

Université de Montréal

Rôles des polymorphismes génétiques dans la détermination de la dose individuelle de la warfarine chez les patients traités avec de l'amiodarone

Par Bahroun Imen

Département de pharmacologie, Université de Montréal

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade de Maîtrise en pharmacologie

Mai 2011

© Bahroun Imen, 2011

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

Rôles des polymorphismes génétiques dans la détermination de la dose individuelle de la warfarine chez les patients traités avec de l'amiodarone

Présenté par

Bahroun Imen

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Maja Krajinovic, président-rapporteur

Marie-Pierre Dubé, directeur de recherche

Sylvie Perreault, membre du jury

RÉSUMÉ ET MOTS CLÉS

Introduction : Bien que la pratique de l'usage de la warfarine se soit améliorée au cours de la dernière décennie, aucune recommandation claire basée sur le dosage de l'amiodarone n'a été jusqu'à maintenant standardisée, ce qui représente un grand obstacle pour les cliniciens. La warfarine a un index thérapeutique étroit nécessitant un suivi régulier et un ajustement individuel de la posologie, ceci afin de déterminer la dose thérapeutique, tout en prévenant les effets secondaires qui pourraient être fatals dans certains cas. La variabilité interindividuelle de la réponse à la warfarine dépend de plusieurs facteurs, dont l'âge, le sexe, le poids, l'alimentation et l'interaction médicamenteuse, mais ceux-ci n'expliquent que partiellement les différences de sensibilité à la warfarine. Les polymorphismes des gènes *CYP2C9* et *VKORC1* jouent un rôle important dans la réponse à la warfarine et expliquent jusqu'à 50% de la variabilité des doses. L'utilisation d'antiarythmiques telle l'amiodarone peut accentuer considérablement l'effet de la warfarine et nécessite généralement une diminution de 30 à 50% de la dose de la warfarine. Aucune étude à ce jour n'a tenté de déterminer l'utilité du génotypage des polymorphismes des gènes *CYP2C9* et *VKORC1* chez les patients sous traitement combiné de warfarine et amiodarone.

Objectif : Notre étude a pour objectif tout d'abord de déterminer si des facteurs génétiques influencent la première dose de stabilisation de la warfarine chez les patients en FA après l'introduction de l'amiodarone. Nous allons également tenter de confirmer l'association préalablement rapportée entre les facteurs génétiques et la première dose de stabilisation de warfarine dans notre population à l'étude.

Méthodes : Un devis de cohorte rétrospective de patients qui fréquentaient la clinique d'anticoagulothérapie de l'Institut de cardiologie de Montréal entre le 1er janvier 2007 et le 29 février 2008 pour l'ajustement de leur dose selon les mesures d'INR. Au total, 1615 patients ont été recrutés pour participer à cette étude de recherche. Les critères de sélection des patients étaient les patients avec fibrillation auriculaire ou flutter, ayant un ECG documenté avec l'un de ces deux diagnostics et âgé de moins de 67 ans, en raison d'une moindre comorbidité. Les patients souffrant d'insuffisance hépatique chronique ont été écartés de l'étude. Tous les patients devaient signer un consentement éclairé pour leur participation au projet et échantillon de sang a été pri pour les tests génétiques. La collecte des données a été effectuée à partir du dossier médical du patient de l'Institut de cardiologie de Montréal. Un formulaire de collecte de données a été conçu à cet effet et les données ont ensuite été saisies dans une base de données SQL programmée par un informaticien expert dans ce domaine. La validation des données a été effectuée en plusieurs étapes pour minimiser les erreurs. Les analyses statistiques utilisant des tests de régression ont été effectuées pour déterminer l'association des variants génétiques avec la première dose de warfarine.

Résultats : Nous avons identifié une association entre les polymorphismes des gènes *CYP2C9* et *VKORC1* et la dose de la warfarine. Les polymorphismes génétiques expliquent jusqu'à 42% de la variabilité de dose de la warfarine. Nous avons également démontré que certains polymorphismes génétiques expliquent la réduction de la dose de warfarine lorsque l'amiodarone est ajoutée à la warfarine.

Conclusion : Les travaux effectués dans le cadre de ce mémoire ont permis de démontrer l'implication des gènes *CYP2C9* et *VKORC1* dans la réponse au traitement avec la warfarine et l'amiodarone. Les résultats obtenus permettent d'établir un profil

personnalisé pour réduire les risques de toxicité, en permettant un dosage plus précis de la warfarine pour assurer un meilleur suivi des patients. Dans le futur, d'autres polymorphismes génétiques dans ces gènes pourraient être évalués pour optimiser davantage la personnalisation du traitement.

Mots clés : Pharmacogénétique, pharmacogénomique, *CYP2C9*; *VKORC1*, warfarine, amiodarone, interactions médicamenteuses, fibrillation auriculaire.

ABSTRACT AND KEYWORDS

Background: Although the practice of the use of warfarin has improved during the last decade, no clear recommendation based on the determination of Amiodarone has been standardized until now, which is a major obstacle for clinicians. Warfarin has a narrow therapeutic index requiring regular monitoring and an individual dose adjustment, to this determines the therapeutic dose, while avoiding the side effects that could be fatal in some cases. The interindividual variability to the Warfarin depends on several factors age, sex, weight, food and drug interactions but they only partially explain the differences in sensitivity to Warfarin. The polymorphisms of the genes *CYP2C9* and *VKORC1* play an important role in the response to the Warfarine and explain 50% of the variability of doses. The use of antiarrhythmic Amiodarone can greatly enhance the effect of Warfarin and generally requires a reduction of 30-50% of the dose of Warfarin. No study to date has attempted to determine the utility of genotyping polymorphisms of *CYP2C9* and *VKORC1* in patients on combination therapy of Warfarin and Amiodarone.

Objectives: Our study aims to first determine if genetic factors influence the first dose stabilization of Warfarin in patients with AF after the introduction of Amiodarone. We will also attempt to confirm the previously reported between genetic association and the first dose of Warfarin stabilization in our study population.

Methods: A retrospective cohort of all patients who frequent the clinic Warfarin of Montreal Heart Institute between 01/01/2007 and 02/30/2008 for the adjustment of their INR. The total of 1615 patients were recruited. The criteria for selection were patients with atrial fibrillation or flutter, with ECG documented with one of these two diagnostic and younger than 67 years because of reduced morbidity. Patients with chronic liver

disease were excluded from the study. All patients had to sign an informed consent for their participation in the project to which they contributed 15 ml of blood for genetic testing. Data collection was conducted from the patient's medical record of the Montreal Heart Institute. A data collection form was designed for this purpose and the data were then entered into a SQL database programmed by a computer expert in this field. Data validation was performed in several steps to minimize errors. Statistical analysis using regression tests were conducted to determine the association of genetic variants with the first dose of Warfarin.

Results: We identified an association between polymorphisms of the genes *CYP2C9* and *VKORC1* and warfarin dose. Genetic polymorphisms to explain 42% of the variability in dose of Warfarin. We also demonstrated that genetic polymorphisms explain the reduction in the dose of Warfarin when Amiodarone is added to Warfarin.

Conclusion: Our Work in the context of this thesis have shown the involvement of *CYP2C9* and *VKORC1* genes in response to treatment with Warfarin and Amiodarone. The results are used to create a personalized profile to reduce the risk of toxicity, enabling a more accurate dosing of warfarin for better monitoring of patients. In the future, other genetic polymorphisms in these genes could be evaluated to optimize the value of personalised therapy.

Keywords: Pharmacogenetics, pharmacogenomics, *CYP2C9*; *VKORC1*, warfarin, amiodarone, drug interaction, atrial fibrillation.

TABLE DE MATIÈRE

RÉSUMÉ ET MOTS CLÉS	I
ABSTRACT AND KEYWORDS	IV
TABLE DE MATIÈRE	VI
LISTE DES FIGURES	XI
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XIV
REMERCIEMENTS	XV
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1. ÉTAT DES CONNAISSANCES	4
1. La fibrillation auriculaire/ flutter auriculaire.....	5
1.1 Introduction et épidémiologie	5
1.2 Étiologie	5
1.2.1 Les causes cardiaques	5
1.2.2 Les causes extracardiaques	6
1.2.3 Les causes idiopathiques	6
1.3 La pathophysiologie	6
1.4 Classification	8
1. La fibrillation auriculaire paroxystique :	8
2. La fibrillation auriculaire persistante :	9
3. La fibrillation auriculaire permanente :	9
1.5 Manifestations cliniques	9
1.6 Critères diagnostiques.....	10
4. Bilan minimum	12
1.7 Évolution et complications de la fibrillation auriculaire.....	12
1.7.1 Complications hémodynamiques.....	12

1.7.2	Complications thromboemboliques.....	13
1.8	Thérapie administrée lors d'une fibrillation auriculaire.....	13
1.8.1	Le contrôle du rythme	14
1.8.2	La cardioversion pharmacologique	14
1.8.3	La cardioversion électrique.....	14
1.8.4	Le maintien du rythme cardiaque.....	15
1.8.5	Le contrôle de la fréquence cardiaque.....	15
1.8.1	Autres traitements non pharmacologiques	16
1.8.2	L'anticoagulation.....	16
2.	La warfarine sodique.....	20
2.1	Indication.....	20
2.2	Mécanisme d'action.....	21
2.3	Pharmacocinétique.....	22
2.4	Absorption	22
2.5	Distribution	23
2.6	Métabolisme	23
2.7	Élimination.....	24
2.8	Surveillance du traitement anticoagulant.....	24
2.9	Initiation et dosage de la warfarine.....	25
2.10	Mise en garde	26
2.11	Contre-indication	27
2.12	Événements et effets indésirables de la warfarine	28
2.13	Hémorragie	28
2.14	Nécrose cutanée	30
2.15	Facteurs modifiant l'effet de la warfarine.....	30
2.15.1	Facteurs physiologiques	31
2.15.2	Âge	31

2.15.3 Genre.....	32
2.15.4 Poids.....	32
2.16 Les facteurs environnementaux	32
2.16.1 Alimentation.....	32
2.17 Les facteurs génétiques	34
2.17.1 Variation génétique dans le <i>CYP2C9</i> et le dosage de la warfarine	37
2.17.2 Variation génétique du <i>VKORC1</i> et dosage de warfarine	40
2.18 Interactions médicamenteuses.....	41
2.19 Combinaison des facteurs génétiques et cliniques	43
3. Amiodarone chlorhydrate.....	44
3.1 Indication.....	45
3.2 Mécanisme d'action.....	46
3.3 Pharmacocinétique.....	47
3.3.1 Distribution.....	47
3.3.2 Métabolisme	47
3.3.3 Élimination	48
3.4 Effets secondaires.....	48
4. Interactions médicamenteuses warfarine-amiodarone.....	50
CHAPITRE 2. MÉTHODOLOGIE.....	55
1. Objectifs de l'étude	56
2. Hypothèses	56
3. Méthode.....	56
3.1 Source des données	56
3.2 Critère d'inclusion et d'exclusion	57

3.3	Consentement.....	58
3.4	La collecte des données.....	58
3.5	Validation et entrée des données.....	59
3.6	Le génotypage des patients.....	60
3.7	Données sur les INR plasmatique.....	62
3.8	Groupes de patients.....	63
3.9	Les médicaments concomitants.....	64
3.10	Devis de l'étude.....	65
3.11	Analyses statistiques.....	66
3.11.1	Covariables.....	67
3.12	Éthique.....	67
CHAPITRE 3. RÉSULTATS.....		68
1. Patients de la clinique d'anticoagulothérapie.....		69
1.1	Traitement anticoagulant.....	71
1.1.1	Variations des doses en P2, P3 (Objectif 1).....	71
1.2	Variations des doses en P1, P3 (Objectif 2).....	72
1.3	Variations des doses en P1 (Objectif 3).....	74
1.4	Variation de l'INR plasmatique.....	75
1.5	Analyses de la co-médication.....	76
1.6	Les complications liées au traitement.....	80
1.7	Association génétique.....	81
CHAPITRE 4. DISCUSSION.....		86
Forces et imites de l'étude.....		90
Conclusion.....		92
ANNEXES.....		100
A. Questionnaire utilisé dans la collecte des données.....		101

B. Codes de médicaments concomitants	108
C. Fréquence des polymorphismes	118
D. Différence des doses de warfarine entre P3 et P2 (objectif 1).....	119
E. Variation des doses de warfarine en P1 et P3	120
F. Dose stable en P1 (objectif 3).....	121

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Système électrique du cœur.....	6
Figure 2 Aspect des ondes d'un ECG normal.....	10
Figure 3 Fibrillation auriculaire avec des ondes f qui frissonnent et irrégulière	11
Figure 4 Fibrillation auriculaire (Rythme irrégulier).....	11
Figure 5 Mécanisme d'action des antivitamines K (Warfarine).....	21
Figure 6 Facteurs influençant l'effet de la warfarine	30
Figure 7 la pharmacothérapie traditionnelle et la pharmacothérapie du futur	36
Figure 8 Les différentes phases du potentiel d'action cardiaque	46
Figure 9. Représentation des groupes et des périodes	64

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I CHADS score	18
Tableau II Le risque d'AVC des patients en FA selon le score CHADS	18
Tableau III Le traitement anti-thrombotique chez les patients en fibrillation auriculaire	19
Tableau IV les aliments riches en vitamine K	33
Tableau V classement de Vaughan Williams.....	45
Tableau VI les variantes alléliques du <i>CYP2C9</i> et <i>VKORC1</i>	62
Tableau VII Score attribué à la comédication	65
Tableau VIII Données démographiques des patients	70
Tableau IX Variation des doses en P2 et P3 (Objectif 1).....	72
Tableau X Doses de warfarine chez les patients traités à l'amiodaron.....	73
Tableau XI Variation des doses de départ et de stabilisation (objectif 3) ...	74
Tableau XII Nombre de médicaments concomitants et antiarythmiques	77
Tableau XIII Scores des médicaments concomitants pour les périodes P1-P2 et P3	78
Tableau XIV Score calculé à la période P1 et P3 chez les patients traités à l'amiodarone	79
Tableau XV Score calculé à la période P1 chez les tous les patients	79
Tableau XVI Fréquence des événements hémorragiques chez tous les patients	80
Tableau XVII Fréquence des événements thromboemboliques chez tous les patients	80

Tableau XVIII Test d'association pour variation des doses de warfarine entre P3 et P2 sans ajustement (n=34).....	82
Tableau XIX Dose moyenne (mg) de warfarine par génotype pour les SNP associés à la dose de warfarine en P3 chez les utilisateurs d'amiodarone (n=80), ajustées pour l'IMC	83
Tableau XX Association des polymorphismes génétiques et dose de warfarine à P1 ajustée pour la taille et l'usage d'amiodarone; la dose moyenne de warfarine par génotype pour les SNP associés est présentée (n=269).....	85
Tableau XXI Fréquence des génotypes des gènes <i>CYP2C9</i> et <i>VKORC1</i> dans notre population de 321 patient	118
Tableau XXII Association pour variation des doses de warfarine entre P3 et P2 sans ajustement (n=34).....	119
Tableau XXIII Association entre polymorphismes génétiques et doses de warfarine chez les utilisateurs d'amiodarone à P3 ajustées pour IMC (n=80)	120
Tableau XXIV Association des polymorphismes génétiques et dose de warfarine à P1 ajustée pour la taille et la prise d'amiodarone.....	121

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
Arg	Arginine
ASA	Acide acétylsalicylique
AC	Anticoagulant
ACCP	American College of Chest Physicians
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AVC	Accident vasculaire cérébral ischémique
AVK	Antivitamines K
CIA	Communication intra-auriculaire
CIV	Communication intra-ventriculaire
CYP	Cytochrome P450
Cyst	Cystéine
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EP	Embolie pulmonaire
FA	Fibrillation auriculaire
FLA	Flutter auriculaire
FDA	Food and Drug Administration
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
IA	Insuffisance aortique
INR	International normalized ratio
ICM	Institut de Cardiologie de Montréal
ICT	Ischémie cérébrale transitoire
IM	Insuffisance mitrale
IP	Insuffisance pulmonaire
IT	Insuffisance tricuspидienne
NAV	Nœud auriculo-ventriculaire
RA	Rétrécissement aortique
RM	Rétrécissement mitrale
RP	Rétrécissement aortique
RT	Rétrécissement tricuspидien
SNP	Single nucleotide polymorphisms (Polymorphisme nucléotidique simple)
USDA	United States Department of Agriculture
VKORC1	Sous-unité 1 du complexe vitamine K époxyde réductase
W-P-W	Wolff-Parkinson-White

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont permis à la réalisation de ce projet, tout particulièrement :

Ma directrice de recherche Marie-Pierre Dubé, PhD, pour son encadrement, ses nombreux conseils et son soutien.

Dr Josés Flores pour son aide.

Toute l'équipe Statgen : Amina Barhdadi, PhD, Sylvie Provost, MSc, Géraldine Asselin, MSc, Yassamin Feroz-Zada, MSc, Ilija Kovac, PhD, Louis Philippe Lemieux, Héra Makni.

Introduction

La fibrillation auriculaire est la forme la plus courante d'arythmie cardiaque, elle affecte environ 3 % de la population âgée de 45 ans et 6 % des personnes âgées de 65 ans et plus, son incidence augmente avec l'âge. Les complications les plus redoutées de la FA sont les complications thromboemboliques, surtout l'embolie cérébrale qui présente un risque élevé de mortalité et de morbidité. L'utilisation de la warfarine sodique, commercialisée sous le nom Coumadin, fait partie des recommandations de base dans la prévention et le traitement de la FA. La warfarine est utilisée depuis près de 60 ans dans la prévention et le traitement des maladies thromboemboliques et il maintient le premier rang dans la prévention et le traitement des maladies thromboemboliques à long terme en Amérique du Nord. Le maniement de la warfarine est très difficile en raison de sa marge thérapeutique étroite et de l'imprévisibilité de la relation dose-réponse. Les complications les plus fréquentes de la warfarine sont les saignements, pouvant varier d'un simple hématome à une hémorragie cérébrale fatale. La fréquence des événements indésirables est liée au surdosage de la warfarine.

La FDA (American Food and Drug Administration) a déclaré que la warfarine se situe parmi les 10 médicaments causant le plus grand nombre d'événements indésirables graves. Aux États-Unis, c'est le deuxième médicament engendrant le plus de consultations en urgence, après l'insuline.

Plusieurs facteurs jouent un rôle important dans la variabilité de la réponse à la warfarine, tels que l'âge, le sexe, le poids, l'alimentation, les maladies concomitantes et

l'interaction médicamenteuse. Ces facteurs n'expliquent toutefois que partiellement les différences de sensibilité à la warfarine. Plusieurs études ont été menées en pharmacogénomique, pour mieux comprendre cette variabilité. Les polymorphismes des deux gènes liés au métabolisme de la warfarine (cytochrome P450 2C9) et à leur cible pharmacologique (*VKORC1*, la sous-unité 1 de l'époxyde réductase de la vitamine K), peuvent guider le clinicien à déterminer plus rapidement une dose thérapeutique sécuritaire chez un patient. Il a été bien documenté que les porteurs d'au moins un allèle muté de *VKORC1* et *CYP2C9* (*2, *3) sont associés à une hypersensibilité à la warfarine et un risque de saignement. La pratique actuelle de dosage de la warfarine consiste en un ajustement de la dose en fonction de la valeur plasmique d'INR des patients, exposant ainsi le patient à des risques de sous- ou surdosage. Récemment, en août 2007, la FDA a modifié la monographie de la warfarine pour y mentionner l'évidence clinique des gènes *CYP2C9* et *VKORC1* au dosage de la warfarine. Plusieurs études ont montré que le dépistage génétique explique 40 % de la variabilité des doses de warfarine [1], permet plus de précision du dosage, peut réduire les risques d'effets indésirables et ainsi assurer au patient un meilleur suivi.

L'utilisation de l'amiodarone, un puissant antiarythmique de classe III fait partie de la prise en charge des patients en FA. Celui-ci peut accentuer considérablement l'effet de la warfarine et ainsi exposer le patient à des risques de saignements. Il est bien connu qu'une diminution de 30 à 50 % de la dose de warfarine est nécessaire lors de l'introduction de l'amiodarone.

Aucune étude à ce jour n'a tenté de déterminer l'utilité du génotypage des polymorphismes reconnus par le FDA chez les patients placés sous ce traitement combiné. Notre étude vise à déterminer si des facteurs génétiques influencent la

première dose de stabilisation de la warfarine chez les patients en FA après l'introduction de l'amiodarone.

Chapitre 1. État des connaissances

1. La fibrillation auriculaire/ flutter auriculaire

1.1 Introduction et épidémiologie

La fibrillation auriculaire est un trouble de rythme cardiaque, appelé aussi arythmie, c'est la forme la plus fréquente d'arythmie cardiaque, elle affecte environ 3% de la population âgée de 45 ans et 6% des personnes âgées de 65 ans et plus, son incidence augmentant avec l'âge. Au Canada, on estime que 250 000 Canadiens et Canadiennes souffrent de fibrillation auriculaire. Elle est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

1.2 Étiologie

1.2.1 Les causes cardiaques

Dans plus de 70% des cas de fibrillation auriculaire, les causes sont les cardiopathies sous-jacentes :

- Les cardiopathies hypertensives avec hypertrophie du ventricule gauche
- Les cardiopathies valvulaires, surtout le RM, mais aussi les maladies mitrales et rarement IM, RM, IA, RT, IT
- les myocardiopathies ischémiques, hypertrophiques ou dilatées, les myocardites
- les péricardites aiguës et chroniques
- Infarctus du myocarde à la phase aiguë
- les cardiomyopathies congénitales, surtout CIA vieille
- Le Syndrome de Wolff-Parkinson-White (trouble de rythme

1.2.2 Les causes extracardiaques

Ce sont surtout l'âge, le cœur pulmonaire aigu et l'hyperthyroïdie, comme la maladie de Basedow et l'adénome toxique. On la retrouve également dans l'intoxication à la digitale, l'obésité et l'éthylisme chronique.

1.2.3 Les causes idiopathiques

Ce sont les causes qui surviennent en absence de cardiopathie sous-jacente, elles sont fréquentes chez les sujets jeunes, mais surtout à partir de l'âge de 60 ans.

