

Université de Montréal

# **Étude pharmacogénomique de la warfarine et de l'activité physique**

par

Étienne Rouleau-Mailloux

Département de pharmacologie, Université de Montréal  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine  
en vue de l'obtention du grade de M.Sc.  
en pharmacologie  
option pharmacogénétique

Avril 2014

© Étienne Rouleau-Mailloux, 2014

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :  
Étude pharmacogénomique de la warfarine et de l'activité physique

Présenté par :  
Étienne Rouleau-Mailloux

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Maja Krajinovic, présidente-rapporteuse  
Marie-Pierre Dubé, directrice de recherche  
Gaétan Mayer, membre du jury

## Résumé

La warfarine est un médicament anticoagulant possédant un faible index thérapeutique et une grande variabilité intra et interindividuelle dans la réponse au traitement. Les facteurs déterminants de la réponse à la warfarine ne sont pas tous connus et la présente étude vise à tester l'hypothèse que la pratique régulière d'activité physique puisse y être associée. Nous avons évalué si l'activité physique, mesurée à l'aide de 2 questionnaires différents, était associée à la dose de warfarine et au pourcentage de temps passé à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique ciblé (*time in therapeutic range* : TTR).

L'étude a été menée chez les 1064 participants de la Cohorte warfarine de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) et chez 618 utilisateurs de warfarine issus de la Biobanque de l'ICM.

Nous avons trouvé que, dans les deux cohortes, les patients actifs nécessitaient une dose hebdomadaire moyenne plus élevée que les patients inactifs. L'association perdurait lorsque le modèle statistique était ajusté pour différentes variables connues pour influencer la réponse à la warfarine, telles que le génotype aux gènes *CYP2C9* et *VKORC1*, l'âge, la taille, le poids, et l'INR ciblé. L'INR ciblé est décidé par le médecin et il correspond généralement à 2,0 – 3,0 ou 2,5 – 3,5. Les patients de la Cohorte warfarine avaient aussi plus de chances d'avoir un TTR inférieur à 60%, donc d'être moins stables.

La pratique régulière d'activité physique est donc un facteur déterminant de la dose thérapeutique de warfarine et la pratique d'activité physique intensive est associée à un TTR plus faible.

**Mots-clés** : Warfarine, Activité physique, Médecine personnalisée, Interaction médicamenteuse, Pharmacogénomique

## Abstract

Warfarin is an oral anticoagulant agent with a narrow therapeutic index. Dosing of warfarin is highly variable among patients and it may also vary in time for the same patient. All factors influencing warfarin response are not known and this study aims to elucidate if regular physical activity is one important factor. We evaluated whether warfarin dosage and the time in therapeutic range (TTR) were associated with RPA. RPA was measured via 2 different questionnaires.

The study was conducted by using 1,064 patients in the Quebec Warfarin Cohort (QWC) and 618 patients from the Genetic-Hospital Cohort. Both cohorts are hosted at the Montreal Heart Institute.

In both cohorts, we found that active patients required higher weekly doses of warfarin than inactive patients. The association was maintained when the model was adjusted for variables known to influence warfarin response, i.e. *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes, age, height, weight and targeted INR. The targeted INR is fixed by the physician and is usually between 2.0 and 3.0 or between 2.5 or 3.5. Active patients from the QWC were more susceptible to have a TTR inferior to 60%, i.e. to be unstable.

RPA influences warfarin response and intensive RPA is associated with a greater instability in treatment response.

**Keywords** : Warfarin, Physical Activity, Personalized Medicine, Drug Interaction, Pharmacogenomics

# Table des matières

<b>A) Liste des tableaux.....</b>	<b>v</b>
<b>B) Liste des figures .....</b>	<b>vi</b>
<b>C) Liste des abréviations et des sigles .....</b>	<b>vii</b>
<b>D) Remerciements.....</b>	<b>viii</b>
<b>1. Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 La warfarine .....</b>	<b>2</b>
1.1.1 Pharmacologie de la warfarine.....	2
1.1.2 Prescription de warfarine.....	4
1.1.3 Fibrillation auriculaire .....	4
1.1.4 Variation de la réponse à la warfarine.....	5
<b>1.2 L'activité physique .....</b>	<b>10</b>
1.2.1 Impacts de l'activité physique sur d'autres médicaments .....	10
1.2.2 L'impact de l'activité physique sur la warfarine.....	11
1.2.3 La quantification de l'activité physique.....	16
<b>1.3 Pharmacogénomique de la warfarine .....</b>	<b>21</b>
1.3.1 Définition de la pharmacogénomique .....	21
1.3.2 Contexte scientifique .....	21
1.3.3 Vitamine K époxyde réductase .....	24
1.3.3 Le Cytochrome P450 isoenzyme CYP2C9.....	26
1.3.4 Recommandations de la FDA .....	28
<b>2. But de l'étude.....</b>	<b>30</b>
<b>2.1 Objectifs .....</b>	<b>30</b>
<b>2.2 Hypothèses.....</b>	<b>30</b>
<b>3. Méthodologie .....</b>	<b>31</b>
<b>3.1 Association avec la dose (article).....</b>	<b>31</b>
<b>3.2 Reproductibilité des analyses à douze mois .....</b>	<b>31</b>
<b>3.3 Association avec la stabilité .....</b>	<b>32</b>

<b>4. Résultats - Article .....</b>	<b>35</b>
<b>4.1 Association de l'activité physique avec la dose à 3 mois .....</b>	<b>35</b>
<b>4. Résultats (suite) - Mémoire .....</b>	<b>54</b>
<b>4.2 Analyses à 12 mois .....</b>	<b>54</b>
4.2.1 Association de l'activité physique avec la dose à 12 mois .....	54
4.2.2 Évolution du niveau de d'activité physique dans le temps .....	58
<b>4.3 Association avec la stabilité de la réponse (TTR) .....</b>	<b>60</b>
<b>5. Discussion .....</b>	<b>63</b>
<b>5.1 Association de l'activité physique avec la dose .....</b>	<b>63</b>
5.1.1 Importance de l'effet .....	64
5.1.2 Le choix du mode d'évaluation de l'activité physique .....	65
5.1.3 Intérêt en milieu clinique .....	66
<b>5.2 Effet sur la stabilité .....</b>	<b>67</b>
5.2.1 Importance de la stabilité .....	69
5.2.2 Le choix du mode d'évaluation de l'activité physique .....	69
5.2.3 Intérêt en milieu clinique .....	70
<b>5.3 Limites de l'étude .....</b>	<b>71</b>
<b>6. Perspectives .....</b>	<b>73</b>
<b>7. Conclusion .....</b>	<b>75</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>76</b>
<b>Annexe I : Questionnaire <i>Stanford Brief Activity Survey (SBAS)</i> .....</b>	<b>i</b>
<b>Annexe II : Version deux du questionnaire mondial sur la pratique d'activités physiques (GPAQ) .....</b>	<b>ii</b>

## A) Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Catégorisation de l'activité physique au travail avec le SBAS.....	18
<b>Tableau IIa</b> : Catégorisation de l'activité physique dans les loisirs, avec le SBAS, pour une activité d'intensité nulle à modérée.....	18
<b>Tableau IIb</b> : Catégorisation de l'activité physique dans les loisirs, avec le SBAS, pour une activité d'intensité élevée.....	19
<b>Tableau III</b> : Dernière catégorisation de l'activité physique en cinq niveaux d'intensité avec le SBAS.....	19
<b>Tableau IV</b> : Liste des mutations les plus fréquemment rencontrées dans le gène <i>VKORC1</i> .....	25
<b>Tableau V</b> : Liste des mutations les plus fréquemment rencontrées dans le gène <i>CYP2C9</i> .....	27
<b>Tableau VI</b> : Doses quotidiennes moyennes de warfarine ajustées en fonction des génotypes aux gènes <i>CYP2C9</i> et <i>VKORC1</i> .....	29
<b>Tableau VII</b> : Distribution des participants admissibles à l'analyse à 12 mois selon le niveau SBAS.....	54
<b>Tableau VIII</b> : Résultats des régressions linéaires univariées pour le logarithme naturel de la dose à douze mois en fonction de l'activité physique (SBAS) à 12 mois.....	55
<b>Tableau IX</b> : Résultats détaillés du modèle linéaire généralisé pour le logarithme naturel de la dose au douzième mois.....	56
<b>Tableau X</b> : Résumé des équations de régression linéaire pour le logarithme naturel de la dose de warfarine après douze mois de suivi.....	57
<b>Tableau XI</b> : Variation entre le niveau SBAS au final et le niveau SBAS au recrutement.....	59
<b>Tableau XII</b> : Résultats de l'association avec le TTR inférieur à 60% en fonction de l'activité physique en modèle univarié par régression logistique.....	60
<b>Tableau XIII</b> : Résultats de l'association du TTR inférieur à 60% en fonction de l'activité physique ajustée pour les covariables sélectionnées et analysées par régression mixte multivariée.....	62

## **B) Liste des figures**

<b>Figure 1</b> : Schématisation des mécanismes d'action de la warfarine .....	3
<b>Figure 2</b> : Facteurs qui influencent la réponse à la warfarine .....	6
<b>Figure 3</b> : Extrait de la dernière mise à jour des recommandations de la FDA quant à l'utilisation du génotypage pour la prescription de warfarine.....	28
<b>Figure 4</b> : Comparaison de la répartition des participants de la Cohorte warfarine selon les cinq niveaux d'activité physique du SBAS.....	58

## C) Liste des abréviations et des sigles

CYP : Cytochrome P450

FA : Fibrillation auriculaire

FAM : Fréquence d'allèle mineur

GPAQ : *Global Physical Activity Survey*

IMC : Indice de masse corporelle

INR : *International Normalized Ratio*

NACO : Nouveaux anticoagulants

RIN : Ratio International Normalisé

SBAS : *Stanford Brief Activity Survey*

SNP : *Single Nucleotide Polymorphism*

TTR : *Time in Therapeutic Range*

VKOR : Vitamine K époxyde réductase

VKORC1 : Sous-unité C1 de la vitamine K époxyde réductase

## D) Remerciements

J'aimerais remercier bien chaleureusement ma directrice de maîtrise, docteure Marie-Pierre Dubé, qui m'aura permis de vivre l'expérience des études supérieures au sein de sa formidable équipe. Merci pour ses idées, ses conseils, son encadrement et sa confiance en moi. Elle m'a fait découvrir un sujet de recherche pour lequel j'ai développé une réelle passion.

Merci à tous ceux que j'ai côtoyé pendant la durée de mon projet. Merci à Yassamin Feroz Zada et Amina Barhdadi pour avoir répondu à mes questions statistiques existentielles, à Sylvie Provost, Stéphanie Dumas, Payman Shahabi pour leur aide à tous les niveaux, aux étudiants qui sont venus faire un stage très apprécié, à commencer par Jason Hu avec qui j'ai fouillé les sombres archives de l'hôpital, mais en incluant aussi Nawal Bouchama et Emmanuel Piffo. Merci à tous ceux qui ont permis de faire rouler la cohorte dans son quotidien, dont Monique Mase, Christiane Savard, Maryse Tremblay et Luc Harvey que j'ai côtoyés. Merci Maryse, pour les découvertes musicales du vendredi! Merci à tous les autres qui ont contribué au projet, dont Ian Mongrain et son équipe PGx pour le travail sur la génétique, ainsi que Mélina Marin-Leblanc et Jacqueline Nguyen pour les sentiers défrichés. Et merci à tous ceux qui ont été là dans le quotidien et qui ont rendu chaque journée plus agréable. Je pense à Rosa Zetler, Cristina Leblanc, Louis-Philippe Lemieux-Perreault, Marc-André Legault, Géraldine Asselin, Nabil Zaïd, Benedicte Perreault, Simon Girard, Madonna Bachoura, Maida Khayyat,

J'aimerais remercier sincèrement docteure Maja Krajinovic et Dr Gaétan Mayer, qui ont accepté de juger le résultat de mon travail

Je me dois aussi de remercier très chaudement tous ceux qui m'ont entouré, ceux qui m'ont encouragé et qui m'ont motivé à continuer. Je pense particulièrement à ma famille, Denis, Michèle, Simon et Camille et à mon amoureuse, Gaëlle.

Merci finalement aux 1064 participants de la cohorte!

# 1. Introduction

La warfarine est l'anticoagulant le plus fréquemment utilisé au monde. La molécule, isolée originalement par Karl Link en 1940, a été utilisée à partir de 1948 comme raticide, à cause de son fort pouvoir anticoagulant. C'est en 1954 que la warfarine a fait ses débuts en tant que médicament chez les humains. [1] L'utilisation thérapeutique de ce médicament est sujette à un suivi très rigoureux, car son index thérapeutique est très étroit et la variabilité intra-individuelle dans la réponse au traitement est grande. Les patients traités avec de la warfarine sont suivis dans des cliniques d'anticoagulothérapie de façon régulière, afin d'assurer un suivi de la réponse au traitement à l'intérieur de l'index thérapeutique ciblé. De nombreux facteurs peuvent influencer cette réponse et les conséquences des fluctuations intra-individuelles peuvent être très graves. Un patient qui répond trop fortement au traitement a un sang qui est trop anticoagulé et il est à risque de saignements majeurs. À l'inverse, un patient que ne répond pas suffisamment au traitement n'est pas protégé contre la formation de caillots sanguins et il est à risque d'évènements thromboemboliques. [2] Tout particulièrement en début de thérapie, la dose de warfarine doit être contrôlée de façon rapprochée par des suivis en clinique, jusqu'à ce que la réponse thérapeutique se soit stabilisée et que la dose d'un patient se situe de façon reproductible dans la zone d'anticoagulation ciblée. Le monitoring en clinique doit se poursuivre après l'atteinte de la dose personnalisée, mais généralement à une fréquence moindre qu'avant la stabilisation. [3] Certains facteurs sont reconnus comme étant prédicteurs de la dose thérapeutique de warfarine, dont le génotype aux gènes *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP4F2*, [4-6] l'âge, le sexe, la taille, le poids, la comédication, l'INR ciblé, l'ethnicité, les maladies hépatiques et le tabagisme. [1, 7-10] Il a été observé en 1998 que la pratique régulière d'activité physique pourrait aussi modifier la réponse au traitement. [11] Entre cette observation et l'initiation du présent projet issu de l'étude de la Cohorte warfarine à l'Institut de cardiologie de Montréal en 2009, aucune autre étude ne s'était penchée sur le sujet. L'objectif des travaux présentés dans ce mémoire s'inscrit à l'intérieur des analyses réalisées dans la Cohorte warfarine, une étude observationnelle prospective et multicentrique de nouveaux utilisateurs de warfarine. Toutefois, depuis le début de nos travaux, un article portant sur le même sujet a été publié. Les auteurs y ont démontré que la pratique régulière d'activité physique était effectivement corrélée avec la dose de warfarine et que cette pratique

était également associée à une diminution des risques d'hémorragies. [12] Nous discuterons des différences entre cette récente étude et la nôtre à la section 6 du présent mémoire.

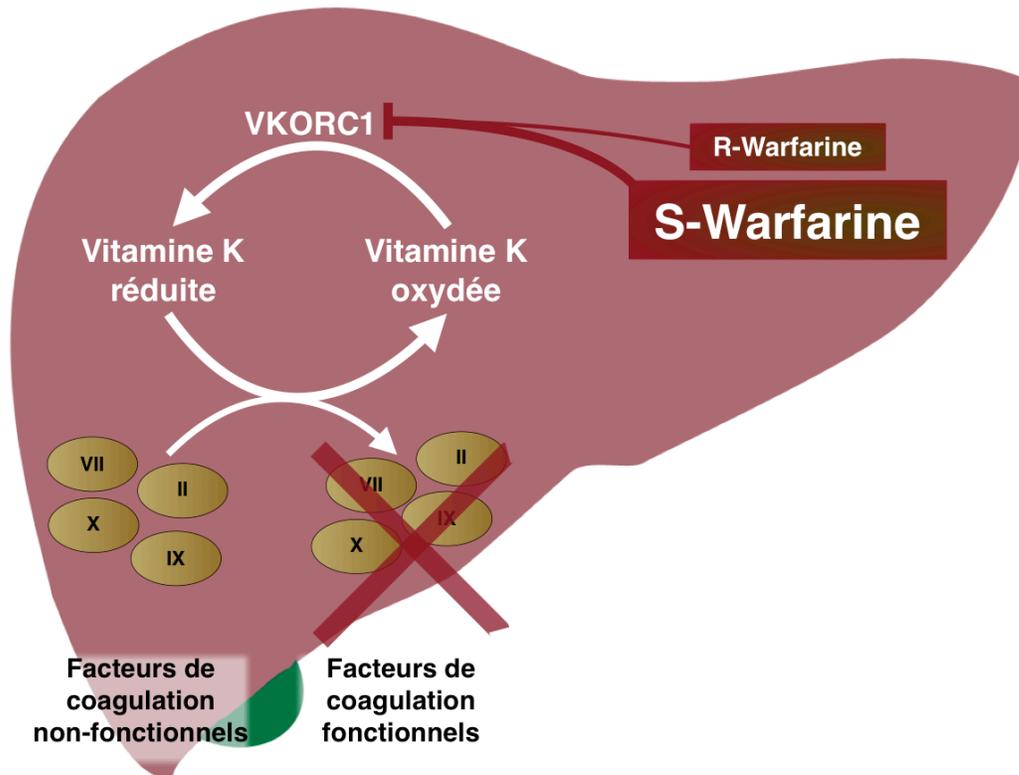
## 1.1 La warfarine

La warfarine sodique est un anticoagulant qui inhibe l'enzyme hépatique vitamine K époxyde réductase (VKOR). [1, 7] Il est prescrit depuis 1954 et il est encore très couramment utilisé en clinique, bien que des nouveaux anticoagulants soient arrivés sur le marché dans les dernières années. [13] La formule originale de la warfarine a été commercialisée sous le nom de Coumadin (Bristol-Myers Squibb). La molécule est un mélange racémique des énantiomères R et S et tous les deux sont actifs, bien que l'énantiomère S possède une activité anticoagulante deux à cinq fois plus grande que celle de l'énantiomère R. [7]

### 1.1.1 Pharmacologie de la warfarine

La warfarine fait partie des anticoagulants dits coumariniques. Cette famille, en plus de la warfarine, comprend aussi l'acénocoumarol (Sintrom, ©Novartis Pharma), qui est plus commun en Europe qu'en Amérique. Ces médicaments se lient à la sous-unité C1 de l'enzyme vitamine K époxyde réductase encodée par le gène *VKORC1*. [14] L'enzyme vitamine K époxyde réductase (VKOR) est constitutivement présente de le foie, afin d'assurer le recyclage de la vitamine K. C'est grâce à ce recyclage très efficace que l'apport quotidien recommandé en vitamine K dans notre alimentation est très faible, de l'ordre de 90 µg par jour chez l'adulte. [15] La vitamine K, lorsqu'elle est sous forme réduite, joue un rôle clef dans l'activation de divers facteurs de coagulation fonctionnels. [16] La vitamine K s'oxyde lorsqu'elle active les facteurs de coagulation et c'est l'enzyme VKOR qui permet la réduction de la vitamine K oxydée, afin qu'elle soit utilisée à nouveau. L'inhibition de l'enzyme VKOR à long terme a pour effet de diminuer les réserves de vitamine K réduite et cela empêche l'activation des facteurs de coagulation impliquant la vitamine K. [1] Ces facteurs de coagulation sont les facteurs II, VII, IV et X, ainsi que les protéines C et S. [7] Il est commun de simplifier la chaîne de réaction, en désignant les anticoagulants coumariniques comme étant des inhibiteurs de la vitamine K. Les principaux mécanismes d'action de la warfarine sont résumés dans la **figure 1**. En comparaison, les NACO agissent plus en aval de la cascade

de coagulation, en inhibant soit la prothrombine (dabigatran) ou le facteur de coagulation Xa (apixaban et rivaroxaban). [17-19] L'effet anticoagulant de la warfarine est visible 24 h après l'administration d'une première dose et l'effet maximal survient après 72 à 96 heures. La durée d'action d'une seule dose est de 2 à 5 jours. [7]



**Figure 1 :** Schématisation des mécanismes d'action de la warfarine. La warfarine, présente sous la forme des énantiomères R et S, inhibe l'enzyme hépatique VKOR, en se liant à la sous-unité C1. Cela inhibe la réduction de la vitamine K, qui est nécessaire à la synthèse de facteurs de coagulation fonctionnels.

## **1.1.2 Prescription de warfarine**

Les nombreuses indications à la prescription de warfarine visent la prévention et le traitement de la thrombose veineuse profonde, de l'embolie pulmonaire, de la fibrillation auriculaire (FA). Il est aussi utilisé en tant que traitement d'appoint dans la prophylaxie de l'embolie systémique à la suite d'un infarctus du myocarde, y compris les accidents vasculaires cérébraux et les récives d'infarctus. Les patients ayant subi un remplacement de valve cardiaque ou faisant de l'insuffisance cardiaque sont aussi sujets à se faire prescrire un anticoagulant tel que la warfarine. En 2006, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMETS) évaluait à 45 000 le nombre de patients québécois traités à long terme avec de la warfarine, dans le régime d'assurance public. [20]

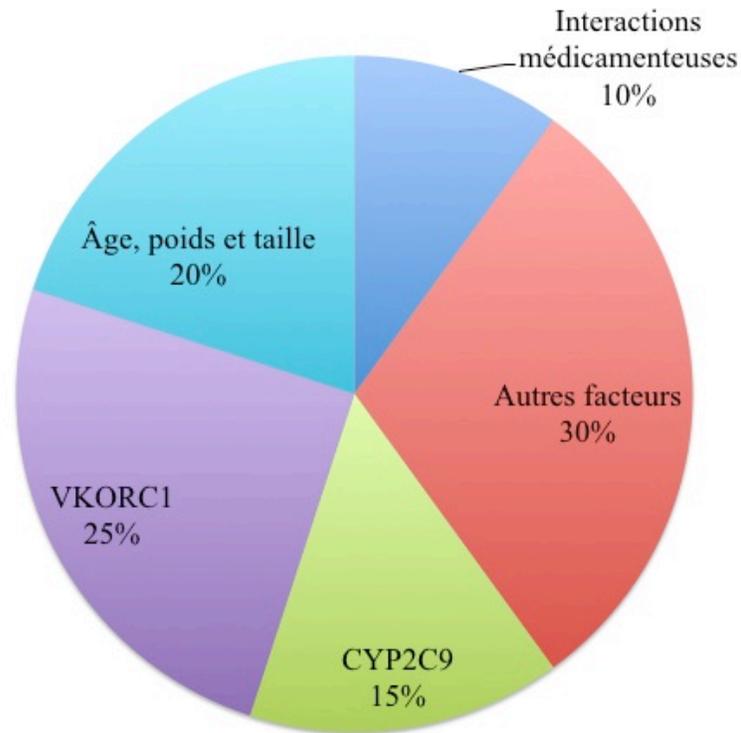
## **1.1.3 Fibrillation auriculaire**

La FA est l'arythmie la plus fréquente et elle touche environ 1% de la population. [21] Il s'agit d'une indication très fréquente pour l'initiation d'un traitement à long terme avec un anticoagulant tel que la warfarine. Elle représente l'indication la plus fréquente à l'intérieur de la Cohorte warfarine de l'Institut de cardiologie de Montréal, soit environ 75% des participants.

