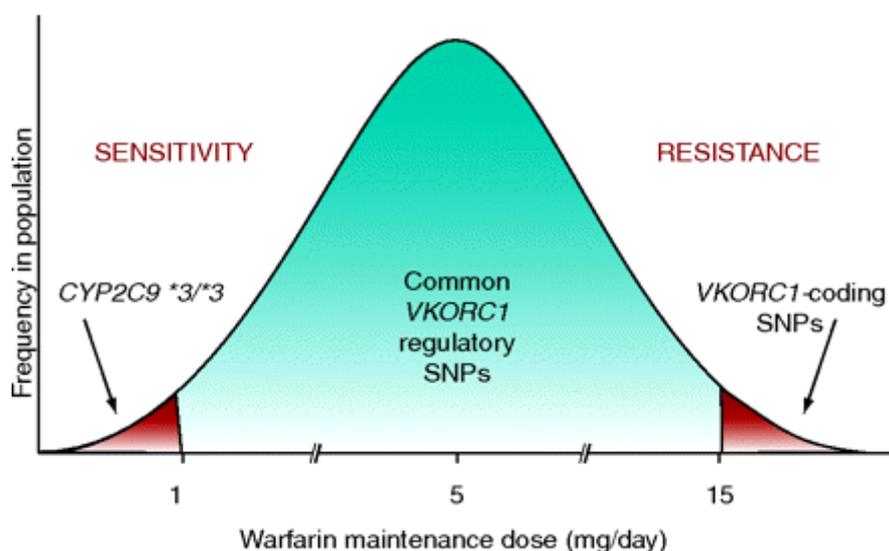


Figure 27– Influence de la génétique sur la dose de warfarine [170]

Remarque: les tests de pharmacogénomique actuels sont en mesure de détecter les variants CYP2C9*2 (430C>T), CYP2C9*3 (1075A>C) et VKORC1 (-1639G>A). Ces tests ont recours à l'amplification des séquences d'ADN par réaction en chaîne de la polymérase (PCR = polymerase chain reaction). Ces tests sont commercialisés aux Etats-Unis (Warfarine DoseAdvise™, PGxPredict: WARFARIN™).

1.5 Optimisation de la prescription des AVK

Dans le but d'améliorer la prise en charge des patients traités par des anticoagulants oraux, différents procédés ont été mis en place. Dans certains pays, par exemple, les patients anticoagulés sont suivis par des cliniques spécialisées dans l'anticoagulation. De plus, des programmes informatiques proposant des posologies d'AVK ont été développés et sont disponibles dans le commerce. Certains algorithmes prédictifs de doses d'AVK ont été développés et sont disponibles sur internet. Dans certains hôpitaux, des pharmaciens cliniciens spécialisés en anticoagulation gèrent le traitement des patients recevant un AVK. Des directives ont également été proposées au sein des hôpitaux afin de rappeler aux prescripteurs les dernières guidelines en vigueur. L'auto-mesure de l'INR par le patient lui-même est également une méthode développée dans le but d'améliorer la prise en charge des patients anticoagulés.

1.5.1 Recommandations « HUG »

Aux Hôpitaux Universitaires de Genève, selon les recommandations proposées par le Service d'Angiologie et d'Hémostase (en février 2007), le fondaparinux est l'anticoagulant injectable utilisé en première intention en cas de maladie thromboembolique veineuse, à condition que la clairance de la créatinine du patient soit supérieure à 30 ml/min. La dose quotidienne recommandée, pour un poids compris entre 50 et 70 kg, est de 7.5 mg par voie sous-cutanée, une fois par jour. L'énoxaparine est utilisée en seconde intention et s'administre par voie sous-cutanée à raison de 1 mg/kg deux fois par jour. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, le fondaparinux et les HBPM sont théoriquement contre-indiqués, et dans ce cas il est préférable d'utiliser l'HNF. La dose d'HNF recommandée est de 80 UI/kg (2'500-5'000 UI) en bolus i.v, suivie d'une perfusion continue de 400 à 600 UI/kg/24h (en général 25'000-40'000 UI/24h). L'aPTT sera contrôlé 4 heures après le début de la perfusion.

L'initiation du traitement anticoagulant peut s'effectuer dès que l'anticoagulation parentérale est efficace. Il est recommandé de donner une même dose d'acénocoumarol les deux premiers jours à 20 heures, généralement 3 mg. Chez les personnes âgées de plus de 65 ans ou avec un Quick de départ inférieur ou égal à 85% ou un poids inférieur ou égal à 50 kg, il est recommandé de débiter les deux premiers jours de traitement avec seulement 2 mg d'acénocoumarol. L'INR devrait être contrôlé après les deux premières doses d'acénocoumarol et également après la 3^{ème} dose d'acénocoumarol. Le schéma d'adaptation posologique est résumé dans le tableau 15. Il est à noter que si la personne recevait précédemment de l'acénocoumarol, il est recommandé de réintroduire le traitement avec les doses habituellement nécessaires.

Tableau 15 – Schéma d'adaptation des doses d'acénocoumarol en fonction de l'INR mesuré après les 2 premières doses (recommandations HUG).

INR	Recommandations
Si INR > 1.8	Diminuer la dose du 3 ^{ème} jour
Si INR 1.2-1.8	Donner la même dose le 3 ^{ème} jour
Si INR < 1.2	Augmenter légèrement la dose du 3 ^{ème} jour

Remarque: Lorsque le traitement par AVK est initié, l'anticoagulation parentérale doit être maintenue pendant au minimum 5 jours et ne doit être arrêtée qu'après obtention de deux INR thérapeutiques à 24 heures d'intervalle (généralement entre 2.0 et 3.0). En cas d'INR infrathérapeutique les jours suivants l'introduction des AVK, l'anticoagulation parentérale doit être réintroduite.

1.5.2 Algorithmes de prédiction de doses d'AVK

Plusieurs algorithmes ont été développés afin de proposer la bonne posologie d'anticoagulant oral au bon patient. Les premiers algorithmes ont été basés sur les variables cliniques tels que l'INR cible, l'âge du patient, les antécédents hémorragiques, l'indication au traitement, les comorbidités ainsi que les co-médications [171, 172]. Les paramètres génétiques sont venus par la suite compléter ces algorithmes étant donné que les polymorphismes du CYP2C9 et du VKORC1 peuvent expliquer jusqu'à 50 % de la variabilité interindividuelle de la réponse aux anticoagulants oraux durant la phase d'initiation du traitement. Un des premiers algorithmes incluant la génétique a été proposé par l'équipe de Sconce [63]. Cet algorithme a permis d'expliquer environ 80% de la variabilité interindividuelle de doses de warfarine nécessaires à l'obtention d'un INR compris entre 2 et 3. D'autres algorithmes ont par la suite été développés pour la population caucasienne et non-caucasienne [173-175]. Actuellement, un des algorithmes le mieux validé est celui de Gage et al. Cet algorithme inclut non seulement les données génétiques du CYP2C9 et du VKORC1, mais aussi des données cliniquement pertinentes tels que les médicaments associés, le statut de fumeur et l'origine ethnique. Cet algorithme explique environ 50% de la variabilité des doses de warfarine et a été validé prospectivement sur un grand nombre de patients (1015 patients), il est disponible online (www.warfarindosing.org) [176]. En ce qui concerne l'acénocoumarol, aucun algorithme validé n'est disponible à ce jour. De manière générale, très peu d'études randomisées prospectives ont évalué l'impact de l'utilisation des informations génétiques pour régler la dose de l'anticoagulant oral sur le temps nécessaire à atteindre une anticoagulation stable ainsi que sur la fréquence des épisodes hémorragiques

lors de l'introduction d'un traitement d'anticoagulant oral [177]. En revanche, selon une étude pilote effectuée chez 38 patients devant débiter un traitement de warfarine, aucune différence n'a été observée entre les patients dont la dose a été ajustée selon le génotype du CYP2C9 et les patients dont la dose n'a pas été adaptée en fonction de ce génotypage [178]. Dans une autre étude contrôlée, le temps passé en dehors de l'INR cible a diminué de moitié chez les patients (n= 101) dont les doses de warfarine ont été adaptées en fonction du génotype de VKORC1 et du CYP2C9 [179]. Il est à noter qu'aucune différence au niveau des effets indésirables hémorragiques n'a été observée. Une troisième étude prospective, randomisée en deux bras a mis en évidence que le premier INR thérapeutique ainsi que le temps pour atteindre une anticoagulation stable étaient atteints plus rapidement chez les patients (n=141) dont la dose de warfarine était adaptée en fonction du génotype du CYP2C9 versus chez les patients (n=142) dont la dose était définie de manière standard [180]. De plus, les patients dont la dose était adaptée en tenant compte des aspects génétiques ont eu un INR plus souvent compris dans la marge thérapeutique (80.4% vs 63.4%) et ont eu moins de saignements mineurs (3.2 % vs 12.5%).

1.5.3 Intégration informatique des algorithmes prédictifs de dose

Afin d'améliorer la prise en charge des patients anticoagulés, différents outils d'aide à la prescription des anticoagulants oraux ont été informatisés et quelques uns ont même été commercialisés et évalués depuis quelques années (PARMA 5, DAWN AC, GAO). EN 1973, déjà, un algorithme informatisé nommé « TRODIS » était disponible aux Pays-Bas. Depuis, des algorithmes informatisés plus élaborés ont été développés et se développent encore [181, 182]. Dans une revue de la littérature incluant neuf études (n= 1'336), une aide à la prescription informatisée dans le but d'améliorer l'anticoagulation (principalement avec la warfarine) s'est avérée utile et a contribué à diminuer significativement les risques d'hémorragies majeures (2.0 versus 3.9 %). De plus, chez les patients suivis au moyen de l'outil d'aide à la prescription informatisée, le taux thérapeutique était atteint plus rapidement que chez les patients-contrôles [183]. Une étude (n=40) effectuée en 2006 a mis en évidence qu'un meilleur suivi de l'anticoagulation améliore l'efficacité du traitement et diminue les effets indésirables tout en diminuant les coûts. En effet, après implémentation de la nouvelle approche (suivi de l'INR et aide à la prescription informatisée), le taux d'INR dans les valeurs cibles (entre 2-3) est passé de 34 à 67%. Chez les patients suivis durant une année (n=27), le taux de complications a diminué de 41 % à 4 %, soit une réduction de 91% ($p < 0.01$) [184].

Une étude randomisée multicentrique récente effectuée sur un grand collectif de patients anticoagulés (n=13'219) a mis en évidence que le nombre d'événements cliniques, c'est-à-dire thrombose et TVP/EP, diminuaient de manière statistiquement significatives chez les

patients dont la dose d'AVK a été réglée par l'outil informatisé suite à une TVP et/ou une EP. En revanche, toutes indications confondues (fibrillation auriculaire, prothèse de valve cardiaque, TVP, EP, autres) le nombre d'événements cliniques étaient moins nombreux chez les patients dont la dose d'AVK avait été réglée par le programme informatisé, mais cette différence ne s'est pas avérée être statistiquement significative [185].

1.5.4 Education et auto-surveillance du patient

L'auto-surveillance de l'INR par le patient fait partie des mesures mises en place pour réduire les accidents thérapeutiques. On distingue le « patient self-testing » ou PST du « patient self-monitoring » ou PSM. Le PST signifie que le patient mesure lui-même ses INR et le médecin s'occupe d'ajuster les doses. En revanche, le PSM signifie que le patient mesure à la fois ses propres INR et règle lui-même les doses [186]. Depuis les années 1980, divers appareils d'auto-mesure par prise de sang capillaire ont été développés [187]. Selon une étude randomisée contrôlée, effectuée chez la personne âgée recevant de la warfarine, des hémorragies majeures ont été observées plus fréquemment dans le groupe contrôle comparé au groupe d'intervention (12% vs 5.6%, $p=0.0498$). Le groupe d'intervention a reçu une « éducation » sur le traitement à la warfarine, notamment sur les risques d'interactions et pratiquait l'auto-mesure de l'INR [38]. Selon une méta-analyse de 14 études randomisées, l'auto-mesure de l'INR et l'auto-ajustement des doses ont démontré une réduction significative des événements thromboemboliques par rapport au suivi habituel des patients [188]. Selon une méta-analyse de 16 études randomisées, l'auto-mesure s'est avérée plus efficace (nombre d'INR dans la marge thérapeutique) que le suivi habituel par le médecin de famille. Le risque de survenue d'événements thromboemboliques ou de mort s'est avéré significativement plus faible chez les patients utilisant l'auto-mesure comparé aux patients suivis de manière conventionnelle. En revanche, aucune différence significative du risque d'hémorragie majeure n'a été observée [189]. D'un point de vue économique, peu d'études ont été publiées, mais il semblerait, selon certaines données anglaises, que l'auto-mesure engendre plus de frais qu'une surveillance conventionnelle [189].

Des recommandations ont par ailleurs été proposées afin d'optimiser l'auto-surveillance des patients sous AVK. Il ressort de ces recommandations que le système d'auto-surveillance fonctionne bien si le patient a été préalablement évalué et a reçu suffisamment d'explications non seulement sur l'utilisation de l'appareil mais aussi sur l'importance du traitement anticoagulant oral [190]. Selon les recommandations de l'ACCP, le PST ou le PSM représentent un modèle de traitement alternatif efficace à condition que les patients aient été correctement sélectionnés et formés (Grade 2B) [11].

Remarque: Actuellement, en Suisse, certains patients contrôlent eux-mêmes leurs INR au moyen du CoaguCheck® XS. Ces appareils ne font pas partie, pour l'instant, des prestations de base de l'assurance-maladie. Le patient reçoit une ordonnance pour cet appareil de la part de son médecin traitant uniquement après avoir suivi une formation avec un médecin spécialisé.

1.5.5 Consultants spécialisés

Dans la plupart des études, l'impact des consultants spécialisés en anticoagulation s'est avéré la plupart du temps bénéfique et avantageux comparé à un suivi conventionnel par le médecin non spécialisé. Dans de nombreux pays, étant donné le nombre croissant de patients sous anticoagulants, des cliniques spécialisées en anticoagulation ont été créées afin d'assurer un meilleur suivi de ces patients en milieux hospitaliers et ambulatoires. C'est le cas notamment de l'Espagne, de l'Angleterre, et des Pays-Bas où plus de 80% des patients bénéficiant d'un traitement anticoagulants sont suivis par un spécialiste. En revanche, aux Etats-Unis et en Italie, ce chiffre est de 25% et en Suisse ainsi qu'en France de telles cliniques sont pratiquement inexistantes [191]. En Espagne, les hématologues sont les seuls spécialistes en charge de la surveillance de l'anticoagulation orale, tant dis que dans les autres pays des cardiologues, des internistes et des médecins généralistes sont également impliqués dans la surveillance de l'anticoagulation. Il a été observé que l'INR était plus fréquemment dans la marge thérapeutique chez les patients suivis dans une clinique spécialisée (69.5%) versus un suivi non-spécialisé (60%). Une étude rétrospective multicentrique (USA, Canada, Italie, France, Espagne) effectuée chez des patients atteints de fibrillation auriculaire chronique (n=1'511), a montré que la prise en charge de l'anticoagulation (warfarine, acénocoumarol, fluindione) était meilleure pour les patients suivis par des médecins spécialisés que par des médecins non-spécialisés. De plus, ces derniers avaient tendance à sous-doser les patients afin d'éviter les risques de complications hémorragiques [192].

Une étude contrôlée effectuée dans un hôpital universitaire de 400 lits a déterminé l'effet de consultations quotidiennes par une équipe de pharmaciens d'hôpitaux sur l'exactitude et la rapidité de l'optimisation du traitement par la warfarine chez des patients (n=120) devant démarrer un tel traitement. Le suivi par un pharmacien a diminué de façon significative la durée de séjour hospitalier (9.5 ± 5.6 jours à 6.8 ± 4.4 jours; $p=0.009$) et le nombre de patients anticoagulés à l'excès [193].

Une étude de cohorte rétrospective observationnelle (n=6'645) a mis en évidence l'effet bénéfique du suivi des patients anticoagulés par un service spécialisé sur les résultats cliniques de l'anticoagulation comparé à un suivi habituel des patients. En effet, les patients suivis spécifiquement étaient 39 % moins sujets à une complication liée à l'anticoagulation

que le groupe contrôle [194]. Dans une revue de littérature évaluant l'efficacité ainsi que les bénéfices financiers apportés par des spécialistes gérant l'anticoagulation au sein de l'hôpital, il a été mis en évidence que la gestion de l'anticoagulation à l'hôpital par le service spécialisé s'avérait la plupart du temps bénéfique [195].

Par conséquent, le suivi de l'anticoagulation par des cliniques spécialisées, qu'elles soient constituées par des hématologues, des pharmaciens cliniciens ou des médecins spécialisés dans l'anticoagulation, tendent à améliorer la qualité et la sécurité des patients traité par des anticoagulants oraux.

2 Objectifs du travail

L'objectif principal de ce travail était de faire un état des lieux de la prescription d'acénocoumarol, puis d'implémenter progressivement des aides à la décision dans l'outil de prescription informatisée PresCo (prescription connectée). Le développement d'un outil d'aide à l'anamnèse médicamenteuse lors de l'admission des patients était l'objectif secondaire de ce projet.

2.1 Projet qualité

Ce travail a été présenté sous forme de projet qualité qui a été accepté par le Bureau Qualité des HUG. Ce projet a pour mission d'effectuer un état des lieux et d'améliorer la qualité de la prescription de l'acénocoumarol au sein des Hôpitaux Universitaires de Genève, dans le but de diminuer les effets indésirables, notamment les risques hémorragiques, liés à la prise de ce médicament. L'étude proposée vise à mettre en place des mesures d'aide à la décision en matière de prescription d'acénocoumarol au moyen du dossier patient informatisé et d'améliorer la surveillance de la sécurité liée à la prescription d'acénocoumarol en améliorant la pharmacovigilance, c'est-à-dire la notification des effets indésirables graves, tels que ceux conduisant à une hospitalisation, à une prolongation de l'hospitalisation, voire même au décès. Ce projet a été subdivisé en plusieurs parties, décrites ci-dessous.

2.1.1 Analyse rétrospective des consultations de pharmacologie clinique

L'analyse rétrospective des demandes de consultations adressées au Service de pharmacologie et toxicologie cliniques (données de 1994 à décembre 2007) a été effectuée afin de mettre en évidence les principales interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques survenant avec l'acénocoumarol et conduisant le prescripteur à demander une consultation de pharmacologie clinique. Pour chaque demande de consultation, les co-médications ayant interagis ou susceptibles d'interagir avec l'acénocoumarol ont été rapportées et pondérées.

2.1.2 Analyse rétrospective des dossiers de patients ayant reçu de l'acénocoumarol

Grâce au dossier patient intégré (DPI), les données de patients ayant reçu de l'acénocoumarol de mai 2006 à avril 2007 ont pu être extraites et mises à notre disposition par le Service d'Informatique Médicale (SIM). Cette base de données nous a permis d'analyser l'ensemble des traitements d'acénocoumarol administrés aux HUG durant une année. De nombreuses informations concernant la prescription d'acénocoumarol ont pu être

analysées, tel que les caractéristiques des patients traités par acénocoumarol (répartition selon l'âge, le sexe), les différents services de prescription, les doses d'acénocoumarol et les valeurs d'INR obtenus durant une année.

Par ailleurs, les doses moyennes de Sintrom® prescrites lors d'un séjour hospitalier, ou épisode de soin (EDS), ainsi que le potentiel d'interactions médicamenteuses (analyse des co-médications prescrites et mise en lien avec les INR supratherapeutiques) ont également été obtenus.

2.1.3 Etude d'observation

Le Service d'angiologie et d'hémostase a développé des recommandations ainsi qu'un algorithme d'aide à la prescription de l'acénocoumarol destiné aux 2 premiers jours de traitement. Dans le but de valider, de compléter et de mettre en place cet algorithme, une étude prospective observationnelle d'une durée de trois mois a été effectuée au sein du Service de Médecine Interne Générale (SMIG). Cette étude nous a permis d'évaluer de manière prospective les modalités de prescription de l'acénocoumarol lors de l'initiation du traitement avec des recommandations distribuées sous forme de fiche. Les interactions médicamenteuses survenant avec l'acénocoumarol ont également pu être étudiées prospectivement.

2.1.4 Evaluation d'outils d'aide à la prescription

Dans le but d'ajouter des alertes pertinentes sur les interactions médicamenteuses avec l'acénocoumarol, le système de détection des interactions médicamenteuses (Thériaque) intégré automatiquement dans la prescription informatisée a été évalué.

2.2 Etude clinique

Dans le but d'optimiser la prescription d'acénocoumarol, une étude clinique, intitulée « Stabilisation de l'anticoagulation par acénocoumarol: Rôle de la vulnérabilité génétique et risques d'interactions médicamenteuses » a été mise en place. La rédaction du protocole, la soumission au Comité d'éthique des HUG ainsi que la notification chez Swissmedic ont été réalisés durant l'année 2008. Cette étude a démarré en octobre 2008 et est actuellement en cours de réalisation. Elle a pour but de mettre en évidence l'influence des variations génétiques lors de l'initiation d'un traitement par acénocoumarol et l'impact de ces variations en présence d'interactions médicamenteuses. A la fin de cette étude, l'algorithme de prescription des doses d'acénocoumarol sera affiné et complété en intégrant les notions de génétiques et les interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes.

Une réconciliation d'anamnèse médicamenteuse, en comparant les médicaments relevés dans le dossier médical par le médecin à l'entrée du patient avec le relevé des médicaments

effectué par un pharmacien, est effectuée pour chaque patient. Elle est notamment basée sur l'interview du patient, des pharmacies d'officine et du médecin traitant. Le but étant de développer un outil d'aide à l'anamnèse médicamenteuse lors de l'entrée du patient à l'hôpital.

3 Analyse rétrospective des consultations de pharmacologie et gériopharmacologie cliniques

3.1 Introduction

Le Service de pharmacologie et toxicologie cliniques des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) offre la possibilité aux médecins de demander des consultations pharmacologiques afin d'améliorer la gestion de traitements médicamenteux complexes (polymédication, interactions, observance, soins palliatifs, ...). La réponse aux demandes des médecins est transmise sous forme de rapport écrit. Ce rapport écrit est envoyé au médecin et depuis 1994 il est intégré et archivé au sein du Service de pharmacologie et toxicologie cliniques dans une base de données informatisée (Microsoft Access®).

3.2 Objectif

Les demandes de consultations ou les pharmacovigilances adressées au centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance ainsi qu'à l'Unité de gériopharmacologie des HUG, de 1994 à fin 2007, contenant l'acénocoumarol ont été systématiquement analysées. Le but de cette analyse était de mettre en évidence quels médicaments étaient le plus fréquemment co-prescrits et impliqués dans le risque d'interaction avec l'acénocoumarol. L'intérêt étant d'identifier des facteurs prédictifs qui permettront d'établir des alertes ou des indicateurs qui seront dans la mesure du possible intégrés dans le logiciel de prescription (PresCo) informatisé des HUG.

3.3 Méthode

Les consultations ayant pour objet l'acénocoumarol ont toutes été revues et chaque médicament ayant été relevé dans les consultations comme interagissant potentiellement avec l'acénocoumarol a été noté et classé selon le mécanisme de l'interaction identifié (pharmacocinétique, pharmacodynamique) à l'époque. Les médicaments ayant interagit selon un mécanisme pharmacocinétique ont été classés selon les voies métaboliques impliquées.

3.4 Résultats

3.4.1 Caractéristiques des consultations

L'analyse de la base de données Access[®] a permis d'extraire 407 consultations ayant pour objet l'acénocoumarol 298 en pharmacologie clinique et 109 en gérontopharmacologie clinique ce qui a représenté environ 3% de la totalité des consultations. Parmi ces consultations, la moitié était liée à des problèmes d'interactions (n= 203). Les effets indésirables quant à eux ont représenté environ le tiers des consultations. Le détail des résultats est représenté dans la figure 28. L'âge moyen était de 82 (\pm 8.9) ans pour les consultations de gérontopharmacologie clinique et de 61 (\pm 18.6) ans pour les consultations de pharmacologie clinique. Le pourcentage de femmes était d'environ 70% pour les consultations de gérontopharmacologie et de 50% pour les consultations de pharmacologie clinique. Au total, 88 rapports de pharmacovigilance ont été rédigés et rapportés à Swissmedic.

Il est à noter que des problématiques d'interactions ont été observées dans 22 consultations dont le motif de demande initial était un effet indésirable. En tenant compte de ces dernières, 225 consultations ont été prises en considération pour l'analyse détaillée des interactions médicamenteuses.

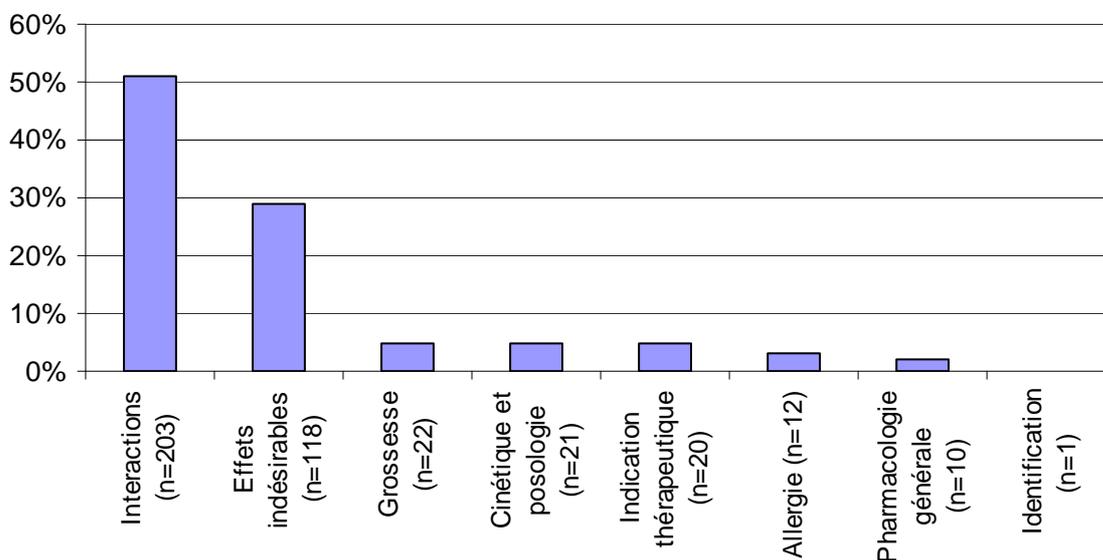


Figure 28 – Classification des consultations contenant l'acénocoumarol en fonction du type de demande (n=407)

Dans 70% des cas, les médecins ont fait appel au service de pharmacologie clinique après que le ou les médicaments aient été prescrits (Figure 29).

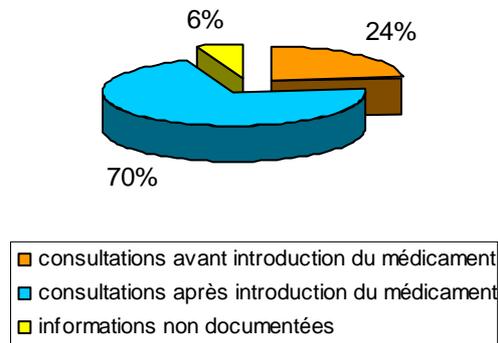


Figure 29 – Répartition des demandes de consultation "avant/après" introduction du médicament (n=225)

3.4.2 Motifs des demandes de consultations pour interaction

Parmi les 225 demandes de consultations, regroupant à la fois les consultations dont le motif explicite était la détection d'interactions et les consultations dont le motif était un effet indésirable lié à une interaction médicamenteuse, les trois quarts (n=166) confirmaient au moins la présence d'une interaction médicamenteuse susceptible d'interférer avec l'acénocoumarol en terme pharmacocinétique ou dynamique (Figure 30). Parmi les 225 demandes, un total de 253 interactions a été détecté dans les consultations de pharmacologie clinique. Celles-ci ont impliqué 112 DCI différentes. La liste détaillée de ces médicaments se trouve en annexe 1. Parmi les 112 DCI identifiées, 74% étaient à l'origine d'une interaction pharmacocinétique avec l'acénocoumarol (Figure 31). En termes de fréquence, l'amiodarone est le médicament qui a été relevé le plus fréquemment (n=17), suivi du paracétamol (n=12), de l'ésoméprazole (n=12), de l'acide acétylsalicylique (n=11), de la rifampicine (n=9), de l'acide valproïque (n=8), de la carbamazépine (n=7) et du fluconazole (n=6) (Annexe 1).

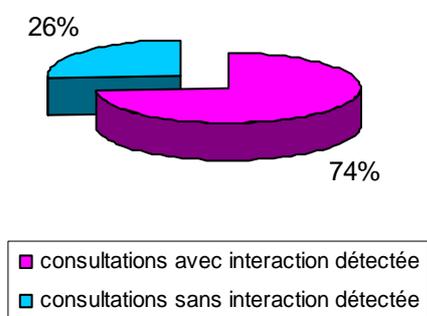


Figure 30 – Consultations pour interactions (n=225)

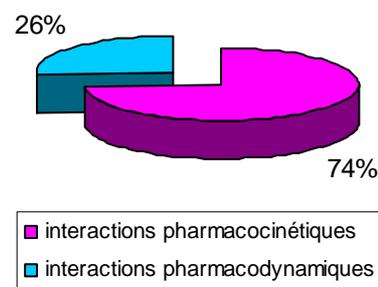


Figure 31 – Nature des interactions détectées

3.4.3 Analyse des interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques qui ont été mises en évidence concernaient principalement les médicaments ayant une influence sur les CYP2C9, CYP2C19 et CYP1A2 (60%) (Figure 32-33). La liste des médicaments interagissant avec l'acénocoumarol en fonction du CYP2C9, CYP2C19 et CYP1A2 a été détaillée dans les tableaux 16, 17 et 18.

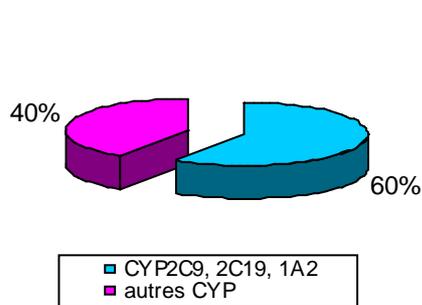


Figure 32 – Classement des interactions pharmacocinétiques avec l'acénocoumarol en fonction des CYP impliqués

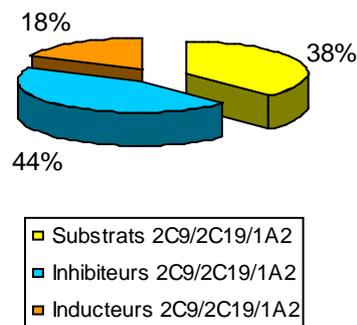


Figure 33 – Répartition des médicaments interagissant avec l'acénocoumarol en fonction de leur action sur le CYP2C9, le 2C19 et le 3A4

Tableau 16 – Médicaments identifiés dans les consultations comme interagissant avec l'acénocoumarol au niveau du CYP2C9 (en gras les voies métaboliques majeures, inhibiteurs et inducteurs puissants, * médicaments ayant contribué à une hémorragie)

Inhibiteurs 2C9	Inducteurs 2C9	Substrats 2C9
*amiodarone	rifampicine	co-trimoxazole
acide valproïque	phénobarbital	*célécoxib
fluconazole	carbamazépine	torasémid
*clopidogrel	phénytoïne	glimépéride
ritonavir	bosentan	terbinafine
efavirenz	primidone	tamoxifène
voriconazole		naproxène
quétiapine		indométacine
métronidazole		ibuprofène
losartan		glibenclamide
*fluvoxamine		*diclofénac
ciprofloxacine		bumétanide
*moclobémide		acide méfénamique
miconazole		
irbésartan		

Tableau 17 – Médicaments identifiés dans les consultations comme interagissant avec l'acénocoumarol au niveau du CYP1A2 (en gras les voies métaboliques majeures, inhibiteurs et inducteurs puissants, * médicaments ayant contribué à une hémorragie)

Inhibiteurs 1A2	Inducteurs 1A2	Substrats 1A2
sertraline	carbamazépine	*paracétamol
rofécoxib		tizanidine
quétiapine		olanzapine
*fluvoxamine		clomipramine
paroxétine		
moclobémide		

Tableau 18 – Médicaments identifiés dans les consultations comme interagissant avec l'acénocoumarol au niveau du CYP2C19 (en gras les voies métaboliques majeures, inhibiteurs et inducteurs puissants, * médicaments ayant contribué à une hémorragie)

Inhibiteurs 2C19	Inducteurs 2C19	Substrats 2C19
esomeprazole	phénobarbital	proguanil
fluconazole	phénytoïne	citalopram
clopidogrel		terbinafine
*oméprazole		ibuprofène
efavirenz		glibenclamide
voriconazole		*escitalopram
quétiapine		*oméprazole
*isoniazide		clomipramine
lansoprazole		
*fluvoxamine		

Les autres médicaments étant à l'origine des autres interactions pharmacocinétiques étaient la plupart des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 (Tableau 19).

Tableau 19 – Médicaments identifiés dans les consultations comme interagissant avec l'acénocoumarol au niveau du CYP3A4 (en gras les voies métaboliques majeures, inhibiteurs et inducteurs puissants)

Inhibiteurs 3A4	Inducteurs 3A4	Substrats 3A4
clarithromycine	millepertuis	simvastatine
saquinavir		clarithromycine
lopinavir		trazodone
itraconazole		saquinavir
diltiazem		quinidine
		prednisone
		lopinavir
		itraconazole
		ergotamine
		diltiazem
		colchicine
		clonazépam
		buspirone
		amlodipine

3.4.4 Analyse des interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques (n=52) mises en évidence concernaient le plus souvent des médicaments ayant une action sur l'agrégation plaquettaire telle que l'acide acétylsalicylique (Figure 34). La liste détaillée des 32 DCI impliquées dans les interactions pharmacodynamiques avec l'acénocoumarol ainsi que leur fréquence (n=52) figure dans l'annexe 2.