1.3 La pathophysiologie

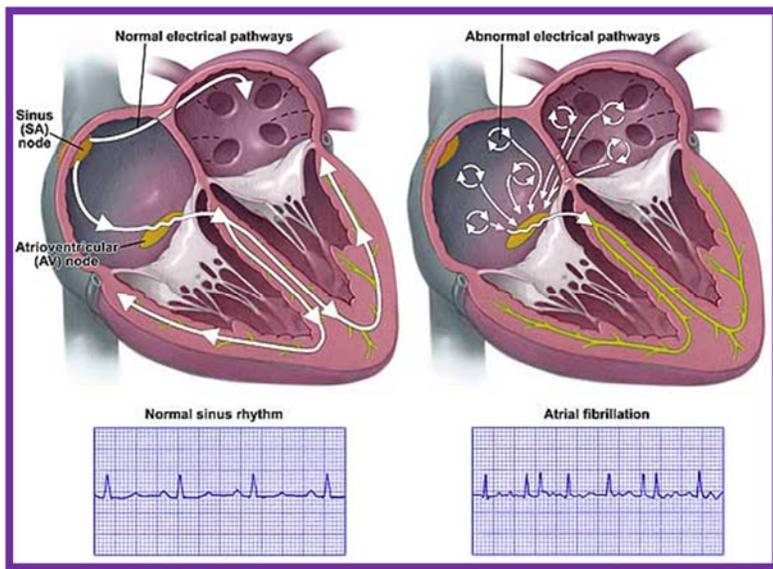


Figure 1 Système électrique du cœur

Le cœur est le centre de circulation de notre corps, il est composé de quatre cavités. À chaque contraction, il éjecte le sang dans la veine cave et l'aorte vers les organes vitaux

de notre corps, puis il se relâche et ses deux oreillettes accueillent le sang des artères et des veines pulmonaires. Ce double mouvement de pompage forme les battements du cœur. Au repos le cœur bat environ 60 à 70 fois par minute

Les battements cardiaques normaux sont contrôlés par des signaux électriques dirigés dans des voies de conduction intracardiaque.

Des impulsions électriques se créent au niveau de l'oreillette droite par une dépolarisation cyclique des cellules situées au niveau de l'oreillette droite, soit le nœud sinusal, aussi appelé nœud de Keith et Flack. Cette dépolarisation se propage de haut en bas vers le nœud auriculo-ventriculaire, aussi appelé nœud d'Aschoff-Tawara, situé à la jonction auriculo-ventriculaire. Ici, l'activité électrique est filtrée, puis transmise aux ventricules à travers le faisceau de Hiss, situé à la partie haute du septum interventriculaire. Elle se divise ensuite en deux branches en direction des ventricules droit et gauche. (Figure 1)

Dans le cas de fibrillation auriculaire, il y a dérèglement dans le système électrique du cœur. Il se crée des décharges électriques aléatoires au niveau des oreillettes, provenant de plusieurs foyers ectopiques le plus souvent localisés dans les veines pulmonaires. Les impulsions électriques ainsi générées circulent dans les oreillettes et créent de multiples dépolarisations anarchiques, entraînant ainsi des contractions rapides et irrégulières des oreillettes. Certaines fibrillations auriculaires sont le résultat d'un déséquilibre du système nerveux autonome.

Les contractions anarchiques du muscle cardiaque peuvent avoir des répercussions sur le travail des ventricules. Les impulsions générées au niveau de l'oreillette droite sont de fréquence rapide (400-600 par min) et irrégulière. La plupart de ces influx seront bloqués au niveau du nœud AV, les impulsions qui échappent seront

transmises vers les ventricules et ainsi provoquer une tachyarythmie complète (association d'un rythme rapide et irrégulier) d'une fréquence pouvant atteindre 100 à 180/min.

Cette absence de synchronisation des fibres musculaires auriculaires a plusieurs conséquences.

a. Des conséquences hémodynamiques

L'absence de contractions auriculaires provoque une diminution du remplissage ventriculaire, ce qui entraîne une baisse de 20 % du débit cardiaque. La contraction rapide des ventricules diminue la durée de la diastole des ventricules et cause une diminution du volume d'éjection.

b. Des conséquences emboliques

Le sang stagne dans certaines régions de l'oreillette, entraînant parfois la formation de caillots. Le caillot peut migrer vers le cerveau, exposant ainsi le patient à un risque d'attaque cérébrale.

1.4 Classification

La fibrillation auriculaire est définie selon le nombre, la fréquence, le mode du début, les facteurs de déclenchement et le type de traitement. On distingue trois formes de fibrillation auriculaire :

- 1. La fibrillation auriculaire paroxystique** : elle se termine spontanément, souvent en moins de 24 heures, est d'une durée habituelle de moins de 7 jours et se rétablit sans assistance médicale, peut avoir des récurrences.

2. **La fibrillation auriculaire persistante** : d'une durée supérieure à 7 jours avec risque de récurrence et requiert une assistance médicale soit par cardioversion chimique (médicamenteuse) ou électrique en vue de restaurer le rythme sinusal.
3. **La fibrillation auriculaire permanente** : lorsqu'elle est d'une durée supérieure à un an ou lorsque la cardioversion a échoué ou n'a pas été indiquée, son évolution se constate généralement à long terme [2].

1.5 Manifestations cliniques

La plupart du temps, la fibrillation auriculaire est découverte fortuitement au cours d'un examen échocardiographique effectué en clinique pour une autre raison.

Le patient peut ressentir des palpitations de rythme irrégulier et peut aussi avoir des douleurs thoraciques, des essoufflements, de l'asthénie, une sensation de malaise et d'angoisse.

Un examen physique complet est nécessaire à la recherche des signes indicatifs d'une cause (dans 70 % des cas, il s'agit d'une cardiopathie sous-jacente), d'un déficit neurologique transitoire (ischémie cérébrale transitoire) ou d'un AVC (accident vasculaire cérébral) présent suite à la migration de thrombus vers le cerveau.

1.6 Critères diagnostiques

Le diagnostic de la fibrillation auriculaire est posé à l'aide d'un électrocardiogramme (ECG). Un ECG est un tracé papier enregistré à l'aide d'une électrocardiographie, qui inscrit en fonction du temps l'activité électrique du cœur et permet de déceler les troubles de rythmes, les affections coronariennes et autres pathologies du cœur, mais n'exclut pas la présence d'une maladie cardiaque. Les renseignements fournis par un ECG normal sont illustrés par une représentation graphique (voir fig. 2) L'onde P représente la dépolarisation des oreillettes (contraction des oreillettes), le complexe QRS correspond à la dépolarisation rapide des ventricules (contraction des ventricules) et l'onde T représente la repolarisation ou relaxation des ventricules. La lecture et l'interprétation d'un ECG sont très délicates et nécessitent une expérience du clinicien.

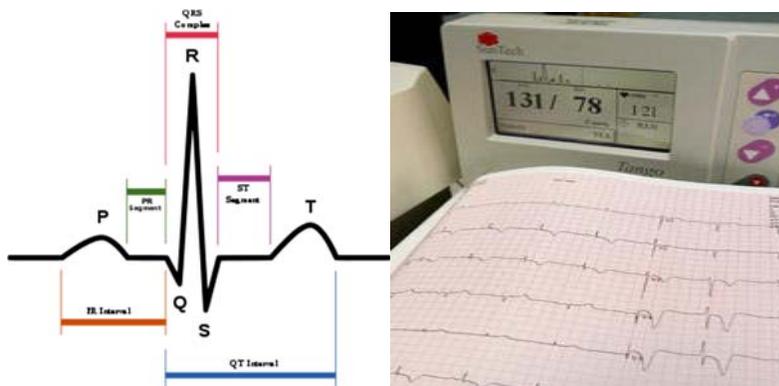


Figure 2 Aspect des ondes d'un ECG normal

P = onde auriculaire, PR = temps de conduction auriculo-ventriculaire, QRS = onde ventriculaire ou de dépolarisation, Q = première onde négative, R première onde positive, S = première onde négative suivant une onde positive, ST-T = onde ventriculaire lente ou de repolarisation

En cas de fibrillation auriculaire, on note l'absence d'ondes P (qui représentent la contraction des oreillettes) et l'apparition d'une ligne irrégulière avec succession de dépolarisation, appelée onde f, provenant des différents foyers ectopiques dans les oreillettes (voir fig. 3), on note aussi un trouble de rythme (distance R-R irrégulière), voir fig. 4.



Figure 3 Fibrillation auriculaire avec des ondes f qui frissonnent et irrégulière

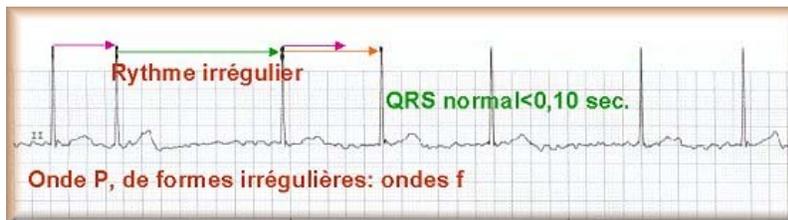


Figure 4 Fibrillation auriculaire (Rythme irrégulier)

Après documentation d'un ECG confirmant la présence de fibrillation auriculaire, l'Association des maladies du cœur recommande un bilan minimum pour ces patients.

4. Bilan minimum

Il comprend au minimum un examen clinique, un ECG comprenant 12 dérivations, une radiographie du thorax, une échographie cardiaque et un bilan thyroïdien.

Lors de l'**examen clinique**, le clinicien s'informe sur les symptômes, la date du début, l'intensité, la fréquence et la durée des épisodes, les facteurs déclencheurs (alcool, intoxication ...) pour tenter de caractériser le type de fibrillation auriculaire et en rechercher la cause.

L'**ECG** aide le clinicien à détecter une cardiopathie sous-jacente.

La radiographie du thorax aide à évaluer le volume des cavités du cœur et dépister une surcharge ou une pathologie pulmonaire.

L'**échocardiogramme thoracique** permet d'évaluer la taille et la fonction des cavités du cœur, rarement de dépister la présence d'un thrombus dans les oreillettes (échographie transoesophagienne plus sensible).

Le **bilan thyroïdien** comprend le taux sanguin de TSH (thyroestimuline), T4 (thyroxine) et T3 (triiodothyronine), qui sont les principales hormones servant à déceler une maladie de Basedow ou des nodules thyroïdiens toxiques pouvant être la cause de la fibrillation auriculaire.

1.7 Évolution et complications de la fibrillation auriculaire

1.7.1 Complications hémodynamiques

La fibrillation auriculaire a tendance à la récurrence et à la chronicisation et peut développer à long terme une insuffisance du cœur potentiellement fatale.

Associée à un syndrome de W-P-W (Wolff-Parkinson-White) qui est un trouble de rythme cardiaque, elle peut entraîner une fibrillation ventriculaire et ainsi causer un arrêt cardiaque et la mort subite.

1.7.2 Complications thromboemboliques

Les complications les plus redoutées de la fibrillation auriculaire demeurent les événements thromboemboliques, responsables de 75 000 cas d'ischémie cérébrale chaque année aux États-Unis [3]. D'après la Framingham Heart Study, le risque d'AVC chez les patients souffrant de FA est 5 fois plus élevé que pour les sujets ne souffrant pas de FA. Au Canada, on estime que 30 % de tous les AVC recensés sont causés par la FA [4] et par conséquent, les recommandations thérapeutiques préconisent que les patients atteints de FA, exposés à un risque modéré à élevé d'AVC, bénéficient d'un traitement préventif d'anticoagulothérapie.

1.8 Thérapie administrée lors d'une fibrillation auriculaire

La thérapie administrée au patient atteint de fibrillation auriculaire est basée sur le traitement de la cause et le traitement des symptômes.

Le traitement étiologique vise à corriger la cardiopathie causale, à traiter l'hyperthyroïdie ou l'intoxication digitalique si elle est existante et à conseiller au patient d'éviter la consommation d'alcool et de caféine, en vue de distancer les crises de fibrillation auriculaire.

Le traitement symptomatique a trois objectifs, soit de contrôler le rythme et la fréquence, et prévenir la formation d'un caillot intra-auriculaire.

1.8.1 Le contrôle du rythme

Le contrôle du rythme cardiaque consiste à ralentir et à régulariser le rythme en vue du retour au rythme normal appelé "rythme sinusal". On peut y arriver au moyen de différentes méthodes.

1.8.2 La cardioversion pharmacologique

Le traitement médicamenteux est le traitement de premier choix chez la majorité des patients. Les agents antiarythmiques utilisés sont de la classe I ou III selon la classification de Vaughan-Williams. Les agents antiarythmiques les plus utilisés sont l'amiodarone, la propafénone, la flécainide, le sotalol, l'ibutilide, la dysopyramide et la quinidine, administrés per os ou par voie intraveineuse.

En clinique, l'amiodarone a démontré une efficacité supérieure aux autres agents antiarythmiques cités ci-dessus mais, en raison de ses effets indésirables qui peuvent parfois être fatals, il est utilisé comme dernier recours dans le traitement de la FA.

1.8.3 La cardioversion électrique

Cette technique consiste à produire une décharge électrique entre deux électrodes appliquées sur le thorax, en position antéropostérieure; elle est appliquée sous anesthésie générale.

Une échographie transœsophagienne et une bonne anticoagulation (INR entre 2 et 3) sont recommandées avant la cardioversion, pour s'assurer qu'il n'y a pas de caillot

sanguin dans l'oreillette. Le taux de succès du choc électrique peut atteindre jusqu'à 90 %.

En cas d'échec, il est possible de réaliser une cardioversion interne sous simple sédation. Cette technique consiste à introduire un cathéter dans l'oreillette droite et un autre dans le sinus coronaire ou dans l'artère pulmonaire, puis administrer des chocs de faible énergie.

Dans les nouvelles recommandations (2006) de la prise en charge de la fibrillation auriculaire, l'ablation par radiofréquence a été renforcée par rapport aux recommandations précédentes, à savoir l'ablation par radiofréquence seulement après échec de plusieurs agents antiarythmiques comprenant au moins l'amiodarone.

1.8.4 Le maintien du rythme cardiaque

En cas d'échec, on peut avoir recours à une ablation de la veine pulmonaire par radiofréquence, une intervention aussi appelée fulgarisation de la veine pulmonaire, dans le but de détruire les zones de tissu responsables de cette fibrillation autour des veines pulmonaires et ainsi créer une fragmentation de l'activité électrique au niveau de l'oreillette gauche. Le taux de succès de cette technique est de plus de 85 % chez les patients atteints de fibrillation auriculaire paroxystique, et varie de 74 à 85 % chez les patients atteints de fibrillation auriculaire chronique.

1.8.5 Le contrôle de la fréquence cardiaque

Il consiste à ralentir la fréquence ventriculaire et à la maintenir à moins de 80 battements par minute. Les agents pharmaceutiques utilisés sont les bêtabloquants, les

inhibiteurs calciques non-dihydropyridine (verapamil ou diltiazem) et les digitaliques. Malheureusement, plus 80% des patients n'arrivent pas à atteindre un contrôle satisfaisant.

1.8.1 Autres traitements non pharmacologiques

Les patients qui ont épuisé toutes les options thérapeutiques à contrôler la fréquence ventriculaire, ou bien ceux ayant plusieurs récurrences, des traitements spécialisés peuvent être envisagés pour le traitement de la fibrillation auriculaire.

- Ablation du nœud auriculo-ventriculaire avec implantation d'un stimulateur cardiaque. Cette méthode sert à isoler les ventricules de toute action auriculaire.
- Ablation par radiofréquence du foyer des veines pulmonaire appelé aussi fulguration des veines pulmonaire, son taux de succès est de 80% chez les personnes avec fibrillation auriculaire paroxystique ou persistante.
- Implantation d'un stimulateur cardiaque
- Implantation d'un défibrillateur auriculaire ou ventriculaire
- Ablation de faisceau accessoire en cas de Wolff-Parkinson-White

1.8.2 L'anticoagulation

Le traitement anti-thrombotique est recommandé à tous les patients en fibrillation auriculaire, sauf ceux ayant une FA seule ou démontrant une sensibilité au traitement. Les essais cliniques ont montrés une diminution du risque thromboembolique et le bénéfice du traitement par antivitamines K (la warfarine), avec une réduction de 55% des épisodes thromboemboliques.

Il est recommandé d'anti-coaguler le patient avant toute cardioversion pharmacologique ou électrique. Deux stratégies sont utilisées : la première consiste à anti-coaguler le patient au moins trois semaines avec les antivitamines K avant la cardioversion, puis à continuer le traitement au moins quatre semaines ou plus si le risque de récurrence est important. La deuxième stratégie consiste à commencer le traitement avec l'héparine jusqu'à obtention d'un temps de coagulation optimal et à vérifier ensuite, à l'aide d'une échographie transoesophagienne, l'absence d'un thrombus intra-auriculaire. S'il y a présence de thrombus, la cardioversion est annulée et le patient continue d'être anti-coagulé. Si le thrombus a été détecté dans la cavité du cœur, une cardioversion est envisagée, suivie d'un traitement avec les antivitamines K, la durée du traitement étant déterminée selon le risque embolique.

Le CHADS score, proposé par Gage, est en train de devenir de plus en plus populaire. Ce score, s'échelonnant de 0 à 6, permet d'évaluer le risque thromboembolique chez les patients en FA. Un point est attribué pour l'insuffisance cardiaque, un point pour l'hypertension artérielle, un point pour les personnes âgées de plus de 75 ans, un point pour le diabète, deux points pour les personnes ayant des antécédents d'AVC ou d'ICT. Le risque thromboembolique augmente en fonction du score CHADS (Tableau I).

		Score
C	Congestive Heart failure	1
H	Hypertension	1
A	Age>75 years	1
D	Diabetes	1
S	Stroke	2

Tableau I CHADS score

Le risque d'avoir un accident vasculaire cérébral selon le score CHADS [5] est présenté au Tableau II.

Score CHADS	Risque d'AVC, (95 % CI)
0	1,9 (1,2-3)
1	2,8 (2,0-3,8)
2	4,0 (3,1-5,1)
3	5,9 (4,6-7,3)
4	8,5 (6,3-11,1)
5	12,5 (8,2-17,5)
6	18,2 (10,5-27,4)

Tableau II Le risque d'AVC des patients en FA selon le score CHADS

Chez les patients avec fibrillation auriculaire ayant un CHADS score 0, le risque d'avoir un accident vasculaire cérébral est estimé à 1,9. Ce groupe de patient nécessite un traitement avec l'aspirine. [5, 6]

Chez patients ayant un CHADS score supérieur à 2, le risque thromboembolique devient non négligeable et tous ces patients seront traités avec la warfarine (tableau). Seules les personnes présentant une sensibilité à la warfarine ou ayant une FA seule ne seront pas traitées avec la warfarine.

Score CHADS	Anticoagulation recommandée
0	Aspirine 81 à 325 mg par jour
1	Aspirine 81 à 325 mg par jour, ou Warfarine (INR entre 2 et 3)
2≥	Warfarine pour un IRN entre 2 et 3

Tableau III Le traitement anti-thrombotique chez les patients en fibrillation auriculaire

2. La warfarine sodique

La Warfarine sodique, connue sur le nom de Coumadin, a été découverte aux États-Unis et au Canada en 1930, chez des vaches qui ont présenté des hémorragies suite à une consommation du trèfle doux (mélilot) avarié qui contenait de la bishydroxycoumarine. L'agent fut identifié et a prouvé avoir une action AVK.

La warfarine est un dérivé de synthèse de la bishydroxycoumarine et utilisé comme raticide en provoquant une hémorragie chez les rongeurs. En 1951, une intoxication massive d'enfants et d'adultes par le raticide, sans effets graves sur leur santé, a permis d'entrevoir la possibilité de l'appliquer en clinique. Par la suite, des applications cliniques de la warfarine se sont avérées efficaces dans le traitement et la prévention des maladies avec risques thromboemboliques.

Actuellement, la warfarine sodique, commercialisée sous le nom de Coumadin, est le seul AVK oral sur le marché et représente l'anticoagulant le plus prescrit au monde : plus de 30 millions de nouvelles prescriptions seulement en 2006.

2.1 Indication

La warfarine est indiquée dans la prévention et le traitement de la fibrillation auriculaire, la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, suite à un infarctus du myocarde et à une embolie cérébrale. Elle peut aussi être utilisée comme traitement adjuvant dans le traitement d'ischémie cérébrale transitoire.

2.2 Mécanisme d'action

La warfarine est un anticoagulant coumarinique ayant la propriété d'inhiber la coagulabilité naturelle du sang, on l'appelle aussi un antivitamine K (AVK) parce qu'elle bloque la réduction de la vitamine K nécessaire à l'activation des facteurs de coagulation II, VII, IX et X et des protéines anticoagulantes C et S.

La vitamine K, en collaboration avec la gamma-glutamylcarboxylase (GGX), permet l'activation des facteurs de coagulation II, VII, IX, X ainsi que des protéines C et S. Cette réaction est accompagnée par l'oxydation de la vitamine K qui, pour être réutilisée et poursuivre le cycle de l'activation des facteurs de coagulation, doit être reconvertie sous sa forme réduite. Cette réaction est assurée par la sous-unité 1 du complexe vitamine K époxyde réductase (VKORC1). Le blocage de VKOR par la warfarine va entraîner une diminution de la vitamine K sous sa forme réduite et une chute de la concentration plasmatique des facteurs de coagulation.