Les anticoagulants sont prescrits dans la fibrillation auriculaire afin de prévenir la formation de caillots, une complication fréquente. Toutefois, tous les patients souffrant de FA ne doivent pas nécessairement prendre un anticoagulant, car il existe plusieurs manières différentes de la traiter et plusieurs types de FA. Différents facteurs, tel que l'âge, le sexe, la cause de la FA, les comorbidités et les risques de saignement sont évalués par le clinicien afin de décider si le patient devra suivre ou non une anticoagulothérapie. [21] Un clinicien peut choisir de traiter l'arythmie en rétablissant le rythme sinusal ou en contrôlant la fréquence cardiaque et la durée de l'anticoagulothérapie varie en fonction de la voie de traitement choisie. Aucune donnée sur la prévalence de la FA au Canada n'est recueillie, mais la Fondation des Maladies du Cœur estime qu'environ 350 000 canadiens et canadiennes vivent avec la FA et que ce nombre va s'accroître, puisque la population canadienne est vieillissante et que la maladie est associée avec le vieillissement. [22] Pour les années à venir, la prescription d'anticoagulants sera donc toujours aussi importante.

### 1.1.4 Variation de la réponse à la warfarine

Il existe une très grande variabilité dans la réponse à la warfarine, autant interindividuelle qu'intraindividuelle. Les facteurs qui font varier la réponse sont très nombreux (voir **figure 2**). La dose de stabilisation peut varier entre 0,5 et 20 mg par jour. [23] Les comprimés de warfarine sont d'ailleurs vendus en neuf concentrations différentes, allant de 1 à 10 mg. [24] La prescription de warfarine est souvent faite sous la forme d'une séquence. Un patient peut par exemple prendre un comprimé complet au jour 1, et le lendemain prendre un demi comprimé. Il n'est pas rare non plus que des patients aient une séquence qui s'étende sur cinq ou sept jours. C'est la raison pour laquelle il est important, dans les études portant sur la warfarine, de prendre en considération la teneur en milligrammes du comprimé ainsi que la séquence prescrite, afin d'obtenir une dose hebdomadaire. Parmi les variables qui peuvent expliquer cette variation dans la réponse à la warfarine, il a été démontré que certaines variations génétiques sont responsables conjointement d'environ 40% de la variabilité de la dose nécessaire à l'atteinte de la cible thérapeutique. Les interactions médicamenteuses expliquent quant à elles entre 5 et 10% de la variabilité de la dose et des données cliniques telles que l'âge, le poids et la taille expliquent ensemble 10 à 20%. Les autres facteurs, encore méconnus, comptent pour 30 à 40% de la variabilité. [25] Des algorithmes ont été développés en clinique, afin de personnaliser la dose de warfarine dès le début du traitement. Ces algorithmes tiennent compte des informations qui sont disponibles pour chaque individu et ils prédisent la dose la plus adaptée pour chaque personne. Une évaluation récente de quatre algorithmes importants avait démontré qu'ils parviennent à une précision de prédiction de 40 à 44%. [26] Un des algorithmes étudiés a été développé par Gage & al. en 2008 et il est accessible gratuitement en ligne au [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org). Cet algorithme permet aux cliniciens d'entrer les variables dont ils disposent sur un patient, via une interface très simple et ainsi d'ajuster dès l'initiation du traitement la dose de warfarine afin de limiter les surdosages. [9] Cet algorithme prend en considération de très nombreux facteurs, tel que l'âge, le sexe, l'ethnicité, le poids, la taille, les habitudes liées à la cigarette, les maladies hépatique, la cible thérapeutique, la comédication et des informations génétiques. Il existe de nombreux algorithmes, mais celui-ci est un des plus reconnus.



**Figure 2 :** Facteurs qui influencent la réponse à la warfarine. (Adaptée de Jonas DE & *al.*, 2009)

#### 1.1.4.1 La mesure de la réponse à la warfarine (INR)

La réponse à la warfarine est mesurée à l'aide du Ratio International Normalisé (RIN), plus communément appelé INR, de l'anglais *International Normalized Ratio*. Ce ratio oppose la vitesse de coagulation (temps de prothrombine, ou PT) d'un patient anticoagulé à un PT témoin et il est corrigé pour le réactif utilisé. [27, 28] Cet INR doit correspondre à une valeur située dans la cible thérapeutique demandée par le médecin. Les cibles les plus fréquentes sont de 2,0 à 3,0 pour les patients ayant de la FA et de 2,5 à 3,5 pour les patients ayant subi un remplacement de valve cardiaque. La valeur normale pour un individu qui n'est pas anticoagulé se situe entre 0,8 et 1,2. En d'autres termes, un patient ayant un INR de 2,0 coagule deux fois moins rapidement qu'un patient qui n'est pas anticoagulé.

#### 1.1.4.2 La génétique

Il a été démontré que la génétique pouvait influencer grandement la réponse à la warfarine. À eux seuls, deux gènes, soit *CYP2C9* et *VKORC1*, expliquent environ 30 à 40% de la variabilité de la dose. La *Food and Drug Administration* (FDA), soit l'organisme américain en charge d'émettre les recommandations en lien avec les médicaments vendus en sol américain, a affirmé que le génotypage de ces deux gènes pour les patients commençant un traitement à la warfarine pourrait aider à offrir un traitement plus sécuritaire. [16] Il s'agit d'une recommandation et non d'une obligation, car la pertinence d'inclure ces informations dans la prise de décision clinique est encore chaudement disputée dans la communauté scientifique. [29, 30] D'autres gènes sont porteurs de mutations communes qui peuvent influencer la dose de warfarine. C'est le cas entre autres des gènes *CYP4F2*, *CYP3A4*, *CYP2C18* et *CYP2C19*, [31, 32] mais leur contribution n'est pour l'instant pas encore reconnue dans le milieu clinique, car elle affecte principalement l'énantiomère R ou des métabolites moins actifs. L'importance des informations génétiques pour *CYP2C9* et *VKORC1* est discutée en détails dans la section 1.3.

#### 1.1.4.3 Les données cliniques

Il est important de considérer différentes caractéristiques physiques au moment d'initier un traitement à la warfarine. [33-35] L'âge, le sexe, la taille et le poids sont des facteurs qui influencent la dose nécessaire de warfarine. Ces caractéristiques cliniques vont influencer grandement les différents paramètres pharmacocinétiques. De manière générale, les facteurs qui vont faire diminuer la dose de stabilisation sont un âge plus avancé, une personne de sexe féminin, un IMC plus petit. [12] Il a été démontré que les personnes plus âgées étaient plus sensibles à la warfarine et que la dose de stabilisation était donc inversement liée à l'âge. Dans une étude publiée en 1999, il était rapporté que les patients âgés de 50 ans avaient une dose quotidienne moyenne de 6,3 mg, alors que les patients de 70 ans avaient une dose moyenne de 3,6 mg. [36] Pour le sexe, il est généralement entendu que les femmes ont besoin de doses plus faibles de warfarine. [37] Cependant, l'ampleur de la différence entre la dose chez les femmes et les hommes varie selon les études et elle n'est pas toujours significative. La masse corporelle influence la warfarine, en affectant sa distribution dans l'organisme. Tous

les algorithmes n'utilisent cependant pas la même méthode d'évaluation de la masse corporelle. L'algorithme de Gage & al. utilise la surface corporelle en mètres carrés, qui est calculée à partir de la taille et de la masse d'une personne. [9] L'algorithme de Sconces utilise uniquement la taille en centimètres. [35] L'algorithme du *International Warfarin Pharmacogenetics Consortium* (IWPC) utilise à la fois la taille en centimètres et le poids en kilogrammes. [34] L'algorithme de Waldius n'inclut pas cette information puisque l'information n'était pas disponible dans la cohorte. Les auteurs considèrent que l'incorporation du sexe dans l'algorithme permet de remplacer cette information. [38] L'indice de masse corporelle (IMC) est aussi utilisé dans certaines études. [39]

#### **1.1.4.4 Les habitudes de vie**

En plus de ces données cliniques qui ne peuvent pas être contrôlées, différents aspects du mode de vie peuvent faire changer la dose de stabilisation. Le fait de fumer, de manger davantage de légumes verts (riches en vitamine K), de consommer de la caféine ou de l'alcool et même de boire du lait de soja ont été associés avec une modification de la réponse. [40-44] Le tabagisme est reconnu pour induire certaines enzymes hépatiques et il pourrait ainsi y avoir une désensibilisation à la warfarine chez les fumeurs, mais les études sur le sujet sont rares. Des principaux algorithmes, seul celui de Gage inclut cette information. [16] Dans plusieurs cas, le fait d'être fumeur ne s'avérait pas significatif statistiquement. [4, 12] L'alimentation joue probablement un rôle beaucoup plus significatif que le tabagisme, mais elle est fréquemment exclue des algorithmes, car elle est beaucoup plus difficile à quantifier et il est difficile de la standardiser. L'apport de nouvelle vitamine K dans l'organisme dépend presque entièrement de l'alimentation. Il est commun d'entendre parler de l'apport en vitamine K des bactéries du microbiote intestinal, mais celui-ci serait en réalité très négligeable. Comme la warfarine est un inhibiteur de la vitamine K, une hausse de l'apport de vitamine K dans l'organisme via l'alimentation va diminuer l'effet de la warfarine et faire chuter l'INR. [45] L'alimentation est une variable importante pour une étude clinique contrôlée, mais pas pour le milieu clinique, lors de l'initiation d'une anticoagulothérapie. Cela dit, les patients reçoivent des indications très claires sur l'importance de maintenir une alimentation régulière en aliments riches en vitamine K, car l'inverse peut faire fluctuer leur réponse, même s'ils sont considérés comme stabilisés. L'alcool a lui aussi le potentiel d'influencer la réponse à la

warfarine, en agissant lui-même comme produit anticoagulant (synergisme) de manière aiguë et en agissant sur les enzymes hépatiques de manière chronique. [44] La consommation d'alcool n'est cependant pas une variable fréquemment intégrée aux algorithmes de prédiction de dose.

#### **1.1.4.5 Comorbidité et comédication**

Les comorbidités et la comédication sont aussi des facteurs qui influencent grandement la réponse à la warfarine. L'insuffisance cardiaque, et l'insuffisance rénale chronique tendent à diminuer la dose de stabilisation de la warfarine. [12] De plus, certaines conditions peuvent aussi augmenter les risques pour le patient d'avoir des effets secondaires, tels que l'hypertension, les maladies infectieuses (à cause des antibiotiques), une intervention chirurgicale et des maladies affectant le réseau des petits vaisseaux sanguins ou la microcirculation (polycytémie vraie, vasculite et microangiopathie diabétique). [7]

Concernant la comédication, des bases de données telles que Micromedex évaluent à plusieurs centaines le nombre de médicaments qui peuvent avoir une interaction avec la warfarine, soit en interagissant avec les facteurs pharmacocinétique, soit en ajoutant à l'effet anticoagulant. Cependant, dans la réalité, toutes les combinaisons de médicaments n'ont pas été testées et plusieurs de ces interactions ne sont que théoriques, voire même non significatives. Certaines interactions sont au contraire très importantes et très bien documentées. En tant qu'inhibiteur enzymatique puissant du cytochrome P450 2C9, l'amiodarone est reconnu pour son interaction dangereuse avec la warfarine, en augmentant son effet. [9] Le fluconazole et l'omeprazole sont aussi deux médicaments pouvant interagir fortement avec la warfarine. [46] Les antibiotiques aussi sont reconnus pour interagir avec la warfarine, mais le mécanisme d'action n'est pas connu et l'interaction peut se faire dans les deux sens (augmenter ou diminuer la sensibilité à la warfarine) et il est donc difficile de les évaluer en tant que classe.

Le problème principal avec la warfarine et les interactions médicamenteuses est au niveau de la polypharmacie. De très nombreux médicaments ont le potentiel d'interagir avec la warfarine et une interaction entre deux médicaments peut ne pas être significative, alors qu'en

présence d'un cocktail de médicaments différents, elle le devient. Cela peut s'expliquer par le fait qu'au total, les deux énantiomères de la warfarine sont dégradés par de nombreuses enzymes hépatiques et que lorsqu'un cocktail de médicaments est assez varié pour compétitionner au niveau de plusieurs de ces enzymes, une interaction peut survenir. [46]

## **1.2 L'activité physique**

Des articles publiés dans les dernières années indiquent que l'activité physique pourrait aussi contribuer significativement à modifier la réponse au médicament. [4, 11, 41] En 1998, un article avait rapporté les résultats d'une étude consistant à hausser le niveau d'activité physique quotidienne de quatre personnes faisant usage de la warfarine. Il en ressortait que ces personnes répondaient moins bien à la même dose de médicament. [11] Depuis 1998, l'article de Y. Shibata a été maintes fois cité dans des revues de littérature portant sur l'effet de l'activité physique, mais peu d'études ont été menées pour démontrer l'association. [47-52] Cependant, une très récente publication américaine a démontré dans une cohorte de 1272 patients que l'activité physique avait un rôle important dans la détermination de la dose de warfarine, mais aussi dans la protection contre les événements hémorragiques. [12] Il n'y a cependant aucune explication théorique qui soit avancée dans l'article pour expliquer cette observation.

### **1.2.1 Impacts de l'activité physique sur d'autres médicaments**

Peu d'études ont étudié spécifiquement l'impact de la pratique régulière d'activité physique sur la prise de warfarine, mais il est connu que la pratique d'activité physique peut interagir avec divers autres médicaments. Dans les années 1980, de nombreux articles ont fait état de l'influence que l'activité physique peut avoir sur l'absorption de l'insuline. Il avait été démontré que la réponse variait selon le niveau d'activité physique peu après l'injection. [53-56] Ce même type d'interaction fut également observé avec la nitroglycérine administrée de manière transdermique [57, 58] et plus récemment avec des timbres de nicotine. [59, 60] Les exemples abondent pour l'impact de l'activité physique sur plusieurs autres médicaments, tels que les beta-bloqueurs (bisoprolol, propranolol et atenolol), la théophylline, le verapamil ainsi

que la digoxine. [48] Les chercheurs expliquent la majorité de ces interactions par les modifications que l'activité physique impose à l'organisme. Ces modifications incluent, par exemple, la hausse et la redistribution du débit sanguin, la hausse de la concentration des protéines plasmatiques, ou encore l'induction des enzymes du métabolisme. Ces modifications pourraient interférer dans le processus de la pharmacocinétique des médicaments.

## **1.2.2 L'impact de l'activité physique sur la warfarine**

Depuis qu'il a été démontré pour une première fois en 1998 que l'activité physique pourrait avoir un impact significatif sur l'utilisation de warfarine, de nombreuses hypothèses ont été émises pour expliquer cette interaction. La modification de paramètres importants de la pharmacocinétique ou pharmacodynamiques pourrait en être la cause.

### **1.2.2.1 Pharmacocinétique : l'absorption**

La pratique d'activité physique modifie de nombreux paramètres liés à l'absorption des médicaments. Par exemple, la température et l'hydratation de la peau augmentent, le transit intestinal est réduit et le rythme de la respiration est augmenté. [48] Puisque la warfarine est administrée oralement, seule une modification de la vitesse du transit intestinal pourrait modifier l'absorption. Il existe peu d'articles publiés sur le sujet, mais il a quand même été démontré que l'activité physique pouvait jouer de deux manières sur la vitesse du transit intestinal. Tout d'abord, lorsque le niveau d'activité atteint le seuil de 70% de la consommation d'oxygène maximale (aussi appelé  $VO_{2max}$ ), la vitesse du transit intestinal est significativement réduite. [61] Les répercussions sur la prise de warfarine sont cependant minimes, puisque le ralentissement n'existe que lorsque l'activité est pratiquée et la situation revient à la normale par après. Dans le cas d'un médicament pris quotidiennement, la concentration sanguine ne dépend pas fortement de la vitesse d'absorption. D'ailleurs, il est connu que la présence de nourriture dans les intestins va ralentir l'absorption de la warfarine, mais que l'ampleur de la dose absorbée est toujours la même. [7] Ensuite, une seconde étude a démontré qu'un entraînement physique d'une durée de 6 semaines suffisait à accélérer la vitesse du transit intestinal. [62] Cela pourrait avoir comme conséquence de ne pas donner

suffisamment de temps aux médicaments oraux pour être absorbés complètement. Cependant, en ce qui a trait à la warfarine, celle-ci est absorbée rapidement par l'organisme et la concentration maximale est atteinte dans les 4 heures suivant son administration. D'ailleurs, il est connu que la vitesse d'absorption de la warfarine est variable entre les individus sans que ce ne soit problématique. [7]

### **1.2.2.2 Pharmacocinétique : la distribution**

La pratique régulière ou ponctuelle d'activité physique a des répercussions importantes sur la distribution des médicaments. En phase aigüe, les changements importants sont la redistribution du débit sanguin et la perte d'eau, principalement au niveau vasculaire. [48] La modification du débit sanguin lors d'une activité a pour but de favoriser la circulation au niveau des muscles, au détriment de nombreux autres organes. Par exemple, le foie reçoit, en situation de repos, 27 % du débit et seulement 1 % lors d'une activité intense. [48] Le foie est un organe important pour expliquer la pharmacologie de la warfarine, car la cible de la warfarine, VKORC1, est une enzyme hépatique et les enzymes de dégradation de la warfarine sont aussi des enzymes hépatiques (voir section sur le métabolisme). Aucune étude ne s'est attardée à connaître l'impact d'une diminution du débit sanguin hépatique sur la capacité de la warfarine à bien lier la cible. Nous pouvons supposer que l'effet, s'il existe, serait temporaire, car la redistribution du débit sanguin redevient normale rapidement après l'arrêt de l'activité. L'effet de la pratique régulière d'activité physique sur la warfarine s'explique probablement plus par les effets à long terme.

La warfarine est un médicament qui est très fortement lié (à 99%) aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine. [7] Le volume de distribution de la warfarine est relativement faible, avec une valeur de 0,12 L/kg. La distribution des énantiomères se fait dans les mêmes proportions que celle du racémate. [7] Ces caractéristiques font en sorte que la warfarine pourrait être très sensible à une variation de son affinité pour les protéines plasmatiques ou à une variation de la concentration de ces protéines. De telles variations sont possibles de plusieurs façons. Tout d'abord, comme il a été dit précédemment, en phase aigüe, il y a une hausse de la concentration des protéines plasmatiques due à une perte nette de

liquide. Cette perte de liquide est due à la transpiration et à l'irrigation plus abondante des tissus. [48, 51] Ces modifications pourraient diminuer, de manière temporaire, la fraction libre de warfarine, celle qui est disponible pour l'activité thérapeutique (et la dégradation). Encore une fois, il est beaucoup plus intéressant de regarder les effets de la pratique régulière d'activité physique à long terme. Une des adaptations du corps à l'entraînement est la synthèse d'une plus grande quantité basale de protéines plasmatiques, dont l'albumine. [50] Étant en plus grandes quantités, il y a donc une plus grande portion absolue de la warfarine qui se retrouve inaccessible pour accomplir son activité anticoagulante. Dans le rapport de cas de Y. Shibata présenté plus tôt, le chercheur expliquait son observation avec l'augmentation de l'affinité de la warfarine pour l'albumine. Cela hausserait la fraction de warfarine liée à l'albumine, donc diminuerait la fraction libre. [11] Cette hypothèse était basée sur une publication de F.G. Larsen en 1986, qui avait démontré que l'ajout de certains acides gras libres pouvait faire diminuer la quantité de warfarine libre, malgré une quantité fixe d'albumine. [63] D'autres articles avaient déjà démontrés l'incidence que les acides gras libres peuvent avoir sur d'autres médicaments liés à l'albumine. [64] La relation entre les acides gras libres et l'affinité entre l'albumine et la warfarine a été démontrée de nouveau en 1996. [65] La pratique d'activité physique modifierait non seulement la synthèse constitutive d'albumine, mais aussi les niveaux d'acide gras libre dans le sang. [50] Il est donc tout à fait plausible que la distribution de la warfarine soit en partie responsable de l'interaction warfarine-activité physique.

### **1.2.2.3 Pharmacocinétique : le métabolisme**

La warfarine est inactivée principalement par des enzymes hépatiques du cytochrome P450, particulièrement par les enzymes CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 et 3A4. [7] L'enzyme CYP2C9 est réputée pour avoir l'activité la plus importante, principalement pour la transformation de l'énantiomère S en 7-hydroxywarfarine, une forme totalement inactive. En moindre importance, la warfarine est aussi métabolisée en alcools de warfarine par les réductases et ces produits sont faiblement anticoagulants. [7] De manière générale, plus une

enzyme est présente en grandes quantités ou est davantage active, plus la dose de warfarine nécessaire à l'obtention de la réponse thérapeutique adéquate est élevée.

La pratique aigüe d'activité physique influence le métabolisme de différents médicaments à cause du changement du débit sanguin au niveau du foie. Il a été démontré avec un médicament à haut ratio d'extraction hépatique, le propranolol, que ce phénomène était important. [66, 67] Le métabolisme de la warfarine, qui possède un faible ratio d'extraction hépatique, est dépendant de l'activité enzymatique et non du débit sanguin. [68] En ce sens, une hypothèse a déjà été émise, comme quoi certaines enzymes du métabolisme sont davantage actives avec une hausse de la température corporelle due à l'exercice. [51] Il n'y a cependant aucune évidence comme quoi ceci aurait un impact important sur l'effet thérapeutique des médicaments. La phase aigüe de l'activité physique n'est donc pas intéressante pour expliquer son effet sur la warfarine.

