

Université de Montréal

Intervention nutritionnelle visant à stabiliser l'anticoagulothérapie à la warfarine sodique

Par

Suzanne Chahine

Département de nutrition, Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue
de l'obtention du grade de M.Sc
en Recherche en Nutrition

Décembre 2020

© Suzanne Chahine, 2020

Ce mémoire intitulé

Intervention nutritionnelle visant à stabiliser l'anticoagulothérapie à la warfarine sodique

Présenté par

Suzanne Chahine

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Dre Stéphanie Fulton

Présidente-rapporteur

Dre Guylaine Ferland

Directrice de recherche

Dre Nancy Presse

Codirectrice

Dre Valérie Marcil

Membre du jury

Résumé

L'apport en vitamine K a été identifié comme un facteur influençant la stabilité de l'anticoagulothérapie à long terme. Des études cliniques ont montré que les patients recevant un supplément de vitamine K (100 à 150 µg/jour) bénéficiaient d'une amélioration de la stabilité de l'anticoagulothérapie. Dans le but de vérifier si un effet bénéfique similaire peut être obtenu grâce à une augmentation de l'apport de vitamine K à partir de la diète, un essai contrôlé randomisé de 24 semaines a été mené. Les patients randomisés dans le groupe d'intervention ont participé à des ateliers proposant des recommandations nutritionnelles afin d'augmenter leur apport en vitamine K d'au moins 150 µg/jour. Les patients du groupe contrôle ont participé à des ateliers distincts recommandant une alimentation équilibrée. La stabilité de l'anticoagulothérapie a été définie par le pourcentage de temps passé dans la fenêtre thérapeutique ($TTR \geq 70\%$) entre les semaines 4 et 24. L'analyse basée sur l'intention de traitement a montré que le pourcentage des participants qui répondaient aux critères de stabilité à l'anticoagulation étaient 44,4% et 27,3% pour le groupe d'intervention et le groupe contrôle, respectivement ($p=0,22$). L'analyse conforme au protocole a accentué la différence entre les groupes intervention et contrôle (52,2% et 27,3%, respectivement ($p=0,088$)). Les deux analyses ont montré que l'apport moyen de vitamine K calculé entre les semaines 6 et 24 était supérieur dans le groupe d'intervention par rapport au groupe contrôle ($p=0,001$). Cette étude tend à appuyer l'hypothèse selon laquelle un apport quotidien élevé de vitamine K améliore la stabilité de l'anticoagulothérapie.

Mots-clés : vitamine K, warfarine, instabilité de l'anticoagulothérapie, anticoagulothérapie.

Abstract

Vitamin K intake has emerged as an important factor in influencing the stability of long-term anticoagulation therapy. Clinical trials have shown that patients receiving a vitamin K supplement (100 - 150 µg/d) present improvements in the stability of their anticoagulant therapy. Thus, a 24-week randomized controlled trial was conducted to verify whether similar beneficial effects could be achieved by increasing daily vitamin K intake through the diet. Patients randomly assigned to the intervention group attended workshops that provided dietary counsel to increase their vitamin K intake by ≥ 150 µg/day. Patients in the control group participated in distinct workshops providing general advice on a balanced diet. The stability of anticoagulation therapy was defined as the percentage of time spent in the therapeutic range (TTR $\geq 70\%$) during weeks 4 through 24 of the experimental period. Intention to treat analysis showed that the percentage of participants who benefited from an improvement in the stability of anticoagulation therapy was greater in the intervention group than the control group (44.4% vs 27.3% respectively; $p=0.22$). Per protocol analysis accentuated the difference between groups i.e. 52.2% vs 27.3% in intervention and control group respectively ($p=0.088$). Both analyses showed that the mean vitamin K intake calculated during weeks 6 through 24 was higher in the intervention than in the control group ($p=0.001$). The study tends to support the hypothesis that a high daily vitamin K intake improves the anticoagulation stability of warfarin-treated patients.

Keywords: warfarin, dietary vitamin K intake, anticoagulant therapy, anticoagulation instability.

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract	iv
Table des matières	v
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures.....	x
Liste des sigles et abréviations.....	xi
Remerciements	xiv
Introduction.....	1
Chapitre I - Revue de la littérature.....	3
1. La vitamine K	3
1.1. Nomenclature et structure des vitamines K	3
1.2. Vitamine K et coagulation.....	5
1.3. Métabolisme	6
1.3.1. Absorption et biodisponibilité	7
1.3.2. Transport	8
1.3.3. Stockage et excrétion	8
1.4. Aspect nutritionnel de la vitamine K	9
1.4.1. Sources alimentaires de la vitamine K.....	9
1.4.2. Apports alimentaires de vitamine K dans la population	10
1.4.3. Les apports nutritionnels de référence (ANREF)	10
1.4.4. Carence en vitamine K: groupes à risque	11
1.4.5. Suppléments en vitamine K	12
1.4.6. Biomarqueurs du statut nutritionnel de la vitamine K.....	12
2. La warfarine.....	13
2.1. Pharmacologie	14
2.1.1. Pharmacocinétique.....	14
2.1.2. Pharmacodynamique.....	15

2.2. Indications cliniques	16
2.3. Administration de la warfarine et posologie	16
2.4. Réponse au traitement à la warfarine	17
2.4.1. Surveillance de la réponse au traitement.....	17
2.4.1.1. Suivi thérapeutique du patient par l'INR	17
2.4.1.2. Mesure du TTR (time in therapeutic range).....	19
2.5. Stabilité du traitement anticoagulant par AVK.....	20
2.5.1. Facteurs susceptibles d'affecter la réponse et la stabilité du traitement anticoagulant par AVK	20
2.5.2. Facteurs sociodémographiques.....	21
2.5.3. Facteurs de l'étape et du type du traitement	21
2.5.4. Facteurs génétiques.....	22
2.5.5. Facteurs de comorbidités physiques ou mentales	22
2.5.6. Facteurs d'interaction médicamenteuse.....	23
2.5.7. Impact de certains facteurs alimentaires sur la stabilité de l'anticoagulothérapie par AVK	23
2.5.8. Impact de l'apport en vitamine K sur la stabilité de l'anticoagulothérapie par AVK.....	25
2.5.8.1. Recommandations nutritionnelles actuelles en regard de l'apport en vitamine K pour les patients traités à la warfarine	25
2.5.8.2. Lien entre l'apport en vitamine K et la stabilité de l'anticoagulothérapie aux AVK	26
2.5.8.3. Impact d'un apport contrôlé en vitamine K.....	32
2.5.8.4 Influence de la prise quotidienne de suppléments de vitamine K sur la stabilité de l'anticoagulothérapie aux AVK.....	34
Chapitre II - Hypothèse, objectifs et méthodologie générale.....	39
1. Hypothèse	39
2. Objectifs.....	39
3. Méthodologie générale.....	39
Chapitre III - Article	42
Contribution personnelle	42
Abstract	44

Introduction.....	46
Methodology	47
Study Design and Recruitment	47
Randomization and Intervention.....	48
Vitamin K intervention (VK)	49
Control intervention (C).....	49
Outcomes and Follow-up.....	49
INR monitoring.....	50
Vitamin K intake and blood concentrations	50
Power analysis	50
Statistical analysis methods.....	50
Results	51
Patient recruitment	51
Patient characteristics	53
Adherence.....	54
Effect of interventions on VK serum concentration	56
Effectiveness of intervention in anticoagulation control	57
Discussion	58
Acknowledgments.....	63
Funding disclosure.....	63
Conflict of Interest Disclosure	63
References.....	63
Chapitre IV - Discussion et Conclusion	71
1. Discussion	71
1.1. Résumé des résultats.....	71
1.2. Effet de l'apport de vitamine K sur la stabilité de l'anticoagulothérapie aux AVK	71
1.3. Mécanismes possibles des avantages de l'apport élevé de vitamine K sur la stabilité de l'anticoagulothérapie aux AVK.....	73
1.4. Intérêt clinique.....	75

1.5. Forces	76
1.6. Limites.....	77
2. Conclusions et perspectives	78

Liste des tableaux

Mémoire

Tableau 1. - Apport suffisant pour la phylloquinone ($\mu\text{g}/\text{jour}$), en fonction de l'âge et du sexe.....	11
--	----

Article

Table 1. - Characteristics of patients at week 0 (W0)	54
Table 2. - Evolution of vitamin K intake in both groups over time during the study	55
Table 3. - Serum vitamin K concentrations over time during the study.....	57
Table 4. - Effect of intervention among participants (comparison of TTR (4-24 weeks) between groups).	58

Supplemental tables

Table 1. - Baseline characteristics of the 61 patients initially recruited in the study.....	69
Table 2. - Baseline characteristics of the patients who did not complete the trial in comparison with those who completed the trial.....	70

Liste des figures

Mémoire

Figure 1. - Structure chimique des principaux vitamères K	4
Figure 2. - Cycle de la vitamine K et action de la warfarine.....	6
Figure 3. - Structures moléculaires des dérivés coumariniques	14
Figure 4. - Exemple de stabilité et d'instabilité d'anticoagulothérapie à la warfarine en fonction du temps	19
Figure 5. - L'appareil CoaguChek®, offert aux patients	41

Article

Figure 1. - Flow chart of study design and subject participation throughout the study	52
--	----

Liste des sigles et abréviations

AMT :	apport maximal tolérable
ANR :	apport nutritionnel recommandé
ANREF :	apport nutritionnel de référence
AOD :	anticoagulants oraux directs
Apo E:	apolipoprotéine E
AS :	apport suffisant
AVC :	accident vasculaire cérébral
AVK :	antagoniste de la vitamine K
BMI :	<i>body mass index</i>
CYP2C9 :	cytochrome P450 2C9
CYP3A4 :	cytochrome P450 3A4
CYP4F2 :	cytochrome P450 4F2
GGCX :	γ -glutamyl carboxylase
ESC :	<i>European society of cardiology</i>
Gla :	résidu d'acide γ -carboxyglutamique
Glu :	résidu d'acide glutamique
HDL :	lipoprotéines de haute densité

INR : *international normalized ratio*

KH₂ : hydroquinone

LDL : lipoprotéines de faible densité

MK : ménaquinone

MK-4 : ménaquinone-4

MK-7 : ménaquinone-7

MK-10 : ménaquinone-10

MK-11 : ménaquinone-11

NHANES : *national health and nutrition examination survey*

NPC1L1 : *Niemann-Pick C1-Like 1*

PIVKA : *protein induced by vitamin K absence or vitamin K antagonist*

PIVKA-II : *protein induced by vitamin K absence or vitamin K antagonist-factor II*

TTR : *time in therapeutic range*

VKOR : vitamine K époxyde réductase

VKORC1 : gène codant pour la sous-unité complexe 1 de la vitamine K époxyde réductase

VKR : vitamine K réductase

À toi, mon grand...

Remerciements

J'aimerais remercier chaleureusement toutes les personnes qui ont contribué au succès de ma maîtrise et qui m'ont aidée lors de la rédaction de ce mémoire.

En premier lieu, je tiens à remercier ma directrice de maîtrise, Dre Guylaine Ferland, pour sa disponibilité, sa flexibilité, son soutien et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion. Ses conseils de rédaction ont été précieux et ont enrichi mon apprentissage.

Je tiens à également remercier ma codirectrice, Dre Nancy Presse, pour sa patience, sa disponibilité et son encadrement. Je lui suis particulièrement reconnaissante de m'avoir familiarisée avec les analyses statistiques et la rédaction scientifique.

Merci aux médecins, infirmières, nutritionnistes et étudiants ayant participé au recrutement des participants et à la collecte de données. Merci également à l'équipe du centre de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal. Je tiens aussi à témoigner toute ma reconnaissance aux participants.

Merci aux membres du comité de jury, Dre Stéphanie Fulton et Dre Valérie Marcil, qui ont accepté d'évaluer ce mémoire.

Je remercie mes collègues et mes supérieurs immédiats qui, au travail m'ont apporté leur soutien moral et m'ont accordé un horaire de travail flexible tout au long de ma démarche.

Je remercie ma chère mère, mes frères et mes amis pour leur soutien constant et leurs encouragements.

Je remercie aussi du fond du cœur ma petite famille. Je ne peux passer outre ma reconnaissance envers mon mari. Sa présence, son écoute, sa confiance en moi et son soutien constant m'ont permis de persévérer et de me surpasser. Merci à mon fils, qui illumine ma vie.

Merci finalement à tous ceux que je n'ai pas mentionnés, mais qui ont joué un rôle dans ma réussite.

Introduction

La fibrillation auriculaire et la thromboembolie veineuse sont des maladies très répandues au Canada. La fibrillation auriculaire ou arythmie touche actuellement près de 200 000 personnes (1). Annuellement, un décès sur quatre est causé par une thrombose (2). Leur prévalence augmente avec l'âge et la présence de comorbidités, telles que le diabète, l'hypertension et d'autres maladies cardiaques (1, 3). En conséquence, le vieillissement démographique qui est souvent accompagné de problèmes de santé, aura pour incidence l'augmentation du nombre de cas au cours des prochaines années (4, 5). La prescription des médicaments anticoagulants occupe une place importante dans le traitement et la prévention de ces maladies. L'une des classes d'anticoagulants utilisée depuis plusieurs dizaines d'années est celle des antagonistes de la vitamine K (AVK), telle que la warfarine. Malgré l'usage croissant des anticoagulants oraux directs (AOD) depuis plus de 10 ans, les AVK continuent d'être prescrits régulièrement à travers le monde (6-10). En effet, selon le rapport de l'Institut canadien d'information sur la santé, les AVK ont occupé, en 2017, le 96^e rang parmi les 100 principales catégories de médicaments prescrits au Canada (11). En cette même année 2017, plus de 137 milles prescriptions ont été émises en Australie (7). Au Royaume-Uni, chez les personnes âgées de plus de 80 ans et atteintes de thrombose veineuse, le taux de prescription de warfarine a augmenté, passant de 13 % en 2001 à 21 % en 2015 (12). Malgré son efficacité élevée, ce médicament se caractérise par une fenêtre thérapeutique étroite et la réponse à une même dose présente une grande variabilité intra-individuelle et interindividuelle (13). Aussi, les complications associées au traitement à la warfarine sont considérées comme l'une des principales causes de consultation aux urgences et de mortalité (14-16). Afin de s'assurer de l'efficacité et de la sécurité du traitement, une surveillance fréquente s'avère nécessaire. Cette dernière est réalisée par le suivi de l'INR (*international normalized ratio*), qui représente une mesure du temps de coagulation du malade par rapport à celui d'un individu témoin présentant un temps de coagulation normal. De nombreux facteurs génétiques (17), démographiques et cliniques (18) sont connus pour affecter l'effet de l'anticoagulothérapie à la warfarine. Dès les années 1960, des travaux de recherche ont montré que la vitamine K alimentaire a un impact non négligeable sur la stabilité de

l'anticoagulothérapie à la warfarine (19-28). Des études ont notamment mis en évidence une augmentation du temps passé à l'intérieur de la fenêtre thérapeutique chez les patients recevant de faibles doses de vitamine K (100 à 150 µg/jour) sous forme de supplément (29, 30). Dans une étude parue en 2007, il a été démontré que les patients supplémentés nécessitaient moins d'ajustements de la dose de warfarine et présentaient moins de saignements et de complications thrombotiques durant la période d'intervention de huit semaines (31). Or, aucune étude prospective randomisée n'a examiné si le fait d'enseigner au patient un régime riche en vitamine K pourrait contribuer à stabiliser un traitement anticoagulant à long terme, tel qu'observé suivant la supplémentation en vitamine K. À la lumière de ces éléments, une étude prospective randomisée et contrôlée a été menée sur une période de 24 semaines, chez des patients traités à la warfarine ayant une anticoagulothérapie instable, afin d'évaluer l'impact d'une intervention nutritionnelle sur la stabilité de l'anticoagulothérapie. Cette intervention consiste à augmenter l'apport alimentaire de vitamine K de plus de 150 µg/jour, par rapport à l'apport de vitamine K habituel.

Ce mémoire évoquera, en préambule, une revue de la littérature focalisée sur la vitamine K et son rôle dans la stabilité de l'anticoagulothérapie. Subséquemment, l'article scientifique et les résultats de l'essai clinique seront présentés. La discussion suivra ultérieurement et le mémoire se terminera par une conclusion.

Chapitre I - Revue de la littérature

1. La vitamine K

En 1929, le biochimiste danois Henrik Dam découvre fortuitement la vitamine K dans le cadre de ses recherches sur le métabolisme des stérols au laboratoire de physiologie de l'Université de Copenhague (32). Au cours de ses travaux expérimentaux, il remarque, chez les poussins recevant une diète faible en stérols, des hémorragies sous-cutanées et musculaires, ainsi qu'une vitesse de coagulation sanguine plus lente que chez les poussins ne recevant pas cette diète (33). Des études ultérieures ont montré que ce facteur antihémorragique correspond à une vitamine liposoluble essentielle à la coagulation sanguine, nommée subséquemment vitamine K. La lettre K provient de la première lettre du mot *Koagulation* en langue scandinave (34). En 1943, Henrik Dam se voit décerner le prix Nobel de physiologie ou médecine pour la découverte de cette vitamine, récompense qu'il partage avec le chercheur Edward Doisy pour ses recherches sur la structure chimique de la vitamine K (35).

Au début des années 1970, le Dr Johan Stenflo a découvert le mécanisme par lequel la vitamine K permet l'activation de certaines protéines de la coagulation sanguine. Des années plus tard, d'autres travaux ont permis de caractériser l'implication de cette vitamine dans la santé osseuse et cardiovasculaire, le système nerveux et la cognition, le processus inflammatoire et la fonction endocrinienne pancréatique (36-45).

1.1. Nomenclature et structure des vitamines K

La vitamine K existe sous forme de plusieurs vitamines. Depuis leur découverte, leur nomenclature a subi plusieurs modifications. Le sous-comité de la nomenclature des quinones de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) a adopté celle qui est la plus utilisée actuellement : la phylloquinone pour la vitamine K₁, les ménaquinones (MK) pour la vitamine K₂ et la ménadione pour la vitamine K₃ (44).

Toutes les vitamines K ont en commun un noyau 2-méthyl-1,4-naphtoquinone, mais se distinguent par leur chaîne latérale en position 3 (figure 1). La chaîne latérale de la phylloquinone est

constituée d'une chaîne phytyle composée de quatre résidus isoprènes, dont trois sont saturés. Ainsi, sa structure chimique correspond au 2-méthyl-3-phytyl-1,4-naphtoquinone. Par ailleurs, les MK regroupent une série de composés possédant des chaînes latérales qui comprennent quatre à treize unités isoprènes insaturés (46). Elles sont d'ailleurs nommées MK-*n*, où *n* correspond au nombre d'unités isoprènes. Pour la ménadione, son noyau est substitué en position 3 uniquement par un hydrogène, ayant pour structure le 2-méthyl-1,4-naphtoquinone (44).

Contrairement à la ménadione, qui est synthétique, la phylloquinone et les MK existent naturellement dans les aliments. La phylloquinone est synthétisée par les végétaux, alors que les MK le sont par certaines bactéries intestinales anaérobiques, à l'exception de la MK-4, biosynthétisée à partir de la phylloquinone dans les tissus (47). La phylloquinone et les MK sont liposolubles, alors que la ménadione est hydrosoluble. Cette dernière constitue la forme utilisée dans la fabrication de nourriture pour les animaux d'élevage et domestiques. Son usage est actuellement interdit pour les humains, en raison des effets secondaires qui y sont associés, tels que l'anémie hémolytique, l'hyperbilirubinémie et les dommages hépatiques (44).