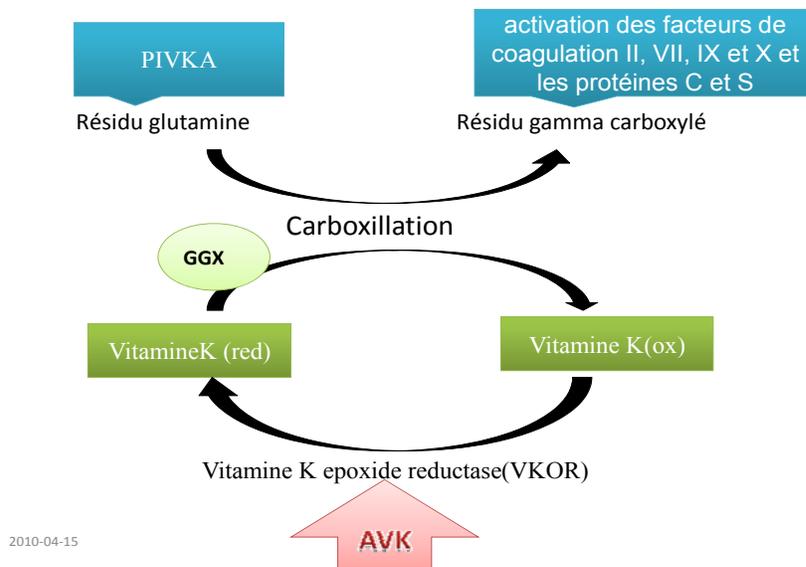


Figure 5 Mécanisme d'action des antivitamines K (Warfarine)

La demi-vie des facteurs de coagulation varie de 24 h pour le facteur IX, 8 à 30 h pour les protéines anticoagulantes C et S, de 48 à 72 h pour le facteur X, 60 h pour le facteur II et de 4 à 6 h pour le facteur VII.

Après l'administration de la warfarine, les premiers facteurs dont les activités diminuent sont ceux dont la demi-vie est la plus courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi-vie est la plus longue. L'effet anticoagulant peut ne pas se manifester avant 72 à 96 h suivant l'administration de la warfarine, ce qui explique le délai de quelques jours pour trouver l'équilibre de la warfarine et la nécessité d'un traitement adjuvant par héparine au début du traitement.

La warfarine n'a aucun effet sur le thrombus déjà formé, mais il peut l'empêcher de grossir.

2.3 Pharmacocinétique

La warfarine est un mélange racémique R et S, l'énantiomère S étant plus puissant que l'énantiomère R, il exerce une action anticoagulante de 2 à 5 fois plus grande que l'énantiomère R.

2.4 Absorption

Après administration, la warfarine est entièrement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Dans le plasma, il se lie fortement à l'albumine (à 99 %) et sa concentration maximale est atteinte dans les 4 heures suivant l'ingestion de la warfarine. La durée d'action d'une seule dose est de 2 à 5 jours.

2.5 Distribution

Le volume de distribution est faible, soit environ 0,14/kg. Après ingestion, la phase de distribution dure de 6 à 12 h. La warfarine possède une biodisponibilité élevée et le volume de distribution de la warfarine R et S est semblable. Il est distribué dans le foie, les poumons, la rate, les reins et il franchit la barrière placentaire. Chez la femme enceinte, la concentration plasmatique de la warfarine du fœtus est équivalente à celle de la mère.

2.6 Métabolisme

La warfarine est métabolisée dans le foie essentiellement par cytochrome P450 en métabolites hydroxylés inactifs secondairement par les réductases en métabolites réduits (alcool de la warfarine). Les alcools de la warfarine ont une action anticoagulante minime.

Les principaux métabolites de la warfarine sont la déshydrowarfarine, deux alcools diastéréoisomères et la 4-, 6-, 7-, 8- et 10-hydroxywarfarine.

Le métabolisme de la warfarine se fait essentiellement par de nombreux isoenzymes du cytochrome P450, principalement CYP2C19, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 et 3A4.

Le *CYP2C9* constitue la principale voie de métabolisme de l'énantiomère S, qui représente le plus puissant énantiomère responsable de l'effet anticoagulant en 7 hydroxywarfarine.

Les puissants inhibiteurs du *CYP2C9* bloquent le métabolisme de la warfarine, conduisant à une accumulation de son composé inactif et produisant un effet augmenté de l'anticoagulant et donc un besoin en warfarine diminué.

2.7 Élimination

Les métabolites de la warfarine sont principalement excrétés par l'urine (92 %) et dans les selles.

2.8 Surveillance du traitement anticoagulant

L'effet anticoagulant est surveillé à l'aide de l'INR (rapport international normalisé). Chez les personnes saines, la valeur de l'INR se situe entre 0,8 et 1,2. En cas de fibrillation auriculaire, la valeur optimale de l'INR se situe entre 2,0 et 3,0.

Autrefois, la surveillance de l'effet anticoagulant se faisait à l'aide du TP (taux de prothrombine). Cette méthode a été abandonnée à cause de divergences d'interprétation des TP d'un laboratoire à un autre, dues à la différence du réactif utilisé suscitant l'apparition d'un facteur appelé ISI (Indice de sensibilité international), spécifique de la réactive thromboplastine utilisée. La valeur appelée INR est aujourd'hui calculée : elle est sans unité, indépendante des réactifs et ne cause pas de différence entre les résultats des divers laboratoires.

L'INR, apparu dans en 1983, est calculé à l'aide de la formule suivante :

$$INR = \left(\frac{TQ_{patient}}{TQ_{Témoins}} \right)^{ISI}$$

- TQ patient : le temps de Quick du patient (c'est le temps de coagulation qui permet d'explorer la voie extrinsèque de la coagulation, incluant les facteurs II, V, VII, IX et X. Il est exprimé en secondes ou en % (prothrombine).
- TQ témoin : le temps de Quick témoin (TP = 100 %)

➤ ISI : l'Indice de Sensibilité International

La warfarine doit être surveillée de près, car il augmente le risque de saignement au-delà de certaines doses. L'optimisation de la posologie de la warfarine est particulièrement difficile en raison du maintien de l'INR dans la zone thérapeutique cible (entre 2 et 3) pour prévenir la formation de thrombus.

2.9 Initiation et dosage de la warfarine

La pratique actuelle est basée sur une série de visites à la clinique, où la dose de warfarine est ajustée en fonction de la valeur plasmique d'INR. Les lignes directrices actuelles préconisent d'abord le contrôle de l'INR aux deux ou trois premiers jours du début du traitement jusqu'à l'obtention d'un INR stable, puis une fois par semaine pendant les trois premières semaines de traitement et finalement, une fois la semaine pendant les deux semaines suivantes. Une fois l'INR stable, il est recommandé de contrôler l'INR au moins une fois par mois, ou même par 6 semaines pour les personnes non stables [5]. En cas de modification du dosage, de changement des habitudes alimentaires, de la prise de nouveaux médicaments ou de maladies intercurrentes, il est recommandé de contrôler plus fréquemment l'INR plasmatique. Habituellement, les doses de warfarine oscillent entre 2,5 et 10 mg/j et le dosage reste à la discrétion du médecin. En cas de surdosage, les mesures à prendre dépendent de la valeur de l'INR et de la présence, ou l'absence, de saignement. En règle générale, il suffit d'interrompre le traitement anticoagulant et de contrôler l'INR. Par la suite, l'AVK est réintroduit en principe à de plus faibles doses.

Il est parfois recommandé d'administrer 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale si le risque de saignement est élevé ou si le patient a besoin d'une chirurgie en urgence.

En cas d'hémorragie sévère, la vitamine K est administrée par voie intraveineuse. L'administration de facteurs de coagulation ou de plasma frais congelé peut également être envisagée [6].

2.10 Mise en garde

La warfarine sodique peut entraîner de graves saignements et exposer le patient à des risques d'hémorragie grave qui peuvent parfois nécessiter une intervention urgente.

Le risque d'hémorragie se manifeste dès la première période de traitement par la warfarine. Les principaux facteurs de risque d'hémorragie incluent : effet augmenté de l'anticoagulation, âge supérieur à 65 ans, INR variable, antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, hypertension artérielle, maladies vasculaires cérébrales, cardiopathie grave, anémie, tumeur maligne, traumatisme, insuffisance rénale, les médicaments concomitants et le traitement de longue durée par la warfarine.

Dans le cas d'une insuffisance cardiaque sévère, on constate une diminution de flux sanguin hépatique qui provoque une altération du métabolisme hépatique et, puisque le métabolisme de la warfarine est essentiellement hépatique, il sera aussi altéré.

Dans le cas d'une insuffisance rénale, la capacité de liaison de la warfarine aux protéines est diminuée, ce qui va provoquer une augmentation du taux plasmatique de la warfarine libre, entraînant une augmentation de l'effet anticoagulation et de l'INR plasmatique.

Dans le cas d'une infection, il peut y avoir une augmentation?/diminution? de l'activité du système enzymatique du cytochrome P450 et une augmentation de l'effet de la warfarine.

Dans le cas d'une infection GI accompagnée de vomissement et de diarrhée, il y a augmentation de l'INR secondaire à l'altération de la flore intestinale et diminution de la production de vitamine K.

2.11 Contre-indication

La warfarine est contre indiquée durant la grossesse, car elle traverse la barrière placentaire et peut provoquer de graves hémorragies potentiellement fatales pour le fœtus. Des malformations ont été observées chez des bébés nés d'une mère ayant reçu de la warfarine durant la grossesse. L'utilisation de warfarine au cours du premier trimestre de grossesse peut provoquer une hyperplasie nasale avec ou sans chondrodysplasie ponctuée.

Au cours des deuxième et troisième trimestres, la warfarine peut provoquer des anomalies du système nerveux central (SNC), dont la dysplasie dorsale médiane, caractérisée par une malformation de Dandy-Walker et une atrophie du cervelet, et la dysplasie ventrale médiane, caractérisée par une atrophie optique et des anomalies de l'œil, un retard mental, la cécité et d'autres anomalies du SNC. Il peut aussi résulter d'autres anomalies très rares comme la présence d'un seul rein, asplénie, anencéphalies, polydactylie, déformation des orteils, hernie diaphragmatique, leucome cornéen, fente palatine, fente labiale, schizocéphalie et microcéphalie.

La prise de la warfarine durant la grossesse augmente le risque d'avortement spontané, d'éclampsie et de prééclampsie.

Il est recommandé d'utiliser l'héparine non fractionnée ou l'héparine à bas poids moléculaire durant la grossesse. L'héparine ne traverse pas le placenta et semble être sécuritaire pour le fœtus [7]. L'allaitement n'est pas contre indiqué chez les femmes traitées par la warfarine.

2.12 Événements et effets indésirables de la warfarine

La warfarine est caractérisée par une marge thérapeutique étroite et une grande variabilité inter et intra-individuelle en réponse au traitement, et associée à un risque élevé d'événements secondaires. Les effets secondaires les plus redoutés demeurent les événements hémorragiques ou, au contraire, les événements thromboemboliques. D'autres effets indésirables qui ont été rapportés sont la nécrose cutanée ou la gangrène, et l'alopecie.

2.13 Hémorragie

La complication la plus fréquente de la warfarine est le saignement, allant d'une simple hémorragie mineure (hématome, saignement des gencives) à une hémorragie cérébrale pouvant être fatale. La fréquence des saignements est liée au surdosage de la warfarine, son incidence est de 6 à 39 % annuellement.

La FDA a déclaré que la warfarine se situe parmi les 10 premiers médicaments causant le plus grand nombre d'événements indésirables graves présentés entre 1990 et 2000. D'après les certificats de décès aux États-Unis il apparaît que la warfarine est

au premier rang dans le nombre total de décès causés par les effets secondaires d'un médicament entre 2003 et 2004. Les statistiques des services d'urgence hospitaliers entre 1999 et 2003 ont indiqué que la warfarine est associée à environ 29 000 visites par année pour des complications hémorragiques et qu'elle se situe parmi les médicaments causant le plus de visites en urgence [8].

On estime entre 0,9 et 2,7 %, le taux moyen annuel de saignement majeur et de 0,07 à 0,7 % le taux d'hémorragies mortelles liées au traitement par la warfarine. Les hémorragies intracrâniennes comptent pour environ 2 % des complications hémorragiques rapportées et elles sont associées à un taux de mortalité de 10 à 68 % [9]. Le premier mois de traitement représente une période critique pour les patients en consultation externe. Lors d'une étude très intéressante sur 17 895 patients, Zhang *et al.* ont observé que 2,634 (14%) de ces patients ont été diagnostiqués avec des événements hémorragiques dans la semaine suivant la prescription de warfarine [10]. Un certain nombre d'études ont montré que la fréquence des saignements survient plus fréquemment chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés de plus de 75 ans sont exposés à un risque élevé d'hémorragie cérébrale [9, 11, 12].

Les saignements les plus fréquents se manifestent sous la forme d'ecchymoses, d'épistaxis, de gingivorragie, d'hématurie, d'hématome sous-cutané ou d'hématome musculaire. Les signes, les symptômes et la sévérité de l'hémorragie varient selon la localisation et le degré de saignement.

2.14 Nécrose cutanée

L'apparition de nécrose de la peau ou d'autres tissus a été observé entre le 3e et le 6e jour du traitement par la warfarine, la majorité de lésions apparaissent dans les parties du corps riche en tissu adipeux comme les seins, l'abdomen, les fesses, les cuisses, les mollets, les organes génitaux externes et internes, elle est due à une thrombose vasculaire au niveau du tissu sous-cutané provoqué par une diminution brusque de la concentration de la protéine C et peut survenir quelques jours suivant le début du traitement par la warfarine, elle survient chez au moins 0.01% [13, 14].

Des nécroses périennies ont été observées à des doses supérieures à dix milligrammes.

2.15 Facteurs modifiant l'effet de la warfarine

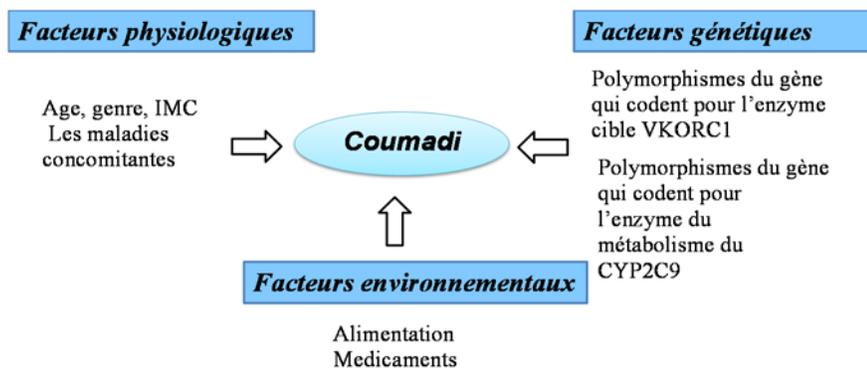


Figure 6 Facteurs influençant l'effet de la warfarine

Les effets pharmacologiques et biologiques d'un médicament peuvent varier d'une personne à une autre. Plusieurs facteurs jouent un rôle dans la variabilité de la réponse à la warfarine, tels l'état physiologique (l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle), l'alimentation (aliments riches en vitamine K), les maladies concomitantes (insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, pathologie endocrinienne ...) et l'interaction médicamenteuse, mais n'expliquent que partiellement les différences de sensibilité à la warfarine. Un autre facteur qui joue un rôle important dans la variation à la réponse de la warfarine est la variation génétique. Les polymorphismes des gènes qui codent pour les enzymes *VKORC1* et *CYP2C9* jouent un rôle important dans la réponse à la warfarine.

2.15.1 Facteurs physiologiques

Les principales sources de variabilité pharmacodynamique d'origine physiologique sont l'âge, le sexe et le poids.

2.15.2 Âge

L'âge est un facteur de variabilité pharmacodynamique important. Le vieillissement entraîne souvent une diminution des capacités fonctionnelles (altération des récepteurs, des voies de signalisation, du fonctionnement cellulaire, de l'homéostasie physiologique) qui résultent en des changements d'efficacité et de durée d'action du médicament. Une diminution de l'ordre de 10 % de la dose à l'équilibre de la warfarine par décennie a été constatée [15-17].

2.15.3 Genre

Le sexe apparaît comme un facteur de variation pharmacodynamique restreint. Cependant, il a été démontré que les femmes sont plus sensibles à la warfarine, nécessitant des doses plus faibles que les hommes. Zang *et al.* ont montré que le sexe féminin était associé à un risque élevé d'hémorragie (OR 1.149; [IC] 95 % ,1.053-1.253). Dans une étude effectuée sur des rats, Hara *et al.* ont expliqué que cette différence entre les deux sexes est liée au taux d'œstradiol dans le sang [18].

2.15.4 Poids

L'influence de l'indice de masse corporelle (IMC) dans le dosage de la warfarine a été examinée par plusieurs études. Deux études ont découvert une corrélation significative avec la dose à l'équilibre de la warfarine, alors que d'autres ont montré une association positive, mais statistiquement non significative, entre l'IMC et la dose moyenne par semaine de la warfarine [19]. L'effet entre l'IMC et le dosage de la warfarine n'est pas très clair.

2.16 Les facteurs environnementaux

2.16.1 Alimentation

L'apport alimentaire en vitamine K peut contrarier l'effet de la warfarine et diminuer son effet anticoagulant (perte d'efficacité). La vitamine K1 est une vitamine liposoluble nécessaire pour la γ carboxylation des protéines de coagulation dans l'hépatocyte, les protéines vitamine K dépendantes sont les facteurs procoagulants II, VII, IX, X et les protéines C et S. L'apport journalier en vitamine K est de 60 à 100 μg par jour. Les

aliments riches en vitamine K se trouvent principalement dans les légumes verts et l'alimentation riche en gras. La teneur en vitamine K varie selon le type d'aliments, le mode de cuisson, la présence de matière grasse ou non et de leur assaisonnement. Le tableau ci-dessus énumère les aliments les plus riches en vitamine K [20].

Produit	mesure	Vitamine K par mesure (µg)
Chou frisé, congelé, cuit	1 tasse	1147
Chou frisé, cuit	1 tasse	1062
Épinards en conserve	1 tasse	988
Chou cavalier, cuit	1 tasse	836
Betterave, cuite	1 tasse	697
Navet, cuit	1 tasse	529
Moutarde brune, cuite	1 tasse	419
Brocoli	1 tasse	220
Chou de Bruxelles, cuit	1 tasse	219
Oignon, ciboulette	1 tasse	207
Feuilles de pissenlit, cuites	1 tasse	203
Persil frais	1 tasse	164
Épinards frais	1 tasse	145
Asperge, congelée, cuite	1 tasse	144
Endive, fraîche	1 tasse	116
Chou, cuit	1 tasse	73
Concombre avec pelure	1 tasse	49
Haricot vert, cuit	1 tasse	20

Tableau IV les aliments riches en vitamine

Certaines études ont montré que les patients avec un apport faible en vitamine K avant le traitement par la warfarine éprouvent une hypersensibilité à cette dernière, avec un risque accru de saignement et qu'une consommation restreinte en légume vert favorise l'instabilité du traitement et augmente le risque de saignement. Il a été démontré qu'une consommation de petites doses de vitamine K s'est avérée efficace dans l'équilibre de l'INR chez les personnes qui présentent une réponse variable au traitement par la warfarine. Une fois que le traitement est stabilisé, l'apport quotidien en vitamine K ne fait varier l'INR que légèrement (diminution de 0.2) [1]. Il est recommandé de ne pas suivre un régime alimentaire durant le traitement par la warfarine et de maintenir une alimentation équilibrée.

La consommation d'alcool a des effets significatifs sur la pharmacodynamie de la warfarine : l'alcool interagit avec la warfarine au niveau du métabolisme hépatique et augmente l'effet anticoagulant. Une consommation importante d'alcool peut exposer le patient à des risques d'hémorragie. Il est recommandé d'éviter si possible la consommation d'alcool pendant le traitement par la warfarine.

2.17 Les facteurs génétiques

Plus récemment, des facteurs génétiques ont été identifiés grâce à l'essor de la pharmacogénétique. Cette science étudie l'interaction entre la génétique et la réponse du patient aux médicaments. Elle permet d'étudier la variabilité génétique de chaque individu, d'observer sa réponse aux médicaments et de prévoir différentes réactions indésirables liées à l'usage du médicament, et d'assurer un meilleur dosage du médicament et un meilleur suivi des patients.

La détermination de la dose du médicament traditionnel est basée sur la variabilité individuelle mesurable (le poids, la taille, la fonction rénale, la fonction hépatique, etc.), sans aucune connaissance sur l'activité des enzymes impliquées dans le transport et sur le métabolisme des médicaments. L'introduction de la pharmacogénétique permettra l'étude des polymorphismes génétiques codant pour les transporteurs, les enzymes et des récepteurs, uniques pour chaque médicament intervenant dans le métabolisme des médicaments. Les différents essais cliniques ayant utilisé les tests génétiques pour déterminer la variation dans le gène ont démontré que la forme moins active, ou inactive, d'un enzyme spécifique pour un médicament ne peut pas décomposer et éliminer le médicament et qu'elle peut entraîner chez ceux qui sont porteurs un surdosage médicamenteux, mais que d'autre part, une augmentation de l'activité de ces enzymes peut réduire le besoin en dosage du médicament. Les analyses génétiques permettront d'expliquer la variabilité de la pharmacocinétique entre les individus, d'identifier les métaboliseurs lents des métaboliseurs rapides en fonction des caractéristiques génétiques, d'établir des algorithmes posologiques pour chaque patient, de prévoir différentes réactions indésirables liées au mauvais dosage de la warfarine et d'assurer un meilleur dosage du médicament et un meilleur suivi des patients.

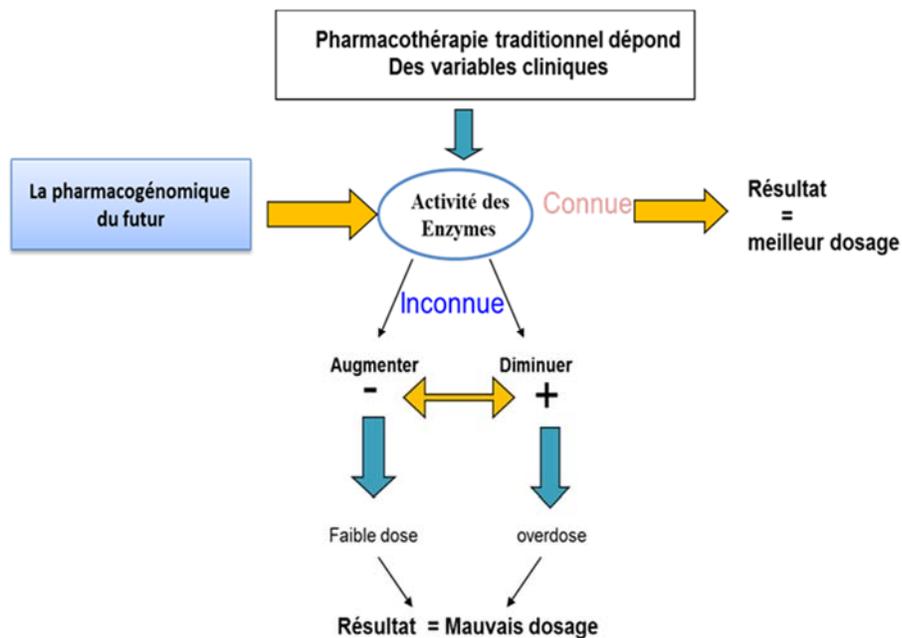


Figure 7 la pharmacothérapie traditionnelle et la pharmacothérapie du futur

Les données actuelles concernant les facteurs génétiques et la variation dans la réponse à la warfarine ont été caractérisées. Les variations génétiques les mieux étudiées sont les "single nucleotid polymorphisms" (SNP), des variations d'ADN localisées au niveau d'un nucléotide. Au moins 30 gènes sont impliqués dans le métabolisme de la warfarine [21]. Les deux gènes importants qui exercent une grande influence dans la réponse au traitement par la warfarine sont le *CYP2C9*, le gène codant pour le cytochrome P450 2C9, et le *VKORC1*, gène codant la sous-unité 1 de l'époxyde réductase de la vitamine K [22-26].