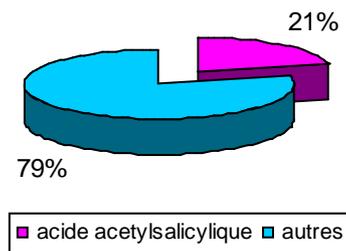


Figure 34 – Médicaments intervenant le plus fréquemment dans les interactions pharmacodynamiques

3.4.5 Analyse des consultations pour difficultés à régler l'INR

Cinquante-deux pour cent des demandes de consultations pour interactions (n=116) avaient pour motif une difficulté à régler l'INR (Figure 35). Parmi les difficultés à régler l'INR, la moitié (49 %) concernait une élévation de l'INR, un tiers concernait un INR trop bas et le reste était représenté par une fluctuation de l'INR (Figure 36).

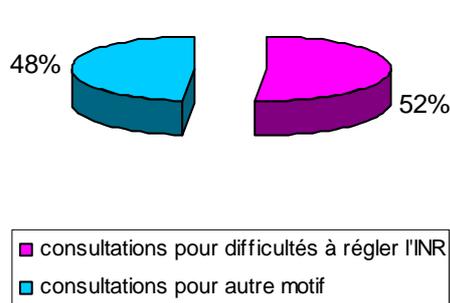


Figure 35 – Répartition des consultations pour interactions (n=225)

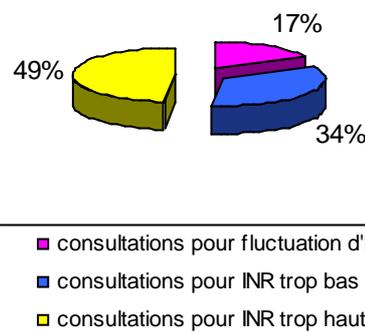


Figure 36 – Répartition des consultations pour difficultés à régler l'INR (n=116)

3.4.6 Analyse des consultations pour INR trop élevé

Nonante et une interactions médicamenteuses, soit 58 DCI différentes, ont été mises en lien avec une augmentation de l'INR, expliquant plus de 96% des élévations d'INR (Figure 37). En terme de fréquence, les médicaments le plus souvent liés à une élévation de l'INR étaient l'amiodarone, le paracétamol, l'acide acétylsalicylique, le clopidogrel, l'esoméprazole, la simvastatine, le célécoxibe, l'amoxicilline combinée à l'acide clavulanique, la ceftriaxone, le

fuconazole et le voriconazole (Tableau 20). La liste détaillée des 58 médicaments ainsi que leur fréquence figure dans l'annexe 3.

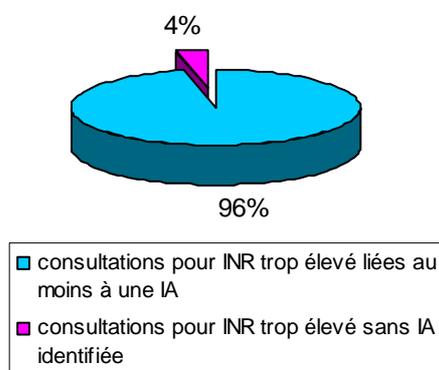


Figure 37 – Pourcentage de consultations pour INR trop élevé liée ou non à une interaction médicamenteuse

Tableau 20 – Médicaments en lien avec une élévation de l'INR	
D.C.I	Fréquence (%)
amiodarone	9 (11)
paracetamol	6 (7)
acide acetylsalicylique	5 (5)
clopidogrel	5 (5)
esomeprazole	4 (4)
simvastatine	4 (4)
celecoxib	3 (3)
amoxicilline+acide clavulanique	2 (2)
ceftriaxone	2 (2)
fluconazole	2 (2)
voriconazole	2 (2)
autres	91 (53)

3.4.7 Analyse des consultations pour INR trop bas

Le nombre de consultations pour INR trop bas était de 40, parmi celles-ci 22 (55%) ont été mises en lien avec au moins une interaction médicamenteuse (Figure 38). L'analyse de ces consultations a permis de mettre en évidence 27 interactions représentées par 22 DCI. La liste détaillée figure en annexe 4. La carbamazépine, la rifampicine et la phénytoïne ont été les médicaments mis en relation le plus fréquemment avec une diminution de l'INR (Figure 39).

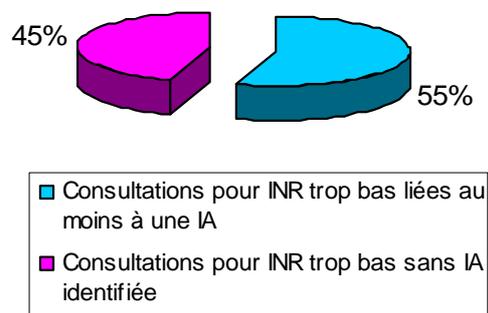


Figure 38 – Pourcentages des consultations pour INR trop faible liés ou non à une interaction (n=40)

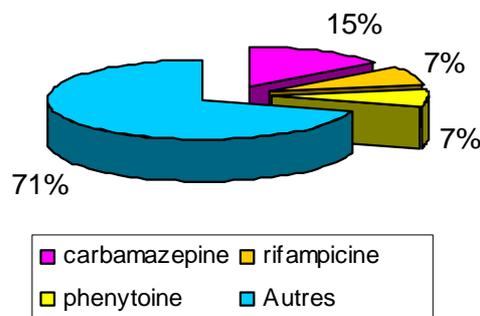


Figure 39 – Médicaments ayant provoqué le plus fréquemment une diminution de l'INR

3.4.8 Analyse des consultations pour hémorragie

Le nombre de consultations pour hémorragie était de 17. Dans 88% des cas, au moins une interaction a été mise en lien avec l'hémorragie. La nature des hémorragies a été décrite dans le tableau 21.

Tableau 21 – Nature des hémorragies sous acénocoumarol (n=17)	
Hémorragies majeures	Fréquence
ramollissement hémorragique occipital	2
tamponnade hémorragique	1
hématome sous-dural	1
hématome du psoas	1
choc hémorragique	1
hémorragie digestive	3
Hémorragies mineures	
épistaxis	1
méléna	1
hématurie	1
hématémèse	1
hématomes spontanés	4

Les médicaments impliqués dans les hémorragies sous acénocoumarol étaient au nombre de 20, dont les plus fréquents étaient l'amiodarone, l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel (Figure 40). Au total 27 interactions ont été détectées, la liste détaillée figure en annexe 6.

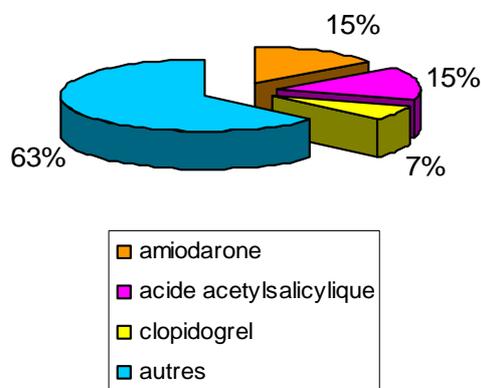


Figure 40 – Médicaments ayant provoqué le plus fréquemment une hémorragie

3.4.9 Analyse des consultations pour fluctuation d'INR

Le nombre de consultations pour fluctuation d'INR était de 20. Dans 70 % des consultations au moins une interaction médicamenteuse a été mise en lien avec la fluctuation de l'INR (Figure 41). L'analyse de ces consultations a permis de mettre en évidence 21 interactions médicamenteuses représentées par 18 médicaments. Le fluconazole et l'amiodarone ont été le plus fréquemment liés à une fluctuation de l'INR (Figure 42). La liste détaillée des médicaments impliqués figure en annexe 5.

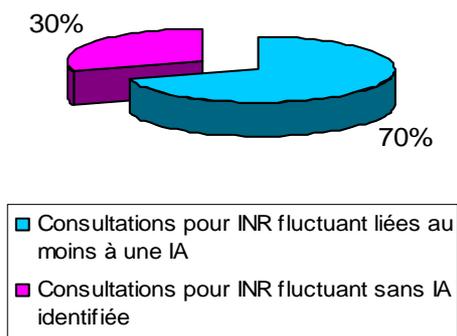


Figure 41 – Pourcentages de consultations pour fluctuation d'INR liés ou non à une interaction

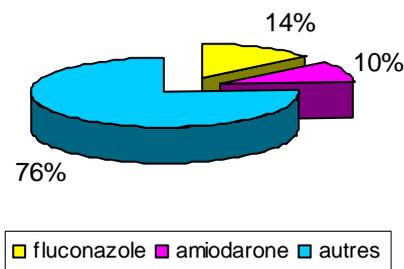


Figure 42 – Médicaments ayant provoqué le plus fréquemment une fluctuation de l'INR

3.5 Discussion

Cette étude rétrospective de consultations a permis de mettre en évidence et d'analyser les interactions médicamenteuses survenues avec l'acénocoumarol ces 14 dernières années et ayant nécessité une consultation spécialisée de pharmacologie clinique. Dans trois-quarts des demandes de consultation, au moins une interaction entre l'acénocoumarol et un autre médicament a été détectée. Ces interactions étaient en majorité (74%) de type pharmacocinétique. Les inhibiteurs du CYP2C9, tels que l'amiodarone, le fluconazole, l'acide valproïque ou encore le voriconazole ont été fréquemment à l'origine de ces interactions. Ces inhibiteurs ont provoqué des augmentations d'INR voire même dans certains cas des hémorragies.

De telles observations étaient attendues étant donné que l'acénocoumarol est un substrat majeur du CYP2C9 [30]. Il est à noter que par analogie avec la warfarine, qui est métabolisée en partie par le 3A4, quelques interactions avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 ont été relevées dans les consultations de pharmacologie clinique. Or, à ce jour, il n'a pas été démontré clairement que l'acénocoumarol était substrat du

CYP3A4. Selon la monographie suisse de l'acénocoumarol, il est indiqué que le CYP3A4, au même titre que le CYP1A2 joue un rôle de moindre importance dans l'hydroxylation de l'acénocoumarol [23, 196]. Cette information au sujet du CYP3A4 a certainement été extrapolée des données concernant la warfarine. En effet, dans l'article de revue de Ufer comparant la pharmacocinétique des AVK, il est clairement mentionné que l'acénocoumarol est métabolisé par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP1A2 et que le 3A4 n'intervient pas, contrairement à la warfarine et à la phenprocoumone [30]. Par ailleurs, selon une étude récente, les polymorphismes génétiques du CYP3A4 n'ont pas été mis en évidence avec des élévations ou des diminutions de doses d'acénocoumarol, contrairement aux polymorphismes du CYP2C9 et de la glycoprotéine P (P-gp) [36].

3.6 Conclusion

Cette étude rétrospective a permis de mettre en évidence les médicaments ayant interagit avec l'acénocoumarol et ayant nécessité une consultation de pharmacologie clinique ces 14 dernières années. Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avec l'acénocoumarol, bien qu'attendues et prévisibles, ne sont pas toujours très bien connues des prescripteurs puisqu'elles sont fréquemment observées dans les demandes de consultation de pharmacologie clinique.

L'amiodarone et l'acide valproïque sont les médicaments le plus fréquemment impliqués dans les interactions pharmacocinétiques. Au niveau des interactions pharmacodynamiques, les médicaments en tête de liste sont le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique. Toutefois, ces données nécessitent d'être consolidées avec l'analyse des prescriptions 2006-2007.

4 Analyse rétrospective des données concernant la prescription de l'acénocoumarol issues de l'outil de prescription électronique PresCo

4.1 Introduction

Afin d'évaluer les pratiques de prescription de l'acénocoumarol aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), le module de prescription médicale informatisée PresCo (Prescription Connectée) implémenté dans le dossier patient intégré (DPI) s'avère être un outil précieux.

4.2 Objectif

Le but de cette partie du travail était d'analyser de manière rétrospective les données concernant la prescription d'acénocoumarol aux Hôpitaux Universitaires de Genève du premier mai 2006 au 30 avril 2007, soit avant l'introduction d'un algorithme d'aide à la prescription. Grâce à ces données, un état des lieux de la prescription d'acénocoumarol aux endroits des HUG utilisant la prescription informatisée a été réalisé. Ces observations serviront de référence pour mesurer l'influence d'un algorithme de prescription de l'acénocoumarol sur l'efficacité et la sécurité de l'usage de cet anticoagulant.

4.3 Méthode

Les données issues du DPI nous ont été fournies par le Service d'Informatique Médicale sous forme de base de données Access. Les informations qui ont été mises à notre disposition couvraient la période du 01 mai 2006 au 30 avril 2007. A cette période, tous les départements, exceptés le département de chirurgie et le service de psychiatrie adulte, utilisaient l'outil de prescription électronique. Les données étaient contenues dans deux bases de données Access et une base de données Excel. La première base de données contenait les informations concernant les valeurs de laboratoire suivantes :

- INR
- PTT
- Quick
- Créatinine
- Urée
- ASAT
- ALAT

Pour chacune des valeurs de laboratoire ci-dessus, le type et la date du prélèvement étaient connus ainsi que le numéro d'épisode de soins (EDS).

La deuxième base de données Access contenait les numéros d'EDS, les dates de prescription ainsi que les différentes doses des prescriptions médicamenteuses suivantes :

- acénocoumarol, héparine et énoxaparine
- tous les traitements associés avec leur posologie

La base de données Excel contenaient les dates de naissance ainsi que le sexe et le service d'hospitalisation pour chaque EDS ayant eu une prescription d'acénocoumarol.

A partir de ces bases de données il nous a été possible d'extraire les paramètres suivants :

- nombre d'EDS contenant au moins une prescription d'acénocoumarol
- la dose moyenne quotidienne d'acénocoumarol
- le type et le nombre de médicaments prescrits en même temps que l'acénocoumarol
- le type et le nombre de médicaments susceptibles d'interagir potentiellement avec l'acénocoumarol
- mise en relation des INR supratherapeutiques (≥ 6) avec les médicaments associés

Le dépistage rétrospectif systématique des interactions a été effectué en se référant à la table des interactions pharmacocinétiques développée par le Service de pharmacologie et toxicologie cliniques (www.pharmacoclin.ch), à la version online de Lexi-Interact™ (www.utdol.com), à la version online de Thériaque (www.theriaque.org). Les données de la littérature scientifique publiées à fin 2007 ont également été prises en considération. Les médicaments impliqués dans des interactions potentielles avec l'acénocoumarol ont été classés selon le mécanisme suspecté d'action de l'interaction et, pour les interactions d'ordre pharmacocinétique, selon la voie de métabolisation impliquée. Au final, ces données associées aux données issues des consultations de pharmacologie clinique et aux données récoltées durant l'étude pilote prospective, seront pondérées afin de mettre en évidence les médicaments les plus à risques d'interagir avec l'acénocoumarol aux sein des HUG.

4.4 Résultats

4.4.1 Analyse des prescriptions d'acénocoumarol

Du premier mai 2006 au 30 avril 2007, la prescription d'acénocoumarol se retrouvait dans 2439 épisodes de soins, soit environ 4% de la totalité des épisodes de soins, et représentaient 43'785 doses prescrites. Un même patient pouvait avoir plusieurs épisodes de soin durant l'année. L'âge moyen était de 74.2 (\pm 14.8) ans, 49% des patients étaient de sexe féminin. La dose moyenne était de 1.71 (\pm 0.95) mg d'acénocoumarol. La figure 43 illustre la distribution des doses d'acénocoumarol. Le nombre de doses est de 43'777. Huit doses n'ont pas pu être déterminées car l'indication était « selon carnet ».

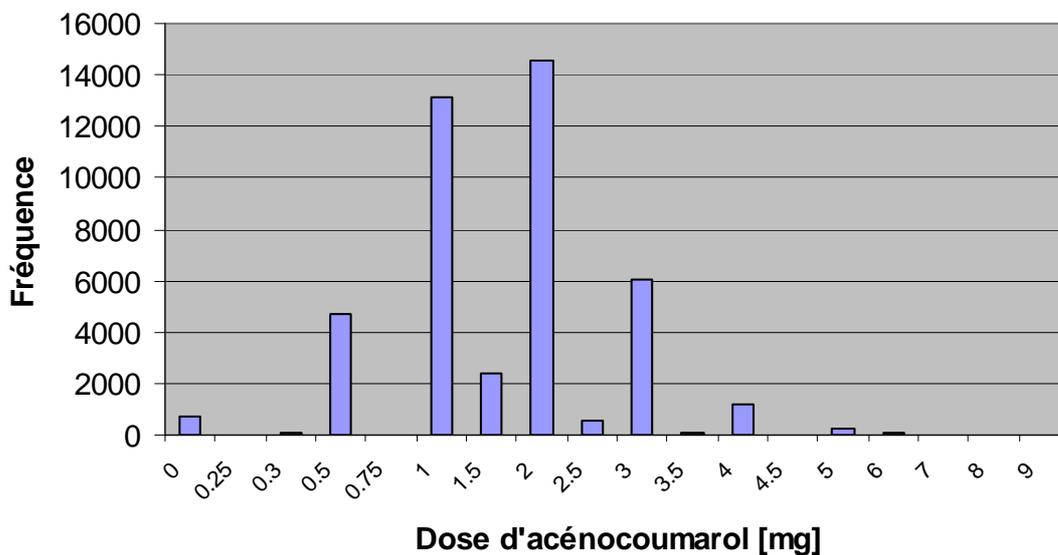


Figure 43 — Doses d'acénocoumarol prescrites de mai 2006 à avril 2007 (n= 43'777)

La plus grande partie des prescriptions d'acénocoumarol ont été effectuées en gériatrie (Hoger) puis dans le Service de Médecine Interne Général (SMIG), suivi par Loëx (réhabilitation et gériatrie). Les détails sont illustrés sur la figure 44.

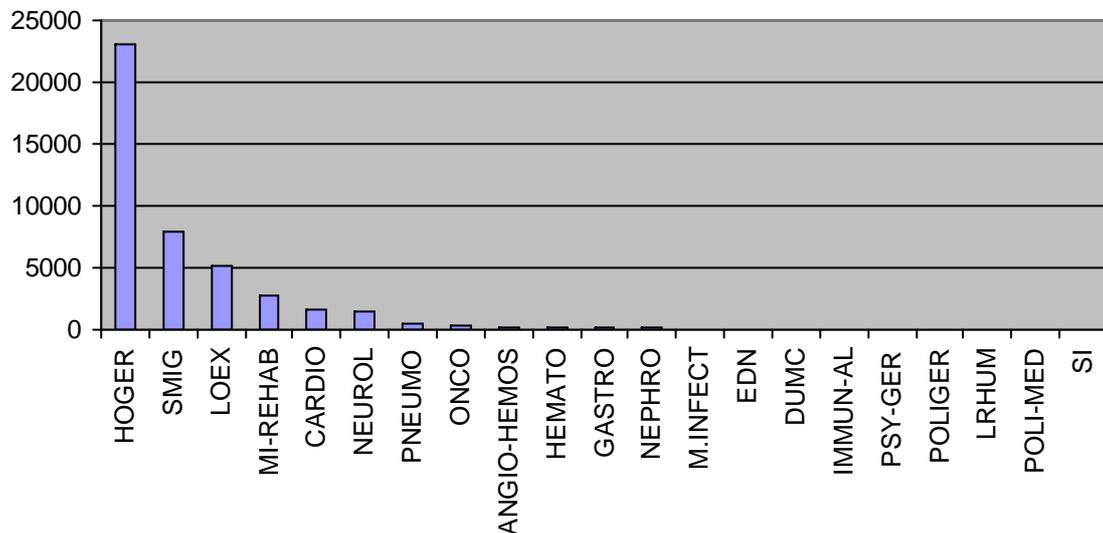


Figure 44 – Fréquence de la prescription des doses d'acénocoumarol (n=43'785) en fonction des services

4.4.2 Analyse des INR

Tous les INR des patients sous acénocoumarol (Sintrom®), héparine (Liquémine®) ou enoxaparine (Clexane®) ont été relevés. Le nombre total de mesures d'INR effectué s'est élevé à 26'680 pour 4600 patients. L'INR moyen était de 1.92 (± 1.12). Les INR ≥ 4 ont représenté 5% des INR totaux, les INR ≥ 6 ont représenté 1.5% des INR totaux. La répartition des INR est illustrée dans la figure 45.

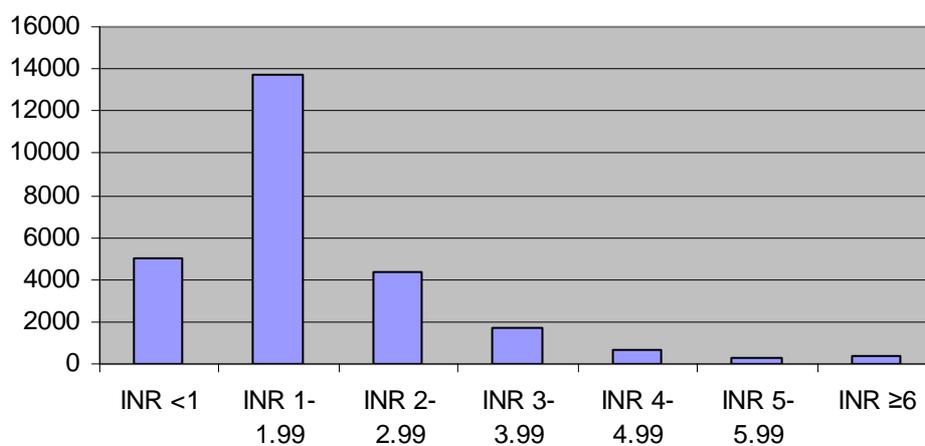


Figure 45 – Classification des INR

4.4.3 Analyse des co-médications

Tous les médicaments associés au traitement d'acénocoumarol ont été analysés et quantifiés. Au total, 957 DCI différentes ont été relevées et ont représenté 214'131 prescriptions. Il est à noter que les prescriptions d'héparine et d'énoxaparine n'ont pas été prises en considération. Parmi ces 957 DCI, 154 ont été relevées comme pouvant potentiellement interagir avec l'acénocoumarol. Ces 154 DCI ont représenté 46'642 prescriptions, soit 22% de la totalité des prescriptions. Ces résultats sont illustrés dans la figure 46.

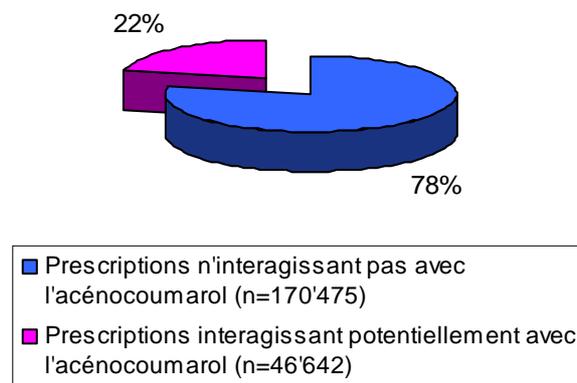


Figure 46 – Prescriptions interagissant potentiellement ou non avec l'acénocoumarol

Vingt-et-un pourcent des interactions potentielles étaient d'ordre pharmacocinétique, 14% d'ordre pharmacodynamique, 9% des interactions étaient à la fois pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et plus de la moitié des interactions potentielles restantes avaient un mécanisme d'action pas clairement explicité (Figure 47).

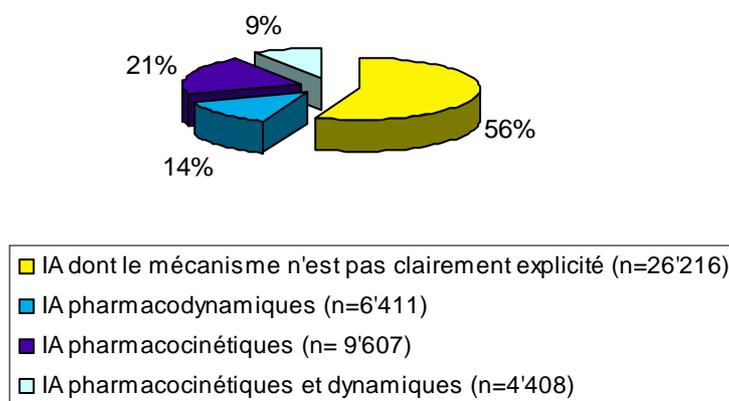


Figure 47 – Classification des interactions potentielles

Tout mécanisme d'interaction confondu, les vingt médicaments les plus fréquemment prescrits avec l'acénocoumarol sont décrits dans le tableau 22.

Tableau 22 – Liste des médicaments, susceptibles d'interagir avec l'acénocoumarol, les plus fréquemment prescrits en association avec l'acénocoumarol

Co-médication	Fréquence
paracétamol	11335
acide acétylsalicylique	3799
prednisone	3382
tramadol	2986
ceftriaxone	1785
amlodipine	1725
clopidogrel	1549
pravastatine	1099
ciprofloxacine	1042
amiodarone	963
vitamine K1	950
ibuprofène	851
lévothyroxine	837
atorvastatine	799
clarithromycine	736
simvastatine	705
citalopram	698
métronidazole	665
fluconazole	664
losartan	554
acide valproïque	528

4.4.3.1 Interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques potentielles ont été classées en potentiellement majeures, modérées ou mineures. Les interactions majeures ont été définies comme étant la conséquence d'interactions survenant avec les inhibiteurs ou inducteurs majeurs du CYP2C9 qui est la voie d'élimination principale de l'acénocoumarol. Les interactions modérées ont été définies comme étant la conséquence d'interactions survenant avec les inhibiteurs modérés du CYP2C9. Les interactions mineures ont constitué les interactions survenant avec les inhibiteurs ou les inducteurs modérés ou majeurs du CYP2C19, du CYP1A2 et du CYP3A4. La liste et la fréquence des interactions pharmacocinétiques potentielles majeures, c'est à dire ayant une action inhibitrice ou inductrice du CYP2C9, se trouve dans le tableau 23. Les interactions pharmacocinétiques modérées et mineures figurent en annexe 7.

Tableau 23 – D.C.I et fréquence des interactions pharmacocinétiques potentielles majeures identifiées lors de l'analyse des données 2006-2007	
Inducteurs majeurs du 2C9	Fréquence
carbamazépine	200
phénytoïne	112
phénobarbital	73
primidone	34
tamoxifène	34
bosentan	29
Inhibiteurs majeurs du 2C9	Fréquence
amiodarone	963
métronidazole	665
fluconazole	664
acide valproïque	528
voriconazole	75
pantoprazole	54
miconazole	32
fluvastatine	28
imatinib	14
zafirlukast	2
tipranavir	1

En ce qui concerne les inducteurs majeurs du CYP2C9, la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital ont été relevés comme étant prescrits le plus fréquemment. Quant aux inhibiteurs majeurs du CYP2C9, l'amiodarone, le métronidazole, le fluconazole et l'acide valproïque ont occupé les premiers rangs.

4.4.3.2 Interactions pharmacodynamiques

L'acide acétylsalicylique a été relevé comme étant l'interaction pharmacodynamique potentielle la plus fréquente (59%), suivi de la vitamine K1 (15%) et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (7%) (Figure 48).

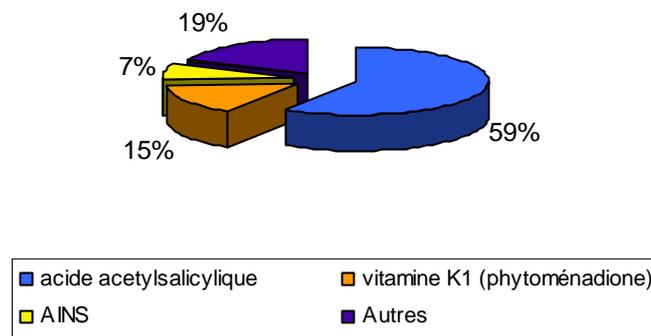


Figure 48 – Classification des interactions pharmacodynamiques potentielles

4.4.3.3 Interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Certains médicaments interagissent avec l'acénocoumarol à la fois au niveau des cytochromes et au niveau pharmacodynamique. Les interactions potentiellement identifiées comme des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont listées dans le tableau 24.

Tableau 24 – DCI et fréquence des interactions potentielles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	
DCI	Fréquence
clopidogrel	1549
ibuprofène	851
citalopram	698
sertraline	476
diclofénac	301
escitalopram	268
paroxétine	169
acide méfénamique	68
célécoxib	14
chloramphénicol + dexaméthasone	9
diclofénac + misoprostol	5

Le clopidogrel et les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) ont représenté plus de 70% des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (Figure 49). En effet, le clopidogrel interagit avec l'acénocoumarol par un mécanisme pharmacodynamique, antiagrégant plaquettaire, et par un mécanisme pharmacocinétique en inhibant modérément le CYP2C9 et le CYP2C19. Quant aux ISRS (citalopram, escitalopram, paroxétine et sertraline), ils peuvent interagir pharmacocinétiquement avec l'acénocoumarol car ils sont la plupart du temps substrats ou inhibiteurs des cytochromes impliqués dans le métabolisme de l'acénocoumarol. D'un point de vue pharmacodynamique, ils interagissent potentiellement avec l'acénocoumarol en modulant l'agrégabilité plaquettaire.

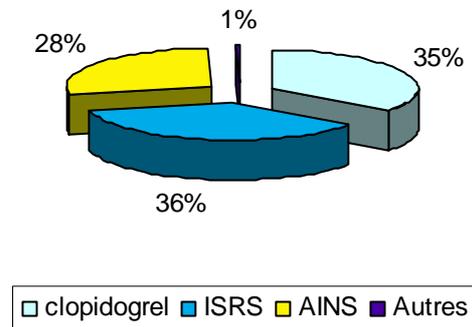


Figure 49 – Classification des interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques potentielles

4.4.3.4 Interactions dont le mécanisme n'est pas explicité

Parmi les interactions potentielles dont le mécanisme n'était pas clair, la majorité étaient représentées par les spécialités contenant du paracétamol (44%), les antibiotiques (12%), les statines (10%), les hormones stéroïdiennes (3%) et les cytostatiques (1%). Les résultats sont illustrés dans la figure 50.

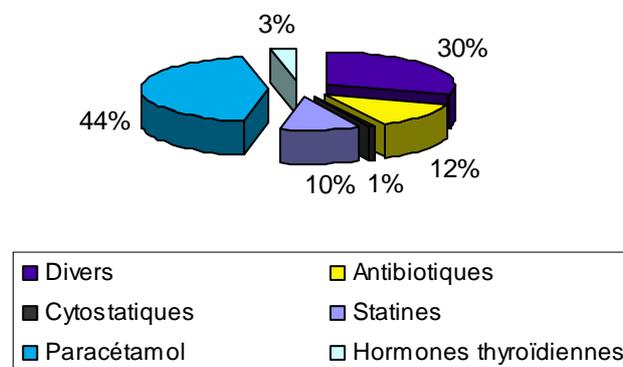


Figure 50 – Classification des médicaments interagissant potentiellement avec l'acénocoumarol dont le mécanisme d'action n'est pas explicité

4.4.4 Analyse des interactions pour les EDS ayant présenté un INR ≥ 6

Tous les épisodes de soin contenant au moins un INR supérieur ou égal à 6 ont été analysés afin de mettre en évidence une éventuelle interaction médicamenteuse. Au total, 288 EDS contenaient au moins un INR supérieur ou égal à 6. Le nombre d'INR ≥ 6 s'élevait à 390. Parmi ces 390 INR, 17 n'étaient pas analysables car les co-médications n'étaient pas disponibles (INR mesurés en ambulatoire). De plus, 55 INR étaient supratherapeutiques au début de l'EDS et n'ont donc pas pu être analysés car les co-médications avant l'EDS n'étaient pas connues. Au total, 318 INR ont pu être analysés. Parmi ces 318 INR, 283 ont pu être mis en relation avec au moins une interaction médicamenteuse potentielle avec l'acénocoumarol (Figure 51).

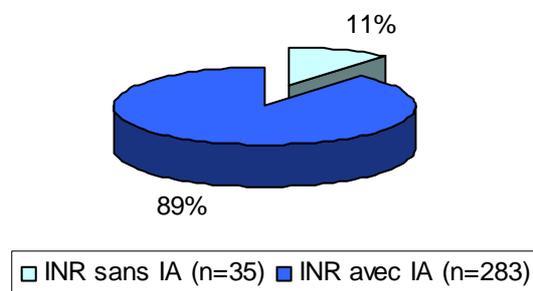


Figure 51 – EDS avec INR ≥ 6 avec et sans interactions potentielles

L'analyse des interactions a permis de mettre en évidence 74 DCI différentes qui ont été relevées 607 fois (Annexe 2). Quarante-huit pourcent des interactions détectées avaient un mécanisme d'action pas clairement élucidé, 39% étaient d'ordre pharmacocinétique, six pourcent d'ordre pharmacodynamique et sept pourcent à la fois pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (Figure 52).