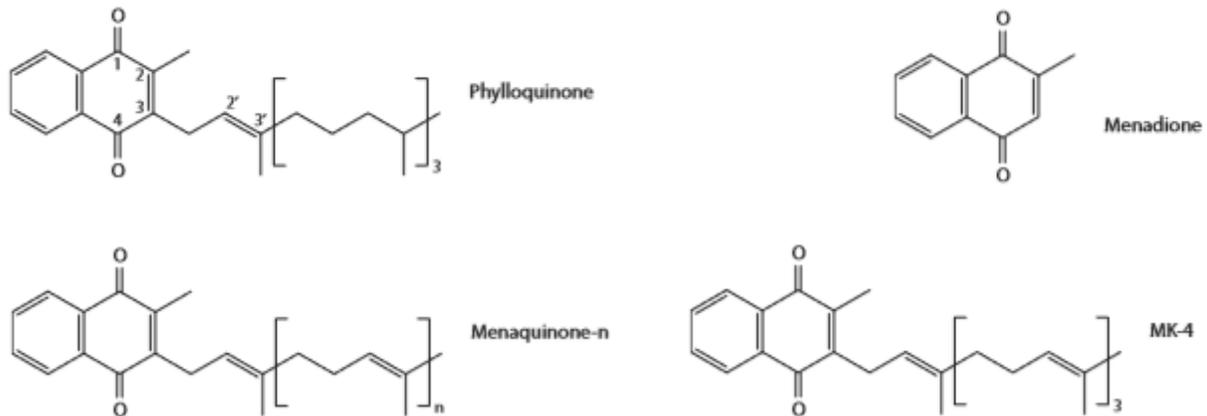


Figure 1. - Structure chimique des principaux vitamères K (tirée de (32))

1.2. Vitamine K et coagulation

La vitamine K participe à la cascade de la coagulation sanguine et à sa régulation. Elle permet l'activation de quatre facteurs impliqués dans la coagulation, précisément les facteurs II (prothrombine), VII, IX, X et en plus des protéines C, S et Z. Elle agit comme cofacteur de la réaction enzymatique post-traductionnelle de carboxylation permettant la conversion des résidus d'acide glutamique (Glu) des protéines vitamine K-dépendantes en résidus d'acide γ -carboxyglutamique (Gla). Cette réaction aboutit à l'augmentation de l'affinité de ces protéines dépendantes de la vitamine K pour le calcium. L'hydroquinone (KH_2), la forme réduite de la vitamine K, est le cofacteur à l'enzyme microsomique γ -glutamyl carboxylase (GGCX) qui catalyse cette réaction de carboxylation. Le dioxyde de carbone et l'oxygène constituent les deux autres facteurs indispensables à cette réaction. Dans le cadre de cette dernière, KH_2 est convertie en 2,3-époxyde, lequel est ensuite recyclé en quinone, grâce à l'enzyme vitamine K oxidoréductase (VKOR). La quinone est ensuite réduite à sa forme hydroquinone bioactive, soit par la VKOR, ou soit par une ou plusieurs réductases de la vitamine K (VKR) encore inconnues (45, 48, 49).

En absence ou en carence de vitamine K alimentaire (quinone) ou en présence de warfarine, l'hydroquinone n'est pas produite en quantité suffisante. Il en résulte une γ -carboxylation incomplète des protéines et une augmentation du temps de coagulation. Ces facteurs de coagulation, sécrétés dans le sang sous forme sous-carboxylée, sont nommés PIVKA (*protein induced by vitamin K absence or antagonisms*). Les PIVKA sont parfois utilisées comme biomarqueurs pour évaluer le statut vitaminique K des individus (45). La figure 2 présente le cycle de la vitamine K.

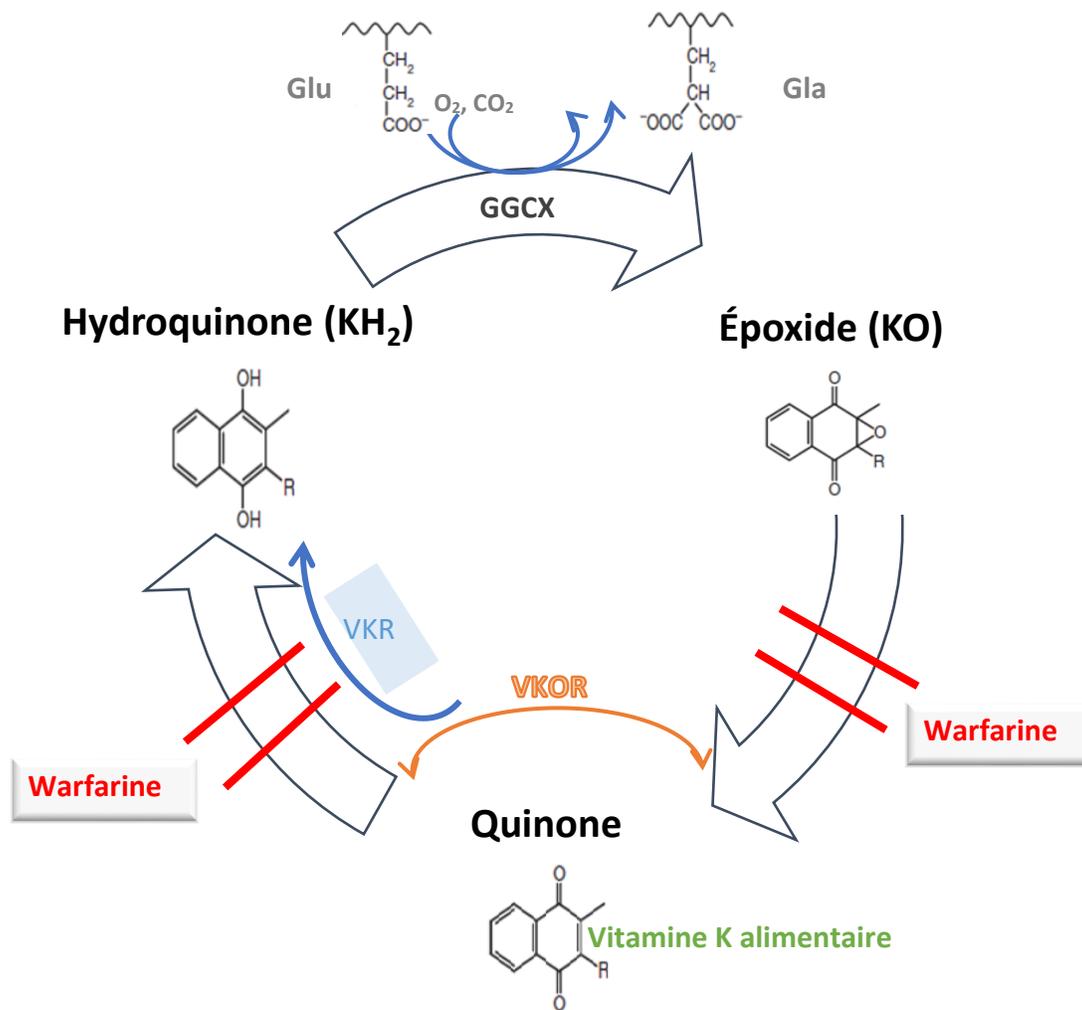


Figure 2. - Cycle de la vitamine K et action de la warfarine. GGCX : γ -Glutamyl carboxylase ; VKOR : vitamine oxydo réductase ; VKR : vitamine K réductase ; GLU : résidu glutamate ; Gla : résidu de γ -carboxyglutamate (reproduite de (45, 48, 49))

1.3. Métabolisme

Le métabolisme de la vitamine K comprend un ensemble de processus, à savoir l'absorption, la biodisponibilité, le transport, le stockage et l'excrétion, lesquels peuvent varier en fonction du vitamère. Peu d'informations sont disponibles au sujet du métabolisme des MK, contrairement à celui bien connu de la phylloquinone (50, 51).

1.3.1. Absorption et biodisponibilité

La voie d'absorption de la vitamine K par l'intestin proximal est similaire à celle d'autres composés liposolubles. Dans la lumière intestinale, la phylloquinone et les MK issues de l'alimentation sont incorporées dans des micelles comprenant des sels biliaires, des produits de lipolyse pancréatique et d'autres lipides alimentaires. Ensuite, ces micelles sont absorbées par les entérocytes de l'intestin grêle. Des données probantes ont montré qu'au moins trois transporteurs intestinaux de protéines sont impliqués dans l'absorption de la phylloquinone par l'intestin incluant notamment la protéine NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-Like 1*), le transporteur du cholestérol. Ce dernier jouerait un rôle particulièrement important dans l'absorption intestinale de cette vitamine liposoluble (45).

La biodisponibilité de la phylloquinone varie en fonction de la forme ingérée (aliments vs suppléments) et de la composition du repas. En fait, la biodisponibilité de la même quantité de phylloquinone, consommée sous forme de suppléments, s'avère supérieure à celle provenant d'aliments. Par exemple, la biodisponibilité de la vitamine K dans les épinards représente seulement 4 à 17 % de celle d'une même quantité consommée sous forme de supplément. De plus, elle est augmentée en présence de lipides alimentaires (41). Une étude a en effet, montré que la biodisponibilité de la phylloquinone contenue dans des épinards consommés avec du beurre est trois fois supérieure à celle du même aliment consommé nature (52).

En comparaison avec les MK, le taux d'absorption de la phylloquinone est plus important que celui de la MK-4 ou de la MK-9 (53). La biodisponibilité de la MK-4 s'est avérée nettement inférieure à celle de la MK-7 à la suite de l'administration d'une dose unique de MK-4 (420 µg) ou de MK-7 (420 µg) à des femmes en bonne santé, lors d'un petit déjeuner standardisé (51). La MK-7 absorbée a atteint un niveau sérique maximal après six heures et ce taux est demeuré détectable 48 heures après l'administration. Toutefois, la MK-4 ne peut être décelée dans le sérum d'aucun sujet, même en poursuivant l'administration à raison de 60 µg/jour pendant sept jours.

1.3.2. Transport

La vitamine K absorbée est incorporée aux chylomicrons naissants, riches en triglycérides et possédant une apolipoprotéine A (Apo A-I, A-II, A-IV) et une Apo-B-48 à leur surface, des protéines permettant leur transport. Les chylomicrons quittent les entérocytes vers les capillaires lymphatiques, puis accèdent aux vaisseaux lymphatiques plus larges avant de rejoindre la circulation sanguine via le canal thoracique. Sous l'action de la lipoprotéine lipase, les chylomicrons perdent une grande partie de leurs triglycérides, ainsi que l'Apo A et C acquis en circulation, et sont transformés en particules plus petites, à savoir des résidus de chylomicrons. Ces résidus se lient aux récepteurs des lipoprotéines à l'aide de l'apolipoprotéine E (Apo E), ce qui leur permet de s'insérer dans les hépatocytes, desquels la phylloquinone peut ultérieurement être extraite (41). Dans le sang, l'essentiel de la phylloquinone (53 à 89 %) est transporté par les lipoprotéines riches en triglycérides, alors que 10 à 20 % le sont par les lipoprotéines de faible (LDL) et de haute densité (HDL) (44).

1.3.3. Stockage et excrétion

Constituant le principal site de synthèse des protéines de coagulation dépendantes de la vitamine K, le foie est considéré comme le principal organe de stockage. Il contient environ 10 % de phylloquinone et 90 % de ménaquinones, dont la MK-10 et la MK-11. Les MK sont également présentes dans les tissus extrahépatiques, dont le cœur, le pancréas, le cerveau, les poumons et les os (45).

La phylloquinone et les MK sont éliminées par une voie de dégradation commune, où la chaîne latérale polyisoprénoïde est d'abord réduite en deux métabolites majeurs d'acide carboxylique présentant des chaînes latérales de sept et cinq carbones respectivement, à savoir le 7-C-aglycone et le 5-C-aglycone (54). Les métabolites sont ensuite conjugués, principalement à l'acide glucuronique, et excrétés dans l'urine et les fèces (41).

1.4. Aspect nutritionnel de la vitamine K

Au cours des dernières décennies, le développement de la technologie et l'utilisation de la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) ont permis l'analyse d'un grand nombre d'aliments et ainsi de quantifier leur teneur en vitamine K (45).

1.4.1. Sources alimentaires de la vitamine K

La vitamine K se présente naturellement dans l'alimentation sous forme de phylloquinone et de MK (55). Aux États-Unis (56) et au Canada (57), des bases de données ont été élaborées, afin de colliger la teneur en vitamine K de nombreux aliments.

La phylloquinone représente la principale source alimentaire de la vitamine K pour la population. On la trouve dans toutes les plantes photosynthétiques (55). Les légumes verts constituent les meilleures sources, particulièrement les aliments à feuilles vertes, telles que la bette à carde, les épinards et le chou frisé, qui en contiennent plus de 300 µg/100 g, tandis que le brocoli, le chou de Bruxelles et autres choux en contiennent entre 100 et 200 µg/100 g (45). On trouve également la phylloquinone dans certaines huiles, dont les plus riches sont les huiles de soja et de canola (100 et 200 µg/100 g). L'huile d'olive en contient entre 50-100 µg/100 g (45). De même, nous pouvons la trouver dans tous les produits qui contiennent ces huiles en grande quantité dont la margarine non-hydrogénée, les vinaigrettes et la mayonnaise. La margarine hydrogénée et certaines tartinades contiennent de la dihydrophylloquinone résultant de l'hydrogénation des huiles végétales lors de leur production. De nombreux plats préparés contiennent également des petites quantités de phylloquinone (55).

Les MK résultent principalement de la synthèse bactérienne et se trouvent en faibles quantités dans les aliments d'origine animale, tels que les viandes particulièrement le foie, les produits laitiers et les produits fermentés. En fait, les aliments fermentés tels que les fromages contiennent généralement des ménaquinones à chaîne plus longue (MK-8 et MK-9). Certains fromages peuvent contenir jusqu'à 94 µg/100 g de MK et le natto (aliment à base de graines de soja fermentés) constitue une excellente source de MK-7 (environ 939-998 µg/100 g) (47). Les MK-4 sont concentrées dans les organes tels que les reins, le cerveau et le pancréas, qui ne sont

pas couramment consommés par la population (47). L'ajout de ménadione à la nourriture des animaux d'élevage dans certains pays tels que les États-Unis et le Canada, contribue à augmenter la teneur en MK-4 du lait, des produits laitiers et de diverses viandes (47). Ainsi, des études ont souligné que la grande consommation de volaille, de porc et des produits laitiers aux États-Unis peut contribuer à l'apport total de la vitamine K, alors que dans les régions où l'ajout de la ménadione n'est pas courant, cette contribution est estimée faible, par exemple aux Pays-Bas, où le MK-4 représente seulement ~ 3 % de l'apport total en vitamine K (47).

1.4.2. Apports alimentaires de vitamine K dans la population

Les données relatives aux apports alimentaires de vitamine K dans la population canadienne ne sont pas disponibles. Les résultats tirés de l'étude québécoise auprès de 939 aînés en bonne santé, ont indiqué que la moyenne géométrique de l'apport de phylloquinone correspond à 70 µg/jour (58). Selon l'enquête nationale *What We Eat in America NHANES 2013-2016 (Third National Health and Nutrition Examination Survey)* (59), l'apport alimentaire médian de phylloquinone est estimé à 118,1 et 119,6 µg/jour pour les hommes et femmes (de 19 ans et plus) respectivement. Toutefois, plusieurs études ont démontré que les apports alimentaires de toutes les formes de vitamine K varient considérablement non seulement entre les individus, mais également d'une journée à l'autre chez la même personne (55, 60, 61).

1.4.3. Les apports nutritionnels de référence (ANREF)

En 2001, les derniers ANREF pour la vitamine K ont été publiés conjointement par l'Institut de médecine américain et Santé Canada. Les recommandations ont été établies en fonction de son rôle dans la coagulation sanguine. Toutefois, un manque de données n'a pas permis d'estimer un ANR (apport nutritionnel recommandé) ni de fixer un AMT (apport maximal tolérable) quant à la vitamine K (62) : seul un AS (apport suffisant) a été établi. Cet AS est basé sur l'apport alimentaire médian de phylloquinone des individus en bonne santé inclus dans l'enquête *NHANES III*, à l'exception des nourrissons pour lesquels cette valeur a été déduite de la teneur en phylloquinone du lait maternel et du volume moyen de consommation. Par ailleurs, les données restent insuffisantes pour établir des recommandations nutritionnelles relatives aux MK (47). Le tableau ci-dessous présente les AS pour les différentes catégories d'âge et selon le sexe.

Âge	Apport suffisant (µg/ jour)
0-6 mois	2
7-12 mois	2.5
1-3 ans	30
4-8 ans	55
9-13 ans	60
14-18 ans	75
Hommes ≥19 ans	120
Femmes ≥19 ans (incluant enceintes et allaitantes)	90

Tableau 1. - Apport suffisant pour la phylloquinone (µg/jour), en fonction de l'âge et du sexe (adapté de la référence (62))

1.4.4. Carence en vitamine K: groupes à risque

La carence en vitamine K est rarement observée chez l'adulte. Elle est généralement secondaire à des conditions gastro-intestinales associées à une malabsorption des graisses, telles que les maladies inflammatoires de l'intestin, la pancréatite chronique, l'obstruction des voies biliaires, la fibrose kystique et les maladies hépatiques. De même, les patients hospitalisés dénutris ou dont les apports alimentaires sont faibles peuvent présenter des risques de carence en vitamine K, surtout s'ils sont traités avec des antibiotiques ou autres médicaments interférant avec le métabolisme de la vitamine (45). Les nouveau-nés risquent également de développer une carence en vitamine K en raison du mauvais transfert placentaire de la vitamine, des faibles niveaux de facteurs de coagulation associés à l'immaturation hépatique et à la faible teneur en vitamine K du lait maternel. Les risques de saignements sont donc accrus chez les nourrissons durant les premières semaines de vie, une condition appelée « syndrome hémorragique du nouveau-né » (45). Ainsi, afin de réduire les risques de développer cette condition, la Société canadienne de pédiatrie et le Collège des médecins de famille du Canada recommandent l'administration intramusculaire systématique d'une dose unique de 0,5 à 1 mg de phylloquinone à tous les nouveau-nés, dans les six heures suivant leur naissance (63).

1.4.5. Suppléments en vitamine K

Aux États-Unis, la FDA (*Food and Drug Administration*) a recommandé une posologie de 150 µg/j de vitamine K pour les produits d'alimentation parentérale pour adultes (44). Au Canada, depuis 2005, l'ajout d'une dose quotidienne maximale de 120 µg de la vitamine K est autorisé dans les suppléments ou les produits de santé naturels en vente libre (64). Ainsi, on peut trouver de la vitamine K dans certains produits multivitaminés ciblant principalement la santé osseuse, cardiovasculaire ou celle des personnes de plus de 50 ans. Selon les marques les plus populaires au Canada, telles que Centrum®, Adrien Gagnon® ou Jamieson®, la teneur en vitamine K de ces suppléments peut varier de 20 à 120 µg/comprimé. Actuellement, de nombreux suppléments alimentaires contenant cette vitamine se trouvent en vente sur Internet, tels que Douglas Labs Vitamin K2® (90 µg de vitamine K₂), Webber Naturals Vitamin K + D® (120 µg), AOR Vitamin K2® (120 µg), Trophic vitamin K2® (60 µg), NOW Foods Vitamin K2 100 µg®, Prairie Naturals Vitamin K2 Menaquinone 7® (100 µg), AlgaeCal Plus® (50 µg), Bulk Supplements Vitamin K1 1 % Powder® (100 µg/10 mg), etc. Toutefois, ces produits ne sont pas nécessairement soumis à un processus systématique de contrôle de qualité : cette dernière ne peut donc être garantie. L'étude réalisée par Bartle et al. (65) a comparé la qualité de quatre suppléments en vente libre (contenant 100 à 120 µg de vitamine K par comprimé) par rapport à celle d'un supplément de vitamine K sur ordonnance. Les chercheurs de cette étude confirment qu'il existe une différence entre la teneur en vitamine K indiquée sur l'étiquette et la véritable teneur des comprimés. Ils ont aussi noté une variabilité de la teneur en vitamine K entre les comprimés d'un même supplément.

1.4.6. Biomarqueurs du statut nutritionnel de la vitamine K

Pour comprendre le rôle de la vitamine K dans la santé humaine, il est important de pouvoir évaluer le plus précisément possible le statut vitaminique des individus à tous les stades de leur vie. L'apport alimentaire en vitamine K représente l'un des principaux déterminants du statut de cette vitamine (66). La mesure du temps de prothrombine ou de l'INR n'est pas considérée comme un marqueur sensible de l'apport et du statut en vitamine K ni comme un indicateur spécifique de la carence en vitamine K (67). En effet, une restriction alimentaire sévère en vitamine K n'est pas suffisante pour influencer les valeurs. Les biomarqueurs les plus utilisés en

recherche sont la phylloquinone plasmatique ou sérique, le pourcentage d'ostéocalcine sous-carboxylée, la prothrombine sous-carboxylée PIVKA-II (*protein induced by vitamin K absence factor II*) et l'excrétion urinaire des résidus Gla.

Dans plusieurs études menées auprès de patients traités aux AVK, on a utilisé la concentration plasmatique de phylloquinone comme indicateur du statut de la vitamine K (24, 69-74). Cette dernière est habituellement mesurée dans le sang de manière fiable par HPLC avec détection fluorimétrique ou électrochimique (75). En fait, il a été démontré qu'une seule mesure de la concentration sérique de phylloquinone est suffisante pour refléter l'apport habituel de la phylloquinone à long terme chez les personnes âgées en bonne santé (68). Sadowski *et al.* ont établi des valeurs de référence pour la phylloquinone plasmatique chez l'adulte en bonne santé de 0,29 à 2,64 nmol/L (76). Par ailleurs, de nombreuses études ont rapporté une forte corrélation entre les concentrations de phylloquinone et celles des triglycérides sanguins, un facteur dont il faut tenir compte lors de l'interprétation des valeurs de phylloquinone (77).