Le 16 août 2007, le FDA a modifié la monographie de la warfarine en indiquant l'importance de la variation génétique du *CYP2C9* et *VCORC1* dans la détermination de la dose initiale de la warfarine [23].

2.17.1 Variation génétique dans le *CYP2C9* et le dosage de la warfarine

Le *CYP2C9* est la principale enzyme hépatique responsable du métabolisme de la warfarine, il s'agit d'une protéine de 489 acides aminés. Les premiers qui ont décrit le polymorphisme *CYP2C9* sont Scott et Poffenbarger en 1979. Ils ont montré que le taux sanguin de tolbutamide était augmenté chez les métaboliseurs lents [27]. Le *CYP2C9*, qui représente 20 à 25 % des CYP450 hépatiques, est une protéine de 489 acides aminés dont le gène de 55 kb, localisé sur le chromosome 10, comprend neuf exons.

Il existe une trentaine de variantes pour le *CYP2C9*, les plus étudiées étant le *CYP2C9**1 type sauvage et les variantes alléliques *CYP2C9* *2, *CYP2C9* *3, *CYP2C9* *4 et *CYP2C9* *5. Le type sauvage *1 aussi appelé le Wild-type (WT) possède une activité normale de l'enzyme; c'est le variant le plus fréquent dans la population. L'allèle*2 est le résultat d'une substitution située dans l'exon 3 (Arg144Cys) et le *CYP2C9**3 résulte d'une substitution située dans l'exon 7 (Ile359Leu) [26, 28]

Les porteurs des allèles *2 ou *3 ou des deux, qui métabolisent la warfarine plus lentement en raison de l'activité diminuée de l'enzyme, ont une réponse pharmacologique plus précoce et un risque de surdosage nécessitant une plus faible dose d'anticoagulant pour atteindre l'INR cible et la posologie à l'équilibre par rapport au type sauvage [21, 29, 30].

La relation entre le génotype *CYP2C9* et la dose d'équilibre de la warfarine a fait l'objet de nombreuses études. Aithal *et al.* (1999) ont mené une étude de cas témoins auprès de 88 Britanniques caucasiens et ils ont trouvé une forte association entre les variantes du *CYP2C9* et la dose diminuée de la warfarine. La première période de traitement était difficile et les patients présentaient un risque élevé de saignement [31]. Cette

observation a été confirmée par Taube *et al.* (2000) auprès de 561 Britanniques [32], par Margaglione *et al.* (2000) auprès de 180 patients, 78 % des Américains caucasiens et 22 % des Afro-Américains [33], par Tabrizi *et al.* (2002) sur 153 patients, 78 % des Américains caucasiens et 22 % des Afro-Américains [34] et par Mitchell *et al.*, auprès de 185 patients.

En 2004, Joffe *et al.* ont étudié l'influence des variantes alléliques du *CYP2C9* et la dose de warfarine sur 73 Américains caucasiens, en excluant les patients ayant des maladies du foie, faisant un usage excessif d'alcool ou consommant du paracétamol, dont le poids est bas, qui sont âgées ou prennent des médicaments intercurrents. Ils ont montré que les homozygote ou hétérozygote du *CYP2C9* *2 et *3 augmentent le risque de saignement et nécessitent des doses plus faibles de warfarine [35]. La même année, Sirguet *et al.* ont démontré que l'influence des polymorphismes génétiques du *CYP2C9* sur la dose de warfarine ne se manifeste pas seulement chez les jeunes, mais aussi chez les personnes âgées [36]. Muszkat *et al.* (2007) ont montré que la variation génétique du *CYP2C9* a contribué à la variabilité des doses de warfarine en présence d'interaction médicamenteuse et de l'interaction médicaments-maladies intercurrents [37].

Les patients porteurs d'une fonction altérée du *CYP2C9* nécessitent plus de temps pour atteindre la stabilisation de l'INR plasmatique, en raison de l'effet des variantes alléliques sur l'augmentation de la vie du médicament et de sa clairance et un risque accru de saignement, particulièrement en début de traitement. Ce problème est illustré dans une étude de cohorte rétrospective menée auprès de 185 patients (91 % des Américains caucasiens, 3 % des Afro-Américains et 2 % des Hispaniques) effectuée par le groupe de Higashi *et al.* en 2002, qui a démontré que la présence d'au moins un

allèle muté du *CYP2C9* est associée de manière significative à un risque élevé de surdosage (HR, 1,40; intervalle de confiance de 95 %, 1,03-1,90), à une prolongation du délai nécessaire à l'atteinte de la dose d'équilibre (HR, 0.65; CI 95%, 0.45-0.94) et à une augmentation du risque de saignement (HR, 2.39; 95% CI, 1.18-4.86) [38].

Chez les patients d'âge moyen, la dose de warfarine est diminuée de 13 à 22 % chez les patients 2C9*1/*2, de 18 à 40 % chez les patients 2C9*2/*2, de 21 à 49 % chez les patients 2C9*1/*3, de 18 à 73 % chez les patients 2C9*2/*3 et de 71 % chez les patients 2C9*3/*3 par rapport aux homozygotes pour l'allèle *1 [39].

La fréquence des polymorphismes *CYP2C9* varie en fonction de l'ethnie. Dans la population caucasienne, les allèles *2 et *3 sont retrouvés respectivement à des fréquences de 8 à 19 % et 6 à 10 % et environ un tiers de la population caucasienne est porteuse d'au moins un des deux allèles [1, 39].

Dans la section pharmacogénomique de la monographie de la warfarine, on retrouve des résultats intéressants basés sur la littérature, qui viennent confirmer l'influence des polymorphismes *CYP2C9* et *VKORC1* sur la dose de warfarine. Dans le cadre d'une méta-analyse de neuf études effectuées auprès de 2 775 patients (995 de race blanche), trois études ont montré que les patients porteurs du 2C9*2 et 2C9*3 sont associés à un risque accru d'hémorragie. Huit autres études ont montré que la dose moyenne de warfarine chez les patients porteurs au moins de l'allèle 2C9*2 était de 17 % inférieure à celle des patients ayant l'allèle sauvage. Pour les patients porteurs d'au moins une copie de l'allèle 2C9*3, la dose était de 37 % inférieure à celle des patients homozygotes pour l'allèle sauvage.

Dans le même chapitre, on retrouve aussi la description d'une étude observationnelle chez 219 patients suédois regroupés selon le génotype *CYP2C9*. Le

risque relatif de suranticoagulation, correspondant à un INR > 3 durant les 2 premières semaines de traitement, a plus ou moins doublé chez les patients porteurs des génotypes *2 et *3 par rapport au type sauvage [40].

2.17.2 Variation génétique du *VKORC1* et dosage de warfarine

Le gène *VKORC1* a été identifié récemment par deux équipes, une allemande [41] et une africaine [42]. Leurs travaux ont été publiés dans le même journal Nature, en 2004. Il s'agit d'un gène qui code pour l'enzyme cible nécessaire à la fabrication des facteurs de coagulation. Il est situé sur le bras court du chromosome 16 (16p11.2), s'étend sur 5Kb et comprend trois exons, et il code pour une protéine membranaire composée de 163 acides aminés [1, 43]. Des mutations rares dans la région codante du gène *VKORC1* ont permis d'expliquer la résistance à la warfarine chez les personnes nécessitant des doses très élevées de warfarine >15 mg/j. Ces mutations sont associées à une activité diminuée de *VKORC1*, au fait que l'enzyme mutée était résistante à l'inhibition par la warfarine et que besoins en AVK sont augmentés [43].

Par la suite, d'autres mutations plus fréquentes ont été associées à une hypersensibilité aux AVK. La première mutation a été identifiée par D'Andrea *et al.* et localisée dans le promoteur du gène *VKORC1* ou dans les séquences introniques (1173C>T). Les porteurs du génotype TT présentent une hypersensibilité au traitement et nécessitent une diminution de 50 % de la dose de warfarine. Un second polymorphisme localisé dans le promoteur (-1639G > A) est également associé à une hypersensibilité aux AVK. Les homozygotes AA expriment le *VKORC1* en quantité diminuée conduisant à moins d'enzymes à inhiber et les besoins en warfarine sont diminués, donc les porteurs du

génotype AA en position -1639 ou TT en position 1173 présentent une hypersensibilité aux AVK nécessitant des doses plus faibles de warfarine [24, 44]. Reider *et al.* ont identifié deux haplotypes A et B de *VKORC1* chez 186 sujets caucasiens. Les individus A/A avaient une dose moyenne de warfarine à l'équilibre significativement plus faible (2.7 ± 0.2 mg par jour) par rapport aux individus A/B (4.9 ± 0.2 mg par jour) et aux individus BB (6.2 ± 0.3 mg par jour) ($P < 0.001$). Cette étude a permis de stratifier les sujets selon leurs besoins en warfarine, les patients avec un génotype AA, AB et BB auront respectivement besoin de doses faibles, intermédiaires et élevées [45].

Selon les études, les polymorphismes de *VKORC1* expliquent de 29 à 30 % des variabilités des doses de warfarine par rapport à 12 % des facteurs non génétiques [46].

Wadelius *et al.* ont également montré que le polymorphisme *VKORC1* C1173T explique 29 % de la variabilité dans la dose de warfarine. La fréquence des personnes homozygotes AA est de 92 % chez les Asiatiques d'Extrême-Orient et de 21 % chez les Caucasiens, mais on la retrouve à moins de 1% chez les personnes de race noire [25].

2.18 Interactions médicamenteuses

L'utilisation de médicaments concomitants constitue un facteur de risque important contribuant à l'apparition des effets indésirables de la warfarine. La littérature et la monographie de la warfarine rapportent un grand nombre d'interactions médicamenteuses. Les médicaments interfèrent au niveau de la pharmacocinétique et pharmacodynamique avec la warfarine, entraînant soit une potentialisation, soit une inhibition de l'activité de la warfarine.

Les médicaments peuvent augmenter la sensibilité à la warfarine en diminuant la synthèse intestinale ou l'absorption de vitamine K ou en affectant la distribution ou le

métabolisme de la vitamine K, ou encore en inhibant la fonction ou la synthèse d'enzymes métaboliques et/ou augmentant le catabolisme des facteurs de coagulation II, VII, IX et X.

L'énantiomère S de la warfarine, le plus puissant énantiomère, est métabolisé essentiellement par le P450C9. L'inhibition du P450C9 entraîne une élévation des concentrations plasmatiques de la warfarine avec un risque de surdosage et de saignement (INR élevé). Une diminution de la dose de warfarine est recommandée afin de prévenir les saignements dus à l'effet additif des médicaments concomitants. Les médicaments qui augmentent l'effet de la warfarine par inhibition du P450C9, on trouve en premier lieu l'amiodarone, fluconazole, fluvastatin, fluvoxamine, isoniazid, lovastatin, phenylbutazone et sertraline.

Par contre l'induction du P450C9 provoque une diminution des concentrations plasmatiques de la warfarine (INR diminué) avec un risque thromboembolique et une perte d'efficacité anticoagulante de la warfarine. Rifampin et secobarbital sont connus comme les deux inducteurs du *CYP2C9*. Une augmentation de la dose de warfarine est essentielle pour l'obtention d'un effet thérapeutique.

L'énantiomère R de warfarine, le moins puissant énantiomère, est métabolisé par *CYP1A2* et *CYP3A4*. Les quinones sont connues comme des inhibiteurs du *CYP1A2* et les macrolides sont des inducteurs du *CYP3A4*. Plusieurs études rapportent que les azoles (metronidazole, fluconazole, trimethoprim-sulfamethoxazole, miconazole et voriconazole) sont des inhibiteurs du *CYP1A2* ou du *CYP3A4*.

La résine de cholestyramine empêche l'absorption intestinale de la warfarine et provoque une diminution de l'effet anticoagulant.

Les anticoagulants comme l'héparine, les antiplaquettaires comme ASA, clopidogrel, dypiradamol, sulfinpyrazone et ticlopidine, les anti-inflammatoires non stéroïdes, agissent sur d'autres voies de la coagulation et peuvent augmenter le risque de saignement mais n'ont aucun effet sur l'INR plasmatique et sur la dose de warfarine.

Le paracétamol, qui est l'analgésique de choix pour des patients traités par warfarine, a été démontré qu'il augmente modérément l'effet de la warfarine, par réduction du facteur VII de coagulation [47].

Un certain nombre de suppléments d'herbes médicinales peuvent également avoir un effet anticoagulant ou antiplaquettaire en raison de leur teneur en coumarine ou en salicylate.

2.19 Combinaison des facteurs génétiques et cliniques

Dans la monographie de la warfarine, on indique que les polymorphismes du gène *VKORC1* expliquent environ 30 % des écarts de doses de warfarine et, en ajoutant les variantes des gènes *CYP2C9*, on pourrait expliquer environ 40 % des variations des doses. La combinaison des deux variantes des gènes *VKORC1* et *CYP2C9*, l'âge, la taille, le poids corporel, les interactions médicamenteuses et l'indication du traitement par la warfarine chez les patients de race blanche expliqueront 55 % des variabilités des doses, mais ne fourniront pas de recommandations claires. Voici ce qu'on peut lire : « L'administration de faibles doses initiales est recommandée chez les patients portant certaines variantes génétiques des enzymes *CYP2C9* et *VKORC1* ainsi que chez les patients âgés ou débilisés et chez ceux qui sont susceptibles de présenter des réponses temps de Quick/INR à la warfarine plus importantes que prévues. »

Récemment, de nouveaux algorithmes posologiques basés sur les informations cliniques et génétiques du patient ont été développés par plusieurs chercheurs (Gage *et al.* 2004 [48], Kamali *et al.* 2004 [49], Sconce *et al.* 2005 [50], Miao *et al.* 2007 [51], Anderson *et al.* 2007 [52]). Ces algorithmes peuvent guider le médecin à mieux estimer la dose de départ de la warfarine, mais ils ne sont pas encore intégrés dans la pratique.

L'étude de Gage *et al.* a permis de développer un algorithme pharmacogénétique pour le dosage de la warfarine. Il est disponible sur le site www.warfarindosing.org, créé en juin 2009. Accessible aux patients comme aux cliniciens, il permet d'évaluer plus précisément la dose appropriée de warfarine selon les informations cliniques (âge, genre, ethnicité, poids, taille, fumeur ou non, problème hépatique, indications pour la warfarine), les médicaments qui sont susceptibles à interagir avec la warfarine (prise ou non d'amiodarone, de statine/ inhibiteur de HMG CoA réductase, antifongiques «azole», sulfaméthazole, sepra, bactrim, cotrim, sulfatrim) et l'information génétique du patient (*CYP2C9* et *VKORC1*) si disponible. Ce type d'algorithme permettra plus de précision dans le dosage, l'obtention rapide de l'effet thérapeutique désiré, la diminution des coûts liés aux consultations en urgence, les hospitalisations et l'amélioration de la qualité de vie des patients.

3. Amiodarone chlorhydrate

L'amiodarone est un antiarythmique de classe III (selon le classement de Vaughan Williams) (voir tableau). Son action consiste à stabiliser le rythme cardiaque. On l'appelle aussi « la vedette des antiarythmiques » parce qu'il possède les caractéristiques électrophysiologiques communes des quatre classes d'antiarythmiques.

Classe thérapeutique	Caractéristique électrophysiologique	Nom de l'antiarythmique
Agents de classe I	Effet sur le canal du Na ⁺	
Agents de classe Ia	Ils allongent le potentiel d'action et l'intervalle QT	quinidine, hydroquinidine, dysopyramide
Agents de classe Ib	Ils diminuent la durée du potentiel d'action et n'ont pas ou peu d'action sur l'intervalle QT	lidocaïne, méxilétine, phénytoïne
Agents de classe Ic	Ils augmentent la durée du potentiel d'action sans allonger l'intervalle QT	flécaïnide
Agents de classe II	Ils ralentissent la conduction via le nœud auriculo-ventriculaire	propranolol, métoprolol, bisoprolol
Agents de classe III	Ils bloquent en priorité les canaux du potassium, allongeant ainsi la repolarisation	amiodarone, azimilide, brétylium, clofilium, dofétilide, sématilide, sotalol
Agents de classe IV	Ce sont les inhibiteurs calciques	
Agents de classe V	Ils ralentissent la conduction nodale	Adénosine, digoxin

Tableau V classement de Vaughan Williams

3.1 Indication

En raison de ses effets secondaires potentiellement mortels et des difficultés de gestion considérables liées à son utilisation, l'amiodarone est indiquée uniquement pour le traitement de trouble de rythme qui met la vie du patient en danger. Il est recommandé d'utiliser l'amiodarone dans les arythmies ventriculaires récurrentes lorsque ces dernières n'ont pas répondu à d'autres antiarythmiques disponibles ou lorsque les agents de remplacement ne pouvaient être tolérés. Il est indiqué dans le traitement de récurrence de fibrillation ventriculaire et de récurrence de tachycardie ventriculaire.

3.2 Mécanisme d'action

Les antiarythmiques agissent sur la cinétique transmembranaire des ions en modifiant les propriétés électrophysiologiques des cellules cardiaques.

Les différentes phases de contraction des fibres musculaires :

Phase 0 : dépolarisation due à l'entrée rapide de Na^+

Phase 1 et 2 : entrée lente de Na^+ et Ca^{2+} , entrée de Cl^- et sortie de K^+

Phase 3 : repolarisation complète et sortie de K^+

Phase 4 : retour à l'état initial

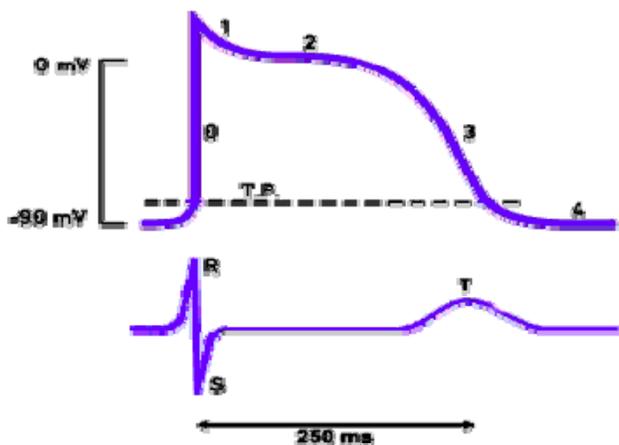


Figure 8 Les différentes phases du potentiel d'action cardiaque

L'amiodarone inhibe les canaux sodiques comme les agents de classe I, il exerce une action sympatholytique comme la classe II et l'un de ses principaux effets est d'allonger la phase III. C'est un médicament bradycardisant qui élargit le complexe QRS et les intervalles PQ et QT, les effets typiques de classe III. Il possède un effet chronotrope négatif similaire à la classe IV.

3.3 Pharmacocinétique

L'amiodarone prise par voie orale présente une absorption lente et variable, la période d'absorption pouvant aller jusqu'à 15 h après une administration orale. Le pic de concentration de l'amiodarone dans le sang est atteint dans les 3 à 12 h suivant l'ingestion.

L'amiodarone possède une biodisponibilité moyenne d'environ 15%. La demi-vie de l'amiodarone varie de 26 à 107 jours. Trois à quatre demi-vies sont nécessaires pour atteindre une concentration proche de l'équilibre, des doses de charges sont nécessaires au début de traitement.

3.3.1 Distribution

Le volume de distribution de l'amiodarone est élevé ($\approx 5000L$), il possède une accumulation importante surtout dans le tissu adipeux, le foie, les poumons, la rate, le cœur et les reins.

L'amiodarone traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le lait maternel.

3.3.2 Métabolisme

L'amiodarone est métabolisée essentiellement par le foie par l'isoenzyme du cytochrome P450 3A4 et 2C8, son principal métabolite actif est la déséthylamiodarone.

3.3.3 Élimination

L'élimination de l'amiodarone se fait en deux phases chez les personnes traitées de longue durée. Une première baisse du taux plasmatique est observée dans les 2,5 à 19 jours après l'arrêt du traitement, suivi d'une phase de « rebound » caractérisée par une augmentation du taux plasmatique de l'amiodarone dans les 12 à 20 jours suivant l'arrêt du traitement.

L'amiodarone est excrété essentiellement par voie biliaire.

3.4 Effets secondaires

Les effets indésirables communs à tous les patients traités par l'amiodarone à des doses relativement fortes (400mg/jour et plus) et survenant chez environ les trois quarts des patients et provoquant l'arrêt du traitement pour 7 à 18 % d'entre eux. Les réactions les plus graves sont la toxicité pulmonaire, l'aggravation de l'arythmie et de rares lésions hépatiques graves. Elles sont souvent réversibles avec une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

Les problèmes neurologiques sont extrêmement fréquents, survenant chez 20 à 40 % des patients. Ce sont notamment de la fatigue, des tremblements et des mouvements involontaires, une mauvaise coordination dans la démarche et des neuropathies périphériques.

Des nausées, des vomissements, de la constipation et de l'anorexie surviennent chez environ 25 % des patients lors de l'administration de doses de charge, nécessitant toutefois rarement l'arrêt du médicament et répondant généralement à la réduction de dose.