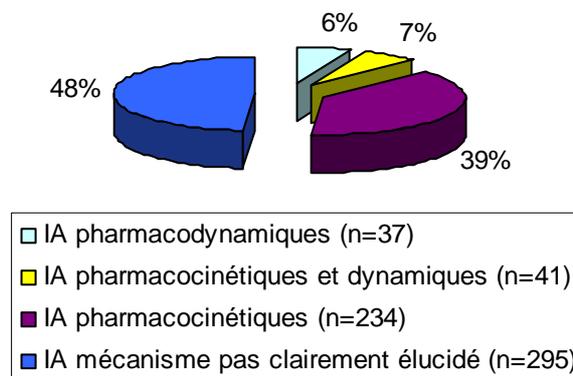


Figure 52 – Classification des interactions détectées (n=607) dans les EDS avec au moins un INR ≥ 6

La liste des DCI ayant interagit avec l'acénocoumarol ainsi que leurs fréquences sont détaillées en annexe 8.

4.4.4.1 Interactions pharmacocinétiques

Au total, les interactions pharmacocinétiques ont été représentées par 29 DCI (Annexe 9), relevées 85 fois comme ayant interagit avec l'acénocoumarol. Toutes les interactions pharmacocinétiques étaient liées soit à un effet inhibiteur, soit à un effet inducteur des CYP2C9, CYP2C19 et/ou CYP1A2, à l'exception du kétoconazole et de l'itraconazole qui sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4. La phénytoïne, le bosentan, la carbamazépine et la rifampicine ont représenté 2% des interactions pharmacocinétiques. Tous les quatre sont des inducteurs puissants du CYP2C9 (Figure 53-54).

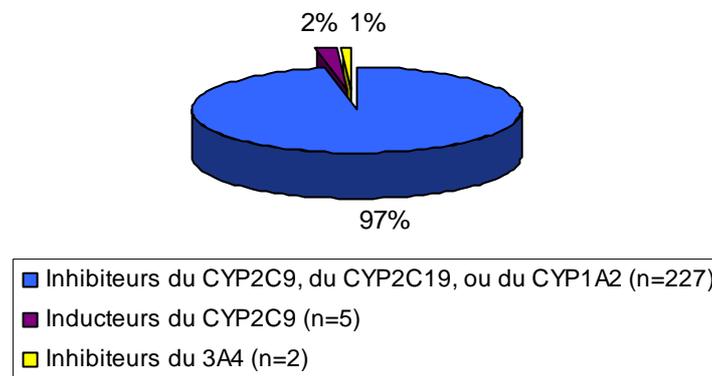


Figure 53 – Classification des interactions pharmacocinétiques en fonction des CYP pour les EDS ayant présenté au moins un INR \geq 6

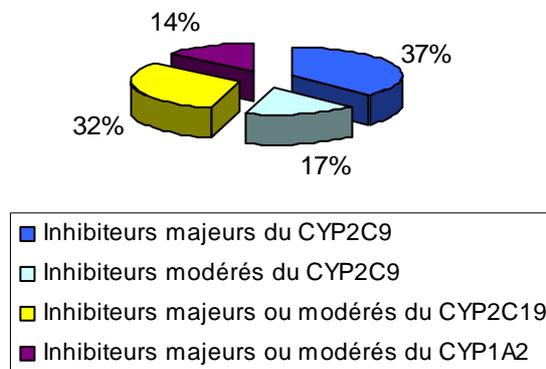


Figure 54 – Classifications des interactions pharmacocinétiques en fonction des CYP2C9, CYP2C19 et CYP1A2 pour les EDS ayant présenté au moins un INR \geq 6

L'amiodarone, l'acide valproïque et les antifongiques azolés ont représenté presque la totalité (96%) des inhibiteurs majeurs du CYP2C9 (Figure 55).

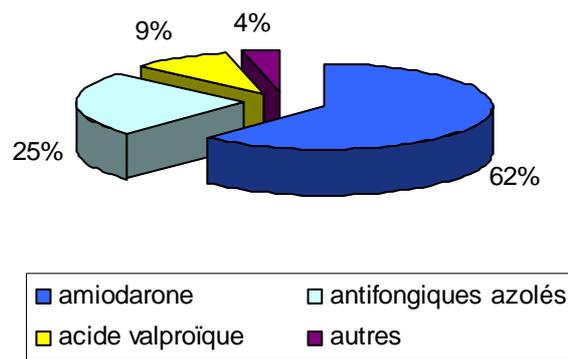


Figure 55 – Médicaments (n=85) inhibant fortement le CYP2C9 identifiés comme interagissant avec l'acénocoumarol pour les EDS ayant présenté au moins un INR \geq 6

4.4.4.2 Interactions pharmacodynamiques

Huit DCI différentes ayant un mécanisme d'action pharmacodynamique ont été identifiées comme ayant potentiellement interagité avec l'acénocoumarol 37 fois. La majeure partie des interactions pharmacodynamiques était représentée par l'acide acétylsalicylique (78%) (Figure 56).

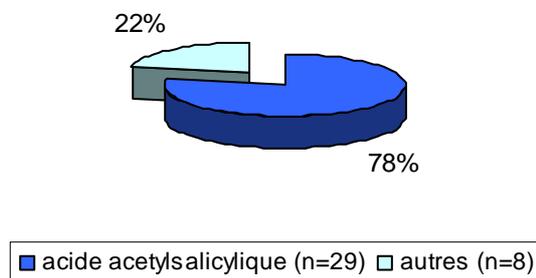


Figure 56 – Médicaments impliqués dans les interactions pharmacodynamiques (n=37) pour les EDS ayant présenté au moins un INR \geq 6

4.4.4.3 Interactions dont le mécanisme est à la fois pharmacocinétique et pharmacodynamique

Les interactions dont le mécanisme d'action est à la fois pharmacocinétique et pharmacodynamique ont été représentées par 6 DCI différentes, relevée 41 fois comme interagissant avec l'acénocoumarol. Elles sont détaillées en annexe 10. Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine ont constitué presque la moitié de la totalité de ce type d'interactions, suivi du clopidogrel et de l'ibuprofène (Figure 57).

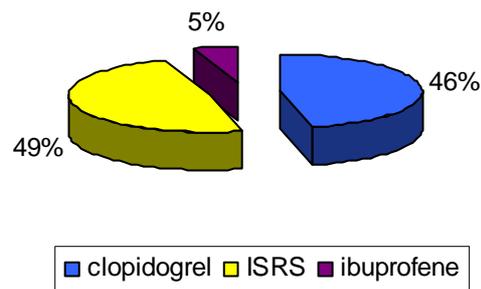


Figure 57 – Médicaments impliqués dans les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (n=41) pour les EDS ayant présenté au moins un INR \geq 6

4.4.4.4 Interactions dont le mécanisme d'action n'est pas clairement explicité

Les interactions dont le mécanisme d'action n'a pas encore été clairement élucidé ont représenté plus de la moitié des interactions mises en relation avec les INR \geq 6. Ces interactions ont été représentées par 30 DCI différentes. Elles sont détaillées en annexe 11. Les antibiotiques étaient en tête de liste (37%), suivis du paracétamol (21%), des corticoïdes (13%), des statines (12%) et finalement de la lévothyroxine (6%) (Figure 58).

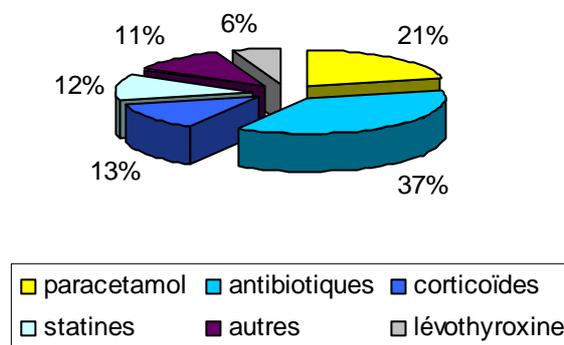


Figure 58 – Classification des interactions dont le mécanisme n'est pas explicité pour les EDS ayant présenté au moins un INR \geq 6

4.4.4.5 Co-médications et administration de dérivés du sang

Parmi, les EDS contenant au moins un INR \geq 6, sept d'entre eux ont nécessité l'administration de concentré érythrocytaire ou de plasma frais congelé. Partant du fait que ce type de produits sont administrés en cas d'hémorragie majeure, les médicaments interagissant à ce moment là, en plus de l'acénocoumarol ont été relevés et ont été détaillés dans le tableau 25. Au total 17 DCI différentes ont été relevées.

Tableau 25 – DCI et fréquence des médicaments impliqués dans les hémorragies en présence d'INR \geq 6	
DCI	Fréquence
esoméprazole	4
acide acétylsalicylique	2
prednisone	2
amiodarone	1
bosentan	1
céfépim	1
ceftriaxone	1
ciprofloxacine	1
clarithromycine	1
clopidogrel	1
fluvastatine	1
hydrochlorothiazide+irbésartan	1
imipénem + cilastatine	1
léflunomide	1
paracétamol	1
phénytoïne	1
pravastatine	1

4.5 Discussion

Cette analyse rétrospective des données d'une année concernant les patients exposés à de l'acénocoumarol lors d'un épisode de soin, nous a permis de mettre en évidence un certain nombre d'informations. Tout d'abord plus de la moitié des prescriptions d'acénocoumarol ont été effectuées dans le Service de gériatrie et concernaient pour moitié les femmes. Tous services confondus, la dose moyenne d'acénocoumarol prescrite était de 1.71 (\pm 0.95) mg par jour. Cette posologie relativement faible peut être expliquée par l'âge moyen relativement élevé qui était de 74.2 (\pm 14.8) ans. Parmi toutes les mesures d'INR, 5% étaient supratherapeutiques (\geq 4), dont 3.5% des INR \geq 4.5 et 1.5% des INR \geq 6, et ont donc exposé les patients à un risque hémorragique accru [47]. Dans une étude rétrospective de dossiers patients ayant reçu de la warfarine, 2% des INR relevés étaient \geq 4.5 au sein d'une population (n=490) âgée (82.3 \pm 10.0 ans) vivant dans des établissements médicaux spécialisés [197]. Dans une étude prospective contrôlée (n=17'056) effectuée aux Pays-Bas chez des patients stables sous acénocoumarol ou phenprocoumone depuis au moins trois

mois, suivis en ambulatoire, le taux d'INR ≥ 6 était de 2% [49]. Dans le groupe contrôle (n=302), la dose moyenne d'acénocoumarol était de 2.73 ± 1.2 mg pour des patients âgés de 68.2 (± 9.8) ans. Dans d'autres études plus anciennes le taux d'INR ≥ 6 était de 0.3 % [198] et le taux d'INR supérieur à 7 étaient de 0.2% [199]. Il est difficile de comparer nos résultats avec ceux de la littérature car les données ne concernaient pas le même groupe de patients (âge, sexe), souvent les taux d'INR supratherapeutiques issus de la littérature étaient en relation avec la warfarine et non pas avec l'acénocoumarol. De plus, dans notre étude, les INR à disposition étaient issus de tous les patients sous acénocoumarol, ainsi que de tous les patients sous héparine et énoxaparine.

L'analyse des prescriptions médicamenteuses associées à l'acénocoumarol a permis de mettre en évidence un taux d'interactions médicamenteuses néfastes potentielles de 22%. Les médicaments impliqués étaient représentés par 154 DCI correspondant à 65 classes thérapeutiques. La moitié environ des interactions potentielles était due à une interaction d'ordre pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique. L'autre moitié étant liée aux interactions dont le mécanisme n'a pas encore été clairement établi. Les interactions pharmacocinétiques potentielles étaient majoritairement représentées par l'amiodarone et les antifongiques de type azole, tous des inhibiteurs puissants du CYP2C9. Du point de vue des interactions d'ordre pharmacodynamique, l'acide acétylsalicylique était en tête de liste. Les ISRS, quant à eux ont représenté la classe thérapeutique relevée la plus fréquemment dans le groupe des interactions à la fois pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, suivi de près par le clopidogrel. Le paracétamol a représenté la plus grande partie des interactions potentielles (44%) pour lequel aucun mécanisme n'a été clairement élucidé.

Quant à l'analyse des EDS contenant au moins un INR ≥ 6 , dans 78% des cas au moins une interaction potentielle avec l'acénocoumarol a été mise en évidence. Les interactions pharmacocinétiques ont représenté environ 39% des interactions totales avec en tête de liste l'amiodarone dans 60% de ces interactions, suivi des antifongiques azolés qui ont constitué un quart de ces interactions. Les interactions dont le mécanisme d'action n'est pas identifié ont représenté 48% de la totalité des interactions et étaient dues principalement à divers antibiotiques (37%) ainsi qu'au paracétamol (21%). Plus de la moitié des interactions pharmacodynamiques étaient représentées par l'acide acétylsalicylique.

4.6 Conclusion

Cette analyse rétrospective des données concernant la prescription d'acénocoumarol nous a permis de faire un état des lieux de la prescription de l'acénocoumarol aux HUG. Ces données serviront de référentiel et nous permettront de comparer les résultats « avant/après » la mise en place d'un algorithme prédictif des doses d'acénocoumarol. Cette étude rétrospective a permis de mettre en évidence, les classes de médicaments fréquemment prescrits avec l'acénocoumarol ainsi que les médicaments à risque d'interaction. L'analyse des interactions pour les EDS ayant au moins un INR supérieur ou égal à 6 révèle que les interactions non souhaitables sont fréquentes et potentiellement détectables (mécanisme d'interaction connu) dans 50% des cas et ne doivent pas être négligées. Afin de renforcer nos données, l'analyse des interactions sera complétée en analysant tous les EDS ayant présenté au moins un $\text{INR} \geq 4$ qui sont au nombre de 1418.

5 Etude pilote d'observation de l'introduction du Sintrom[®] chez les patients hospitalisés au sein du Service de Médecine Interne

5.1 Introduction

Parallèlement à ce travail de recherche, les médecins du Service d'hématologie et d'hémostase ont développé un algorithme de prescription d'acénocoumarol afin de guider le prescripteur qui décide d'introduire le Sintrom[®] chez un patient donné. Début 2008, cet algorithme a été distribué à tous les médecins du Service de médecine interne générale et se présentait sous la forme d'une fiche contenant les recommandations.

5.2 Objectif

L'objectif de cette partie du travail était d'observer les sept premiers jours de prescriptions de Sintrom[®] chez des patients hospitalisés en médecine interne dans le but de compléter et de valider l'algorithme avant de l'introduire dans le système de prescription électronique.

5.3 Méthode

Un pharmacien passait quotidiennement dans les unités du Service de médecine interne générale afin de récolter les données. La période d'observation a duré environ 3 mois (du 11 mars au 6 juin 2008). Pour tous les patients ayant démarré un traitement de Sintrom[®] à l'hôpital, les données suivantes ont été récoltées :

- Données démographiques : âge, poids, sexe
- Doses de Sintrom[®] administrées les 7 premiers jours de traitement
- Relevé des INR effectués durant la période de 7 jours
- Relevé des co-médications afin de détecter les éventuelles interactions

Les recommandations lors d'introduction d'un AVK en cas de maladie thromboembolique veineuse (établies par les médecins du Service d'hématologie et d'hémostase) dont disposaient les médecins étaient les suivantes :

- Les anti-vitamines K (AVK) peuvent être introduits dès que l'anticoagulation parentérale est efficace (c'est-à-dire dès le premier jour, au minimum 3 heures après la première injection de fondaparinux)
- Donner une même dose d'acénocoumarol les 2 premiers jours à 20 heures, généralement 3 mg sauf dans les situations suivantes :
 - a. Age > 70 ans ou Quick de départ < 85% ou poids < 50 kg ou risque hémorragique élevé: commencer avec 2 mg pendant 2 jours

- b. Traitement antérieur d'acénocoumarol: commencer avec les doses habituellement nécessaires
- Contrôler l'INR après les 2 premières doses de Sintrom[®]:
 - a. Si l'INR > 1.8 : diminuer la dose du 3^{ème} jour
 - b. Si INR 1.2-1.8 : donner la même dose le 3^{ème} jour
 - c. Si INR < 1.2 : augmenter légèrement la dose du 3^{ème} jour
 - Contrôler l'INR après la 3^{ème} dose d'acénocoumarol

5.4 Résultats

5.4.1 Données démographiques

Durant la période d'observation, 73 patients, dont l'âge moyen était de 69.5 (\pm 15.4) ans, ont pu être inclus. Le pourcentage de femme était de 58%. L'embolie pulmonaire (EP) et la fibrillation auriculaire (FA) étaient les indications majeures à l'introduction du traitement de Sintrom[®] (Figure 59).

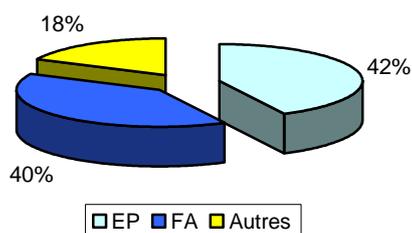


Figure 59 – Indications à l'anticoagulation orale

5.4.2 Suivi des recommandations

Parmi ces 73 patients, 53 patients ont reçu du Sintrom[®] pour la première fois et 20 ont eu une réintroduction du traitement (quelques jours voire quelques mois après la première introduction). Parmi les 53 patients recevant du Sintrom pour la première fois, 11 (20%) n'ont pas reçu les doses recommandées. Enfin, parmi les 20 patients chez qui l'acénocoumarol était réintroduit, 11 (55%) n'ont pas reçu les doses en fonction des doses précédemment prescrites (Figure 60-61).

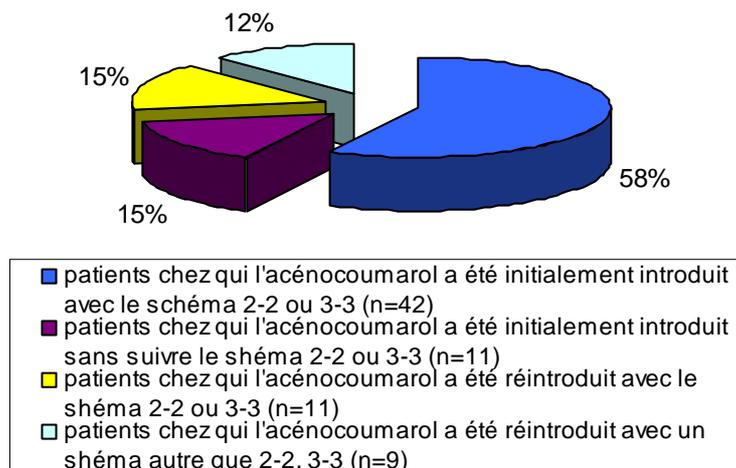


Figure 60 – Répartition des traitements de Sintrom® (n= 73)

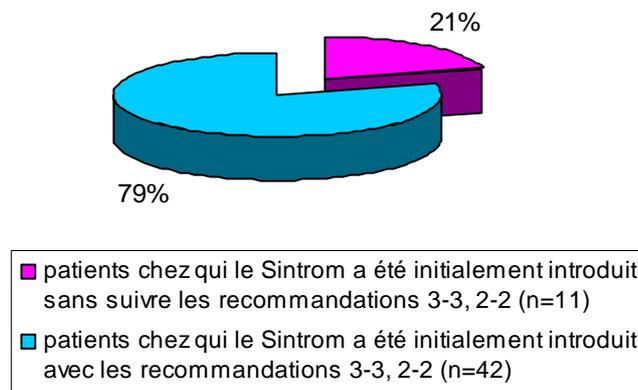


Figure 61 – Suivi des recommandations pour les patients débutant l'acénocoumarol

5.4.3 Relevé des INR

Au total, 295 INR ont été mesurés chez les 73 patients. Onze pourcents de ces INR étaient supérieurs ou égaux à 4 (Figure 62). Trente-six pourcent des patients (n=26) ont eu au moins un INR supérieur à 4 durant les 7 premiers jours de traitement (Figure 63). La répartition des INR ≥ 4 est détaillée à la figure 64.

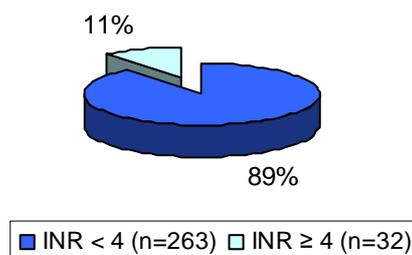


Figure 62 – Répartition des INR totaux mesurés (n=295)

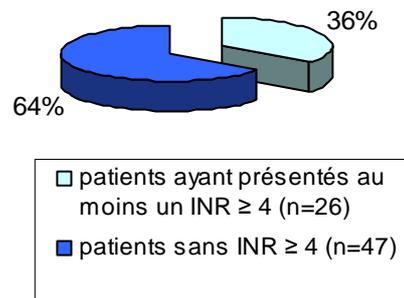


Figure 63 – Pourcentage de patients avec au moins un INR ≥ 4

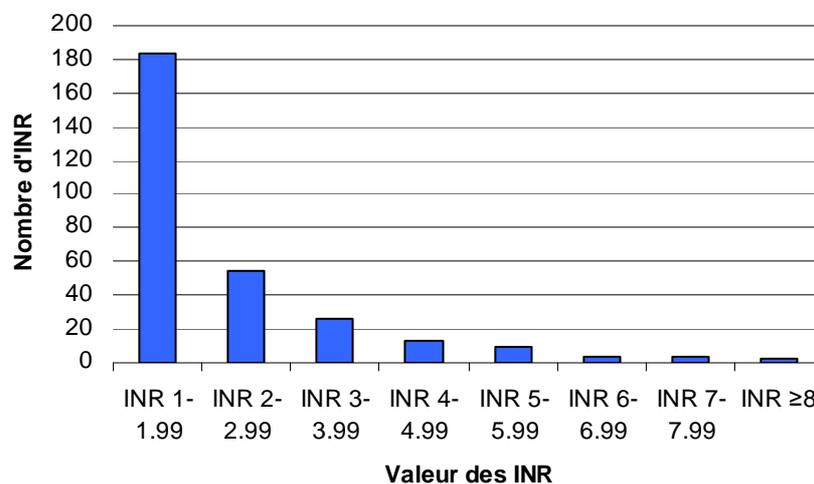


Figure 64 – Répartition des INR mesurés (n=295) chez les 73 patients

Au total, 216 INR ont été mesurés chez les 53 patients, incluant également les réintroductions de traitement, ayant reçu de l'acénocoumarol en suivant le schéma 2-2 mg ou 3-3 mg. Douze pourcent de ces INR étaient ≥ à 4. Au total, 38% de ces patients ont présenté un INR ≥ 4 (Figure 65).

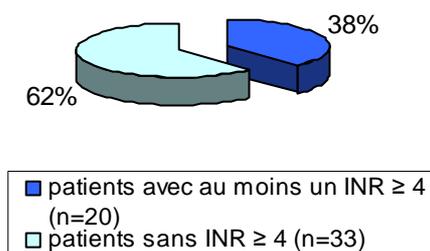


Figure 65 – Classification des INR des patients (n=53) chez qui le schéma d'introduction 2-2 mg ou 3-3 mg a été utilisé

Les INR ≥ 4 , classés en fonction du suivi ou non-suivi du schéma posologique, ont été répertoriés et classés en deux groupes selon qu'ils étaient observés entre J1 et J4 ou J5 et J7 (tableau 26). Les données n'ont pas été suffisantes (trop petit collectif de patients, durée d'observation trop courte) pour observer une différence. De manière générale, les INR supratherapeutiques sont apparus principalement dès le cinquième jour de traitement.

Tableau 26 – Classification du nombre d' INR ≥ 4 (n= 32) en fonction du suivi et du non-suivi du schéma et des jours auxquels ils ont été observés

	J1-J4	J5-J7
Suivi du schéma 2-2 ou 3-3	9	17
Non suivi du schéma	2	4
Total	11	21

5.4.4 Analyse des co-médications

Au total, 158 DCI différentes (150 prescrites d'office et 32 prescrites en réserve) ont été prescrites 734 fois (620 d'office, 114 en réserve) aux 73 patients ayant reçu l'acénocoumarol. La liste des classes thérapeutiques, des DCI et de leur fréquence est détaillée dans l'annexe 12. Chez les patients qui ont eu un INR ≥ 4 , 78 interactions potentielles, représentées par 28 DCI (20 classes thérapeutiques) ont été mises en évidence. Dans tous les cas au moins un médicament était susceptible d'interagir avec l'acénocoumarol. La liste de ces interactions est détaillée dans l'annexe 13. Plus de la moitié des interactions étaient des interactions dont le mécanisme d'action n'était pas élucidé, les interactions pharmacocinétiques ont représenté environ un quart (24%) de la totalité des

interactions et le dernier quart était constitué des interactions pharmacodynamiques (12%) et des interactions d'ordre pharmacodynamique et pharmacocinétique (9%) (Figure 66).

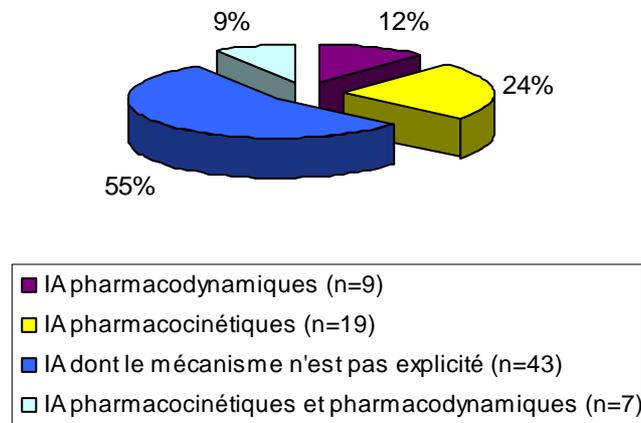


Figure 66 – Classification des interactions (n=78) selon leur mécanisme d'action

Trois médicaments ont été identifiés comme interagissant pharmacodynamiquement avec l'acénocoumarol, il s'agit tout d'abord de l'acide acétylsalicylique, de la lévothyroxine, du ginkgo et de l'acémétacine (Annexe 14).

Les interactions d'ordre pharmacocinétique étaient représentées par six médicaments: l'esoméprazole, l'amiodarone, l'amlodipine, la nifédipine, la ciprofloxacine et la norfloxacine (Annexe 14).

Le paracétamol est le médicament qui s'est retrouvé le plus fréquemment dans le groupe des médicaments impliqués dans les interactions dont le mécanisme n'est pas élucidé, suivi des antibiotiques, des statines et de la prednisone (Figure 67).

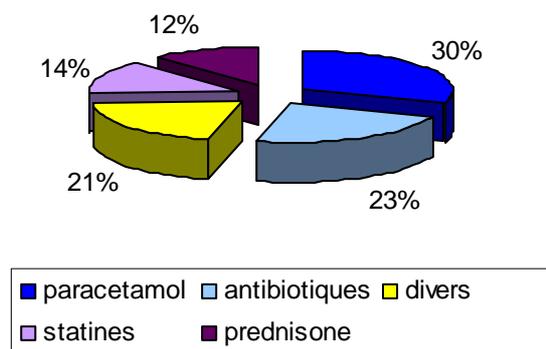


Figure 67 – Classification des interactions dont le mécanisme n'est pas élucidé

5.4.5 Gestion des INR suprathérapeutiques

Parmi les 23 patients présentant au moins un INR ≥ 4 , six (26%) ont reçu du Konakion[®] sous forme injectable (n=3) ou per os (n=3). Selon les recommandations 2008 de l'ACCP (American College of Chest Physician) [11], dans aucun des cas l'emploi de la forme injectable n'était justifié et l'emploi de vitamine K1 per os était justifié dans un seul cas.

5.5 Discussion

Cette étude pilote a permis aux médecins de l'Unité d'hémostase de finaliser et de compléter l'algorithme de prescription du Sintrom[®] (Annexe 15 et 16). L'âge supérieur à 70 ans à partir duquel le schéma 2-2 devait être appliqué a été abaissé à 65 ans. De plus, les doses pour les deux jours suivants en fonction des INR ont pu être déterminées. Bien que le collectif de patients soit petit, les observations effectuées durant cette période nous ont permis de mettre en évidence les difficultés à anticoaguler le patient efficacement et sans prendre de risque au début du traitement d'acénocoumarol. En effet, plus d'un tiers des patients (36%) ont eu au moins une valeur d'INR supérieure ou égale à 4 ce qui les a exposés à un risque augmenté d'hémorragie. Du point de vue des interactions médicamenteuses, il est à noter que chez tous les patients ayant présenté au moins un INR suprathérapeutique, au moins une interaction médicamenteuse a pu être mise en évidence.

5.6 Conclusion

Suite à cette étude pilote, un médecin hémostasologue a pu optimiser un algorithme de prescription des doses d'acénocoumarol pour les quatre premiers jours de traitement. Cet algorithme a été transmis au Service d'informatique médicale afin qu'il soit intégré dans le système de prescription informatisé. Les interactions relevées durant cette phase pilote seront intégrées aux interactions détectées précédemment dans les analyse rétrospectives afin de pondérer les interactions.

6 Pondération des interactions

6.1 Introduction

Diverses interactions entre l'acénocoumarol et certains médicaments ont été mises en évidence dans l'étude rétrospective des consultations de pharmacologie clinique, ces informations ont été complétées avec les résultats de l'étude rétrospective des données issues du DPI ainsi que de l'étude pilote. Les résultats de ces études suggèrent que les interactions pharmacocinétiques sont mal connues du prescripteur et sont souvent impliquées dans des augmentations des valeurs d'INR, voire dans des cas d'hémorragies. Dans le but de mettre en évidence les médicaments les plus à risque d'interagir avec l'acénocoumarol, les interactions relevées durant les études rétrospectives et l'étude pilote ont été pondérées.

6.2 Objectifs

L'objectif de cette partie du travail a été de proposer une pondération du risque d'interaction entre les médicaments et l'acénocoumarol. Cette approche s'est appuyée sur les données pharmacologiques (cinétique et dynamique) des médicaments identifiés dans les études rétrospectives (consultations de pharmacologie clinique et prescription informatisée de l'acénocoumarol durant une année), co-prescrits avec l'acénocoumarol en intégrant également les données de l'étude pilote prospective. Les médicaments avec les scores les plus élevés ont ainsi été considérés comme les médicaments les plus à risque de complications hémorragiques ou thrombotiques lors leur association avec l'acénocoumarol. Les médicaments ainsi identifiés ont été revus en détail afin de déterminer ceux qui devraient être implémentés sous forme d'alarmes lors de leur prescription simultanée avec l'acénocoumarol dans le DPI.

6.3 Méthode

Afin d'évaluer le niveau de risque d'une interaction, une méthode de pondération des interactions basée sur les modèles développés pour les analyses de risque de type AMDEC (analyse des modes de défaillance de leurs effets et de leur criticité) a été développée [200, 201]. Le but de ce type d'analyse est de mettre en évidence les activités les plus critiques, afin d'évaluer quelles sont les étapes les plus risquées, de déterminer le degré d'acceptabilité des risques et de pouvoir mettre en place, lorsque cela s'avère nécessaire, des mesures de prévention et de correction.

Ainsi, dans notre cas, l'ensemble des interactions survenant potentiellement avec l'acénocoumarol, identifiées précédemment, ont été pondérées, dans le but d'évaluer celles

qui comportent les plus grands risques d'interagir avec l'acénocoumarol. Les critères qui ont été pris en considération ont été les mécanismes impliqués de l'interaction (cinétique et/ou dynamique), les données issues de la littérature concernant l'interaction, ainsi que la fréquence et l'implication du médicament dans la modification de l'INR et dans une éventuelle hémorragie. Pour ce qui concerne l'INR infrathérapeutique et le risque de survenue d'un événement thromboembolique, les données dont nous disposons, répertoriées dans les études rétrospectives et l'étude pilote prospective ont été nettement insuffisantes en nombre. Ainsi quelques médicaments connus pour provoquer une induction enzymatique ont été répertoriés notamment grâce aux informations complètes contenues dans les consultations de pharmacologie clinique et à leur fréquence de prescription issue de la base de données informatisées.

Une fois pondérés, les médicaments ayant obtenu les scores d'interaction les plus élevés ont été commentés en fonction des données actuelles issues de la littérature. Finalement, chaque interaction a été discutée avec un pharmacologue clinicien expérimenté, afin de déterminer quelles interactions nécessiteraient effectivement des mesures de prévention, notamment par l'implémentation d'alarmes dans le DPI.

Le tableau 27 liste les critères de pondération qui ont été appliqués aux médicaments concernés.

6.3.1 Pondération du mécanisme de l'interaction

La pondération du mécanisme de l'interaction s'est échelonnée arbitrairement de un à dix. Les interactions pharmacocinétiques ont été pondérées suivant l'inhibition ou l'induction puissante ou modérée des cytochromes impliqués dans le métabolisme de l'acénocoumarol: CYP2C9, CYP2C19 et CYP1A2.

Les données sont issues du tableau des interactions médicamenteuses et cytochromes P450, élaboré par le Service de pharmacologie et toxicologie clinique des HUG [202]. Ce tableau tient compte des paramètres cinétiques issus d'études cinétiques effectuées *in vitro*, ainsi que d'études *in vivo*. Les paramètres issus des études *in vitro*, telles que les constantes d'affinité pour les substrats et constantes d'inhibition pour les inhibiteurs, ont été obtenus à partir d'expérimentation sur des microsomes hépatiques humains ou des cytochromes humains recombinant. Le K_m (en μM) est la constante d'affinité du substrat pour l'enzyme ou constante de dissociation à l'équilibre du complexe substrat-enzyme, dérivée de l'équation de Michaelis-Menten [203]. Il s'agit de la concentration en substrat pour laquelle la vitesse de formation du métabolite est égale à la moitié de la vitesse maximale. Ainsi, plus le K_m du substrat sera faible, plus l'affinité pour l'enzyme sera élevée. Le K_i (en μM) est la constante d'inhibition; elle est égale à la concentration de l'inhibiteur se liant à la moitié des sites enzymatiques disponibles, à l'équilibre et en l'absence de substrat. Plus le K_i

de l'inhibiteur sera faible, plus l'inhibition sera marquée. Les valeurs de K_i devraient être interprétées en regard des concentrations plasmatiques de médicament et de la fraction libre dans le plasma et les hépatocytes. Les données de concentrations libres dans les hépatocytes étant rarement disponibles, une estimation peut être effectuée en se basant sur la concentration plasmatique libre. En effet, une inhibition enzymatique serait significative lorsque cette valeur est proche du K_i .