2. La warfarine

Les premières observations relatives aux anticoagulants de type AVK remontent aux années 1920, lorsque des troupeaux de bétail des prairies américaines et canadiennes ayant consommé du mélilot doux avarié ont présenté des hémorragies spontanées (78). Les travaux se sont poursuivis jusqu'en 1940, lorsque Karl Link a découvert l'agent responsable de ces hémorragies. Cet agent correspond au 3,3'-diméthylène, 4-hydroxycoumarine qu'il a synthétisé la même année et a nommé dicoumarol (78, 79). Link a également démontré qu'un traitement par la vitamine K bloque l'effet du dicoumarol, lui attribuant ainsi son effet AVK (80). Des travaux subséquents de l'équipe de Link ont permis de développer 106 analogues du dicoumarol, dont un encore plus puissant (le 3-phénylacétyl éthyl, 4-hydroxycoumarine), commercialisé dès la fin des années 1940, en tant que raticide, sous le nom de warfarine (78). La figure 3 présente les structures moléculaires des dérivés coumariniques.

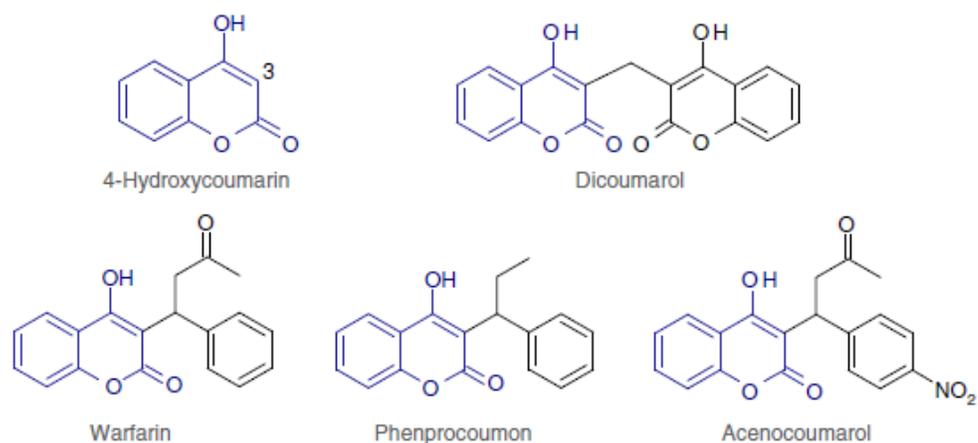


Figure 3. - Structures moléculaires des dérivés coumariniques (tirée de (81))

Les essais cliniques aux États-Unis visant à tester les bénéfices de l'effet anticoagulant de la warfarine dans le traitement des thromboses chez l'humain ont débuté en 1953 (82). Peu après, la warfarine a gagné en popularité comme anticoagulant oral en 1955, à la suite de son utilisation réussie dans le traitement du président américain Eisenhower, après qu'il ait subi une crise cardiaque (80). Plus tard, Coumadin® a été utilisé comme nom commercial de la warfarine. Malgré l'usage répandu de cet anticoagulant, son mécanisme d'action est resté mal connu jusqu'en 1978, date à laquelle le Dr Johan Stenflo a établi que ce produit inhibe l'enzyme VKOR impliquée dans le cycle de régénération de la vitamine K (78). La warfarine représente le chef de file de la classe des AVK, qui sont utilisés depuis près de 70 ans dans le traitement et la prévention de la maladie thromboembolique veineuse et artérielle. De plus, bien que de nouveaux anticoagulants soient arrivés sur le marché au cours de la dernière décennie, la warfarine est toujours utilisée couramment en contexte clinique (13, 83-87).

2.1. Pharmacologie

La warfarine est une molécule liposoluble (88), qui fait partie des anticoagulants coumariniques.

2.1.1. Pharmacocinétique

Après une administration orale, l'absorption de la warfarine s'avère rapide et sa biodisponibilité est élevée (presque complète). La concentration plasmatique maximale est atteinte dans un délai

de quatre heures après son administration. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal n'affecte pas la biodisponibilité du produit, mais peut ralentir son absorption, normalement différente d'une personne à l'autre (89).

En ce qui concerne sa distribution, plus de 99% de la warfarine est liée à l'albumine (88). La fraction libre correspond à celle pharmacologiquement active (90). Le médicament se répand rapidement dans un volume faible équivalent à celui de l'albumine d'environ 0,14 L/kg, dans le foie, les poumons, la rate et les reins. L'effet tératogène de la warfarine impose son interdiction durant la grossesse, car elle traverse la barrière du placenta. En revanche, elle ne s'accumule pas dans le lait maternel (88, 89). Au besoin, l'ESC (*European Society of Cardiology*) recommande de prescrire les AVK chez les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse, jusqu'à deux à quatre semaines avant la date d'accouchement prévue (91).

La warfarine est métabolisée par les enzymes microsomiques hépatiques (cytochrome P450), principalement en métabolites hydroxylés inactifs et, via une voie secondaire par les réductases en alcools de warfarine, dont les actions anticoagulantes s'avèrent minimales (88). Environ 80 % de ces métabolites sont éliminés par l'urine, alors que presque 20 % sont excrétés dans la bile (90).

2.1.2. Pharmacodynamique

Ayant un effet anticoagulant similaire aux autres AVK, la warfarine bloque le cycle de la vitamine K en agissant sur deux réactions. Elle inhibe notamment l'action de la VKOR, qui convertit normalement l'époxyde de la vitamine K en vitamine K, en plus d'inhiber l'enzyme réductase responsable de la réduction de la vitamine K en KH₂ (92). Ainsi, la warfarine inhibe la régénération de l'époxyde de la vitamine K (93) et réduit la vitesse du cycle d'oxydoréduction de cette vitamine. Cela occasionne une augmentation du temps de coagulation en diminuant la synthèse des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K, soit les facteurs II, VII, IX et X, ainsi que celle des protéines anticoagulantes endogènes C et S (94). Le degré de cette réduction est directement lié à la dose administrée. En fait, contrairement à sa réaction avec la vitamine K, l'enzyme réductase s'avère moins sensible aux AVK. En revanche, elle a besoin de fortes concentrations de vitamine K, ce qui peut expliquer pourquoi l'administration d'une quantité suffisante de vitamine K peut même neutraliser de fortes doses de warfarine (89).

2.2. Indications cliniques

La warfarine est indiquée pour prévenir la progression ou la récurrence de la thrombose veineuse profonde aiguë ou de l'embolie pulmonaire à la suite d'un traitement initial d'héparine. Elle est également efficace dans la prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients subissant une chirurgie orthopédique ou gynécologique. Elle peut aussi être utilisée comme auxiliaire dans le traitement des accès ischémiques transitoires cérébraux dus à la formation de caillots intravasculaires, ou chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire chronique, subissant une ischémie coronarienne récurrente et présentant un infarctus aigu du myocarde ainsi qu'une embolisation systémique (89, 95).

Un consensus de différentes lignes directrices récentes recommande la prescription d'un AVK chez les patients présentant une sténose mitrale modérée à sévère (91), pour ceux ayant une valve mitrale et/ou une prothèse valvulaire cardiaque mécanique (91, 96, 97). Thrombose Canada recommande également la warfarine chez ces patients, pour prévenir les AVC (accident vasculaire cérébral) (98).

2.3. Administration de la warfarine et posologie

La warfarine est offerte sous forme de comprimés oraux. Ces comprimés existent en neuf concentrations différentes, qui varient de 1 à 10 mg (99). La prise de comprimés est quotidienne, mais la posologie peut varier pour un même patient d'une journée à l'autre. Par exemple, la posologie peut correspondre à un comprimé complet un jour et à un demi-comprimé le lendemain. De ce fait, les études sur la warfarine veillent avant tout à la dose hebdomadaire.

De nombreux facteurs génétiques, environnementaux et cliniques contribuent à la variabilité de la réponse au traitement, ce qui nécessite d'adapter la posologie individuellement (100). Ainsi, trouver la posologie optimale pour un patient donné représente un grand défi, en raison de l'importante variabilité interindividuelle de la réponse au traitement, une question qui sera discutée dans une prochaine section.

Le traitement par la warfarine se divise en deux phases, à savoir celle du traitement initial et, par la suite celle du maintien. Le début du traitement nécessite une surveillance étroite des valeurs

d'INR jusqu'à l'obtention d'une relation dose-réponse stable à l'intérieur de la fenêtre thérapeutique visée. Ensuite, la fréquence des tests d'INR sera moindre si le traitement anticoagulant est stable. L'effet anticoagulant est observé dans les deux à sept jours suivant l'administration du médicament (101). La posologie est déterminée de manière empirique : généralement, l'initiation au traitement commence par une dose standard de 5 mg/jour, suivie d'un ajustement de dose jusqu'à l'obtention d'une valeur dans l'intervalle cible d'INR (101, 102). Pour les personnes âgées (>60 ans) (99), une dose plus faible de warfarine est administrée, car il semble que la sensibilité à la warfarine augmente avec l'âge. Ensuite, la posologie doit être personnalisée pour chaque patient, afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité du traitement.

2.4. Réponse au traitement à la warfarine

Plusieurs facteurs déterminent la réponse à la warfarine. Nous en discuterons dans les prochaines sections. Il s'avère ainsi nécessaire de surveiller la réponse au traitement, contrôle pour lequel il existe plusieurs mesures utilisées en clinique et en recherche.

2.4.1. Surveillance de la réponse au traitement

2.4.1.1. *Suivi thérapeutique du patient par l'INR*

La surveillance du traitement est vérifiée régulièrement à l'aide de la mesure de l'INR. Le modèle d'INR utilisé actuellement est celui qui a été adopté et standardisé par l'Organisation mondiale de la santé en 1982 (103). Ce rapport dérivé du taux de prothrombine a été développé en réponse aux variations de sensibilité de la thromboplastine, ainsi qu'aux différentes façons de transmettre le temps de prothrombine (PT) dans le monde. Afin de réduire ces différences, l'utilisation de l'INR a permis de standardiser les tests et de rendre les résultats comparables entre eux. L'INR est défini par le ratio du temps nécessaire pour la coagulation du sang du patient par rapport à celui d'un temps de coagulation standardisé témoin.

L'INR est calculé de la façon suivante :

$INR = (PT \text{ du patient} / PT \text{ moyen normal})^{ISI}$ où ISI correspond à l'indice de sensibilité internationale (*international sensitivity index*) de la thromboplastine utilisée dans le laboratoire local (104). L'INR

n'a pas d'unité (puisqu'il s'agit d'un ratio), et est déterminé à un niveau de précision d'une décimale.

Ainsi, pour une gestion appropriée du traitement par warfarine, il est indispensable de surveiller les valeurs d'INR, afin de s'assurer qu'elles se situent dans les limites de la fenêtre thérapeutique. Les valeurs d'INR sous thérapeutique (INR en-deçà de la fenêtre thérapeutique visée) ou suprathérapeutique (INR au-delà de la fenêtre thérapeutique visée) sont associées à des risques accrus, respectivement de thromboembolie ou de saignements (105, 106). L'INR normal des personnes non anticoagulées se situe entre 0,9 et 1,1 (107). Pour les patients traités à la warfarine, le médecin détermine l'intervalle cible selon les indications cliniques. En général, la fenêtre thérapeutique recommandée se situe entre 2,0 et 3,0 pour la plupart des patients souffrant de fibrillation auriculaire (108), de thrombose veineuse profonde (94) ou d'embolie pulmonaire (109), ainsi que chez les porteurs de valves aortiques mécaniques (110). Cependant, elle est située de 2,5 à 3,5 pour les patients traités à la warfarine et portant une valve mitrale mécanique (110).

En clinique d'anticoagulothérapie, le suivi des patients se fait par le dosage d'INR au laboratoire. Des prélèvements sanguins sont réalisés par l'infirmière lors du suivi médical. Selon le résultat, le médecin adapte si nécessaire la dose de l'anticoagulant.

Plusieurs études ont utilisé l'automesure de l'INR à domicile. L'une a montré que l'autosurveillance s'avère aussi efficace que les tests de routine de la pratique clinique, pour maintenir les INR des patients dans la fenêtre thérapeutique sur une longue période (111). De même, visant la réduction du risque d'accident vasculaire cérébral, d'épisode hémorragique majeur ou de décès des patients traités à la warfarine, la qualité des résultats d'autosurveillance n'est pas inférieure à celle d'un suivi régulier en clinique (112). Une revue de littérature a même rapporté que l'autosurveillance des INR permet un meilleur contrôle de l'effet d'anticoagulant et améliore la qualité de vie des patients et de leur famille (113). Il existe actuellement, sur le marché canadien des moniteurs d'autosurveillance, tels que CoaguChek XS PT TEST® (114). En outre, les bandelettes de ces moniteurs, utilisées par des patients sous traitement d'un AVK au Québec, sont dorénavant remboursées par le régime public d'assurance médicaments (5).

2.4.1.2. Mesure du TTR (time in therapeutic range)

Le TTR correspond à la proportion du temps durant lesquelles les valeurs d'INR se trouvent dans la fenêtre thérapeutique cible (115). Plusieurs méthodes de calcul du TTR existent, qui diffèrent d'une étude à l'autre. Selon une méta-analyse de 2012 (116), 50 % des études ont utilisé l'interpolation linéaire entre chaque mesure d'INR, et 30 % d'entre elles ne mentionnent pas la méthode de calcul utilisée. Ainsi, la méthode d'interpolation linéaire proposée par Rosendaal *et al.* en 1993 apparaît comme la plus couramment utilisée dans les essais cliniques récents, bien qu'elle présente des limites importantes (117). Cette méthode suppose que les valeurs quotidiennes de l'INR évoluent de manière linéaire entre deux valeurs d'INR mesurées (118). En considérant cette progression linéaire des INR, cette approche permet d'attribuer une valeur quotidienne d'INR entre les valeurs des INR observées consécutives. Ainsi, cela permet d'estimer la proportion de jours où les valeurs consécutives d'INR mesurées ou imputées d'un individu restent dans la fenêtre thérapeutique cible, sur une durée déterminée (119). Cette hypothèse constitue une des limites de cette méthode. Les valeurs extrêmes d'INR peuvent également biaiser les résultats globaux. Finalement, le calcul est complexe et nécessite une application informatique (117).

Le TTR est peu utilisé en clinique, alors que, dans la littérature scientifique, plusieurs études se sont basées sur son calcul pour estimer la stabilité du traitement par la warfarine. En fait, il est considéré comme une mesure indispensable à l'évaluation de la stabilité de l'anticoagulothérapie (120).

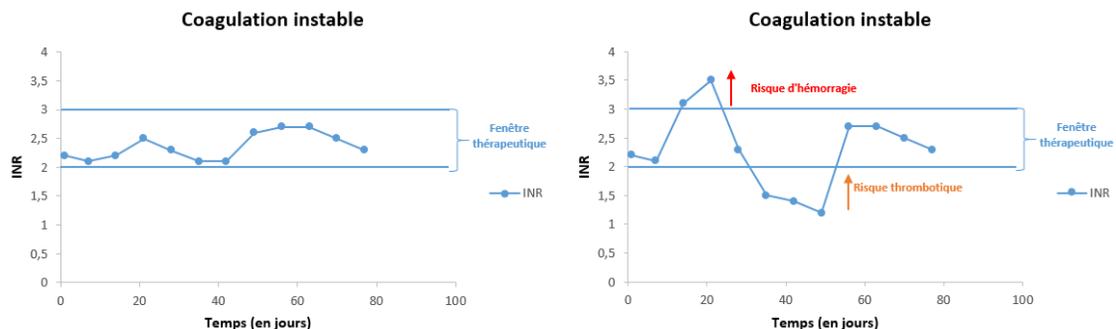


Figure 4. - Exemple de stabilité et d'instabilité d'anticoagulothérapie à la warfarine en fonction du temps. La cible de la fenêtre thérapeutique d'INR dans cet exemple est de 2,0 à 3,0.

2.5. Stabilité du traitement anticoagulant par AVK

La stabilité de l'anticoagulothérapie est établie lorsque les valeurs des INR se situent dans la fenêtre thérapeutique au fil du temps. Les lignes directrices européennes de l'ESC (91) recommandent une surveillance étroite du TTR, afin de prévenir les AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire et traités avec un AVK. Pour estimer la stabilité par le calcul du TTR, il n'existe pas de consensus sur la valeur cible du TTR ni sur la période durant laquelle son calcul est le plus représentatif. Des experts ont suggéré une valeur cible minimale de 60 % (121) ou 65 % (18, 122), mais cet objectif est rarement atteint (123, 124). D'autres suggèrent des valeurs seuil de TTR variant entre 60 % et 75 % (96, 116, 120, 121, 125). En fait, de faibles risques de complications liées au traitement sont associés à des pourcentages de TTR élevés (126). Chez des patients à risque élevé d'accident vasculaire cérébral thromboembolique, le TTR seuil recommandé est de 70 % (127, 128). Toutefois, aucune corrélation n'a été établie entre un pourcentage de TTR supérieur ou égal à cette valeur et l'amélioration ou la diminution du risque de complications associées à ce traitement (129). Selon l'étude de Dallalzadeh *et al.* (130), on peut prédire une stabilité dans le temps chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire et atteignant un TTR élevé supérieur ou égal à 70 %. Une période de suivi de six mois s'avère suffisante pour s'assurer d'une stabilité à long terme.

2.5.1. Facteurs susceptibles d'affecter la réponse et la stabilité du traitement anticoagulant par AVK

L'instabilité des INR constitue un défi clinique important. Une anticoagulation inappropriée peut mener à une diminution de l'efficacité du traitement, interprétée cliniquement par des valeurs d'INR variables. Les variations importantes de réponse des patients au dosage sont liées à l'intervalle étroit de la fenêtre thérapeutique, au degré d'adhésion des patients aux traitements, à divers facteurs en lien avec l'alimentation, aux interactions avec certains médicaments, aux maladies, à la génétique, ainsi qu'à d'autres facteurs susceptibles d'influer sur la pharmacocinétique du médicament (122, 131, 132). Nous décrivons, ci-dessous, quelques facteurs de risque pouvant influencer la réponse du patient à la warfarine et, ainsi, la stabilité de l'anticoagulothérapie.

2.5.2. Facteurs sociodémographiques

Le jeune âge a été associé à une valeur de TTR plus faible comparativement à l'âge avancé et ainsi à une moindre stabilité de l'anticoagulothérapie (18, 133, 134). Les plus jeunes semblent présenter une adhésion au traitement inférieure aux âgés (18).

Certaines études ont conclu que le traitement s'avère moins stable chez les femmes en comparaison aux hommes (125, 134, 135). Par exemple, une étude montre que le TTR est 6 points de pourcentage plus faible chez les femmes que chez les hommes (134). De plus, une différence de stabilité liée à l'ethnie a été notée dans certaines études. En effet, une meilleure stabilité a été observée chez les Caucasiens par rapport aux non-Caucasiens (le TTR des minorités est de 10,8 points de pourcentage plus faible) (18, 135). Une étude a associé cette différence aux facteurs génétiques (18), alors que Sullivan *et al.* (136) l'ont expliquée par la difficulté que rencontrent les minorités à accéder aux soins aux États Unis.

2.5.3. Facteurs de l'étape et du type du traitement

Au cours de la période initiale du traitement, les risques d'hémorragies (99) et de complications cliniques sont supérieurs (137). De plus, la valeur du pourcentage de TTR s'améliore avec l'expérience. Elle est de 5,3 points de pourcentage inférieure à la phase du traitement initial, comparativement aux phases suivantes (134).

Une meilleure stabilité a été associée à la fréquence de surveillance des INR et au contexte de suivis. En effet, une stabilité accrue a davantage été observée chez les patients suivis par des cliniques spécialisées d'anticoagulothérapie que chez ceux qui sont suivis en soins communautaires (138). Les valeurs de leurs TTR apparaissent de 7,1 à 7,2 points de pourcentage plus élevées (134). Une étude a conclu que les patients traités en Europe et en Angleterre présentent un TTR de 9,7 points de pourcentage plus élevé que celui des patients traités ailleurs (134). L'autosurveillance mène aussi à un TTR de 7 points de pourcentage plus élevé que celui des patients qui ne la pratiquent pas (134).

En clinique, la non-adhésion au traitement ou l'incidence d'une maladie aiguë, par exemple les maladies gastro-intestinales, ont été associées à l'instabilité de l'anticoagulation (137, 139).

2.5.4. Facteurs génétiques

La composante génétique joue un rôle important dans la stabilité de l'INR (92, 122). Des études ont montré des effets reliés au génotype de CYP2C9 et le VKORC1 sur la stabilité de l'anticoagulothérapie à la warfarine (17, 140).