Pratiquée régulièrement, l'activité physique peut augmenter de manière significative l'activité de certaines enzymes importantes du métabolisme. Par exemple, il a déjà été démontré que l'exercice physique pouvait induire les enzymes du système antioxydant du foie et qu'avec un médicament à faible ratio d'extraction hépatique comme l'antipyrine cela avait des répercussions sur la capacité du corps à se débarrasser du médicament. [69]. L'effet est d'autant plus visible lorsqu'une personne passe de l'état sédentaire à actif. [48] La warfarine est dégradée par les enzymes du cytochrome P450 et il a été démontré que la pratique régulière d'activité physique pourrait aussi induire ces enzymes. Cependant, cela n'a été démontré que dans des modèles animaux, principalement des souris. [70, 71] Chez l'humain, les données sont plus contradictoires. Certains articles ont conclu qu'il n'y avait pas de corrélation entre le niveau physique de participants et leur activité métabolique hépatique, [72] alors que d'autres ont démontré le contraire [73]. Une revue a d'ailleurs recensé, en 2002, tous les articles ayant démontré ou réfuté cette relation, autant chez les humains que chez les animaux. [50] Leur conclusion est que l'effet existe réellement, mais que la disparité des différents protocoles de recherche chez les humains explique la variation des résultats. Ils affirment qu'un entraînement de 3 à 5 jours par semaine, à 50-85% du  $VO_{2MAX}$ , pendant 15 à 20 semaines devrait suffire à observer les changements adaptatifs du corps humain à

l'exercice. [50] En résumé, à long terme, si l'activité physique régulière induit les enzymes du cytochrome P450, les médicaments à faible ratio d'extraction hépatique comme la warfarine seront métabolisés plus rapidement.

#### **1.2.2.4 Pharmacocinétique : l'élimination**

L'élimination des médicaments se fait principalement via la production de bile et d'urine. L'activité physique pourrait interagir en augmentant la vitesse de production de la bile et en diminuant la filtration glomérulaire. [47] L'archétype de la molécule qui est susceptible d'être influencée par une filtration glomérulaire, c'est un médicament qui est éliminé sous sa forme active dans l'urine. [47, 49] La warfarine est éliminée principalement par l'urine (92% de la dose) et en très faible quantité par la bile. Toutefois, la proportion de warfarine inchangée dans l'urine est très faible, la majorité étant déjà transformée en métabolites complètement inactifs. Cela fait donc de la warfarine un bien mauvais candidat pour observer des interactions entre l'activité physique et son élimination.

#### **1.2.2.5 Interactions pharmacodynamiques**

Les mécanismes pharmacodynamiques pouvant entraîner une interaction avec la warfarine sont le synergisme (troubles de l'hémostase, synthèse réduite des facteurs de coagulation), l'antagonisme de compétition (vitamine K) et l'altération du cycle du recyclage de la vitamine K (résistance héréditaire). [24] En d'autres mots, ce sont des interactions qui vont avoir un effet sur la coagulation et pas nécessairement sur la warfarine en tant que tel. Cependant, il n'a jamais été rapporté que l'activité physique puisse nuire au fonctionnement de la vitamine K, de la synthèse des facteurs de coagulation ou autre. Inversement, la sédentarité est connue pour être associée à différentes maladies cardiovasculaires, en favorisant entre autres la formation de caillots sanguins. [74] Les personnes sédentaires auraient alors besoin d'une dose plus forte de warfarine pour prévenir la formation de caillots, ce qui est contraire aux observations rapportées à ce jour.

### 1.2.3 La quantification de l'activité physique

Il est difficile d'analyser l'activité physique car il existe une grande variété de techniques pour mesurer la nature, l'intensité ou le niveau de chaque activité. Il peut ainsi être ardu de comparer des études qui ont utilisé des méthodes et des outils différents. Les techniques les plus précises sont aussi celles qui demandent le plus de manipulations, et elles sont donc moins susceptibles d'être facilement adoptées en clinique. En clinique, il faut une technique rapide et fiable et l'administration d'un questionnaire est un outil intéressant. Pour ces mêmes raisons, un tel outil est idéal dans le cadre d'une étude avec une grande cohorte. Il existe plusieurs questionnaires différents et nous présenterons ici deux exemples, qui ont été utilisés dans le cadre de ce projet.

#### 1.2.3.1 SBAS

Le *Stanford Brief Activity Survey* (SBAS) est un questionnaire auto-administré portant sur le mode de vie qui a été développé pour évaluer très rapidement le niveau d'activité physique d'un individu. Il offre un rapide estimé de la quantité et de l'intensité des activités physiques faites dans la dernière année. Il évalue les activités faites dans le cadre d'un emploi, ainsi que dans le cadre des loisirs. Les activités d'une personne sans emploi qui travaille régulièrement à l'aménagement de son terrain, par exemple, sont considérées comme un emploi. Le SBAS a, par le passé, été validé dans une population âgée qui correspond à la population de la Cohorte warfarine de l'Institut de cardiologie de Montréal. [75] L'analyse des résultats se fait en parallèle avec l'utilisation d'un guide, qui permet d'associer un niveau d'intensité différent pour les loisirs et pour l'emploi. Le questionnaire annoté est disponible à l'Annexe I.

Le questionnaire SBAS est normalement auto-administré et les choix de réponse sont très longs à lire. Il a donc été adapté dans le cadre de la Cohorte warfarine, afin de le rendre plus facilement utilisable pendant une entrevue téléphonique. Pour les activités au travail, le patient doit rapporter s'il est présentement employé ou non et si oui, quelle est l'intensité des tâches réalisées. L'information est ensuite transcrite en niveau A, B, C, D ou E, tel que décrit dans le **Tableau I**. Le niveau A signifie que la personne n'a pas d'emploi, le niveau B qu'elle

a un emploi statique, avec peu ou pas d'activité physique et les niveaux C, D et E à des emplois avec un niveau d'activité faible, modéré et intense, respectivement.

Pour les loisirs, le patient doit rapporter l'intensité des activités qu'il a fait, en moyenne, dans la dernière année. Pour une intensité faible, modérée ou élevée, le patient doit indiquer la fréquence et la durée. L'information est ensuite transcrite en niveau F, G, H, I ou J, tel que décrit dans les **Tableaux IIa** et **IIb**. Le niveau F correspond à une personne qui ne fait pas ou qui fait peu d'activité physique, le niveau G correspond à de l'activité physique de faible intensité, ou à de l'activité physique d'intensité modérée, pratiquées une à deux fois par semaine et le niveau H correspond à de l'activité physique d'intensité modérée pratiquée au moins trois fois par semaine. Le participant qui fait une activité physique d'une intensité modérée, mais qui ne connaît pas la fréquence est catégorisé niveau G. Les niveaux H, I et J peuvent tous correspondre à une activité physique d'intensité élevée, dépendamment de la fréquence et la durée de l'activité. Une fréquence d'une à deux fois par semaine correspond au niveau H. Une fréquence de trois à quatre fois par semaine correspond au niveau H si elle est faite pendant une durée de moins de 30 minutes à chaque fois et au niveau I si c'est 30 minutes et plus. Une fréquence de cinq à sept fois par semaine correspond au niveau I si elle est faite pendant une durée de moins de 30 minutes et au niveau J si elle est faite pendant une durée d'au moins 30 minutes. Une personne qui ne sait pas la fréquence ou la durée est catégorisée H.

Les données sont ensuite croisées tel qu'illustré dans le **Tableau III** afin d'obtenir un grade de un à cinq, un étant très inactif et cinq étant très fortement actif. Il est à noter que les niveaux un et deux correspondent à des activités qui sont sous les recommandations de la Société canadienne de physiologie de l'exercice. Ce seuil peut être utilisé pour dichotomiser l'activité physique, afin d'augmenter la puissance des analyses.

**Tableau I :** Catégorisation de l'activité physique au travail avec le SBAS

	Intensité :	Ne travaille pas	Pas d'activité	Faible activité	Activité modérée	Activité intense
	Exemple de tâches :		Toute la journée assis ou debout	Transport objets légers	Charge de cargaison	Manipuler des outils lourds
<b>Catégorie SBAS pour le travail</b>	A	X				
	B		X			
	C			X		
	D				X	
	E					X

**Tableau IIa :** Catégorisation de l'activité physique dans les loisirs dans le SBAS, pour une activité d'intensité nulle à modérée

	Intensité	Inactif	Faible	Modérée			
	Fréquence hebdomadaire		1 à 7	1 à 2	3 à 4	5 à 7	NSP
<b>Catégorie SBAS pour les loisirs</b>	F	X					
	G		X	X			X
	H				X	X	
	I						
	J						

**Tableau IIb :** Catégorisation de l'activité physique dans les loisirs, avec le SBAS, pour une activité d'intensité élevée

Catégorie SBAS pour les loisirs	Intensité	Élevée					
	Fréquence hebdomadaire	1 à 2	3 à 4		5 à 7		NSP
	Durée	> 0 min	< 30 min	> 30 min	< 30 min	> 30 min	> 0 min
	F						
G							
H	X	X				X	
I			X	X			
J					X		

**Tableau III :** Dernière catégorisation de l'activité physique en cinq niveaux d'intensité avec le SBAS

		SBAS pour les loisirs				
		F	G	H	I	J
SBAS pour le travail	A	1	2	3	4	5
	B					
	C	3	4	5		
	D					
	E	4	5	5		

### **1.2.3.2 GPAQ**

Le *Global Physical Activity Questionnaire* (GPAQ) est un questionnaire sur l'activité physique administré normalement par téléphone, par une infirmière de recherche. Il prend aussi environ 5 minutes à remplir. Il a été développé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dans un contexte où il n'y avait pas alors d'outil fiable pour catégoriser l'activité physique de manière uniforme pour toutes les populations. [76] Le GPAQ comprend 16 différentes questions, qui mesurent l'activité au travail, dans les loisirs et lors des déplacements. Le questionnaire est disponible dans l'annexe II. Ce questionnaire est plus détaillé que le SBAS et il attribue une valeur en équivalent métabolique (METs) pour chaque volet (travail, loisirs et déplacements). La somme de ces METs permet ensuite de catégoriser la population en trois catégories d'intensité. [77-79] L'analyse peut ensuite se faire en suivant les guides très détaillés produits par l'OMS.

### **1.2.3.3 Autres techniques**

Diverses autres techniques sont utilisées afin de mieux quantifier l'activité physique. Elles demandent généralement le port d'un appareil de mesure tel un accéléromètre ou un podomètre et/ou le rapport précis de toutes les activités faites dans la journée. Ce type de technique pourrait être très pertinent dans l'optique de déceler l'impact d'une variation ponctuelle de l'activité physique sur la thérapie à la warfarine à court terme. Les données ainsi récoltées par ces appareils pourraient être comparés à une suite d'INR, afin d'associer une modification de l'INR avec une modification des habitudes de vie.

### **1.2.3.4 Techniques pour les modèles animaux**

Des études dans des modèles animaux ont aussi démontré une interaction entre l'activité physique et différents médicaments. Les techniques alors utilisées sont, bien sûr, différentes de chez l'humain. L'exercice peut être forcé, par exemple avec l'utilisation d'une piscine ou d'un tapis roulant. Le plus grand problème avec ces techniques c'est l'induction d'un stress chez l'animal testé, ce qui induit un biais hormonal. D'autres techniques reposent sur la volonté libre de l'animal à bouger, par exemple compter les tours d'une roue dans une cage à rongeur. Les conclusions qui résultent de ces études varient selon la méthode utilisée, probablement à cause du niveau de stress généré par chaque technique. [50] Parmi les

résultats positifs, certaines études avaient démontré une induction enzymatique au niveau hépatique. [70, 80-82]

## **1.3 Pharmacogénomique de la warfarine**

### **1.3.1 Définition de la pharmacogénomique**

La pharmacogénomique vise à appliquer les découvertes réalisées dans le domaine de la génomique humaine, afin de personnaliser différents traitements médicaux. [83] Cette science évalue la manière dont les gènes peuvent influencer la réponse aux médicaments et cela peut permettre de prédire qui bénéficiera le plus d'un médicament et qui subira le plus d'effets indésirables. [84] La pharmacogénomique peut s'appliquer à de nombreux domaines médicaux, tel que le traitement de maladies cardiovasculaires, de la maladie d'Alzheimer, des cancers, etc. [84] Les variations génétiques interindividuelles au niveau des enzymes, des transporteurs, des récepteurs et des cibles sont celles qui peuvent expliquer la plus grande partie de la variation dans la réponse à différents médicaments. [83] À ce jour, les variations les plus étudiées sont les polymorphismes d'un seul nucléotide, plus communément appelés *Single Nucleotide Polymorphism* (SNPs). [83] En moyenne dans le génome humain, il y a environ un SNP à tous les 300 nucléotides. [85] La majorité d'entre eux sont sans effet sur l'organisme, mais certains peuvent modifier la fonction d'un gène, principalement s'ils sont situés près du gène, ou à l'intérieur de celui-ci. [85] Les découvertes en pharmacogénomique ont permis à la *Food and Drug Administration* (FDA) de dresser une liste de médicaments pour lesquels les informations génétiques sont cliniquement significatives. [86]

### **1.3.2 Contexte scientifique**

La warfarine est au coeur d'un débat pharmacogénomique bien particulier. S'il est évident que la génétique est un facteur déterminant de la dose thérapeutique, l'utilité d'un test génétique dans la pratique clinique pour l'amélioration des soins et de la sécurité de l'anticoagulothérapie est encore controversée. Parmi les nombreuses protéines impliquées dans la réponse à la warfarine, des altérations au niveau de la protéine cible (VKOR) et des

protéines de dégradation (familles du cytochrome P450) sont connues pour influencer grandement la dose nécessaire à l'atteinte de la zone thérapeutique. [6] Il existe présentement un débat dans le monde clinique afin de savoir s'il est pertinent de connaître l'information génétique avant de prescrire de la warfarine, mais en recherche, cette information est primordiale, puisqu'elle explique au moins 30 à 40% de la variation de la dose de warfarine. [25] Il faut connaître cette information pour obtenir des modèles statistiques fiables. En clinique, deux importantes études publiées en novembre 2013 dans *The New England Journal of Medicine* sont parvenues à des conclusions opposées sur ce sujet. Cependant, la méthodologie variait entre les deux études et il est donc important de comprendre dans quel contexte chacune de ces études a été menée afin de guider l'interprétation de ces résultats.

### **1.3.2.1 Étude COAG**

L'étude américaine *Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics* (COAG), conduite sur 1015 patients a conclu que l'information génétique ne permettait pas une amélioration du contrôle de l'INR dans les 4 premières semaines de traitement. [29] Cette étude comparait un groupe de nouveaux utilisateurs de warfarine issus de multiples centres aux États-Unis, et recevant une dose de départ personnalisée selon les caractéristiques cliniques et génétiques des patients, par rapport à des caractéristiques cliniques seulement. La principale observation était le pourcentage de temps que le patient passait dans son intervalle thérapeutique du jour 4 ou 5 jusqu'au 28<sup>e</sup> jour de thérapie. Les observations secondaires comprenaient le nombre d'INR au-delà de 4, le nombre de saignements majeurs et le nombre d'évènements thromboemboliques au cours de cette même période. Pour chacune de ces observations, la différence entre les groupes n'était pas significative.

### **1.3.2.2 Étude EU-PACT**

L'étude britannique *European Pharmacogenetics of Anticoagulant Therapy* (EU-PACT) fut conduite sur 455 patients et leur conclusion est que l'information génétique permettait un meilleur contrôle de l'INR dans les 12 premières semaines et qu'il diminuait le nombre de cas d'INR au dessus de 4. [30] Cette étude comparait aussi 2 groupes de patients débutant une anticoagulothérapie à la warfarine, dont un groupe prenait en compte les informations génétiques et l'autre groupe recevait une dose fixe. La principale observation de

cette étude était aussi le pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique, pour une période de 12 semaines. Les autres observations étaient les saignements mineurs et majeurs, les événements thromboemboliques, la sensibilité et la résistance à la warfarine, le nombre d'ajustements de dose en 12 semaines et le nombre de jours avant d'atteindre un INR dans la zone thérapeutique. Dans cette étude, il a été démontré que les patients guidés par l'information génétique ont passé plus de temps à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique cible, ils avaient moins d'INR au-dessus de 4,0 et ils ont mis en moyenne 21 jours au lieu de 29 avant d'atteindre la dose thérapeutique.

### **1.3.2.3 Comparaison des études COAG et EU-PACT**

Les deux études ne comparent pas exactement les mêmes informations et c'est probablement ce qui explique la divergence des résultats. L'étude négative COAG comparait des patients qui initiaient un traitement avec une dose personnalisée selon des critères cliniques vs clinique et génétique, alors que l'étude EU-PACT comparait des patients qui initiaient un traitement avec une dose fixe vs une dose personnalisée selon des critères cliniques et génétiques. Le groupe de comparaison à dose fixe de l'étude EU-PACT se rapproche davantage de ce qui se passe en clinique. Comme l'étude COAG avait déjà légèrement personnalisé la première dose, il peut être normal que leur effet soit moins puissant. Ensuite, l'information génétique n'était pas disponible au même moment pour les deux études. L'étude COAG initiait le traitement, puis le résultat génétique arrivait et le traitement était ajusté en fonction de l'information. Pour EU-PACT, l'information génétique était systématiquement disponible dès le jour un du traitement. Ainsi les premiers jours de traitement étant cruciaux pour la stabilité de l'INR, l'ajout de l'information génétique à retardement dans l'étude COAG a fort probablement favorisé une moins grande stabilité dans en début de traitement. Finalement, l'étude COAG s'est déroulée sur 4 semaines, alors que l'étude EU-PACT s'est déroulée sur 12 semaines. Les réactions de différents experts sur l'utilité du génotypage de *CYP2C9* et *VKORC1* dans l'initiation d'un traitement à la warfarine sont toujours partagées entre la futilité [87] et l'utilité. [88] De plus, certains ont soulevé l'hypothèse que la population américaine pourrait représenter une plus grande diversité

ethnique, ce qui pourrait avoir l'effet d'enrichir le bassin de variations génétiques aux gènes *CYP2C9* et *VKORC1* et qu'une plus grande quantité de variations alléliques aurait échappé la détection dans l'étude COAG que EU-PACT. [89]

### 1.3.3 Vitamine K époxyde réductase

La warfarine se lie à la sous-unité C1 de l'enzyme vitamine K époxyde réductase et le gène qui code pour cette sous-unité se nomme *VKORC1*. Ce gène a été étudié plusieurs fois pour en identifier des mutations associées à la dose thérapeutique de warfarine et plusieurs allèles sont maintenant bien connus. Il existe plus de huit mutations de type *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) qui sont fréquemment citées, mais certaines ne sont pas communes dans la population canadienne-française. Les fréquences d'allèles mineurs (FAM) rapportées dans la littérature et observées dans la cohorte Warfarine de l'Institut de cardiologie de Montréal sont présentées, avec leur effet attendu, dans le **Tableau IV**.

#### 1.3.3.1 rs9923231

Le SNP rs9923231 est la mutation la plus commune du gène *VKORC1*. Elle est située dans la région promotrice du gène. Les porteurs de la mutation et les homozygotes mutants sont plus sensibles à la warfarine. Cette mutation est rare dans la population africaine (MAF = 7%), fréquente dans la population caucasienne (MAF = 40%) et encore plus fréquente dans la population asiatique (MAF = 92%). [90] Elle code pour le polymorphisme -1639G>A, c'est à dire un changement de nucléotide guanine pour une adénine, à 1639 nucléotides en amont de la partie codante du gène. Les porteurs de cette mutation sont plus à risque d'avoir des saignements et nécessitent une dose inférieure de warfarine, par rapport aux homozygotes GG. Cette mutation était la seule retenue pour le gène *VKORC1* pour les études COAG et EU-PACT. Dans la littérature, il est aussi commun d'y faire référence via l'haplotype duquel il fait parti, soit VKOC1\*2.

**Tableau IV** : Liste des mutations les plus fréquemment rencontrées dans le gène *VKORC1*

SNP	Nucléotide changé	FAM observé dans notre cohorte	FAM rapporté dans la littérature [91]	Effet sur la dose de warfarine
rs17708472	698C/T	23,4%	21%	Augmentée
	6009C/T			
	689C/T			
rs2359612	7566C/T	39,1%	45%	Diminuée
	2255C/T			
rs2884737	497T/G	25,9%	30%	Diminuée
	5808G/T			
rs7200749	3462T/C	0,3%	0% (caucasien) 21% (afro-américains)	Augmentée
rs7294	9041G/A	35,8%	33%	Augmentée
rs8050894	1542G/C	40,2%	46%	Diminuée
rs9923231	3673G/A	38,9%	43%	Diminuée
	-1639G/A			
rs9934438	1173C/T	39,0%	48%	Diminuée
	6484C/T			

### 1.3.3 Le Cytochrome P450 isoenzyme CYP2C9

L'autre facteur génétique très important dans la modulation de la réponse à la warfarine est le *CYP2C9*. Ce gène code pour l'isoenzyme 2C9 du cytochrome hépatique P450 qui est responsable de la dégradation de l'énantiomère S de la warfarine. Puisque l'énantiomère S est beaucoup plus actif que l'énantiomère R, son inactivation par *CYP2C9* est donc une étape très importante dans la réponse à la warfarine. Il existe de nombreuses mutations qui ont été répertoriées pour le gène, mais les principaux haplotypes sont *CYP2C9\*2* et *CYP2C9\*3*. Les deux haplotypes sont généralement analysés ensemble. Le **Tableau V** rapporte les mutations de *CYP2C9* les plus fréquentes, avec les fréquences d'allèle mineur (FAM) rapportées dans la littérature ainsi qu'observées dans la cohorte Warfarine de l'Institut de cardiologie de Montréal. L'effet attendu sur la dose de warfarine est aussi indiqué.