Dans notre analyse, les inducteurs ont été pondérés avec un score négatif étant donné qu'ils diminuent potentiellement l'effet de l'acénocoumarol.

Le CYP2C9 étant la principale voie de métabolisation de l'acénocoumarol et étant responsable respectivement 100% et 50% de la clairance hépatique du S- et R-acénocoumarol, les inhibiteurs et les inducteurs puissants de ce cytochrome ont été considérés comme la catégorie la plus à risque d'interaction, par conséquent ils ont été arbitrairement scorés à dix, score le plus élevé. Les inhibiteurs et inducteurs modérés du CYP2C9 ont été scorés à huit. Les inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP1A2, représentant environ 30% de la clairance hépatique du R-acénocoumarol, ou du CYP2C19, représentant environ 20% de la clairance hépatique du R-acénocoumarol, ont été pondérés avec un score de cinq. Les inhibiteurs et inducteurs modérés du CYP2C19 ou du CYP1A2 ont été pondérés avec un score de trois. Les inhibiteurs et inducteurs de la P-gp, transporteur dont l'implication avec l'acénocoumarol n'est à ce jour pas clairement défini, ont obtenu un score de deux. Les médicaments dont le mécanisme d'interaction avec l'acénocoumarol n'est pas clairement élucidé ont été systématiquement décotés en leur attribuant un score de un. Les interactions décrites uniquement sous forme de cas rapportés ont également été pondérées avec le score de un. Un score de dix a été attribué aux interactions pharmacodynamiques considérées comme majeures, telle que l'aspirine qui inhibe efficacement l'aggrégation plaquettaire. Cet effet s'additionne donc à l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol et le risque de leur administration simultanée est bien documenté. Un score de cinq a été attribué aux interactions pharmacodynamiques modérées, tels que les ISRS qui peuvent influencer l'aggrégation plaquettaire, mais dont le mécanisme de l'interaction est moins documenté (Tableau 27)

Remarque : Si le médicament interagit avec l'acénocoumarol selon un mécanisme pharmacocinétique et pharmacodynamique, le score qui lui est attribué est le score correspondant au mécanisme ayant le score le plus élevé. Par exemple, le clopidogrel a obtenu un score de dix. En effet, cet antiagrégant plaquettaire interagit avec l'acénocoumarol de manière pharmacodynamique, de part son mécanisme d'action, et pharmacocinétique par inhibition modérée du CYP2C9. Le fait qu'il interagisse de manière pharmacodynamique lui attribue un score de dix et l'effet inhibiteur modéré du CYP2C9 lui donne un score de huit.

Le score le plus élevé de dix lui a été attribué, son effet pharmacodynamique l'emporte sur l'effet pharmacocinétique.

6.3.2 Pondération de la relation à un INR supratherapeutique

Cette partie de la pondération regroupe les données de l'analyse rétrospective des consultations de pharmacologie clinique, les données de l'analyse rétrospective du DPI ainsi que les données de l'étude pilote prospective d'observation. La fréquence à laquelle un médicament ayant interagit avec l'acénocoumarol en provoquant une élévation de l'INR a été relevée et pondérée. L'analyse de ces données a montré que la fréquence d'implication d'un médicament avec un INR variait de zéro à 85. Ainsi, un médicament ayant été impliqué plus de 80 fois dans la survenue d'un INR supratherapeutique chez un patient sous acénocoumarol a reçu le score maximum de dix. Le score de neuf a été attribué aux médicaments impliqués entre 71 et 80 fois dans la survenue d'un INR supra-thérapeutique. Les médicaments impliqués entre 61 et 70 fois avec un INR supratherapeutique ont obtenus en score de huit, entre 51 et 60 un score de sept, entre 41 et 50 un score de six, entre 31 et 40 un score de cinq, entre 21 et 30 un score de quatre, entre 11 et 20 un score de trois, entre un et dix un score de deux. Finalement un score de un a été attribué aux médicaments ayant interagit avec l'acénocoumarol sans survenue d'INR supratherapeutique (Tableau 27).

6.3.3 Pondération de la relation à un INR infratherapeutique

Les inducteurs des CYP2C9, CYP2C19 et CYP1A2 ayant été mis en relation avec un INR infratherapeutique lors de l'analyse des consultations de pharmacologie clinique ont été pondérés selon leur fréquence de survenue dans des INR infratherapeutiques. La fréquence d'implication d'un médicament donné avec un INR infratherapeutique s'est échelonnée entre zéro et quatre. Ainsi, les inducteurs impliqués une seule fois dans une diminution de l'INR ont obtenu un score de deux, entre deux et trois fois un score de cinq, et plus de quatre fois un score de dix. Les inducteurs ayant été prescrits avec l'acénocoumarol durant l'étude rétrospective des données informatisées ont simplement été mis en évidence comme pouvant interagir avec l'acénocoumarol, étant donné que l'implication dans un INR infratherapeutique n'a pas pu être déterminée (Tableau 27).

6.3.4 Pondération des médicaments impliqués dans des hémorragies

Cette partie de la pondération regroupe les données de l'analyse rétrospective des consultations de pharmacologie clinique, les données de l'analyse rétrospective du DPI ainsi que les données de l'étude pilote prospective d'observation. Les médicaments impliqués dans la survenue d'hémorragies chez des patients sous acénocoumarol ont été pondérés. La fréquence d'observation d'un médicament donné dans une hémorragie s'est échelonnée

de zéro à six. Ceux ayant été impliqués six fois dans une hémorragie ont ainsi reçu le score maximum de 10. Les médicaments impliqués entre quatre et cinq fois dans des hémorragies ont reçu le score de huit. Le score de six a été attribué aux médicaments ayant été impliqués entre deux et trois fois dans une hémorragie, le score de quatre entre un et deux fois. Enfin le score de un a été attribué aux médicaments ayant interagit avec l'acénocoumarol sans avoir été impliqué dans une hémorragie (Tableau 27).

Tableau 27 – Système de pondération des interactions	
Pondération du mécanisme de l'interaction	
Inhibiteur puissant du CYP2C9	10
Interaction pharmacodynamique puissante	10
Inhibiteur modéré du CYP2C9	8
Interaction pharmacodynamique modérée	6
Inhibiteur puissant du CYP1A2	5
Inhibiteur puissant du CYP2C19	5
Inhibiteur modéré du CYP1A2	3
Inhibiteur modéré du CYP2C19	3
Substrat puissant ou modéré du CYP2C9	3
Substrat puissant ou modéré du CYP2C19, du CYP1A2	2
inhibiteur puissant ou modéré de la P-gp	2
Uniquement cas rapportés	1
Mécanisme pas clairement explicité	1
Inducteur puissant ou modéré de la P-gp	-2
Inducteur modéré du CYP1A2	-3
Inducteur modéré du CYP2C19	-3
Inducteur puissant du CYP1A2	-5
Inducteur puissant du CYP2C19	-5
Inducteur modéré du CYP2C9	-8
inducteur puissant du CYP2C9	-10
Pondération de la relation avec un INR suprathérapeutique	
Fréquence d'observation	Score
0	1
1 – 10	2
11 – 20	3
21 – 30	4
31 – 40	5
41 – 50	6
51 – 60	7
61 – 70	8
71 – 80	9
> 80	10

Pondération de la relation avec un INR infrathérapeutique	
Fréquence d'observation	Score
0	1
1	2
2 – 3	5
≥ 4	10

Pondération des médicaments impliqués dans des hémorragies	
Fréquence d'observation	Score
0	1
1 – 2	4
2 – 3	6
4 – 5	8
≥ 6	10

6.3.5 Score final

Pour les médicaments pouvant augmenter l'effet de l'acénocoumarol, le score final de l'interaction a été calculé en multipliant le score de chacun des 3 critères:

Score final = score du mécanisme d'interaction **x** score de la relation à un INR supratherapeutique **x** score d'implication dans une hémorragie

Pour les médicaments induisant le métabolisme de l'acénocoumarol et donc susceptibles de diminuer l'efficacité de l'acénocoumarol, le score final de l'interaction a été scoré en multipliant les critères suivants:

Score final inducteur = score du mécanisme d'interaction **x** score de la relation à un INR infrathérapeutique

6.4 Résultats

Au total, 132 DCI ont été pondérées. Les médicaments qui ont obtenu un score ≥ 20 , fixé arbitrairement, ont été considérés comme étant les médicaments les plus à risques d'interagir avec l'acénocoumarol. Au total 28 DCI ont été relevées, elles sont décrites ainsi que leur score dans le tableau 28. Le score le plus élevé était de 640 et le plus faible de 1.

Tableau 28 – médicaments à risque élevé (score ≥ 20) de potentialiser l'effet de l'acénocoumarol

DCI	Score total
1 amiodarone	640
2 acide acétylsalicylique	600
3 esoméprazole	400
4 clopidogrel	240
5 paracétamol	80
6 fluvastatine	80
7 célécoxib	80
8 fluvoxamine	64
9 léflunomide	64
10 ciprofloxacine	60
11 escitalopram	40
12 diclofénac	40
13 oméprazole	40
14 métronidazole	30
15 clarithromycine	24
16 simvastatine	24
17 éconazole	24
18 prednisone	20
19 fluconazole	20
20 acide valproïque	20
21 ibuprofène	20
22 acétylsalicylate de lysine	20
23 imatinib	20
24 miconazole	20
25 pantoprazole	20
26 voriconazole	20
27 étodolac	20
28 kétorolac	20

Six inducteurs enzymatiques, dont le score était compris entre -100 et -10, ont été relevés comme étant à risque élevé d'interagir avec l'acénocoumarol. Ils sont détaillés dans le tableau 29. La liste détaillée de toutes les DCI pondérées se trouvent en annexe 17.

Tableau 29 — médicaments à risque élevé de diminuer l'effet de l'acénocoumarol

DCI	Score total
1 carbamazépine	-100
2 phénytoïne	-50
3 rifampicine	-40
4 primidone	-20
5 phénobarbital	-10
6 bosentan	-10

Au total, 34 DCI (28 susceptibles de potentialiser l'effet de l'acénocoumarol et 6 susceptibles de diminuer l'effet de l'acénocoumarol) ont été identifiées, représentées par 16 classes thérapeutiques dont les plus importantes étaient les AINS, les antifongiques azolés et les antiépileptiques. La répartition de ces DCI en fonction du mécanisme de l'interaction est illustrée sur la figure 68.

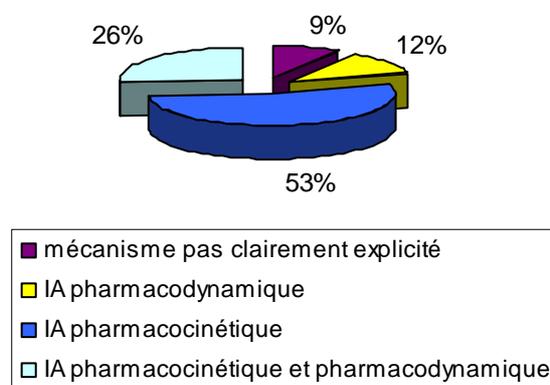


Figure 68 — Répartition du mécanisme de l'interaction pour les médicaments les plus à risque d'interagir avec l'acénocoumarol

6.5 Discussion

La plupart des médicaments que nous avons identifiés comme interagissant potentiellement avec l'acénocoumarol sont connus et pour la plupart font partie des interactions signalées dans la monographie officielle de l'acénocoumarol [23]. Selon la base de données consultée, le nombre de médicaments signalés comme interagissant potentiellement avec l'acénocoumarol ou la warfarine varie de 100 à 200 (Lexi-Interact, Thériaque, Micromedex). Grâce au système de pondération élaboré, 34 DCI ont été identifiées comme étant à haut risque d'interagir avec l'acénocoumarol. La majorité des médicaments (environ 80%) identifiés sont susceptibles de potentialiser l'effet de l'acénocoumarol. Les médicaments identifiés comme étant les plus à risque d'interagir en diminuant l'effet de l'acénocoumarol ont été uniquement représentés par des inducteurs enzymatiques. Parmi ces 34 DCI, dans 80% des cas le mécanisme de l'interaction était pharmacocinétique. Ce chiffre inclus les interactions strictement pharmacocinétiques (53%) et les interactions à la fois pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (26%).

6.5.1 L'amiodarone

L'amiodarone, ayant obtenu le score maximal de 640, est arrivée en tête de liste des médicaments les plus à risque d'interagir avec l'acénocoumarol. Dans notre analyse, ce puissant inhibiteur du CYP2C9 a fréquemment été mis en relation avec une élévation de l'INR. De plus, selon l'analyse rétrospective des données 2006-2007 issues de PRESCO, ce médicament est fréquemment prescrit en même temps que l'acénocoumarol. Dans la littérature, l'amiodarone a souvent été rapportée comme ayant potentialisé l'effet de l'acénocoumarol ou de la warfarine et ayant contribué à la survenue d'hémorragies [204, 205]. Dans une étude observationnelle effectuée chez des patients stables sous warfarine (n=43) démarrant un traitement d'amiodarone durant au moins une année, la dose de warfarine diminuait jusqu'à 44% par rapport à la dose initiale (avant l'introduction d'amiodarone). Une des difficultés résidait dans le fait que la magnitude de l'interaction atteignait son maximum la septième semaine du traitement associant warfarine et amiodarone. La dose de warfarine était corrélée significativement avec la dose de maintien d'amiodarone. Ainsi il était recommandé pour des doses de 400, 300, 200 ou 100 mg/jour d'amiodarone de diminuer les doses de warfarine approximativement de 40%, 35%, 30% ou respectivement 25% [84]. Dans une étude rétrospective, l'association amiodarone-warfarine a été observée sur une période de 80 semaines. Il ressort de cette étude que la fréquence des INR > 5 était plus élevée chez les patients où la warfarine était associée à l'amiodarone durant les 12 premières semaines de traitement ce qui a entraîné une réduction des doses de warfarine [206]. Au vu de ces observations, il est essentiel de signaler l'interaction par

une alarme lorsqu'un traitement par amiodarone est débuté ou stoppé chez un patient sous acénocoumarol.

6.5.2 Les AINS

L'acide acétylsalicylique, avec un score de 600, est en seconde position des médicaments les plus à risque d'interagir avec l'acénocoumarol. En effet, les antiagrégants plaquettaires, tel que l'acide acétylsalicylique, peuvent interagir avec les AVK sans affecter l'INR étant donné que le mécanisme de l'interaction est d'ordre pharmacodynamique [207-209]. Dans cette situation, l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol couplé à l'effet antiagrégant plaquettaire de l'AAS expose le patient à un risque accru d'hémorragie. Ces interactions sont en principe aisément détectables étant donné qu'elles mettent en cause des médicaments ayant des propriétés pharmacodynamiques ou des effets indésirables communs. Comme constaté dans l'étude rétrospective des données 2006-2007, l'acide acétylsalicylique est fréquemment prescrit avec l'acénocoumarol pour son effet antiagrégant plaquettaire. Dans ce cas, de faibles doses entre 100 et 300 mg par jour sont administrées et peuvent être justifiées. Une alarme d'interaction pourrait être envisagée lors de doses supérieures à 300 mg quand l'AAS est prescrit pour son effet anti-inflammatoire.

D'autres AINS ont également obtenu des scores élevés, il s'agit notamment du célécoxib, du diclofénac, de l'ibuprofène, de l'étodolac et du kétorolac. Lorsqu'ils sont prescrits simultanément aux anticoagulants oraux, les AINS augmentent le risque d'hémorragie en particulier gastro-intestinale. Selon une étude de cohorte rétrospective, la combinaison AVK-AINS a été associée à une augmentation du risque d'ulcère gastrique hémorragique de 12.7 (95% IC 6.3 à 25.7) [210, 211]. En plus de l'interaction pharmacodynamique, la plupart des AINS interagissent pharmacocinétiquement avec l'acénocoumarol. C'est le cas notamment du célécoxib, du diclofénac et de l'ibuprofène qui sont des substrats du CYP2C9. Dans une étude, l'administration d'AINS substrats du CYP2C9 chez des patients sous acénocoumarol ou phenprocoumone a été associée à une légère augmentation du risque d'hyperanticoagulation (INR > 6) chez les patients wild-type pour le CYP2C9 (risque relatif=1.69). En revanche, chez les patients porteurs d'au moins un allèle CYP2C9*3, ce même risque augmentait considérablement (risque relatif = 10.8) [212]. Selon ces observations, ce type d'interactions avec l'acénocoumarol nécessiterait d'être signalée par une alarme au moment de la prescription.

6.5.3 Les IPP

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), plus particulièrement l'esoméprazole, l'oméprazole et le pantoprazole, ont été pondérés avec des scores élevés. Le rôle de l'esoméprazole et de l'oméprazole, inhibiteurs puissants du CYP2C19, sur l'anticoagulation

orale est controversé. La plupart des études ont été effectuées avec l'oméprazole, le mélange racémique. Selon une revue de la littérature, l'oméprazole est classé dans la catégorie des médicaments à risques d'interactions cliniquement significatives hautement probables avec la warfarine [79, 213]. En revanche, dans une étude récente, l'oméprazole a influencé l'AUC et la demi-vie de la warfarine chez des métaboliseurs rapides homozygotes pour le CYP2C19 sans pour autant avoir de conséquence clinique [135]. Quant au pantoprazole, son interaction avec les anticoagulants est plus probable, étant donné qu'il est inhibiteur majeur du CYP2C9, bien que des élévations d'INR aient été observées uniquement avec la warfarine et sous forme de cas rapportés [211]. Étant donné qu'aux HUG, l'esoméprazole (isomère de l'oméprazole) est l'inhibiteur de la pompe à proton qui est prescrit le plus fréquemment, il a été souvent associé à l'acénocoumarol. De manière générale, les inhibiteurs de la pompe à protons sont souvent administrés avec l'acénocoumarol, dans le but de diminuer le risque d'hémorragies gastro-intestinales. De ce fait, dans notre étude, ils ont été fréquemment associés à une élévation de l'INR. Étant donné leur courte demi-vie (environ une heure), les IPP peuvent être prescrits sans crainte chez un patient sous acénocoumarol à condition que la prise de l'IPP ne se fasse pas au même moment que la prise d'acénocoumarol. En effet, par mesure de précautions, il nous paraît justifier de signaler que l'IPP devrait être pris à distance de l'acénocoumarol.

6.5.4 Le clopidogrel

Le clopidogrel occupe le quatrième rang des médicaments les plus à risque d'interagir avec l'acénocoumarol. Nous avons également observé, dans l'analyse rétrospective des données informatisées, que le clopidogrel est fréquemment prescrit avec l'acénocoumarol. Il interagit avec l'acénocoumarol à la fois par inhibition modérée du CYP2C9 et par son effet antiagrégant plaquettaire. Dans la littérature, les données concernant cette interaction sont contradictoires et peu nombreuses. En effet, dans une revue de la littérature des interactions survenant avec la warfarine, le clopidogrel n'apparaît pas dans les interactions cliniquement significatives et est même décrit comme n'ayant pas d'effet sur l'anticoagulation orale [79, 214]. Actuellement peu d'études ont été publiées. Dans une étude effectuée chez 43 patients traités par warfarine, l'administration de 75 mg par jour de clopidogrel durant huit jours n'a pas eu d'effet sur le taux plasmatique de warfarine, ni sur les INR [214]. Dans la monographie suisse du clopidogrel (Plavix®), il est toutefois notifié que l'administration simultanée de ce dernier avec la warfarine peut s'accompagner d'un risque accru de saignements [33]. De plus, l'association clopidogrel, acide acétylsalicylique et warfarine, augmente de manière significative le risque de saignements gastro-intestinaux [215]. Selon nos propres observations et le score obtenu, malgré l'absence de données concernant

l'administration d'acénocoumarol et de clopidogrel, il nous semble justifié de signaler cette interaction dans le DPI, au moyen d'une alarme.

6.5.5 Le paracétamol

Le paracétamol a été relevé fréquemment dans notre étude comme interagissant potentiellement avec l'acénocoumarol. La pondération de cette interaction aboutit à un score élevé. Ceci peut s'expliquer par le fait que le paracétamol est fréquemment prescrit en association avec l'acénocoumarol étant donné que c'est souvent l'analgésique de choix lors d'un tel traitement. Ainsi il se retrouve fréquemment associé à une élévation de l'INR ce qui a probablement conduit à une « surpondération » de l'interaction. Le mécanisme de cette interaction n'est pas clairement explicité. Cette interaction fait l'objet depuis quelques années déjà, d'études cliniques et de quelques cas rapportés. Toutefois, les données concernant cette interaction sont contradictoires et ont été effectuées la plupart du temps sur de petits collectifs de patients. Etant substrat modéré du CYP1A2, il se pourrait que le paracétamol interagisse parfois avec l'acénocoumarol. De plus, un autre mécanisme pharmacodynamique, par inhibition du VKORC1, serait impliqué dans cette interaction, mais n'est à ce jour pas clairement explicité. Cette interaction a été décrite précédemment (cf section 1.4.4.3). Selon ces données, il ne nous semble pas justifié de signaler cette interaction potentielle par une alarme.

6.5.6 Les statines : fluvastatine et simvastatine

La fluvastatine, scorée à 80, et la simvastatine, scorée à 24, sont les statines qui font partie des médicaments les plus à risque d'interagir avec l'acénocoumarol. Selon Holbrook et al., l'interaction entre la simvastatine ou la fluvastatine et la warfarine est probable et est cliniquement significative [79]. Le mécanisme de l'interaction n'est pas établi pour toutes les statines. En effet, certaines statines interagissent clairement avec les AVK par inhibition du CYP2C9, c'est le cas notamment de la fluvastatine. En revanche, la simvastatine ne semble pas avoir un effet majeur sur le CYP2C9. Toutefois, des études rétrospectives de petite envergure et quelques cas rapportés ont observé une augmentation de l'effet de la warfarine ou de l'acénocoumarol en présence de simvastatine [216]. Par ailleurs, il a été observé que la dose moyenne de warfarine chez les patients sous simvastatine était diminuée de 12% [65]. Dans le cas de la simvastatine, liée à 99% aux protéines plasmatiques, un déplacement de la liaison aux protéines plasmatique pourrait être suspecté [217]. La plupart des statines inhibent la P-gp, c'est le cas notamment de la simvastatine qui est un puissant inhibiteur [218, 219] et pourrait interagir avec l'acénocoumarol par cette voie. Au vu de ces informations et des scores de pondération, l'apparition d'une alarme lors de l'association fluvastatine ou simvastatine avec l'acénocoumarol nous paraît justifiée.

6.5.7 Les ISRS

Certains inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine ont été identifiés comme faisant partie des médicaments les plus à risques d'interagir avec l'acénocoumarol. C'est le cas notamment de la fluvoxamine et de l'escitalopram. La fluvoxamine est à la fois un inhibiteur majeur du CYP1A2, du CYP2C19 et un inhibiteur modéré du CYP2C9, du CYP2D6 et du CYP3A4, elle est donc susceptible d'interagir pharmacocinétiquement avec l'acénocoumarol. Une étude effectuée, chez des volontaires sains, a mis en évidence que l'administration de 50 mg trois par jour de fluvoxamine durant douze jours augmentait les taux plasmatiques de warfarine de 65% [220] et des augmentations de l'INR ont été rapportées dans quelques cas uniquement avec la warfarine [211]. L'escitalopram est l'isomère S du citalopram et par analogie avec ce dernier n'a été que rarement impliqué dans une élévation de l'INR bien qu'il soit substrat majeur du CYP2C9 et mineur du CYP2C19 et que le risque d'interaction pharmacocinétique existe. Un seul cas d'élévation de l'INR sous acénocoumarol et citalopram a été rapporté. Cette élévation de l'INR a conduit à une hémorragie gingivale spontanée chez un patient sous acénocoumarol ayant débuté un traitement de citalopram dix jours auparavant [221]. De manière générale, les ISRS pourraient également interagir pharmacodynamiquement avec l'acénocoumarol étant donné que le relargage de la sérotonine par les plaquettes joue un rôle important dans l'hémostase. Ce mécanisme n'a pas été clairement explicité [211, 222], mais des données épidémiologiques récentes ont démontré que les ISRS augmentaient de manière significative le risque de saignements gastro-intestinaux [223-225]. De plus des études additionnelles ont mis en évidence que les transfusions sanguines durant une chirurgie orthopédique étaient plus élevées chez les patients traités par ISRS [226, 227]. Par conséquent, les données à notre disposition suggèrent de signaler par une alarme l'association ISRS (plus particulièrement escitalopram et fluvoxamine) avec l'acénocoumarol.

6.5.8 Le léflunomide

Le léflunomide, inhibiteur modéré du CYP2C9, ayant obtenu un score de 64, a également été identifié comme étant à risque majeur d'interagir avec l'acénocoumarol. Dans la littérature, quelques cas d'augmentation d'INR, parfois avec des complications hémorragiques, ont été rapportés chez des patients sous warfarine traités par léflunomide [211, 228]. De plus, en Angleterre, en 2003, plus de 300 cas de pharmacovigilance concernant une élévation de l'INR sous léflunomide ont été rapportés [211]. Bien que les données publiées de l'interaction cinétique entre le léflunomide et l'acénocoumarol soient inexistantes et que cette association ne soit pas fréquente, le mécanisme de l'interaction semble suffisamment clair pour que cette interaction apparaisse sous forme d'alarme.

6.5.9 Les antibiotiques : ciprofloxacine et clarithromycine

La clarithromycine et la ciprofloxacine ont été classées dans les interactions les plus à risque de survenir lors de leur administration simultanée à l'acénocoumarol. Les antibiotiques, de manière générale, ont été souvent rapportés comme pouvant potentialiser l'effet des anticoagulants oraux et ainsi augmenter le risque hémorragique, selon divers mécanismes d'action et divers niveaux d'évidence [229, 230]. Ainsi, les fluoroquinolones telles que la ciprofloxacine et la norfloxacine, du fait de leur action inhibitrice du CYP1A2, peuvent interagir de manière pharmacocinétique avec l'acénocoumarol, qui est un substrat modéré de cette même enzyme [202]. Dans une étude clinique de petite envergure, l'administration concomitante de ciprofloxacine et de warfarine a provoqué une légère augmentation de l'INR sans pour autant nécessiter d'adaptation des doses [231]. Dans quelques cas rapportés, des élévations d'INR ont été observés 2 à 16 jours après avoir débuté un traitement de ciprofloxacine ou de norfloxacine [232]. Cependant, dans quelques essais cliniques de petites tailles et études observationnelles effectuées chez des patients sous warfarine, il n'a pas été observé d'élévation moyenne de l'INR lors de l'administration de ciprofloxacine ou de lévofloxacine [233-235]. Dans une étude observationnelle récente, la ciprofloxacine, la lévofloxacine, la gatifloxacine et le co-trimoxazole ont été impliqués dans une augmentation du risque de saignements gastro-intestinaux immédiatement après avoir été prescrits, ce qui suggère qu'en dehors des mécanismes d'interaction, l'infection elle-même, ou ses conséquences, exposent le patient à un risque accru d'hémorragie. Dans l'article de revue de Holbrook et al., la ciprofloxacine a été classée dans la catégorie des interactions cliniquement significatives « hautement probable » de potentialiser l'effet de la warfarine [79]. La clarithromycine, est un macrolide, qui a parfois été associé à des élévations de l'INR chez des patients traités par un anticoagulant oral. Ces observations sont la plupart du temps des cas rapportées et concernent aussi bien l'acénocoumarol, que la warfarine ou la phenprocoumone [211]. Toutefois, une étude de cohorte effectuée chez des patients sous acénocoumarol ou phenprocoumone recevant de la clarithromycine a été publiée. Dans cette étude, il a été observé que l'administration de clarithromycine augmentait significativement le risque d'hyper-anticoagulation (INR > 6), plus particulièrement durant les trois premiers jours de traitement [229]. Dans l'article de revue de Holbrook et al., la clarithromycine a été classée dans la catégorie des interactions cliniquement significatives « probable » de potentialiser l'effet de la warfarine [79]. Le mécanisme de cette interaction est mal connu. L'interaction de la clarithromycine avec la warfarine peut s'expliquer en partie par le fait que la clarithromycine est un inhibiteur puissant du CYP3A4, voie de métabolisation mineure de la warfarine [30]. En revanche ce cytochrome ne semble pas être une voie de métabolisation de l'acénocoumarol. Il se pourrait alors que la P-gp soit impliquée dans le mécanisme de

cette interaction étant donné que la clarithromycine est un substrat et un inhibiteur de la P-gp [236]. A l'heure actuelle, l'influence du polymorphisme de la P-gp sur l'effet des anticoagulants oraux n'a été étudiée que dans quelques études. Les premières observations semblent à indiquer que ce gène est impliqué dans la réponse au traitement d'acénocoumarol (cf paragraphe 1.4.5.4) [36].

De manière générale, une autre hypothèse envisagée pour expliquer l'interaction entre les antivitamines K et les antibiotiques serait une destruction, par les antibiotiques, des bactéries de la flore intestinale produisant de la vitamine K, mais ce mécanisme reste controversé [237, 238]. De plus, l'infection et ses conséquences agiraient également sur l'efficacité de la warfarine, notamment en cas de fièvre, de diminution des apports alimentaires ou de diarrhées [88, 239, 240]. Dans une revue de la littérature des études prospectives consacrées à l'hypoprothrombinémie associée aux antibiotiques, il a été mis en évidence que certains facteurs de risques tels que la malnutrition, l'insuffisance rénale et hépatique, l'âge et la sévérité de la maladie semblaient avoir un plus grand impact sur l'hypoprothrombinémie que les antibiotiques eux-mêmes [241]. En tenant compte des données issues de la pondération ainsi que des données de la littérature, l'apparition d'une alarme lors de l'association de la clarithromycine ou de la ciprofloxacine avec l'acénocoumarol semble justifiée.

6.5.10 Les antifongiques azolés

Les autres inhibiteurs puissants du CYP2C9 qui ont obtenu un score élevé sont majoritairement représentés par la classe thérapeutique des antifongiques azolés, plus particulièrement par le métronidazole, le fluconazole, le miconazole, l'éconazole et le voriconazole. Dans notre analyse, cette classe thérapeutique a été fréquemment impliquée dans des élévations de l'INR ayant parfois conduit à une hémorragie. De plus, selon les données rétrospectives 2006-2007, le fluconazole et le métronidazole sont les antifongiques qui ont été le plus souvent prescrits avec l'acénocoumarol. Par ailleurs, dans la littérature, les antifongiques ont fréquemment été associés à des élévations de l'INR ainsi qu'à des hémorragies [79, 211]. Une étude effectuée chez le volontaire sain a mis en évidence que l'administration de métronidazole (250 mg, 3 fois/jour) augmentait la demi-vie de la warfarine d'environ un tiers (passant de 35 à 46 heures) [242]. Il est donc justifié qu'une alarme apparaisse lors de prescription de tels inhibiteurs du CYP2C9 en présence d'acénocoumarol.

6.5.11 La prednisone

Selon les résultats de la pondération, la prednisone fait également partie des médicaments les plus à risque d'interagir avec l'acénocoumarol. Dans une étude récente effectuée chez 29 enfants cancéreux atteints de leucémie lymphoblastique traités par warfarine,

l'association de hautes doses de corticostéroïde i.v. a conduit à diminuer les doses de warfarine de manière significative suite à des fluctuations de l'INR [243]. Une étude effectuée chez 10 patients a mis en évidence que de hautes doses (0.5-10 g) de méthylprednisolone administrées par voie intra-veineuse potentialisaient l'effet de l'acénocoumarol et de la fluindione [244]. Chez ces patients, l'INR de base moyen était de 2.75. Après administration de méthylprednisolone, l'INR a augmenté et atteint une valeur moyenne de 8.04. Le mécanisme de l'interaction entre les stéroïdes et les anticoagulants n'est pas clairement explicité [209]. De plus, certains cas rapportés concernent à la fois des élévations et des diminutions d'INR [209]. Selon la revue de la littérature de Holbrook et al., la méthylprednisolone a été classée dans la catégories des interactions avec la warfarine hautement improbable [79]. En ce qui concerne l'interaction entre la prednisone et l'acénocoumarol, dans une étude datant de 1960, il a été mis en évidence que le temps de coagulation au silicone diminuait de 28 à 22 minutes, deux heures après l'administration de 10 mg de prednisone [211]. La prednisone étant substrat de la P-gp, il se pourrait qu'elle interagisse avec l'acénocoumarol par cette voie [245]. Selon la pondération et les données récemment publiées, l'apparition d'une alarme lors de l'association prednisone-acénocoumarol semble justifiée.

6.5.12 L'acide valproïque

Dans notre étude, l'acide valproïque, puissant inhibiteur du CYP2C9, a également été relevé comme étant à risque potentiel majeur d'interagir avec l'acénocoumarol. Les données de la littérature concernant cette interaction sont peu nombreuses et existent uniquement sous forme de cas rapportés avec la warfarine. Toutefois, une étude *in vitro* a mis en évidence que le taux plasmatique de warfarine libre augmentait de 32% en présence d'acide valproïque [246]. Il a également été observé que l'acide valproïque avait un effet antiagrégant plaquettaire qui s'est manifesté, en présence de hautes doses, par une prolongation du temps de saignement pouvant provoquer des complications hémorragiques [211]. Compte tenu du score obtenu, l'apparition d'une alarme lors de la prescription simultanée d'acide valproïque et d'acénocoumarol nous semble justifiée.