Au cours des dix dernières années, les recherches sont passées d'une stratégie de dosage de la warfarine conventionnelle à une compréhension des facteurs génétiques. En effet, plusieurs gènes pourraient être liés à l'activité et au métabolisme de ce médicament (141). Des données récentes suggèrent que des algorithmes de dosage, associant des informations génotypiques et des facteurs cliniques, expliquent environ la moitié de la variation des exigences de dose de la warfarine (142, 143). En effet, au moins 30 gènes contribuent aux effets anticoagulants des antivitamines K, un tiers de la dose variable de la warfarine étant liée à des mutations de gènes conduisant à la synthèse du CYP2C9 et de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1) (134). Les patients présentant des polymorphismes CYP2C9*2 et CYP2C9*3 possèdent une activité enzymatique réduite et métabolisent la warfarine plus lentement. Ils présentent un risque multiplié par 1,4 d'avoir un INR supra-thérapeutique et nécessitent souvent davantage de temps pour atteindre un dosage stable (144). Les polymorphismes de VKORC1 peuvent augmenter l'effet de la warfarine (haplotype du groupe A) ou le réduire (haplotype du groupe B), ce qui modifie en conséquence le risque de thromboembolie et de saignements (122). Une posologie guidée par le génotype peut être envisagée chez les patients commençant un traitement par warfarine, en particulier chez ceux qui présentent des antécédents d'hémorragie. Cependant, la rentabilité de cette approche est discutable, et on manque d'études pour déterminer le rapport coût-efficacité des tests de routine des génotypes liés à la warfarine (141). Sur la base de ces données, la FDA a modifié la notice explicative recommandant aux cliniciens d'envisager des tests génétiques avant de commencer un traitement à la warfarine (134).

2.5.5. Facteurs de comorbidités physiques ou mentales

De nombreuses maladies ont été associées à un contrôle non optimal du traitement et à un TTR plus faible, notamment l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, le diabète,

l'insuffisance rénale chronique, les maladies hépatiques et les troubles de santé mentale (134, 145). De même, le cancer augmente le risque thrombotique et hémorragique (146).

2.5.6. Facteurs d'interaction médicamenteuse

La polymédication (prise de ≥ 16 médicaments) est liée à une réduction du pourcentage du TTR, comparativement à une consommation moins élevée de médicaments (≤ 7 médicaments) (147). En effet, de nombreux médicaments interagissent avec la warfarine, tels que les antibiotiques (azithromycine, érythromycine, tétracycline), les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (acide acétylsalicylique, célécoxib), l'acétaminophène, les antidépresseurs (fluoxétine, paroxétine, sertraline), les antiulcéreux-antisécrétoires gastriques (cimétidine, oméprazole, ranitidine), les agents hypolipidémisants (fibrates et statines, par exemple lovastatine et simvastatine) et les agents antifongiques (itraconazole) (148). Chaque médicament peut influencer différemment la stabilité du traitement selon son mécanisme. Par exemple, l'usage de vérapamil et des bêta-bloquants est associé à un meilleur TTR, alors que le traitement à l'amiodarone est lié à un TTR plus faible et un risque accru de saignements (149, 150). L'effet de l'amiodarone a été expliqué par le fait que ce médicament inhibe le CYP2C9, principale enzyme du métabolisme de la warfarine (151). En revanche, l'effet d'autres médicaments, comme l'acide acétylsalicylique ou le clopidogrel, est lié à leur interaction avec le fonctionnement des plaquettes (152).

2.5.7. Impact de certains facteurs alimentaires sur la stabilité de l'anticoagulothérapie par AVK

Compte tenu du mécanisme d'action de la warfarine, la vitamine K représente le facteur alimentaire le plus important et le plus connu parmi ceux qui ont un impact sur sa stabilité. Il en sera discuté dans la prochaine section. Toutefois, des interactions entre la warfarine et certains aliments spécifiques ont été rapportées (20). D'ailleurs, Santé Canada recommande aux patients traités à la warfarine d'éviter certains aliments susceptibles de changer la concentration du médicament dans le sang, tels que l'avocat, le jus de canneberge, le lin, l'ail, le gingembre, la mangue, l'oignon, la papaye, le varech et les produits contenant du soja (148).

Les bromélines, le danshen, le dong quai, l'ail, le ginkgo biloba, le ginseng et les produits à base de canneberges intensifient le plus souvent les effets de la warfarine (153).

Le mécanisme de l'interaction entre la warfarine et le jus de canneberge n'est pas encore clarifié. Cependant, il a été expliqué par la présence de flavonoïdes dans le jus de canneberge qui peuvent inhiber l'enzyme CYP2C9, responsable du métabolisme de la warfarine, ainsi que par la présence de la vitamine C (154). Néanmoins, la conclusion d'une revue systématique de 2010 est que, si le volume consommé est inférieur ou égal à 600 ml/jour, l'interaction entre le jus de canneberge et la warfarine est très peu probable (155).

Bien qu'une étude contrôlée ait démontré l'absence d'interaction entre la warfarine et le jus de pamplemousse (156), une autre a rapporté que la consommation de jus de pamplemousse renforce l'effet anticoagulant de la warfarine en inhibant principalement les enzymes CYP3A4 et CYP2C9 impliquées dans son métabolisme (157).

Il n'existe aucune étude d'intervention qui souligne la présence d'une interaction entre la pomme grenade et la warfarine. Toutefois, certaines études fondamentales ont révélé que ce fruit entraîne un effet inhibiteur important sur l'enzyme CYP2C9 (158), et éventuellement sur CYP3A4 (159). De plus, chez un patient dont l'apport habituel de vitamine K est faible, la présence de cette vitamine dans le jus de pomme grenade (27 µg/250 ml) peut réduire significativement l'INR (71).

D'autres études (160, 161) ont conclu que la vitamine E interfère avec le métabolisme de la vitamine K. Cette interaction peut être expliquée par le fait que les vitamines K et E sont toutes les deux métabolisées par l'enzyme CYP4F2 (162). Cependant, dans une étude contrôlée randomisée à double insu, la consommation de doses relativement élevées de vitamine E (800 ou 1200 UI/jour) n'a eu aucun effet sur l'anticoagulation à la warfarine (163).

Il n'existe pas encore de certitude quant à l'effet de la consommation d'alcool sur la stabilité du traitement à la warfarine. Une revue de la littérature, réalisée en 1994 par Wells *et al.* (164), a conclu que l'alcool ne potentialise l'anticoagulation de la warfarine que si le patient souffre d'une maladie hépatique concomitante. Cependant, la consommation régulière d'alcool peut diminuer l'effet anticoagulant en activant le cytochrome P450, augmentant ainsi le métabolisme de la

warfarine (165). En outre, une étude hollandaise a révélé que la consommation régulière d'alcool ou une consommation excessive (≥ 6 verres par jour) n'a pas d'effet sur l'anticoagulation, alors qu'une diminution brusque chez ces consommateurs augmente le risque de présenter un INR supérieur ou égal à 6, augmentant ainsi le risque de saignements (166).

Il a été rapporté qu'une faible consommation de bière est apparue comme la cause d'un INR élevé. Les auteurs recommandent ainsi une surveillance étroite lorsque l'alcool est pris en association avec la warfarine et d'autres médicaments concomitants (167). L'excès d'alcool est associé à un TTR moindre (147) et à un accroissement du risque d'hémorragie chez des patients traités à la warfarine (168).

Des études d'intervention ont montré que le degré d'anticoagulation et la concentration plasmatique de la warfarine ne sont pas significativement affectés par une consommation modérée de vin (169, 170).

En l'absence de données cohérentes, il est conseillé à ces patients d'éviter ou de limiter leur consommation d'alcool, avec une surveillance étroite de l'INR (20, 99).

2.5.8. Impact de l'apport en vitamine K sur la stabilité de l'anticoagulothérapie par AVK

Dès 1965, l'interaction entre la vitamine K alimentaire et la warfarine a été relevée (171). Au cours des dernières années, il est devenu évident que le régime alimentaire, et en particulier la consommation de vitamine K, joue un rôle important dans la stabilité de l'anticoagulothérapie à long terme (20).

2.5.8.1. Recommandations nutritionnelles actuelles en regard de l'apport en vitamine K pour les patients traités à la warfarine

Durant de nombreuses années, afin d'éviter l'influence de l'interaction entre la vitamine K et la warfarine sur la stabilité de l'anticoagulothérapie, on a recommandé aux patients traités de réduire l'apport alimentaire en vitamine K (172). En 2003, l'Association américaine de cardiologie et la Fondation du collège américain de cardiologie ont rapporté qu'une augmentation de la consommation de vitamine K alimentaire réduit la réponse anticoagulante au médicament chez les patients consommant des légumes verts. Toutefois, cette indication se base davantage sur

une étude de supplémentation en vitamine K que sur l'apport de vitamine K via les aliments (104). Différentes organisations, telles que l'Association américaine de cardiologie (173) et Santé Canada (148), recommandent actuellement le maintien d'un apport quotidien stable de vitamine K, dans le cadre d'une alimentation saine et équilibrée pour les patients traités à la warfarine. Pourtant, dans une étude de Leblanc *et al.*, publiée en 2016 (174), la plupart des participants (68 %) ont déclaré avoir été invités à limiter ou à éviter les aliments riches en vitamine K; 10 % ont affirmé avoir reçu le conseil de viser une consommation stable en vitamine K et 22 % ne se souviennent pas avoir reçu de recommandations à ce sujet.

En conclusion, la recommandation alimentaire officielle (148, 173) vise le maintien d'un apport alimentaire constant et quotidien en vitamine K pour les patients traités aux AVK. Elle ne soutient pas la prise de suppléments ni l'augmentation des apports alimentaires en vitamine K. Toutefois, cette recommandation ne s'accompagne pas d'un outil pratique, valide et facile à utiliser par les patients : elle demeure difficile à appliquer au quotidien. En pratique clinique, plusieurs auteurs ont relevé le point de la complexité d'éduquer leurs patients quant à l'application de la recommandation de maintenir un apport alimentaire stable en vitamine K (28, 30, 175, 176).

2.5.8.2. Lien entre l'apport en vitamine K et la stabilité de l'anticoagulothérapie aux AVK

Plusieurs études observationnelles (21-24) ont soulevé la relation probable de l'apport de vitamine K alimentaire sur l'INR ainsi que la relation entre les concentrations plasmatiques de la vitamine K et la réponse anticoagulante à la warfarine chez les individus. Toutefois, deux études (70, 166) n'ont pas observé d'association entre l'apport alimentaire de vitamine K et la stabilité de l'anticoagulation, contrairement à la conclusion de l'étude observationnelle de Lubetsky *et al.* (177). Dans cette étude, les chercheurs, ont suivi, durant huit semaines, 50 patients traités à la warfarine et consommant leur apport habituel de vitamine K. L'objectif de l'étude était de déterminer la relation entre la sensibilité de la warfarine et les apports alimentaires en vitamine K. Afin d'estimer l'apport quotidien de vitamine K, un questionnaire de fréquence alimentaire précisant les quantités alimentaires d'une semaine, a été complété par une diététiste, pour chaque participant, aux semaines 2 et 8. Les chercheurs ont alors constaté une diminution de la

sensibilité à la warfarine chez 32 % (16/50) des patients dont l'apport en vitamine K était ≥ 250 $\mu\text{g}/\text{jour}$.

Khan *et al.* (23) ont mené une étude auprès de 53 patients traités à la warfarine et dont l'anticoagulation a été considérée comme stable, pour clarifier la relation entre l'apport alimentaire en vitamine K, la concentration plasmatique de vitamine K et l'INR. Des journaux alimentaires de quatre semaines ont été remplis par les participants, afin de calculer l'apport alimentaire quotidien moyen en vitamine K. Des tests sanguins ont été prélevés hebdomadairement, permettant ainsi de mesurer l'INR, la concentration plasmatique de vitamine K, les triglycérides et la warfarine. Les auteurs ont montré par une analyse de régression que l'INR diminuait de 0,2 pour chaque accroissement de 100 μg d'apport alimentaire en vitamine K. Toutefois, il n'existait aucune corrélation entre la dose quotidienne de warfarine et l'apport alimentaire de vitamine K. Ainsi, selon les auteurs de cette étude, un apport stable en vitamine K permettrait d'améliorer la stabilité et la sécurité du traitement à la warfarine.

Dans le protocole d'observation de l'étude de Franco *et al.* (21), les chercheurs ont évalué l'association potentielle entre l'apport en vitamine K et l'instabilité de la coagulation, chez 39 patients ambulatoires ayant effectué en tout 230 visites en clinique d'anticoagulothérapie. Les chercheurs ont remarqué que chez le groupe de patients ayant un INR inférieur à 2,0 (sous-thérapeutique), la consommation des aliments riches en vitamine K, en particulier la laitue et les légumes verts, s'était accrue au cours de la semaine précédant le dosage de l'INR ($p \leq 0.05$). En revanche, la consommation des mêmes aliments s'avérait significativement réduite ($p \leq 0.05$), chez les patients ayant un INR supérieur à 4,0 (supra-thérapeutique). Ainsi, l'analyse univariée des données d'observation a démontré une relation inverse progressive et statistiquement significative, entre l'apport en vitamine K et le degré d'anticoagulation.

Dans une étude cas-témoins, Sconce *et al.* (19) ont comparé l'apport alimentaire en vitamine K chez 52 patients répartis en deux catégories selon la stabilité ou l'instabilité de leur anticoagulothérapie. Les chercheurs ont considéré l'anticoagulothérapie instable lorsque l'écart-type des valeurs d'INR d'un patient s'avérait supérieur à 0,5, et s'il avait nécessité au moins trois changements de dose d'AVK au cours des six mois précédents. De ce fait, l'anticoagulothérapie a

été considérée comme stable chez 26 patients et instable chez les 26 autres. Au cours de la période d'étude, l'apport quotidien moyen en vitamine K apparaît significativement plus faible chez les patients instables vs stables ($29 \pm 17 \mu\text{g}$ vs $76 \pm 40 \mu\text{g}$). Les patients instables présentent également une faible corrélation négative non significative entre le changement d'apport en vitamine K entre les semaines 1 et 2, et les modifications de l'INR ($r = -0,25$; $p = 0,22$).

Couris *et al.* (22) ont, quant à eux, évalué dans une étude prospective l'influence de la variabilité de l'apport alimentaire quotidien en vitamine K sur l'INR hebdomadaire chez les patients traités à la warfarine. Cette étude a été menée auprès de 60 patients (37 hommes et 23 femmes) de l'unité ambulatoire d'anticoagulothérapie, pour une durée de cinq semaines. Leur apport moyen hebdomadaire en vitamine K a été calculé à l'aide d'un outil d'auto-évaluation alimentaire validé, dans lequel les participants ont quotidiennement inscrit leurs apports alimentaires. L'usage concomitant de médicaments sur ordonnance et/ou de médicaments en vente libre a également été documenté. Les variations hebdomadaires de l'apport en vitamine K, de la dose de warfarine et de l'INR ont ensuite été déterminées et corrélées. Ainsi, la variabilité de l'INR et les modifications de l'apport en vitamine K apparaissent inversement corrélées ($r = -0,600$, $p < 0,01$) chez les 43 patients ayant terminé l'étude. Après ajustement en fonction de l'âge, du sexe, du poids, de la taille et de l'utilisation concomitante de médicaments connus pour une interaction avec la vitamine K, une analyse de régression multiple ($r = 0,848$) a indiqué qu'une modification d'une unité de l'INR résulte d'un changement hebdomadaire de $714 \mu\text{g}$ de vitamine K alimentaire ($p < 0,01$). De même, un changement hebdomadaire de $14,5 \text{ mg}$ de warfarine a abouti à une modification d'une unité d'INR (cette différence étant statistiquement significative $p < 0,01$). Ainsi, les auteurs ont conclu que la variation des apports alimentaires en vitamine K induit une instabilité d'INR.

Dans l'étude brésilienne de Custodio Das Dôres *et al.* (24), le but était de déterminer l'association entre les habitudes alimentaires et la réponse anticoagulante à la warfarine chez 115 patients atteints de maladies vasculaires, et suivis à la clinique ambulatoire des maladies vasculaires. Les chercheurs ont évalué les apports alimentaires récents et habituels, la phylloquinone plasmatique, les concentrations sériques en triglycérides, le temps de prothrombine et l'INR.

L'apport alimentaire quotidien et la diète habituelle ont été estimés et évalués par un rappel de 24 h et par un questionnaire de fréquence alimentaire respectivement. Les auteurs ont observé une relation négative entre les apports récents de phylloquinone et le temps de prothrombine ($r = -0,22$, $p = 0,017$) et l'INR ($r = -0,23$, $p = 0,011$), alors qu'une relation positive a été observée entre l'apport habituel de la vitamine K et la dose médiane de la warfarine ($r = 0,23$, $p = 0,011$).

Dans une étude prospective cas-témoins, menée notamment auprès de patients traités aux AVK et fréquentant une clinique d'anticoagulation néerlandaise, Rombouts *et al.* (175) ont étudié l'association entre l'apport habituel en vitamine K rapporté et les valeurs de l'INR sous-thérapeutique. L'anticoagulothérapie était définie comme stable quand quatre valeurs d'INR consécutives étaient à l'intérieur de la fenêtre thérapeutique cible. Comparativement aux patients dont l'apport en vitamine K était considéré comme normal (100–300 µg/jour), les patients dont l'apport en vitamine K était élevé (> 300 µg/jour) ont présenté un risque moins important d'INR sous-thérapeutique ([HR]: 0,80, 95 % intervalle de confiance [IC] : 0,56 à 1,16). En outre, les patients ayant un faible apport en vitamine K (<100 µg/jour) ont présenté un risque non statistiquement augmenté (HR: 1,33, IC à 95 % : 0,79 à 2,25).

Kim *et al.* (28) ont évalué la relation entre l'apport moyen en vitamine K et la stabilité de l'anticoagulothérapie. À cet effet, à l'aide d'un journal alimentaire de trois jours, ils ont estimé l'apport quotidien moyen en vitamine K, de 66 patients traités régulièrement à la warfarine pendant au moins un an. Ils les ont répartis en trois groupes égaux, en fonction de leur apport en vitamine K. La stabilité de l'anticoagulothérapie a été comparée, dans ces groupes, en utilisant le coefficient de variation (CV) de l'INR et le CV des doses de la warfarine. Les CV des valeurs des INR et des doses de warfarine étaient corrélés de manière négative et indépendante à l'apport alimentaire en vitamine K (respectivement $r = -0,293$, $p = 0,017$ et $r = -0,350$, $p = 0,004$). Le CV de l'INR s'est avéré significativement différent entre les trois groupes ($p < 0,05$). Le groupe à l'apport élevé en vitamine K (> 195,7 µg/jour) a présenté un CV de l'INR inférieur à celui du groupe à l'apport faible (< 126,5 µg/jour) ($19,2 \pm 8,96$ % versus $25,5 \pm 8,61$ %, $p < 0,05$). Le CV des doses de warfarine était différent entre les groupes (cette différence était statistiquement significativement $p < 0,05$). Cependant, on note que la signification de la différence entre les

groupes à apport élevé et à faible apport en vitamine K est marginale ($p = 0,046$). En conclusion, un apport élevé en vitamine K a eu un effet stabilisant sur l'anticoagulation à la warfarine à long terme.

Dans une étude transversale menée sur 244 patients traités à la warfarine, Rasmussen *et al.* (178) ont évalué, par une analyse factorielle, la relation entre l'apport alimentaire en vitamine K et la dose de warfarine. L'apport alimentaire en vitamine K a été estimé à l'aide d'un questionnaire de fréquence alimentaire non validé pour la vitamine K. Ils ont estimé que seul 8 % de la variation de l'INR pourraient être attribués au poids ou aux habitudes de vie, telles que l'alimentation et l'activité physique.

Dans une étude de cohorte prospective, Li *et al.* (179) ont évalué l'impact de l'apport alimentaire en vitamine K sur la stabilité de l'INR pendant la phase d'initiation du traitement à la warfarine, auprès d'un grand groupe de 368 patients ambulatoires, recrutés dans trois cliniques d'anticoagulation. L'anticoagulothérapie a été considérée comme stable si trois valeurs d'INR consécutives sont incluses dans l'intervalle thérapeutique cible. Chaque patient a complété un journal alimentaire de sept jours afin de déterminer l'apport moyen quotidien en vitamine K. Le groupe a été divisé en quartiles en fonction de la consommation d'aliments riches en vitamine K. L'étude a montré qu'une consommation modérée de cette vitamine dans l'alimentation (deuxième quartile : 43–69 $\mu\text{g}/\text{jour}$) est associée à une réduction du risque d'INR non thérapeutique, tandis qu'une consommation faible ou élevée (respectivement, premier quartile : 15–32 $\mu\text{g}/\text{jour}$ ou quatrième quartile : 237–437 $\mu\text{g}/\text{jour}$) est liée à un risque accru d'instabilité de l'anticoagulothérapie. Les patients ayant une consommation modérée de vitamine K Q2 avaient la probabilité la plus faible de présenter un TTR faible (OR = 0,36 ; 95% IC : 0,24-0,48) alors que cette probabilité était augmentée chez les patients ayant un apport se situant dans le Q1 (OR = 2,80 ; 95 IC : 1,32-5,91) et le Q4 (OR=2,28 ; 95% IC :1,06-4,93).