#### 1.3.3.1 CYP2C9\*2

L'haplotype *CYP2C9\*2* est déterminé par le variant rs1799853 qui est une mutation C>T. Cette mutation entraîne la substitution d'un acide aminé arginine pour une cystéine, qui résulte en une forme de *CYP2C9* qui a une affinité moindre pour la warfarine. Cette perte d'affinité entraîne une diminution de son métabolisme et donc une augmentation de la sensibilité à la warfarine pour le patient. Cette mutation est complètement absente dans la population asiatique, est rare dans la population africaine (MAF = 2%) et commune dans la population caucasienne (MAF = 12%). [90]

#### 1.3.3.2 CYP2C9\*3

L'haplotype *CYP2C9\*3* est déterminé par le variant rs1057910, qui est une mutation A>C. Cette mutation entraîne la modification d'un acide aminé isoleucine pour une leucine, qui résulte en un mauvais métabolisme de la warfarine et donc une plus grande sensibilité à la warfarine pour le patient. Cette mutation, plus rare que les précédentes, est surtout présente dans la population caucasienne (MAF = 6%), par rapport aux population asiatiques (MAF = 4%) et africaines (MAF = 1%). [90]

**Tableau V:** liste des mutations les plus fréquemment rencontrées dans le gène *CYP2C9*

SNP	Nucléotide changé	FAM observé dans notre cohorte	FAM rapportés dans la littérature	Effet sur la dose de warfarine
rs1057910	1075A/C	6,7%	5.8% (caucasiens) [92] 7.9% (meta-analyse) [93]	Diminuée
rs1057911	1425A/T 50298A/T	6,7%	6.7% (caucasiens) [92] 5.9% (Chinois) [94]	Effet mineur / non significatif
rs1799853	430C/T	14.2%	12.2% [93] 10.9% [6]	Diminuée
rs2256871	752A/G	0,2%	1% (Américains) [95] 11% (Africains) [96]	Non significatif
rs28371685	1003A/G	0,4%	Rare chez les caucasiens [97] 1.8% (Afro-américaine) [98] 3.9% (Afrique du Sud) [99]	Diminuée
rs4918758	-1188T/C	38,9%	35% (Blancs d'origine non latine) [100] 20.7%(Hispanique) [100] 33.7% (Chinois) [101] 37% (Afro-américains) [102]	Diminuée ou non significatif
rs71486745	-2663delTG -2664delTG	16,7%	17.0% (Blancs d'origine non latine) 7.3% (Hispanique) [100]	Non significatif
rs7900194	449G/A	0,1%	4.7% (Afro-américains) 1.5% (Hispanique) 1.0% (Asiatique) Non-détectée chez les caucasiens [100]	Effet mineur / non significatif
rs9332239	1465C/T	0,1%	0.6% [103]	Effet mineur / non significatif

### 1.3.4 Recommandations de la FDA

La *Food and Drug Administration* (FDA) est l'organisme américain responsable de la production de recommandations pouvant guider les praticiens dans l'utilisation d'information génétique. L'information génétique a été reconnue par la FDA en 2007 comme étant potentiellement utile dans la thérapie par la warfarine, mais les connaissances étant encore limitées, le langage utilisé dans cette recommandation était assez vague. [88] En 2010, la FDA a révisé ses indications en précisant que si les variations génétiques aux gènes *CYP2C9* et *VKORC1* étaient disponibles, celles-ci pouvaient constituer une source d'information à prendre en compte, mais qu'il n'était pas suggéré de faire un test génétique avant l'initiation du traitement (voir **Figure 2**). [24]

**Coumadin (warfarin sodium) tablet and injection**

*Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – January 2010*

Summary View

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

**Initial Dosage**

The dose of Coumadin must be individualized by monitoring the PT/INR. Not all factors causing warfarin dose variability are known. The maintenance dose needed to achieve a target PT/INR is influenced by:

- Clinical factors including age, race, body weight, sex, concomitant medications, and comorbidities and
- Genetic factors (*CYP2C9* and *VKORC1* genotypes).
- Select the starting dose based on the expected maintenance dose, taking into account the above factors. Routine use of loading doses is not recommended as this may increase hemorrhagic and other complications and does not offer more rapid protection against clot formation...
- The patient's *CYP2C9* and *VKORC1* genotype information, when available, can assist in selection of the starting dose...
- Table 5: Range of Expected Therapeutic Warfarin Doses Based on *CYP2C9* and *VKORC1* Genotypes (new table)

**Figure 2 :** Extrait de la dernière mise à jour des recommandations de la FDA quant à l'utilisation du génotypage pour la prescription de warfarine. En janvier 2010, la FDA reconnaît l'utilité de l'information génétique, lorsqu'elle est disponible, mais n'impose pas le test avant l'initiation du traitement.

(Source : <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm201100.htm>)

La différence est grande entre les doses de stabilisation des patients qui ont les différentes variations génétiques. Le **Tableau VI** indique la dose quotidienne de warfarine moyenne, en ajustant uniquement pour le génotype. Ainsi, nous observons trois grandes catégories de dosage, soit la dose normale, qui est de 5 à 7 mg par jour, la dose diminuée, qui est de 3 à 4 mg par jour et la dose très faible, qui est de 0,5 à 2 mg. Ces valeurs ne sont bien sûr qu'un indicateur général, car dans la réalité, ces doses moyennes sont aussi influencées par les autres facteurs décrits précédemment.

**Tableau VI :** Doses quotidiennes moyennes de warfarine ajustées en fonction des génotypes aux gènes *CYP2C9* et *VKORC1* [104]

Génotype -1639G>A <u>rs9923231</u>	<i>CYP2C9</i> *1/*1 (mg)	<i>CYP2C9</i> *1/*2 (mg)	<i>CYP2C9</i> *1/*3 (mg)	<i>CYP2C9</i> *2/*2 (mg)	<i>CYP2C9</i> *2/*3 (mg)	<i>CYP2C9</i> *3/*3 (mg)
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2
AA	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2	0.5-2	0.5-2

## 2. But de l'étude

La warfarine est utilisée comme anticoagulant oral depuis plusieurs décennies, mais son usage demeure délicat dû à son index thérapeutique étroit et une variabilité inter et intra-individuelle très grande dans la réponse au traitement. Des algorithmes prédicteurs de dose thérapeutique ont récemment été développés, et ceux-ci incluent entre autres l'âge, le sexe, le génotype aux gènes *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP4F2*, la taille, le poids, la comédication, l'INR ciblé, l'ethnicité, les maladies hépatiques et le tabagisme. Ces facteurs n'expliquent pas plus de 60% de la variabilité de la dose thérapeutique. Une meilleure caractérisation des facteurs faisant varier la réponse au traitement pourra améliorer les algorithmes de dose, et permettre une pratique et des recommandations plus sécuritaires de l'anticoagulothérapie avec la warfarine.

### 2.1 Objectifs

Plus spécifiquement, cette étude avait pour but:

- 1) de déterminer si la pratique régulière d'activité physique est associée avec la dose thérapeutique de warfarine; et
- 2) d'évaluer si la pratique régulière d'activité physique était associée à une instabilité dans la réponse au traitement mesurée par le pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique (*time in therapeutic range, TTR*).

Ces résultats pourraient à long terme mener à l'émission de consignes pour les patients anticoagulés à la warfarine afin d'assurer une thérapie optimale. Cela pourrait éventuellement aussi résulter en une diminution du nombre de visites en clinique et une augmentation du temps passé dans la zone thérapeutique.

### 2.2 Hypothèses

Nous avons émis l'hypothèse que la pratique régulière d'activité physique entrainerait des modifications physiologiques qui se traduiraient par une altération dans la réponse médicamenteuse de la warfarine.

## **3. Méthodologie**

### **3.1 Association avec la dose (article)**

Le cœur du projet est expliqué à l'intérieur de cet article, qui a été préparé pour une soumission au mois de mai 2014. L'article complet est inséré au début de la section 4. Résultats. Cet article présente en détails les deux cohortes utilisées pour ce projet, soit la Cohorte warfarine (appelée *Quebec Warfarin Study* dans cet article) et la Biobanque de l'Institut de cardiologie de Montréal, qui sert de cohorte de réplication. L'article présente aussi les différents tests statistiques qui ont été utilisés. Dans l'analyse principale, nous avons étudié la relation entre la pratique régulière d'activité physique rapportée par le questionnaire SBAS au moment de l'entrée dans la cohorte avec la dose hebdomadaire de warfarine après trois mois de traitement. Cette analyse a été réalisée sur 969 participants. L'article présente aussi une analyse de réplication menée à l'intérieur de la cohorte hospitalière qui comprenait 618 individus. Pour la réplication, nous avons utilisé la mesure d'activité physique rapportée à l'aide du questionnaire GPAQ avec la dose de warfarine la plus près de la date du recrutement (maximum 1 an d'écart).

### **3.2 Reproductibilité des analyses à douze mois**

Les participants de la Cohorte warfarine ont été suivis par entrevue téléphonique à cinq reprises, à un intervalle de trois mois, pendant la première année de leur participation au projet. Le dernier questionnaire a été réalisé auprès des patients ayant complété les douze mois de suivi et qui n'ont pas été considérés comme une perte au suivi. Ce questionnaire d'une vingtaine de minutes est très semblable à celui qui est administré lors de l'entrée dans la cohorte et ce sont les deux seuls questionnaires de la cohorte à comprendre le SBAS. Comme le niveau d'activité physique des patients peut changer en douze mois, nous avons répliqué les analyses d'association entre le niveau SBAS et la dose rapportés au douzième mois.

Il est très intéressant de répéter cette analyse après douze mois de suivi, car les variables sont idéales pour ce projet. D'abord, il est beaucoup plus probable que la dose qui est

rapportée à ce moment-là soit la dose de stabilisation thérapeutique. À trois mois, il est encore possible qu'un patient n'ait pas atteint la stabilité et que la dose puisse encore varier. Ensuite, pour l'analyse de la dose à trois mois, c'est le SBAS rapporté en début d'étude, au moment d'initier la thérapie à la warfarine qui est utilisé. Il est cependant possible que le patient nouvellement anticoagulé change ses habitudes de vie avec le nouveau diagnostic. Pour ces raisons, l'analyse à douze mois apporte une plus grande précision en se basant sur la dose de warfarine prise au même moment que l'information sur l'activité physique. Cependant, l'analyse à douze mois a été effectuée sur un échantillon plus petit que celui du début d'étude, dû aux pertes au suivi, au changement d'agent anticoagulant, et au fait que tous les patients n'avaient pas complété les douze mois de suivi au moment des analyses. Les étapes statistiques sont les mêmes que pour les analyses à trois mois, soit une régression linéaire en analyse univariée, puis une sélection de variables par régression linéaire *stepwise*, avec les variables passant le seuil de 0,05. Les variables conservées dans le modèle sont ensuite testées en modèle multiple avec l'activité physique.

Nous avons aussi observé l'évolution du mode de vie des participants à la Cohorte warfarine, en comparant les réponses au SBAS final par rapport au SBAS initial. Il est possible qu'un individu modifie son mode de vie en l'espace de douze mois, d'autant plus que les participants à la cohorte warfarine ont reçu un diagnostic médical requérant une première exposition à l'anticoagulothérapie. Nous avons comparé la distribution des participants dans les cinq niveaux d'activité physique, puis nous avons regardé la variation de chaque participant individuellement afin de voir si les participants les plus actifs modifiaient différemment leur réponse comparativement aux patients moins actifs.

### **3.3 Association avec la stabilité**

Nous étions aussi intéressés à étudier l'impact de la pratique régulière d'activité physique sur la stabilité du traitement. De façon indirecte, on peut supposer que les patients rapportant des niveaux d'activité physique plus intenses, voire extrêmes, soient sujets à moduler la cadence de l'entraînement occasionnellement, et de par ce fait, soient plus à risque de fluctuations irrégulières dans l'intensité de leur pratique d'activité physique. Pour évaluer la

stabilité de la réponse au traitement de la warfarine, nous avons utilisé une mesure qui s'appelle le *Time in Therapeutic Range* ou TTR. Cette mesure s'appuie sur les valeurs d'INR obtenues lors des visites de suivi au cours de la première année de participation à la Cohorte warfarine et le TTR est calculé pour représenter le pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique (INR ciblé, comme par exemple entre des INR de 2 et 3). Plus le pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique est grand, plus le patient est stable. Les valeurs d'INR situées entre deux rendez-vous en clinique sont interpolées avec l'algorithme de Rosendaal. [105] Pour l'étude de la cohorte Warfarine, les données d'INR ont été recueillies directement des sites de recrutement de l'étude où ces patients sont suivis, ou en contactant les lieux de suivi subséquents (exemple: CLSC, pharmacie). Ces analyses se sont appuyées sur les mesures de SBAS recueillies en début d'étude, puisque le SBAS au final était encore une valeur incomplète au moment de l'analyse.

Nous avons dichotomisé les niveaux d'activité physique, afin d'augmenter la puissance de l'analyse et de limiter l'impact de la variation des habitudes de vie. La dichotomisation s'est appuyée sur le seuil d'activité recommandé par la Société canadienne de physiologie de l'exercice (SCPE). Les patients ont été classés comme étant soit au dessus ou au dessous de ce seuil situé à 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée à élevée par semaine. Ces recommandations sont les mêmes pour une population adulte et pour une population plus âgée. [106, 107] Dans notre échelle SBAS, cela correspond à fusionner les patients des niveaux 1 et 2 qui ne respectent pas ces normes et fusionner les niveaux 3 à 5, qui eux sont au-dessus des recommandations.

Nous avons défini l'instabilité de la réponse à la warfarine en dichotomisant le TTR au seuil de 60% pour chaque période de trois mois et pour la période de 3 à 12 mois en modèle par mesures répétées. Il y a en tout trois périodes étudiées, soit mois 3 à 6, mois 6 à 9 et mois 9 à 12. La période de 0 à 3 mois a été omise afin d'exclure la période d'ajustement généralement nécessaire à la stabilisation. Afin de vérifier l'hypothèse que c'est le fait d'avoir changé de niveau d'activité physique qui a induit l'instabilité des INR, nous avons isolé un sous-groupe de patients actifs, c'est à dire des patients ayant obtenu un niveau SBAS de 3, 4 ou 5, que ce soit au mois 1 ou au mois 12. Nous avons séparé les participants de ce sous-groupe en fonction de leur réponse à l'autre questionnaire, à savoir s'ils avaient obtenu un score de 3, 4 ou 5.

Nous avons ensuite effectué une analyse par régression logistique univariée, afin de tester si le changement de niveau SBAS était associé à un TTR inférieur à 60% pour la période de 3 à 12 mois, dans cette population active.

## 4. Résultats - Article

### 4.1 Association de l'activité physique avec la dose à 3 mois

#### Impact of Regular Physical Activity on Weekly Warfarin Dose Requirement

Étienne Rouleau-Mailloux<sup>A,B</sup>, Payman Shahabi<sup>A,D</sup>, Stéphanie Dumas<sup>A,C</sup>, Yassamin Feroz Zada<sup>A</sup>, Sylvie Provost<sup>A</sup>, Jason Hu<sup>A</sup>, Jacqueline Nguyen<sup>A</sup>, Nawal Bouchama<sup>A</sup>, Ian Mongrain<sup>A</sup>, Mario Talajic<sup>A,D</sup>, Jean-Claude Tardif<sup>A,D</sup>, Sylvie Perreault<sup>C,D</sup>, Marie-Pierre Dubé<sup>A,D\*</sup>

<sup>A</sup> Beaulieu-Saucier Université de Montréal Pharmacogenomics Centre and the Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada

<sup>B</sup> Department of Pharmacology, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>C</sup> Faculté de Pharmacie, Université of Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>D</sup> Department of Medicine, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

#### **\*Corresponding author:**

Marie-Pierre Dubé, PhD  
Beaulieu-Saucier Université de Montréal Pharmacogenomics Center  
5000 Bélanger Street  
Montreal H1T 1C8, QC, Canada  
Phone: (514) 670-7670  
Fax: (514) 670-7671

**Word count** (Including manuscript, tables and legends; excluding abstract and references): **2845**

## Abstract

**Introduction:** Warfarin is an oral anticoagulant agent with a narrow therapeutic index. There is a marked inter- and intra-patient variability in warfarin dose requirement. All factors influencing warfarin response are not known and this study aims to evaluate if regular physical activity (RPA) is a determining factor.

**Materials and Methods:** RPA level was collected with the Stanford Brief Activity Survey in 1,064 incident warfarin users, as part of the Quebec Warfarin Cohort (QWC), and with the Global Physical Activity Questionnaire in 618 patients from the Montreal Heart Institute (MHI) Biobank. Linear regression was performed to model relationship of warfarin dose after 3 months of therapy in the QWC with RPA, while controlling for height, weight, age, *CYP2C9* (\*2 and \*3 alleles) and *VKORC1* (\*2 allele) genotype. Warfarin dose of prevalent users was modeled in the MHI Biobank for replication.

**Results:** A higher level of physical activity was associated with higher doses of warfarin in both cohorts. Using univariate modeling, physical activity could explain 5.4% of variance in dose (P value < 0.001) in the QWC. The association was replicated in the MHI Biobank (P value = 0.0012;  $R^2=1.7\%$ ). In multiple regression including covariates, the association between RPA and warfarin dose was maintained in the QWC (P value < 0.001;  $R^2=51.7$ ) and the MHI Biobank (P value = 0.0391;  $R^2=34.3\%$ ).

**Conclusion:** RPA is associated with higher warfarin dose requirement. The relevance of clinical recommendations on RPA to maintain a steady response to warfarin should be assessed in further studies.

**Key words:** Warfarin, dose, physical activity, interaction

**Abbreviations (alphabetic order):** CYP: cytochrome P-450; GLM: general linear model; GPAQ: global physical activity questionnaire; INR: international normalized ratio; MHI: Montreal heart institute; PRA: regular physical activity; QWC: Quebec warfarin cohort; SBAS: Stanford brief activity survey; *VKORC1*: vitamin K epoxide reductase complex subunit 1; WHO: world health organization

## 1. Introduction

Warfarin is the most widely prescribed oral anticoagulant worldwide for the treatment and the prevention of thromboembolic disorders. [1] However, warfarin has a narrow therapeutic window. There is also a marked inter- and intra-individual variability in the dose requirement, so that the effective therapeutic dose may range from 1 to 20 mg per day. [2] The anticoagulation therapy with warfarin is monitored with regular measurement of the international normalized ratio (INR). Sub- and supra-therapeutic INR have been associated with an increased risk of thromboembolic and bleeding events, respectively. [3, 4]

Several factors can influence the therapeutic warfarin dose. It has been estimated that height, weight and age predict 10 to 20 percent of the variability in warfarin dose and concomitant medication is responsible for another 5 to 10 percent. [5] Also, up to 40 percent of warfarin dose variability is attributed to the genetic variants of two genes; *VKORC1*, the gene encoding the warfarin target, i.e. vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 and; cytochrome P-450 2C9 (*CYP2C9*), the gene encoding the main warfarin metabolizing enzyme. An estimated 30 to 40 percent of the variation in patients' response to warfarin remains to be determined. [5] It has been reported that, despite the great efforts made in recent years to provide a personalized warfarin therapy, up to 11 and 15 percent of on-warfarin patients still suffer from hemorrhagic and thrombotic events, respectively, which can be ascribed to the unknown factors. [6-9]

There exist very few studies that have investigated the potential impacts of regular physical activity (RPA) on the warfarin dose requirement and INR. A recent study showed that the RPA is associated with higher warfarin maintenance dose; [10] however, the results of this single study need to be confirmed by further research.

In the present study, we first investigated the association of RPA with warfarin dose in a large cohort of new users of warfarin. We then replicated our findings in an independent on-warfarin hospital-based population.

## **2. Methods**

### **2.1. Discovery population**

The association of RPA and warfarin dose requirement was first investigated in the Quebec Warfarin Cohort (QWC). The QWC is an observational, community-based, prospective, epidemiological cohort of new warfarin users who were recruited consecutively between October 2009 and July 2013 at 18 anticoagulation clinics in the Quebec province of Canada, among which, the Montreal Heart Institute (MHI) was the leading and coordinating center. Patients were included in the QWC if they were aged more than 18 years; had at least one indication for warfarin therapy (except for deep venous thrombosis); and were expected to take warfarin for a treatment duration of 12 months or more. Also, the patients with the following conditions were excluded from the study: patients who were prescribed warfarin for a deep vein thrombosis, pulmonary embolism or isolated left ventricular thrombosis; patients with at least one major bleeding episode, including gastro-intestinal bleeding and hemorrhagic stroke, within the past 3 months; and patients with cirrhosis, chronic hepatitis, icterus, end

stage renal failure and mental illness. Following a face-to-face recruitment interview in which the patients' baseline and demographic characteristics were collected, patients were followed-up for a period of 12 months with 5 structured telephone questionnaires performed at 3-month intervals. Data about the factors potentially influencing response to warfarin were recorded at each phone interview.

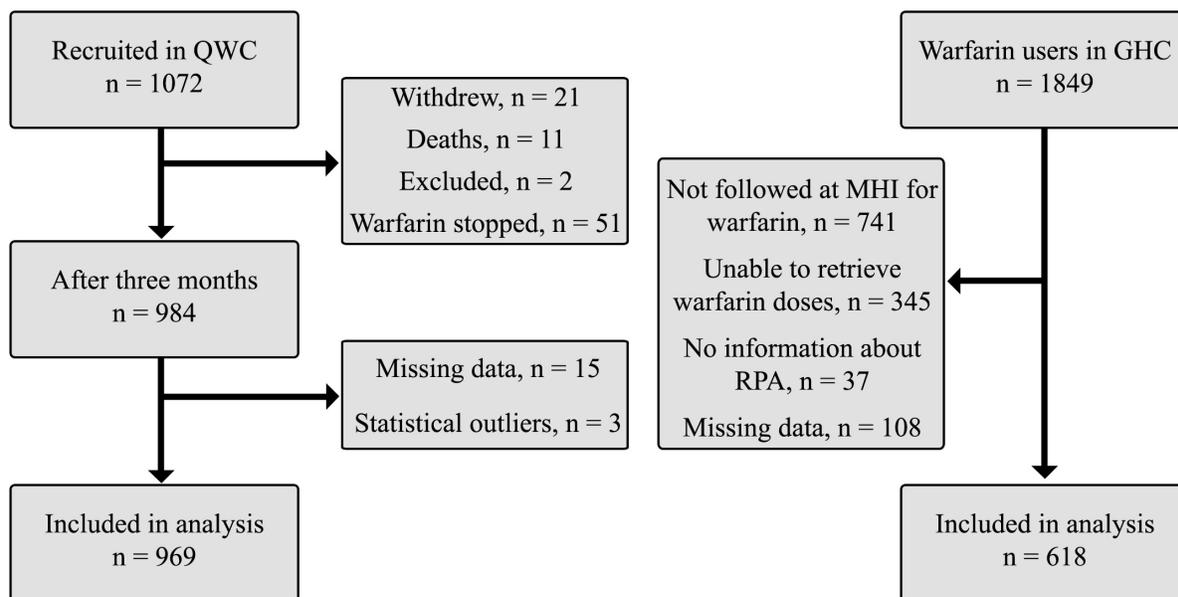
The study was performed under the terms of the Declaration of Helsinki. Also, the study protocol was approved by the local review boards or ethics committees and all patients gave written informed consent.