Des anomalies ophtalmiques, y compris la neuropathie optique et/ou une névrite optique, et dans certains cas une évolution vers la cécité permanente, l'œdème papillaire, la dégénérescence de la cornée, la photosensibilité, la gêne oculaire, le scotome, l'opacification du cristallin, et la dégénérescence maculaire ont été observées durant le traitement par amiodarone. Des microdépôts cornéens sont présents dans pratiquement tous les patients adultes qui ont été traités pendant plus de 6 mois.

On a observé chez 15 % des patients des effets dermatologiques et chez 10 % d'entre eux, l'un des effets les plus observés est la photosensibilité, une exposition prolongée au soleil pouvant engendrer une pigmentation bleu-gris, parfois incomplètement réversible à l'arrêt du médicament.

Les réactions indésirables cardiovasculaires sont l'exacerbation de l'arythmie, la bradycardie. La bradycardie répond généralement à la réduction de la posologie, mais peut exiger un stimulateur cardiaque pour le contrôle. Des anomalies de la conduction cardiaque sont rares et sont réversibles à l'arrêt du médicament.

L'amiodarone contient de l'iode dans sa molécule et peut provoquer des troubles de la glande thyroïdienne (hypo ou hyperthyroïdie). Il est recommandé de faire un bilan thyroïdien au début du traitement, régulièrement durant le traitement et quelques mois après le traitement.

Un trouble hépatique a été rapporté lors d'un traitement par amiodarone, caractérisé par une élévation des transaminases. Un bilan de la fonction hépatique est recommandé avant le début du traitement, à plusieurs reprises durant le traitement et quelques mois après le traitement.

4. Interactions médicamenteuses warfarine-amiodarone

L'amiodarone accentue considérablement l'effet de la warfarine par inhibition du CYP. En effet la warfarine est métabolisée par les iso-enzymes CYP 1A2, 2C19, 2C9 et 3A4, mais d'autre part, l'amiodarone inhibe les iso-enzymes CYP 1A2, 2C9, 2D6, 3A4, 3A5 et 3A7 [53], provoquant donc un ralentissement du métabolisme de la warfarine. Une telle interaction peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de la warfarine et provoquer de sérieux saignements. L'interaction warfarine-amiodarone durant huit semaines de traitement combiné a été bien documentée, cette augmentation de l'effet des anticoagulants pouvant persister quelques mois après l'interruption de l'amiodarone. La pratique actuelle est basée sur une diminution empirique de 50% de la dose de warfarine, aucune recommandation basée sur le dosage de l'amiodarone n'a été jusqu'à maintenant standardisée.

Des études précédemment publiées viennent confirmer cette pratique. Heimark LD *et al.* [54] a étudié le mécanisme d'interaction entre l'amiodarone et la warfarine chez l'humain, comparant l'inhibition de l'hydroxylation de la warfarine par l'amiodarone dans les microsomes hépatiques humains et les résultats obtenus *in vivo*. Les données *in vitro* montrent que l'amiodarone est un inhibiteur général de l'oxydation catalysée par le cytochrome P450 des deux énantiomères de la warfarine et que l'énantiomère (S) est plus fortement inhibé que l'énantiomère (R). Ces observations suggèrent que l'effet anticoagulant potentialisé par l'administration adjuvante de la warfarine et l'amiodarone est attribuable à l'inhibition de P4502C9, le principal isoenzyme responsable de la

conversion de (S)-warfarine en (S)-7-hydroxywarfarine. De même, Almog *et al.* [55] ont étudié le mécanisme de potentialisation de l'amiodarone chez 30 patients et suivi pendant plus de cinq mois 13 patients sur warfarine et amiodarone et 17 patients sur warfarine seule avec amiodarone supplémentaire séquentiellement. Les doses de warfarine ont été ajustées pour maintenir le TP entre 20-30 % des contrôles et comparer à 20 contrôles qui n'ont reçu que de la warfarine. Une augmentation de l'effet de la warfarine a été observé chez 28/30 patients et nécessité une diminution des doses de warfarine de 35 à 65 %, corrélée avec la dose de l'amiodarone $r=0.77$, $P < 0.01$). La fraction libre de la warfarine n'a pas été affectée par l'amiodarone (1,8 % contre 1.6 % dans les contrôles). La clairance de la warfarine a été plus diminuée chez les traités par amiodarone par rapport aux contrôles (1,4 contre 3,1 ml/minutes, $p < 0.01$) avec des concentrations plasmatiques semblables (1,5 contre 1,2 $\mu\text{g/ml}$), malgré l'administration de doses inférieures (23.3 contre 39 mg/semaine). La concentration de l'amiodarone était significativement corrélée avec la concentration de la warfarine, indépendamment de l'effet de l'amiodarone sur la dose de warfarine. Ils ont conclu que l'interaction de l'amiodarone avec la warfarine dépendait du dosage de l'amiodarone. En 1988, Kerin *et al.* [56] sont les premiers à étudier la fréquence, l'ampleur et la durée de l'interaction de l'amiodarone et la warfarine. L'amiodarone a été administrée à huit patients d'âge moyen 57 ± 13 qui prenaient déjà de la warfarine et qui avaient le temps de prothrombine (TP) dans la zone thérapeutique, définie comme au moins deux mesures de TP consécutives ayant varié de ≤ 15 % dans les deux semaines avant le commencement de l'amiodarone. Le suivi des TP était d'une durée de huit semaines après l'introduction de l'amiodarone, aucun ajustement de dosage de la warfarine dans les deux semaines avant l'introduction de l'amiodarone n'était fait, aucun autre médicament n'a été donné

qui peut modifier la coagulation. Le suivi des TP a été obtenu toutes les 1, 2, 4 et 8 semaines après le début de l'amiodarone. Un changement cliniquement significatif du TP a été défini comme une augmentation supérieure à 15 %. Les patients présentaient une augmentation maximale moyenne du TP de 44 % (la zone, 22-108 %) dans les deux premières semaines de traitement combiné. Six patients avaient le TP dans les 15 % aux semaines 4 à 8 et nécessitaient une réduction de 35 % (la zone, 25 à 50 %) de la dose de warfarine pour maintenir le TP dans la zone thérapeutique. Deux patients avaient des TP variant au-dessus de 15 % à la semaine 8, malgré une réduction de 33 % du dosage de la warfarine. Cette étude indique que l'amiodarone potentialise l'effet de la warfarine, un fait observé chez tous les patients, et que cette interaction se produit dans les deux premières semaines de traitement d'association médicamenteuse de warfarine et d'amiodarone, avec une augmentation entre 22 % et 108 % de TP. Les auteurs suggèrent un contrôle strict du TP durant les quatre premières semaines de traitement combiné et recommandent une réduction de 25 % à 50 % de la dose de warfarine.

Dans leur étude, Sanoski et Bauman [57] ont essayé de déterminer la relation entre la dose de maintien d'amiodarone et le besoin d'ajuster la dose de warfarine chez un plus grand nombre de patients au cours d'une longue période de temps. Ils ont analysé une cohorte de 43 patients qui étaient stabilisés sous warfarine et qui ont commencé ensuite l'amiodarone pendant un an. Tous les patients ont reçu entre 800-1600 mg d'amiodarone hydrochloride en première semaine. Le dosage de la warfarine avant l'ajout de l'amiodarone était $5,2 \pm 2,6$ mg quotidiennement. Le dosage moyen de l'amiodarone était 909 ± 456 mg/j à la fin de la première semaine, puis de 327 ± 186 mg/j et continuant à diminuer graduellement jusqu'à 246 ± 83 durant le reste de la période

d'étude (1 an). D'autre part, la dose moyenne de la warfarine était diminuée : à la fin de la première semaine la dose moyenne était de 4.3 ± 2.7 mg/j et de 3.5 ± 2.3 mg/j la deuxième semaine. Par la suite, les doses étaient de 3.3 ± 1.5 mg après la semaine 4 et de 2.9 ± 1.7 mg la semaine 7. L'interaction entre la warfarine et l'amiodarone a atteint son maximum à la semaine 7 avec une diminution de 44 % de la dose de warfarine par la suite, suivie d'une augmentation graduelle de la dose moyenne de warfarine, qui était de 4.2 ± 1.7 mg le reste de la période d'étude. Les auteurs recommandent pour les patients recevant de l'amiodarone des doses de maintien de 400, 300, 200, ou 100 mg/j, et une réduction de la dose quotidienne de warfarine respectivement de 40 %, 35 %, 30 %, ou 25 %.

Une étude rétrospective faite par Lu et *al.* [53] visait à évaluer le risque d'avoir un INR au-dessus de 5 et à étudier la fréquence de changement des doses de warfarine chez 70 patients traités par warfarine et amiodarone pendant 80 semaines. L'indication primaire pour la warfarine était chez 80 % la FA/flutter, 34 % porteurs de valves mécaniques. Les patients qui consommaient de l'alcool régulièrement, ceux qui avaient une fluctuation erratique de l'INR plasmatique et ceux qui prenaient d'autres médicaments que l'amiodarone et pouvant interagir avec la warfarine ont été exclus de l'étude. Des 2434 mesures d'INR analysées, 43 % ($n = 1043$) étaient dans la zone thérapeutique et 4 % ($n=102$) étaient au-dessus de 5. Le risque relatif d'avoir un INR de > 5 pour des patients sur traitement combiné et ceux qui prenaient de la warfarine seule était de 1,366 ($p = 0,005$). Un INR supérieur à 5 a été observé pendant les 12 premières semaines de traitement combiné, aucun autre pic d'INR n'a pas été observé dans le reste de la période d'étude de 80 semaines. Les auteurs suggèrent un contrôle strict de l'INR pendant les 12 premières semaines de traitement combiné et supportent la

réduction empirique de la posologie de la warfarine de 35 à 65 % lors de l'introduction de l'amiodarone.

Toutes ces études précédentes ont essayé de caractériser l'interaction entre la warfarine et l'amiodarone, mais aucune étude à ce jour n'a tenté de déterminer l'utilité du génotypage des polymorphismes reconnus par le FDA en 2007 chez les patients sous traitement combiné. Notre étude vise à déterminer s'il existe une association entre les variantes du gène *CYP2C9* et de *VKORC1* et la dose de stabilisation de la warfarine, avant et après l'introduction de l'amiodarone chez les patients en fibrillation auriculaire.

Chapitre 2. Méthodologie

1. Objectifs de l'étude

Objectif 1. Déterminer si les facteurs génétiques des gènes *CYP2C9* et *VKORC1* peuvent expliquer la différence de dose de warfarine lorsque l'amiodarone est ajoutée entre la date à laquelle le patient s'est stabilisé pour la première fois après le début de la warfarine, soit la période 3 (P3) et la dernière date de stabilisation avant l'introduction de l'amiodarone, soit la période 2 (P2).

Objectif 2. Déterminer si les facteurs génétiques peuvent influencer la première dose de warfarine stable suite à l'introduction de l'amiodarone chez les patients prenant la warfarine, soit la période 1 (P1), ou suite à l'introduction de la warfarine chez les patients prenant déjà l'amiodarone, soit la période 3 (P3).

Objectif 3. Déterminer si les facteurs génétiques peuvent prédire la première dose de warfarine stable, soit la période 1 (P1) et le temps nécessaire à la stabilisation chez tous les patients à l'étude.

2. Hypothèses

Nous émettons l'hypothèse que les facteurs génétiques des gènes *CYP2C9* et *VKORC1* peuvent prédire en partie le changement de dose de warfarine nécessaire afin d'atteindre la cible thérapeutique, suite à l'introduction de l'amiodarone.

3. Méthode

3.1 Source des données

Dans le cadre d'une étude génétique menée à la clinique d'anticoagulothérapie de l'Institut de cardiologie de Montréal entre le 1^{er} janvier 2007 et le 29 février 2008, nous avons sollicité la participation de tous les patients qui se présentaient à la clinique d'anticoagulothérapie pour un ajustement de leur INR. Ces derniers sont habituellement référés à la clinique par leur cardiologue. À la clinique, des infirmières effectuent les prélèvements sanguins et les ajustements de dose de warfarine sont prescrits par des médecins qui assurent le suivi des patients. Lors de chaque visite, les INR sont mesurés et des instructions sont données sur l'interaction avec les médicaments et les nutriments. La durée entre les visites de suivi des patients ayant atteint une dose thérapeutique stable avec un INR se situant dans la zone cible peut varier de 4 et 6 semaines. Toutefois, les visites de suivi sont plus fréquentes pour les patients instables présentant des mesures d'INR hors de la zone thérapeutique.

3.2 Critère d'inclusion et d'exclusion

Les critères de sélection des patients étaient les patients avec fibrillation auriculaire ou flutter comme indication primaire à la warfarine, ayant un ECG documenté avec l'un de ces deux diagnostics et âgés moins de 67 ans, en raison d'une moindre comorbidité. Les patients n'ayant pas eu de suivi à l'Institut de Cardiologie de Montréal dans les six derniers mois ont été exclus de l'étude. Les patients ayant une insuffisance hépatique ont également été exclus de l'étude. Exclusions exceptionnelles : les patients qui prenaient du Sintrom (anticoagulant européen).

3.3 Consentement

Tous les patients ont signé un formulaire de consentement éclairé. Chaque formulaire de consentement était constitué de cinq pages comprenant des informations telles que la description du projet, le but du projet, le déroulement de l'étude et les risques associés à une étude génétique.

Des infirmières de la clinique d'anticoagulothérapie étaient responsables d'expliquer le protocole de recherche et de lire le formulaire de consentement pour les patients et chaque patient avait la liberté complète d'accepter ou de refuser la participation à l'étude. Un prélèvement sanguin de 15 ml a été effectué pour chaque participant à l'étude.

3.4 La collecte des données

La collecte des données sur les sujets de la présente étude cible un sous-échantillonnage à partir des 1615 participants à l'étude de cohorte rétrospective de la clinique de warfarine. Nous avons obtenu l'âge de tous les participants à partir des numéros de patients inscrits dans le système informatisé de l'hôpital et les diagnostics primaires pour prise de warfarine ont été recueillis à partir des dossiers papier des patients à la clinique de warfarine. Un formulaire de collecte de données a été conçu pour recueillir les données prélevées dans le dossier médical de l'Institut de Cardiologie de Montréal de chaque patient participant à l'étude. Les données ont d'abord été inscrites sur un formulaire papier. Les dossiers médicaux ont été demandés aux services des archives de l'ICM. Pour chaque demande, une requête était remplie comportant le nom et le numéro du dossier du patient. Un maximum de 10 dossiers été

autorisé par jour et les dossiers n'ont pas toujours été acheminés à temps, vu le nombre important de requêtes reçues chaque jour pour le service des archives. Le formulaire de saisie des données utilisé dans notre étude indiquait l'âge, le sexe, les facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, dyslipidémie, tabac, obésité), la comorbidité (maladies coronariennes, cardiomyopathies, IC, IR, IH, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, embolie pulmonaire, ICT, AVC), la date et la dose du début du traitement par warfarine, la durée du traitement, le traitement médicamenteux (antiarythmiques : amiodarone, tombacor, flécaïanide, bêtabloquants et autres), les complications de type thromboembolique et hémorragique liées au traitement et enfin, les traitements chirurgicaux. Le questionnaire a été rempli pour chaque participant à l'étude pour documenter la période de traitement par warfarine.

3.5 Validation et entrée des données

La validation des données a été effectuée en plusieurs étapes. La première consiste à valider les données au moyen d'une base de données informatisée « Medsoins » de l'hôpital, conçue pour la cohorte génétique hospitalière de l'Institut de cardiologie. Cette base contient des données informatisées provenant de diverses sources à l'intérieur de l'hôpital, soit notamment les diagnostics des patients, les facteurs de risque, les antécédents médicaux, les dates d'hospitalisation, les interventions chirurgicales et les résultats d'imagerie médicale. Malheureusement cette base de données nous a été rendue disponible seulement à la fin de la saisie des données dans les dossiers médicaux des patients. Toutefois, nous avons pu utiliser ce dossier informatisé pour valider l'information saisie dans le cadre de l'étude. Parmi les 338 dossiers médicaux

recensés dans le cadre de l'étude, quelques modifications ont été nécessaires et certaines informations ont été ajoutées suite à la vérification des entrées à l'aide du dossier « Medsoins ».

Les données recueillies au moyen du questionnaire utilisé pour la collecte des données ont ensuite été inscrites dans une base de données Access (Microsoft), puis transférées dans un fichier Excel à des fins d'analyses statistiques. La base de données a été montée par un informaticien expert dans ce domaine, qui s'est servi du formulaire papier et respecté la structure visuelle établie afin de limiter les erreurs de saisie.

Dans un deuxième temps, une comparaison par vérification visuelle complète des données de la version papier du questionnaire et des données entrées dans la base de données Access a été effectuée. Une double saisie d'un échantillon aléatoire de 20 patients a également été faite dans une base de données vierge afin de valider les données de la base Access. Cet exercice a identifié 3 erreurs sur 625 champs (0.48 %), lesquelles ont été corrigées.

3.6 Le génotypage des patients

Le génotypage a été effectué au centre de pharmacogénomique Beaulieu-Saucier de l'Institut de Cardiologie de Montréal. On a collecté 15 ml de sang de chaque patient participant à l'étude. Des tubes contenant de l'EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) ont été et conservés à -80°C avant l'extraction de l'ADN.

L'ADN a été extrait du sang avec la trousse *Quant-iT*® *PicoGreen* pour ADN double brin et analysé par *Thermo Scientific Varioskan*. Une concentration finale de 15 ng/uL a été générée. Le panel de génotypage a été validé sur 190 échantillons HapMap

à partir de 3 populations et 2 contrôles avec un taux de complétion de 99,96 % et une concordance de 98,5 % aux génotypes publiés par le HapMap, les polymorphismes de *CYP2C9* et *VKORC1* en une réaction de PCR 11-plex. Le système *Veriti* a été utilisé pour les cycles thermiques et la réaction d'extension a été repérée sur le *SpectroCHIP*. Le tableau de masse a été analysé par le *Sequenom Typer 4.0*. Les résultats de génotypage ont été analysés par des plaques de 384 puits et par la suite, toutes les plaques ont été regroupées pour effectuer l'analyse finale. Les échantillons présentant un taux de complétion en deçà de 97,5 % ont été génotypés à nouveau. L'identification des allèles a été effectuée à l'aide de l'outil *Typer autoclustering 4.0*. Après une inspection visuelle des clusters, des ajustements manuels ont été effectués lorsque nécessaires. Les 321 sujets de l'étude ont été génotypés au moyen de 388 échantillons d'ADN supplémentaires faisant partie d'un autre projet en cours. Sur les 709 échantillons, 9 échantillons (1,27%) ont été génotypés une deuxième fois en raison de leur faible taux de génotypage. Aucun contrôle positif ou négatif n'a été identifié et aucun SNP n'a dû être rejeté. Deux échantillons du Coriell (NA17252, NA17226) ont été utilisés comme témoins sur chaque plaque d'ADN pour assurer la reproductibilité des résultats et la fiabilité. Ces contrôles d'ADN présentaient des taux de complétion au-dessus de 97,5% et une reproductibilité de 100%.

Les polymorphismes indiqués au tableau VI ont été caractérisés chez les patients de l'étude.

3.7 Données sur les INR plasmatique

Dans notre étude, les résultats d'INR ont été obtenus au moyen du système informatique Softlab utilisé par le laboratoire biomédical de l'Institut de Cardiologie de Montréal. Les données disponibles couvraient la période de 2001 à 2009. Les valeurs d'INR et les dates des prélèvements nous ont été transférées dans un seul fichier en format texte. L'INR cible des patients est déterminé par le cardiologue et se situe généralement entre 2 et 3 pour les patients avec FA. En cas de remplacement valvulaire au moyen d'une valve mécanique, l'INR ciblé se situe entre 2,5 et 3,5. L'INR cible a été obtenu directement aux dossiers des patients à la clinique d'anticoagulothérapie. Un INR stable a été défini comme étant trois mesures d'INR se trouvant à l'intérieur de la cible thérapeutique, à quatre jours ou plus d'intervalle entre les mesures d'INR.

Chr	Position du SNP	Nom court	Variante allélique	Alias RS
10	96692037	2C9 *2	C/T	rs1799853
10	96731043	2C9 *3	A/C	rs1057910
16	31015190	VK_3673	C/T	rs9923231
16	31013055	VK_5808	A/C	rs2884737
16	31012854	VK_6009	A/G	rs17708472
16	31012379	VK_6484	A/G	rs9934438
16	31011297	VK_7566	A/G	rs2359612
16	31018002	VK_861	A/C	rs17880887
16	31010090	VK_8773	A/G	rs7200749
16	31009822	VK_9041	A/G	rs7294

Tableau VI les variantes alléliques du *CYP2C9* et *VKORC1*

3.8 Groupes de patients

Les patients ont été regroupés en cinq catégories selon la date du début de leur traitement par warfarine et amiodarone (figure 9) :

Groupe A - Patients qui ont commencé la warfarine au moment où ils prenaient déjà de l'amiodarone.

Groupe B - Patients qui ont commencé l'amiodarone au moment où ils prenaient déjà de la warfarine.

Groupe C - Patients qui ont commencé la warfarine sans jamais avoir pris d'amiodarone.

Groupe D - Patients qui ont commencé le traitement combiné (Amio+warf) en même temps.

Groupe E - Patients qui ont arrêté l'amiodarone dans les trois mois suivant la première date de stabilisation du patient.

La période 1 (P1) est la date à laquelle le patient s'est stabilisé pour la première fois après le début de la warfarine avec ou sans amiodarone.

La période 2 (P2) représente la dernière date de stabilisation avant l'introduction de l'amiodarone.

La période 3 (P3) représente la première date stable après l'introduction de l'amiodarone.