Dans une analyse secondaire d'un essai randomisé contrôlé mené sur 132 patients externes d'une clinique d'anticoagulation, Zuchinali *et al.* (180) ont cherché à déterminer si un apport alimentaire élevé en vitamine K était lié à une stabilité de l'INR. Les valeurs d'INR ont été colligées de manière prospective aux jours 1, 15, 30, 60 et 90 après la randomisation. La stabilité de

l'anticoagulothérapie a été définie par un CV des valeurs mesurées d'INR inférieur à 10 %. Ils ont aussi estimé, pour chaque participant, un score de l'apport en vitamine K. Ce score a été déduit à la suite de l'évaluation semi-quantitative de l'apport alimentaire en vitamine K par un questionnaire de fréquence alimentaire, rempli dans la semaine précédant le test d'INR. Les aliments ont été classés en trois groupes : teneur élevée en vitamine K (380 à 712 µg/100 g), soit thé vert, feuilles de navet et épinards ; teneur modérée à élevée en vitamine K (120 à 180 µg/100 g), soit brocoli, chou de Bruxelles, chou, laitue fraîche, soja ou huile de canola ; teneur modérée en vitamine K (20-95 µg/100 g), soit foie de bœuf, cresson, asperges, laitue, pois, chou, chou-fleur de roquette, concombre avec pelure. Les chercheurs ont constaté une faible consommation d'aliments riches en vitamine K chez les patients dont l'anticoagulation est considérée comme stable, par rapport aux autres patients dont l'anticoagulation est jugée instable (CV >10%). Leur score de l'apport médian en vitamine K est significativement plus faible (12 (7-14) versus 14 (7-19) respectivement, $p = 0,012$). Ainsi, les auteurs ont évoqué le fait que des quantités quotidiennes relativement faibles de vitamine K alimentaire pourraient aider à atteindre la stabilité de l'INR.

Enfin, Leblanc *et al.* (181) ont examiné le lien potentiel entre l'apport alimentaire habituel de vitamine K et la stabilité à la warfarine. Une diététiste professionnelle a administré à 147 personnes âgées, traitées à la warfarine de longue date, un questionnaire de fréquence alimentaire semi-quantitatif, spécialement validé pour évaluer l'apport habituel en vitamine K au cours de l'année antérieure. Les patients aux apports élevés, en vitamine K présentent des valeurs de TTR significativement plus élevées comparativement à ceux présentant un faible apport de vitamine K (%TTR 82,5 vs 75,4%, $p=0,013$). De même, les chercheurs ont noté, chez ces patients aux apports élevés, un meilleur contrôle de l'INR et ainsi une diminution de la fréquence de surveillance d'INR lors d'un traitement prolongé à la warfarine ($p=0,004$).

En bref, la majorité des études ont conclu qu'il existe une association positive entre l'apport alimentaire de vitamine K et la stabilité de l'anticoagulothérapie chez les patients traités aux AVK. Or, ces études présentent certaines limites. La majorité d'entre elles ont en commun une petite taille d'échantillon. Certaines études comportent aussi la faiblesse que l'estimation des apports

alimentaires de vitamine K n'a pas été réalisée avec des questionnaires de fréquence alimentaire validés (175, 178) et/ou manque de précision (21). En outre, on note une variabilité entre les études, dans la méthode utilisée pour évaluer et définir la stabilité de l'anticoagulothérapie, allant de la sensibilité à la warfarine, à l'INR, ou au CV de l'INR. Ceci rend difficile l'interprétation des résultats et la comparaison entre les études.

2.5.8.3. Impact d'un apport contrôlé en vitamine K

Plusieurs chercheurs ont étudié l'effet de l'apport alimentaire contrôlé en vitamine K sur l'anticoagulothérapie et sa stabilité dans le cadre d'essais cliniques.

Sorano *et al.* (182) ont mené une étude sur 20 patients traités à l'acénocumarol (un AVK) pendant au moins un an, et dont les anticoagulothérapies étaient considérées comme instables. L'objectif de l'étude était d'étudier l'impact d'une diète à teneur contrôlée en vitamine K sur la stabilité de l'anticoagulothérapie. Dix des patients ont suivi un régime alimentaire à teneur contrôlée en vitamine K (20 à 40 µg/jour), alors qu'aucune restriction alimentaire n'a été imposée pour les dix autres patients. Les patients suivant un régime contrôlé en vitamine K ont présenté une augmentation significative du pourcentage des INR dans la fenêtre thérapeutique cible, pendant la période de traitement ($p < 0001$). Aucune amélioration de ce type n'est observée chez les patients du groupe témoin. De plus, le pourcentage des INR, dans la fenêtre thérapeutique, est apparu significativement plus élevé dans le groupe à teneur contrôlée en vitamine K, par rapport au groupe témoin (différence : 27,1 %, IC 95 % : 12,2, 42,0 %; $p = 0,001$). Ainsi, une diète à teneur contrôlée en vitamine K a contribué à améliorer la stabilité de l'anticoagulothérapie.

Les chercheurs de l'étude de Franco *et al.* (21) ont évalué de manière prospective les effets de l'apport alimentaire de vitamine K sur les paramètres d'anticoagulation. Dans un protocole croisé randomisé, douze patients hospitalisés, sous anticoagulothérapie stable, ont subi des interventions diététiques de quatre jours, espacées d'une à deux semaines, permettant une diminution de 80 % ou un enrichissement de 500 % de l'apport en vitamine K par rapport à leur apport initial. La stabilité a été définie lorsque les deux valeurs consécutives d'INR étaient comprises entre 2,0 et 3,0. Ils ont alors évalué l'effet de ces interventions sur les valeurs de trois INR consécutifs. Les auteurs ont observé une augmentation de l'INR de 0,7 point au septième jour

($p = 0,005$), en lien avec la diminution de l'apport en vitamine K, ainsi qu'une réduction de 0,3 point de l'INR au quatrième jour ($p = 0,04$), associée à l'augmentation de l'apport habituel en vitamine K. Ils ont conclu qu'un apport variable en vitamine K est associé à une instabilité de l'INR, suggérant ainsi un apport constant en vitamine K pour maintenir le contrôle.

L'essai randomisé contrôlé de De Assis *et al.* (27) a été mené pour une durée de 90 jours, sur 132 patients ambulatoires présentant des valeurs d'INR récentes, hors de la fenêtre thérapeutique. Les chercheurs ont comparé l'efficacité de deux stratégies visant à optimiser le contrôle de l'anticoagulothérapie à long terme. Cette efficacité a été évaluée par la proportion de patients qui ont atteint une valeur cible d'INR, à la fin de l'étude. Une stratégie représente le traitement conventionnel, qui consiste à faire des ajustements standards de dose d'AVK, alors que l'autre stratégie est alimentaire, guidée par la vitamine K et basée sur de simples variations de la quantité hebdomadaire d'aliments riches en vitamine K. Ainsi, la stratégie alimentaire consistait deux instructions différentes où l'application de l'une ou l'autre dépendait du résultat de mesure de l'INR. La stratégie alimentaire consistait soit à réduire de moitié la consommation des aliments riches en vitamine K en cas de sous-anticoagulation, soit à doubler leur consommation en cas de suranticoagulation. À la fin de l'étude, la stratégie alimentaire guidée par la vitamine K s'est avérée plus efficace que l'approche conventionnelle pour optimiser le contrôle de l'anticoagulothérapie. Les patients assignés à cette stratégie diététique ont atteint plus fréquemment l'INR cible que les patients ayant subi un ajustement posologique de l'AVK (TTR : 74 % contre 58 %, $p = 0,04$).

En conclusion, les études ont généralement montré qu'une variation de l'apport de vitamine K influence en effet l'INR et ainsi la stabilité de l'anticoagulothérapie. Néanmoins, ces études présentent des limites. L'évaluation alimentaire ne permet pas de préciser quantitativement l'apport alimentaire de vitamine K (27). De plus, le suivi de courte durée des études ne permet pas de prédire ou de garantir un effet bénéfique à long terme sur la stabilité de l'anticoagulothérapie aux AVK.

2.5.8.4 Influence de la prise quotidienne de suppléments de vitamine K sur la stabilité de l'anticoagulothérapie aux AVK

Plusieurs études d'intervention ont examiné l'effet de l'administration des suppléments de vitamine K sur la stabilité de l'anticoagulothérapie (29, 30, 183, 186, 187, 188). Selon une revue systématique (184), plusieurs études, menées auprès de patients traités aux AVK et dont l'anticoagulothérapie est instable, ont montré que l'utilisation quotidienne d'un supplément de vitamine K à faible dose peut avoir un effet positif sur la stabilité de l'anticoagulation. Elle peut accroître de façon cliniquement significative le TTR. Inversement, cet impact semble faible, et sans pertinence clinique, lorsque la vitamine K est administrée à une population non sélectionnée recevant un AVK.

L'étude rétrospective menée par Reese *et al.* (185) a été réalisée avec huit patients traités à la warfarine, dont les INR étaient variables. Cette fluctuation n'était associée à aucun changement du régime alimentaire, de la posologie de la warfarine, du niveau d'activité physique ou de la maladie, ni à des modifications du traitement médicamenteux. Ces patients ont débuté quotidiennement la consommation de faibles doses de vitamine K (comprimés de 100 µg). Cette supplémentation a entraîné une réduction statistiquement significative de l'écart-type (ET) moyen des valeurs de l'INR ($p = 0,0399$), et une augmentation du pourcentage des INR dans la fenêtre thérapeutique (de 18 à 42 %), permettant ainsi une amélioration de la stabilité de l'anticoagulothérapie.

Dans un essai contrôlé randomisé, Sconce *et al.* (30) ont comparé l'impact de la consommation de suppléments de vitamine K (150 µg par jour) par rapport à un placebo, sur la stabilité d'anticoagulothérapie, chez 70 patients présentant des INR instables. Trente-cinq patients ont été randomisés dans chaque groupe. L'instabilité a été définie par la présence d'un écart-type des valeurs de l'INR de plus de 0,5, et d'au moins trois changements de dose de warfarine au cours des six mois, précédant l'étude. L'ET des valeurs de l'INR, au cours de la période d'étude de six mois, par rapport à la même mesure des six mois précédents, représente le critère d'évaluation principal. La stabilité s'améliore significativement, dans les deux cohortes, au cours de la période d'étude de six mois, par rapport aux mois précédents. Cependant, une diminution

significativement plus importante de l'écart-type de l'INR a été observée dans le groupe recevant la supplémentation en vitamine K par rapport au placebo ($-0,24 \pm 0,14$ contre $-0,11 \pm 0,18$; $P < 0,001$) de même qu'une augmentation plus importante du pourcentage de TTR ($+28 \% \pm 20 \%$ vs $+15 \% \pm 20 \%$; $p < 0,01$).

Rombouts *et al.* (29), quant à eux, ont mené un essai contrôlé randomisé à double insu. Ils ont comparé l'impact d'un supplément de vitamine K (100 µg par jour) par rapport au placebo chez 200 patients, traités depuis au moins un an par la phénprocoumone (un AVK à la demi-vie d'élimination plus longue que celle de la warfarine). L'instabilité n'a pas été un critère d'inclusion, la plupart des patients étant relativement stables avant l'étude. Ils ont été randomisés pour recevoir de la phénprocoumone à dose ajustée, soit avec 100 µg/jour de vitamine K, soit avec un placebo. La variable dépendante était le TTR. Après un traitement de 24 semaines, les deux groupes ne présentaient pas une durée dans la fenêtre thérapeutique significativement différente (85,5 % dans le groupe placebo et 89,5 % dans le groupe vitamine K ; différence ajustée : 3,6 % ; IC 95 % ; - 0,8 à 8 %), alors que beaucoup plus de patients du groupe vitamine K se trouvaient dans la fenêtre thérapeutique durant la totalité de l'expérience (43 % du groupe vitamine K, contre 24 % dans le groupe placebo ; risque relatif de stabilité maximale : 1,8 ; IC 95 % : 1,1-2,7). L'efficacité du supplément sur la stabilité de l'anticoagulothérapie a été plus marquée chez les participants qui n'avaient pas ou peu de comédication (moins de six médicaments).

L'étude de Ford *et al.* (183) est une étude prospective quasi expérimentale, ouverte, croisée et menée sur dix patients traités à la warfarine, et ayant une histoire d'anticoagulothérapie instable. Les chercheurs ont comparé la stabilité des INR précédemment et postérieurement à la supplémentation d'une dose quotidienne élevée de 500 µg de vitamine K, sur une période de neuf semaines. Les INR ont été suivis pendant huit semaines supplémentaires. Au cours de chaque phase de l'étude, ces INR ont été mesurés les jours 1, 3 et 5, puis hebdomadairement. Dans cette étude, cinq des neuf patients ont présenté une diminution de la variabilité des INR, mais cette réduction n'apparaît pas de manière significative dans l'ensemble de l'échantillon.

Gebuis *et al.* (186) ont mené une étude randomisée chez 400 patients sous traitement d'un AVK (phénprocoumone ou acénocoumarol), provenant de deux cliniques d'anticoagulothérapie.

L'instabilité n'a pas été un critère d'inclusion. L'objectif de l'étude était de déterminer l'effet de la dose du supplément en comparant avec le placebo sur la stabilité. Après la randomisation, chaque groupe a reçu soit un placebo, soit 100, 150 ou 200 µg de phylloquinone par jour, en association avec son traitement par AVK. Cette intervention s'est poursuivie pendant six à douze mois. La stabilité de l'anticoagulation, exprimée en pourcentage du TTR, est comparée entre les groupes. Les quatre groupes présentent un contrôle optimal de l'anticoagulation (TTR de respectivement 84,3, 86,5, 88,2 et 84,6 % chez des patients prenant respectivement 0, 100, 150 et 200 µg de la phylloquinone). Après ajustement des facteurs de confusion (âge, sexe, AVK utilisé, clinique d'anticoagulation et interactions médicamenteuses), la différence de pourcentage du temps avec l'INR dans l'intervalle thérapeutique entre le groupe placebo et le groupe de la phylloquinone ne s'avère pas statistiquement significative ou cliniquement pertinente : 2,1 % (IC à 95 % : - 3,2 %, - 7,4 %), 2,7 % (IC à 95 % : - 2,3 %, - 7,6 %) et 0,9 % (IC à 95 % : - 4,5 %, - 6,3 %) pour les groupes prenant 100, 150 µg et 200 µg de phylloquinone. Toutefois, les patients des groupes de 100 µg et 150 µg avaient deux fois plus de chances d'atteindre un TTR d'au moins 85 % (OR ajusté : 2,1 ; IC 95 % : 1,1 - 4,1 et 2,2 ; IC 95 % : 1,2 - 4,2 respectivement). Aussi, les chercheurs n'ont pas observé de différence entre les groupes, dans les complications thromboemboliques ou hémorragiques.

Majeed *et al.* (187) ont mené une étude monocentrique randomisée, à double insu, contrôlée par un placebo chez 54 patients traités à la warfarine depuis au moins sept mois, dont l'anticoagulation était réputée instable. L'instabilité a été définie par au moins trois changements de dose de warfarine ou au moins trois valeurs d'INR hors de la fenêtre thérapeutique cible au cours des six mois précédents. Un groupe a reçu une supplémentation quotidienne de 200 µg/jour de vitamine K, alors que le groupe témoin a reçu un placebo. Pour évaluer l'efficacité de la supplémentation, les chercheurs ont comparé entre les deux groupes les valeurs de TTR, ainsi que l'écart-type des valeurs de l'INR des patients, la proportion des INR hors de la fenêtre thérapeutique cible et le nombre de modifications de doses administrées à la warfarine. Une réduction plus importante des valeurs de changement des écarts-types des INR entre les périodes pré- et post-intervention a été observée dans le groupe de supplémentation comparativement au placebo (intervention - $0,259 \pm 0,307$ vs - $0,046 \pm 0,345$ placebo, $p=0,026$), alors qu'aucune

différence n'a été observée de manière significative pour les autres paramètres entre les deux groupes. L'étude a toutefois été interrompue prématurément, par manque de financement.

Finalement, nous mentionnerons l'essai randomisé contrôlé, multicentrique, à double insu, mené par Boonyawat *et al.* (188), auprès de 253 volontaires traités à la warfarine depuis au moins trois mois, dont la fenêtre thérapeutique cible de leur INR est entre 2,0 et 3,0 et dont l'anticoagulation était considérée instable (TTR au recrutement inférieur à 50 %). Après randomisation, le patient a reçu soit un supplément de vitamine (150 µg/jour) dans le groupe d'intervention, soit un placebo, pour une durée totale de sept mois (un mois pour ajuster au besoin le dosage de la warfarine, à la suite de l'administration de la vitamine K, et six mois de suivi). Les chercheurs ont comparé l'impact de l'administration d'une faible dose de vitamine K, par rapport au placebo, sur le contrôle de stabilité de l'anticoagulothérapie. Le nombre d'INR extrême (< 1,5 ou > 4,5) dans les 10 valeurs d'INR pré-recrutement et au cours des six mois de surveillance de l'étude a été, dans le groupe d'intervention, de 109/1157 (9,4 %) et 59/1086 (5,4 %) vs, dans le groupe placebo, 117/1158 (10,1 %) et 80/1029 (7,8 %) respectivement. Les auteurs ont conclu que dans les deux groupes, le TTR moyen a été augmenté à la fin de l'étude, cette différence étant statistiquement significative. Toutefois, en comparant les deux groupes, la différence du TTR final n'était pas statistiquement significative (le TTR moyen final du groupe d'intervention étant 65,1 % vs 65,9% chez le groupe placebo, $p=0,8$). Ils ont toutefois observé une diminution statistiquement significative de l'excursion de l'INR dans le groupe d'intervention mais pas dans le groupe placebo (la différence absolue étant de 4 %, IC à 95 %, 2 à 6 %, $p<0,001$ dans le groupe d'intervention vs $p=0,06$ pour le groupe placebo). Au cours des six mois de suivi, les chercheurs ont noté que le nombre d'excursions d'INR a été significativement plus faible dans le groupe intervention par rapport au groupe placebo (la différence absolue = 2,4 % et IC à 95 %, 0,2 à 4 %, $p=0,03$).

En conclusion, ces études d'intervention montrent qu'une supplémentation en vitamine K à faible dose peut s'avérer utile pour améliorer la stabilité du traitement chez les patients traités aux AVK surtout chez les instables. Donc, la supplémentation orale quotidienne en vitamine K pourrait représenter une option avantageuse chez les patients avec un historique d'instabilité de l'anticoagulothérapie. Toutefois, ces études présentent des limites, principalement leurs petites

tailles d'échantillons ce qui limite leur capacité à détecter des différences en regard du contrôle de l'anticoagulothérapie. De plus, aucune étude ne compare l'efficacité de la supplémentation en vitamine K chez des patients recevant différents AVK. En effet, le type d'AVK utilisé est important en raison de leurs demi-vies différentes. Bien que l'AVK le plus utilisé dans les études soit la warfarine, on trouve dans certaines études d'autres types d'AVK tels que la phénprocoumone ou l'acénocumarol. L'impact des suppléments pourrait différer selon le type d'AVK. Ainsi, ceci rend l'interprétation et la généralisation des résultats difficiles. Par ailleurs, des variations importantes dans la dose des suppléments sont notables. Aussi, la méthode de mesure pour estimer la stabilité de l'anticoagulation s'avère très variable d'une étude à l'autre. Dans certaines études, l'instabilité de l'anticoagulothérapie n'était même pas un critère d'inclusion. Ceci pourrait fausser l'effet de la supplémentation en vitamine K sur la stabilité de l'anticoagulothérapie, par la participation de patients dont l'anticoagulothérapie était déjà stable. On remarque encore dans ces études d'intervention, l'absence d'évaluation des apports alimentaires en vitamine K avant et après la période d'intervention.

Finalement, aucune étude prospective n'a comparé l'effet d'une intervention nutritionnelle visant à augmenter l'apport quotidien de vitamine K par rapport à un régime alimentaire standard sur la stabilité de l'anticoagulothérapie. Étant une vitamine liposoluble, la vitamine K est mieux absorbée en présence de lipides, condition qui est remplie lorsqu'elle est consommée dans le cadre d'un repas. De plus, les aliments riches en vitamine K sont majoritairement des aliments sains dont les légumes verts et les huiles végétales riches en acides gras polyinsaturés. Par conséquent, l'augmentation de l'apport en vitamine K par le biais d'aliments améliorera la qualité générale du régime alimentaire. Ces observations suggèrent que c'est une avenue potentielle que les patients prenant des AVK devraient être invités à maintenir un apport alimentaire élevé de vitamine K.