6.5.13 L'imatinib

L'imatinib fait partie des médicaments les plus à risque d'interagir avec l'acénocoumarol. En effet, ce cytostatique est un inhibiteur puissant du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4. Ces données sont issues d'études *in vitro* et d'un cas rapporté [211]. Bien que les données cliniques concernant cette interaction soient peu nombreuses, il nous semble judicieux de signaler l'association imatinib-acénocoumarol par une alarme.

6.5.14 Les inducteurs enzymatiques

Les inducteurs enzymatiques ont été représentés par un score négatif. En effet, ces médicaments, de part leur induction du CYP2C9 diminuent l'efficacité de l'acénocoumarol et sont le plus souvent impliqués dans des INR infrathérapeutiques nécessitant d'augmenter les doses d'anticoagulant oral [79, 211, 247, 248]. Dans notre analyse, quelques inducteurs enzymatiques ont été mis en évidence comme ayant provoqué une diminution de l'INR. Toutefois, la carbamazépine, le bosentan, la phénytoïne et la rifampicine, ont également été curieusement impliqués dans la survenue de quelques élévations d'INR et plus rarement dans des hémorragies. La potentialisation de l'effet des AVK par des inducteurs a été observée dans la littérature uniquement sous forme de rares cas rapportés. Les explications de ce mécanisme sont peu claires. Il se pourrait, par exemple, que la potentialisation de l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol par la phénytoïne soit liée au déplacement des sites de liaison protéique de l'acénocoumarol engendrant ainsi une augmentation des concentrations libres d'acénocoumarol et donc une augmentation de l'INR [79, 208, 248].

Il reste que l'induction est la plus fréquemment rapportée et que lors de l'analyse des données issues du DPI et de l'étude d'observation, la durée de la période observée ainsi que les données à notre disposition étaient souvent insuffisantes pour observer un éventuel effet inducteur net. En effet, l'effet inducteur nécessite parfois plusieurs jours, voire plusieurs semaines, avant d'atteindre son maximum. Il n'y a que les consultations de pharmacologie clinique, associées à un suivi longitudinal, qui ont permis de faire de telles observations.

Par conséquent, et compte tenu du score de pondération, il nous semble judicieux de signaler par une alarme le fait que l'association de carbamazépine, de phénytoïne, de rifampicine, de primidone, de phénobarbital ou encore de bosentan peut diminuer l'efficacité de l'acénocoumarol.

6.6 Conclusion

Du fait de leur marge thérapeutique étroite et de leur métabolisme par les cytochromes P450, les anticoagulants oraux sont susceptibles d'interagir avec de nombreux médicaments. Ce problème est connu et bien documenté [209]. La plupart des médicaments que nous avons identifiés comme interagissant potentiellement avec l'acénocoumarol sont connus et pour la plupart font partie des interactions signalées dans la monographie officielle de l'acénocoumarol [23]. Selon la base de données consultée, le nombre de médicaments signalé comme interagissant potentiellement avec l'acénocoumarol ou la warfarine varie de 100 à 200 (Lexi-Interact, Thériaque, Micromedex). Les interactions pharmacocinétiques survenant avec l'acénocoumarol sont représentées principalement par les inhibiteurs et inducteurs du CYP2C9, du CYP1A2 et du CYP2C19, les trois cytochromes impliqués dans le

métabolisme de l'acénocoumarol. Ces interactions sont en principe corrélées à une élévation de l'INR (pour les inhibiteurs) ou une diminution de l'INR (pour les inducteurs). De telles observations ont été confirmées dans notre analyse des interactions médicamenteuses survenant avec l'acénocoumarol aux Hôpitaux Universitaires de Genève. La pondération des interactions potentielles avec l'acénocoumarol a été un bon moyen de rassembler toutes les données contenues dans les analyses rétrospectives de données ainsi que dans l'étude pilote effectuées précédemment. Ainsi, grâce à cette pondération, les médicaments les plus à risques d'interagir avec l'acénocoumarol au sein des HUG ont pu être ciblés. Il est à noter que la majeure partie de ces interactions étaient d'ordre pharmacocinétique.

Dans cette analyse, peu d'observations ont été faites avec les inducteurs enzymatiques. Nous espérons consolider ces données par l'étude clinique en cours.

Les 34 DCI ayant obtenu les scores de pondérations les plus élevées seront par la suite testées dans le système de détection des interactions médicamenteuses implémenté actuellement dans le DPI. Ceci nous permettra d'évaluer la pertinence des alarmes d'interaction survenant avec l'acénocoumarol actuellement disponibles aux HUG et, si nécessaire, de compléter ce système de détection des interactions médicamenteuses pour l'acénocoumarol.

7 Evaluation de la base de données Thériaque[®] intégrée au DPI

7.1 Introduction

Actuellement, un programme de détection des interactions est intégré au système de prescription informatisée. Il s'agit de la base de données Thériaque[®] qui a été créée par un groupe de pharmaciens hospitaliers français dont un des buts est la détection des interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

7.2 Objectif

L'objectif de cette partie du travail a été non seulement d'évaluer la détection des interactions médicamenteuses avec l'acénocoumarol, mais aussi de manière plus générale d'évaluer son ergonomie, sa mise en page et sa facilité d'emploi afin de mettre en place un système d'alertes efficace et utile pour les interactions pertinentes survenant avec l'acénocoumarol.

7.3 Méthode

Dans un premier temps, l'ergonomie de cette base de données intégrée a été évaluée (facilité d'emploi, affichage des informations). Dans un deuxième temps, les 34 DCI identifiées lors de la pondération ont été testées afin d'évaluer le contenu et les alarmes survenant lorsque ces médicaments sont prescrits avec l'acénocoumarol. En fonction de ces observations, les interactions identifiées préalablement dans le système de pondération et jugées pertinentes et non détectées dans le présent système seront ajoutées au Thériaque[®] afin d'améliorer la gestion des interactions survenant avec l'acénocoumarol aux HUG.

7.4 Résultats et Discussion

7.4.1 Description et ergonomie de l'outil

Les informations contenues dans cette base de données Thériaque[®] sont issues du Thesaurus, le référentiel national des interactions médicamenteuses de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Les sources de données qui constituent ce Thesaurus sont multiples, elles regroupent à la fois des données publiées, des données internes de laboratoire, des données de la pharmacovigilance et des avis d'experts. Les interactions, mises à jour régulièrement, sont identifiées par un groupe de travail et représentées par quatre niveaux de contraintes:

- *Contre-indication*: elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée.
- *Association déconseillée*: elle doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice-risque, et impose une surveillance étroite du patient.
- *Précaution d'emploi*: c'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, EEG,...).
- *À prendre en compte*: le risque d'interaction médicamenteuse existe, et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables; aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

En principe le libellé de l'interaction décrit la nature du risque (majoration des effets indésirables ou perte d'efficacité) et son mécanisme d'action succinct, lorsqu'il est connu. Quand il s'agit d'une « contre-indication », ou d'une « association déconseillée », la conduite à tenir est constituée de recommandations pour éviter la survenue de l'interaction. En ce qui concerne le niveau « à prendre en compte », aucune recommandation pratique n'est proposée étant donné que ce niveau d'interaction signale surtout une addition d'effets indésirables que seul le recours à d'autres thérapeutiques pourra permettre d'éviter.

Aux HUG, cette base de données a été intégrée au DPI. Trois niveaux d'interactions ont été retenus. En effet, il a été décidé de ne pas tenir compte des interactions du niveau « à prendre en compte », afin d'éviter un trop grand nombre d'alarmes. Lorsqu'un médicament prescrit interagit avec un autre médicament prescrit, une alarme s'affiche devant chacun des médicaments sous forme de triangle. Les interactions sont représentées par des triangles de trois couleurs différentes, selon la gravité de l'interaction :



Association contre-indiquée (rouge)



Association déconseillée (orange)



Précaution d'emploi (jaune)

En cliquant sur le triangle, une ou plusieurs fiches explicatives apparaissent afin de décrire l'interaction. Les figures 69 et 70 illustrent l'alarme ainsi que la fiche explicative affichées, par exemple, lorsque l'acénocoumarol et l'acide acétylsalicylique sont prescrits ensemble.

PO

acénocoumarol Sintrom cp 2 mg O.U. PO le 08/12/2008 (ce jour seulement) ⚠

acide acétylsalicylique Aspirine cp 500 mg 1x/4h (par jour: 3000 mg) PO ⚠

Figure 69 — Signalisation de l'interaction entre l'acénocoumarol et l'acide acétylsalicylique dans le DPI

ACENOCOUMAROL interagit avec ACETYLSALICYLIQUE ACIDE

⚠ il s'agit d'une association contre-indiquée fiche n°57

Il est contre-indiqué d'associer l'acide acétylsalicylique (et, à un moindre degré, les autres salicylés) utilisé à fortes doses (supérieure à 3 g/j), et les antivitamines K (AVK), en raison de l'accroissement du risque hémorragique qui en résulte. Le mécanisme de cette interaction correspond au fait que les salicylés peuvent : _ d'une part : * déplacer les AVK de leurs liaisons aux protéines plasmatiques, _ d'autre part : * diminuer le taux de prothrombine, * inhiber l'agrégation plaquettaire, et ainsi provoquer des saignements gastrointestinaux. Aussi, l'association salicylés et AVK constitue-t-elle : - à forte dose : une contre-indication, - à faibles doses : une association déconseillée, nécessitant une surveillance biologique, en particulier du temps de saignement.

Réf. : Hurlen M, Erikssen J, Smith P, Anesen H, Rollag A. Comparison of bleeding complication of warfarin and warfarin plus acetylsalicylic acid: a study in 3166 outpatients. J Intern Med 1994 ; 236 : 299-304.

Réf. : O'Reilly RA, Sahud MA, Aggeler PM. Impact of aspirin and chlorthalidone on the pharmacodynamics of oral anticoagulants drugs in man. Ann NY Acad Sci 1971 ; 179 : 173.

Figure 70 — Explication de l'interaction entre acénocoumarol et acide acétylsalicylique dans le DPI

Un des problèmes identifiés est que parfois les fiches explicatives sont inaccessibles et le prescripteur, s'il clique sur le triangle, se retrouve sans accès aux explications concernant l'interaction et n'est donc pas en mesure de prendre une décision quant aux mesures à appliquer.

Un des défauts majeurs des fiches explicatives de l'interaction, quand elles sont visibles, est que les informations contenues dans la fiche sont beaucoup trop longues et nécessitent d'avoir du temps à disposition pour prendre connaissance du mécanisme de l'interaction et de l'attitude à suivre. De plus, souvent les fiches sont visibles en duplicata étant donné que l'interaction est expliquée une fois du point de vue du premier médicament et une fois du point de vue du deuxième médicament (Figure 71). Si le médicament interagit avec plus d'un médicament, toutes les fiches en duplicata seront affichées, rendant difficile la compréhension de chaque interaction (Figure 72-73).

ACENOCOUMAROL interagit avec ACETYLSALICYLIQUE ACIDE

▼  il s'agit d'une association contre-indiquée fiche n°57

Il est contre-indiqué d'associer l'acide acétylsalicylique (et, à un moindre degré, les autres salicylés) utilisé à fortes doses (supérieure à 3 g/j), et les antivitamines K (AVK), en raison de l'accroissement du risque hémorragique qui en résulte. Le mécanisme de cette interaction correspond au fait que les salicylés peuvent : _ d'une part : * déplacer les AVK de leurs liaisons aux protéines plasmatiques, _ d'autre part : * diminuer le taux de prothrombine, * inhiber l'agrégation plaquettaire, et ainsi provoquer des saignements gastrointestinaux. Aussi, l'association salicylés et AVK constitue-t-elle : - à forte dose : une contre-indication, - à faibles doses : une association déconseillée, nécessitant une surveillance biologique, en particulier du temps de saignement.

Réf. : Hurlen M, Erikssen J, Smith P, Anesen H, Rollag A. Comparison of bleeding complication of warfarin and warfarin plus acetylsalicylic acid : a study in 3166 outpatients. J Intern Med 1994 ; 236 : 299-304.

Réf. : O'Reilly RA, Sahud MA, Aggeler PM. Impact of aspirin and chlorthalidone on the pharmacodynamics of oral anticoagulants drugs in man. Ann NY Acad Sci 1971 ; 179 : 173.

ACENOCOUMAROL interagit avec ACETYLSALICYLIQUE ACIDE

▶  il s'agit d'une association déconseillée fiche n°896

ACENOCOUMAROL interagit avec ACETYLSALICYLIQUE ACIDE

▶  il s'agit d'une association contre-indiquée fiche n°57

ACENOCOUMAROL interagit avec ACETYLSALICYLIQUE ACIDE

▶  il s'agit d'une association déconseillée fiche n°896

Figure 71 – Différentes fiches d'interactions apparaissant lors de l'association acide acétylsalicylique et acénocoumarol

PO		
acénocoumarol Sintrom cp 2 mg O.U. PO le 08/12/2008 (ce jour seulement)		[0]
acide acétylsalicylique Aspirine cp 500 mg 1x/4h (par jour: 3000 mg) PO		[0]
amiodarone Cordarone cp 600 mg 2x/j (par jour: 1200 mg) PO		[0]

Figure 72 – Exemple d'affichage des alarmes d'interactions de différents niveaux dans le DPI

ACENOCOUMAROL interagit avec ACETYLSALICYLIQUE ACIDE

- ▼  il s'agit d'une association contre-indiquée fiche n°57

Il est contre-indiqué d'associer l'acide acétylsalicylique (et, à un moindre degré, les autres salicylés) utilisé à fortes doses (supérieure à 3 g/j), et les antivitamines K (AVK), en raison de l'accroissement du risque hémorragique qui en résulte. Le mécanisme de cette interaction correspond au fait que les salicylés peuvent : _ d'une part : ^ déplacer les AVK de leurs liaisons aux protéines plasmatiques, _ d'autre part : ^ diminuer le taux de prothrombine, ^ inhiber l'agrégation plaquettaire, et ainsi provoquer des saignements gastrointestinaux. Aussi, l'association salicylés et AVK constitue-t-elle : - à forte dose : une contre-indication, - à faibles doses : une association déconseillée, nécessitant une surveillance biologique, en particulier du temps de saignement.

Réf. : Hurlen M, Erikssen J, Smith P, Anesen H, Rollag A. Comparison of bleeding complication of warfarin and warfarin plus acetylsalicylic acid : a study in 3166 outpatients. J Intern Med 1994 ; 236 : 299-304.

Réf. : O'Reilly RA, Sahud MA, Aggeler PM. Impact of aspirin and chlorthalidone on the pharmacodynamics of oral anticoagulants drugs in man. Ann NY Acad Sci 1971 ; 179 : 173.

ACENOCOUMAROL interagit avec ACETYLSALICYLIQUE ACIDE

- ▶  il s'agit d'une association déconseillée fiche n°896

ACENOCOUMAROL interagit avec ACETYLSALICYLIQUE ACIDE

- ▶  il s'agit d'une association contre-indiquée fiche n°57

ACENOCOUMAROL interagit avec ACETYLSALICYLIQUE ACIDE

- ▶  il s'agit d'une association déconseillée fiche n°896

ACENOCOUMAROL interagit avec AMIODARONE

- ▶  il s'agit d'une précaution d'emploi fiche n°158

ACENOCOUMAROL interagit avec AMIODARONE

- ▶  il s'agit d'une précaution d'emploi fiche n°536

Figure 73 – Exemple d'affichage des fiches d'interactions dans le DPI

7.4.2 Détection des interactions avec l'acénocoumarol

Les interactions les plus à risques d'intervenir avec l'acénocoumarol, mises en évidence dans le chapitre 6 de ce présent travail, ont été testées dans le DPI. Le résultat de ces essais d'interactions a été détaillé dans le tableau 30.

Tableau 30 – Analyse dans le DPI des interactions les plus à risque avec l'acénocoumarol (selon la pondération)

DCI	Interaction signalée	Niveau d'interaction
amiodarone	OUI	Précaution d'emploi
acide acétylsalicylique	OUI	Association contre-indiquée à forte dose Association déconseillée à faible dose
esomeprazole	NON	
clopidogrel	NON	
paracétamol	NON	
fluvastatine	OUI	Précaution d'emploi
célécoxib	OUI	Association déconseillée
fluvoxamine	OUI	Précaution d'emploi
léflunomide	NON	
ciprofloxacine	OUI	Précaution d'emploi
escitalopram	NON	
diclofénac	OUI	Association déconseillée
oméprazole	NON	
métronidazole	OUI	Précaution d'emploi
clarithromycine	OUI	Précaution d'emploi
simvastatine	OUI	Précaution d'emploi
éconazole	NON	
prednisone	OUI	Précaution d'emploi
fluconazole	OUI	Précaution d'emploi
acide valproïque	NON	
ibuprofène	OUI	Association déconseillée
acétylsalicylate de lysine	OUI	Association contre-indiquée à forte dose Association déconseillée à faible dose
imatinib	NON	
miconazole	OUI	Contre-indication
pantoprazole	NON	
voriconazole	NON	
étodolac	OUI	Association déconseillée
kétorolac	NON	
carbamazépine	OUI	Précaution d'emploi (diminution de l'effet de l'AVK)
phénytoïne	OUI	Précaution d'emploi (iminution de l'effet de l'AVK)
rifampicine	OUI	Précaution d'emploi (iminution de l'effet de l'AVK)
primidone	OUI	Précaution d'emploi (iminution de l'effet de l'AVK)
phénobarbital	OUI	Précaution d'emploi (iminution de l'effet de l'AVK)
bosentan	NON	

Parmi les médicaments testés, treize n'ont pas présenté d'alarme d'interaction avec l'acénocoumarol. Un seul des cas de « non-alarme » était justifié. Il s'agit du paracétamol. Ceci nous semble justifié étant donné que cette interaction n'a pas été jugée significative lors de l'analyse de pondération (cf paragraphe 6.5.13). En revanche, plusieurs inhibiteurs du CYP2C9, notamment l'acide valproïque, le léflunomide, l'imatinib et le voriconazole n'ont pas été signalés comme interagissant avec l'acénocoumarol, bien que ces interactions soient cliniquement significatives. Le clopidogrel, inhibiteur modéré du CYP2C9 et antiagrégant plaquettaire, n'a pas été signalé comme interagissant avec l'acénocoumarol alors que cette interaction nécessiterait d'être signalée (cf section 6.5). Les inducteurs enzymatiques ont bien été identifiés comme pouvant diminuer l'effet de l'acénocoumarol, excepté le bosentan qui a pu être associé à l'acénocoumarol sans générer d'alarme. Les interactions pharmacodynamiques ont été en général bien détectées excepté pour le kétorolac qui a pu être prescrit en même temps que l'acénocoumarol sans alarme d'interaction. Parmi les ISRS, la fluvoxamine a été identifiée comme interagissant avec l'acénocoumarol. En revanche, l'escitalopram n'a pas généré d'alarme. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'escitalopram n'est pas un inhibiteur mais uniquement un substrat du CYP2C9. Toutefois, l'interaction citalopram (substrat du CYP2C9)-acénocoumarol a été signalée par une alarme d'interaction. L'escitalopram étant l'isomère S du citalopram, par analogie l'interaction aurait dû être signalée.

En résumé, des alarmes d'interaction seront ajoutées pour les médicaments dont les interactions jugées pertinentes avec l'acénocoumarol n'ont pas été identifiées par le système de dépistage des interactions actuel. Des alarmes seront ainsi ajoutées lors de la prescription simultanée de l'ésoméprazole, l'oméprazole, le pantoprazole, le clopidogrel, le léflunomide, l'escitalopram, l'éconazole, l'acide valproïque, l'imatinib, le voriconazole, le bosentan et le kétorolac avec l'acénocoumarol.

7.5 Conclusion

Un système de détection des interactions médicamenteuses intégré au moment de la prescription représente une aide précieuse pour le prescripteur à condition qu'il soit bien utilisé et que les informations contenues dans un tel outil soient pertinentes. En effet, cela évite aux prescripteurs de faire des recherches dans une autre base de données, le gain de temps est ainsi considérable.

Du point de vue de l'ergonomie, il serait nécessaire d'améliorer l'affichage des explications du mécanisme de l'interaction, notamment la partie concernant l'action proposée pour que le prescripteur trouve l'information essentielle rapidement.

Dans cette partie du travail, il a été observé que les interactions pertinentes survenant avec l'acénocoumarol n'apparaissent pas toutes. Les interactions pharmacodynamiques ont été

pour la plupart bien identifiées. En revanche, les interactions d'ordre pharmacocinétique, bien qu'elles aient été jugées pertinentes n'ont pas toutes été signalées. Les interactions pertinentes qui ont été jugées à haut risque de survenir avec l'acénocoumarol et qui n'ont pas été signalées dans la version actuelle du système de détection des interactions seront ajoutées dans le présent système afin d'avoir une gestion optimale et efficace des interactions survenant avec l'acénocoumarol au sein des HUG.

8 Etude clinique

8.1 Introduction

Parallèlement à l'évaluation des interactions potentielles survenant avec l'acénocoumarol aux HUG, une étude clinique intitulée « Stabilisation de l'anticoagulation par acénocoumarol : vulnérabilité génétique et risques d'interactions médicamenteuses » a été mise en place. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique local NAC (Neuclid, APSI, Chirurgie) des HUG et notifiée chez Swissmedic. Elle a pu démarrer le premier octobre 2008 et se poursuivra en 2009.

8.2 Objectifs de l'étude

8.2.1 Hypothèse

Nous supposons que le fait de connaître le génotype (CYP2C9, CYP2C19, VKORC1, P-gp) et le phénotype (CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6) des patients, sera utile pour:

1. Identifier les patients qui pourraient être difficiles à stabiliser lorsqu'un traitement par acénocoumarol est débuté.
2. Identifier les patients qui auraient besoin de faibles doses d'acénocoumarol dans le but de réduire les risques de hyperanticoagulation et d'hémorragie.
3. Identifier l'impact des polymorphismes génétiques sur l'augmentation du risque d'interactions médicamenteuses.

8.2.2 Endpoint primaire

- Temps pour atteindre un dosage stable dès le début de l'anticoagulation orale

8.2.3 Endpoints secondaires

- Hyperanticoagulation définie par un INR supérieur à 4
- Hypoanticoagulation définie par un INR inférieur à 1.8
- Temps pour atteindre le premier INR thérapeutique
- Temps pour atteindre deux INR consécutifs thérapeutiques
- Dose moyenne journalière d'acénocoumarol
- Hémorragies majeures
- Hémorragies mineures
- Événements thromboemboliques liés à une anticoagulation infrathérapeutique

- Durée d'hospitalisation en jours
- Autre interactions médicamenteuses potentielles liées au génotype et phénotype du patient
- Nombre d'INR mesuré ayant engendré un surcoût (comparaison avec les données rétrospectives)
- Pourcentage du suivi des recommandations implémentées dans le DPI
- Mesure de l'adhérence
- Réconciliation d'anamnèse médicamenteuse

8.3 Dessin de l'étude

Cette étude est une étude observationnelle et prospective effectuée chez des patients hospitalisés aux HUG chez lesquels un traitement anticoagulant oral par acénocoumarol est débuté. Le suivi des patients est d'une durée de 28 jours.

Afin d'améliorer la prise en charge des patients anticoagulés, l'algorithme de prédiction des premières doses d'acénocoumarol (décrit dans l'étude pilote d'observation), a été intégré à la prescription informatisée en tenant compte de l'âge du patient, du poids et de l'INR. Le médecin est libre d'utiliser cet algorithme ou non.

8.4 Taille de l'étude et sujets

L'étude se déroule dans les unités suivantes des HUG : Service des urgences, Service de médecine interne générale, Service de réhabilitation de médecine interne (Beau Séjour), Service de cardiologie ainsi que le Département de réhabilitation et gériatrie et le Service de neurologie. Pour l'instant, les patients sont recrutés sur appel du médecin qui nous signale les cas de début de traitement par acénocoumarol. Un pharmacien passe également régulièrement dans les différentes unités de médecine interne afin de se renseigner directement auprès des médecins. Plus tard, il est prévu de recruter le patient à partir d'une liste des patients sous acénocoumarol générée automatiquement dans DPI. Pour détecter une différence dans les événements hémorragiques entre le type sauvage et les autres polymorphismes (CYP2C9, VKORC1), 2700 sujets auraient dû être inclus et suivis durant 1 mois (pour un risque relatif de 2 entre les groupes avec un IC de 95% et une puissance de 90% et un risque d'événement hémorragique majeur de 1.1-3.6% pour 100 patients années). Ce chiffre étant trop élevé pour pouvoir réaliser cette étude dans les temps, il a été décidé d'étudier l'impact des polymorphismes (CYP2C9, VKORC1) sur la survenue d'INR supratherapeutiques (supérieurs à 6). Ainsi 296 patients devront être inclus et suivis sur une période d'un mois.

8.5 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients susceptibles d'être recrutés dans l'étude sont ceux chez qui un traitement d'acénocoumarol est débuté à l'hôpital. Pour être inclus, le patient doit avoir plus de 18 ans, être hospitalisé au moins 48 heures et doit débuter un traitement par acénocoumarol pour un événement thromboembolique, une fibrillation auriculaire ou après une chirurgie nécessitant une durée d'anticoagulation de 6 semaines au minimum (cardiovasculaire, orthopédique, valves cardiaques). Le patient est inclus une fois le formulaire d'information lu et le formulaire de consentement éclairé compris et signé. Les contre-indications à l'acénocoumarol représentent les critères d'exclusion. Il est à noter que les patients ne reçoivent aucune compensation et qu'ils sont libres de se retirer de l'étude à tout moment sans avoir à fournir d'explication.

8.6 Statistiques

Afin d'évaluer la déviation des fréquences alléliques de l'équilibre de Hardy-Weinberg, le test du chi-carré sera utilisé. Les hazard ratios des hyperanticoagulations graves et du temps nécessaire à atteindre la stabilité seront évalués en utilisant le modèle de Cox. Pour l'évaluation des différences de doses d'acénocoumarol moyennes durant la première période de stabilité et le pourcentage de variabilité expliquée par les génotypes VKORC1 et CYP2C9, un modèle de régression linéaire sera utilisé. Les cofacteurs potentiels tels que l'âge, le sexe, le statut de fumeur et la consommation d'alcool seront ajustés dans un modèle final.

Remarque : L'équilibre de Hardy-Weinberg, encore appelé équilibre panmictique, a été mis en évidence au début du XXème siècle par plusieurs chercheurs, en particulier Hardy, mathématicien et Weinberg, médecin. L'équilibre de Hardy-Weinberg est le modèle théorique central de la génétique des populations. La notion d'équilibre dans le modèle de Hardy-Weinberg est soumise aux hypothèses/conditions suivantes :

Au cours des générations, la fréquence des génotypes reste constante d'une génération à l'autre s'il n'y a pas de sélection, si la population est grande, s'il n'y a ni mutation, ni migration et si les unions se font au hasard. La population est panmictique (les couples se forment au hasard (panmixie), et leurs gamètes se recombinaison au hasard (pangamie)).

La population est "infinie" (très grande: pour minimiser les variations d'échantillonnage).

Il ne doit y avoir ni sélection, ni mutation, ni migration (pas de perte/gain d'allèle).

Les générations successives sont discrètes (pas de croisement entre générations différentes).

Dans ces conditions, la diversité génétique de la population se maintient et doit tendre vers un équilibre stable de la distribution génotypique.

De cet équilibre de Hardy-Weinberg, découle la loi de distribution génotypique [249]:

$$p^2 + q^2 + 2 pq = 1$$

Soit A et a, deux allèles de fréquence respectivement p et q.

Avec :

p^2 : la fréquence d'un génotype homozygote AA pour deux allèles "A/"

q^2 : la fréquence d'un génotype homozygote aa pour deux allèles "a/"

$2pq$: la fréquence d'un génotype hétérozygote Aa pour un allèle "A/" et un allèle "a/"

8.7 Récolte des données

Pour chaque patient, les informations suivantes seront récoltées :

- Données démographiques : âge, sexe, ethnie, taille
- Paramètres biologiques: fonction rénale, tests des enzymes hépatiques
- Relevé des médicaments avant l'introduction de l'acénocoumarol
- Habitudes de vie: consommation de café, tabac, alcool
- Antécédents d'événements hémorragiques
- Diagnostic nécessitant l'anticoagulation, les co-morbidités (hypertension, maladie cardiovasculaire, maladie hépatique, insuffisance rénale)
- Valeur de l'INR cible
- Mesure de l'adhérence: utilisation de piluliers électroniques MEMS (medication event monitoring systems), de questionnaire et comptage des comprimés lors des visites de follow-up
- Récolte des INR et des doses d'acénocoumarol des 28 premiers jours de traitement
- Analyse du génotypage du CYP2C9, du CYP2C19, du VKORC1 et de la P-GP
- Analyse du phénotypage du patient avec le micro-cocktail (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4)
- Détermination du taux d'acénocoumarol au steady-state et en cas d'éventuels événements thromboemboliques

8.8 Déroulement de l'étude

Les patients qui acceptent de participer à l'étude sont suivis durant 28 jours. Durant le séjour hospitalier, le médecin en charge du patient est libre de suivre l'algorithme implémenté dans le système informatique PresCo (Annexe 15-16) ou alors de prescrire les doses qu'il aura lui-même déterminées. Les données décrites à la section 8.8 sont récoltées. Une prise de sang de 3 ml est effectuée dès que possible afin d'effectuer le génotypage. En ce qui concerne le phénotypage, il est déterminé grâce à l'administration d'un «micro-cocktail». Une prise de sang est effectuée pour déterminer le taux d'acénocoumarol à l'équilibre, c'est-à-dire au minimum sept jours après le début du traitement. En cas d'événements thromboemboliques durant l'étude, un taux d'acénocoumarol supplémentaire peut être effectué. Une fois le patient sorti de l'hôpital, il a la possibilité de revenir à l'hôpital pour effectuer les mesures d'INR et le réglage de l'acénocoumarol ou alors d'être suivi uniquement par son médecin traitant.

Si le patient décide d'être suivi à l'hôpital, un rendez-vous est agendé au minimum une fois par semaine afin de régler le dosage de l'acénocoumarol tout en tenant informé le médecin traitant des résultats obtenus. A la fin des 28 jours, le patient sera suivi comme d'habitude par son médecin traitant.

Si le patient décide d'être directement suivi par son médecin traitant, nous prenons contact avec ce dernier afin de l'informer de la participation de son patient à l'étude et lui recommandons d'effectuer au moins un contrôle d'INR par semaine. Dans ce cas, nous suivons le patient à distance par entretien téléphonique avec lui-même et son médecin traitant afin de récolter les doses d'acénocoumarol qu'il a prises, les différents INR mesurés, son adhérence au traitement, les changements dans le traitement médicamenteux et les éventuels effets indésirables.

8.9 Méthode d'analyse du génotypage

La détermination des polymorphismes des différents gènes sera effectuée sur LightCycler (Roche) au laboratoire de Toxicogénétique et chimie clinique moléculaire des HUG. Après extraction d'ADN à partir d'un échantillon de sang complet, les variations alléliques de chacun des quatre gènes d'intérêt (CYP2C19, CYP2C9, VKORC1, P-gp) sont détectées en temps réel par une technique de génotypage qui combine la PCR et l'hybridation de sondes fluorescentes.

Une PCR multiplexe est effectuée en vue d'amplifier deux fragments d'ADN, contenant chacun un des deux SNP à analyser. L'identification des variants alléliques est obtenue par couplage de deux sondes fluorescentes séquence-spécifiques. La première sonde est une sonde d'hybridation, complémentaire à la séquence d'ADN, incluant le SNP d'intérêt, cette

sonde contient de la fluorescéine et un quencher (extincteur qui absorbe toute émission du fluorochrome) non fluorescent (SimpleProbe). Lorsque cette sonde s'hybride à sa cible, le quenching est réduit ainsi un signal fluorescent vert est détecté suite à l'excitation de la fluorescéine.

Le second SNP est déterminé en utilisant une paire de sondes-FRET (fluorescence resonance energy transfer). Après amplification du fragment d'ADN d'intérêt grâce à des amorces spécifiques, deux sondes couplées à des fluorophores s'hybrident aux amplicons. La première de ces sondes (sonde d'ancrage) est marquée à la fluorescéine et se lie en amont de la région qui contient le site de mutation. La deuxième (sonde test) est marquée au Red 640 (ou au Red 705) et se lie au niveau du site de mutation à une distance de 1-5 nucléotides de la première sonde. Ce n'est que lorsque les deux sondes sont hybridées à l'amplicon et donc proches l'une de l'autre, qu'un transfert d'énergie entre les deux fluorophores (FRET) est possible, ce qui permet la détection d'un signal fluorescent.

Pour les deux types de sonde, SimpleProbe et FRET-probe, le génotype est déterminé sur la base de l'analyse de courbes de dénaturation (melting curves) qui sont obtenues en augmentant graduellement la température et en mesurant la diminution de la fluorescence qui reflète la libération de la sonde test et donc la séparation des deux sondes. Les T_m (melting temperatures) qui en résultent dépendent de la complémentarité entre la sonde et l'amplicon. Le changement d'un nucléotide dans l'allèle muté résulte en une T_m plus basse (de quelques degrés) que celle observée pour l'allèle non-muté.