Of 1072 patients eligible for study, 21 patients withdrew from the study, 11 patients died and 51 patients stopped taking warfarin within the first three months of treatment. Moreover, 15 patients were excluded from the analysis due to missing data and 3 patients were categorized as outliers (Figure 1). Accordingly, the test of association of the level of RPA with warfarin dose at the three-month time point was performed on the remaining 969 individuals. Warfarin dose was measured as the sum of patient-reported daily doses taken during the 7 days prior to the three-month patient interview. The concordance of patient self-reported warfarin doses with doses prescribed by physicians has been validated previously in this cohort. [11]

In the QWC, the level of RPA was assessed by using the validated Stanford Brief Activity Survey (SBAS). This is a short checklist stratifying patients into one out of five statements that best describes their activity levels of the previous year while on job and separately during their leisure time. A combined score provides classification into one of five intensity levels of RPA, of which the RPA level 1 and 5 represent the most sedentary and active patients, respectively. [12]

## 2.2. Replication cohort

The MHI Biobank is a hospital-based longitudinal population of over 18,000 patients with a wide spectrum of cardiovascular diseases who were recruited at the MHI and are followed prospectively every 4 years. There were no overlap of patients between the QWC and the MHI Biobank. We identified 1849 patients who reported using warfarin at the time of recruitment into the MHI Biobank. Warfarin dosage was obtained directly from the MHI anticoagulation clinic records. Participants were excluded if the time between the recruitment and the available warfarin's dosage was more than 12 months. After the data quality processing (Figure 1), 618 warfarin users were available for the final analysis. Data for RPA, age, sex, weight, height, ethnicity and genetic information was taken directly from the MHI Biobank baseline questionnaire.



**Figure 1.** Flow diagram for patient inclusion into the QWC and the MHI Biobank study populations

RPA was assessed using the second version of the Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). The GPAQ is a validated questionnaire developed by the World Health Organization (WHO) and comprising 16 questions on the level of physical activity in three settings, i.e. work, travel and recreational activities, and also on sedentary behaviour. [13-15] The patients were classified into three groups based on the intensity level of RPA; the RPA level 1 represented the most sedentary and the RPA level 3 the most active patients.

### 2.3. Genotyping

Genotyping was performed at the Beaulieu-Saucier Pharmacogenomics Centre of the MHI. For the QWC, genotyping of *CYP2C9*, and *VKORC1* was performed using iPLEX® ADME PGx Panel (Sequenom, Inc.). For the MHI Biobank, genotyping was performed with the Illumina Exom BeadChip from which the data on *CYP2C9*\*2 and *CYP2C9*\*3 was available for the analysis but *VKORC1*\*2 was missing.

### 2.4. Statistical analysis

Statistical analyses were performed with SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC). Warfarin dosage was transformed using a natural logarithm to ensure normality distribution of the values. The level of RPA reported at baseline and the patient-reported warfarin dose at the three-month interview was used in the QWC. For the MHI Biobank, the RPA reported at baseline and the warfarin dose reported in the medical record that was the closest to the baseline date was used.

For both patient populations, univariate modeling was first performed with relevant and available variables: age, sex, weight, height, level of RPA, *CYP2C9* and *VKORC1* polymorphisms (*VKORC1* genetic variant was not available for the MHI Biobank), target INR and indication of warfarin therapy. Variable selection for multiple regression modeling was based on multivariate stepwise linear regression with those variables (inclusion at  $P < 0.05$ ). Multiple regression with a general linear model (GLM) for warfarin dose included RPA and selected covariates. Genotypes were coded as 0, 1 and 2 according to the number of the alternative (minor) allele.

### **3. Results**

The baseline characteristics of the patients of the two study populations are shown in Table 1.

**Table 1.** Demographic characteristics of the QWC and MHI Biobank study populations

<b>Variable</b>	<b>QWC (n = 972)</b>	<b>MHI Biobank (n = 618)</b>
Median age (range) - Years	71 (18 – 95)	69 (27 – 90)
Male sex – No. (%)	595 (61.21)	402 (64.63)
Race or ethnic group <sup>a</sup> – No. (%)		
White	940 (96.71)	620 (99.68)
Black	11 ( 1.13)	0 (0)
Asian	4 ( 0.41)	0 (0)
Other	17 ( 1.75)	2 (0.32)
Mean weight (range) – kg	81.02 (36.5 – 215.9)	80.72 (46.0 – 154.0)
Mean height (range) – meter	1.68 (1.22 – 1.96)	1.68 (1.38 – 1.94)
Primary warfarin indication – No. (%)		
Mitral Stenosis	11 ( 1.13)	N/A
Paroxysmal atrial fibrillation	396 (40.74)	N/A
Chronic atrial fibrillation	325 (33.44)	N/A
Atrial flutter	89 ( 9.16)	N/A
Mitral valve replacement	50 ( 5.14)	N/A
Aortic valve replacement	93 ( 9.57)	N/A
Other	8 ( 0.82)	N/A
Stable warfarin dose (mg/week)		
Mean	33.13 ± 15.52	34.37 ± 14.7
Range	2.25– 126.00	5.53 – 95.00
Target INR – No. (%)		
2.0 to 3.0	856 (88.07)	437 (70.48)
2.5 to 3.5	116 (11.93)	183 (29.52)
<i>CYP2C9*2</i>		
No variants	716 (73.74)	491 (79.07)
Heterozygous	236 (24.30)	130 (20.93)
Homozygous	19 (21.96)	0 (0)
<i>CYP2C9*3</i>		
No variants	844 (86.83)	531 (85.37)
Heterozygous	124 (12.76)	87 (13.99)
Homozygous	4 (0.41)	4 (0.64)
<i>VKORC1*2</i>		
No variants	366 (37.65)	N/A
Heterozygous	450 (46.30)	N/A
Homozygous	156 (16.05)	N/A

<sup>a</sup> Race or ethnic group was self-reported

### 3.1. RPA and warfarin dose in the QWC

In the QWC, the level of RPA at baseline was significantly and positively ( $P < 0.001$ ,  $R^2 = 5.4\%$ ) associated with the required dose of warfarin per week at 3 month (Figure 2), so that the lowest dose of warfarin ( $29.05 \pm 13.27$  mg) was required for the patients of the most sedentary group (RPA level 1), followed by those in the RPA level 2 ( $32.61 \pm 14.93$  mg), RPA level 3 ( $36.26 \pm 16.27$  mg), RPA level 4 ( $41.43 \pm 17.92$  mg) and the RPA level 5 ( $46.56 \pm 19.69$  mg), i.e. the most active group.

Multivariate stepwise linear regression for the modeling of log transformed weekly warfarin dose at month 3 was used to select clinical variables including age ( $\beta = -0.012$ ,  $P < 0.001$ ), height ( $\beta = 0.510$ ,  $P = 0.002$ ) and weight ( $\beta = 0.002$ ,  $P = 0.007$ ), but not gender ( $\beta = -1.476$ ,  $P = 0.140$ ), as independent predictors. The GLM including *CYP2C9* and *VKORC1* genotype, age, height, weight and target INR, but excluding the level of RPA, explained 50.8% of the variability of the observed warfarin dose ( $P < 1E-06$ ). The same model including the level of RPA produced the best model for estimating warfarin dose at three months in this population ( $R^2 = 51.7\%$ ,  $P = 4.73 \times 10^{-146}$ ) (Table 2 and 3). In the multiple regression model, RPA was independently associated with warfarin dose ( $P = 0.0391$ ).

**Table 2.** Regression equation for the modeling of weekly warfarin dose in the QWC according to genetic and clinical predictor variables, target INR and RPA

Variable (s)	Regression equation	P	R <sup>2</sup> for model (%)
RPA	Ln (dose) = 3.148 + 0.118 (RPA)	< 0.001	5.4
Target INR	Ln (dose) = 2.037 + 0.531 (Target INR)	< 0.001	3.3
Genetic variables	Ln (dose) = 3.761 – 0.194 (CYP2C9*2) – 0.435 (CYP2C9*3) – 0.322 (VKORC1*2)	< 0.001	36.0
Clinical variables	Ln (dose) = 3.193 – 0.012 (Age) + 0.510 (Height) + 0.002 (Weight)	< 0.001	15.4
Genetic and clinical variables + Target INR	Ln (dose) = 2.812 – 0.211 (CYP2C9*2) – 0.428 (CYP2C9*3) – 0.316 (VKORC1*2) + 0.148 (Target INR) – 0.010 (Age) + 0.594 (Height) + 0.003 (Weight)	< 0.001	50.8
Genetic and clinical variables + Target INR + RPA	Ln (dose) = 2.735 + 0.053 (RPA) – 0.215 (CYP2C9*2) – 0.427 (CYP2C9*3) – 0.315 (VKORC1*2) + 0.129 (Target INR) – 0.008 (Age) + 0.518 (Height) + 0.003 (Weight)	< 0.001	51.7

RPA coded as 1, 2, 3, 4, or 5 according to SBAS level; Genetic variables: CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 and VKORC1\*2 were coded as 0, 1, or 2 according to the number of variant (minor) alleles; Age in years; Height in meters; Weight in kilograms.

**Table 3.** Factors included in the GLM of weekly warfarin dose in the QWC

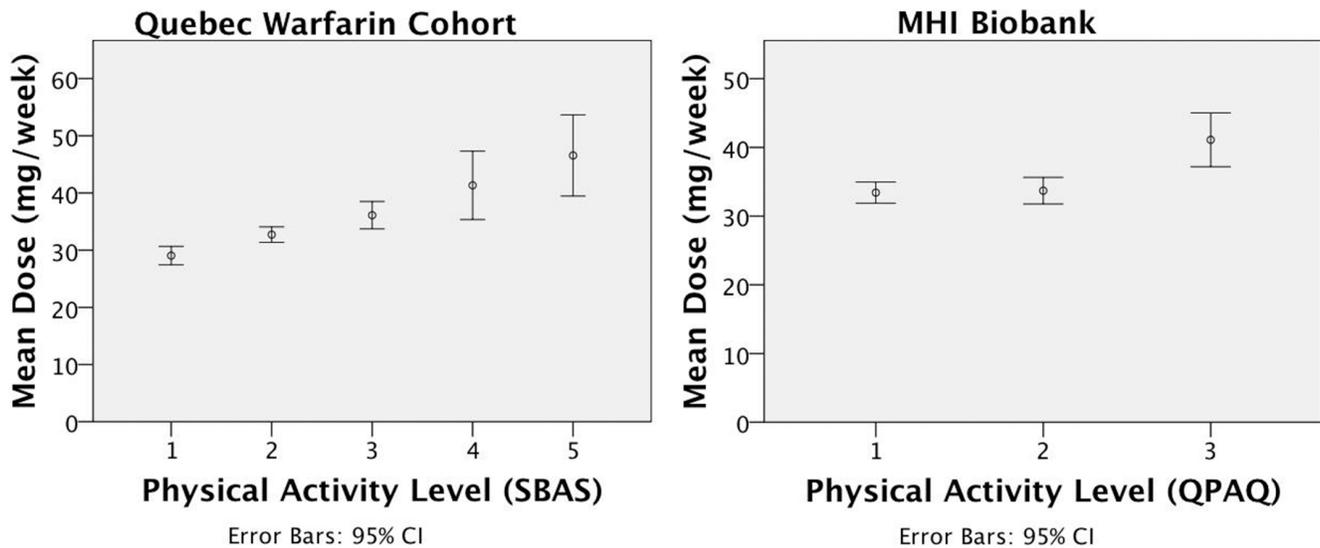
Parameter	Estimate	SE	P
RPA	0.0525	0.0126	3.23E-05
CYP2C9*2	-0.2146	0.0220	1.61E-21
CYP2C9*3	-0.4269	0.0305	1.02E-40
VKORC1*2	-0.3149	0.0153	5.70E-78
Target INR	0.1292	0.0738	0.0801
Age	-0.0081	0.0011	1.95E-12
Height	0.5184	0.1238	3.08E-05
Weight	0.0034	0.0007	2.25E-07

SE: standard error. 969 patients were included in the analysis, p-value for the model = 4.73E-146 and R<sup>2</sup> for the model = 0,5171

### 3.2. RPA and warfarin dose in MHI Biobank

In the MHI Biobank, the level of RPA was significantly associated with the warfarin dose in univariate analysis ( $P = 0.0012$ ;  $R^2 = 1.7\%$ ), so that the lowest dose of warfarin ( $33.46 \pm 14.56$  mg) was required for the most sedentary group (RPA level 1), followed by those in the RPA level 2 ( $33.74 \pm 14.00$ mg) and the RPA level 3 ( $41.09 \pm 15.68$  mg), the most active group for the GPAQ questionnaire (Figure 2). In the MHI Biobank, the GLM including the level of RPA explained 34.31% of the variability in the warfarin dose ( $P = 0.0391$ ).

#### Average weekly warfarin dosage according to physical activity level



**Figure 2.** Evolution of warfarin weekly average dose in association with physical activity level measured with the SBAS in the Quebec Warfarin Cohort

#### **4. Discussion**

Despite its numerous and well-known beneficial physiological effects, physical activity can also impact the response to some medications. Several lines of evidence point to the effect of exercise on pharmacokinetic parameters of drugs at the level of absorption, distribution, metabolism and elimination properties of those medications. [1, 16-19] Pharmacokinetic parameters of most medications are typically assessed under resting and non-stressful conditions and consequently, the potential for drug-exercise interactions may have been under reported. The evaluation of drug-exercise interaction is of particular importance for drugs with a narrow therapeutic index, such as warfarin, for which modest changes in the pharmacokinetic parameters may have a great impact on the drug's safety and toxicity.

In the present study, we demonstrated that there is a significantly positive relationship between the level of RPA and warfarin dose requirement, such that the more active patients require higher doses of warfarin. This association was maintained in two different study populations, one consisting of incident warfarin users and tested using warfarin dose requirement after 3 months of therapy, and the other using prevalent warfarin users with an unselected measure of warfarin dose. Furthermore, two different RPA questionnaires were used for this study, which further adds to the validity of the association.

Our findings are consistent with and extend those of Shendre et al. who recently showed that compared with inactive patients, those with RPA, defined as having exercise  $\geq 30$  min  $\geq 3$  times/week, needed a 6.9% higher dose of warfarin. [10] Also, our results support those of Shibata et al. who originally reported that increased physical activity is inversely associated with decreased INR in three warfarin stabilized patients. [20]

The warfarin pharmacokinetic interaction with physical activity could be attributable to different mechanisms. Warfarin has a low hepatic extraction ratio and the effectiveness of such drugs is greatly influenced by their unbound fraction in the blood (distribution) and their enzymatic activity in the liver (metabolism). [1, 21] Indeed, it has been shown that of the total amount of warfarin in the blood, 99% is bound to plasma proteins and that warfarin binding is altered by exercise. As such, it is possible that RPA would induce a higher production of plasma proteins which could increase the affinity of warfarin for albumin. [18, 22-24] Accordingly, a greater dose of warfarin would have to be administered to reach comparable plasma concentration in the more active patients. It has also been hypothesized that RPA may induce hepatic microsomal enzyme activity. [18] For instance, Chien et al. recently showed that an 8-week exercise program is associated with a significant increase in the liver microsomal CYP2C9 activity in rats. [25] These findings and their clinical significance will need to be corroborated with further human studies. It should be noted that during physical activity, blood flow is shunted away from the liver to the working muscles, resulting in a major change in the metabolism of the drugs with a high hepatic extraction. But counter to that, the hepatic clearance of the medications with a low hepatic extraction, such as warfarin, is nearly completely independent to the liver blood flow. Therefore, the exercise-induced blood redistribution may not exert a notable effect on warfarin pharmacokinetics.

In this study, physical activity assessment was based on indirect and self-reported subjective measures. More direct measures of exercise that can more objectively assess energy expenditure or physical movement are generally more accurate than the indirect methods.

Direct measure, however, can be more expensive, expert-dependent and time-consuming and may not be readily accessible for regular clinical use.

Overall, our results support the notion that there is an interaction between RPA and the required dose of warfarin. These findings do not warrant a recommendation for routine use of an exercise questionnaire in daily clinical practice. Nonetheless, the convergent evidence from the present and past studies does call for some level of awareness by care providers of the potential impact of physical activity on warfarin dosing. The exercise-drug interaction could also be of importance for other medications with a narrow therapeutic index. Also, the irregular practice of physical activities may be expected to induce instability in response to the drugs with a narrow therapeutic window. These hypotheses and the clinical implications of the results of the present work require to be directly investigated in the further studies.

## 5. References

1. Lenz TL, Lenz NJ, Faulkner MA. Potential interactions between exercise and drug therapy. *Sports Med* 2004; 34: 293-306.
2. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2011; 90: 625-9.
3. Wallvik J, Sjalander A, Johansson L, *et al.* Bleeding complications during warfarin treatment in primary healthcare centres compared with anticoagulation clinics. *Scand J Prim Health Care* 2007; 25: 123-8.
4. Newman DH, Zhitomirsky I. The prevalence of nontherapeutic and dangerous international normalized ratios among patients receiving warfarin in the emergency department. *Annals of emergency medicine* 2006; 48: 182-9, 9 e1.
5. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends in pharmacological sciences* 2009; 30: 375-86.
6. 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: 717-9.
7. Fanikos J, Grasso-Correnti N, Shah R, *et al.* Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. *The American journal of cardiology* 2005; 96: 595-8.
8. Samsa GP, Matchar DB. Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation: a literature review and commentary with implications for the design of

- randomized trials of patient self-management. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2000; 9: 283-92.
9. 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: 1816-9.
10. Shendre A, Beasley TM, Brown TM, *et al.* Influence of Regular Physical Activity on Warfarin Dose and Risk of Hemorrhagic Complications. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2014: n/a-n/a.
11. Dumas S, Rouleau-Mailloux E, Barhdadi A, *et al.* Validation of patient-reported warfarin dose in a prospective incident cohort study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2014; 23: 285-9.
12. Taylor-Piliae RE, Norton LC, Haskell WL, *et al.* Validation of a new brief physical activity survey among men and women aged 60-69 years. *American journal of epidemiology* 2006; 164: 598-606.
13. Bull FC, Maslin TS, Armstrong T. Global physical activity questionnaire (GPAQ): nine country reliability and validity study. *J Phys Act Health* 2009; 6: 790-804.
14. Herrmann SD, Heumann KJ, Der Ananian CA, Ainsworth BE. Validity and Reliability of the Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). *Measurement in Physical Education and Exercise Science* 2013; 17: 221-35.
15. Hoos T, Espinoza N, Marshall S, Arredondo EM. Validity of the Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) in adult Latinas. *J Phys Act Health* 2012; 9: 698-705.

16. Khazaeinia T, Ramsey AA, Tam YK. The effects of exercise on the pharmacokinetics of drugs. *J Pharm Pharm Sci* 2000; 3: 292-302.
17. Lenz TL. The effects of high physical activity on pharmacokinetic drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 257-66.
18. Persky AM, Eddington ND, Derendorf H. A review of the effects of chronic exercise and physical fitness level on resting pharmacokinetics. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2003; 41: 504-16.
19. van Baak MA. Influence of exercise on the pharmacokinetics of drugs. *Clinical pharmacokinetics* 1990; 19: 32-43.
20. Shibata Y, Hashimoto H, Kurata C, *et al.* Influence of physical activity on warfarin therapy. *Thrombosis and haemostasis* 1998; 80: 203-4.
21. Dossing M. Effect of acute and chronic exercise on hepatic drug metabolism. *Clinical pharmacokinetics* 1985; 10: 426-31.
22. Larsen FG, Larsen CG, Andersen S, *et al.* Warfarin binding to plasma albumin, measured in patients and related to fatty acid concentrations. *European journal of clinical investigation* 1986; 16: 22-7.
23. Spector AA, Santos EC, Ashbrook JD, Fletcher JE. Influence of free fatty acid concentration on drug binding to plasma albumin. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1973; 226: 247-58.
24. Vorum H, Honore B. Influence of fatty acids on the binding of warfarin and phenprocoumon to human serum albumin with relation to anticoagulant therapy. *The Journal of pharmacy and pharmacology* 1996; 48: 870-5.

25. Chien KJ, Horng CT, Chao HR, *et al.* The influence of running exercise training on pharmacokinetics of meloxicam in rats. *Life Science Journal* 2013; 10.

## 4. Résultats (suite) - Mémoire

### 4.2 Analyses à 12 mois

#### 4.2.1 Association de l'activité physique avec la dose à 12 mois

Au moment de faire les analyses au mois de novembre 2013, l'information sur l'activité physique était disponible pour 781 participants. Cependant, comme 159 participants avaient changé d'anticoagulothérapie, les analyses se sont faites sur 622 personnes. Les participants se distribuent de manière similaire entre les cinq niveaux d'activité physique. Il y a très peu d'individus dans les niveaux quatre et cinq, et le niveau le plus important est le niveau deux. La répartition des participants est rapportée dans le **Tableau VII**.

**Tableau VII** : Distribution des participants admissibles à l'analyse à 12 mois selon le niveau SBAS

Niveau SBAS	n
1	198
2	293
3	97
4	21
5	10

Une transformation selon le logarithme naturel fut nécessaire, comme pour l'analyse à trois mois, afin de normaliser les doses et de les utiliser dans une régression linéaire. Les mêmes variables ont été testées pour cette analyse et les résultats des tests en modèle univarié sont présentés au **Tableau VIII**.

**Tableau VIII** : Résultats des régressions linéaires univariées pour le logarithme naturel de la dose à douze mois avec l'activité physique (SBAS) à 12 mois.

Variable	Estimé	Écart-type	Valeur-p	R <sup>2</sup> (%)
SBAS	0,134	0,022	<0,001	5,5
Âge (années)	-0,017	0,002	<0,001	15,8
Taille (m)	1,165	0,188	<0,001	5,9
Poids (kg)	0,007	0,001	<0,001	6,1
INR ciblé	0,796	0,116	<0,001	7,1
Sexe féminin	-0,207	0,040	0,001	4,1
Fumeur	0,122	0,066	0,065	0,5
<i>CYP2C9*2</i>	-0,096	0,041	0,019	0,9
<i>CYP2C9*3</i>	-0,473	0,052	<0,001	11,9
<i>VKORC1*2</i>	-0,359	0,025	<0,001	24,8

Toutes les variables testées avec la régression linéaire en modèle univarié sont sous le seuil de 0,05 et elles ont été incluses dans le modèle *stepwise*. La variable fumeur a quand même été testée dans le modèle *stepwise* à cause de la proximité de sa valeur-p avec le seuil de 0,05 et à cause de la littérature qui propose son importance dans la variation de la dose. Le *stepwise* a permis d'exclure les variables sexe ( $p = 0,518$ ) et fumeur ( $p = 0,964$ ). Le modèle final retenu pour l'analyse à 12 mois est donc le même que pour l'analyse à 3 mois, soit l'activité physique en fonction de la dose transformée, ajustée pour la génétique, l'âge, le poids, la taille et l'INR ciblé. Les résultats de cette analyse sont présentés dans le **Tableau IX**.