Chapitre II - Hypothèse, objectifs et méthodologie générale

La revue de la littérature a montré le rôle modulateur de la vitamine K dans la stabilité de l'anticoagulothérapie. Elle a également mis en évidence l'importance de la stabilité de cette thérapie sur l'efficacité et la sécurité du traitement à la warfarine. Les patients aux INR stables présentent moins de complications liées au traitement anticoagulant que les patients aux valeurs instables (189). Les apports alimentaires variables de vitamine K ont été clairement associés à l'instabilité des INR. De plus, des études ont montré que les patients qui ont des apports habituellement élevés en vitamine K ont tendance à présenter une meilleure stabilité du traitement à la warfarine. Malgré l'introduction des anticoagulants oraux directs sur le marché ces dernières années, la warfarine est encore largement utilisée en clinique. Ainsi, il est nécessaire d'améliorer l'efficacité et la sécurité de ce traitement. Dans cet objectif, nous avons mené un essai contrôlé randomisé, afin d'évaluer l'impact d'un régime enrichi en vitamine K sur la stabilité de l'anticoagulothérapie.

1. Hypothèse

L'anticoagulothérapie à la warfarine sera plus stable chez les patients ayant augmenté leurs apports quotidiens de vitamine K au cours de la période expérimentale (groupe VK) comparativement à celle des patients ayant reçu l'intervention nutritionnelle neutre (groupe contrôle (C)).

2. Objectifs

L'objectif est de déterminer l'impact d'une intervention nutritionnelle visant à augmenter les apports quotidiens de vitamine K sur la stabilité de l'anticoagulation à la warfarine sodique chez des individus présentant un historique d'instabilité de leur anticoagulothérapie.

3. Méthodologie générale

La présente étude consiste en un essai contrôlé randomisé d'une durée de 24 semaines. Elle a été menée de septembre 2014 à août 2018 chez un groupe de patients ayant un historique

d'anticoagulothérapie instable. Un total de 61 patients a été recruté en cinq vagues (n=11-14 par vague), aux cliniques d'anticoagulation de l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) et à l'Hôpital Général Juif (HGJ). Les patients ont été randomisés en deux groupes : groupe VK ou groupe C. L'objectif de l'intervention VK était d'augmenter l'apport quotidien de vitamine K de 150 µg ou plus. Pour aider les patients à atteindre cet objectif, nous les avons invités à assister à cinq séances de conseils diététiques. Alors que le groupe contrôle (C) était le groupe de régime standard. Leurs cinq séances comprenaient des sujets nutritionnels généraux comme le *Guide alimentaire canadien* (version 2007) (190).

Nous avons fixé le baseline à quatre semaines avant le début de l'intervention diététique. Cette période a servi à former les patients à l'utilisation de l'appareil portatif de lecture de la coagulation, CoaguCheck® (Figure 5). À la lumière de la littérature scientifique, l'essai a été mené sur une période de 24 semaines, afin de permettre la mise en œuvre intégrale de la stratégie alimentaire dans les routines quotidiennes des patients. Une période comparable a été utilisée avec succès dans l'étude de Sconce *et al.* (30). La collecte des données relatives aux variables dépendantes et covariables, a été effectuée au baseline et durant la période expérimentale, au moyen de formulaires standardisés (i.e. feuilles de suivi d'INR), de questionnaires et relevés alimentaires, et à partir des dossiers médicaux.

Les patients éligibles étaient constitués d'adultes de ≥ 18 ans, ayant débuté un traitement à la warfarine depuis au moins six mois, et dont la fenêtre thérapeutique cible correspondait à 2,0-3,0 ou 2,5-3,5. Ils devaient se trouver dans la perspective d'être sous anticoagulothérapie pendant au moins huit mois supplémentaires, et présenter un profil anticoagulant instable, défini par un TTR inférieur à 60 % au cours des six mois précédents. La conduite de l'étude chez des patients instables est justifiée par le fait que ces derniers ont été identifiés comme ceux pour lesquels un apport élevé en vitamine K serait particulièrement bénéfique (186). L'instabilité de l'anticoagulation a été définie dans la littérature selon différents critères, tels que l'écart-type d'INR supérieur à 0,5, ou trois changements de dose de warfarine sur une période de six mois (30). Nous avons choisi de définir l'instabilité à partir d'un pourcentage de TTR inférieur à 60 %, car cette valeur reflète la réalité des patients suivis par les médecins de la communauté (191,

192). Les patients exclus de l'étude sont ceux dont l'instabilité a été considérée comme étant due à un manque d'adhésion au traitement à la warfarine, à une consommation excessive et irrégulière d'alcool (> 14 consommations par semaine) et à une insuffisance rénale, telle que définie par une clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min. Enfin, les personnes peu intéressées par la nutrition et la préparation des repas ont été exclues, car elles auraient probablement eu peu de motivation à suivre les conseils diététiques. Le projet a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche et de développement des nouvelles technologies (CERDNT) de l'ICM. L'identification des sujets potentiels a été menée en collaboration avec les infirmières, les cardiologues et le personnel des cliniques d'anticoagulothérapie des deux hôpitaux participants. Les patients répondant à tous les critères ont été contactés par téléphone, afin de confirmer leur intérêt pour le projet, et en cas de réponse favorable, fixer des rendez-vous pour les entrevues individuelles de baseline, après signature du formulaire de consentement.



Figure 5. - L'appareil CoaguChek®, offert aux patients (tiré de (114))

Chapitre III - Article

Increasing dietary vitamin K stabilizes anticoagulation therapy in warfarin-treated patients with a history of anticoagulation instability: a 24-week randomized controlled trial

Suzanne Chahine, Nancy Presse, Marie-Pierre Dubé, Anil Nigam, Marc Blostein, Simon deDenus, Sylvie Perreault, Jean-Claude Tardif et Guylaine Ferland

Article sera soumis au périodique Thrombosis & Haemostasis

Contribution personnelle

J'ai participé à la collecte des données de la dernière vague, à l'analyse des résultats et à la rédaction du manuscrit.

Increasing dietary vitamin K stabilizes anticoagulation therapy in warfarin-treated patients with a history of instability: a 24-week randomized controlled trial

Suzanne Chahine¹, Nancy Presse²⁻⁴, Marie-Pierre Dubé^{5,6}, Anil Nigam^{6,7}, Mark Blostein⁸, Simon deDenus^{6,9}, Sylvie Perreault⁹, Jean-Claude Tardif^{5,6}, Guylaine Ferland^{1,6}.

¹Departement of Nutrition, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada;

²Research Center on Aging, CIUSSS-de-l'Estrie-CHUS, Sherbrooke, QC, Canada;

³Research Center, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Qc, Canada;

⁴Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada;

⁵Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada;

⁶Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada;

⁷Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (ÉPIC) Center, Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada;

⁸Department of Medicine, McGill University, Quebec, Canada;

⁹Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Word count: 4399 words (text); 528 words (abstract)

Keywords: warfarin therapy, dietary vitamin K intake, anticoagulant therapy, anticoagulation instability.

Abstract

Importance: Achieving anticoagulation stability on warfarin is often a challenge due to the narrow therapeutic range of this anticoagulant drug as well as intra- and inter-individual variability on response treatment. Several studies have shown that high vitamin K intake through diet or supplementation can improve anticoagulation control in patients with unstable anticoagulation.

Objective: To evaluate whether increasing dietary vitamin K intake by ≥ 150 $\mu\text{g}/\text{day}$ would improve the stability of anticoagulation in patients with unstable control under warfarin.

Design, Setting, and Participants: This was a controlled randomized clinical trial. The sample included adult participants who were anticoagulated on warfarin for more than six months, with a target international normalized ratio (INR) range of 2.0–3.0 or 2.5–3.5, and who had achieved less than 60% of time within the therapeutic range (TTR) over the previous six months. Between September 2014 and August 2018, we recruited 61 adults from the anticoagulation clinics of the Montreal Heart Institute and the Jewish General Hospital in Montreal. The patients were followed up to 24 weeks.

Interventions: Patients were randomly allocated to two groups. The vitamin K intervention group (VK group; $n=32$) received dietary counseling through workshops on specific food choices, recipes, and cooking strategies. The aim was to increase their vitamin K intake by ≥ 150 $\mu\text{g}/\text{day}$. Patients in the control group (C group; $n=29$) received the same number of workshops but were offered general dietary recommendations encouraging a balanced diet.

Main Outcomes and Measures: Warfarin therapy was monitored weekly through INR measurement. The main outcome was the assessment of the stability of anticoagulation over the intervention period, calculated as the percentage of time patients remained within their target therapeutic range (%TTR). In addition, the proportion of warfarin users who could be considered stable in each group was determined. Stability of anticoagulation therapy was defined as a percentage of TTR equal or greater than 70% during weeks 4 to 24. Group results were compared

through an intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) method, using the *t*-tests and the χ^2 tests.

Results: Of the 61 initial participants, 49 patients (VK n=27; C n=22) completed the study and their data were included in the main analysis. Over the assessment period, ITT analysis indicated that mean TTR percentages (\pm SD) were 66.7% \pm 17.7% and 61.8% \pm 17.6% for the VK and C groups respectively (p=0.34). Increasing dietary vitamin K intake increased the proportion of patients who displayed %TTR \geq 70% over the assessment period. Specifically, 12 of the 27 patients (44.4%) in the VK group met the anticoagulation stability criteria, compared with six of the 22 patients (27.3%) in the C group (p=0.22). In the PP analysis, 45 patients were included. Mean TTR percentages were 70.0 \pm 16.3% and 61.5 \pm 18.6% for the VK and C groups respectively (p=0.11). Furthermore, 12 of the 23 patients (52.2%) in the VK group met the anticoagulation stability criteria, versus 6 of 22 patients (27.3%) in the C group (p=0.088).

Conclusions and Relevance: Increasing vitamin K intake by \geq 150 μ g/day through diet strategies may improve the anticoagulation stability of warfarin-treated patients with a history of anticoagulation instability. However, a study with a larger sample is needed to demonstrate this possibility in a statically significant extent.

Introduction

Oral anticoagulants (OACs) therapy, either vitamin K antagonist (VKAs) or direct oral anticoagulant (DOACs) are used to treat and prevent thromboembolic diseases and ischemic events including strokes in patients with atrial fibrillation. For a long time, VKAs were the standard of care in anticoagulation, until DOACs emerged as an alternative in 2010. The use of DOACs is increasing. Nonetheless, VKAs such as warfarin continue to be prescribed worldwide as oral anticoagulants to treat and prevent thromboembolic diseases (1-4). In 2017, warfarin prescriptions numbered over 137,000 in Australia (2), and in Canada the value of national sales for warfarin was estimated at 18 MCA\$ (5).

Recent guidelines recommend the prescription of VKAs rather than DOACs for several categories of patients. These are older adults (4, 6), patients with obesity (7), VKA-treated patients with a history of stable anticoagulation therapy (7), and patients who require inhibitors or inducers of P-glycoprotein or cytochrome P450 enzymes (6). Clinically, VKAs are prescribed for conditions such as moderate to severe mitral stenosis (8), mitral valve or mechanical heart valve prosthesis (8-10), chronic renal failure with creatinine clearance <30 ml/min (6, 8) for patients on dialysis (9, 11), and for hepatic diseases (7).

The anticoagulation effect of warfarin is monitored using the international normalized ratio (INR), which is the ratio of the prothrombin time of a given patient to that of a normal control sample. The stability of the anticoagulation effect is at the core of warfarin therapy (12) as instability is associated with an increased risk of bleeding or thromboembolic complications (13). However, the clinical management of this drug remains challenging due to its narrow therapeutic window and the intra- and inter-individual variabilities on response treatment (14). Several factors are known to influence anticoagulation therapy stability; these include comorbidities, drug interactions (15), and genetic factors (16).

In recent years, dietary factors – particularly vitamin K intake – have emerged as important modulators of anticoagulation stability (17, 18). Organizations such as the American Heart Association (19), Health Canada (20), and the U.S. National Institutes of Health (21) currently

recommend that patients on warfarin treatment should aim for constant daily vitamin K intake as part of a healthy and balanced diet. However, recent studies have shown that a steady high vitamin K intake is associated with a lower risk of unstable anticoagulation (22, 23). Moreover, a few intervention studies have shown improved anticoagulation stability with small daily supplemental doses of vitamin K (24, 25, 26). In one European study (24), daily supplementation with 150 µg vitamin K improved the anticoagulation stability in patients with a history of unstable anticoagulation. More recently, a Canadian study (26) showed that supplemental vitamin K reduced the occurrence of extreme INR values.

Whether the positive effects of supplemental vitamin K regarding anticoagulation therapy can be achieved through diet remains to be determined, and this question is addressed in our study. We compared the effect of two dietary interventions on anticoagulation stability in warfarin-treated patients with a history of unstable anticoagulation therapy. One intervention was aimed at increasing vitamin K intake by 150 µg daily (intervention group), and the other intervention provided general information about healthy eating (control group).

Methodology

Study Design and Recruitment

This study was a 24-week randomized controlled trial using a two-group design. The first group was an increased vitamin K intake group (VK) and the second was a standard diet group (C). The period of 24 weeks was chosen to allow full implementation of the diet strategy in patients' daily routines and monitoring of long-term effects of the interventions. The dietary interventions were preceded by a 4-week period (baseline) during which patients were trained in the use of point-of-care (POC) measurement method. This step was a condition to move on to the intervention phase.

The study protocol was reviewed and approved by the Research Ethics and New Technology Development Committee (CERDNT) of the Montreal Heart Institute. All participants gave their written informed consent before study enrollment.

Patients were recruited in the anticoagulation clinics of the Montreal Heart Institute and the Jewish General Hospital (Montreal), between September 2014 and August 2018. There was a one-year interruption, pending approval from the ethics committee to start recruitment in the second clinic. Eligible participants were men and women aged 18–80 years who had been anticoagulated with warfarin for more than six months, with the prospect of being anticoagulated for a minimum of eight additional months. Clinical indications for warfarin treatment were aiming for INR therapeutic range 2.0–3.0 or 2.5–3.5. Given that supplemental vitamin K was found to be especially beneficial for patients with a history of anticoagulation instability (24), this study enrolled unstable patients. Anticoagulation instability was defined as having spent less than 60% of time within the therapeutic range (TTR) over the previous six months, as calculated by the method of Rosendaal et al. (27). This criterion reflects the reality of patients followed by community physicians (28, 29).

Patients were excluded if their anticoagulation instability was deemed to be the result of poor adherence to warfarin therapy or irregular or excessive alcohol consumption (14 drinks or more per week). Additional exclusion criteria were renal insufficiency (defined by a creatinine clearance of <30 mL/min), mobility limitations, and cognitive impairment. Warfarin-treated patients who were likely to be switched to DOACs in the near future were also excluded. Patients who showed little interest in nutrition and meal preparation were excluded because they would be unlikely to follow dietary instructions. This criterion was identified during the first telephone interview with the aim of asking their intention to participate in the study and setting appointment in person. Finally, individuals who, at the end of the baseline period, could not reliably use the POC instrument were not allowed to proceed to the intervention phase of the study.

Randomization and Intervention

Participants were randomized with equal probability to be assigned to one of the two groups (VK or C). Group sessions for the VK and the C groups were held on different days to prevent any exchange of information between participants. The process for each group was as follows.

Vitamin K intervention (VK)

The aim of the VK intervention was to increase participants' vitamin K intake by 150 µg/day. To help them achieve this goal, we invited them to attend five in-person dietary counseling group sessions throughout the intervention phase (in weeks 0, 4, 8, 12, and 18). The first session included general information on the physiological role of vitamin K, and participants were introduced to a variety of foods containing vitamin K (i.e. green vegetables and certain vegetable oils) (30). Participants were provided with simple menus and recipes to help them increase the vitamin K content of their meals. A simple method was communicated and proposed to patients to evaluate their daily vitamin K intakes. It consisted in an exchange system that grouped foods that have roughly the same amounts of vitamin K so that one may be exchanged for another. Food were classified according to their vitamin K content: excellent source, good source, low source of vitamin K. A logbook was provided to each participant and it was used to ensure that the participants reached the objective of daily vitamin K intake. The second session was a practical cooking workshop which aimed at giving participants cooking tips and tools to achieve their vitamin K intake goals. The third, fourth, and fifth sessions focused on food categories that can easily increase the vitamin K content of daily meals. These foods include green vegetables, vegetable oils (canola, soy, or olive), and herbs. All sessions ended with a question period and a food tasting of two recipes that could be used as part of the intervention.

Control intervention (C)

The intervention used for the C group was of similar intensity. It included five in-person group sessions focused on general nutrition subjects, such as the Canadian Food Guide, healthy food choices, food labels, and a historical perspective of eating habits in Quebec. All sessions ended with a food tasting of two healthy recipes and a question period.

Outcomes and Follow-up

The primary outcome that we studied was %TTR over weeks 4 to 24. The secondary outcome was the proportion of patients (%) who reached the anticoagulation stability criterion of $\geq 70\%$ TTR over weeks 4 to 24. The INR values during the first four weeks of the trial were omitted, as over this period, INR values could have varied because of the VK intervention. TTR values were

calculated using the *Rosendaal* method, which is based on linear interpolation of INR values between two consecutive INR measurements over units of days (27).

INR monitoring

At the onset of the intervention period, participants in both the VK and C groups measured their INR on a weekly basis using the POC (*CoaguChek*[®], Roche, Canada). INR values were communicated by the patient to the research nurse, who was in close contact with the medical personnel. When pertinent, adjustment of warfarin dosage followed a standard algorithm (31).

Vitamin K intake and blood concentrations

Vitamin K intake was assessed at weeks 6, 10, 14, and 20 using 24-hour dietary recalls using the multiple pass method. These lists were subsequently analysed using *Food Processor* Software (version 10.13; *ESHA, Salem, OR, US*) based on the 2015 version of the Canadian Nutrient File (32). Serum vitamin K concentrations were assessed at weeks 0, 12, and 24 by HPLC (33) and served as a proxy measure of intervention adherence.

Power analysis

We adopted the approach of Sconce et al. (24), in which a difference in %TTR of 13% between groups at the end of the intervention period was regarded as clinically significant. We calculated that 55 patients per group would be sufficient to detect such a difference, with 80% power at the 5% significance level, using a general linear model analysis.

Statistical analysis methods

Group characteristics were compared using χ^2 tests and *t*-tests. Analyses were first performed on an intention-to-treat (ITT) basis, using the data from all patients who completed the trial. New analyses were then conducted on a per-protocol (PP) basis, which included all patients who completed the trial and participated in at least four of the five group sessions. Comparison of mean VK intake was performed with *t*-test on the logged values. A repeated-measures ANOVA test was used to compare the mean change in measures of serum VK concentrations over time in each group during the study. Mean TTR, calculated from week 4 to week 24, was compared

between the groups using *t*-tests on the logged values. The proportion of patients who fulfilled the anticoagulation stability criteria (TTR \geq 70%) during weeks 4 through 24 was compared using χ^2 tests. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant. The IBM SPSS Statistics 25.0 software was used to perform the analyses.

Results

Patient recruitment

Of the 601 patients who were screened in both clinics, 61 fulfilled the study criteria and signed the consent form (Figure 1). The main reason for non-eligibility was the presence of a TTR of 60% or higher. Patients were randomly assigned to the VK group (n=32) or the C group (n=29). After randomization, seven patients were excluded from the control intervention and five from the VK group (Figure 1). In total, 49 patients (80%) completed the 24-week trial, and their data were included in ITT analyses; 45 patients were included in PP analyses.