Remarque : pour le gène ABCB1, on n'utilise que la sonde FRET

Les génotypes suivants seront déterminés :

- CYP2C9 : allèle *2, allèle *3
- CYP2C19 : allèle * 2, allèle *3
- VKORC1 : haplotype c.1639G>A et c.1173C>T
- ABCB1 (P-gp) : haplotype c.2677G>T/A et c.3435C>T

8.10 Méthode d'analyse pour le phénotypage

In vivo, l'activité du CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4/5 est évaluée à l'aide d'un micro-cocktail constitué de:

- 150 mg de caféine (sachet de Nescafé®) pour mesurer l'activité du CYP1A2
- 5 mg de flurbiprofène pour mesurer l'activité du CYP2C9
- 2.5 mg de dextrométhorphan pour mesurer l'activité du CYP2D6
- 20 mg d'oméprazole pour mesurer l'activité du CYP2C19
- 0.5 mg de midazolam pour mesurer l'activité du CYP3A4/A5

Les doses sélectionnées pour le flurbiprofène, le dextrométhorphan et le midazolam sont très faibles. Ainsi, le micro-cocktail n'interfère pas avec la cinétique ou l'effet de l'acénocoumarol. Après administration du micro-cocktail, les urines sont collectées durant 8 heures, puis pesées, aliquotées (10 ml) et congelées à -20°C jusqu'à ce qu'elles soient analysées. Deux heures après la prise du micro-cocktail, une prise de sang est effectuée, 2 tubes de sang de 6 ml sont centrifugés 10 minutes à 2800 rpm et congelés à -20°C jusqu'à ce que l'analyse soit effectuée. L'activité des cinq cytochromes sera évaluée en obtenant le ratio des concentrations plasmatiques et urinaires de chaque médicament et de son métabolite.

Cette méthode a été validée par le laboratoire du Service de pharmacologie et toxicologie cliniques des HUG [250, 251].

8.11 Dosage de la concentration plasmatique d'acénocoumarol

La concentration plasmatique d'acénocoumarol sera déterminée par une méthode énantiométrique, par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS), sur une trappe d'ion munie d'une source d'ionisation par électrospray. Cette méthode est en cours de validation [252].

8.12 Résultats préliminaires et discussion

8.12.1 Génotypage, INR et doses d'acénocoumarol

Actuellement, l'étude a débuté uniquement au sein du Service de médecine interne générale. Les médecins et infirmiers ont été informés du début de l'étude. Ils peuvent nous joindre soit par appel téléphonique ou par email. De plus, un pharmacien passe régulièrement dans les unités de soin. Actuellement, douze patients ont été inclus dans l'étude. Les rapports de génotypage ont été effectués pour neuf d'entre eux (Tableau 31). Un exemple de rapport de génotypage est illustré en annexe 18. Les résultats préliminaires sont exposés sur le tableau 32.

Tableau 31 – Résultats des génotypages des premiers patients inclus (wt = wild type ; h=hétérozygote ; H=homozygote)

Patient N°	CYP2C9	CYP2C19	VKORC1	ABCB1 (P-gp)
001	wt	wt	AA/TT	GG/CC
002	wt	wt	GG/CC	GT/CT
003	wt	*1/*2 (h)	GG/CC	GT/CT
004	wt	*1/*2 (h)	GG/CC	GT/CT
005	wt	*1/*2 (h)	GA/CT	GT/CT
006	*1/*2	wt	GA/CT	GG/CC
007	wt	*1/*2 (h)	AA/TT	GG/CC
008	wt	*1/*2 (h)	GG/CC	GG/CC
009	wt	*1/*2 (h)	GA/CT	GT/CT

Tableau 32 – Résultats préliminaires (na =not available)

Patient N°	Temps nécessaire à atteindre un dosage stable [jours]	Nombre d'INR dosés	Nombre d'INR>4	Nombre d'INR<1.8	Temps pour atteindre le premier INR thérapeutique	Temps pour atteindre 2 INR thérapeutiques consécutifs (2-3 ±0.2)	Dose moyenne d'acénocoumarol par jour [mg]
001	24	9	1	2	3	17	1.30
002	patient sorti de l'étude car n'a reçu que 7 jours de Sintrom, arrêté par son médecin						
003	na	8	0	2	4	5	2.52
004	na	4	0	2	16	na	2.57
005	na	7	1	3	10	na	1.35
006	na	7	3	1	4	na	2.46
007	na	6	2	1	10	na	1.39
008	28	11	0	2	6	7	3.42
009	na	17	3	4	7	20	1.64

Selon ces premiers résultats, le temps nécessaire à atteindre un dosage stable n'a la plupart du temps pas été atteint après 28 jours de traitement. De plus, le nombre de mesures d'INR effectué a varié fortement d'un patient à l'autre. Les quatre patients (n°001, 005, 007, 009) nécessitant des doses quotidiennes d'acénocoumarol inférieurs à 2 mg ont tous présenté une mutation hétérozygote ou homozygote du VKORC1. Cette diminution des doses chez les patients porteurs de tels polymorphismes est une observation qui a été également rapportée dans la littérature [122, 176].

8.12.2 Pharmacovigilance et événements indésirables

Depuis le début de l'étude, dix pharmacovigilances, dont trois ont nécessité une consultation de pharmacologie clinique, ont été rapportées auprès de Swissmedic. Ces pharmacovigilances ont concernés quatre patients inclus dans l'étude et six patients non-inclus mais également traités par acénocoumarol. L'acénocoumarol a été directement impliqué dans neuf des dix pharmacovigilances. Ce chiffre est élevé quand on sait qu'en Suisse, environ 65 cas de pharmacovigilance concernant l'acénocoumarol sont rapportées chaque année et que le centre de pharmacovigilance des HUG a effectué 88 rapports ayant concerné l'acénocoumarol sur une période de 14 années.

Ces pharmacovigilances ont signalé des effets indésirables de types différents. En effet, quatre pharmacovigilances concernaient une prolongation d'hospitalisation suite à des INR supratherapeutiques; deux concernaient une erreur médicamenteuse; trois concernaient des hémorragies majeures survenues sous acénocoumarol. Une seule pharmacovigilance était sans lien direct avec l'acénocoumarol et concernait une embolie pulmonaire sous contraceptif oral.

Les pharmacovigilances pour erreur médicamenteuse ont été rapportées pour deux patients inclus dans l'étude. Ces derniers sont sortis de l'hôpital avec des cartes de traitements qui n'ont pas été clairement comprises. Les cartes de traitements sont informatisées et imprimées au moment de la sortie du patient, sous forme d'un tableau récapitulatif contenant la liste des médicaments à prendre, leur dosage, leur fréquence, leur indication ainsi que les éventuels effets indésirables attendus. Les deux patients ont suivi les recommandations inscrites sur la carte de traitement au lieu de se baser uniquement sur le carnet de Sintrom[®]. Le carnet de Sintrom[®] est un carnet se présentant sous forme d'agenda contenant les doses d'acénocoumarol à prendre chaque jour ainsi que les valeurs d'INR mesurées. Il a pour but d'aider le patient à gérer adéquatement son traitement.

Le premier patient avait pour instruction, selon le carnet de Sintrom[®], de prendre deux comprimés d'acénocoumarol le soir durant deux jours. Or, ce patient s'est basé sur la carte de traitements où il était noté de prendre 1 comprimé le soir (Figure 74). Cette erreur n'a pas eu de conséquence néfaste étant donné que suite à cet événement l'INR mesuré était thérapeutique. Le second patient a pris non seulement trois comprimés le soir, comme transmis par téléphone par son médecin traitant mais aussi un comprimé le matin comme noté sur la carte de traitements (Figure 75). Ce patient s'est retrouvé avec un INR à 10.8, à ce moment là son médecin traitant a identifié le problème. Suite à ces deux incidents, nous avons entrepris les démarches nécessaires pour que le dosage de l'acénocoumarol n'apparaisse plus sur les cartes de traitements mais que figure uniquement du texte sous la rubrique « schéma particulier et précautions » (Figure 76).

Nom du médicament	Présentation et dosage	Posologie et fréquence				Schéma particulier et précautions
		matin	midi	soir	coucher	
Sintrom (acénocoumarol)	selon INR			1		
Dafalgan (paracétamol)	1000 mg	1	1	1		
Mg5-Longoral (magnésium)	5 mmol	1				
Nexium (esomeprazole)	20 mg	1				

Figure 74 – Carte de traitements du patient ayant pris 1 mg par jour

Nom du médicament	Présentation et dosage	Posologie et fréquence				Schéma particulier et précautions
		matin	midi	soir	coucher	
Sintrom (acénocoumarol)	cp 1 mg	1				
Cordaron (amiodarone)	cp 200 mg	1	1	1		
Plavix (clopidogrel)	cp 75 mg	1				
Nexium (esomeprazole)	20 mg	1				

Figure 75 – Carte de traitements du patient ayant pris l'acénocoumarol matin et soir

Nom du patient CHEVAL Truc
Nom du médecin Gschwind Liliane

Date 13.12.2008
Unité BO-GYN

Nom du médicament	Présentation et dosage	Posologie et fréquence				Schéma particulier et précautions
		matin	midi	soir	coucher	
acénocoumarol	cp					selon carnet de Sintrom, prendre le soir
paracétamol	cp 500 mg	1	1	1		

Figure 76 – Exemple de carte de traitements du patient après modification dans le DPI

Dans les pharmacovigilances pour prolongation d'hospitalisation suite à des INR supratherapeutiques au moins une interaction médicamenteuse et/ou une mutation génétique ont été impliquées. C'est le cas notamment d'une patiente, non incluse dans l'étude, qui durant les 4 premiers jours de traitement par acénocoumarol est passée d'un INR à 1.48 à un INR supérieur à 11. Cette élévation a été expliquée en partie par l'introduction de métronidazole, inhibiteur puissant du CYP2C9. De plus, au vu de la forte réaction de la patiente à cette interaction, nous avons décidé de la génotyper. Chez cette patiente, le génotype du CYP2C9 a révélé une hétérozygotie (wt/*3). L'activité de ce cytochrome lors d'hétérozygotie est ralentie. Une activité intermédiaire du CYP2C9 rend probablement cette patiente plus à risque de présenter une efficacité accrue ou des effets indésirables lorsque lui sont prescrits des médicaments substrats de ce cytochrome (certains anti-inflammatoires non-stéroïdiens, anticoagulants dont l'acénocoumarol, antiépileptiques, antidiabétiques oraux, sartans et antifongiques) et dans ce cas des ajustements posologiques pourraient être nécessaires [130]. En effet, différentes études ont rapporté que la présence d'au moins un allèle muté (variante CYP2C9*3 en particulier) constituait un facteur prédictif de doses faibles d'entretien d'acénocoumarol [36, 118, 126, 155]. De plus, chez cette même patiente, une mutation a été mise en évidence pour le CYP2C19 (wt/*2), mutation propre aux métaboliseurs lents. En revanche, aucune mutation n'a été identifiée pour le VKORC1. Par

conséquent, nous avons conclu que la forte sensibilité de cette patiente à l'acénocoumarol était probablement due à la présence de ces deux génotypes (CYP2C9 et CYP2C19), qui ont peut être également potentialisé l'interaction entre le métronidazole et l'acénocoumarol.

Un autre cas de pharmacovigilance pour difficultés à équilibrer l'INR, chez une patiente de l'étude (n°009), a pu être expliquée en partie par des mutations génétiques. En effet, cette patiente était mutée pour le CYP2C19 (wt/*2), la P-gp (hétérozygote mutée) ainsi que pour le VKORC1 (hétérozygote mutée). Une interaction pharmacocinétique entre l'acénocoumarol et l'esoméprazole, administrés en même temps, a été relevée. Le moment de prise de l'esoméprazole a été différé et ainsi administré le matin. Cette modification a semblé avoir un effet bénéfique étant donné que quelques jours après ce changement les INR se sont révélés être mieux contrôlés.

Deux patients traités par amiodarone, inclus dans l'étude, ont présenté des INR supratherapeutiques ainsi qu'une difficulté à stabiliser le traitement d'acénocoumarol. Ces INR supratherapeutiques ont été mis en relation avec l'effet inhibiteur puissant de l'amiodarone sur le CYP2C9. De plus, chez l'un des deux patients (n°005), une mutation a été mise en évidence pour le CYP2C19 (wt/*2) ainsi que pour le VKORC1 (hétérozygote muté), et chez l'autre (n°006), une variante hétérozygote du CYP2C9 (wt/*2) ainsi qu'une mutation du VKORC1 (hétérozygote muté) ont été mises en évidence.

Selon ces premières observations, il semblerait que les polymorphismes génétiques jouent un rôle important sur la survenue d'interactions médicamenteuses avec l'acénocoumarol et également sur la stabilisation du traitement anticoagulant. A notre connaissance, à l'heure actuelle peu d'études ont évalué l'impact de la génétique sur la survenue d'interactions médicamenteuses. Selon une étude rétrospective incluant 973 patients, le risque d'hyperanticoagulation lors de l'association AINS et acénocoumarol était clairement augmenté chez les patients porteurs d'un allèle CYP2C9*3 (10.8 ; 95%CI, 1.09-7.02), également chez les porteurs d'un allèle CYP2C9*2 (2.98 ; 95%CI ; 2.57-34.6) comparé aux patients présentant un génotype wild-type (1.69 ; 95%CI, 1.05-2.69). [212]. Selon une seconde étude randomisée contrôlée croisée récente, effectuée chez 17 sujets traités par warfarine et oméprazole, l'administration d'oméprazole a provoqué une augmentation significative de l'AUC et de la demi-vie de la R-warfarine chez les mauvais métaboliseurs comparé aux bons métaboliseurs sans pour autant avoir eu une influence clinique [135]. Un cas rapporté récent concernait une interaction entre acénocoumarol et phénytoïne chez un patient homozygote pour le CYP2C9*3, cette interaction s'est traduite par une toxicité de la phénytoïne et une élévation de l'INR [253].

Les effets indésirables de l'acénocoumarol survenus durant l'étude étaient tous d'origine mineure, tels qu'hématomes plus fréquents et saignements de gencives.

8.12.3 Réconciliation d'anamnèse

Pour les premiers patients inclus dans l'étude, une réconciliation d'anamnèse médicamenteuse a été effectuée. La démarche consistait à comparer la liste des médicaments (dosage et posologie inclus) relevés dans le DPI à l'entrée avec les médicaments rapportés par le patient lui-même et la liste des médicaments obtenue par sa officine habituelle. Trois patients sur douze ne prenaient habituellement pas de médicaments avant d'être hospitalisés. Ces patients n'avaient donc pas de médecin traitant habituel ni de officine habituelle.

En effectuant la réconciliation d'anamnèse, les médicaments pris occasionnellement par le patient n'ont pas été relevés dans le DPI. En effet, cinq patients sur douze nous ont rapporté prendre de temps en temps du Dafalgan[®]. Parmi ces cinq patients, deux ont rapporté prendre occasionnellement un AINS (ibuprofène, acide méfénamique). Le nombre moyen de médicaments à l'entrée par patient était de cinq variant de 0 à 17 médicaments par patient.

Parmi les neuf patients prenant régulièrement des médicaments, quatre d'entre eux ont eu une anamnèse avec au moins un médicament manquant. Au total, douze médicaments n'ont pas été relevés lors de l'anamnèse d'entrée de ces quatre patients. Il s'agissait de :

1. mélange de plantes (pétasite, houblon valériane) (Relaxane[®]): relevé lors de l'interview du patient
2. mométasone (Elocom[®] crème): relevé lors de l'interview du patient
3. acide folique: relevé lors du contact avec l'officine
4. cholécalciférol (Vi-Dé3[®]): relevé lors du contact avec l'officine
5. cholécalciférol + calcium (Calcimagon[®]): relevé lors du contact avec la pharmacie d'officine
6. amlodipine (Amlodipine[®]): relevé lors du contact avec l'officine
7. tiotropium (Spiriva[®]): relevé lors de l'interview du patient
8. fénotérol (Berotec[®]): relevé lors de l'interview du patient
9. budésonide (Symbicort[®]): relevé lors de l'interview du patient
10. bromazépam (Lexotanil[®]): relevé lors du contact avec l'officine
11. sertraline (Zoloft[®]): relevé lors du contact avec l'officine
12. esoméprazole (Nexium[®]): relevé lors du contact avec l'officine

Parmi ces médicaments, cinq ont été rapportés par le patient lui-même et les autres en contactant directement la pharmacie habituelle du patient. Les dosages et la posologie des médicaments manquaient fréquemment dans le relevé des médicaments effectué à l'entrée. Quatre patients ne connaissaient pas bien leur traitement, mais trois d'entre eux avaient emmené avec eux leur semainier ainsi que la liste des médicaments qu'ils prenaient tous les

jours. Dans l'anamnèse médicamenteuse de quatre patients, les médicaments relevés ne contenaient pas tous un dosage et une posologie. Ces premiers résultats, même si le collectif de patient est petit, démontrent que l'anamnèse médicamenteuse à l'admission peut être améliorée. Plus particulièrement lorsque l'on sait que lors d'une hospitalisation, plus de 40% des erreurs de prescription surviennent à l'étape d'admission ou de sortie du patient [254]. Pour environ la moitié des patients inclus dans l'étude, un médicament au moins manquait dans l'anamnèse médicamenteuse. Ce chiffre semble proche des observations publiées sur l'anamnèse médicamenteuse [255, 256]. En effet, une étude réalisée chez 151 patients hospitalisés en médecine interne, montre dans 50% des cas une divergence non-intentionnelle entre les médicaments prescrits lors de l'admission et les médicaments pris régulièrement par le patient. L'omission de prescrire représentait l'erreur la plus fréquente [257]. La collaboration avec les pharmacies de ville s'est avérée être un précieux outil. Il est à noter que tous les patients prenant quotidiennement des médicaments ont tous une officine habituelle.

8.13 Conclusion

A ce stade de l'étude, il est trop tôt pour se prononcer sur l'impact de la génétique sur le traitement d'acénocoumarol et les risques d'interactions médicamenteuses. En revanche, les premières observations, nous laissent penser que les mutations du CYP2C9, du VKORC1, et éventuellement du CYP2C19 et de la P-gp, jouent un rôle important dans la survenue d'interactions médicamenteuses avec l'acénocoumarol. Il semblerait également que ces variations génétiques rendent plus difficiles la stabilisation du traitement d'acénocoumarol et augmentent la fréquence des INR supratherapeutiques. Les premières observations concernant la réconciliation nous ont démontré que l'anamnèse médicamenteuse lors de l'admission du patient est loin d'être optimale et peut être améliorée.

9 Discussion générale

Cette étude nous a permis de mettre en évidence que les interactions avec l'acénocoumarol, bien que la plupart d'entre elles soient bien connues, surviennent fréquemment et ce malgré l'implémentation d'un outil de détection des interactions implémenté dans la prescription informatisée. En effet, ces dernières années, les problèmes survenant avec l'acénocoumarol ont amené les prescripteurs des HUG à demander une consultation spécialisée de pharmacologie clinique qui a représenté 3% de la totalité des demandes de consultation. Dans trois quart de ces consultations, au moins une interaction médicamenteuse a été détectée. Les interactions d'ordre pharmacocinétique ont représenté environ 75% des interactions détectées avec l'acénocoumarol dans les consultations de pharmacologie clinique.

L'analyse rétrospective des données informatisées, nous a permis d'avoir une vision globale de la prescription de l'acénocoumarol sur une période d'une année aux HUG. Parmi la totalité de ces prescriptions environ un quart des prescriptions étaient susceptibles d'interagir avec l'acénocoumarol. Les médicaments susceptibles d'interagir avec l'acénocoumarol les plus fréquemment associés à ce dernier ont également pu être identifiés. Près de la moitié des interactions potentielles étaient connues (mécanisme de l'interaction pharmacocinétique ou dynamique bien documenté). Les interactions pharmacocinétiques ont représenté plus d'un quart des interactions potentielles. De plus, dans 90% des cas d'INR supratherapeutiques, au moins une interaction potentielle avec l'acénocoumarol a été identifiée. Ces interactions potentielles étaient dans 40% des cas d'ordre pharmacocinétique. Ces données seront utilisées pour étudier l'impact de l'algorithme prédictif de doses sur la prescription de l'acénocoumarol.

L'étude pilote d'observation a permis aux médecins du Service d'angiologie et d'hémostase de finaliser l'algorithme prédictif de doses d'acénocoumarol pour les quatre premiers jours de traitement. Cet algorithme a ainsi pu être implémenté dans le DPI. L'analyse des interactions chez les patients présentant au moins un INR supratherapeutique a mis en évidence qu'un quart des interactions étaient d'ordre pharmacocinétique et qu'environ la moitié des interactions étaient détectables. Bien que le nombre de patients et la durée d'observation aient été faibles, les observations concernant les interactions médicamenteuses étaient similaires à celles effectuées lors de l'étude rétrospective des données informatisées. En effet, les interactions pharmacocinétique ont également représenté plus d'un quart des

interactions potentielles et pour chaque INR supratherapeutique au moins une interaction potentielle a été détectée.

Enfin, les données des études rétrospectives et de l'étude pilote ont pu être regroupées afin de pondérer les interactions et ainsi mettre en évidence les interactions les plus à risques de survenir avec l'acénocoumarol. Au total, 34 DCI, ayant obtenu un score de pondération élevé, ont été définies comme étant à risque élevé d'interagir avec l'acénocoumarol. Dans 80% des cas, le mécanisme de l'interaction était d'ordre pharmacocinétique. Au vu de ces résultats, il a été décidé de mettre une alarme dans un premier temps pour les interactions pharmacocinétiques pertinentes. Ainsi, les médicaments et classes thérapeutiques, nécessitant l'apparition d'alarme lors de leur prescription avec l'acénocoumarol, susceptibles de potentialiser l'effet de l'acénocoumarol identifiées ont été :

- Les AINS (acide acétylsalicylique, célécoxib, diclofénac, ibuprofène, étodolac, kétorolac) potentialisant l'effet de l'acénocoumarol par un mécanisme pharmacodynamique et parfois pharmacocinétique
- L'amiodarone, un anti-arythmique fréquemment prescrit avec l'acénocoumarol, interagissant pharmacocinétiquement avec l'acénocoumarol principalement par inhibition du CYP2C9.
- Les antifongiques azolés, plus particulièrement le métronidazole, fluconazole, le miconazole, l'éconazole et le voriconazole, connus pour inhiber fortement le CYP2C9.
- Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, plus particulièrement la fluvastatine et la simvastatine, pouvant interagir avec l'acénocoumarol pharmacocinétiquement par inhibition du CYP2C9 (fluvastatine) et peut être par inhibition de la P-gp (simvastatine).
- Les ISRS (escitalopram, fluvoxamine) qui interagissent potentiellement avec l'acénocoumarol selon un mécanisme pharmacocinétique et pharmacodynamique.
- Les fluoroquinolones, représentées essentiellement par la ciprofloxacine, qui peut potentialiser l'effet de l'acénocoumarol par inhibition du CYP1A2.
- Les macrolides, représentés principalement par la clarithromycine, dont le mécanisme d'interaction avec l'acénocoumarol est mal connu, mais il se pourrait qu'elle interagisse par inhibition de la P-gp.
- Les corticostéroïdes, représentés essentiellement par la prednisone, dont le mécanisme d'interaction avec l'acénocoumarol n'est pas clairement explicité, mais il se pourrait que le P-gp soit impliquée.

- Le clopidogrel, un antiagrégant plaquettaire, fréquemment prescrit avec l'acénocoumarol et interagissant potentiellement avec l'acénocoumarol pharmacocinétiquement et pharmacodynamiquement.
- L'acide valproïque, antiépileptique, susceptible d'interagir avec l'acénocoumarol par inhibition du CYP2C9.
- L'imatinib, cytostatique susceptible d'interagir avec l'acénocoumarol par inhibition du CYP2C9
- Le léflunomide, immunomodulateur, susceptible d'interagir avec l'acénocoumarol par inhibition du CYP2C9

Du point de vue des interactions ayant provoqué une diminution de l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol, peu de données ont été récoltées. Seule, les consultations de pharmacologie clinique ont rapporté des diminutions d'INR et ce essentiellement avec des inducteurs du CYP2C9. Par ailleurs, les données informatisées ont permis de mettre en évidence quels étaient les inducteurs les plus fréquemment prescrits avec l'acénocoumarol. Les inducteurs relevés comme interagissant potentiellement avec l'acénocoumarol ont été: la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine, la primidone, le phénobarbital et le bosentan. Lors de la prescription de ces inducteurs avec l'acénocoumarol, l'apparition d'une alarme a été jugée nécessaire.

Les médicaments ayant obtenu un score élevé lors de la pondération, et donc à risque élevé d'interagir avec l'acénocoumarol, ont été utilisés pour évaluer le système de détection des interactions médicamenteuses implémenté dans le DPI. Une simulation de prescription de chacun de ces médicaments avec l'acénocoumarol a été effectuée afin d'observer si l'interaction était signalée par une alarme. Environ 40% des interactions jugées pertinentes (12 DCI sur 30 DCI) n'ont pas été signalées par une alarme. Toutes ces interactions, excepté l'étodolac, ont pu être expliquées par un mécanisme d'interaction pharmacocinétique. D'un point de vue ergonomique, le système actuel de détection des interactions pourrait être amélioré, notamment au niveau de l'aperçu des explications du mécanisme de l'interaction.

Selon les premières observations issues de l'étude clinique, il semblerait que les polymorphismes génétiques aient un impact sur la survenue d'interactions médicamenteuses avec l'acénocoumarol, sur les doses d'acénocoumarol et la stabilisation du traitement anticoagulant. Le nombre conséquent de pharmacovigilances rapportées après deux mois d'étude sur le terrain confirme que la plupart des événements indésirables survenant avec l'acénocoumarol ne sont souvent pas rapportés.

10 Conclusion et perspectives

Les interactions médicamenteuses non dépistées constituent une source majeure d'accidents ou d'échecs thérapeutiques. Elles représentent un tiers des hospitalisations liées à des effets indésirables, 4-7% des hospitalisations en urgence [258] et 1% de toutes les admissions à l'hôpital [259]. Les conséquences cliniques liées aux interactions médicamenteuses sont cependant souvent méconnues et conduisent parfois à des attitudes thérapeutiques inappropriées.

Ce présent travail, nous a permis d'avoir une vision globale de la prescription de l'acénocoumarol aux HUG et plus particulièrement sur les interactions médicamenteuses. Ainsi, les interactions médicamenteuses les plus à risque de survenir avec l'acénocoumarol ont été identifiées. Ces dernières ont été pondérées par un système de pondération, défini arbitrairement afin de mettre en évidence les interactions nécessitant d'être signalée par une alarme. Les alarmes d'interactions jugées pertinentes avec l'acénocoumarol, qui ne sont actuellement pas signalées par le système de détection des interactions intégré au DPI, y seront ajoutées. De plus, l'étude pilote a permis de valider et d'affiner l'algorithme de prescription qui a ainsi pu être implémenté dans le DPI au début de l'année 2009. L'utilisation de cet algorithme sera notamment évaluer durant la suite de l'étude clinique.

Depuis novembre 2008, la prescription de l'acénocoumarol apparaît dans le DPI sous forme d'une page qui peut être imprimée et collée dans le carnet de Sintrom[®] du patient au moment de sa sortie. Cette mise en page permet avant tout au médecin prescripteur d'avoir une vision globale de la prescription d'acénocoumarol ainsi que des INR, ce qui était difficilement faisable auparavant. Une colonne supplémentaire pour les interactions médicamenteuses sera implémentée sur la carte (Figure 77). Les interactions cliniquement significatives, identifiées lors de la pondération des interactions et non relevées dans le système actuel de détection des interactions, devraient être prochainement intégrées dans le DPI afin de compléter la base de données Thériaque[®]. Idéalement, en cas d'interaction susceptible d'augmenter l'effet de l'acénocoumarol, le message suivant devrait apparaître : « Ce médicament est susceptible d'augmenter l'effet de l'acénocoumarol, il est suggéré de contrôler l'INR plus fréquemment et si besoin de diminuer les doses d'acénocoumarol » (Figure 78). Si au contraire, le médicament est susceptible de diminuer l'efficacité de l'acénocoumarol, le message « Ce médicament est susceptible de diminuer l'effet de l'acénocoumarol, il est suggéré de contrôler l'INR plus fréquemment et si besoin d'augmenter les doses d'acénocoumarol » devrait apparaître.

décembre					Interactions
Jour	Date	INR	Prescription		
lundi	01				
mardi	02				
mercredi	03				
jeudi	04				
vendredi	05				
samedi	06				
dimanche	07				
lundi	08				
mardi	09				
mercredi	10				
jeudi	11				
vendredi	12				
samedi	13	+	Dose 3 mg	Commentaire :	
dimanche	14	+	Dose 3 mg	Commentaire :	
lundi	15	INR	+		
mardi	16	+	+		
mercredi	17	+	+		
jeudi	18	+	+		

Colonne prévue pour les interactions

Figure 77 – Prescription de l'acénocoumarol dans le DPI

décembre					Interactions
Jour	Date	INR	Prescription		
lundi	01				
mardi	02				
mercredi	03				
jeudi	04				
vendredi	05				
samedi	06				
dimanche	07				
lundi	08				
mardi	09				
mercredi	10				
jeudi	11				
vendredi	12				
samedi	13	+	Dose 3 mg	Commentaire :	Acide valproïque
L'acide valproïque est susceptible d'augmenter l'effet de l'acénocoumarol, il est suggéré de contrôler l'INR plus fréquemment et si besoin de diminuer les doses d'acénocoumarol					
mardi	16	+	+		
mercredi	17	+	+		
jeudi	18	+	+		

Figure 78 – Ajout des alertes d'interaction dans DPI

L'étude clinique sera poursuivie afin d'analyser l'impact de la génétique sur le traitement par acénocoumarol et sur les interactions médicamenteuses. Les premières observations concernant l'impact de la génétique sur la stabilisation des INR et les doses d'acénocoumarol semblent confirmer les résultats d'études précédemment publiées. A la fin de l'étude clinique aussi bien les interactions médicamenteuses les plus à risque que les génotypes identifiés comme ayant une influence statistiquement significative sur le traitement d'acénocoumarol devraient être implémentées directement dans l'algorithme de prescription de l'acénocoumarol afin d'améliorer la précision quant à la dose prédite (Figure 79-80).

Première prescription de sintron pour cet épisode de soin

Début de traitement
 Poursuite de traitement

↓

Première prescription de sintron pour cet épisode de soin

Age du patient : 38 ans
 Poids : kg (le)
 Quick de départ : (dernier Quick : le)
 Début du traitement prévu le :

Continuer

↓

décembre		Jour	Date	INR	Prescription	Proposition
		lundi	01			
		mardi	02			
		mercredi	03			
		jeudi	04			
		vendredi	05			
		samedi	06			
		dimanche	07			
		lundi	08			
		mardi	09			
		mercredi	10			
		jeudi	11			
		vendredi	12			
		samedi	13	+	Dose : 2 mg Commentaire :	2 mg
		dimanche	14	+	Dose : 2 mg Commentaire :	2 mg
		lundi	15	INR	+	
		mardi	16	+	+	

Doses proposées automatiquement et INR programmé automatiquement à J3

Figure 79 – Algorithme actuel sans tenir compte des interactions et du génotypage

Première prescription de sintron pour cet épisode de soin

Début de traitement
 Poursuite de traitement

↓

Première prescription de sintron pour cet épisode de soin

Age du patient : 38 ans
 Poids : kg (le)
 Quick de départ : (dernier Quick : le)
 Début du traitement prévu le :

Continuer

↓

Première prescription de sintron pour cet épisode de soin

Génotype CYP2C9:
 Génotype CYP2C19:
 Génotype VKORC:

 Génotype P-gp:

 Dose d'amiodarone:
 Antifongique azolés:

↓

samedi	13	+	Dose <input type="text" value="0.5 mc"/>	Commentaire : <input type="text"/>	
dimanche	14	+	Dose <input type="text" value="0.5 mc"/>	Commentaire : <input type="text"/>	
lundi	15	INR	+		

Figure 80 – Implémentation du génotypage et des interactions dans l'algorithme

Une autre piste qui sera investiguée est le rôle de la P-gp sur le métabolisme de l'acénocoumarol. Des expérimentations *in vitro* seront entreprises afin de déterminer si l'acénocoumarol est un substrat de la P-gp. En effet, dans notre analyse quelques médicaments mis en évidence tel que les substrats, inhibiteurs ou encore inducteurs de la P-gp ont parfois interagit avec l'acénocoumarol. Or, l'influence du polymorphisme de la P-gp sur la sensibilité aux anticoagulants oraux est mal connue à l'heure actuelle. Récemment l'haplotype du gène ABCB1 (codant pour la P-gp), 2677GG/3435CC a été associé à de plus petites doses d'acénocoumarol contrairement aux haplotypes 2677TT / 3435TT et 2677GT/3435T, qui eux ont été associés à de plus hautes doses d'acénocoumarol ($p= 0.03$) [36].

A la fin de l'étude, selon les observations effectuées lors de la réconciliation, nous espérons pouvoir améliorer l'anamnèse médicamenteuse qui est faite lors de l'admission du patient. Notamment en faisant intervenir les pharmacies d'officine, ou en implémentant dans le DPI un outil d'aide à l'anamnèse qui guiderait le médecin pour faire une anamnèse médicamenteuse complète.

Finalement, à travers toutes ces mesures, nous espérons, en individualisant le traitement du patient, améliorer la prescription de l'acénocoumarol, en particulier chez les patients démarrant un tel traitement, période la plus à risque d'effets indésirables. Une comparaison avec les données rétrospectives 2006-2007 devraient nous permettre de mesurer s'il y a eu amélioration ou non. Cette méthodologie pourrait également être appliquée à d'autres médicaments ayant, comme l'acénocoumarol, une marge thérapeutique étroite et de fréquents et sérieux effets indésirables sérieux.