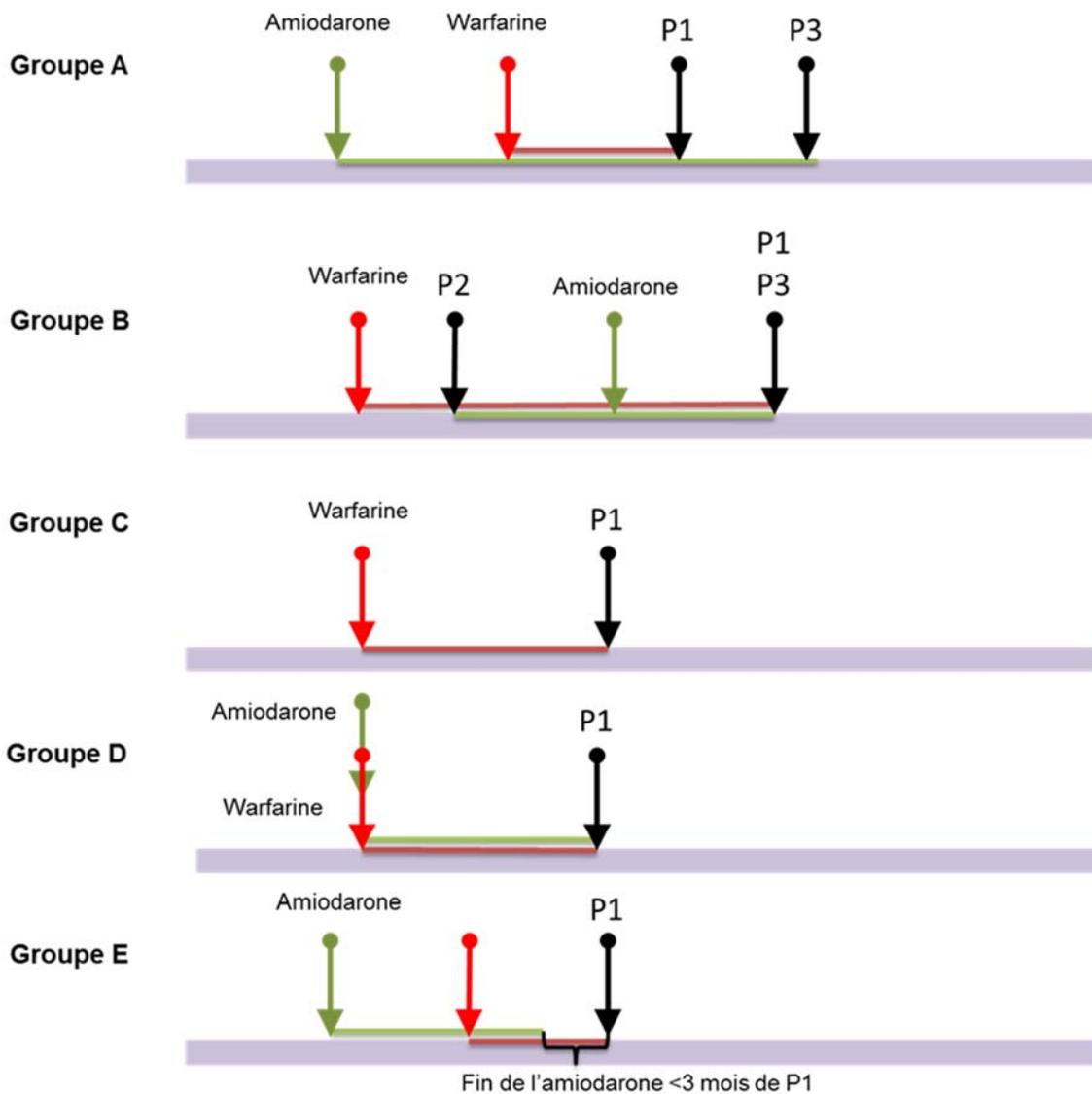


Figure 9. Représentation des groupes et des périodes

3.9 Les médicaments concomitants

Tous les médicaments ont été classés en cinq catégories selon le type d'interaction avec la warfarine :

- 1- Les médicaments ayant un effet non significatif sur la warfarine et ne nécessitant pas un changement de dose de warfarine.
- 2- Les médicaments qui augmentent l'effet de la warfarine (\uparrow INR) et nécessitent un changement de dose de warfarine
- 3- Les médicaments qui diminuent l'effet de la warfarine (\downarrow INR) et nécessitent un ajustement de la dose de warfarine.
- 4- Les médicaments qui agissent sur l'agrégation plaquettaire.
- 5- Les médicaments dont l'effet sur la warfarine est non identifié.

La liste des médicaments impliqués dans l'interaction médicamenteuse figure en annexe. Un score a été attribué à chaque catégorie de médicaments, afin de pouvoir calculer l'effet de l'interaction.

Score	Effet du médicament
0	Absence d'effet
0	Autre inhibition de la coagulation
0	Effet inconnu
+1	Augmente l'effet de la warfarine
-1	Diminue l'effet de la warfarine

Tableau VII Score attribué à la comédication

3.10 Devis de l'étude

Nous avons choisi d'effectuer une étude de cohorte rétrospective chez les patients en FA et traités par la warfarine. Les études de cohortes sont généralement des études de grande fiabilité et rapides à effectuer comparativement aux études prospectives. Nous

avons fait un recueil rétrospectif des informations à partir des dossiers médicaux des patients et fait des analyses génétiques à partir des échantillons sanguins fournis par les patients lors des suivis à la clinique de warfarine.

3.11 Analyses statistiques

Nous avons fait l'évaluation de 3 tests d'association génétique.

Objectif 1. Un test d'association des variations génétiques et la différence de dose de warfarine lorsque l'amiodarone est ajoutée entre la date à laquelle le patient s'est stabilisé pour la première fois après le début de la warfarine (période P1) et la dernière date de stabilisation avant l'introduction de l'amiodarone (période P2).

Objectif 2. Association entre variations génétiques et la première dose de warfarine stable suite à l'introduction de l'amiodarone chez les patients prenant la warfarine, ou suite à l'introduction de la warfarine chez les patients prenant déjà l'amiodarone (période P3).

Objectif 3. Association entre variations génétiques et la première dose de warfarine stable (période P1) avec ajustement pour utilisation d'amiodarone.

Un modèle de régression linéaire a été utilisé. Nous avons vérifié la normalité de la variable endogène, à l'aide d'un test de Shapiro-Wilk. Une transformation logarithmique (log naturel) a été utilisée pour la première dose stable de warfarine à P3 (Objectif 2), ainsi que pour la première dose stable à P1 (Objectif 3). Les statistiques univariées ont été compilées à l'aide des tests Student T ou Fisher exacts. Une fois le modèle construit, nous avons recherché la présence de données aberrantes à l'aide d'un test des résidus de Student, par méthode jackknife. Un sujet a été retiré pour

l'objectif 1 et un sujet pour l'objectif 2. La normalité des résidus a été vérifiée une fois les données aberrantes retirées. En ce qui a trait à l'association génétique, un test de statistique-F a été utilisé en codant le génotype comme étant « 0 » pour les homozygotes de l'allèle rare, « 1 » pour les hétérozygotes, et « 2 » pour les homozygotes de l'allèle commun (ou sauvage), ce qui correspond à un modèle génétique additif. Afin de permettre un ajustement pour tests multiples, une valeur de $p < 0,01$ a été considérée comme significative. Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS version 9.2, incluant SAS/Genetics.

3.11.1 Covariables

La sélection des covariables pour les modèles de régression linéaire a été effectuée en sélectionnant les covariables ayant une valeur de signifiante inférieure à 0,10, pour considération dans le modèle linéaire par régression pas à pas. Les covariables testées dans notre modèle sont : le sexe, l'âge, la taille, l'IMC, le nombre de médicaments concomitants, le score des médicaments concomitants, ainsi que la dose d'amiodarone et l'usage de l'amiodarone. Aucune covariable n'a été retenue pour l'objectif 1, l'IMC a été été retenu pour l'objectif 2, et la taille et l'usage d'amiodarone ont été retenus pour l'objectif 3.

3.12 Éthique

Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique de l'Institut de Cardiologie de Montréal.

Chapitre 3. Résultats

1. Patients de la clinique d'anticoagulothérapie

Dans notre étude, 1615 patients ont été recrutés entre le 1^{er} janvier 2007 et le 29 février 2008. Parmi les 1615 de l'étude de la clinique d'anticoagulothérapie, 1034 patients souffraient de FA et flutter, dont 443 étaient âgés moins de 70 ans. L'âge moyen des patients était de 59 ans, 250 étaient des hommes et 93 étaient des femmes. De ceux-ci, 417 patients avaient la FA comme diagnostique primaire ou secondaire et 26 avaient un flutter. Plusieurs patients n'ont pu fournir suffisamment d'ADN pour être génotypés. Au total, 321 patients ont été retenus pour analyse génétique. Les caractéristiques générales des patients (n= 321) sont représentées dans les tableaux VIII.

	N (%)	Moyenne (écart-type)
Hommes, n	235 (73,21 %)	
Femmes, n	86 (26,79 %)	
FA		
Paroxystique	214 (76,16 %)	
Permanente	2 (0,71 %)	
Persistante	47 (16,73 %)	
Flutter	49 (15,26 %)	
FA et Flutter	9 (2,67 %)	
Hypertension artérielle	181 (56,39 %)	
Diabète		
Type I	1 (0,31 %)	
Type II	55 (17,13 %)	
Dyslipidémie	193 (60,12 %)	
Taille (mètre)	222	1,71 (0,10)
IMC	215	29,72 (6,68)
Obésité	119 (37,07 %)	
Tabagisme	71 (22,12 %)	
Ancien fumeur	54 (16,82 %)	
Usage alcool excessif	38 (11,84 %)	

Tableau VIII Données démographiques des patients

1.1 Traitement anticoagulant

1.1.1 Variations des doses en P2, P3 (Objectif 1)

Les premières prescriptions de warfarine observées ont été établies entre le 6 septembre 1980 et le 18 janvier 2008. On a comparé les doses de stabilisation de la warfarine avant et après l'introduction de l'amiodarone, soit en P2 et P3 (objectif 1), ce qui a permis de retenir 34 patients ayant été stables en P2 et en P3, parmi 77 patients qui ont débuté l'amiodarone alors qu'ils prenaient de la warfarine (catégorie B de patients).

Chez ces 34 patients, la moyenne des doses observées en P2 est estimée à 5,96 mg et en P3 à 4,68 mg, ce qui représente une diminution moyenne des doses de 1,28 mg, soit une réduction de 21,47%. Une variation très importante des doses de départ de la warfarine a été observée, soit entre 2,5 mg et 15 mg. Des variations importantes ont également été observées pour les doses de stabilisation en P3, soit entre 0,93 et 18,57mg (voir tableau IX).

Variable	Patients ayant un P2 et P3 (N=34)	
Date de début de la Warfarine	N	34
	Moyenne	12/31/1998
	MIN	11/30/1987
	MAX	08/22/2006
Dose de départ de la Warfarine (mg)	N	33
	Moyenne	6,08
	STD	2,70
	MIN	2,50
	MAX	15,00
Dose de Warfarine P2 (mg) <i>Dernière stabilisation avant amiodarone</i>	N	34
	Moyenne	5,96
	STD	3,90
	MIN	0,93
Dose de Warfarine P3 (mg) <i>Dose stable avec amiodarone</i>	N	34
	Moyenne	4,68
	STD	3,37
	MIN	0,93
	MAX	18,57
Différence des doses en P3 et P2 (mg)	N	34
	Moyenne	-1,28
	STD	1,28
	MIN	-5,00
	MAX	0,14

Tableau IX Variation des doses en P2 et P3 (Objectif 1)

1.2 Variations des doses en P1, P3 (Objectif 2)

On a déterminé les doses de stabilisation de la warfarine chez l'ensemble des patients traités à l'amiodarone (groupe A, B et D), ce qui a permis de retenir 115 patients. Une variation très importante des doses de départ de la warfarine entre les patients a été observée, soit variant de 2 mg pour la plus faible dose à 15 mg pour la plus grande. La moyenne des doses de départ est estimée à 5,86 mg. La moyenne des doses de warfarine lors de la première date de stabilisation suite à l'introduction de l'amiodarone

(P3) est 4,96 mg. Le temps nécessaire à la stabilisation suite à la prise d'amiodarone varie beaucoup entre les patients allant de 0 à 6360 jours avec une moyenne de 702,86 jours nécessaires avant l'atteinte de la stabilisation (cf tableau X).

Variable	Patients traités à l'amiodarone N=115	
Date de début de la warfarine	N	115
	Moyenne	01/28/2002
	MIN	10/09/1987
	MAX	12/14/2007
Dose de départ de la warfarine (mg)	N	104
	Moyenne	5,86
	STD	2,51
	MIN	2,00
	MAX	15,00
Dose de warfarine (mg) P1 Première stabilisation avec ou sans amiodarone	N	91
	Moyenne	5,56
	STD	3,19
	MIN	0,93
	MAX	20,00
Dose de warfarine (mg) P3 Dose stable avec amiodarone	N	93
	Moyenne	4,96
	STD	2,91
	MIN	0,93
	MAX	18,57
Temps nécessaire pour la stabilisation après la prise d'amiodarone (jours)	N	115
	Moyenne	702,86
	STD	1226,70
	MIN	0,00
	MAX	6360,00

Tableau X Doses de warfarine chez les patients traités à l'amiodaron

1.3 Variations des doses en P1 (Objectif 3)

En considérant l'ensemble des patients disponibles, on a également observé une grande variabilité des doses de départ prescrites qui variaient de 2 à 15 mg par jour chez tous les patients de la cohorte.

Chez cette population, à la première dose stable suivant le début du traitement par warfarine, soit P1, les patients recevaient de 0,71 à 20 mg par jour. La période de stabilisation est également très variable d'un patient à un autre, soit un écart se situant de 0 à 1094 jours, avec une moyenne de 842,29 jours. Dans l'ensemble, 50 patients n'ont jamais été stabilisés (cf tableau XI).

Variable	Doses de départ et de stabilisation	
	N=321	
Date de début de Warfarine (mg)	N	321
	Moyenne	01/08/2004
	MIN	09/06/1980
	MAX	01/18/2008
Dose de départ de Warfarine (mg)	N	295
	Moyenne	6,37
	STD	2,53
	MIN	2,00
	MAX	15,00
Dose de Warfarine P1 (mg) Première stabilisation avec ou sans amiodarone	N	270
	Moyenne	5,49
	STD	2,71
	MIN	0,71
Temps nécessaire pour la stabilisation ou fin de suivi (jours)	N	321
	Moyenne	842,29
	STD	1765,02
	MIN	0,00
	MAX	10 940,0

Tableau XI Variation des doses de départ et de stabilisation (objectif 3)

1.4 Variation de l'INR plasmatique

Les résultats d'INR obtenus du système informatisé Softlab couvraient la période 2001 à 2009, pour un temps de suivi moyen de 61 mois. Le nombre de mesures par patient varie de 10 à 255 mesures, pour une moyenne de 64, et la fréquence de suivi des patients varie de 9 à 193 jours, pour une moyenne de 34 jours.

Trois périodes d'atteinte d'INR stable ont été déterminées, soit P1, P2 et P3. Ces périodes sont représentées à la Figure 9. Toutefois, certains patients n'ont pas atteint de stabilisation. Les causes sont les suivantes :

- Patient a débuté la warfarine hors ICM;
- Absence de suivis réguliers à l'ICM (patient suivi en pharmacie, en clinique ou dans un autre hôpital);
- Patient ne prend pas ses médicaments d'une façon régulière;
- Arrêt du traitement;
- Absence d'information dans le dossier des patients;
- Présence de valeurs de TP (taux de prothrombine) seulement, un vieux paramètre de surveillance;
- Dossier non trouvé;
- Absence de valeurs stables avant l'introduction de l'amiodarone;
- Absence de valeurs stables après l'introduction de l'amiodarone;
- Patient a reçu quelques doses d'amiodarone;
- Date du début de l'amiodarone inconnue;
- Absence d'INR stable avant introduction de l'amiodarone, même avec un nouvel objectif 1,8-3,2.

Cinquante-cinq périodes de stabilisation sont manquantes en P1. Parmi les 79 patients qui ont commencé l'amiodarone alors qu'ils prenaient encore de la warfarine, 40 n'avaient pas d'INR stable en P2 et 42 n'avaient pas de doses de warfarine en P2. Parmi les 125 patients traités avec l'amiodarone, 26 n'avaient pas d'INR stable en P3 et 29 n'avaient pas de doses stables de warfarine en P3. En raison de ces observations, l'échantillon a perdu un peu de puissance pour les analyses génétiques.

1.5 Analyses de la co-médication

Nous avons procédé à l'évaluation des médicaments concomitants pour tous les trois groupes de patients pour chacune des périodes P1, P2 et P3. Les patients prenaient en moyenne 3,42 médicaments à la première stabilisation suite à l'introduction de la warfarine (P1), en prenaient en moyenne 3,6 à la dernière date de stabilisation avant l'introduction de l'amiodarone (P2), et en prenaient en moyenne 4,07 à la première date stable après l'introduction de l'amiodarone (P3) (Tableau XII).

Variable		Patients ayant un P2 et P3 N=34	Patients traités à l'amiodarone N=115	Tous les patients N=321
Médicaments concomitants à la période P1	N	23	84	240
	Moyenne	3,43	3,77	3,42
	STD	2,09	2,35	2,50
	MIN	1,00	1,00	1,00
	MAX	8,00	12,00	15,00
Médicaments concomitants à la période P2	N	26	30	30
	Moyenne	3,73	3,60	3,60
	STD	2,47	2,43	2,43
	MIN	1,00	1,00	1,00
	MAX	9,00	9,00	9,00
Médicaments concomitants à la période P3	N	26	87	91
	Moyenne	3,73	4,02	4,07
	STD	1,93	2,26	2,26
	MIN	1,00	1,00	1,00
	MAX	7,00	12,00	12,00

Tableau XII Nombre de médicaments concomitants et antiarythmiques

Afin d'évaluer l'effet des interactions entre les médicaments administrés en même temps que la warfarine, un score a été calculé à l'aide des scores attribués à chaque médicament (voir Annexe B). Les analyses ont porté sur la période P1, P2 et P3 chez les trois groupes d'intérêt (Tableaux XIII, XIV, XV). Le but de cette analyse est de pouvoir ajuster selon l'effet des médicaments qui peut interagir avec la warfarine.

Nous voyons une augmentation de 2,94 % du nombre de médicaments diminuant l'effet de la warfarine en P3 par rapport à P2. On a également observé que le nombre de médicaments possédant un effet potentialisateur de la warfarine et ayant un score 1 augmentait de 8,82 %, le nombre de ceux ayant un score de 2 restait inchangé et le nombre de médicaments ne possédant pas d'effet sur la warfarine était de 5,88 % supérieur en P2 par rapport à P3.

Scores attribués aux médicaments concomitants :

-1 : Diminue l'effet de la warfarine

0 : Absence d'effet

1, 2, 3 et 4 : Augmentent l'effet de la warfarine

Variable	Patients ayant un P2 et P3 N=34	
Nombre de médicaments par score en P1	Manquants	11 (32,35 %)
	-1	0
	0	17 (50,00 %)
	1	6 (17,65 %)
	2	0
	4	0
Nombre de médicaments par score en P2	Manquants	8 (23,53 %)
	-1	0
	0	15 (44,12 %)
	1	9 (26,47 %)
	2	2 (5,88 %)
Nombre de médicaments par score en P3	Manquants	8 (23,53 %)
	-1	1 (2,94 %)
	0	17 (50,00 %)
	1	6 (17,65 %)
	2	2 (5,88 %)

Tableau XIII Scores des médicaments concomitants pour les périodes P1-P2 et P3

Variable	Patients traités à l'amiodarone N=115	
Somme des scores à la période P1	Manquants	31 (26,96 %)
	-1	5 (4,35 %)
	0	63 (54,78 %)
	1	15 (13,04 %)
	2	1 (0,87 %)
	4	0
Somme des scores à la période P3	Manquants	28 (24,35 %)
	-1	7 (6,09 %)
	0	58 (50,43 %)
	1	19 (16,52 %)
	2	3 (2,61 %)

Tableau XIV Score calculé à la période P1 et P3 chez les patients traités à l'amiodarone

Variable	Tous les patients (N=321)	
Somme des scores à la période P1	Manquants	81 (25,23 %)
	-1	6 (1,87 %)
	0	196 (61,06 %)
	1	36 (11,21 %)
	2	1 (0,31 %)
	4	1 (0,31 %)

Tableau XV Score calculé à la période P1 chez les tous les patients

1.6 Les complications liées au traitement

Les complications rapportées dans les dossiers médicaux des patients et qui sont associées au traitement par la warfarine et son interaction avec les autres médicaments incluent : 1 cas d'AVC hémorragique, 4 cas d'AVC embolique, 8 cas d'hémorragie gastro-intestinale, 3 cas d'embolie pulmonaire, 3 cas de TVP, 27 cas d'autres hémorragies et 6 cas d'autres complications emboliques ont été documentés (cf. tableau XVI et XVII). Les complications rapportées dans d'autres milieux de santé ne peuvent être déterminées dans le contexte de notre étude (voir Forces et Limites en page 105).

Les complications hémorragiques	N	%
Hémorragie cérébrale	1	0,31
Épistaxis	9	2,80
Hémorragie gastro-intestinale	8	2,49
Hémorragie rétinienne	2	0,62
Autre hémorragie	16	4,98

Tableau XVI Fréquence des événements hémorragiques chez tous les patients

Les complications Thromboemboliques	N	%
Embolie cérébrale	4	1,25
Embolie pulmonaire	3	0,93
Thrombophlébite profonde	3	0,93
Autres complications thromboemboliques	6	1,87

Tableau XVII Fréquence des événements thromboemboliques chez tous les patients

1.7 Association génétique

Dans la population des 321 sujets, nous avons évalué l'association entre les polymorphismes des gènes *CYP2C9* et *VKORC1* et la dose de warfarine. Nous cherchions à déterminer si ces polymorphismes génétiques peuvent prédire la réduction de la dose de warfarine lorsque l'amiodarone est ajoutée au traitement de warfarine (Objectif 1). Il est à noter qu'étant donné que nous ne disposions que de 34 patients avec des covariables à analyser parmi les 77 patients du groupe B, nous avons une puissance limitée pour la détection statistique de cette association testant spécifiquement la différence des doses en P2 et P3. Il est à noter que le test de régression utilisé avec comme issue la différence de dose de warfarine, n'a identifié aucune covariable significativement associée à conserver au modèle parmi : taille, âge, dose d'amiodarone, IMC, score de comédication, nombre de comédication, et sexe.