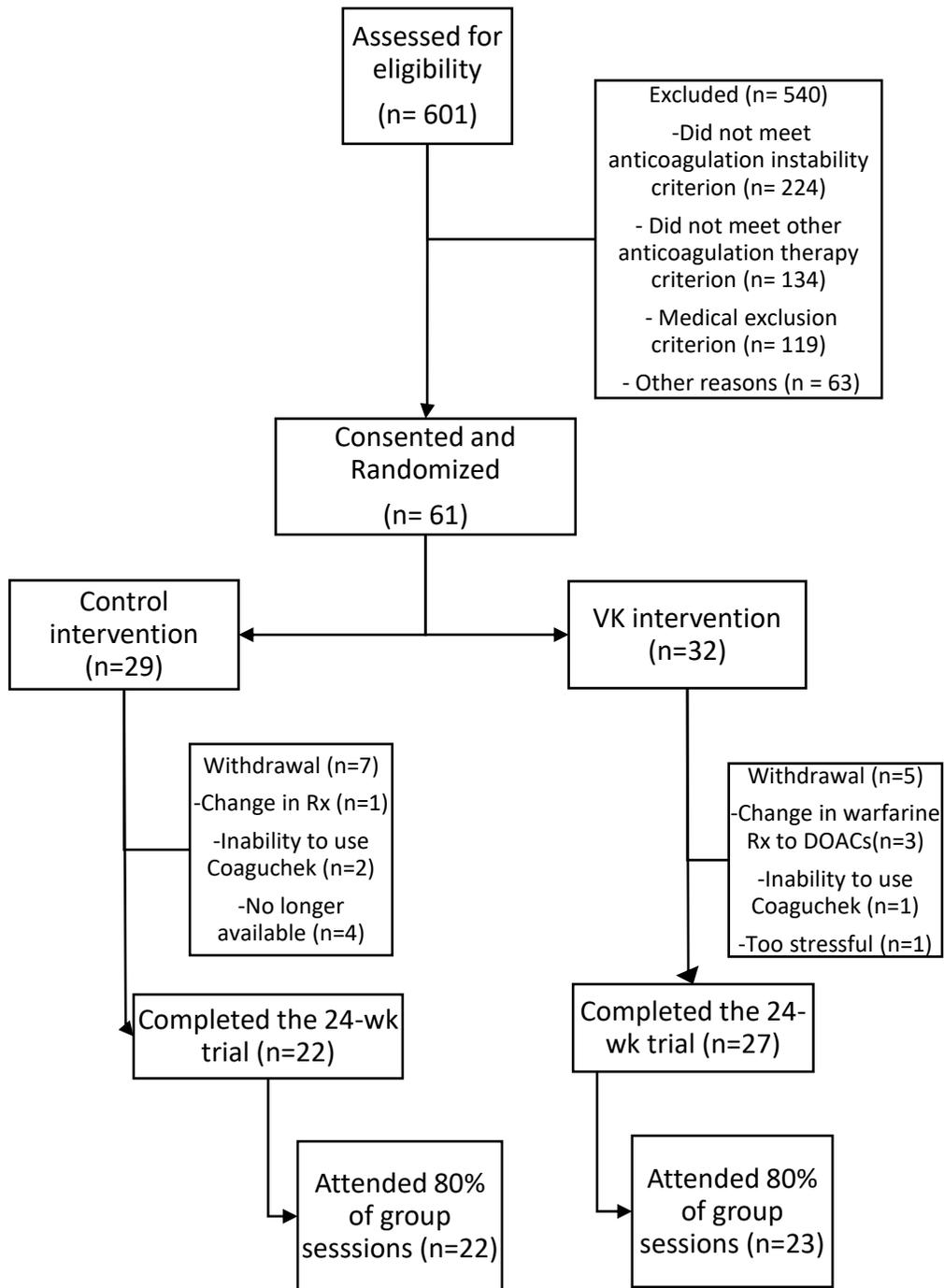


Figure 1. - Flow chart of study design and subject participation throughout the study

Patient characteristics

Characteristics of the 61 participants initially recruited in the study, at baseline are presented in supplemental Table 1. All characteristics at baseline did not differ significantly between the groups, except the % TTR at recruitment (p=0.035).

Patients' characteristics did not differ significantly by comparing baseline characteristics of the patients who did not complete the trial with those who completed it (supplemental Table 2).

Characteristics of the 49 participants (23 women, 26 men) at week 0 (W0) who were included in either the ITT and the 45 patients included in the PP analyses are presented in Table 1. Most characteristics at W0 did not differ significantly between groups; these variables included sex, age, targeted INR, BMI, weekly warfarin dose, plasma phylloquinone level, and TTR prior recruitment. At W0, mean triglyceride and cholesterol levels were significantly higher in patients of the VK group compared to the C group.

Characteristics	Participants included in ITT analysis (n=49)			Participants included in PP analysis (n=45)		
	Control n=22	Vitamin K n=27	P- value	Control n=22	Vitamin K n=23	P- value
Women, n (%)	10 (45)	13 (48)	0.85	10 (45)	12 (52)	0.65
Age at W0 in years, mean ± SD	69.5±12.0	70.3±9.0	0.79	69.5±12.0	70.3±9.6	0.81
BMI, kg/m ² , mean ± SD	29.0±7.8†	27.3±5.1	0.37	29.0±7.8	26.8±4.9	0.26
INR targeted, n (%)			0.99			0.86
2.0-3.0	13 (59)	16 (59)		13 (59)	13 (57)	
2.5-3.5	9 (41)	11 (41)		9 (41)	10 (43)	
TTR prior recruitment in %, mean ± SD	36.0±13.1	42.4±10.9	0.07	36.0±13.1	42.7±11.5	0.08
INR at W0 in target, n (%)	10 (45)	17 (63)	0.22	10 (45)	16 (70)	0.10
Warfarin dose per week at W0, mean ± SD	42.8±19.4	38.3±14.9	0.36	42.8±19.4	36.6±14.2	0.23

Serum phylloquinone, nmol/L at W0, mean ± SD (nanomole/L)	1.81±1.51	1.63±1.35	0.66	1.81±1.51	1.81±1.40	0.99
Triglyceride levels, mmol/L at W0, mean ± SD	1.35±0.46*	1.84±0.93§	0.03	1.35±0.46 ^{††}	1.96±0.96§§	0.018
Normal triglyceride values ¹ , n (%)	16 (76) *	12 (52) §	0.10	16 (76) ^{††}	9 (47) §§	0.06
Total cholesterol, mmol/L, at W0, mean ± SD	3.93±0.96*	4.79±1.13§	0.01	3.93±0.96 ^{††}	4.73±1.16§§	0.023
Normal total cholesterol values ² , n (%)	18 (86) *	15 (65) §	0.12	18 (86) ^{††}	12 (63) §§	0.10

† Based on 22 patients; 1 has missing values.

§§ Based on 19 patients; 4 have missing values.

§ Based on 23 patients; 4 have missing values.

^{††} Based on 21 patients; 1 has missing values.

*Based on 21 patients; 1 has missing values.

¹Normal triglyceride level < 1.70 mmol/L; ²Normal total cholesterol level < 5.2 mmol/L (based on the Adult Treatment Panel guidelines ATP III)

Note: The p-values were obtained from a Chi-square test or t-test, depending on the nature of the variable

Table 1. - Characteristics of patients at week 0 (W0)

Adherence

Adherence to interventions was evaluated in both groups. Good adherence to interventions was defined as having attended at least 80% of the diet counseling sessions. Four patients in the VK intervention did not meet this criterion. All patients in C group exhibited good adherence.

We were concerned that the dietary advice about maintaining a balanced diet in the C group could have increased the consumption of vitamin-K-rich foods, such as green vegetables and healthy fats (e.g., olive oil) during the trial. If so, this issue could have minimized the difference between the two interventions. Therefore, mean VK intake were compared across both groups over time (Table 2).

Analysis	ITT			PP		
	Geometric Mean VK intake [CI 95%]			Geometric Mean VK intake [CI 95%]		
Time Weeks (W)	Control group (n=22)	Vitamin K group (n=27)	P-values	Control group (n=22)	Vitamin K group (n=23)	P-values
Baseline	58.7 [39.0-88.4]	86.1 [58.1-127.6]	0.20	58.7 [39.0-88.4]	86.0 [56.3-131.4]	0.21
W6	74.8 [53.4-104.9]	164.3 [108.8-248.1]	0.006	74.8 [53.4-104.9]	167.1 [106.0-263.5]	0.008
W10	56.6 [35.1-91.5]	109.3 [75.0-159.4]	0.037	56.6 [35.1-91.5]	113.3[74.4-172.5]	0.038
W14	72.9 [52.9-100.4]	115.7 [65.6-204.2]	0.17	72.9 [52.9-100.4]	141.9 [84.2-239.2]	0.040
W20	82.9 [57.6-119.3]	158.5 [87.0-288.6]	0.077	82.9 [57.6-119.3]	167.0[91.0-306.6]	0.062
W24	54.9 [32.7-92.4]	*156.8 [94.3-260.6]	0.007	54.9 [32.7-92.4]	198.4 [125.3-323.5]	0.001
W6-W24	67.5 [50.0-91.3]	139.0 [104.9-184.1]	0.001	67.5 [50.0-91.3]	154.8 [115.5-207.5]	<0.001

*1 value is missing in the intervention group

The p-values are the result of a *t*-test on the logged VK intake values.

Data provided are the geometric mean VK intake [95% CI] consumed at the baseline, weeks 6, 10, 20, 24 and the geometric mean VK intake [95% CI] of vitamin K from week 6 to week 24; for patients included in ITT and PP analysis.

Table 2. - Evolution of vitamin K intake in both groups over time during the study

The ITT values show that the geometric mean VK intake [IC 95%] was consistently higher in the VK group than the C group over time. However, it was not statistically different between groups at baseline ($p=0.20$) or at week 14 ($p=0.17$) or week 20 ($p=0.077$). The difference was statistically significant at week 6 ($p=0.006$), week 10 ($p=0.037$), and week 24 ($p=0.007$). The mean VK intake calculated for weeks 6–24 was also statistically different between the groups ($p=0.001$).

The same direction of effect was observed in the PP analysis. This analysis again showed that the geometric mean VK intake was higher in the VK than the C group. The between-group difference was not statistically significant at baseline ($p=0.21$) or at week 20 ($p=0.062$); however, it was significant at week 6 ($p=0.008$), week 10 ($p=0.038$), week 14 ($p=0.04$), and week 24 ($p=0.001$). The mean VK intake calculated from weeks 6–24 was significant different between groups ($p<0.001$). Both analyses indicated that patients allocated to the VK group reached to increase their VK intake significantly more effectively compared to the C group. On average, their VK intake increase was 60–80 $\mu\text{g}/\text{day}$. Overall, adherence to the intervention in the VK group was good during the trial based on the 24 h dietary recalls.

Effect of interventions on VK serum concentration

ITT analyses demonstrated that the mean serum VK concentration in 24 weeks in patients of the VK group increased significantly compared with the baseline ($p=0.015$). However, this change in serum VK concentrations compared to baseline was not statistically significant in control group patients ($p=0.13$). The mean serum VK concentration increased in both groups during the 24-week study period. This increase was greater in the VK group patients, but the difference between the groups was not significant.

The ITT and PP analysis showed that fasting serum VK concentrations were not significantly different between the groups, either at baseline or over time (Table 3).

Time Weeks (W)	ITT			PP analysis		
	Control group (n=22)	Vitamin K group (n=27)	P-value	Control group (n=22)	Vitamin K group (n=23)	P-value
Baseline	1.19 [0.82-1.71]	1.28 [1.03-1.59]	0.74	1.19 [0.82-1.71]	1.36 [1.07-1.74]	0.55
W0	1.36 [0.97-1.91]	1.25 [0.95-1.65]	0.71	1.36 [0.97-1.91]	1.42 [1.06-1.89]	0.86
W12	1.35 [1.03-1.77]	1.55 [1.22-1.97]	0.47	1.35 [1.03-1.77]	1.70 [1.32-2.20]	0.24
W24*	1.38 [0.98-1.94]	1.70 [1.26-2.30]	0.37	1.38 [0.98-1.94]	1.92 [1.42-2.60]	0.16
W12-W24	1.37 [1.02-1.83]	1.61 [1.26-2.05]	0.40	1.37 [1.02-1.83]	1.81 [1.41-2.32]	0.16

*1 value is missing in the intervention group
The p-values are the result of a *t*-test on the logged values

Table 3. - Serum vitamin K concentrations over time during the study

Effectiveness of intervention on anticoagulation control

The ITT analysis showed that mean TTR (calculated from week 4 to week 24) was slightly higher in the VK group than the C group, but the difference was not statistically significant ($p=0.34$; see Table 4). Increasing dietary vitamin K intake resulted in a greater proportion of patients who achieved a TTR of 70% or higher in the VK group than in the C group but again without statistical significance.

The same direction of effect was observed in PP analysis. The results showed a mean TTR for weeks 4–24 of 70.0% was slightly higher in the VK, than in the C group although the difference was not statistically significant ($p=0.11$). Increasing dietary vitamin K intake resulted in a greater proportion of patients who achieved a TTR of 70% or higher in the VK group than in the C group. Although, difference between groups was marginally significant ($p= 0.088$; Table 4).

Analysis	ITT			PP		
	Variables	Control (n=22)	Vitamin K (n= 27)	P-Values	Control (n=22)	Vitamin K (n=23)
TTR (4-24 W) %	61.8±17.6	66.7±17.7	0.34*	61.5±18.6	70.0±16.3	0.11*
n (%) of patients with TTR (4-24 W) ≥70%	6 (27.3%)	12 (44.4%)	0.22 †	6 (27.3%)	12 (52.2%)	0.088 †

* The p-values were obtained from *t*-test

† The p-values were obtained from χ^2 test

Table 4. - Effect of intervention among participants (comparison of TTR (4-24 weeks) between groups).

No serious adverse thrombotic nor hemorrhagic events were reported during the study period in either group of patients.

Discussion

This randomized controlled clinical trial enrolled 49 warfarin-treated patients with a history of unstable treatment. We observed that increasing their dietary vitamin K intake tended to improve their anticoagulation stability. The workshops and tools offered during the study helped the patients in the VK group to increase their dietary VK intake and their serum VK concentration.

Several observational and intervention studies have identified an interaction between dietary vitamin K intake and VKAs, which influence the anticoagulation stability (34-38). To our knowledge, our study is unlike any other published to date. However, four randomized controlled studies using daily oral vitamin-K supplements rather than dietary intervention to increase the vitamin K status reported comparable results (24, 26, 38, 40). In particular, Sconce *et al.* (24) demonstrated in a controlled randomized trial that daily supplementation with low doses of vitamin K (150 µg) significantly decreased the INR-value fluctuation in an intervention group, compared to the placebo group. They found a statistically significant increase in stability between the two groups expressed as TTR, (28% vs 15%, $p < 0.01$). Similarly, a randomized controlled trial by Majeed *et al.* (40) showed a significant decrease in the fluctuation of INR values from administering a 200-µg vitamin K supplement. As in our study, Majeed *et al.* did not observe an effect on mean TTR as Sconce *et al.* (24) had reported. Likewise to our study, in a multi-center

double-blind randomized controlled trial by Boonywat et al. (26), no significant difference was observed in TTR (65.1% vs 66%, $p=0.8$) after administration of 150 μg of vitamin K supplementation. However, a decrease in the number of INR excursions was observed. Similarly, Rombouts et al. (25) showed that the probability of maintaining INR values within the therapeutic range was doubled in the intervention group compared to the placebo group. The intervention was administration of 100- μg vitamin K supplementation in patients treated with phenprocoumon. Phenprocoumon is a coumarin, but its elimination half-life is longer than that of warfarin (41). However, that study differed from the previous studies and our own in the following regards: 1) sample size ($n=200$); 2) the VKA studied was phenprocoumon, not warfarin; and 3) patients with stable-control anticoagulation were included, especially in the placebo group. The participation of some patients with high TTR may have minimized the effect of vitamin K supplementation. As in our study, the results did not reach the significance level.

The four randomized controlled studies (24, 26, 38, 40) showed that daily oral vitamin K supplements may help to improve the stability of anticoagulation in patients treated with VKA. However, supplementation had a stronger and more significant effect on the variability of INR excursions than on the time spent within the therapeutic target. Analysis of INR excursions as outcomes in our study is currently ongoing and will enable future comparison. Unlike our study, common across these previous intervention studies was that the usual daily dietary intake of VK was not calculated. However, this could affect the studies' results and, therefore, the impact on the control of anticoagulation therapy. If a patient had a high daily intake of VK before its enrollment in the study, the effect of the supplement may be less or even have no influence.

The intervention of our study is different from the prospective trial by De Assis et al. (18). The researchers evaluated the effectiveness of a dietary strategy based on adjusting the frequency of daily consumption of foods rich in VK according to INR values. The authors observed that the percentage of TTR was 16 points higher in the VK group than the C group ($p=0.04$). However, no minimum threshold for necessary daily vitamin K intake was stipulated, as in our study. We specified the minimum quantity to have a benefit for controlled anticoagulation. By contrast, De Assis et al. (18) used a semi-quantitative questionnaire to estimate the consumption of vitamin

K intake, and they did not determine the threshold of the VK intake. Therefore, the VK intake in the two studies cannot be accurately compared. In addition, the three-month follow-up period was rather short to ensure the long-term clinical benefits of the intervention for anticoagulation stability control. In our study, the longer follow-up period of six months could be better to predict the long-term effects of the intervention on the stability of anticoagulation therapy.

There are possible mechanisms to explain the benefits of high VK intake for stability. According to Sconce et al. (24) et Presse et al. (42) patients consuming high intake of vitamin K could maintain a healthy reserve in the liver, which would make it possible to attenuate the variations in plasma phylloquinone. This would make them less sensitive to changes in VK intake, which in turn improves the control through anticoagulation therapy. Conversely, those who consume little VK would be vulnerable to small variations in intake. This vulnerability would affect the biological activation of coagulation factors, particularly those with a short half-life (such as factor VII) (22, 43).

In addition, in our study the difference observed in improving stability is clinically relevant, given the small sample size. In the VK group, the proportion of participants who benefited from improved anticoagulation stability was almost 1.6 to 1.9 time (for ITT and PP respectively) higher than in the C group: 44.4 % vs 27.3 % (ITT) and 52.2 % vs 27.3 % PP. In theory, this improvement in stability reduces the probability of persons enduring side-effects related to the instability of anticoagulation therapy. In fact, anticoagulotherapy instability is an important clinical problem. Lower TTR was correlated with the risk of clinical complications. Supra-therapeutic instability is associated with an increased risk of bleeding and the sub-therapeutic instability is associated with an increased risk of thrombosis (7, 44). Suboptimal control of anticoagulotherapy is also an important predictor of global mortality (6). In addition, the recommendation to increase VK intake could promote a healthy diet, rich in green vegetables and unsaturated vegetable fats, as VK has no known harmful properties (42). Furthermore, this could be beneficial for bone, cardiovascular, and cognitive health where VK plays a role (30). The stability of INRs leads to fewer INR checks and fewer medical follow-ups. This will improve the quality life for patients and would decrease the healthcare costs.

Our study suggests that a dietary approach based on VK intake could be beneficial to optimize anticoagulation control. Further randomized trials with larger samples are needed to determine statistically significant beneficial effects of high vitamin K intake though. In addition, it would be interesting to evaluate the cost-effectiveness of this approach.

The present study has several strengths. The results were based on a design known as powerful. To our knowledge, this is the first randomized prospective trial evaluating the effectiveness of two nutritional strategies, with the aim of increasing the intake of VK through diet, in the context of anticoagulation therapy. Our study targeted patients with unstable anticoagulation as these patients are the most likely to benefit from this therapy. The period of four weeks after baseline was helpful to allow patients to practice using the POC. The use of the POC made it possible to monitor INRs weekly and to collect, for each participant, a large amount of INR data for analyses. The method used for collecting the dietary data was also very rigorous. The multiple-pass method that was applied to collect the 24-hour dietary recalls, improved the uniformity across interviewers and ensured accuracy by avoiding potential memory bias among respondents. The minimum daily vitamin K intake was precise (150 µg/day), and the follow-up period was relatively long (24 weeks).

Nonetheless, certain limitations should be noted. A first limitation lies in the small sample sizes of our groups, which have limited the statistical power of the study. Our trial was originally powered to detect an absolute difference of 13% in the change scores of the %TTR between the VK and the C group. It was calculated that 55 patients per group would be sufficient to detect such a difference. However, our final sample size was 49 patients in both groups combined. Hence, the statistical power was limited to detect a statistically significant difference for anticoagulation parameters measures (% TTR, % n with stable %TTR). Also, patients in the VK group tended to be more stable than those from the C group before starting the interventions which could have influenced the final results (p=0.07 ITT analysis, p=0.08 PP analysis). Subjects recruitment was faced with several challenges including the introduction of DOACs as substitutes to warfarin in anticoagulation therapy. Although still largely present in the clinical setting, prescription trends for warfarin have changed in favor of DOACs between 2011 and 2017 in

Quebec (45). A second challenge is linked to the fact that patients were recruited in specialized clinics which by definition aim to optimize the anticoagulation stability (46). As results of these challenges, the study which, initially was to be single centered, became double centered along the way which led to some delays. Another limit lies in the fact that the consumption of foods rich in vitamin K could be overestimated in the VK group linked to desirability bias. Also, although the initial intervention goal was to increase vitamin K intakes by 150 µg/day, the final increase was about 60-80 µg/day. Given the fact that vitamin K from foods is not as bioavailable than in supplements, this amount might not have been sufficient to induce a significant increase in anticoagulation stability. This is further support by the serum vitamin K levels. For example, Sconce *et al* provided serum vitamin K concentrations of patients receiving 150-µg vitamin K supplement for 6 months. Average fasting plasma vitamin K concentrations reached 3.33 ± 1.46 nmol/L (24). In our study, serum vitamin K concentration at the end of the intervention period was 2.3 ± 1.8 nmol/L, which is noticeably lower. Therefore, it is possible that the lack of a statistically significant effect in the present study can be explained by an insufficient increase of vitamin K intakes.

In conclusion, our study has shown that a novel dietary approach based on a high vitamin K intake ≥ 150 µg/day, could be achievable, safe, and effective to optimize patients' anticoagulation stability. Thus, the integration of this intervention could improve the quality of life of warfarin-treated patients. Due to the small sample size, further larger randomized trials are needed to confirm the beneficial effects of high vitamin K intake. Finally, for a recommendation to be effective, beneficial, and useful in clinical practice, it should be accompanied by a valid and easy-to-use tool. Dietitians can play an important role in both patient education and the development of practical tools. Actually, digital resources - such as an application - may be useful to facilitate both teaching and daily implementation.