**Tableau IX :** Résultats détaillés du modèle linéaire généralisé pour le logarithme naturel de la dose au douzième mois

N	Valeur-p du modèle	Variable	Estimé	Écart-type	Valeur-p de la variable	R <sup>2</sup>
619	2.15E-102	<b>SBAS</b>	<b>0.0332</b>	<b>0.0173</b>	<b>0.0552</b>	0.5561
		<i>CYP2C9_rs1057910</i>	-0.4184	0.0377	3.01E-26	
		<i>CYP2C9_rs1799853</i>	-0.2043	0.0282	1.22E-12	
		<i>VKORCI_rs9923231</i>	-0.3395	0.0197	1.92E-54	
		INR_cible	0.4377	0.0927	2.91E-06	
		Age	-0.0091	0.0014	2.40E-10	
		taille	0.4393	0.1553	0.0048	
		poids	0.0039	0.0008	7.04E-06	

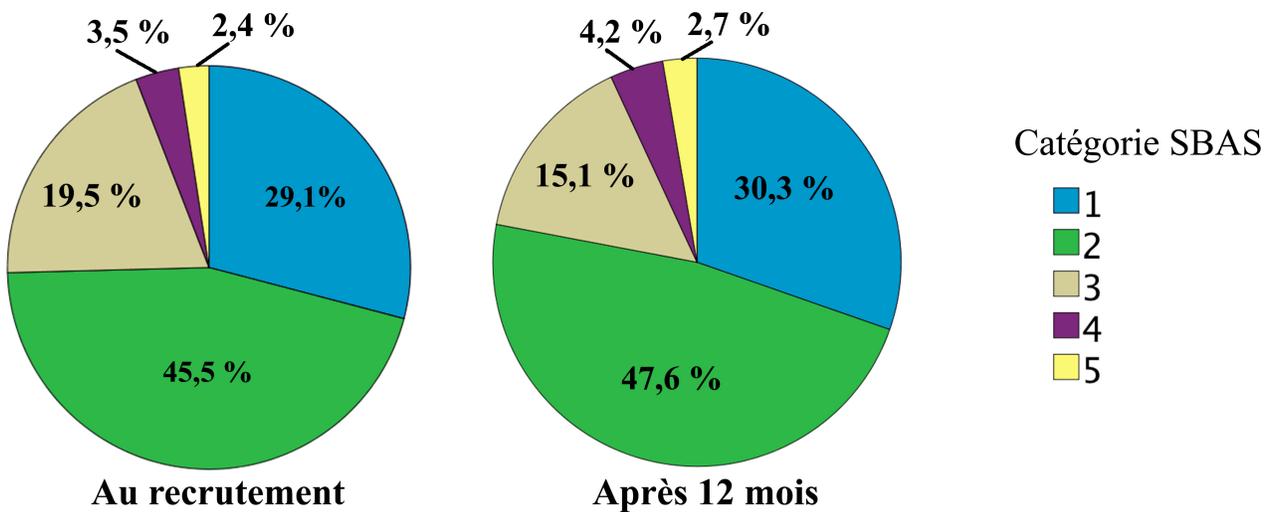
Quand l'activité physique est analysée en présence des autres covariables, cette variable perd son association ( $p = 0,055$ ). Ceci pourrait être dû à une diminution de la taille de l'effet, qui est amoindri par la présence des covariables au modèle. De plus, la perte d'association pourrait aussi être dû à une diminution de la puissance statistique imposée par le nombre de participant décroissant, comparativement aux mesures de début d'étude. Le modèle linéaire généralisé qui comprend toutes les covariables possède un  $R^2 = 55,6\%$  et le modèle qui exclut l'activité physique a un  $R^2 = 55,3\%$ . L'importance de chaque groupe de variable est présentée dans le **Tableau X** résumant les principales équations de régression.

**Tableau X :** Résumé des équations de régression linéaire pour le logarithme naturel de la dose de warfarine après douze mois de suivi

Modèle	Équation de régression	Valeur-p du modèle global	R <sup>2</sup> du modèle global
Activité physique (SBAS)	$\text{Ln}(\text{dose}) = 3,155 + 0,134 (\text{SBAS})$	<0,001	5,5%
Génétique ( <i>CYP2C9</i> et <i>VKORC1</i> )	$\text{Ln}(\text{dose}) = 3,8 - 0,181 (\text{CYP2C9}^*2) - 0,439 (\text{CYP2C9}^*3) - 0,348 (\text{VKORC1}^*2)$	<0,001	36,8%
Clinique (âge, taille et poids)	$\text{Ln}(\text{dose}) = 3,4 - 0,014 (\text{âge}) + 0,465 (\text{taille}) + 0,003 (\text{poids})$	<0,001	18,6%
INR ciblé	$\text{Ln}(\text{dose}) = 1,378 + 0,796 (\text{INR ciblé})$	<0,001	7,1%
Modèle complet sans l'activité physique	$\text{Ln}(\text{dose}) = 2,215 - 0,203 (\text{CYP2C9}^*2) - 0,415 (\text{CYP2C9}^*3) - 0,342 (\text{VKORC1}^*2) + 0,004 (\text{poids}) + 0,494 (\text{taille}) - 0,010 (\text{âge}) + 0,452 (\text{INR ciblé})$	<0,001	55,3%
Modèle complet avec l'activité physique	$\text{Ln}(\text{dose}) = 2,199 + 0,033 (\text{SBAS}) - 0,204 (\text{CYP2C9}^*2) - 0,418 (\text{CYP2C9}^*3) - 0,339 (\text{VKORC1}^*2) + 0,004 (\text{poids}) + 0,439 (\text{taille}) - 0,009 (\text{âge}) + 0,438 (\text{INR ciblé})$	<0,001	55,6%

### 4.2.2 Évolution du niveau de d'activité physique dans le temps

En regardant d'abord la répartition des niveaux d'activité physique entre le début et la fin de l'étude, il est à noter que la distribution est très semblable. Le niveau d'activité physique le plus rapporté est le niveau 2 qui est rapporté par 45,5% des participants en début d'étude et 47,6% en fin d'étude. Le niveau 2 correspond au minimum à des activités de faible intensité au travail et/ou dans les loisirs et au maximum à des activités d'intensité modérée réalisées une à deux fois par semaine. C'est le 3<sup>e</sup> niveau SBAS qui connaît la plus grande variation, en passant de 19,5 à 15,1%. Ce niveau correspond à gens ayant un emploi qui demande des manœuvres physiques d'intensité élevée ou à des gens qui pratiquent soit des activités physiques ayant une intensité modérée au moins trois fois par semaine ou des activités ayant une intensité élevée une à deux fois par semaine. Tous les détails de la classification SBAS est présentée dans la section 1.2.3.1. Les détails de chaque questionnaire sont rapportés dans la **Figure 4**.



**Figure 4 :** Répartition des participants de la Cohorte warfarine selon les cinq niveaux d'activité physique du SBAS. Le diagramme de gauche présente les cinq catégories rapportées au questionnaire de recrutement et celui de droite à l'entrevue du douzième mois.

Nous avons aussi regardé la variation dans les réponses entre ces deux laps de temps pour chaque individu. Le tiers seulement des participants (33,6%) ont rapporté un niveau d'activité physique SBAS identique aux deux questionnaires. Ce pourcentage est beaucoup plus grand pour les participants ayant été classés faiblement actifs (41,4%) par rapport aux participants plus fortement actifs (11,2%). Une grande fraction de la population (45,0%) a rapporté des activités leur faisant changer seulement d'une catégorie (23,3% ont diminué d'un niveau et 21,7% ont augmenté d'un niveau). Les participants actifs ont, eux, été beaucoup plus nombreux à réduire leur niveau d'activité physique; 32,7% ont diminué de deux niveaux et 10,7% ont diminué de trois ou quatre niveaux. En moyenne, 39,8% des participants actifs ont diminué d'un niveau et seulement 3,1% ont augmenté d'un niveau. Les participants peu actifs ont diminué d'une catégorie dans 17,6% des cas et ont augmenté d'une catégorie dans 28,2% des cas. Peu de participants inactifs ont augmenté énormément leur niveau d'activité, 8,0% ont augmenté de deux niveaux et 4,8% ont augmenté de trois ou quatre niveaux. Toutes les informations sont rapportées dans le **Tableau XI**.

**Tableau XI** : Variation entre le niveau SBAS au final et le niveau SBAS au recrutement

Variation	Pour un SBAS initial de	Pour un SBAS initial de	Global n (%)
	1 ou 2 n (%)	3, 4 ou 5 n (%)	
< -2	-	21 (10,7)	21 (2,7)
-2	-	64 (32,7)	64 (8,4)
-1	99 (17,6)	78 (39,8)	177 (23,3)
0	233 (41,4)	22 (11,2)	255 (33,6)
+1	159 (28,2)	6 (3,1)	165 (21,7)
+2	45 (8,0)	5 (2,6)	50 (6,6)
> +2	27 (4,8)	0 (0)	27 (3,6)

### 4.3 Association avec la stabilité de la réponse (TTR)

Les calculs de TTR ont été réalisés en mars 2014 par Stéphanie Dumas, étudiante au doctorat. Ces mesures s'intègrent au projet de recherche sur l'impact de l'utilisation de la dosette (ou pilulier) sur la stabilité des résultats d'INR des participants de la cohorte warfarine. Il s'est avéré dans ses analyses que l'activité physique était souvent une covariable significativement associée au TTR. Nous avons ensuite réalisé quelques analyses supplémentaires afin de mieux comprendre cette association.

Les données pour l'analyse en modèle univarié de l'activité physique sur la stabilité de la réponse étaient disponibles pour 906 individus. De ce nombre, 230 (25,4%) étaient catégorisés comme plus actifs que les recommandations et 676 (74,6%) étaient sous les recommandations, donc inactifs. La disponibilité des TTR pour chaque point dans le temps (3 à 6 mois, 6 à 9 mois et 9 à 12 mois) est montrée dans le **Tableau XII**, avec les résultats de la régression univariée.

**Tableau XII** : Résultats de l'association avec le TTR inférieur à 60% en fonction de l'activité physique en modèle univarié par régression logistique

Niveau d'activité physique	n (%)	TTR<60%			RC	95% IC du RC	Valeur-P
		3-6 mois n (%)	6-9 mois n (%)	9-12 mois n (%)			
<b>Actifs</b>	230 (25,4)	80 (34,8)	54 (23,5)	57 (24,8)	1,35	1,10 – 1,67	0,0047
<b>Inactifs (réf.)</b>	676 (74,6)	184 (27,2)	153 (22,6)	145 (21,5)	-	-	-

L'effet de l'activité physique sur un TTR inférieur à 60% est exprimé par un rapport des cotes. Le rapport de cote est indicateur de la taille de l'effet de l'activité physique en association avec le TTR inférieur à 60%. Un RC supérieur à 1 signifie qu'il est plus fréquent

de rencontrer des patients instables dans la catégorie des patients actifs. Les autres variables qui ont été associées avec l'instabilité sont l'INR ciblé, l'âge, un antécédent d'infarctus du myocarde, un antécédent d'angine et le niveau d'éducation (diplôme universitaire). Avec les variables sélectionnées par l'analyse univariée ou forcée par leur importance dans la littérature, un modèle de régression mixte multivarié a été fait, avec l'utilisation du pilulier (variable d'intérêt pour l'analyse principale), l'âge, l'antécédent d'infarctus du myocarde, l'activité physique et l'information génétique pour *CYP2C9*\*2 et \*3. L'activité physique était alors toujours associée avec un TTR inférieur à 60%, avec un rapport des cotes de 1,23 95% IC 1,00-1,52, valeur-p = 0,0459).

Ensuite, nous avons testé l'association entre le fait d'avoir changé de niveau SBAS en 12 mois de suivis et le fait d'avoir un TTR inférieur à 60% pour la période de 3 à 12 mois. Nous avons repéré 238 participants qui avaient un niveau SBAS de 3, 4 ou 5 au mois 0 ou au mois 12. De ce nombre, 136 participants ont conservé un niveau SBAS d'au moins 3 pendant l'année de suivi et 102 ont changé de catégorie. Il s'est avéré que tous les patients qui ont changé de niveau d'activité physique entre le mois 0 et le mois 12 ont diminué dans le temps. Aucun patient n'est passé de la catégorie peu active à très active. Des 238 participants actifs, seulement 185 participants avaient des valeurs de TTR disponibles pour la période de 3 à 12 mois. L'analyse de régression logistique univariée a donc été réalisée sur 185 participants, dont 101 participants sont demeurés actifs (niveaux SBAS 3, 4 ou 5) et 84 sont devenus peu actifs (SBAS 1 ou 2). Les résultats de cette régression logistique univariée sont présentés dans le **Tableau XIII**. Nous avons observé qu'il y avait une tendance pour les patients actifs à avoir un TTR moins stable à l'intérieur de la période observée, s'ils changeaient le mode de vie. La valeur du rapport de cotes était de 1,79 (IC 95% 0,94 – 3,35, valeur-p = 0,075).

**Tableau XIII :** Résultats de l'association avec le TTR inférieur à 60% pour la période de 3 à 12 mois en fonction du fait d'avoir changé de niveau d'activité physique, dans la population classée comme active, en modèle univarié par régression logistique

<b>Niveau d'activité physique</b>	<b>n (%)</b>	<b>TTR&lt;60% pour la période 3-12 mois n (%)</b>	<b>RC</b>	<b>95% IC du RC</b>	<b>Valeur-P</b>
<b>Changé</b>	84 (45,4)	31 (36,9)	1,78	0,94 – 3,35	0,075
<b>Stable (réf.)</b>	101 (54,6)	25 (24,8)	-	-	-

## 5. Discussion

### 5.1 Association de l'activité physique avec la dose

Les résultats de nos analyses appuient notre hypothèse de l'effet de la pratique régulière d'activité physique sur la réponse à la warfarine, mesurée par la dose thérapeutique et le temps passé dans l'intervalle thérapeutique. Ces résultats appuient également ceux rapportés dans trois articles publiés dans les dernières années. [4, 11, 12] La pratique régulière d'activité physique augmente significativement la dose quotidienne de warfarine. Cela a été observé dans la Cohorte warfarine, et aussi dans la Biobanque de l'ICM, notre cohorte de réplication.

De plus, l'observation semble être constante dans le temps, car les résultats de l'analyse à 12 et à 3 mois se ressemblent beaucoup. En univarié, l'activité physique comptait pour 5,4% de la variation de dose à trois mois ( $\beta = 0,118 \pm 0,016$ ) et de 5,5% à douze mois ( $\beta = 0,134 \pm 0,022$ ). Lors de la réplication après 12 mois de suivi, l'effet était beaucoup moins visible dans le modèle multivarié, mais les nombreuses pertes au suivi et l'échantillonnage incomplet sont probablement responsables de cette chute de puissance (valeur- $p = 0,055$ ). Il faudra refaire cette analyse lorsque l'ensemble de la cohorte warfarine aura atteint un an de suivi, soit en août 2014.

La dose, contrairement à l'INR, est un marqueur à long terme de la réponse à la warfarine. La dose est ajustée par le clinicien qui suit le patient anticoagulé si les résultats des INR ne sont pas dans la zone thérapeutique ciblée. Après plusieurs mois d'ajustements, le patient atteint une dose de stabilisation qui varie généralement très peu. À ce moment-là, les suivis en clinique se font moins d'une fois par mois, alors qu'ils pouvaient être à tous les trois jours au préalable. Ainsi, la dose de warfarine, après plusieurs mois d'ajustements, est le reflet de la réponse au traitement par le patient stabilisé et une variation dans la réponse sera d'abord visible dans un INR hors cible. Il n'y aura pas de changement de dose si la fluctuation n'était que temporaire. C'est pourquoi je la désigne comme un marqueur à long terme de la réponse à la warfarine. Ce marqueur est donc idéal afin d'évaluer l'ensemble des facteurs qui influencent la variabilité de la réponse entre différents individus. La connaissance de l'effet de la pratique

régulière d'activité physique et la dose de warfarine peut aider à personnaliser la dose avant la période d'ajustement, ce qui pourrait permettre de diminuer le temps que le patient passe dans cette phase de stabilisation et de diminuer le nombre de tests en clinique qu'il devra subir. De plus, cette connaissance peut aussi aider à ajuster la dose en prévention, si le mode de vie d'un patient change subitement ou encore d'émettre des recommandations visant à maintenir un niveau d'activité physique constant.

### 5.1.1 Importance de l'effet

Si l'association entre la dose et l'activité physique est fortement significative, la taille de l'effet est, elle, assez modeste. En analyse univariée, l'activité physique explique à elle seule 5,4% de la variation de la dose. Le beta (ou estimé) associé à l'activité physique avec la dose au troisième mois était de  $0,118 \pm 0,036$ , ce qui signifie que pour une hausse d'un échelon dans les niveaux SBAS, le logarithme naturel de la dose hebdomadaire augmente de 0,118. Cela correspond à 1,13 mg de warfarine par semaine. Dans le modèle multivarié, en présence d'autres facteurs prédictifs de la dose de warfarine, le beta pour la variable SBAS est de  $0,053 \pm 0,013$ , soit 1,05 mg par semaine. Si on compare le modèle linéaire généralisé avec et sans l'activité physique, la différence d'explication de la variation de la dose ( $\Delta R^2$ ) est de 0,9%. L'apport concret de l'activité physique était donc une variation de 0,9% lorsque nous prenons déjà en considération la génétique de *VKORC1*\*2, *CYP2C9*\*2\*3, l'âge, la taille, le poids et l'INR ciblé.

Le SBAS explique environ 5% de la variation de la dose, ce qui est comparable, dans les analyses univariées, à l'apport de la taille (5,6% et 5,9%, respectivement aux mois 3 et 12), du poids (5,1% et 6,1%, respectivement), du sexe (3,4% et 4,1%, respectivement) et de l'INR ciblé (3,3% et 7,1%, respectivement). Ce pourcentage n'est cependant pas à lui seul un bon outil pour comparer différentes variables si elles sont corrélées entre elles. Par exemple, l'âge moyen diminuait dans les groupes plus actifs. Ainsi, l'apport de chaque variable doit être ajusté pour ces variables possiblement confondantes. Le modèle incluant seulement l'activité physique ( $R^2$  de 5,4%) et l'âge ( $R^2$  de 12,7%) ne donnera pas un  $R^2$  additionné de 18,1%. Dans la cohorte warfarine, à 12 mois, le  $R^2$  du modèle SBAS + âge est ainsi de 13,6%, une

valeur qui reflète l'apport confondu des deux variables. Ce que nos analyses ont démontré dans le modèle linéaire multiple, c'est que malgré l'ajustement pour toutes les variables possiblement confondantes, l'activité physique demeure fortement associée avec la dose et c'est cette découverte qui est importante.

Cela dit, l'importance de l'effet de l'activité physique ne repose pas uniquement sur la taille de l'effet. La warfarine est un médicament qui possède un index thérapeutique étroit et il est important de connaître les facteurs sujets à varier dans le temps et qui peuvent influencer la réponse au médicament. Plus ces facteurs sont connus et contrôlés, plus l'utilisation du médicament sera sécuritaire. Rappelons qu'un patient traité à la warfarine qui sort de la zone thérapeutique ciblée par le clinicien est à risque de complications potentiellement mortelles. Une réponse trop forte, comme un INR supérieur à 4,0, entraîne des risques de saignements majeurs et un INR inférieur à 2,0 des risques d'évènements thromboemboliques.

### **5.1.2 Le choix du mode d'évaluation de l'activité physique**

Un point important de l'étude faite sur les deux cohortes, c'est le fait qu'elles s'appuient sur deux questionnaires d'activité physique différents et que malgré cela, les deux analyses démontrent une association positive entre l'activité physique accrue et la dose de warfarine. Les deux questionnaires, SBAS et GPAQ parviennent à une estimation rapide et juste du niveau d'activité physique d'un individu et ils ne requièrent aucun appareil de mesure. Cette simplicité dans la collecte du niveau d'activité physique est importante afin d'estimer la pertinence de prendre en considération cette variable dans l'ajustement d'une anticoagulothérapie. Une technique trop invasive ou exigeante aurait du mal à trouver sa place en pratique clinique, autant du point de vue du patient qui doit déjà subir des examens de suivi réguliers que du côté du clinicien qui peut très bien ajuster la dose traditionnellement via essai-erreur comme cela se fait depuis de nombreuses années. Nos résultats démontrent que le seul fait de prendre en considération un estimé général de l'activité physique est suffisant pour influencer la dose de stabilisation.

Cependant, la technique par questionnaire n'est pas idéale pour une évaluation de l'activité physique sur la stabilité du traitement. La dose est l'aboutissement de l'ajustement réalisé suite à tous les tests d'INR que le patient subit. La mesure de la réponse rapide à la warfarine, c'est l'INR lui-même et pour tester l'impact de l'activité physique sur l'INR, il faut nécessairement une mesure des activités réalisées dans les jours précédant le test. C'est d'ailleurs ce qui avait été observé au départ, par Yuhki Shibata & *al.* en 1998. L'augmentation du nombre de pas marchés à chaque jour, mesurée par un podomètre, était corrélée à une diminution de l'INR des patients. [11] Dans le papier très récent publié par Aditi Shendre & *al.*, l'activité physique était auto-rapportée à chaque mois par les participants sur une période de deux ans. Il s'agit donc d'une technique par questionnaire très sommaire, mais qui est répétée à chaque mois. Les patients de cette étude étaient ensuite séparés dans le groupe plus actif s'ils rapportaient pratiquer trois fois par semaine, pendant plus de 30 minutes à chaque fois, une activité d'intensité modérée à élevée et ce, pour au moins 80% des visites. [12] L'intensité des différentes activités physiques étaient déterminées sur les définitions de *l'American College of Sports Medicine et l'American Heart Association guidelines*. [108, 109] Cette méthode a pour avantage de contrôler pour les variations dans les habitudes de vie, ce que nous ne pouvons pas faire avec un seul questionnaire. On peut s'attendre à ce que cette mesure soit beaucoup plus sensible pour détecter des fluctuations dans la pratique régulière d'activité physique. Il est très intéressant de constater que notre technique d'évaluation de l'activité physique en un seul questionnaire arrive à la même conclusion sur la dose que les 24 questionnaires mensuels de Shendre & *al.*

### **5.1.3 Intérêt en milieu clinique**

L'effet modulateur découvert entre la pratique d'activité physique et la warfarine ne devrait pas changer la manière de prescrire la warfarine en clinique. La génétique, qui explique pourtant 30 à 40% de la variation de la réponse à la warfarine est toujours un sujet de débat et il n'est pas encore clairement établi que l'utilisation de l'information génétique aide à offrir un traitement plus sécuritaire. [29] La technique habituelle d'initiation de traitement qui consiste à administrer une dose moyenne quotidienne (souvent 4 ou 5 mg par jour) puis

d'ajuster en fonction d'un premier INR mesuré 3 ou 4 jours après est beaucoup plus simple. L'intégration d'une question sur l'activité physique dans un algorithme de dose tel celui de Gage pourrait améliorer la précision de celui-ci, mais cela ne révolutionnera pas la manière de prescrire le médicament. Il était important de démontrer que l'activité physique était associée avec la dose de warfarine, mais l'intérêt est encore plus grand au niveau de la stabilisation de la thérapie du patient. Cela sera discuté plus en détail au point 5.2.3.