Parmi les variants testés, seul le variant VK_6009 expliquait 13,68 % des variations dans les doses de la warfarine avant et après l'introduction de l'amiodarone avec une association significative ($p=0,0313$) (cf tableau XVIII). Les variations de doses calculées selon les 3 génotypes au SNP VK_6009 démontrent que les homozygotes de l'allèle rare présentaient une diminution de 2,98 mg de la dose de warfarine, les hétérozygotes présentaient une diminution de 1,29 mg et les porteurs de l'allèle sauvage présentaient une diminution de 0,99 mg des doses de warfarine.

Chromosome	Position	SNP	Valeur P	R ²
10	96692037	2C9*2	0,7956	0,0021
10	96731043	2C9*3	0,6071	0,0083
16	31009822	VK_9041	0,3945	0,0227
16	31010090	VK_8773	NA	NA
16	31011297	VK_7566	0,1538	0,0625
16	31012379	VK_6484	0,1538	0,0625
16	31012854	VK_6009	0,0313	0,1368
16	31013055	VK_5808	0,3034	0,0330
16	31015190	VK_3673	0,1538	0,0625

Tableau XVIII Test d'association pour variation des doses de warfarine entre P3 et P2 sans ajustement (n=34)

Afin d'augmenter notre puissance de détection, nous avons considéré tous les patients prenant de l'amiodarone et de la warfarine et avons tenté de déterminer si les polymorphismes génétiques peuvent prédire la première dose de warfarine stable chez les utilisateurs des deux médicaments combinés (Objectif 2). Seul l'IMC est retenu au modèle de régression parmi les covariables testées. Une forte association avec tous les polymorphismes a été observée parmi les 93 patients disponibles pour ce test. Les homozygotes de l'allèle rare aux SNP VK_6484, VK_7566 et VK_3673 nécessitaient une dose moyenne de 2,27 mg, alors que les homozygotes de l'allèle commun nécessitaient une dose moyenne de 5,98 mg, la dose de warfarine était diminuée de 3,7 mg. Ces polymorphismes expliquent jusqu'à 42 % de la première dose stable de la warfarine. On a observé également une diminution de la dose de warfarine de 13,17% chez les patients 2C9*1/*3 (cf tableau XX).

SNP	N par génotype			Dose journalière de warfarine			Test association (Objectif 2)	
	N 0	N 1	N 2	Moyenne 0 (std)	Moyenne 1 (std)	Moyenne 2 (std)	Valeur P	R ²
2C9*3	0	11	82	0 (0)	3,39 (0,56)	4,39 (0,58)	0,0043	0,13
VK_9041	14	37	42	5,99 (1,58)	4,53 (1,79)	3,63 (1,67)	0,0038	0,13
VK_7566	15	43	35	2,27 (1,39)	4,06 (1,57)	5,99 (1,62)	7,48E-10	0,42
VK_6484	15	43	35	2,27 (1,39)	4,06 (1,57)	5,99 (1,62)	7,49E-10	0,42
VK_6009	8	31	54	5,64 (1,63)	4,81 (1,46)	3,82 (1,86)	0,00070	0,17
VK_5808	5	40	48	2,64 (1,48)	3,6 (1,55)	5,16 (1,79)	0,00052	0,18
VK_3673	15	43	35	2,27 (1,39)	4,06 (1,57)	5,99 (1,62)	7,49E-10	0,42

Tableau XIX Dose moyenne (mg) de warfarine par génotype pour les SNP associés à la dose de warfarine en P3 chez les utilisateurs d'amiodarone (n=80), ajustées pour l'IMC

En dernier temps, nous avons tenté de déterminer si les polymorphismes du gène *CYP2C9* et *VKORC1* peuvent prédire la première dose stable de la warfarine chez tous les patients à l'étude (objectif 3). On a observé des résultats assez comparables. Dans un modèle de régression ajustant pour l'effet de la taille et l'usage d'amiodarone, le modèle incluant les variants au gène *CYP2C9* expliquait jusqu'à 13% de la variabilité des doses de la warfarine tandis que les variants au gène *VKORC1* expliquaient jusqu'à 36% de la variabilité des doses (cf tableau ci-bas). Toutefois, la modélisation incluant les termes d'interaction entre l'usage d'amiodarone et les variants génétiques n'étaient pas statistiquement significatifs, probablement attribuable à la faible taille de l'échantillon.

SNP	N par génotype			Dose journalière de warfarine			Test association (Objectif 3)	
	N 0	N 1	N 2	Moyenne 0 (std)	Moyenne 1 (std)	Moyenne 2 (std)	Valeur P	R ²
2C9*3	0	30	239	-	3,9 (1,55)	5,1 (1,58)	1,35E-05	0,13
VK_9041	40	127	102	6,75 (1,51)	5,31 (1,52)	4,01 (1,58)	5,98E-08	0,18
VK_7566	44	136	89	3,16 (1,58)	4,62 (1,4)	6,89 (1,49)	5,71E-18	0,37
VK_6484	44	136	89	3,16 (1,58)	4,62 (1,4)	6,89 (1,49)	5,71E-18	0,37
VK_6009	14	74	181	6,55 (1,49)	5,26 (1,48)	4,71 (1,63)	3,80E-05	0,12
VK_5808	23	117	129	3,63 (1,75)	4,22 (1,45)	5,99 (1,57)	1,05E-09	0,22
VK_3673	44	136	89	3,16 (1,58)	4,62 (1,4)	6,89 (1,49)	5,71E-18	0,37

Tableau XX Association des polymorphismes génétiques et dose de warfarine à P1 ajustée pour la taille et l'usage d'amiodarone; la dose moyenne de warfarine par génotype pour les SNP associés est présentée (n=269)

Chapitre 4. Discussion

L'ajustement des doses de la warfarine représente un défi de taille pour le clinicien en raison de son index thérapeutique étroit nécessitant une prise de sang régulière et un ajustement individualisé des doses, ceci pour monitorer l'effet thérapeutique et prévenir les complications thromboemboliques de la maladie et prévenir les complications hémorragiques liées à la warfarine. Plusieurs facteurs jouent un rôle important dans la réponse au traitement dont l'âge, le sexe, le poids, les apports alimentaires en vitamine K, les comorbidités et l'interaction médicamenteuse, mais ceux-ci n'expliquent que partiellement les différences de sensibilité à la warfarine. L'usage concomitant de la warfarine et de l'amiodarone est fréquemment utilisé en pratique dans le traitement de patients souffrant de fibrillation auriculaire. Toutefois, l'amiodarone peut accentuer considérablement l'effet de la warfarine par inhibition du *CYP2C9* ce qui expose les patients à un risque accru de saignement en présence de co-médication. Dans notre étude, nous avons d'ailleurs observé une nette diminution de la dose de stabilisation de la warfarine suite à l'introduction de l'amiodarone de l'ordre de 1,28 mg/j en moyenne, représentant une réduction de 21,47%. Nos résultats sont d'ailleurs corroborés par des études publiées précédemment étudiant le mécanisme de potentialisation de la warfarine par l'amiodarone et suggèrent un contrôle strict de l'INR dans les 12 semaines suivant le traitement combiné. Ces études antérieures supportent la réduction empirique de la posologie de warfarine de 30 à 50% [56], [57], [58], [59]. Une étude intéressante effectuée par Sanoski et Bauman [60] émet des recommandations claires de la dose quotidienne de warfarine de 40 %, 35 %, 30 %, ou 25 % pour les patients recevant de l'amiodarone selon des doses de maintien respectives de 400, 300, 200, ou 100 mg/j.

Les polymorphismes des gènes *CYP2C9* et *VKORC1* sont bien connus pour expliquer une part de la variabilité individuelle de la réponse à la warfarine allant jusqu'à

50% de la variabilité des doses. Aucune étude n'a à ce jour n'a tenté de déterminer l'utilité du génotypage des polymorphismes des *CYP2C9* et *VKORC1* dans la réduction des doses de warfarine chez les patients sous traitement combiné de warfarine et amiodarone. Malgré un échantillonnage limité de 34 patients pour qui nous avons à la fois la dose de stabilisation avant l'introduction et après l'introduction de warfarine, notre étude démontre clairement le rôle du variant VK_6009 au gène *VKORC1*, expliquant 13,68% des réductions de la dose de warfarine après l'introduction de l'amiodarone ($p=0,03$). Ces résultats sont d'importance clinique. Nous avons noté que les homozygotes de l'allèle rare présentaient la diminution la plus importante, avec une réduction moyenne de 2,98 mg/j de la dose de warfarine. Les homozygotes de l'allèle sauvage, quant à eux, présentaient une diminution de 0,99 mg/j des doses de warfarine, et les hétérozygotes se situant en intermédiaire. Ces résultats sont importants, puisqu'ils indiquent un rôle possible de biomarqueurs génétiques dans l'ajustement des doses au-delà de ce qui est déjà connu pour la dose de stabilisation de la warfarine.

Dans le plus grand groupe de patients pour lesquels nous avons une mesure de dose de stabilisation de la warfarine en présence d'amiodarone (sans nécessairement avoir aussi une dose stable sans amiodarone), nous avons également confirmé l'apport de plusieurs variants génétiques dans la détermination de la dose journalière de warfarine (Objectif 2). Il y avait 93 sujets disponibles pour ce test et nous avons observé une forte association avec tous les polymorphismes, et en particulier pour les polymorphismes du gène *VKORC1*. Par exemple, les homozygotes de l'allèle rare aux SNP VK_6484, VK_7566 et VK_3673 nécessitaient une dose moyenne de 2,27 mg, alors que les homozygotes de l'allèle commun nécessitaient une dose moyenne de 5,98 mg, soit une différence de plus de 3,7 mg. Ces polymorphismes expliquent jusqu'à 42 %

de la première dose stable de la warfarine. Pour les polymorphismes au gène *CYP2C9*, la dose de warfarine était diminuée de 13,17 % chez les patients *2C9*1/*3*. Ces résultats sont d'ailleurs corroborés par de nombreuses études antérieures, reconnaissant l'utilité d'ajuster pour la co-médication de l'amiodarone dans la prédiction de la dose de stabilisation à l'aide de variants génétiques [6]. Nos résultats considérant tous les patients qui prenaient la warfarine, supportent aussi les polymorphismes génétiques dans la prédiction de la première dose stable de la warfarine chez tous les sujets (Objectif 3). Des résultats similaires ont été obtenus avec 13 % de la variabilité des doses expliquée dans un modèle incluant le gène *CYP2C9* et 36 % de la variabilité avec le *VKORC1*. Ces résultats sont comparables aux résultats d'une méta-analyse portant sur neuf études effectuées auprès de 2 775 patients, présentée dans la monographie de la warfarine et ayant démontré que les polymorphismes du gène *VKORC1* expliquent environ 30 % des écarts dans les doses de warfarine et, en ajoutant les variantes des gènes *CYP2C9*, on pourrait expliquer environ 40 % des variations des doses.

Forces et imites de l'étude

Notre étude comporte de nombreuses forces. En particulier, nous avons procédé à la collecte des données à partir d'un formulaire standardisé (cf. annexe B) pour tous nos patients incluant de multiples variables telles que l'âge, le sexe, le poids, la taille et le statut de fumeur, ainsi que des informations sur les comorbidités, la date et la dose du début du traitement par la warfarine, la durée du traitement, les traitements médicamenteux, les complications. Ainsi, non seulement nous avons des données sur la co-médication mais nous avons évalué l'effet des interactions avec la warfarine à l'aide d'un score attribué à chaque médicament. Ceci n'était souvent pas pris en considération dans d'autres études, ce qui constitue une force majeure de notre étude. Malheureusement, suite à ce recensement, ces variables indicatrices d'interaction médicamenteuse n'étaient pas significativement associées en modèle univarié avec nos issues principales et n'ont donc pas été incluses aux modèles finaux.

Certaines limitations à notre étude méritent d'être mentionnées. Nous n'avons pas d'information sur la consommation de vit K dans l'alimentation des patients ni l'information sur la compliance des patients aux traitement, variable connue pour moduler la dose de warfarine. De plus, cette étude a fait la collecte d'information à partir des dossiers des patients, et il est attendu que certaines informations puissent avoir été manquantes sans que nous ne puissions le détecter. Ce biais a pu contribuer à une limite à l'évaluation et l'analyse des facteurs possiblement modulateurs de l'effet de la génétique sur la dose de warfarine en présence d'amiodarone. En particulier, certaines dates de début de prise de médication étaient manquantes, et il est possible que certaines médications concomitantes aient été manquées. Une autre limite à l'étude

découle de l'absence de période de stabilisation de l'INR chez certains patients, ce qui a engendré une diminution de sujets utilisables à certaines analyses, menant à une diminution de puissance dans notre échantillon. De plus, la petite taille de notre échantillon a pu contribuer à un manque de précision et un manque de puissance de détection statistique. Bien que les résultats obtenus soient probants, une étude de plus grande taille sera nécessaire pour confirmer les résultats observés. Malgré tout, nous avons pu répliquer les associations génétiques déjà connues, ce qui apporte un appui pour la bonne qualité des données recueillies. En considération de ces limites, et en particulier à la petite taille de la population, l'étude n'offre pas la précision nécessaire à l'établissement de recommandations cliniques. Une réplication de ces observations sera nécessaire.

Conclusion

L'usage concomitant de l'amiodarone et la warfarine est une pratique courante dans le traitement de la fibrillation auriculaire. Malgré l'amélioration de la pratique actuelle concernant l'usage de la warfarine, aucune recommandation claire sur son dosage n'a été implantée en pratique clinique, ce qui présente un obstacle pour le clinicien et impose de multiples visites de suivi au patient, sans compter les risques associés aux fluctuations incontrôlées des INR.

Dans notre projet, nous avons observé une nette diminution de la dose de stabilisation de la warfarine suite à l'introduction de l'amiodarone de l'ordre de 1,28 mg/j en moyenne, représentant une réduction de 21,47%. Mais en particulier, nos résultats démontrent que le variant VK_6009 (rs17708472) du gène *VKORC1* expliquerait 13,68% des réductions de la dose de warfarine après l'introduction de l'amiodarone ($p=0,03$). Des résultats obtenus dans une population de 34 patients, et qui gagneront à être répliqués dans une étude de plus grande taille.

L'adaptation posologique de la warfarine en concomitance avec l'amiodarone basée sur l'information génétique et l'identification des personnes hypersensibles ou résistantes au traitement représente une approche prometteuse pour les patients traités à long terme. L'usage de la génétique permettrait un dosage personnalisé, efficace et sécuritaire.

Bibliographie

1. Siguret, V., Vitamin K: metabolism, physiopathology, implication in the inter- and intra-individual variability in the response to the vitamin K antagonists *Hématologie* Novembre-Décembre 2006. Volume 12, Number 6: p. 389-99.
2. Fuster, V., et al., [Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Executive summary]. *Rev Esp Cardiol*, 2006. 59(12): p. 1329.
3. Bernstein, R.A. and R. Passman, Prevention of stroke in patients with high-risk atrial fibrillation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 10(1): p. 34-9.
4. Maladies du cœur – fibrillation auriculaire. Fondation des maladies du coeur]; Acces internet: http://www.fmcoeur.com/site/c.ntJXJ8MMIqE/b.3562329/k.6224/AVC__Maladies_du_c339ur_8211_fibrillation_auriculaire.htm.
5. C.d.m.d.Q. and O.d.p.d. Québec. 2005; Acces internet: http://www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/ld_anticoagulothérapie_pharm.pdf.
6. Extraits des lignes directrices d'anti-coagulothérapie. 2005 college des medecins de québec et de l'Ordre des pharmaciens du Québec]; Acces internet: http://www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/ld_anticoaguloth_rapie_extraits.pdf.
7. C. Demers, M.D., J. Ginsberg, J. Conard, Lignes directrices pratiques quand au traitement de la thrombose pendant la grossesse: Utilisation des antithrombotiques chez la femme enceinte

8. Wysowski, D.K., P. Nourjah, and L. Swartz, Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med*, 2007. 167(13): p. 1414-9.
9. Horton, J.D. and B.M. Bushwick, Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation. *Am Fam Physician*, 1999. 59(3): p. 635-46.
10. Zhang, K., C. Young, and J. Berger, Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions. *J Manag Care Pharm*, 2006. 12(8): p. 640-8.
11. Levine, M.N., et al., Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest*, 2001. 119(1 Suppl): p. 108S-121S.
12. Levine, M.N., G. Raskob, and J. Hirsh, Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. *Chest*, 1986. 89(2 Suppl): p. 16S-25S.
13. www.drug.com. Acces internet: <http://www.drugs.com/sfx/warfarin-side-effects.html>.
14. BIAM. Warfarine Sodique 2001; Acces internet: <http://www.biam2.org/www/Sub2347.html>.
15. Froom, P., E. Miron, and M. Barak, Oral anticoagulants in the elderly. *Br J Haematol*, 2003. 120(3): p. 526-8.
16. Hutten, B.A., et al., Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging*, 1999. 14(4): p. 303-12.
17. Garcia, D., et al., Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest*, 2005. 127(6): p. 2049-56.

18. Hara, K., Y. Akiyama, and T. Tajima, Sex differences in the anticoagulant effects of warfarin. *Jpn J Pharmacol*, 1994. 66(3): p. 387-92.
19. White, P.J., Patient Factors That Influence Warfarin Dose Response. *Journal of Pharmacy Practice*, 6 May 2010. 23(3): p. 194-204.
20. Nutescu, E.A., et al., Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf*, 2006. 5(3): p. 433-51.
21. Ndegwa, S., Pharmacogenomics and warfarin therapy. *Issues Emerg Health Technol*, 2007(104): p. 1-8.
22. Limdi, N.A., et al., *VKORC1* polymorphisms, haplotypes and haplotype groups on warfarin dose among African-Americans and European-Americans. *Pharmacogenomics*, 2008. 9(10): p. 1445-58.
23. Vladutiu, G.D., The FDA announces new drug labeling for pharmacogenetic testing: is personalized medicine becoming a reality? *Mol Genet Metab*, 2008. 93(1): p. 1-4.
24. Lorient, M.A. and P. Beaune, [Pharmacogenetics of oral anticoagulants: individualized drug treatment for more efficacy and safety]. *Rev Prat*, 2007. 57(12): p. 1281-6.
25. Benusiglio, P.R., et al., [Oral anticoagulation and pharmacogenetics: importance in the clinical setting]. *Rev Med Suisse*, 2007. 3(124): p. 2030, 2033-4, 2036.
26. Verde, Z., et al., Pharmacogenetics of acenocoumarol: *CYP2C9* *2 and *VKORC1* c.-1639G>A, 497C>G, 1173C>T, and 3730G>A variants influence drug dose in anticoagulated patients. *Thromb Haemost*, 2009. 101(3): p. 591-3.
27. Scott, J. and P.L. Poffenbarger, Pharmacogenetics of tolbutamide metabolism in humans. *Diabetes*, 1979. 28(1): p. 41-51.

28. Meckley, L.M., et al., An analysis of the relative effects of *VKORC1* and *CYP2C9* variants on anticoagulation related outcomes in warfarin-treated patients. *Thromb Haemost*, 2008. 100(2): p. 229-39.
29. Peyvandi, F., et al., *CYP2C9* genotypes and dose requirements during the induction phase of oral anticoagulant therapy. *Clin Pharmacol Ther*, 2004. 75(3): p. 198-203.
30. Yin, T. and T. Miyata, Warfarin dose and the pharmacogenomics of *CYP2C9* and *VKORC1* - rationale and perspectives. *Thromb Res*, 2007. 120(1): p. 1-10.
31. Aithal, G.P., et al., Association of polymorphisms in the cytochrome P450 *CYP2C9* with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*, 1999. 353(9154): p. 717-9.
32. Taube, J., D. Halsall, and T. Baglin, Influence of cytochrome P-450 *CYP2C9* polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood*, 2000. 96(5): p. 1816-9.
33. Margaglione, M., et al., Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost*, 2000. 84(5): p. 775-8.
34. Tabrizi, A.R., et al., The frequency and effects of cytochrome P450 (CYP) 2C9 polymorphisms in patients receiving warfarin. *J Am Coll Surg*, 2002. 194(3): p. 267-73.
35. Joffe, H.V., et al., Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb Haemost*, 2004. 91(6): p. 1123-8.
36. Siguret, V., et al., [Cytochrome P450 2C9 polymorphisms (*CYP2C9*) and warfarin maintenance dose in elderly patients]. *Rev Med Interne*, 2004. 25(4): p. 271-4.

37. Muszkat, M., et al., Warfarin metabolism and anticoagulant effect: a prospective, observational study of the impact of *CYP2C9* genetic polymorphism in the presence of drug-disease and drug-drug interactions. *Clin Ther*, 2007. 29(3): p. 427-37.
38. Higashi, M.K., et al., Association between *CYP2C9* genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*, 2002. 287(13): p. 1690-8.
39. Siguret, V., [Impact of pharmacogenetics on interindividual variability in the response to vitamin K antagonist therapy]. *Pathol Biol (Paris)*, 2007. 55(6): p. 295-8.
40. Monographie de produit: Coumadin. 2008; Acces internet: http://www.bmscanada.ca/static/products/fr/pm_pdf/Coumadin_FR_PM.pdf.
41. Rost, S., et al., Mutations in *VKORC1* cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*, 2004. 427(6974): p. 537-41.
42. Li, T., et al., Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature*, 2004. 427(6974): p. 541-4.
43. Lorient, M.A. and P. Beaune, [Vitamin K epoxide reductase: Fresh blood for oral anticoagulant therapies]. *Rev Med Interne*, 2006. 27(12): p. 979-82.
44. Monographie De Produit Coumadin. 2008.
45. Rieder, M.J., et al., Effect of *VKORC1* haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med*, 2005. 352(22): p. 2285-93.
46. Wadelius, M., et al., Common *VKORC1* and *GGCX* polymorphisms associated with warfarin dose. *Pharmacogenomics J*, 2005. 5(4): p. 262-70.