11 Bibliographie

- [1] <http://www.hemostasiscme.org> (consulté le 17.12.08).
- [2] Boulton F. A hundred years of cascading - started by Paul Morawitz (1879-1936), a pioneer of haemostasis and of transfusion. *Transfus Med* 2006;16:1-10.
- [3] Morawitz P. *Dtsch Arch Klin Med* 1904;79:1-28.
- [4] Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation* 1959;19:97-107.
- [5] Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. *Science* 1964;145:1310-1312.
- [6] Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed; 2008.
- [7] Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al., eds. *Hematology: basic principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania; 2005.
- [8] Niederer A, Wuillemin WA, de Moerloose P. Anticoagulation orale: attitudes pratiques. *Forum Med Suisse* 2001;17:425-430.
- [9] Centre Suisse de Contrôle de Qualité. FICHE TECHNIQUE 11 Quelques données théoriques et pratiques sur l'INR et le Temps de Quick en % : http://www.cscq.ch/com/publi/f/inr_quick.pdf (consulté le 16.12.08).
- [10] Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204S-233S.
- [11] Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:160S-198S.
- [12] Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition--2005 update. *Br J Haematol* 2006;132:277-285.
- [13] Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119:108S-121S.
- [14] Adam A. *L'essentiel sur la biologie clinique et la pharmacothérapie*; 2003.
- [15] Furger P, Fumeaux T, Buclin T, Schmidt P-M. *Scientific Units Recommendations Formulas*. Neuhausen am Rheinfall; 2006.
- [16] Elder SJ, Haytowitz DB, Howe J, Peterson JW, Booth SL. Vitamin k contents of meat, dairy, and fast food in the u.s. *Diet. J Agric Food Chem* 2006;54:463-467.
- [17] Tie JK, Stafford DW. Structure and function of vitamin K epoxide reductase. *Vitam Horm* 2008;78:103-130.
- [18] Siguret V. Vitamine K: métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K. *Hématologie* 2006;12:389-399.

- [19] Presnell SR, Stafford DW. The vitamin K-dependent carboxylase. *Thromb Haemost* 2002;87:937-946.
- [20] Berkner KL. The vitamin K-dependent carboxylase. *Annu Rev Nutr* 2005;25:127-149.
- [21] Loriot MA, Beaune P. [Vitamin K epoxide reductase: Fresh blood for oral anticoagulant therapies]. *Rev Med Interne* 2006;27:979-982.
- [22] Booth SL. Vitamin K status in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:20-23.
- [23] Documed, Edition en ligne: www.kompendium.ch (consultée le 16.12.08)
2008. (Accessed at
- [24] Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006;133:19-34.
- [25] Briggs GG, Freeman RK, Sumner JY. *Drugs in pregnancy and lactation*. 8 ed; 2008.
- [26] Delaloye J-F, Rouso P, Buclin T, De Grandi P, Vial Y, Hohlfeld P. *Médicaments, Grossesse et Lactation* 3ed; 2006.
- [27] Filippi A, Sessa E, Trifiro G, et al. Oral anticoagulant therapy in Italy: prescribing prevalence and clinical reasons. *Pharmacol Res* 2004;50:601-603.
- [28] Oldenburg J, Watzka M, Rost S, Muller CR. VKORC1: molecular target of coumarins. *J Thromb Haemost* 2007;5 Suppl 1:1-6.
- [29] Bell RG. Metabolism of vitamin K and prothrombin synthesis: anticoagulants and the vitamin K-epoxide cycle. *Fed Proc* 1978;37:2599-2604.
- [30] Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1227-1246.
- [31] Hardmann JG, Limbird LE, Gilman AG. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11 ed; 2006.
- [32] Ansell JE. 9th National Conference on Anticoagulant Therapy. Preface. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25:1.
- [33] Compendium Suisse des Médicaments 2008. Documed, Edition en ligne: www.kompendium.ch (consultée le 16.12.08)
- [34] Thijssen HH, Baars LG, Vervoort-Peters HT. Vitamin K 2,3-epoxide reductase: the basis for stereoselectivity of 4-hydroxycoumarin anticoagulant activity. *Br J Pharmacol* 1988;95:675-682.
- [35] Thijssen HH, Flinois JP, Beaune PH. Cytochrome P450C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1284-1290.
- [36] Saraeva RB, Paskaleva ID, Doncheva E, Eap CB, Ganey VS. Pharmacogenetics of acenocoumarol: CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms and dose requirements. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:641-649.

- [37] Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:136-147.
- [38] Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:687-695.
- [39] Martindale. The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press, via la plate-forme de Thomson Micromedex ed; 2008.
- [40] Aronson JK. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 15 ed; 2006.
- [41] Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:287S-310S.
- [42] Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144-152.
- [43] Steffensen FH, Kristensen K, Ejlersen E, Dahlerup JF, Sorensen HT. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a Danish population-based cohort. *J Intern Med* 1997;242:497-503.
- [44] van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Assessment of a bleeding risk index in two cohorts of patients treated with oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 1996;76:12-16.
- [45] Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95:315-328.
- [46] Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348:423-428.
- [47] Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689-2696.
- [48] Bullano MF, Willey V, Hauch O, Wygant G, Spyropoulos AC, Hoffman L. Longitudinal evaluation of health plan cost per venous thromboembolism or bleed event in patients with a prior venous thromboembolism event during hospitalization. *J Manag Care Pharm* 2005;11:663-673.
- [49] Penning-van Beest FJ, van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BH. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:569-574.
- [50] Bounameaux H, Righini M. Therapy of venous thromboembolism: anticoagulant treatment. *Kardiovaskuläre Medizin* 2006;9:117-122.
- [51] Samama M, Horellou MH, Soria J, Conard J, Nicolas G. Successful progressive anticoagulation in a severe protein C deficiency and previous skin necrosis at the initiation of oral anticoagulant treatment. *Thromb Haemost* 1984;51:132-133.
- [52] Grimaudo V, Gueissaz F, Hauert J, Sarraj A, Kruihof EK, Bachmann F. Necrosis of skin induced by coumarin in a patient deficient in protein S. *BMJ* 1989;298:233-234.

- [53] Documed, ed. Compendium Suisse des Médicaments 2008: Monographie Sintrom. 29 ed.
- [54] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Drugs in Pregnancy and Lactation; 2005.
- [55] Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-39.
- [56] Agnelli G, Eriksson BI, Cohen AT, et al. Safety assessment of new antithrombotic agents: Lessons from the EXTEND study on ximelagatran. *Thromb Res* 2008.
- [57] van der Meer FJ, Briet E, Vandenbroucke JP, Sramek DI, Versluijs MH, Rosendaal FR. The role of compliance as a cause of instability in oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 1997;98:893-900.
- [58] McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg RJ, et al. Prevalence and quality of warfarin use for patients with atrial fibrillation in the long-term care setting. *Arch Intern Med* 2001;161:2458-2463.
- [59] Mazor KM, Baril J, Dugan E, Spencer F, Burgwinkle P, Gurwitz JH. Patient education about anticoagulant medication: is narrative evidence or statistical evidence more effective? *Patient Educ Couns* 2007;69:145-157.
- [60] Siguret V, N'Guyen A, Harboun M, et al. [Prescribing guidance pocket chart on the initiation of warfarin therapy in a geriatric hospital: a useful but challenging tool]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2006;64:245-251.
- [61] Debray M, Pautas E, Couturier P, Franco A, Siguret V. [Oral anticoagulants in the elderly]. *Rev Med Interne* 2003;24:107-117.
- [62] Redwood M, Taylor C, Bain BJ, Matthews JH. The association of age with dosage requirement for warfarin. *Age Ageing* 1991;20:217-220.
- [63] Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005;106:2329-2333.
- [64] Kamali F, Khan TI, King BP, et al. Contribution of age, body size, and CYP2C9 genotype to anticoagulant response to warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:204-212.
- [65] Gage BF, Eby C, Milligan PE, Banet GA, Duncan JR, McLeod HL. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin. *Thromb Haemost* 2004;91:87-94.
- [66] Wynne H, Cope L, Kelly P, Whittingham T, Edwards C, Kamali F. The influence of age, liver size and enantiomer concentrations on warfarin requirements. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:203-207.
- [67] Hylek EM. Oral anticoagulants. Pharmacologic issues for use in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2001;17:1-13.
- [68] Barber N, Parsons J, Clifford S, Darracott R, Horne R. Patients' problems with new medication for chronic conditions. *Qual Saf Health Care* 2004;13:172-175.
- [69] Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-1310.

- [70] Chui MA, Deer M, Bennett SJ, et al. Association between adherence to diuretic therapy and health care utilization in patients with heart failure. *Pharmacotherapy* 2003;23:326-332.
- [71] Hope CJ, Wu J, Tu W, Young J, Murray MD. Association of medication adherence, knowledge, and skills with emergency department visits by adults 50 years or older with congestive heart failure. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:2043-2049.
- [72] Waterman AD, Milligan PE, Bayer L, Banet GA, Gatchel SK, Gage BF. Effect of warfarin nonadherence on control of the International Normalized Ratio. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:1258-1264.
- [73] Pamboukian SV, Nisar I, Patel S, et al. Factors associated with non-adherence to therapy with warfarin in a population of chronic heart failure patients. *Clin Cardiol* 2008;31:30-34.
- [74] Stafford DW. The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost* 2005;3:1873-1878.
- [75] Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med* 2004;116:651-656.
- [76] Bovill EG, Fung M, Cushman M. Vitamin K and oral anticoagulation: thought for food. *Am J Med* 2004;116:711-713.
- [77] Sconce E, Khan T, Mason J, Noble F, Wynne H, Kamali F. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005;93:872-875.
- [78] Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007;109:2419-2423.
- [79] Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-1106.
- [80] Penning-van Beest FJ, Koerselman J, Herings RM. Quantity and quality of potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands. *Pharm World Sci* 2007;29:671-675.
- [81] Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165:784-789.
- [82] Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2005;165:189-192.
- [83] Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333:726.
- [84] Sanoski CA, Bauman JL. Clinical observations with the amiodarone/warfarin interaction: dosing relationships with long-term therapy. *Chest* 2002;121:19-23.
- [85] Richard C, Riou B, Berdeaux A, et al. Prospective study of the potentiation of acenocoumarol by amiodarone. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28:625-629.

- [86] Gage BF, Lesko LJ. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25:45-51.
- [87] Antlitz AM, Mead JA, Jr., Tolentino MA. Potentiation of oral anticoagulant therapy by acetaminophen. *Curr Ther Res Clin Exp* 1968;10:501-507.
- [88] Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998;279:657-662.
- [89] Rubin R, Metzger R, Budzynski A, et al. Potentiation of anticoagulant effects of warfarin by acetaminophen (Tylenol). *Clin Res* 1984;32:698a.
- [90] Mahe I, Bertrand N, Drouet L, et al. Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:371-374.
- [91] Andrews FJ. Retroperitoneal haematoma after paracetamol increased anticoagulation. *Emerg Med J* 2002;19:84-85.
- [92] Mahe I, Caulin C, Bergmann JF. Does paracetamol potentiate the effects of oral anticoagulants?: a literature review. *Drug Saf* 2004;27:325-333.
- [93] Kwan D, Bartle WR, Walker SE. The effects of acetaminophen on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999;39:68-75.
- [94] Bagheri H, Bernhard NB, Montastruc JL. Potentiation of the acenocoumarol anticoagulant effect by acetaminophen. *Ann Pharmacother* 1999;33:506.
- [95] Thijssen HH, Soute BA, Vervoort LM, Claessens JG. Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle. *Thromb Haemost* 2004;92:797-802.
- [96] Clement M. Phénotypage par l'approche de "cocktail" pour l'évaluation de la capacité fonctionnelle des principaux cytochromes P450. Geneva: Geneva; 2005.
- [97] Bearn AG. Anecdotal, Historical and Critical Commentaries on Genetics. *Genetics* 1994;137:1-4.
- [98] Motulsky AG. Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. *J Am Med Assoc* 1957;165:835-837.
- [99] Vogel F. Moderne Probleme des Humangenetik. *Ergeb Inn Med Kinderheilk* 1959;12:52.
- [100] Rodrigues AD, Rushmore TH. Cytochrome P450 pharmacogenetics in drug development: in vitro studies and clinical consequences. *Curr Drug Metab* 2002;3:289-309.
- [101] Scott J, Poffenbarger PL. Pharmacogenetics of tolbutamide metabolism in humans. *Diabetes* 1979;28:41-51.
- [102] <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm> (consulté le 17.12.08)
2008. (Accessed at
- [103] Rettie AE, Wienkers LC, Gonzalez FJ, Trager WF, Korzekwa KR. Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9. *Pharmacogenetics* 1994;4:39-42.

- [104] Crespi CL, Miller VP. The R144C change in the CYP2C9*2 allele alters interaction of the cytochrome P450 with NADPH:cytochrome P450 oxidoreductase. *Pharmacogenetics* 1997;7:203-210.
- [105] Haining RL, Hunter AP, Veronese ME, Trager WF, Rettie AE. Allelic variants of human cytochrome P450 2C9: baculovirus-mediated expression, purification, structural characterization, substrate stereoselectivity, and prochiral selectivity of the wild-type and I359L mutant forms. *Arch Biochem Biophys* 1996;333:447-458.
- [106] Xie HG, Prasad HC, Kim RB, Stein CM. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1257-1270.
- [107] Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, Tarbit MH, Wolf CR. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* 1996;6:429-439.
- [108] Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, et al. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics* 1996;6:341-349.
- [109] Yasar U, Eliasson E, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Sjoqvist F. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;254:628-631.
- [110] Loriot MA, Beaune P. [Pharmacogenetics of oral anticoagulants: individualized drug treatment for more efficacy and safety]. *Rev Prat* 2007;57:1281-1286.
- [111] Lesko LJ. Personalized medicine: elusive dream or imminent reality? *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:807-816.
- [112] Joffe HV, Xu R, Johnson FB, Longtine J, Kucher N, Goldhaber SZ. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb Haemost* 2004;91:1123-1128.
- [113] Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:93-109.
- [114] Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-719.
- [115] Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGENet systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2005;7:97-104.
- [116] Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, et al. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost* 2000;84:775-778.
- [117] Peyvandi F, Spreafico M, Siboni SM, Moia M, Mannucci PM. CYP2C9 genotypes and dose requirements during the induction phase of oral anticoagulant therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:198-203.
- [118] Tassies D, Freire C, Pijoan J, et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol: cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms influence dose requirements and stability of anticoagulation. *Haematologica* 2002;87:1185-1191.
- [119] Schalekamp T, van Geest-Daalderop JH, de Vries-Goldschmeding H, Conemans J, Bernsen Mj M, de Boer A. Acenocoumarol stabilization is delayed in CYP2C9*3 carriers. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:394-402.

- [120] Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000;96:1816-1819.
- [121] Morin S, Bodin L, Lorient MA, et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:403-414.
- [122] Schalekamp T, Brasse BP, Roijers JF, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocoumarol anticoagulation status: interaction between both genotypes affects overanticoagulation. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:13-22.
- [123] Hermida J, Zarza J, Alberca I, et al. Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. *Blood* 2002;99:4237-4239.
- [124] Thijssen HH, Ritzen B. Acenocoumarol pharmacokinetics in relation to cytochrome P450 2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:61-68.
- [125] Visser LE, van Vliet M, van Schaik RH, et al. The risk of overanticoagulation in patients with cytochrome P450 CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. *Pharmacogenetics* 2004;14:27-33.
- [126] Spreafico M, Lodigiani C, van Leeuwen Y, et al. Effects of CYP2C9 and VKORC1 on INR variations and dose requirements during initial phase of anticoagulant therapy. *Pharmacogenomics* 2008;9:1237-1250.
- [127] Rettie AE, Farin FM, Beri NG, Srinouanprachanh SL, Rieder MJ, Thijssen HH. A case study of acenocoumarol sensitivity and genotype-phenotype discordancy explained by combinations of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:617-620.
- [128] Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:101-110.
- [129] Kupfer A, Preisig R. Pharmacogenetics of mephenytoin: a new drug hydroxylation polymorphism in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26:753-759.
- [130] Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:349-355.
- [131] Sim SC, Risinger C, Dahl ML, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:103-113.
- [132] Ferguson RJ, De Morais SM, Benhamou S, et al. A new genetic defect in human CYP2C19: mutation of the initiation codon is responsible for poor metabolism of S-mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:356-361.
- [133] Thijssen HH, Verkooijen IW, Frank HL. The possession of the CYP2C9*3 allele is associated with low dose requirement of acenocoumarol. *Pharmacogenetics* 2000;10:757-760.
- [134] Wadelius M, Chen LY, Eriksson N, et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. *Hum Genet* 2007;121:23-34.

- [135] Uno T, Sugimoto K, Sugawara K, Tateishi T. The role of cytochrome P2C19 in R-warfarin pharmacokinetics and its interaction with omeprazole. *Ther Drug Monit* 2008;30:276-281.
- [136] Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007;116:496-526.
- [137] McDanell RE, Henderson LA, Russell K, McLean AE. The effect of brassica vegetable consumption on caffeine metabolism in humans. *Hum Exp Toxicol* 1992;11:167-172.
- [138] Fontana RJ, Lown KS, Paine MF, et al. Effects of a chargrilled meat diet on expression of CYP3A, CYP1A, and P-glycoprotein levels in healthy volunteers. *Gastroenterology* 1999;117:89-98.
- [139] Chida M, Yokoi T, Fukui T, Kinoshita M, Yokota J, Kamataki T. Detection of three genetic polymorphisms in the 5'-flanking region and intron 1 of human CYP1A2 in the Japanese population. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:899-902.
- [140] Todesco L, Torok M, Krahenbuhl S, Wenk M. Determination of -3858G-->A and -164C-->A genetic polymorphisms of CYP1A2 in blood and saliva by rapid allelic discrimination: large difference in the prevalence of the -3858G-->A mutation between Caucasians and Asians. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:343-346.
- [141] Gunes A, Dahl ML. Variation in CYP1A2 activity and its clinical implications: influence of environmental factors and genetic polymorphisms. *Pharmacogenomics* 2008;9:625-637.
- [142] Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 1976;455:152-162.
- [143] Germann UA. P-glycoprotein--a mediator of multidrug resistance in tumour cells. *Eur J Cancer* 1996;32A:927-944.
- [144] Ansermot N. Suivi thérapeutique de la ciclosporine: approche analytique et pharmacogénétique; 2007.
- [145] Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:13-33.
- [146] Wadelius M, Sorlin K, Wallerman O, et al. Warfarin sensitivity related to CYP2C9, CYP3A5, ABCB1 (MDR1) and other factors. *Pharmacogenomics J* 2004;4:40-48.
- [147] Oldenburg J, von Brederlow B, Fregin A, et al. Congenital deficiency of vitamin K dependent coagulation factors in two families presents as a genetic defect of the vitamin K-epoxide-reductase-complex. *Thromb Haemost* 2000;84:937-941.
- [148] Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427:537-541.
- [149] Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 2004;427:541-544.
- [150] Aquilante CL, Langaee TY, Lopez LM, et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:291-302.

- [151] Carlquist JF, Horne BD, Muhlestein JB, et al. Genotypes of the cytochrome p450 isoform, CYP2C9, and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose: a prospective study. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:191-197.
- [152] D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005;105:645-649.
- [153] Herman D, Peternel P, Stegnar M, Breskvar K, Dolzan V. A novel sequence variant in exon 7 of CYP2C9 gene (CYP2C9*24) in a patient on warfarin therapy. *Thromb Haemost* 2006;95:192-194.
- [154] Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA, et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood* 2005;106:135-140.
- [155] Markatos CN, Grouzi E, Politou M, et al. VKORC1 and CYP2C9 allelic variants influence acenocoumarol dose requirements in Greek patients. *Pharmacogenomics* 2008;9:1631-1638.
- [156] Li T, Lange LA, Li X, et al. Polymorphisms in the VKORC1 gene are strongly associated with warfarin dosage requirements in patients receiving anticoagulation. *J Med Genet* 2006;43:740-744.
- [157] Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352:2285-2293.
- [158] Geisen C, Watzka M, Sittinger K, et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005;94:773-779.
- [159] Tie JK, Nicchitta C, von Heijne G, Stafford DW. Membrane topology mapping of vitamin K epoxide reductase by in vitro translation/cotranslocation. *J Biol Chem* 2005;280:16410-16416.
- [160] Wajih N, Hutson SM, Owen J, Wallin R. Increased production of functional recombinant human clotting factor IX by baby hamster kidney cells engineered to overexpress VKORC1, the vitamin K 2,3-epoxide-reducing enzyme of the vitamin K cycle. *J Biol Chem* 2005;280:31603-31607.
- [161] Wallin R, Wajih N, Hutson SM. VKORC1: a warfarin-sensitive enzyme in vitamin K metabolism and biosynthesis of vitamin K-dependent blood coagulation factors. *Vitam Horm* 2008;78:227-246.
- [162] Montes R, Ruiz de Gaona E, Martinez-Gonzalez MA, Alberca I, Hermida J. The c.-1639G > A polymorphism of the VKORC1 gene is a major determinant of the response to acenocoumarol in anticoagulated patients. *Br J Haematol* 2006;133:183-187.
- [163] Lee SC, Ng SS, Oldenburg J, et al. Interethnic variability of warfarin maintenance requirement is explained by VKORC1 genotype in an Asian population. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:197-205.
- [164] Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008;358:999-1008.

- [165] Siguret V, Pautas E, Gouin-Thibault I. Warfarin therapy: influence of pharmacogenetic and environmental factors on the anticoagulant response to warfarin. *Vitam Horm* 2008;78:247-264.
- [166] Food and Drug Administration. New Labeling Information for Warfarin, Edition en ligne : <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/009218s105lblv2.pdf> (consulté le 16.12.08). In; 2008.
- [167] Reitsma PH, van der Heijden JF, Groot AP, Rosendaal FR, Buller HR. A C1173T dimorphism in the VKORC1 gene determines coumarin sensitivity and bleeding risk. *PLoS Med* 2005;2:e312.
- [168] Wilms EB, Touw DJ, Conemans JM, Veldkamp R, Hermans M. A new VKORC1 allelic variant - p.Trp59Arg - in a patient with partial resistance to acenocoumarol and phenprocoumon. *J Thromb Haemost* 2008.
- [169] Pelz HJ, Rost S, Hunerberg M, et al. The genetic basis of resistance to anticoagulants in rodents. *Genetics* 2005;170:1839-1847.
- [170] Rettie AE, Tai G. The pharmacogenomics of warfarin: closing in on personalized medicine. *Mol Interv* 2006;6:223-227.
- [171] Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, et al. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. *Lancet* 1998;352:1505-1509.
- [172] Fennerty A, Dolben J, Thomas P, et al. Flexible induction dose regimen for warfarin and prediction of maintenance dose. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1268-1270.
- [173] Wu AH. Use of genetic and nongenetic factors in warfarin dosing algorithms. *Pharmacogenomics* 2007;8:851-861.
- [174] Wen MS, Lee M, Chen JJ, et al. Prospective study of warfarin dosage requirements based on CYP2C9 and VKORC1 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:83-89.
- [175] Perini J, Struchiner C, Silva-Assuncao E, et al. Pharmacogenetics of Warfarin: Development of a Dosing Algorithm for Brazilian Patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008.
- [176] Gage BF, Eby C, Johnson JA, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:326-331.
- [177] Becquemont L. Evidence for a pharmacogenetic adapted dose of oral anticoagulant in routine medical practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:953-960.
- [178] Hillman MA, Wilke RA, Yale SH, et al. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarin dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data. *Clin Med Res* 2005;3:137-145.
- [179] Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007;116:2563-2570.
- [180] Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:460-470.
- [181] Poller L, Wright D, Rowlands M. Prospective comparative study of computer programs used for management of warfarin. *J Clin Pathol* 1993;46:299-303.

- [182] Pasterkamp E, Kruithof CJ, Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vanderschoot JP. A model-based algorithm for the monitoring of long-term anticoagulation therapy. *J Thromb Haemost* 2005;3:915-921.
- [183] Chatellier G, Colombet I, Degoulet P. An overview of the effect of computer-assisted management of anticoagulant therapy on the quality of anticoagulation. *Int J Med Inform* 1998;49:311-320.
- [184] Wurster M, Doran T. Anticoagulation management: a new approach. *Dis Manag* 2006;9:201-209.
- [185] Poller L, Keown M, Ibrahim S, et al. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs. medical staff dosage. *J Thromb Haemost* 2008;6:935-943.
- [186] Cosmi B, Palareti G, Carpanedo M, et al. Assessment of patient capability to self-adjust oral anticoagulant dose: a multicenter study on home use of portable prothrombin time monitor (COAGUCHECK). *Haematologica* 2000;85:826-831.
- [187] Ansell JE. Patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation: is it too late? *Isr Med Assoc J* 2002;4:1035-1036.
- [188] Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:404-411.
- [189] Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. *Health Technol Assess* 2007;11:iii-iv, ix-66.
- [190] Ansell J, Jacobson A, Levy J, Voller H, Hasenkam JM. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *Int J Cardiol* 2005;99:37-45.
- [191] Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, Iliceto S. Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:73-77.
- [192] Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis* 2007;23:83-91.
- [193] Dager WE, Branch JM, King JH, et al. Optimization of inpatient warfarin therapy: impact of daily consultation by a pharmacist-managed anticoagulation service. *Ann Pharmacother* 2000;34:567-572.
- [194] Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest* 2005;127:1515-1522.
- [195] Donovan JL, Drake JA, Whittaker P, Tran MT. Pharmacy-managed anticoagulation: assessment of in-hospital efficacy and evaluation of financial impact and community acceptance. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:23-30.
- [196] (Accessed at

- [197] Gurwitz JH, Field TS, Radford MJ, et al. The safety of warfarin therapy in the nursing home setting. *Am J Med* 2007;120:539-544.
- [198] Brigden ML, Kay C, Le A, Graydon C, McLeod B. Audit of the frequency and clinical response to excessive oral anticoagulation in an out-patient population. *Am J Hematol* 1998;59:22-27.
- [199] Panneerselvam S, Baglin C, Lefort W, Baglin T. Analysis of risk factors for over-anticoagulation in patients receiving long-term warfarin. *Br J Haematol* 1998;103:422-424.
- [200] Williams E, Talley R. The use of failure mode effect and criticality analysis in a medication error subcommittee. *Hosp Pharm* 1994;29:331-332, 334-336, 339.
- [201] Hudson PT, Guchelaar HJ. Risk assessment in clinical pharmacy. *Pharm World Sci* 2003;25:98-103.
- [202] <http://www.pharmacoclin.ch/library/pdf/cytp450.pdf> (consulté le 17.12.08). (Accessed at
- [203] Wienkers LC, Heath TG. Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:825-833.
- [204] Gasse C, Hollowell J, Meier CR, Haefeli WE. Drug interactions and risk of acute bleeding leading to hospitalisation or death in patients with chronic atrial fibrillation treated with warfarin. *Thromb Haemost* 2005;94:537-543.
- [205] Kucher N, Castellanos LR, Quiroz R, Koo S, Fanikos J, Goldhaber SZ. Time trends in warfarin-associated hemorrhage. *Am J Cardiol* 2004;94:403-406.
- [206] Lu Y, Won KA, Nelson BJ, Qi D, Rausch DJ, Asinger RW. Characteristics of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:947-952.
- [207] Freedman MD, Olatidoye AG. Clinically significant drug interactions with the oral anticoagulants. *Drug Saf* 1994;10:381-394.
- [208] Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994;121:676-683.
- [209] Wittkowsky AK. Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. *Semin Vasc Med* 2003;3:221-230.
- [210] Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153:1665-1670.
- [211] Baxter K, Stockley IH, Sweetman SC. *Stockley's Drug Interactions*. 8 ed; 2008.
- [212] Visser LE, van Schaik RH, van Vliet M, et al. Allelic variants of cytochrome P450 2C9 modify the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coumarin anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:479-485.
- [213] Sutfin T, Balmer K, Bostrom H, Eriksson S, Høglund P, Paulsen O. Stereoselective interaction of omeprazole with warfarin in healthy men. *Ther Drug Monit* 1989;11:176-184.
- [214] Lidell C, Svedberg LE, Lindell P, Bandh S, Job B, Wallentin L. Clopidogrel and warfarin: absence of interaction in patients receiving long-term anticoagulant therapy for non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2003;89:842-846.

- [215] Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007;177:347-351.
- [216] Grau E, Perella M, Pastor E. Simvastatin-oral anticoagulant interaction. *Lancet* 1996;347:405-406.
- [217] Lin JC, Ito MK, Stolley SN, Morreale AP, Marcus DB. The effect of converting from pravastatin to simvastatin on the pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999;39:86-90.
- [218] Wang E, Casciano CN, Clement RP, Johnson WW. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) characterized as direct inhibitors of P-glycoprotein. *Pharm Res* 2001;18:800-806.
- [219] Holtzman CW, Wiggins BS, Spinler SA. Role of P-glycoprotein in statin drug interactions. *Pharmacotherapy* 2006;26:1601-1607.
- [220] Benfield P, Ward A. Fluvoxamine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1986;32:313-334.
- [221] Borrás-Blasco J, Marco-Garbayo JL, Bosca-Sanleon B, Navarro-Ruiz A. Probable interaction between citalopram and acenocoumarol. *Ann Pharmacother* 2002;36:345.
- [222] McCloskey DJ, Postolache TT, Vittone BJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: measurement of effect on platelet function. *Transl Res* 2008;151:168-172.
- [223] Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L, Norgard B, Sorensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003;163:59-64.
- [224] Dalton SO, Sorensen HT, Johansen C. SSRIs and upper gastrointestinal bleeding: what is known and how should it influence prescribing? *CNS Drugs* 2006;20:143-151.
- [225] de Abajo FJ, Montero D, Rodriguez LA, Madurga M. Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:304-310.
- [226] Movig KL, Janssen MW, de Waal Malefijt J, Kabel PJ, Leufkens HG, Egberts AC. Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch Intern Med* 2003;163:2354-2358.
- [227] Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RM, Leufkens HG, Egberts AC. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med* 2004;164:2367-2370.
- [228] Lim V, Pande I. Leflunomide can potentiate the anticoagulant effect of warfarin. *BMJ* 2002;325:1333.
- [229] Visser LE, Penning-van Bees FJ, Kasbergen AA, et al. Overanticoagulation associated with combined use of antibacterial drugs and acenocoumarol or phenprocoumon anticoagulants. *Thromb Haemost* 2002;88:705-710.
- [230] Penning-van Beest FJ, Koerselman J, Herings RM. Risk of major bleeding during concomitant use of antibiotic drugs and coumarin anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2008;6:284-290.
- [231] Israel DS, Stotka J, Rock W, et al. Effect of ciprofloxacin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Clin Infect Dis* 1996;22:251-256.

- [232] Jolson HM, Tanner LA, Green L, Grasela TH, Jr. Adverse reaction reporting of interaction between warfarin and fluoroquinolones. *Arch Intern Med* 1991;151:1003-1004.
- [233] Bianco TM, Bussey HI, Farnett LE, Linn WD, Roush MK, Wong YW. Potential warfarin-ciprofloxacin interaction in patients receiving long-term anticoagulation. *Pharmacotherapy* 1992;12:435-439.
- [234] Rindone JP, Kelley CL, Jones WN, Garewal HS. Hypoprothrombinemic effect of warfarin not influenced by ciprofloxacin. *Clin Pharm* 1991;10:136-138.
- [235] McCall KL, Scott JC, Anderson HG. Retrospective evaluation of a possible interaction between warfarin and levofloxacin. *Pharmacotherapy* 2005;25:67-73.
- [236] Saito H, Fukasawa Y, Otsubo Y, Yamada K, Sezaki H, Yamashita S. Carrier-mediated transport of macrolide antimicrobial agents across Caco-2 cell monolayers. *Pharm Res* 2000;17:761-765.
- [237] Hochman R, Clark J, Rolla A, Thomas S, Kaldany A, D'Elia JA. Bleeding in patients with infections. Are antibiotics helping or hurting? *Arch Intern Med* 1982;142:1440-1442.
- [238] Lipsky JJ. Antibiotic-associated hypoprothrombinaemia. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:281-300.
- [239] Black JA. Diarrhoea, vitamin K, and warfarin. *Lancet* 1994;344:1373.
- [240] Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1633-1652.
- [241] Shevchuk YM, Conly JM. Antibiotic-associated hypoprothrombinemia: a review of prospective studies, 1966-1988. *Rev Infect Dis* 1990;12:1109-1126.
- [242] O'Reilly RA. The stereoselective interaction of warfarin and metronidazole in man. *N Engl J Med* 1976;295:354-357.
- [243] Ruud E, Holmstrom H, Bergan S, Wesenberg F. Oral anticoagulation with warfarin is significantly influenced by steroids and CYP2C9 polymorphisms in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:710-713.
- [244] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, et al. Potentiation of vitamin K antagonists by high-dose intravenous methylprednisolone. *Ann Intern Med* 2000;132:631-635.
- [245] Yates CR, Chang C, Kearbey JD, et al. Structural determinants of P-glycoprotein-mediated transport of glucocorticoids. *Pharm Res* 2003;20:1794-1803.
- [246] Guthrie SK, Stoysich AM, Bader G, Hilleman DE. Hypothesized interaction between valproic acid and warfarin. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:138-139.
- [247] Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin and rifabutin drug interactions. *Am J Med Sci* 2008;335:126-136.
- [248] Cropp JS, Bussey HI. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. *Pharmacotherapy* 1997;17:917-928.
- [249] Equilibre de Hardy-Weinberg. <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/Hardy.html> (consulté le 20.12.08)

- [250] Jerdi MC, Daali Y, Oestreicher MK, Cherkaoui S, Dayer P. A simplified analytical method for a phenotyping cocktail of major CYP450 biotransformation routes. *J Pharm Biomed Anal* 2004;35:1203-1212.
- [251] Daali Y, Cherkaoui S, Doffey-Lazeyras F, Dayer P, Desmeules JA. Development and validation of a chemical hydrolysis method for dextromethorphan and dextrophan determination in urine samples: application to the assessment of CYP2D6 activity in fibromyalgia patients. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008;861:56-63.
- [252] Kollroser M, Schober C. Determination of coumarin-type anticoagulants in human plasma by HPLC-electrospray ionization tandem mass spectrometry with an ion trap detector. *Clin Chem* 2002;48:84-91.
- [253] Jose L, Binila C, Chandy SJ, Mathews JE, Mathews KP. Acenocoumarol and phenytoin toxicity in the presence of CYP2C9 mutation. *J Assoc Physicians India* 2008;56:250-252.
- [254] Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance. *Qual Saf Health Care* 2002;11:340-344.
- [255] Hayes BD, Donovan JL, Smith BS, Hartman CA. Pharmacist-conducted medication reconciliation in an emergency department. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1720-1723.
- [256] Lau HS, Florax C, Porsius AJ, De Boer A. The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:597-603.
- [257] Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med* 2005;165:424-429.
- [258] Wasserfallen J, Livio F, Buclin T, Tillet L, Yersin B, Biollaz J. Rate, type, and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. *Eur J Intern Med* 2001;12:442-447.
- [259] Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329:15-19.