De manière plus anecdotique, l'infirmière de recherche a rapporté le cas de deux patients de la cohorte qui suivent un programme d'entraînement assez intensif. Les patients s'étaient enquis de l'impact que cela pouvait avoir avec leur traitement. Après examen de leur dossier, nous avons remarqué que tous les deux avaient une dose moyenne de plus de 10 mg par jour, ce qui est nettement au-dessus de la moyenne de la cohorte, qui est de 4,7 mg par jour (6,7 mg chez les patients très actifs) à trois mois. Ces cas anecdotiques démontrent que l'effet dose-réponse est peut-être plus grand que nous envisageons et que c'est le questionnaire SBAS ne permet pas de séparer les personnes qui sont très régulières dans leur pratique et celles qui le sont moins.

## **5.2 Effet sur la stabilité**

Les résultats montrent qu'une augmentation de l'activité physique est liée à une moins grande stabilité de l'INR. Dans l'analyse univariée, le rapport des cotes était 1,35 (IC à 95% 1,10 – 1,67, valeur-p = 0,0047), ce qui signifie que les patients actifs ont 35% plus de chance d'être instables que les patients inactifs. Dans l'analyse multivariée, le rapport des cotes ajusté pour l'utilisation d'un pilulier, l'âge, l'antécédent d'infarctus du myocarde et le génotype de *CYP2C9* était de 1,23 (IC à 95% 1,00-1,52, valeur-p = 0,0459). Cela signifie qu'en tenant compte de tous ces facteurs qui peuvent aussi faire varier la stabilité de l'INR, le patient actif a, en moyenne, 23% plus de chances d'être d'instable que le patient inactif.

Comme nous avons déjà démontré que la dose de warfarine était augmentée avec la pratique régulière d'activité physique, nous pourrions conclure que la dose plus élevée de warfarine est la cause de cette instabilité. Or, cela est très peu probable, et même contraire à ce qui est rapporté dans la littérature. [42] Un patient qui prend une très faible dose de warfarine est beaucoup plus sensible à une modification de sa réponse au traitement qu'un patient qui reçoit quotidiennement une forte dose. Une petite variation dans la dose disponible de warfarine d'une personne qui prend 0,5 mg par jour est, en proportion, beaucoup plus importante que dans le cas d'une personne qui reçoit 10 mg par jour.

Le fait que les personnes actives soient plus instables que les personnes inactives indiquerait plutôt qu'une personne qui rapporte faire beaucoup plus d'activité physique est davantage sujette à faire de l'activité physique de manière erratique. Une personne qui rapporte être inactive a peu de probabilité de varier son mode de vie et de courir, par exemple, une demi-heure de plus dans la semaine. Il est beaucoup plus fréquent de sauter une activité que d'en ajouter une de temps en temps. Ainsi, si une personne pratique des activités physiques de manière inconstante, la réponse au traitement suit cette inconstance et il en ressort que la personne est instable. Cela est visible avec le **Tableau XI**, qui démontre que les participants inactifs ont beaucoup moins modifié leur niveau d'activité physique en douze mois que les patients plus actifs. En effet, 41,4% des patients catégorisés au niveaux plus faibles d'activité (catégories 1 ou 2) ont maintenu le même niveau d'activité alors que ce sont seulement 11,2% des patients actifs (catégories 3, 4 ou 5) qui ont conservé le même niveau. De plus, 43,4% des patients actifs ont diminué de deux, trois ou quatre niveaux, en comparaison avec 12,8% des patients inactifs qui ont augmenté de deux, trois ou quatre niveaux. De plus, cela a été démontré dans le modèle univarié de régression logistique réalisé à l'intérieur des patients les plus actifs (**Tableau XIII**). Nous observé que les patients actifs qui ont changé leur niveau d'activité, passant d'un niveau SBAS de 3, 4 ou 5 à un niveau de 1 ou 2 avaient tendance à avoir un INR inférieur à 60%. La valeur-p associée à ce modèle était cependant relativement faible ( $p = 0,075$ ), mais encore une fois, cette analyse devait se limiter aux patients qui ont complété une année complète de suivi.

En résumé, nous observons que les patients les plus actifs sont sujets à varier beaucoup plus leur pratique d'activité physique que les patients sédentaires et que cette irrégularité induit une instabilité dans la réponse au traitement, telle que mesurée par le TTR. Notons cependant qu'il peut aussi y avoir un biais d'induit lors de la collecte de données. La variation dans le niveau SBAS accordé peut être partiellement due à l'interprétation de la réponse donnée par le patient par l'infirmière de recherche.

### **5.2.1 Importance de la stabilité**

La taille de l'effet de l'activité physique sur la stabilité de la réponse (<60% TTR) est relativement importante. Les patients actifs qui changeaient leur niveau d'activité physique ont 78% plus de risques d'avoir un TTR inférieur à 60%. Cela signifie que le patient est, pendant plus de 60% du temps, hors de la cible thérapeutique prescrite par le clinicien. Cette cible, généralement de 2,0 à 3,0 ou de 2,5 à 3,5, est très importante afin d'assurer un traitement sécuritaire à la warfarine. Être sous la cible correspond à des risques d'évènements thromboemboliques et le fait d'être au-dessus correspond à des risques d'évènements hémorragiques. De plus, les patients instables sont suivis beaucoup plus régulièrement en clinique, ce qui nuit à la qualité de vie des patients. Rappelons qu'il s'agit cependant d'une analyse exploratoire et que la Cohorte warfarine n'est pas paramétrée pour analyser pleinement cette association. Le fait d'être actif ici est davantage une estimation de la tendance à être erratique dans la pratique d'activités physiques et non une mesure précise des activités pratiquées réellement.

### **5.2.2 Le choix du mode d'évaluation de l'activité physique**

Le questionnaire SBAS utilisé dans notre étude et appliqué une seule fois n'est peut-être pas le meilleur outil pour mesurer l'impact de l'activité physique sur l'instabilité de la réponse (TTR <60%). L'instabilité est mesurée en trois segments, soit entre les mois 3 à 6, 6 à 9 et 9 à 12, alors que l'activité physique qui pouvait être utilisée pour cette analyse était, elle, mesurée une seule fois en début d'étude. Le questionnaire SBAS est destiné à résumer le

niveau d'activité physique de l'année précédent son administration. [75] Il n'est pas un gage des activités qui seront pratiquées pour l'année à venir. Aussi, puisque le SBAS est administré une deuxième fois après douze mois dans la cohorte, il sera éventuellement plus utile d'utiliser cette information pour reprendre les analyses. Cette information sera un meilleur estimé des activités qui ont été faites durant l'année de suivi. Cependant, il était impossible, pour les analyses actuelles, d'utiliser le SBAS du mois douze, car beaucoup de patients n'avaient pas encore terminé leurs douze mois de suivi et cela aurait induit de nombreuses pertes au suivi. Le meilleur questionnaire pour comprendre l'effet de la pratique d'activités physiques sur l'INR serait une mesure continue, répétée dans le temps, comme l'utilisation d'un podomètre ou d'un questionnaire posé à intervalles plus petits.

D'ailleurs, ces résultats diffèrent de ce qui a été observé dans l'étude publiée par Shendre & *al.*, car après avoir ajusté leur modèle statistique en fonction des informations démographiques, cliniques et génétiques, le TTR était très similaire entre les deux groupes, soit 50 et 48%, pour les patients actifs et inactifs, respectivement. Rappelons que cette étude catégorise les patients comme actifs s'ils pratiquent au moins 3 fois 30 minutes d'activités physiques, au moins 20 fois en 24 visites (80% du temps). [12] Il y a donc un contrôle beaucoup plus grand de la régularité dans la pratique d'activité physique faite par les patients de leur étude. Cela démontre bien l'importance de contrôler cette régularité avant d'analyser l'impact de l'activité physique sur la stabilité, via le TTR.

### **5.2.3 Intérêt en milieu clinique**

En supposant que nous ayons réussi à démontrer l'association entre une pratique erratique d'activité physique et la hausse de l'instabilité du traitement, cette information sera possiblement très intéressante d'un point de vue clinique. Comme il a été dit au point 5.2.1, il peut être très dangereux pour un patient anticoagulé d'avoir des INR hors de la zone thérapeutique. La meilleure compréhension de l'interaction entre la pratique régulière d'activité physique et la réponse à la warfarine pourra permettre au clinicien qui n'arrive pas à

maintenir un patient dans sa zone thérapeutique pourrait questionner celui-ci sur ses habitudes de vie et sensibiliser celui-ci sur l'importance de maintenir une pratique d'activité physique constante. Cette recommandation est la même que pour les aliments riches en vitamine K. Il ne faut pas arrêter de faire de l'activité physique, pas plus qu'il ne faut arrêter de manger des légumes verts. L'apport doit plutôt être constant. De même, pour un patient qui aurait des habitudes de vie différentes selon les saisons, il serait possible de faire un suivi plus rapproché aux périodes de transition.

### 5.3 Limites de l'étude

La principale limite de l'étude est l'absence de mesures répétées de la pratique d'activité physique. Nous avons démontré que l'activité physique a un impact direct sur la réponse à la warfarine avec la dose thérapeutique, mais il serait aussi intéressant de mesurer l'impact de la pratique de l'activité physique à court terme sur les mesures d'INR. La dose est le résultat des ajustements qui suivent chacun des tests d'INR, donc l'INR est le premier indicateur de la réponse au traitement. Ainsi, une étude qui pourrait lier les activités physiques des jours précédant chaque test d'INR pourrait apporter des informations plus sensibles de l'impact de l'activité physique sur la réponse immédiate à la warfarine.

Une autre limite à l'étude est notre incapacité à expliquer le phénomène observé. Une étude interventionnelle où un groupe d'utilisateurs de warfarine serait forcé à un certain entraînement *versus* un groupe témoin soumis par exemple à des séances de relaxation permettrait de mieux comprendre l'effet physiologique de l'activité physique sur le médicament et sur la thérapie. À l'aide de prélèvements sanguin, il serait alors possible de faire une analyse pharmacocinétique et de mesurer l'activité enzymatique, la concentration des protéines plasmatiques et des acides gras libres par exemple.

Une autre limite de l'étude est reliée au choix des variations génétiques retenues pour les modèles multivariés. De plus en plus d'évidences indiquent que d'autres gènes, tel que *CYP4F2*, auraient un rôle important à jouer sur la modulation de la réponse à la warfarine.

Nous avons décidé d'utiliser les informations qui étaient présentement utilisées en clinique pour construire notre modèle, mais il va de soi que plus nous utiliserons des variables pertinentes dans notre modèle, plus celui-ci sera précis.

Finalement, l'absence d'informations sur la comédication est une limite importante à notre étude. Ces informations peuvent améliorer grandement le modèle statistique, car il a été démontré que la comédication pouvait expliquer 5 à 10% de la variation de la dose. [25] De plus, l'activité physique pourrait être associée avec la comédication, en supposant que les personnes les plus inactives sont celles qui sont davantage malades et qui ont prennent donc plus de médicaments. Il serait donc intéressant de voir si l'activité physique est toujours aussi fortement associée à la dose lorsque le modèle est corrigé pour la comédication. Pour l'étude de la Cohorte warfarine, ces informations seront disponibles lorsque tous les patients auront complété une année de suivi, soit en août 2014. Dans l'étude récente de Shendre & *al.*, ils ont analysé la comédication en ajoutant quatre classes de médicaments dans les modèles. Ils ont observé l'effet de l'utilisation de statines, d'antiplaquettaires, d'amiodarone et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Entre les patients actifs et les patients inactifs, seule l'utilisation de statine était statistiquement différente (26,3% des patients actifs et 18,6% des patients inactifs en prenaient). Dans les analyses avec la dose, seule l'amiodarone s'est trouvée associée, en diminuant la dose de warfarine de 18,61%, avec une valeur-p inférieure à 0,001. [12]

## 6. Perspectives

La Cohorte warfarine est une des rares cohortes observationnelles de plus de 1000 nouveaux utilisateurs de warfarine. L'activité physique n'est qu'une des nombreuses variables recensée dans cette étude et elle permettra de mieux comprendre de nombreux autres paramètres importants de l'anticoagulothérapie à la warfarine. Le suivi des patients se fait pendant une durée totale de dix ans. Les neuf années supplémentaires se font sans contact direct, en recueillant des informations dans diverses bases de données, telles les données administratives sur les soins de santé du Québec, la RAMQ. Parmi les informations qui seront disponibles avec cette plus longue période de suivi, on trouve notamment les événements hémorragiques majeurs et les événements thromboemboliques. Il sera alors possible de vérifier, comme il a été démontré dans l'article de Aditi Shendre & *al.*, si la pratique régulière d'activité physique protège contre les événements hémorragiques. De plus, à l'aide des informations de la RAMQ (entre autres), il sera possible d'ajuster les modèles statistiques pour la comédication, une information très intéressante.

Dans le contexte actuel, cet article et ce mémoire apportent une confirmation à l'importance de l'activité physique dans la modulation de la réponse à la thérapie à la warfarine. L'information en support de cette hypothèse était considérée comme anecdotique depuis l'article de Y. Shibata en 1998, dans les revues de la littérature sur le sujet. Chacune de ces revues insistait sur l'importance de répliquer l'observation dans une cohorte de plus grande importance et c'est ce que ce mémoire a contribué à démontrer. Il est d'autant plus encourageant de constater que les autres résultats qui ont été publiés en 2014 par A. Shendre & *al.* vont dans la même direction.

Depuis quelques années, la warfarine n'est plus le seul anticoagulant qui soit couvert par la RAMQ. Il y a d'abord eu le dabigatran etexilate, un inhibiteur du facteur de coagulation IIa (prothrombine). À noter, le médicament a changé de nom commercial le 1<sup>er</sup> janvier 2013, passant de Pradax à Pradaxa (©Boehringer Ingelheim). Il y a eu ensuite les inhibiteurs du facteur Xa, soit rivaroxaban (Xarelto, ©Bayer) et apixaban (Eliquis ©Bristol-Myers Squibb et

Pfizer). Cependant, malgré la présence sur les marchés de ces nouveaux anticoagulants (NACO), la warfarine demeure le choix de prédilection pour la prévention des événements thromboemboliques. La première raison à cela, c'est que le traitement à la warfarine, malgré les suivis en clinique d'anticoagulation, est beaucoup moins coûteux que les NACO. Ainsi, ces médicaments font partie de la liste des médicaments d'exception de la RAMQ et ils devraient être prescrits uniquement lorsque le traitement à la warfarine est impossible ou instable. Ensuite, cela fait des décennies que nous connaissons la warfarine et que les nombreuses études ont permis une utilisation toujours plus sécuritaire de ce médicament. [110] Il n'existe pas encore beaucoup d'informations sur la sécurité des NACO à long terme, comme cela est connu pour la warfarine. De plus, toutes les indications pour une anticoagulothérapie avec la warfarine ne s'appliquent pas aux NACO. L'utilisation du dabigatran pour prévenir la formation de caillots chez les patients ayant reçu une valve cardiaque mécanique s'est ainsi avérée dangereuse. [111] Citons finalement quelques autres raisons qui laissent croire que la warfarine est un médicament qui va rester d'actualité pour longtemps, tel que l'accès à un antidote, le temps de demi-vie assez long (dabigatran et apixaban doivent être pris deux fois par jour) et le fait qu'il existe un test facile à faire pour mesurer l'effet anticoagulant.

## **7. Conclusion**

Nous avons démontré que la pratique régulière d'activité physique était associée directement à la réponse à la warfarine. D'abord, les patients qui étaient plus actifs dans la Cohorte warfarine et dans la Biobanque de l'Institut de cardiologie de Montréal avaient une dose moyenne supérieure aux patients inactifs. De plus, nous avons aussi observé que les patients plus actifs étaient sujets à avoir une réponse qui fluctue davantage dans le temps. Nous ne croyons pas que l'activité physique en soi induise une instabilité, mais plutôt que les patients auto-déclarés actifs aient tendance à varier leurs pratiques d'activité physique plus souvent que les patients inactifs. Ainsi, il faudrait sensibiliser les patients et les cliniciens au fait que l'activité physique régulière influence la réponse au traitement à la warfarine, ce qui permettra d'aider les patients instables à identifier les facteurs faisant varier la réponse au traitement pour eux. Les recommandations seraient les mêmes qu'en nutrition, soit que l'apport doit être constant afin de maintenir une réponse médicamenteuse constante.

## Bibliographie

1. Moreau C, Lorient MA, Siguret V. Vitamin K antagonists: from discovery to pharmacogenetics. *Annales de biologie clinique* 2012; 70: 539-51.
2. Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJM. Subtherapeutic oral anticoagulant therapy: Frequency and risk factors. *Thrombosis and haemostasis* 2009; 101: 552-6.
3. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, *et al.* Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e152S-84S.
4. Wells PS, Majeed H, Kassem S, *et al.* A regression model to predict warfarin dose from clinical variables and polymorphisms in CYP2C9, CYP4F2, and VKORC1: Derivation in a sample with predominantly a history of venous thromboembolism. *Thrombosis research* 2010; 125: e259-64.
5. Kringen MK, Haug KB, Grimholt RM, *et al.* Genetic variation of VKORC1 and CYP4F2 genes related to warfarin maintenance dose in patients with myocardial infarction. *Journal of biomedicine & biotechnology* 2011; 2011: 739751.
6. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, *et al.* A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *PLoS genetics* 2009; 5: e1000433.
7. Coumadin. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties: The Canadian Drug Reference for Health Professionals* 2011.
8. D'Andrea G, D'Ambrosio R, Margaglione M. Oral anticoagulants: Pharmacogenetics Relationship between genetic and non-genetic factors. *Blood reviews* 2008; 22: 127-40.
9. Gage BF, Eby C, Johnson JA, *et al.* Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2008; 84: 326-31.
10. Lodwick A. Warfarin therapy: a review of the literature since the Fifth American College of Chest Physicians' Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 1999; 5: 208-15.
11. Shibata Y, Hashimoto H, Kurata C, *et al.* Influence of physical activity on warfarin therapy. *Thrombosis and haemostasis* 1998; 80: 203-4.
12. Shendre A, Beasley TM, Brown TM, *et al.* Influence of Regular Physical Activity on Warfarin Dose and Risk of Hemorrhagic Complications. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2014: n/a-n/a.
13. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012; 119: 3016-23.
14. Li T, Chang CY, Jin DY, *et al.* Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 2004; 427: 541-4.
15. Valeurs de référence relatives aux vitamines - Tableaux des apports nutritionnels de référence. Santé Canada, 2005. Disponible en ligne au : [http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/reference/table/ref\\_vitam\\_tbl-fra.php#fn\\_t1b7](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/reference/table/ref_vitam_tbl-fra.php#fn_t1b7)
16. Gage BF, Lesko LJ. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2008; 25: 45-51.

17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2009; 361: 1139-51.
18. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2011; 365: 981-92.
19. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2011; 365: 883-91.
20. Brown A, Wells P, Jaffrey J, *et al.* Efficacité clinique et rentabilité des appareils de surveillance au point de service de l'anticoagulothérapie orale de longue durée. *Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé* 2007; Rapport technologique no 72.
21. Fibrillation auriculaire (FA). *Maladies cardiovasculaires*. Montréal. Document disponible en ligne au : <https://www.icm-mhi.org/fr/soins-et-services/maladies-cardiovasculaires/fibrillation-auriculaire-fa>
22. Statistiques - Fondation des maladies du coeur du Québec. Québec: Fondation des maladies du coeur du Québec. Document disponible en ligne au : <http://www.fmcoeur.qc.ca/site/c.kpIQKVOxFoG/b.3669917/k.9F47/Statistiques.htm#fibr>
23. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2011; 90: 625-9.
24. Coumadin (warfarin sodium) package insert. Bristol-Myers Squibb, 2011.
25. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends in pharmacological sciences* 2009; 30: 375-86.
26. Marin-Leblanc M, Perreault S, Bahroun I, *et al.* Validation of warfarin pharmacogenetic algorithms in clinical practice. *Pharmacogenomics* 2012; 13: 21-9.
27. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 1996; 335: 540-6.
28. Nielsen PB, Lundbye-Christensen S, Larsen TB, *et al.* Monitoring of anticoagulant therapy applying a dynamic statistical model. *Computer methods and programs in biomedicine* 2013.
29. Kimmel SE, French B, Kasner SE, *et al.* A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *The New England journal of medicine* 2013; 369: 2283-93.
30. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, *et al.* A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *The New England journal of medicine* 2013; 369: 2294-303.
31. Jorgensen AL, Hughes DA, Hanson A, *et al.* Adherence and variability in warfarin dose requirements: assessment in a prospective cohort. *Pharmacogenomics* 2013; 14: 151-63.
32. Kaminsky LS, Dunbar DA, Wang PP, *et al.* Human hepatic cytochrome P-450 composition as probed by in vitro microsomal metabolism of warfarin. *Drug Metab Dispos* 1984; 12: 470-7.
33. Kamali F, Khan TI, King BP, *et al.* Contribution of age, body size, and CYP2C9 genotype to anticoagulant response to warfarin. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2004; 75: 204-12.
34. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, *et al.* Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *The New England journal of medicine* 2009; 360: 753-64.

35. 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: 2329-33.
36. Horton JD, Bushwick BM. Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation. *American family physician* 1999; 59: 635-46.
37. Whitley HP, Fermo JD, Chumney EC, Brzezinski WA. Effect of patient-specific factors on weekly warfarin dose. *Therapeutics and clinical risk management* 2007; 3: 499-504.
38. Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, *et al.* The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood* 2009; 113: 784-92.
39. Mueller JA, Patel T, Halawa A, *et al.* Warfarin dosing and body mass index. *The Annals of pharmacotherapy* 2014; 48: 584-8.
40. Cambria-Kiely JA. Effect of soy milk on warfarin efficacy. *The Annals of pharmacotherapy* 2002; 36: 1893-6.
41. Rasmussen MA, Skov J, Bladbjerg EM, *et al.* Multivariate analysis of the relation between diet and warfarin dose. *European journal of clinical pharmacology* 2012; 68: 321-8.
42. 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: 2419-23.
43. Clapauch SH, Benchimol-Barbosa PR. Warfarin resistance and caffeine containing beverages. *International journal of cardiology* 2012; 156: e4-5.
44. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert opinion on drug safety* 2006; 5: 433-51.
45. Kamali F, Edwards C, Butler TJ, Wynne HA. The influence of (R)- and (S)-warfarin, vitamin K and vitamin K epoxide upon warfarin anticoagulation. *Thrombosis and haemostasis* 2000; 84: 39-42.
46. Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, *et al.* Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *The Annals of pharmacotherapy* 2013; 47: 324-32.
47. Khazaeinia T, Ramsey AA, Tam YK. The effects of exercise on the pharmacokinetics of drugs. *J Pharm Pharm Sci* 2000; 3: 292-302.
48. Lenz TL. The effects of high physical activity on pharmacokinetic drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 257-66.
49. Lenz TL, Lenz NJ, Faulkner MA. Potential interactions between exercise and drug therapy. *Sports Med* 2004; 34: 293-306.
50. Persky AM, Eddington ND, Derendorf H. A review of the effects of chronic exercise and physical fitness level on resting pharmacokinetics. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2003; 41: 504-16.
51. van Baak MA. Influence of exercise on the pharmacokinetics of drugs. *Clinical pharmacokinetics* 1990; 19: 32-43.
52. Ylitalo P. Effect of exercise on pharmacokinetics. *Ann Med* 1991; 23: 289-94.
53. Koivisto VA, Felig P. Alterations in insulin absorption and in blood glucose control associated with varying insulin injection sites in diabetic patients. *Annals of internal medicine* 1980; 92: 59-61.