47. Holbrook, A.M., et al., Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*, 2005. 165(10): p. 1095-106.
48. Gage, B.F., et al., Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin. *Thromb Haemost*, 2004. 91(1): p. 87-94.
49. Kamali, F., et al., Contribution of age, body size, and *CYP2C9* genotype to anticoagulant response to warfarin. *Clin Pharmacol Ther*, 2004. 75(3): p. 204-12.
50. Sconce, E.A., 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(7): p. 2329-33.
51. Miao, L., et al., Contribution of age, body weight, and *CYP2C9* and *VKORC1* genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007. 63(12): p. 1135-41.
52. Anderson, J.L., et al., Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation*, 2007. 116(22): p. 2563-70.
53. Lu, Y., et al., Characteristics of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up. *Am J Health Syst Pharm*, 2008. 65(10): p. 947-52.
54. Heimark, L.D., et al., The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 1992. 51(4): p. 398-407.
55. Almog, S., et al., Mechanism of warfarin potentiation by amiodarone: dose--and concentration--dependent inhibition of warfarin elimination. *Eur J Clin Pharmacol*, 1985. 28(3): p. 257-61.
56. Kerin, N.Z., et al., The incidence, magnitude, and time course of the amiodarone-warfarin interaction. *Arch Intern Med*, 1988. 148(8): p. 1779-81.

57. Sanoski, C.A. and J.L. Bauman, Clinical observations with the amiodarone/warfarin interaction: dosing relationships with long-term therapy. *Chest*, 2002. 121(1): p. 19-23.
58. Almog, S., et al., Mechanism of warfarin potentiation by amiodarone: dose--and concentration--dependent inhibition of warfarin elimination. *Eur J Clin Pharmacol*, 1985. 28(3): p. 257-61.
59. Kerin, N.Z., et al., The incidence, magnitude, and time course of the amiodarone-warfarin interaction. *Arch Intern Med*, 1988. 148(8): p. 1779-81.
60. Sanoski, C.A. and J.L. Bauman, Clinical observations with the amiodarone/warfarin interaction: dosing relationships with long-term therapy. *Chest*, 2002. 121(1): p. 19-23.

ANNEXES

A. Questionnaire utilisé dans la collecte des données

Patient Numéro : _____
 Numéro de dossier a l'ICM : _____

Sexe : Masculin : Féminin :
 Date de naissance : / /

Ethnicité : Américain : Africain :
 Asiatique : Caucasien :
 Autres : _____

L'indication PRIMAIRE pour la WARFARINE :

<input type="checkbox"/> Fibrillation auriculaire -Paroxystique <input type="checkbox"/> -Persistante <input type="checkbox"/> -Permanente <input type="checkbox"/> -Chronique <input type="checkbox"/> -de novo <input type="checkbox"/>	Diagnostic primaire <input type="checkbox"/> secondaire <input type="checkbox"/> Date du diagnostic : <input type="text"/> <input type="text"/> J <input type="text"/> <input type="text"/> M <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> A
<input type="checkbox"/> Flutter auriculaire Diagnostic primaire <input type="checkbox"/> secondaire <input type="checkbox"/>	Date du diagnostic : <input type="text"/> <input type="text"/> J <input type="text"/> <input type="text"/> M <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> A
<input type="checkbox"/> Valvulopathie Diagnostic primaire <input type="checkbox"/> secondaire <input type="checkbox"/>	Date du diagnostic : <input type="text"/> <input type="text"/> J <input type="text"/> <input type="text"/> M <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> A
Insuffisance Mitrale <input type="checkbox"/>	Date du diagnostic : <input type="text"/> <input type="text"/> J <input type="text"/> <input type="text"/> M <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> A
Rétrécissement Mitrale <input type="checkbox"/>	Date du diagnostic : <input type="text"/> <input type="text"/> J <input type="text"/> <input type="text"/> M <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> A
Insuffisance Aortique <input type="checkbox"/>	Date du diagnostic : <input type="text"/> <input type="text"/> J <input type="text"/> <input type="text"/> M <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> A
Rétrécissement Aortique <input type="checkbox"/>	Date du diagnostic : <input type="text"/> <input type="text"/> J <input type="text"/> <input type="text"/> M <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> A
Insuffisance Tricuspidienne <input type="checkbox"/>	Date du diagnostic : <input type="text"/> <input type="text"/> J <input type="text"/> <input type="text"/> M <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> A
Rétrécissement Tricuspidien <input type="checkbox"/>	Date du diagnostic : <input type="text"/> <input type="text"/> J <input type="text"/> <input type="text"/> M <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> A
Insuffisance Pulmonaire <input type="checkbox"/>	Date du diagnostic : <input type="text"/> <input type="text"/> J <input type="text"/> <input type="text"/> M <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> A

Rétrécissement Pulmonaire <input type="checkbox"/>	Date du diagnostic : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
--	---

Les maladies concomitantes :

Hypertension artérielle	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Si Oui date du diagnostic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Diabète Type1 :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Si Oui date du diagnostic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Type2 :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Si Oui date du diagnostic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Dyslipidémie	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Si Oui date du diagnostic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Insuffisance cardiaque:	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Si Oui date du diagnostic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Cardiomyopathie Dilaté :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Si Oui date du diagnostic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
hypertrophique :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Si Oui date du diagnostic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Ischémique :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Si Oui date du diagnostic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Insuffisance hépatique :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Si Oui date du diagnostic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Insuffisance rénale :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Si Oui date du diagnostic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Hyperthyroïdie :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Si Oui date du diagnostic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Hypothyroïdie :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Si Oui la date du diagnostic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Accident cérébrovasculaire	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Si Oui date du diagnostic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J Nombre d'épisodes : _____
Ischémie cérébrale transitoire	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Si Oui date du diagnostic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Embolie pulmonaire	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Si Oui date du diagnostic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J

Maladie obstructive pulmonaire :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Si Oui la date du diagnostique <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
----------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------	---

AUTRES DIAGNOSTIS

<input type="checkbox"/> Autres diagnostics 1- _____ (Répéter au besoin)	Date du diagnostic : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A
--	---

Facteurs de risques

Dyslipidémie :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Hypertension artérielle :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Obésité :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Inconnu <input type="checkbox"/>
Poids : en Kg : _____	en Lb : _____		
Taille : en mètre : _____	en pieds : _____		
Alcool :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Tabac :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Arrêt: _____année

Les antécédents familiaux du patient :

	Coté du père			Coté de la mère		
Hypertension artérielle :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>
Dyslipidémie :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>
Diabète Type1 :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>
Diabète Type2 :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>
Infarctus du myocarde avant l'âge55ans :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>
Pontage cardiaque avant l'âge de 55ans :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>
Un ACV avant l'âge de 55ans :	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>
Décès due à un arrêt cardiaque avant l'âge de 55ans	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>
ATCD de maladies cardiaque	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	inconnu <input type="checkbox"/>
Autres : _____	Non	Oui	inconnu	Non	Oui	inconnu

	<input type="checkbox"/>					
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Le traitement médicamenteux

1- Warfarine

Période de traitement:

6 Sem. 3mois 6mois 8mois 12mois Longue durée

Warfarine : Date du début d'anticoagulothérapie :

AMJ

Dose du début : _____ mg per diem

Date d'arrêt : AMJ

2- Les anti-arythmiques :

Amiodarone	Non <input type="checkbox"/> Oui ; <input type="checkbox"/> Dose : _____ q <input type="checkbox"/> (j/s) Si Oui date du début du traitement : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J Suivi : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Dose : _____ × <input type="checkbox"/> (j/s) <i>(Répéter au besoin)</i> Fin du traitement : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Quinidine	Non <input type="checkbox"/> Oui ; <input type="checkbox"/> Dose : _____ Si Oui date du début du traitement <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J Suivi : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Dose : _____ <i>(Répéter au besoin)</i> Fin du traitement : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Flécainide (Tombacor)	Non <input type="checkbox"/> Oui ; <input type="checkbox"/> Dose : _____ Si Oui date du début du traitement : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J Suivi : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Dose : _____ <i>(Répéter au besoin)</i> Fin du traitement : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Propafénone (Rythmol)	Non <input type="checkbox"/> Oui ; <input type="checkbox"/> Dose : _____ Si Oui date du début du traitement <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J Suivi : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Dose : _____ <i>(Répéter au besoin)</i> Fin du traitement : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J

Sotalol (sotacor)	Non <input type="checkbox"/> Oui ; <input type="checkbox"/> Dose : _____ Si Oui date du début du traitement : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J Suivi : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Dose : _____ <i>(Répéter au besoin)</i> Fin du traitement : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Béta bloquants :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui ; Indiquer lequel : _____ Dose : _____ Date du début du traitement : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J Suivi : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Dose : _____ <i>(Répéter au besoin)</i> Fin du traitement : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Autres anti- arythmiques:	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui ; Indiquer lequel : _____ Dose : _____ Date du début du traitement : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J Suivi : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Dose : _____ <i>(Répéter au besoin)</i> Fin du traitement : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J

3. Autre médicament de durée de moins de deux semaines :

Oui Non

Si oui indiquer lesquels :

_____ Début du traitement : A M J ; Durée : _____ jours
(Répéter au besoin)

Médicaments pris au besoin

Oui Non

Si oui indiquer lesquels :

_____ Date de la prescription : A M J
(Répéter au besoin)

4. Autre médicament de longue durée:

Autre longue durée	Indiquer lequel :	Dose :
	Indiquer la date du début du traitement	□□□□A□□M□□J
	Suivi : □□□□A□□M□□	Dose : _____
	<i>(Répéter au besoin)</i>	
	Fin du traitement : □□□□A□□M□□J	

(Répéter au besoin)

5. Complications :

Hémorragie :	
Cérébrale : Non Oui inconnu □ □ □	Indiquer la date □□□□A□□M□□J
Sévérité :	Légère □ Moyenne □ Grave □ <i>(Répéter au besoin)</i>
Épistaxis : Non Oui inconnu □ □ □	
Sévérité :	Indiquer la date □□□□A□□M□□J Légère □ Moyenne □ Grave □ <i>(Répéter au besoin)</i>
Rétinienne : Non Oui inconnu □ □ □	
Sévérité :	Indiquer la date □□□□A□□M□□J Légère □ Moyenne □ Grave □ <i>(Répéter au besoin)</i>
Gastro-intestinale Non Oui inconnu □ □ □	
Sévérité :	Indiquer la date □□□□A□□M□□J Légère □ Moyenne □ Grave □ <i>(Répéter au besoin)</i>
Thromboembolie :	
Thrombophlébite superficielle : Non Oui inconnu □ □ □	
Sévérité :	Indiquer la date □□□□A□□M□□J Légère □ Moyenne □ Grave □ <i>(Répéter au besoin)</i>
Embolie cérébrale: Non Oui inconnu □ □ □	
Sévérité :	Indiquer la date □□□□A□□M□□J Légère □ Moyenne □ Grave □ <i>(Répéter au besoin)</i>
Embolie pulmonaire: Non Oui inconnu □ □ □	
Sévérité :	Indiquer la date □□□□A□□M□□J Légère □ Moyenne □ Grave □ <i>(Répéter au besoin)</i>
Autre : _____	
	Indiquer la date

B. Codes de médicaments concomitants

Drug	Interaction effect	code	Reference
Aspirin	Increased bleeding risk (inhibition of platelets, ulcerogenic effect; other mechanisms)	3	
Calcium	No interactions found.	0	Epocrate online
DHE	No interactions found	0	Epocrate online
Diabinese	No interactions found	0	Epocrate online
Diabeta	No significant interactions known	0	Epocrate online
Diamecron	No significant interactions known	0	Epocrate online
Diazépam	No interactions found	0	The Medical Letter November 2007 online drug interaction program
Diclophenac	combo may incr. risk of bleeding (additive anticoagulant/antiplatelet effects)	3	Epocrate online
Diovan	No interactions found	0	The Medical Letter November 2007 online drug interaction program
Docusate de sodium	No significant interactions known	0	Epocrate online
Dyazide	No interactions found	0	The Medical Letter November 2007 online

Drug	Interaction effect	code	Reference
			drug interaction program
Effexor	combo may incr. INR, risk of bleeding (synergistic effects, anticoagulant effects augmented by inhibition of platelet serotonin uptake)	1	Epocrates online
efudex(app locale)	No significant interactions known	0	Epocrates online
Elavil	No interactions found	0	The Medical Letter November 2007 online drug interaction program
Empracet	combo w/ acetaminophen may incr. INR, risk of bleeding (hepatic metab. inhibited)	1	Epocrates online
Enalapril	No interactions found.	0	The Medical Letter November 2007 online drug interaction program
Epival(valporic acid)	Monitor INR: combo may incr. INR, risk of bleeding (hepatic metab. inhibited)	1	Epocrates online
Estrace	No interactions found	0	The Medical Letter November 2007 online drug interaction program

Drug	Interaction effect	code	Reference
Estraderm	No interactions found	0	The Medical Letter November 2007 online drug interaction program
Estrogel	No interactions found	0	Epocrate online
Estrogène en patch	No interactions found	0	Epocrate online
Euro D	No interactions found	0	The Medical Letter November 2007 online drug interaction program
Euro K (Chlorure de potassium)/K dur/micro K	No interactions found.	0	The medical Letter November 2007 online drug interaction program
Euro-calcium	No interactions found.	0	The medical Letter November 2007 online drug interaction program
Evista	Possible decreased warfarin effect	2	The medical Letter November 2007 online drug interaction program
Ezetrol (Ezetimibe)	combo may incr. INR, risk of bleeding (mechanism unknown)	1	Epocrate online
Famvir	No interactions found	0	The medical Letter November 2007 online drug interaction program

Drug	Interaction effect	code	Reference
Lipidil (fenofibrate)	combo may incr. INR, risk of bleeding	1	Epocrate online
Ferreux sulfate	No interactions found.	0	Epocrate online
Flagyl	Increased anticoagulant effect (decreased metabolism; <i>CYP2C9</i>)	1	The medical Letter November 2007 online drug interaction program
Flexeril	No interactions found	0	The medical Letter November 2007 online drug interaction program
Flomax	caution advised, monitor INR: combo may alter response to warfarin (mechanism unknown)	1	Epocrate online
Flonaze*	may inc bleeding risk with high doses	0	The medical Letter November 2007 online drug interaction program
Flovent *	Possible increased bleeding risk with high doses	0	The medical Letter November 2007 online drug interaction program
Fluticasone*	Possible increased bleeding risk with high doses	0	The medical Letter November 2007 online drug interaction program
Fluvoxamine	may incr. INR, risk of bleeding	1	Epocrate online

Drug	Interaction effect	code	Reference
Folate	No interactions found	0	Epocrate online
Fosamax	No interactions found	0	Epocrate online
Fragmin	monitor INR when overlapping therapy: combo may incr. risk of bleeding; heparin in high concentrations may alter INR	3	Epocrate online
Fumarate ferreux	No interactions found	0	The medical Letter November 2007 online drug interaction program
Garlic	No interactions found	0	The medical Letter November 2007 online drug interaction program
Glucophage	No significant interactions known	0	Epocrate online
Glucosamine	increase the risk of dangerous bleeding	1	Drugdigest
Gravol	No significant interactions known	0	Epocrate online
Haldol	No significant interactions known	0	Epocrate online
HCTZ	No significant interactions known	0	Epocrate online
Hydroxyzine	No significant interactions known	0	The medical Letter November 2007 online drug interaction

Drug	Interaction effect	code	Reference
			program
Hyzaar	No significant interactions known	0	Epocrate online
Imdur	No significant interactions known	0	Epocrate online
Imovane	No information found		
Indapamide	No significant interactions known	0	Epocrate online
Indométacine	may incr. risk of bleeding (additive anticoagulant/antiplatelet effects)	3	Epocrate online
Inhibace	No information found		
Insuline	No interactions found	0	The medical Letter November 2007 online drug interaction program
Nicorette gomme	No significant interactions known	0	Epocrate online
K-dur/ mico-k	No significant interactions known	0	Epocrate online
Lasix	No significant interactions known	0	Epocrate online
Lamotrigine	No significant interactions known	0	Epocrate online
lipitor	No significant interactions known	0	Epocrate online
Adalat	No interactions found	0	The medical Letter November 2007 online

Drug	Interaction effect	code	Reference
			drug interaction program
Lorazepam	No significant interactions known	0	Epocrate online
Omeprazole	may incr. INR, risk of bleeding (hepatic metab. inhibited)	1	Epocrate online
Lozide/lozole/Indapamide	No significant interactions known	0	Epocrate online
Lyrica	No significant interactions known	0	Epocrate online
Magnesium	No significant interactions known	0	Epocrate online
Malox	No significant interactions known	0	Epocrate online
Mavik	No significant interactions known	0	Epocrate online
Metoclopramide	No significant interactions known	0	Epocrate online
Meridia	incr. risk of bleeding (synergistic effects, anticoagulant effects augmented by inhibition of platelet serotonin uptake)		Epocrate online
Métalozone	No interactions found	0	The medical Letter November 2007 online drug interaction program
Méthazolamide	No significant interactions	0	Epocrate online

Drug	Interaction effect	code	Reference
	known		
Metronidazole	may incr. INR, risk of bleeding (hepatic metab. inhibited)	1	Epocrate online
Mevacor	caution advised, monitor INR: lovastatin may incr. INR, risk of bleeding (mechanism unknown)	1	Epocrate online
Micardis	No significant interactions known	0	Epocrate online
Minocycline	may incr. INR, risk of bleeding (hepatic metab. inhibited, alteration of vitamin K producing gut flora)	1	Epocrate online
Monopril	No significant interactions known	0	Epocrate online
Mucomyst	No significant interactions known	0	Epocrate online
Multivitamine	interaction depend of vitamin's contains	4	Epocrate online/The medical Letter November 2007 online drug interaction program
Naproxene	may incr. risk of bleeding (additive anticoagulant/antiplatelet effects)	3	Epocrate online
Neoral	No significant interactions	0	Epocrate online

Drug	Interaction effect	code	Reference
	known		
Neurontin	No significant interactions known	0	Epocrate online
Nexium	may incr. INR, risk of bleeding (mechanism unknown)	1	Epocrate online
Niacin	may incr. INR, risk of bleeding (additive anticoagulant/antiplatelet effects)	1	Epocrate online
Niaspan	may incr. INR, risk of bleeding (additive anticoagulant/antiplatelet effects)	1	Epocrate online
Nicoderm	No significant interactions known	0	Epocrate online
Nitro-dur	No significant interactions known	0	Epocrate online
Nitoglycerine/nitrolingual nitrosray/Nitropatch	No significant interactions known	0	Epocrate online
Norpace	No significant interactions known	0	Epocrate online
Norvasc	No significant interactions known	0	Epocrate online

C. Fréquence des polymorphismes

Gène	SNP	Allèle mineur	Allèle majeur	Allèle mineur n (%)	Allèle majeur n (%)	Homozygotes mineurs n (%)	Hétérozygotes n (%)
<i>CYP2C9</i>	2C9*2	T	C	77 (12 %)	565 (88 %)	1 (0,3 %)	75 (23,4 %)
<i>CYP2C9</i>	2C9*3	C	A	43 (6,7 %)	599 (93,3 %)	1 (0,3 %)	41 (12,8 %)
<i>VKORC1</i>	VK_9041	T	C	247 (38,5 %)	395 (61,5 %)	48 (15 %)	151 (47 %)
<i>VKORC1</i>	VK_8773	A	G	6 (0,9 %)	636 (99,1 %)	(0 %)	6 (1,9 %)
<i>VKORC1</i>	VK_7566	A	G	269 (41,9 %)	373 (58,1 %)	56 (17,5 %)	157 (48,9 %)
<i>VKORC1</i>	VK_6484	A	G	269 (41,9 %)	373 (58,1 %)	56 (17,5 %)	157 (48,9 %)
<i>VKORC1</i>	VK_6009	A	G	121 (18,9 %)	521 (81,2 %)	15 (4,7 %)	91 (28,4 %)
<i>VKORC1</i>	VK_5808	G	T	199 (31 %)	443 (69 %)	30 (9,4 %)	139 (43,3 %)
<i>VKORC1</i>	VK_3673	A	G	268 (41,9 %)	372 (58,1 %)	56 (17,5 %)	156 (48,8 %)

Tableau XXI Fréquence des génotypes des gènes *CYP2C9* et *VKORC1* dans notre population de 321 patient

**D. Différence des doses de warfarine entre P3 et P2
(objectif 1)**

Chromosome	Position	SNP	Valeur P	R²
10	96692037	2C9*2	0,7956	0,0021
10	96731043	2C9*3	0,6071	0,0083
16	31009822	VK_9041	0,3945	0,0227
16	31010090	VK_8773	NA	NA
16	31011297	VK_7566	0,1538	0,0625
16	31012379	VK_6484	0,1538	0,0625
16	31012854	VK_6009	0,0313	0,1368
16	31013055	VK_5808	0,3034	0,0330
16	31015190	VK_3673	0,1538	0,0625

**Tableau XXII Association pour variation des doses de warfarine entre P3 et P2 sans ajustement
(n=34)**

E. Variation des doses de warfarine en P1 et P3

Chr.	Position	SNP	Valeur p	R ²
10	96692037	2C9*2	0,0180	0,0990
10	96731043	2C9*3	0,0043	0,1317
16	31009822	VK_9041	0,003838086	0,1345
16	31010090	VK_8773	0,015145792	0,0732
16	31011297	VK_7566	7,48592E-10	0,4206
16	31012379	VK_6484	7,48592E-10	0,4206
16	31012854	VK_6009	0,000697836	0,1720
16	31013055	VK_5808	0,000519934	0,178325206
16	31015190	VK_3673	7,48592E-10	0,42061479

Tableau XXIII Association entre polymorphismes génétiques et doses de warfarine chez les utilisateurs d'amiodarone à P3 ajustées pour IMC (n=80)

F. Dose stable en P1 (objectif 3)

Chromosome	Position	SNP	Valeur P	R ²
10	96692037	2C9*2	0,0003	0,0981
10	96731043	2C9*3	1,3496E-05	0,1300
16	31009822	VK_9041	5,9786E-08	0,1820
16	31010090	VK_8773	0,0011	0,0843
16	31011297	VK_7566	5,7125E-18	0,3684
16	31012379	VK_6484	5,7125E-18	0,3684
16	31012854	VK_6009	3,7953E-05	0,1196
16	31013055	VK_5808	1,0519E-09	0,2184
16	31015190	VK_3673	5,7125E-18	0,3684

Tableau XXIV Association des polymorphismes génétiques et dose de warfarine à P1 ajustée pour la taille et la prise d'amiodarone