Annexes

Annexe 1	DCI et fréquence des médicaments ayant interagit avec l'acénocoumarol dans les consultations de pharmacologie clinique
Annexe 2	DCI et fréquence des médicaments ayant été impliqués dans une interaction pharmacodynamique avec l'acénocoumarol dans les consultations de pharmacologie clinique
Annexe 3	DCI et fréquence des médicaments ayant provoqué une élévation de l'INR chez des patients sous acénocoumarol dans les consultations de pharmacologie clinique
Annexe 4	DCI et fréquence des médicaments ayant provoqué une diminution de l'INR chez des patients sous acénocoumarol dans les consultations de pharmacologie clinique
Annexe 5	DCI et fréquence des médicaments ayant provoqué une fluctuation de l'INR chez des patients sous acénocoumarol dans les consultations de pharmacologie clinique
Annexe 6	DCI et fréquence des médicaments ayant été associés à une hémorragie chez des patients sous acénocoumarol dans les consultations de pharmacologie clinique
Annexe 7	DCI et fréquence des interactions pharmacocinétiques potentielles modérées identifiées lors de l'analyse des données 2006-2007
Annexe 8	DCI et fréquence des interactions relevées lors de l'analyse des EDS contenant au moins un INR ≥ 6
Annexe 9	DCI et fréquence des interactions pharmacocinétiques potentielles avec l'acénocoumarol pour les INR ≥ 6
Annexe 10	DCI et fréquence des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques potentielles avec l'acénocoumarol pour les INR ≥ 6
Annexe 11	DCI et fréquence des interactions potentielles avec l'acénocoumarol dont le mécanisme n'est pas clairement explicité pour les INR ≥ 6
Annexe 12	Liste des DCI et de leur fréquence relevés durant l'étude d'observation
Annexe 13	Liste des DCI et de leur fréquence ayant interagit avec l'acénocoumarol durant l'étude d'observation
Annexe 14	Classification des interactions identifiées chez les patients dont l'INR était ≥ 4
Annexe 15	Algorithme de prédiction des doses d'acénocoumarol pour les 4 premiers jours de traitement avec dose initiale de 2 mg
Annexe 16	Algorithme de prédiction des doses d'acénocoumarol pour les 4 premiers jours de traitement avec dose initiale de 3 mg
Annexe 17	Pondération des interactions
Annexe 18	Exemple de rapport de génotypage

[Annexe 1]: DCI (n=112) et fréquence (n=253) des médicaments ayant interagit avec l'acénocoumarol dans les consultations de pharmacologie clinique

DCI	Fréquence	DCI	Fréquence	DCI	Fréquence
amiodarone	17	terbinafine	1	cefuroxim	1
paracetamol	12	tamoxifene	1	cefepodoxim	1
esomeprazole	12	sulfasalasine	1	cefepim	1
acide acetylsalicylique	11	sucralfate	1	carbimazole	1
rifampicine	9	spironolactone	1	calcitonine	1
acide valproïque	8	saquinavir	1	buspirone	1
carbamazepine	7	ranitidine	1	bumetanide	1
fluconazole	6	quinidine	1	bicalutamide	1
clopidogrel	6	primidone	1	bezafibrate	1
co-trimoxazole	6	prednisone	1	azathioprine	1
simvastatine	5	pravastatine	1	atazanavir	1
phenytoine	5	pentoxifylline	1	antibiotherapie	1
omeprazole	5	paroxetine	1	amlodipine	1
celecoxib	5	ornidazole	1	alendronate	1
ritonavir	4	orlistat	1	AINS	1
amoxicilline+a. clavulanique	4	olanzapine	1	acitretine	1
				acide	
torasemide	3	naproxene	1	mefenamique	1
sertraline	3	nadroparine	1	5-FU	1
proguanil	3	N-acetylcysteine	1	vitamine K	1
glimeperide	3	moxifloxacin	1	venlafaxine	1
ginkgo	3	moclobemide	1	ubidecarinone	1
efavirenz	3	millepertuis	1	trazodone	1
clarithromycine	3	miconazole	1	tramadol	1
voriconazole	2	mesalazine	1	thalidomide	1
tizanidine	2	lopinavir	1	diltiazem	1
rofecoxib	2	levofloxacin	1	diclofenac	1
quetiapine	2	lansoprazole	1	dexamethasone	1
phenobarbital	2	itraconazole	1	colchicine	1
nutrition enterale	2	isoniazide	1	clonazepam	1
metronidazole	2	irbesartan	1	chlorpropamide	1
losartan	2	indometacine	1		
levothyroxine	2	ibuprofene	1		
imipenem/cilastatine	2	hydroxychloroquine	1		
fluvoxamine	2	heparine	1		
fenofibrate	2	glibenclamide	1		
clomipramine	2	furosemide	1		
citalopram	2	etodolac	1		
ciprofloxacine	2	escitalopram	1		
ciclosporine	2	ergotamine	1		
ceftriaxone	2	enoxaparine	1		
bosentan	2	donepezil	1		
allopurinol	2	disulfiram	1		

[Annexe 2]: DCI (n=32) et fréquence (n=52) des médicaments ayant été impliqués dans une interaction pharmacodynamique avec l'acénocoumarol dans les consultations de pharmacologie clinique

DCI	Fréquence
acide acetylsalicylique	11
amoxicilline+acide clavulanique	4
ginkgo	3
ceftriaxone	2
imipenem/cilastatine	2
levothyroxine	2
nutrition enterale	2
5-fluorouracil	1
acide mefenamique	1
bezafibrate	1
calcitonine	1
cefepim	1
cefpodoxim	1
cefuroxim	1
dexamethasone	1
diclofenac	1
disulfiram	1
enoxaparine	1
etodolac	1
heparine	1
levofloxacin	1
mesalazine	1
moxifloxacin	1
N-acetylcysteine	1
nadroparine	1
naproxene	1
orlistat	1
pentoxifylline	1
sucralfate	1
tramadol	1
ubidecarinone	1
venlafaxine	1
vitamine K	1

[Annexe 3]: DCI (n=58) et fréquence des médicaments (n=91) ayant provoqué une élévation de l'INR chez des patients sous acénocoumarol dans les consultations de pharmacologie clinique

D.C.I	Fréquence	D.C.I	Fréquence
amiodarone	9	omeprazole	1
paracetamol	6	orlistat	1
acide acetylsalicylique	5	ornidazole	1
clopidogrel	5	paroxetine	1
esomeprazole	4	phenytoine	1
simvastatine	4	quetiapine	1
celecoxib	3	ranitidine	1
amoxicilline+acide clavulanique	2	rifampicine	1
ceftriaxone	2	rofecoxib	1
fluconazole	2	sertraline	1
voriconazole	2	sucralfate	1
acide valproïque	1	thalidomide	1
allopurinol	1	trazodone	1
amlodipine	1	ubidecarinone	1
bezafibrate	1	vancomycine	1
calcitonine	1	fluorouracile	1
carbimazole	1	glimeperide	1
cefuroxim	1	ibuprofene	1
chlorpropamide	1	imipenem/cilastatine	1
ciclosporine	1	irbesartan	1
clarithromycine	1	isoniazide	1
clomipramine	1	lansoprazole	1
clonazepam	1	metronidazole	1
diltiazem	1	miconazole	1
disulfiram	1	moclobemide	1
donepezil	1	moxifloxacine	1
enoxaparine	1	nadroparine	1
escitalopram	1	etodolac	1
ginkgo	1	fluvoxamine	1

[Annexe 4]: DCI (n=22) et fréquence (n=27) des médicaments ayant provoqué une diminution de l'INR chez des patients sous acénocoumarol dans les consultations de pharmacologie clinique

DCI	Fréquence
carbamazepine	4
rifampicine	2
phenytoïne	2
triméthoprime-SMZ	1
torasémide	1
spironolactone	1
simvastatine	1
quinidine	1
primidone	1
oméprazole	1
N-acétylcystéine	1
millepertuis	1
mesalazine	1
glibenclamide	1
furosemide	1
fluvoxamine	1
fenofibrate	1
esomeprazole	1
clopidogrel	1
clomipramine	1
citalopram	1
acide valproïque	1

[Annexe 5]: D.C.I (n=18) et fréquence (n=21) des médicaments ayant provoqué une fluctuation de l'INR chez des patients sous acénocoumarol dans les consultations de pharmacologie clinique

DCI	Fréquence
fluconazole	3
amiodarone	2
acide acetylsalicylique	1
azathioprine	1
bumetanide	1
cefepim	1
cefodoxim	1
ciclosporine	1
ciprofloxacine	1
esomeprazole	1
imipenem/cilastatine	1
olanzapine	1
omeprazole	1
paracetamol	1
prednisone	1
rifampicine	1
venlafaxine	1
vitamine K	1

[Annexe 6]: DCI (n=20) et fréquence des médicaments (n=27) ayant été associés à une hémorragie chez des patients sous acénocoumarol dans les consultations de pharmacologie clinique

DCI	Fréquence
amiodarone	4
acide acetylsalicylique	4
clopidogrel	2
simvastatine	1
rifampicine	1
ranitidine	1
paracetamol	1
orlistat	1
omeprazole	1
nadroparine	1
moxifloxacine	1
moclobemide	1
isoniazide	1
fluvoxamine	1
escitalopram	1
enoxaparine	1
diclofenac	1
celecoxib	1
calcitonine	1
allopurinol	1

[Annexe 7]: DCI et fréquence des interactions pharmacocinétiques potentielles modérées et mineures identifiées lors de l'analyse des données 2006-2007

Interactions modérées	
Inducteurs modérés du CYP2C9	
DCI	Fréquence
rifampicine	113
Inhibiteurs modérés du CYP2C9	
DCI	Fréquence
losartan	554
éconazole	494
irbésartan	481
co-trimoxazole	453
hydrochlorothiazide + irbésartan	194
hydrochlorothiazide + losartan	111
fluoxétine	106
lopinavir + ritonavir	47
capécitabine	34
léflunomide	30
fluvoxamine	20
pyriméthamine	27
efavirenz	15
ritonavir	12
atazanavir	11
sorafenib	8
isoniazide + rifampicine + pyrazinamide	1
sulthiame	1
Interactions pharmacocinétiques mineures	
Inhibiteurs modérés du CYP2C19, ou du CYP1A2, ou du CYP3A4	
amlodipine	1725
ciprofloxacine	1042
norfloxacine	489
oxcarbazépine	33
aprépitant	31
moclobémide	15
rifabutine	11
modafinil	10
entacapone	8
itraconazole	6
ciprofloxacine+hydrocortisone	6
disulfiram	5
millepertuis	4
quinine	1
Inducteurs modérés du CYP2C19, ou du CYP1A2, ou du CYP3A4	
névirapine	1
Total	6'099

[Annexe 8]: DCI et fréquence des interactions relevées lors de l'analyse des EDS contenant au moins un INR ≥ 6

DCI	Fréquence
esomeprazole	71
paracetamol	63
amiodarone	53
prednisone	34
acide acetylsalicylique	29
amoxicilline + a.	
clavulanique	27
ceftriaxone	23
pravastatine	20
clopidogrel	19
levothyroxine	17
amlodipine	15
ciprofloxacine	13
tramadol	13
clarithromycine	12
econazole	11
metronidazole	11
simvastatine	11
allopurinol	9
imipénem + cilastatine	9
acide valproïque	8
fluconazole	8
citalopram	7
co-trimoxazole	7
levofloxacine	7
pipéracilline + tazobactam	7
quetiapine	7
irbesartan	6
clindamycine	5
sertraline	5
atorvastatine	4
cefepim	4
cefuroxim	4
escitalopram	4
moxifloxacine	4
paroxétine	4
vancomycine	4
amoxicilline	3

DCI	Fréquence
norfloxacine	3
alpha-tocophérol	2
azathioprine	2
carbimazole	2
colchicine	2
dexaméthasone	2
fluoxétine	2
ibuprofène	2
leflunomide	2
losartan	2
phénytoïne	2
acétylsalicylate de lysine	1
bosentan	1
carbamazépine	1
darbépoétine alfa	1
entacapone	1
erlotinib chlorhydrate	1
fenofibrate	1
flucloxacilline	1
fluvastatine	1
imatinib	1
isoniazide	1
itraconazole	1
ketoconazole	1
ketorolac	1
méthotrexate	1
méthylprednisolone	1
miconazole	1
mometasone	1
omeprazole	1
pantoprazole	1
pentoxifilline	1
propafenone	1
propylthiouracile	1
rifampicine	1
sucralfate	1
voriconazole	1
Total	607

[Annexe 9]: DCI et fréquence des interactions pharmacocinétiques potentielles avec l'acénocoumarol pour les INR ≥ 6

DCI	Fréquence
esomeprazole	71
amiodarone	53
amlodipine	15
ciprofloxacine	13
econazole	11
metronidazole	11
acide valproïque	8
fluconazole	8
quetiapine	7
co-trimoxazole	7
irbesartan	6
norfloxacine	3
phenytoine	2
fluoxetine	2
losartan	2
leflunomide	2
fluvastatine	1
bosentan	1
entacapone	1
ketoconazole	1
isoniazide	1
miconazole	1
rifampicine	1
carbamazepine	1
imatinib	1
itraconazole	1
omeprazole	1
pantoprazole	1
voriconazole	1
Total	234

[Annexe 10]: DCI et fréquence des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques potentielles avec l'acénocoumarol pour les INR \geq 6

Interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques	
clopidogrel	19
citalopram	7
ibuprofene	2
escitalopram	4
paroxétine	4
sertraline	5
Total	41

Interactions pharmacodynamiques	
acide acétylsalicylique	29
pentoxifilline	1
sucralfate	1
carbimazole	2
acétylsalicylate de lysine	1
fénofibrate	1
kétorolac	1
propylthiouracile	1
Total	37

[Annexe 11]: DCI et fréquence des interactions potentielles avec l'acénocoumarol dont le mécanisme n'est pas clairement explicité pour les INR ≥ 6

DCI	Fréquence
paracétamol	63
prednisone	34
ceftriaxone	23
amoxicilline + a. clavulanique	27
pravastatine	20
lévothyroxine	17
tramadol	13
clarithromycine	12
simvastatine	11
allopurinol	9
imipénem + cilastatine	9
lévofloxacine	7
pipéracilline + tazobactam	7
clindamycine	5
atorvastatine	4
cefépim	4
cefuroxim	4
moxifloxacine	4
vancomycine	4
amoxicilline	3
alpha-tocophérol	2
azathioprine	2
colchicine	2
dexaméthasone	2
darbépoétine alfa	1
erlotinib chlorhydrate	1
flucloxacilline	1
méthotrexate	1
méthylprednisolone	1
mometasone	1
propafenone	1
Total	295

[Annexe 12] : Liste des DCI (n=158) et de leur fréquence (n=734) relevés durant l'étude d'observation

N°	DCI	Fréquence	N°	DCI	Fréquence
1	enoxaparine	54	41	spironolactone	5
2	paracetamol	47	42	atenolol	4
3	esomeprazole	31	43	cetirizine	4
4	torasemide	27	44	fluvastatine	4
5	acide acetylsalicylique	25	45	furosemide	4
6	metoprolol	24	46	imipenem+cilastatine	4
7	potassium	19	47	metformine	4
8	fondaparinux	18	48	nitroglycerine	4
9	tramadol	17	49	perindopril	4
10	diltiazem	15	50	picosulfate de Na	4
11	enalapril	15	51	tiotropium	4
12	vitamines B	13	52	bisacodyl	3
13	elixir frangulae	12	53	butamirate	3
14	lisinopril	12	54	cefepim	3
15	clopidogrel	11	55	ceftriaxone	3
16	insuline	11	56	ciprofloxacine	3
17	lorazepam	11	57	clemastine	3
18	ipratropium+salbutamol	10	58	domperidone	3
19	oxazepam	10	59	ibuprofen	3
20	atorvastatine	9	60	irbesartan	3
21	morphine	9	61	lactitol	3
22	pravastatine	9	62	metoclopramide	3
23	zolpidem	9	63	mirtazapine	3
24	amlodipine	8	64	molsidomine	3
25	heparine	8	65	polyethyleneglycol	3
26	prednisone	8	66	scopolamine	3
27	acide folique	7	67	trinitroglycerine	3
28	calcium+vitD3	7	68	valsartan	3
29	vitamine K1	7	69	vitamines complexe	3
30	amiodarone	6	70	alendronate	2
31	amoxicillin+ac clavu	6	71	allopurinol	2
32	bromazepam	6	72	bicarbonate de Na	2
33	buprenorphine	6	73	bisoprolol	2
34	cefuroxim	6	74	fer	2
35	digoxine	6	75	filgrastim inj.	2
36	levothyroxine	6	76	fluconazole	2
37	magnesium	6	77	haloperidol	2
38	simvastatine	6	78	hydrochlorothia+irbesart	2
39	fluticasone+salmeterol	5	79	hydrochlorothiazide	2
40	macrogol	5	80	mometasone	2

[Annexe 12] : Liste des DCI (n=158) et de leur fréquence (n=734) relevés durant l'étude d'observation (suite)

N°	DCI	Fréquence	N°	DCI	Fréquence
81	N-acetylcysteine	2	120	ginkgo	1
82	nicotine	2	121	glimepiride	1
83	nifedipine	2	122	heroine	1
84	nystatine	2	123	hydrocodone	1
85	pregabaline	2	124	hydroxyzine	1
86	propranolol	2	125	ipratropium	1
87	saccharomyces	2	126	isosorbide dinitrate	1
88	sertraline	2	127	isosorbide mononitrate	1
89	acemetacine	1	128	latanoprost	1
90	acetate de calcium	1	129	leflunomide	1
91	acetazolamide	1	130	levofloxacin	1
92	acide ursodeoxycholique	1	131	losartan+hydrochloro	1
93	acyclovir	1	132	methadone	1
94	alprazolam	1	133	metronidazole	1
95	amisulpride	1	134	mianserine	1
96	anastrozole	1	135	montekulast	1
97	benzylpenicilline	1	136	mycophenolate mofetil	1
98	bourdaine	1	137	nebivolol	1
99	calcitriol	1	138	nicorandil	1
100	calcium	1	139	norfloxacin	1
101	candesartan	1	140	ondansetron	1
102	carvedilol	1	141	pancreatine	1
103	chlortalidone	1	142	paroxetine	1
104	chondroïtine	1	143	phenytoine	1
105	ciclosporine	1	144	piperacilline+tazobactam	1
106	citalopram	1	145	pizotifene	1
107	clarithromycine	1	146	plantain	1
108	clomethiazole	1	147	psyllium	1
109	clonazepam	1	148	résine cationique ions Na	1
110	clozapine	1	149	simethicone	1
111	codéine	1	150	tacrolimus	1
112	co-trimoxazole	1	151	tamsulosine	1
113	duloxetine	1	152	teicoplanine	1
114	escitalopram	1	153	tolperisone	1
115	exemestane	1	154	tolterodine	1
116	flurazepam	1	155	venlafaxine	1
117	folinate de calcium	1	156	vitamine C	1
118	gabapentine	1	157	voriconazole	1
119	gentamycine	1	158	zopiclone	1

[Annexe 13] : Liste des DCI (n=28) et de leur fréquence (n=78) ayant interagit avec l'acénocoumarol durant l'étude d'observation

DCI	Fréquence
paracétamol	13
esoméprazole	10
acide acétylsalicylique	7
prednisone	5
tramadol	5
céfuroxim	3
clopidogrel	3
amiodarone	2
amlodipine	2
amoxicilline+acide clavulanique	2
atorvastatine	2
ceftriaxone	2
ciprofloxacine	2
ibuprofen	2
levothyroxine	2
nifédipine	2
pravastatine	2
simvastatine	2
acémétacine	1
allopurinol	1
céfépim	1
duloxetine	1
escitalopram	1
ginkgo	1
imipenem+cilastatine	1
lévofloxacine	1
norfloxacine	1
sertraline	1

[Annexe 14] : Classification des interactions identifiées (n=78) chez les patients dont l'INR était ≥ 4

Interactions pharmacodynamiques	
acide acétylsalicylique	7
ginkgo	1
acémétacine	1
Total	9

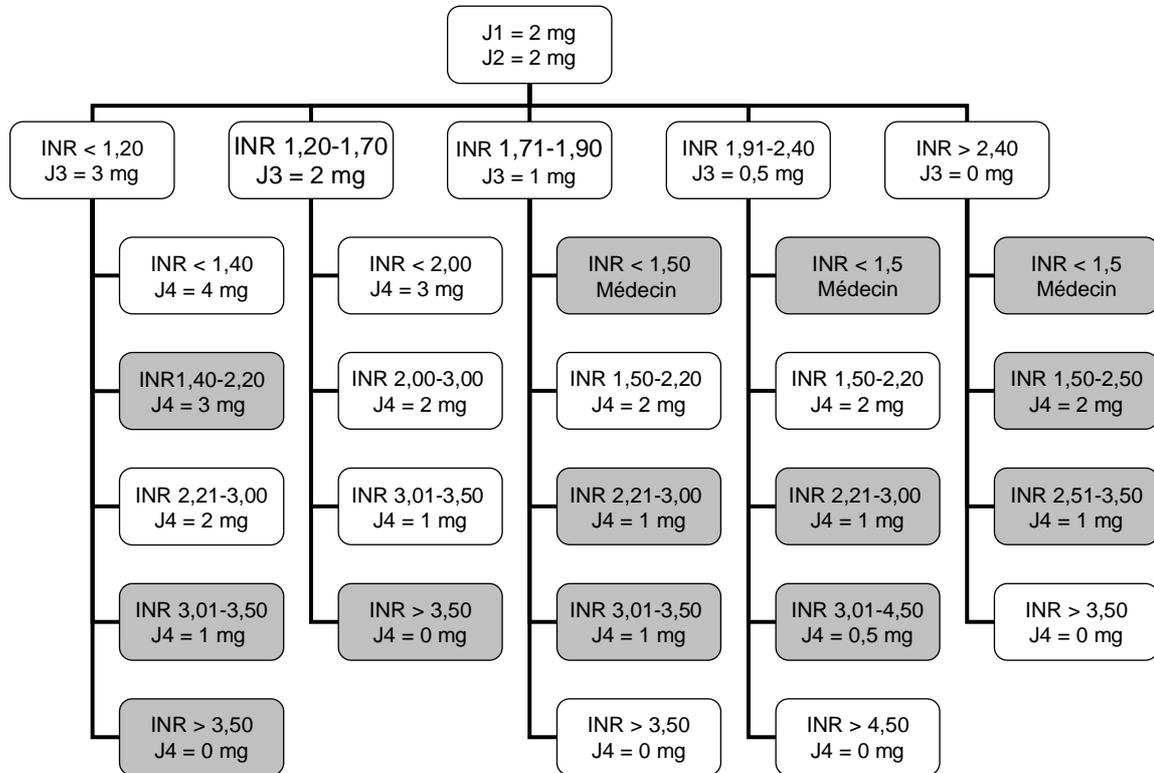
Interactions pharmacocinétiques	
esomeprazole	10
amiodarone	2
amlodipine	2
nifédipine	2
ciprofloxacine	2
norfloxacine	1
Total	19

Interactions pharmacocinétique et pharmacodynamiques	
clopidogrel	3
ibuprofen	2
escitalopram	1
sertraline	1
Total	7

Interactions dont le mécanisme n'est pas explicité	
paracétamol	13
tramadol	5
atorvastatine	2
pravastatine	2
simvastatine	2
lévothyroxine	2
allopurinol	1
duloxétine	1
ceftriaxone	2
lévofloxacine	1
prednisone	5
céfuroxim	3
amoxicilline+acide clavulanique	2
imipénem+cilastatine	1
céfépim	1
Total	43

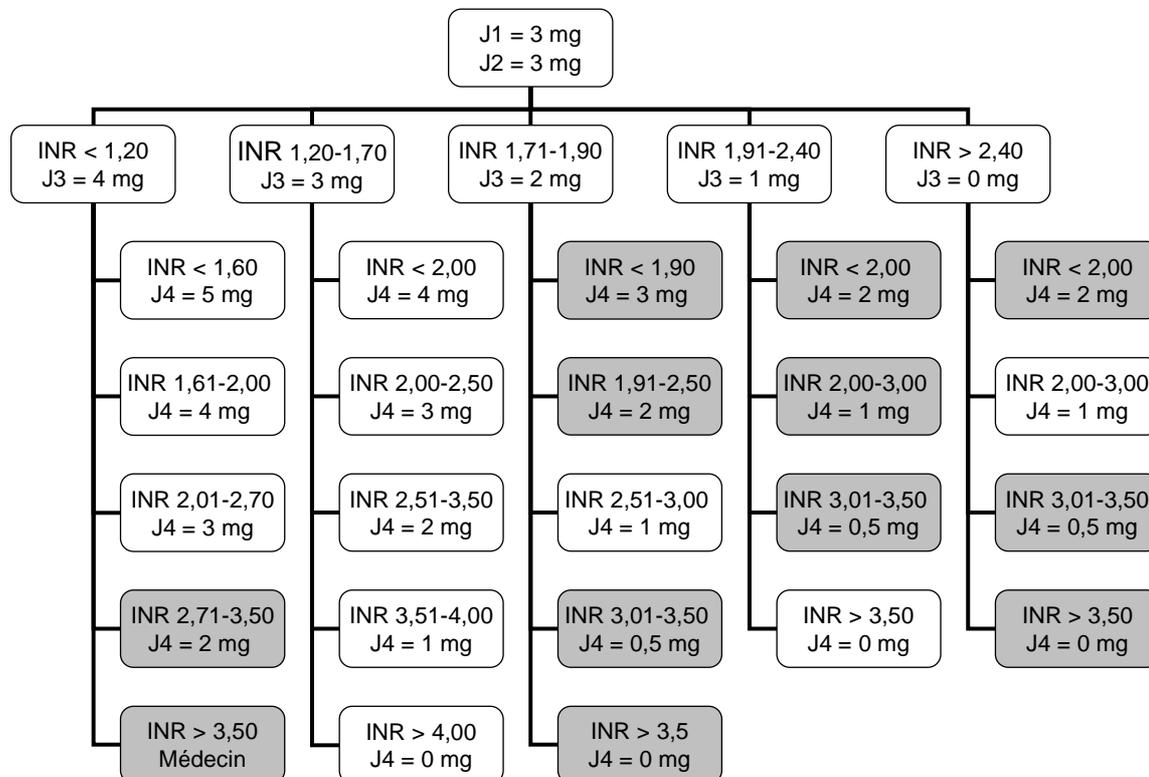
[Annexe 15] : algorithme de prédiction des doses d'acénocoumarol pour les 4 premiers jours de traitement avec dose initiale de 2 mg

Age \geq 65 ans ou Quick de départ \leq 85% ou poids \leq 50 kg



[Annexe 16] : algorithme de prédiction des doses d'acénocoumarol pour les 4 premiers jours de traitement avec dose initiale de 3 mg

Age < 65 ans et Quick de départ > 85% et poids > 50 kg



[Annexe 17] : pondération des interactions

	DCI	Score total
1	amiodarone	640
2	acide acetylsalicylique	600
3	esomeprazole	400
4	clopidogrel	240
5	paracetamol	80
6	fluvastatine	80
7	celecoxib	80
8	fluvoxamine	64
9	leflunomide	64
10	ciprofloxacine	60
11	escitalopram	40
12	diclofénac	40
13	omeprazole	40
14	metronidazole	30
15	clarithromycine	24
16	simvastatine	24
17	econazole	24
18	prednisone	20
19	fluconazole	20
20	acide valproïque	20
21	ibuprofene	20
22	acetylsalicylate de lysine	20
23	imatinib	20
24	miconazole	20
25	pantoprazole	20
26	voriconazole	20
27	etodolac	20
28	ketorolac	20
29	irbésartan	16
30	pravastatine	16
31	ceftriaxone	16
32	losartan	16
33	co-trimoxazole	16
34	fluoxetine	16
35	disulfiram	16
36	quetiapine	16
37	allopurinol	12

38	imipénem + cilastatine	12
39	citalopram	10
40	sucralfate	10
41	sertraline	10
42	norfloxacin	10
43	paroxétine	10
44	bezafibrate	10
45	carbimazole	10
46	fenofibrate	10
47	ginkgo	10
48	lansoprazole	10
49	ornidazole	10
50	acide mefenamique	10
51	indometacine	10
52	naproxene	10
53	moxifloxacin	8
54	isoniazide	8
55	orlistat	8
56	efavirenz	8
57	moclobemide	8
58	ranitidine	8
59	ritonavir	8
60	tamoxifene	8
61	atazanavir	8
62	cefepim	6
63	venlafaxine	5
64	amoxicilline+ac. clavulanique	5
65	atorvastatine	4
66	diltiazem	4
67	itraconazole	4
68	ketoconazole	4
69	ciclosporine	4
70	clomipramine	4
71	amlodipine	3
72	tramadol	3
73	levothyroxine	3
74	glibenclamide	3
75	terbinafine	3
76	torasemide	3
77	levofloxacin	2
78	méthylprednisolone	2

79	colchicine	2
80	entacapone	2
81	erlotinib chlorhydrate	2
82	glimeperide	2
83	lopinavir	2
84	trazodone	2
85	alpha-tocophérol	2
86	amoxicilline	2
87	azathioprine	2
88	calcitonine	2
89	cefuroxim	2
90	chlorpropamide	2
91	clindamycine	2
92	darbépoétine alfa	2
93	flucloxacilline	2
94	fluorouracile	2
95	hydrocortisone	2
96	méthotrexate	2
97	mometasone	2
98	pentoxifilline	2
99	pipéracilline + tazobactam	2
100	propafenone	2
101	propylthiouracile	2
102	vancomycine	2
103	clonazepam	2
104	donepezil	2
105	proguanil	2
106	saquinavir	2
107	thalidomide	2
108	tizanidine	2
109	ubidecarinone	2
110	quinidine	2
111	spironolactone	2
112	hydroxychloroquine	2
113	bicalutamide	1
114	mémantine	1
115	bumetanide	1
116	bupirone	1
117	cefpodoxim	1
118	ergotamine	1
119	N-acetylcysteine	1

120	sulfasalazine	1
121	acitretine	1
122	alendronate	1
123	furosemide	1
124	mesalazine	1
125	olanzapine	1
126	millepertuis	-4
127	phenobarbital	-10
128	bosentan	-10
129	primidone	-20
130	rifampicine	-40
131	phenytoine	-50
132	carbamazepine	-100

[Annexe 18] : exemple de rapport de génotypage**Laboratoire de toxicogénétique
et chimie clinique moléculaire**

Bâtiment CR- aile jura niveau 5 – local 5-713
tél. +41 (22) 372 7328 - Fax. +41 (22) 372 7320
Biologiste responsable: PD Dr Michel Rossier

Demande d'analyses: **ETUDE ACENOCOUMAROL**

Patient	
N°:	001
Date naissance :	19 / 06 / 1928
Date du prélèvement :	10 / 10 / 08

Requérant :	Liliane Gschwind / J. Demuils
Tél. / bip :	0259366.....

Nous attirons l'attention des médecins demandeurs sur le fait que les examens génétiques nécessitent le **consentement éclairé** du patient. De ce fait, en formulant une demande d'analyse génétique, le médecin déclare avoir dûment informé son patient des principaux aspects propres à ce type d'examen et avoir obtenu son accord pour effectuer l'analyse mentionnée. En outre, il est indispensable de préciser le choix du patient concernant le devenir de son échantillon:

Le patient désire qu'à la fin de l'étude son échantillon soit (choisir une option):

- conservé pour d'éventuelles analyses ultérieures
 conservé, après anonymisation, à des fins de recherche médicale
 détruit

Lieu et date : Genève, le 10.10.08

Signature du requérant : L. Gschwind

Réservé au laboratoire : échantillon reçu le 19/11/08. Visa : [Signature]

CYP2C9

allèle *2 : absent (wt) hétérozygote présent à l'état homozygote
 allèle *3 : absent (wt) hétérozygote présent à l'état homozygote

Génotype CYP2C9: *1/*1.....

CYP2C19

allèle *2 : absent (wt) hétérozygote présent à l'état homozygote
 allèle *3 : absent (wt) hétérozygote présent à l'état homozygote

Génotype CYP2C19: *1/*1.....

VKORC1

c.-1639 G>A
c.1173 C>T

Génotype VKORC1: c.-1639..AA...
c.1173...TT....

ABCB1 (P-gp)

c.2677 G>T/A
c.3435 C>T

Génotype ABCB1: c.2677..G.G...
c.3435...C.C...