54. Koivisto VA, Felig P. Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients. *The New England journal of medicine* 1978; 298: 79-83.
55. Ferrannini E, Linde B, Faber O. Effect of bicycle exercise on insulin absorption and subcutaneous blood flow in the normal subject. *Clinical physiology* 1982; 2: 59-70.
56. Kemmer FW, Berchtold P, Berger M, *et al.* Exercise-induced fall of blood glucose in insulin-treated diabetics unrelated to alteration of insulin mobilization. *Diabetes* 1979; 28: 1131-7.
57. Weber S, de Lauture D, Rey E, *et al.* The effects of moderate sustained exercise on the pharmacokinetics of nitroglycerine. *British journal of clinical pharmacology* 1987; 23: 103-5.
58. Barkve TF, Langseth-Manrique K, Bredesen JE, Gjesdal K. Increased uptake of transdermal glyceryl trinitrate during physical exercise and during high ambient temperature. *American heart journal* 1986; 112: 537-41.
59. Bur A, Joukhadar C, Klein N, *et al.* Effect of exercise on transdermal nicotine release in healthy habitual smokers. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2005; 43: 239-43.
60. Klemsdal TO, Gjesdal K, Zahlsten K. Physical exercise increases plasma concentrations of nicotine during treatment with a nicotine patch. *British journal of clinical pharmacology* 1995; 39: 677-9.
61. Brouns F, Saris WH, Rehrer NJ. Abdominal complaints and gastrointestinal function during long-lasting exercise. *International journal of sports medicine* 1987; 8: 175-89.
62. Cordain L, Latin RW, Behnke JJ. The effects of an aerobic running program on bowel transit time. *The Journal of sports medicine and physical fitness* 1986; 26: 101-4.
63. Larsen FG, Larsen CG, Andersen S, *et al.* Warfarin binding to plasma albumin, measured in patients and related to fatty acid concentrations. *European journal of clinical investigation* 1986; 16: 22-7.
64. Spector AA, Santos EC, Ashbrook JD, Fletcher JE. Influence of free fatty acid concentration on drug binding to plasma albumin. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1973; 226: 247-58.
65. Vorum H, Honore B. Influence of fatty acids on the binding of warfarin and phenprocoumon to human serum albumin with relation to anticoagulant therapy. *The Journal of pharmacy and pharmacology* 1996; 48: 870-5.
66. Hurwitz GA, Webb JG, Walle T, *et al.* Exercise-induced increments in plasma levels of propranolol and noradrenaline. *British journal of clinical pharmacology* 1983; 16: 599-608.
67. van Hooff ME, Does RJ, Rahn KH, van Baak MA. Time course of blood pressure changes after intravenous administration of propranolol or furosemide in hypertensive patients. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1983; 5: 773-7.
68. Dossing M. Effect of acute and chronic exercise on hepatic drug metabolism. *Clinical pharmacokinetics* 1985; 10: 426-31.
69. Villa JG, Bayon JE, Gonzalez-Gallego J. Changes in metabolism and urinary excretion of antipyrine induced by aerobic conditioning. *The Journal of sports medicine and physical fitness* 1999; 39: 197-201.

70. Frenkl R, Gyore A, Szeberenyi S. The effect of muscular exercise on the microsomal enzyme system of the rat liver. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 1980; 44: 135-40.
71. Chien KJ, Horng CT, Chao HR, *et al.* The influence of running exercise training on pharmacokinetics of meloxicam in rats. *Life Science Journal* 2013; 10.
72. Ducry JJ, Howald H, Zysset T, Bircher J. Liver function in physically trained subjects: galactose elimination capacity, plasma disappearance of indocyanine green, and aminopyrine metabolism in long-distance runners. *Digestive diseases and sciences* 1979; 24: 192-6.
73. Boel J, Andersen LB, Rasmussen B, *et al.* Hepatic drug metabolism and physical fitness. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1984; 36: 121-6.
74. Carson V, Wong SL, Winkler E, *et al.* Patterns of sedentary time and cardiometabolic risk among Canadian adults. *Preventive medicine* 2014.
75. Taylor-Piliae RE, Norton LC, Haskell WL, *et al.* Validation of a new brief physical activity survey among men and women aged 60-69 years. *American journal of epidemiology* 2006; 164: 598-606.
76. Armstrong T, Bull F. Development of the World Health Organization Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). *Journal of Public Health* 2006; 14: 66-70.
77. Bull FC, Maslin TS, Armstrong T. Global physical activity questionnaire (GPAQ): nine country reliability and validity study. *J Phys Act Health* 2009; 6: 790-804.
78. Hoos T, Espinoza N, Marshall S, Arredondo EM. Validity of the Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) in adult Latinas. *J Phys Act Health* 2012; 9: 698-705.
79. Herrmann SD, Heumann KJ, Der Ananian CA, Ainsworth BE. Validity and Reliability of the Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). *Measurement in Physical Education and Exercise Science* 2013; 17: 221-35.
80. Day WW, Chesky JA, Weiner M. Differential effects of swimming and running on microsomal metabolism in middle-aged and aged Fischer 344 rats. *Mechanisms of ageing and development* 1992; 63: 275-86.
81. Day WW, Weiner M. Inhibition of hepatic drug metabolism and carbon tetrachloride toxicity in Fischer-344 rats by exercise. *Biochemical pharmacology* 1991; 42: 181-4.
82. Eddington ND, Adekoya F, Kharidia J. The influence of moderate and chronic exercise training on the pharmacokinetics of procainamide and N-acetylprocainamide. *Biopharmaceutics & drug disposition* 1998; 19: 291-6.
83. Gamazon ER, Skol AD, Perera MA. The limits of genome-wide methods for pharmacogenomic testing. *Pharmacogenetics and genomics* 2012; 22: 261-72.
84. What is pharmacogenomics? *Genetics Home Reference*: U.S. National Library of Science, 2014. Document disponible en ligne au : <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/genomicresearch/pharmacogenomics>
85. What are single nucleotide polymorphisms (SNPs)? *Genetics Home Reference*: U.S. National Library of Science, 2014. Document disponible en ligne au : <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/genomicresearch/snp>
86. Genomics > Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Food & Drug Administration (FDA), 2014. Document disponible en ligne au :

<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>

87. Furie B. Do pharmacogenetics have a role in the dosing of vitamin K antagonists? *The New England journal of medicine* 2013; 369: 2345-6.
88. Zineh I, Pacanowski M, Woodcock J. Pharmacogenetics and coumarin dosing--recalibrating expectations. *The New England journal of medicine* 2013; 369: 2273-5.
89. Magnani G. The Pharmacogenetics of Warfarin: Insights from COAG and EU-PACT. Anticoagulation Management 2014.
90. Genomes Project C, Abecasis GR, Auton A, *et al.* An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 2012; 491: 56-65.
91. Limdi NA, Beasley TM, Crowley MR, *et al.* VKORC1 polymorphisms, haplotypes and haplotype groups on warfarin dose among African-Americans and European-Americans. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1445-58.
92. Wadelius M, Chen LY, Eriksson N, *et al.* Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. *Human genetics* 2007; 121: 23-34.
93. 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. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2005; 7: 97-104.
94. Xiong Y, Wang M, Fang K, *et al.* A systematic genetic polymorphism analysis of the CYP2C9 gene in four different geographical Han populations in mainland China. *Genomics* 2011; 97: 277-81.
95. Fries S, Grosser T, Price TS, *et al.* Marked interindividual variability in the response to selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *Gastroenterology* 2006; 130: 55-64.
96. Matimba A, Del-Favero J, Van Broeckhoven C, Masimirembwa C. Novel variants of major drug-metabolising enzyme genes in diverse African populations and their predicted functional effects. *Human genomics* 2009; 3: 169-90.
97. Limdi NA, Arnett DK, Goldstein JA, *et al.* Influence of CYP2C9 and VKORC1 on warfarin dose, anticoagulation attainment and maintenance among European-Americans and African-Americans. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 511-26.
98. Cavallari LH, Langaee TY, Momary KM, *et al.* Genetic and clinical predictors of warfarin dose requirements in African Americans. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2010; 87: 459-64.
99. Suarez-Kurtz G, Botton MR. Pharmacogenomics of warfarin in populations of African descent. *British journal of clinical pharmacology* 2013; 75: 334-46.
100. Kramer MA, Rettie AE, Rieder MJ, *et al.* Novel CYP2C9 promoter variants and assessment of their impact on gene expression. *Molecular pharmacology* 2008; 73: 1751-60.
101. Qin Y, Chen M, Wu W, *et al.* Interactions between urinary 4-tert-octylphenol levels and metabolism enzyme gene variants on idiopathic male infertility. *PloS one* 2013; 8: e59398.
102. Cavallari LH, Vaynshteyn D, Freeman KM, *et al.* CYP2C9 promoter region single-nucleotide polymorphisms linked to the R150H polymorphism are functional suggesting their role in CYP2C9\*8-mediated effects. *Pharmacogenetics and genomics* 2013; 23: 228-31.
103. Blaisdell J, Jorge-Nebert LF, Coulter S, *et al.* Discovery of new potentially defective alleles of human CYP2C9. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 527-37.

104. Cavallari LH, Shin J, Perera MA. Role of pharmacogenomics in the management of traditional and novel oral anticoagulants. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 1192-207.
105. Pasterkamp E, Kruithof CJ, Van der Meer FJ, *et al.* A model-based algorithm for the monitoring of long-term anticoagulation therapy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2005; 3: 915-21.
106. Société Canadienne de Physiologie de l'Exercice (SCPE), *Directives canadiennes en matière d'activité physique : À l'intension des adultes âgés de 18 à 64 ans.* Document disponible en ligne au <http://scpe.ca/francais/view.asp?x=804>
107. Société Canadienne de Physiologie de l'Exercice (SCPE), *Directives canadiennes en matière d'activité physique : À l'intension des adultes âgés de plus de 65 ans.* Document disponible en ligne au <http://scpe.ca/francais/view.asp?x=804>
108. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and science in sports and exercise* 2007; 39: 1423-34.
109. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, *et al.* Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and science in sports and exercise* 2007; 39: 1435-45.
110. White PJ. Patient factors that influence warfarin dose response. *Journal of pharmacy practice* 2010; 23: 194-204.
111. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *The New England journal of medicine* 2013; 369: 1206-14.

# Annexe I : Questionnaire *Stanford Brief Activity Survey* (SBAS)

<b>ÉTUDE WARFARINE</b>	Page 4 de 17
<b>Section : Activité physique</b>	<b>TEMPS/SOURCE DE COLLECTE :</b> Entrevues téléphoniques de baseline et de fin de suivi (12 mois)
WAR _ _ - _ _ _ _	Initiales du patient: _____

<b>ACTIVITÉ PHYSIQUE au TRAVAIL</b>	<p><b>Durant la dernière année avez-vous occupé un emploi?</b></p> <p><b>A</b> <input type="checkbox"/><sub>0</sub> NON      <input type="checkbox"/><sub>9999</sub> NSP</p> <p><input type="checkbox"/><sub>1</sub> OUI</p> <p><b>Si OUI, au travail durant la dernière année, quel a été votre niveau d'activité physique?</b></p> <p><b>B</b> <input type="checkbox"/><sub>0</sub> peu ou pas d'activité physique Ex. : assis ou debout la majorité de la journée</p> <p><b>C</b> <input type="checkbox"/><sub>1</sub> activité physique <b>faible</b> Ex. : marche, transport d'objets légers (courrier), utilise bras et mains</p> <p><b>D</b> <input type="checkbox"/><sub>2</sub> activités physiques <b>d'intensité modérée</b> Ex. : charger des cargaisons, faire des inventaires, travaux de construction</p> <p><b>E</b> <input type="checkbox"/><sub>3</sub> activité physique <b>intense</b> Ex. soulever et/ou transporter des objets lourds (briques), creuser ou couper avec des outils lourds</p>
<b>ACTIVITÉ PHYSIQUE pendant les LOISIRS</b>	<p><b>Durant la dernière année, quel a été votre niveau d'activité physique pendant vos loisirs :</b></p> <p><b>F</b> <input type="checkbox"/><sub>0</sub> peu ou pas d'activité physique</p> <p><b>G</b> <input type="checkbox"/><sub>1</sub> activité physique <b>d'intensité faible</b> Ex. : marche, golf sans voiturette motorisée</p> <p><input type="checkbox"/><sub>1</sub> 1-2 fois par semaine</p> <p><input type="checkbox"/><sub>2</sub> 3-4 fois par semaine</p> <p><input type="checkbox"/><sub>3</sub> 5-7 fois par semaine</p> <p><input type="checkbox"/><sub>9999</sub> NSP</p> <p>Pendant combien de temps en moyenne : _____ min      <input type="checkbox"/><sub>9999</sub> NSP</p> <p><input type="checkbox"/><sub>2</sub> activités physiques <b>d'intensité modérée</b> Ex. : marche active, jogging à faible cadence, natation, bicyclette</p> <p><b>G</b> <input type="checkbox"/><sub>1</sub> 1-2 fois par semaine</p> <p><b>H</b> <input type="checkbox"/><sub>2</sub> 3-4 fois par semaine</p> <p><input type="checkbox"/><sub>3</sub> 5-7 fois par semaine</p> <p><b>G</b> <input type="checkbox"/><sub>9999</sub> NSP</p> <p>Pendant combien de temps en moyenne : _____ min      <input type="checkbox"/><sub>9999</sub> NSP</p> <p><input type="checkbox"/><sub>3</sub> activités physiques <b>d'intensité élevée</b> Ex. jogging, vélo à haute vitesse, jardinage très actif, tennis, entraînement en salle de gym</p> <p><b>H</b> <input type="checkbox"/><sub>1</sub> 1-2 fois par semaine</p> <p><b>&lt;30 min H; &gt;=30 min I</b> <input type="checkbox"/><sub>2</sub> 3-4 fois par semaine</p> <p><b>&lt;30 min I; &gt;=30 min J</b> <input type="checkbox"/><sub>3</sub> 5-7 fois par semaine</p> <p><b>H</b> <input type="checkbox"/><sub>9999</sub> NSP</p> <p>Pendant combien de temps en moyenne : _____ min      <input type="checkbox"/><sub>9999</sub> NSP</p>

## Annexe II : Version deux du questionnaire mondial sur la pratique d'activités physiques (GPAQ)

<b>MODULE DE BASE : Activité physique</b>		
<p>Je vais maintenant vous poser quelques questions sur le temps que vous consacrez à différents types d'activité physique lors d'une semaine typique. Veuillez répondre à ces questions même si vous ne vous considérez pas comme quelqu'un d'actif.</p> <p>Pensez tout d'abord au temps que vous y consacrez au travail, qu'il s'agisse d'un travail rémunéré ou non, de tâches ménagères, de cueillir ou récolter des aliments, de pêcher ou chasser, de chercher un emploi. <i>[Ajouter d'autres exemples si nécessaire]</i>. Dans les questions suivantes, les activités physiques de forte intensité sont des activités nécessitant un effort physique important et causant une augmentation conséquente de la respiration ou du rythme cardiaque, et les activités physiques d'intensité modérée sont des activités qui demandent un effort physique modéré et causant une petite augmentation de la respiration ou du rythme cardiaque.</p>		
Question	Réponse	Code
<b>Activités au travail</b>		
1	<p>Est-ce que votre travail implique des activités physiques de forte intensité qui nécessitent une augmentation conséquente de la respiration ou du rythme cardiaque, comme [soulever des charges lourdes, travailler sur un chantier, effectuer du travail de maçonnerie] pendant au moins 10 minutes d'affilée ?</p> <p><i>[INSÉRER DES EXEMPLES LOCAUX ET MONTRER LES CARTES]</i></p>	<p style="text-align: center;">Oui 1</p> <p style="text-align: center;">Non 2 <i>Si Non, aller à P4</i></p> <p style="text-align: right; padding-right: 10px;">P1</p>
2	<p>Habituellement, combien de jours par semaine effectuez-vous des activités physiques de forte intensité dans le cadre de votre travail ?</p>	<p style="text-align: center;">Nombre de jours <input style="width: 30px;" type="text"/></p> <p style="text-align: right; padding-right: 10px;">P2</p>
3	<p>Lors d'une journée habituelle durant laquelle vous effectuez des activités physiques de forte intensité, combien de temps consacrez-vous à ces activités ?</p>	<p style="text-align: center;">Heures : minutes <input style="width: 30px;" type="text"/> : <input style="width: 30px;" type="text"/></p> <p style="text-align: center;">hrs mins</p> <p style="text-align: right; padding-right: 10px;">P3 (a-b)</p>
4	<p>Est-ce que votre travail implique des activités physiques d'intensité modérée, comme une marche rapide ou [soulever une charge légère] durant au moins 10 minutes d'affilée ?</p> <p><i>[INSÉRER DES EXEMPLES LOCAUX ET MONTRER LES CARTES]</i></p>	<p style="text-align: center;">Oui 1</p> <p style="text-align: center;">Non 2 <i>Si Non, aller à P 7</i></p> <p style="text-align: right; padding-right: 10px;">P4</p>
5	<p>Habituellement, combien de jours par semaine effectuez-vous des activités physiques d'intensité modérée dans le cadre de votre travail ?</p>	<p style="text-align: center;">Nombre de jours <input style="width: 30px;" type="text"/></p> <p style="text-align: right; padding-right: 10px;">P5</p>
6	<p>Lors d'une journée habituelle durant laquelle vous effectuez des activités physiques d'intensité modérée, combien de temps consacrez-vous à ces activités ?</p>	<p style="text-align: center;">Heures : minutes <input style="width: 30px;" type="text"/> : <input style="width: 30px;" type="text"/></p> <p style="text-align: center;">hrs mins</p> <p style="text-align: right; padding-right: 10px;">P6 (a-b)</p>
<b>Se déplacer d'un endroit à l'autre</b>		
<p>Les questions suivantes excluent les activités physiques dans le cadre de votre travail, que vous avez déjà mentionnées. Maintenant, je voudrais connaître votre façon habituelle de vous déplacer d'un endroit à l'autre ; par exemple pour aller au travail, faire des courses, aller au marché, aller à votre lieu consacré au culte. <i>[Ajouter d'autres exemples si nécessaire]</i></p>		
7	<p>Est-ce que vous effectuez des trajets d'au moins 10 minutes à pied ou à vélo ?</p>	<p style="text-align: center;">Oui 1</p> <p style="text-align: center;">Non 2 <i>Si Non, aller à P 10</i></p> <p style="text-align: right; padding-right: 10px;">P7</p>
8	<p>Habituellement, combien de jours par semaine effectuez-vous des trajets d'au moins 10 minutes à pied ou à vélo ?</p>	<p style="text-align: center;">Nombre de jours <input style="width: 30px;" type="text"/></p> <p style="text-align: right; padding-right: 10px;">P8</p>
9	<p>Lors d'une journée habituelle, combien de temps consacrez-vous à vos déplacements à pied ou à vélo ?</p>	<p style="text-align: center;">Heures : minutes <input style="width: 30px;" type="text"/> : <input style="width: 30px;" type="text"/></p> <p style="text-align: center;">hrs mins</p> <p style="text-align: right; padding-right: 10px;">P9 (a-b)</p>

*Suite à la page suivante*

Question	Réponse	Code	
<b>Activités de loisirs</b>			
Les questions suivantes excluent les activités liées au travail et aux déplacements que vous avez déjà mentionnées. Maintenant je souhaiterais vous poser des questions sur le sport, le fitness et les activités de loisirs. <i>[Insérer les termes appropriés]</i>			
10	Est-ce que vous pratiquez des sports, du fitness ou des activités de loisirs de forte intensité qui nécessitent une augmentation importante de la respiration ou du rythme cardiaque comme [courir ou jouer au football] pendant au moins dix minutes d'affilée ? [INSÉRER DES EXEMPLES LOCAUX ET MONTRER LES CARTES]	Oui 1  Non 2 <i>Si Non, aller à P 13</i>	P10
11	Habituellement, combien de jours par semaine pratiquez-vous une activité sportive, du fitness ou d'autres activités de loisirs de forte intensité ?	Nombre de jours <input type="text"/>	P11
12	Lors d'une journée habituelle, combien de temps y consacrez-vous ?	Heures : minutes <input type="text"/> : <input type="text"/> hrs mins	P12 (a-b)
13	Est-ce que vous pratiquez des sports, du fitness ou des activités de loisirs d'intensité modérée qui nécessitent une petite augmentation de la respiration ou du rythme cardiaque comme la marche rapide [faire du vélo, nager, jouer au volley] pendant au moins dix minutes d'affilée ? [INSÉRER DES EXEMPLES LOCAUX ET MONTRER LES CARTES]	Oui 1  Non 2 <i>Si Non, aller à P16</i>	P13
14	Habituellement, combien de jours par semaine pratiquez-vous une activité sportive, du fitness ou d'autres activités de loisirs d'intensité modérée ?	Nombre de jours <input type="text"/>	P14
15	Lors d'une journée habituelle, combien de temps y consacrez-vous ?	Heures : minutes <input type="text"/> : <input type="text"/> hrs mins	P15 (a-b)
<b>Comportement sédentaire</b>			
La question suivante concerne le temps passé en position assise ou couchée, au travail, à la maison, en déplacement, à rendre visite à des amis, et inclut le temps passé [assis devant un bureau, se déplacer en voiture, en bus, en train, à lire, jouer aux cartes ou à regarder la télévision] mais n'inclut pas le temps passé à dormir. [INSÉRER DES EXEMPLES LOCAUX ET MONTRER LES CARTES]			
16	Combien de temps passez-vous en position assise ou couchée lors d'une journée habituelle ?	Heures : minutes <input type="text"/> : <input type="text"/> hrs mins	P16 (a-b)