Acknowledgments

The authors are grateful to the participants who accepted to take part in the study. They also wish to thank all the research assistants at ICM (Maryse Tremblay, Sylvie Roy, Bouchra Oulias) and JGH (Elizabeth Bélanger and Linda Joseph) for their precious contribution towards the data collection.

Funding disclosure

This study received funding from the Canadian Institute for Health research (MOP 126196).

Conflict of Interest Disclosure

The authors report no conflicts of interest.

References

1. Rodwin BA, Salami JA, Spatz ES, Valero-Elizondo J, Virani SS, Blankstein R, et al. Variation in the use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation and associated cost implications. *Am J Med.* 2019 Jan;132(1):61-70.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.09.026. Epub Oct 2. PMID: 30290193.
2. Pol D, Curtis C, Ramkumar S, Bittinger L. NOACs now mainstream for the use of anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation in Australia. *Heart Lung Circ.* 2019 Apr;28(4):e40-e42. doi: 10.1016/j.hlc.2018.03.010. Epub Mar 22. PMID: 29861320.
3. Weitz JI, Semchuk W, Turpie AG, Fisher WD, Kong C, Ciaccia A, et al. Trends in prescribing oral anticoagulants in Canada, 2008–2014. *Clin Ther.* 2015 Nov 1;37(11):2506-2514.e4. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.09.008. Epub Oct 16. PMID: 26481493.
4. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace.* 2014 Jan;16(1):6-14. doi: 10.1093/europace/eut263. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24084680; PMCID: PMC3864758.
5. Gouvernement du Canada [en ligne]. Système national d'information sur l'utilisation des médicaments prescrits (SNIUMP). Concordance des listes de médicaments des régimes publics au Canada, publié en octobre 2017. [cité le 15 nov 2019]. Disponible: http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/CMFiles/NPDUIS/NPDUIS_formulary_report_part_1_fr.pdf.

6. Witt DM, Delate T, Clark NP, Martell C, Tran T, Crowther MA, et al. Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users. *J Thromb Haemost.* 2010 Apr;8(4):744-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03756.x. PMID: 20398186.
7. Lapostolle F, Siguret V, Martin AC, Pailleret C, Vigue B, Zerbib Y, et al. Vitamin K antagonists and emergencies. *Eur J Emerg Med.* 2018 Dec;25(6):378-86. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000541. PMID: 29462053.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016 Oct 7;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27567408.
9. Chiang C-E, Okumura K, Zhang S, Chao T-F, Siu C-W, Lim TW, et al. 2017 Consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2017 Aug;33(4):345-67. doi: 10.1016/j.joa.2017.05.004. Epub Jun 27. PMID: 28765771; PMCID: PMC5529598 Aug;33(4):345-67. doi: 10.1016/j.joa.2017.05.004. Epub Jun 27. PMID: 28765771; PMCID: PMC5529598.
10. Mehta SR, Baaney KR, Cantor WJ, Lordkipanidzé M, Marquis-Gravel G, Robinson SD, et al. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology focused update of the guidelines for the use of antiplatelet therapy. *Can J Cardiol.* 2018 Mar;34(3):214-33. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.012. Epub Dec 19. PMID: 29475527.
11. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.093/europace/euv309. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26324838.
12. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2004 Dec;126(6):1938-45. doi: 10.378/chest.126.6.. PMID: 15596696. Epub 2004/12/15.
13. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 2001 Oct 23;104(17):2118-50. PMID: 11673357.

14. Filippelli A, Signoriello S, Bancone C, Corbi G, Manzo V, Iesu S, et al. Prospective validation of the International Warfarin Pharmacogenetics Consortium algorithm in high-risk elderly people (VIALE study). *Pharmacogenomics J*. 2020 Jun;20(3):451-61. doi: 10.1038/s41397-019-0129-6. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31801992.
15. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest*. 2013 Nov;144(5):1555-1563. doi: 10.1378/chest.13-0054. PMID: 23669885.
16. Park YK, Lee MJ, Kim JH, Lee JS, Park RW, Kim GM, et al. Genetic and Non-Genetic Factors Affecting the Quality of Anticoagulation Control and Vascular Events in Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Jun;26(6):1383-90. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.022. Epub Apr 12. PMID: 28412319.
17. Kampaouraki E, Kamali F. Dietary implications for patients receiving long-term oral anticoagulation therapy for treatment and prevention of thromboembolic disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Aug;10(8):789-797. doi: 10.1080/17512433.2017.1345622. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28635328.
18. De Assis MC, Rabelo ER, Avila CW, Polanczyk CA, Rohde LE. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin k-guided strategy: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2009 Sep 22;120(12):1115-22, 3 p following 1122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849208. Epub 2009 Sep 8. PMID: 19738137.
19. American Heart Association [en ligne]. A patient's guide to taking warfarin. Last Reviewed: Sep 30, 2016. [cité le 06 septembre 2019]. Disponible: <https://www.heart.org/en/health-topics/arrhythmia/prevention--treatment-of-arrhythmia/a-patients-guide-to-taking-warfarin>.
20. Government of Canada [en ligne]. Health, Drugs & Medical devices, Warfarin. Date de modification : 2015-03-26. [cité le 6 septembre 2019]. Disponible: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medical-devices/warfarin.html?_ga=1.221272600.1275639397.1427806710..
21. National Institutes of Health. Vitamin K Fact Sheet for Health Professionals. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminK-HealthProfessional/#en47>. Accessed March 11, 2020.
22. Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJ. Influence of dietary vitamin K intake on subtherapeutic oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol*. 2010 May;149(4):598-605. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08108.x. Epub 2010 Feb 11. PMID: 20151978.

23. Kim KH, Choi WS, Lee JH, Lee H, Yang DH, Chae SC. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. *Thromb Haemost.* 2010 Oct;104(4):755-9. doi: 10.1160/TH10-04-0257. Epub 2010 Jul 20. PMID: 20664899.
24. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood.* 2007 Mar 15;109(6):2419-23. doi: 10.1182/blood-2006-09-049262. Epub 2006 Nov 16. PMID: 17110451.
25. Rombouts EK, Rosendaal FR, Van Der Meer FJ. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. *J Thromb Haemost.* 2007 Oct;5(10):2043-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02715.x. Epub 2007 Jul 31. PMID: 17666020.
26. Boonyawat K, Wang L, Lazo-Langner A, Kovacs MJ, Yeo E, Schnurr T, et al. The effect of low-dose oral vitamin K supplementation on INR stability in patients receiving warfarin. A randomised trial. *Thromb Haemost.* 2016 Aug 30;116(3):480-5. doi: 10.1160/TH16-04-0320. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27346552.
27. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993 Mar 1;69(3):236-9. PMID: 8470047.
28. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2009 Apr;15(3):244-52. doi: 10.18553/jmcp.2009.15.3.244. PMID: 19326955.
29. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest.* 2006 May;129(5):1155-66. doi: 10.1378/chest.129.5.1155. PMID: 16685005.
30. Ferland G. Chapter 8 - Vitamin K. Bernadette P. Marriott, Diane F. Birt, Virginia A. Stallings, Allison A. Yates. *Present Knowledge in Nutrition.* 11th^e éd, Academic Press; 2020. p. 137-153. ISBN 9780323661621, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-66162-1.00008-1>.
31. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) [En ligne]. Gouvernement du Québec, 2019. Mise à jour du protocole médical national et d'un modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement de la warfarine [cité le 23 décembre 2020]; ISSN 1915-3104 INESSS (PDF); ISBN 978-2-550-84454-9 (PDF). Disponible: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Ordonnances_collectives/Anticoagulothérapie/INESSS_Rapport_ajustement_warfarine.pdf.

32. Health Canada. Canadian Nutrient File, 2015 version. Retrieved January 16, 2016 from the Health Canada website: www.healthcanada.gc.ca/cnf.
33. Presse N, Belleville S, Gaudreau P, Greenwood CE, Kergoat MJ, Morais JA, et al. Vitamin K status and cognitive function in healthy older adults. *Neurobiol Aging*. 2013 Dec;34(12):2777-83. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.05.031. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23850343.
34. Cushman M, Booth SL, Possidente CJ, Davidson KW, Sadowski JA, Bovill EG. The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. *Br J Haematol*. 2001 Mar;112(3):572-7. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02635.x. PMID: 11260056.
35. Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A, Lubin F, Halkin H. Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. *Thromb Haemost*. 1999 Mar;81(3):396-9. PMID: 10102468.
36. Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. *J Intern Med*. 1991 Jun;229(6):517-20. doi: 10.1111/j.1365-2796.1991.tb00388.x. PMID: 2045759.
37. Sorano GG, Biondi G, Conti M, Mameli G, Licheri D, Marongiu F. Controlled vitamin K content diet for improving the management of poorly controlled anticoagulated patients: a clinical practice proposal. *Haemostasis*. 1993 Mar-Apr;23(2):77-82. doi: 10.1159/000216857. PMID: 8365689.
38. Khan T, Wynne H, Wood P, Torrance A, Hankey C, Avery P, et al. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br J Haematol*. 2004 Feb;124(3):348-54. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04787.x. PMID: 14717783.
39. Ford SK, Moll S. Vitamin K supplementation to decrease variability of International Normalized Ratio in patients on vitamin K antagonists: a literature review. *Curr Opin Hematol*. 2008 Sep;15(5):504-8. doi: 10.1097/MOH.0b013e328304b3c5. PMID: 18695375.
40. Majeed H, Rodger M, Forgie M, Carrier M, Taljaard M, Scarvelis D, et al. Effect of 200µg/day of vitamin K1 on the variability of anticoagulation control in patients on warfarin: a randomized controlled trial. *Thromb Res*. 2013 Sep;132(3):329-35. doi: 10.1016/j.thromres.2013.07.019. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23953594.
41. Kelly JG, O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of oral anticoagulants. *Clin Pharmacokinet*. 1979 Jan-Feb;4(1):1-15. doi: 0.2165/00003088-197904010-00001. PMID: 369763.

42. Presse N, Kergoat MJ, Ferland G. High usual dietary vitamin K intake is associated with low relative variability in vitamin K intake: implications for anticoagulant therapy. *Br J Haematol*. 2011 Apr;153(1):129-30. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08537.x. Epub 2011 Jan 31. PMID: 21275964.
43. Kurnik D, Loebstein R, Rabinovitz H, Austerweil N, Halkin H, Almog S. Over-the-counter vitamin K1-containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K1-depleted patients. A prospective, controlled trial. *Thromb Haemost*. 2004 Nov;92(5):1018-24. doi: 10.1160/TH04-06-0346. PMID: 15543329.
44. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008 Nov;1(2):84-91. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185. Epub 2008 Nov 5. PMID: 20031794.
45. Perreault S, de Denus S, White-Guay B, Côté R, Schnitzer ME, Dubé MP, et al. Oral anticoagulant prescription trends, profile use, and determinants of adherence in patients with atrial fibrillation. *Pharmacotherapy*. 2020 Jan;40(1):40-54. doi: 10.1002/phar.2350. Epub 019 Dec 17. PMID: 31758592.

Supplemental Tables

Table 1. - Baseline characteristics of the 61 patients initially recruited in the study.

Characteristics	Control n=29	Vitamin K n=32	P-values
Women, n (%)	13 (45)	12 (38)	0.95
Age at baseline in years, mean ± SD	69.8±10.8	70.4±9.5	0.81
BMI, kg/m ² , mean ± SD	29.0±7.1§	27.8±5.2	0.47
INR targeted, n (%)			0.76
2.0-3.0	17 (59)	20 (63)	
2.5-3.5	12 (41)	12 (37)	
TTR over the 6 months prior to recruitment in %, mean ± SD	35.5±12.8	42.4±12.1	0.035
INR at baseline in target, n (%)	18 (67) *	17 (53)	0.60
Serum phylloquinone at baseline, nmol/l, mean ± SD	1.53±1.40	1.41±0.89	0.70
Triglyceride levels at baseline, mmol/L mean ± SD	1.44±0.68*	1.71±0.85	0.19
Normal triglyceride values ¹ , n (%)	21 (78) *	21 (66)	0.30
Total cholesterol at baseline, mmol/L, mean ± SD	4.49±1.34*	4.79±1.22	0.38
Normal total cholesterol ² values, mmol/L, n (%)	19 (70) *	21 (66)	0.70

§Based on n=28; 1 has missing value; *Based on n=27; 2 have missing values. ¹Normal triglyceride level < 1.70 mmol/L; ²Normal total cholesterol level < 5,2 mmol/L (based on the Adult Treatment Panel guidelines ATP III).

The p-values are the result of a Chi-square test or a *t*-test, depending on the nature of the variable.

Table 2. - Baseline characteristics of the patients who did not complete the trial in comparison with those who completed the trial

Characteristics	Have completed the trial n=49	Have not completed the trial n=12	P-values
Women, n (%)	23 (47)	2 (17)	0.10
Age at baseline in years, mean \pm SD	69.9 \pm 10.3	71.0 \pm 9.1	0.72
BMI, kg/m ² , mean \pm SD	28.1 \pm 6.4	29.6 \pm 4.9	0.22
INR targeted, n (%)			0.75
2.0-3.0	29 (59)	8 (67)	
2.5-3.5	20 (31)	4 (33)	
TTR over the 6 months prior to recruitment in %, mean \pm SD	39.5 \pm 12.2	37.3 \pm 15.4	0.36
INR at baseline in target, n (%)	28 (57) §	7 (58)	1.00
Serum phylloquinone, nmol/L at baseline, mean \pm SD	1.57 \pm 1.24	1.06 \pm 0.58	0.10
Triglyceride level at baseline, mmol/L mean \pm SD	1.59 \pm 0.82	1.52 \pm 0.61*	0.96
Normal triglyceride values ¹ , n (%)	36 (73)	6 (60) *	0.45
Total cholesterol mmol/L, at baseline, mean \pm SD	4.68 \pm 1.25	4.53 \pm 1.44*	0.52
Normal total cholesterol values ² , n (%)	32 (65)	8 (80) *	0.48

§Based on 47 patients; 2 have missing values; *Based on 10 patients; 2 have missing values; ¹Normal triglyceride level <1.70 mmol/L; ²Normal total cholesterol level < 5,2 mmol/L (based on the Adult Treatment Panel guidelines ATP III).

*Based on 10 patients; 2 have missing values

The p-values are the result of a Fisher's exact test for categorical variables and Mann-Whitney for continuous variables.

Chapitre IV - Discussion et Conclusion

1. Discussion

1.1. Résumé des résultats

Les résultats de notre étude tendent à confirmer l'hypothèse de notre essai clinique contrôlé randomisé, selon laquelle un régime enrichi en vitamine K améliore la stabilité de l'anticoagulation à long terme, chez des patients traités à la warfarine et présentant des antécédents d'anticoagulothérapie instable. Quant aux apports alimentaires en vitamine K, l'intervention a permis aux patients du groupe VK de les augmenter d'une manière significative en comparaison avec le groupe C, grâce aux ateliers et outils offerts lors de l'étude. Les concentrations sériques moyennes des participants du groupe VK à la semaine 24 ont augmenté de manière significative par rapport à leurs concentrations au baseline. Cependant, aucun changement significatif des concentrations sériques moyennes de VK par rapport aux leurs valeurs au baseline n'a été observé chez les participants du groupe contrôle.

1.2. Effet de l'apport de vitamine K sur la stabilité de l'anticoagulothérapie aux AVK

Les résultats de notre étude sont cohérents avec ceux de plusieurs autres, qui ont analysé la relation entre l'apport alimentaire de vitamine K et la stabilité des INR chez les patients traités aux AVK.

Des études observationnelles (19, 28, 181) ont conclu qu'il existe une association positive entre l'apport alimentaire habituel de vitamine K et la stabilité de l'anticoagulothérapie aux AVK.

Nos résultats corroborent aussi ceux des principales études d'interventions ayant été réalisées avec des suppléments (29, 30, 183, 185-188). Sconce *et al.* (30) ont conclu que la supplémentation a entraîné, dans le groupe d'intervention, une diminution significative de la fluctuation des valeurs d'INR par rapport au groupe placebo. De même, les résultats de l'essai randomisé de Majeed *et al.* (187) ont aussi conclu à une diminution significative de la

fluctuation des valeurs d'INR à la suite de l'administration de 200 µg de suppléments de vitamine K. Tout comme dans notre étude, les auteurs (187) n'ont pas observé d'amélioration significative du temps passé dans la fenêtre thérapeutique, telle qu'observée chez Sconce *et al.* (30). Les auteurs ont invoqué la petite taille de l'échantillon pour expliquer le fait de ne pas avoir atteint le seuil de signification statistique. Quant à l'essai contrôlé randomisé multicentrique à double insu de Boonywat *et al.* (188), la supplémentation de vitamine K n'a pas eu d'impact sur le temps passé dans la fenêtre thérapeutique cible. Toutefois, une diminution de la variabilité des INR a été observée. En outre, l'étude contrôlée randomisée à double insu de Rombouts *et al.* (29) a montré que la probabilité de maintenir des valeurs d'INR dans la fenêtre thérapeutique, tout au long de l'étude, a été doublée dans le groupe d'intervention, comparativement au groupe placebo, suite à l'administration d'un supplément de 100 µg de vitamine K. Cette étude se distingue par rapport aux précédentes par la taille de l'échantillon (200 participants). Ce qui la différencie également est que l'instabilité de l'anticoagulothérapie n'a pas été un critère d'inclusion, et que l'AVK étudié est le phénprocoumone et non la warfarine. La non-signification des résultats et l'effet discret des suppléments pourraient donc être attribués à l'inclusion des patients dont l'anticoagulothérapie était déjà stable.

Ces quatre études (29, 30, 187, 188) contrôlées randomisées ont montré que les suppléments quotidiens de vitamine K par voie orale peuvent aider à améliorer la stabilité de l'anticoagulation chez les patients traités aux AVK. Toutefois, la supplémentation a eu un effet plus important et significatif sur les excursions d'INR que sur le temps passé dans la cible thérapeutique. Dans notre étude, la variabilité des excursions de l'INR n'a pas été évaluée.

Contrairement à notre étude, il est commun, dans ces études d'intervention, qu'aucun calcul de l'apport alimentaire habituel et quotidien de vitamine K n'ait été effectué. Pourtant, ceci pourrait affecter les résultats et, ainsi, l'impact sur le contrôle de l'anticoagulothérapie. Notamment, dans le cas où un patient avait déjà un apport quotidien élevé de vitamine K, l'effet du supplément pourrait être moindre, voire nul.

L'intervention de notre étude diffère de l'étude prospective de De Assis *et al.* (27). Les auteurs (27) ont évalué l'efficacité d'une stratégie alimentaire basée sur l'ajustement de la fréquence de consommation quotidienne d'aliments riches en VK selon les valeurs d'INR, pour optimiser le contrôle de l'anticoagulothérapie aux AVK. Les chercheurs ont observé que le pourcentage du temps passé dans la fenêtre thérapeutique du groupe d'intervention a dépassé de seize points celui du groupe témoin, grâce à l'intervention guidée par la vitamine K. Néanmoins, contrairement à la nôtre, cette étude n'a pas distinctement indiqué le seuil de l'apport quotidien nécessaire en vitamine K. Il nous semble donc impossible de comparer les apports de vitamine K de notre étude avec ceux de l'étude De Assis *et al.* (27). Cette dernière n'inclut pas de calcul des apports en vitamine K permettant une évaluation quantitative, mais seulement une estimation de la fréquence des aliments sources de vitamine K. En fait, l'intervention nutritionnelle de notre étude a visé une augmentation d'au moins 150 µg/jour de l'apport alimentaire de vitamine K. Les apports alimentaires de vitamine K ont été calculés dans les deux groupes au cours de l'étude aux baseline, 6, 10, 14, 20 et 24 semaines. Comme décrit dans l'article, l'intervention nutritionnelle a été associée à une augmentation significative de l'apport quotidien alimentaire de vitamine K au fil du temps, dans le groupe d'intervention par rapport au groupe contrôle. De plus, la période de suivi de trois mois était relativement courte comparant à notre étude qui est de 6 mois. Une plus longue période de suivi permettrait de mieux prédire l'effet de l'intervention sur la stabilité de l'anticoagulothérapie à long terme.

En outre, la concentration plasmatique ou sérique de phylloquinone est un biomarqueur couramment utilisé dans la littérature comme indicateur du statut de vitamine K (24, 68, 73, 74, 193, 194). Or, dans notre étude, les concentrations sériques de phylloquinone reflétant les apports de vitamine K, ont été obtenues aux temps baseline, 0, 12 et 24 semaines pour tous les participants. Nous avons observé une augmentation significative de la concentration sérique de vitamine K plus importante dans le groupe d'intervention que dans le groupe contrôle. Ceci distingue notre étude des trois précédentes études d'intervention de supplémentation (29, 187, 188) et de l'étude De Assis *et al.* (27) pour lesquelles aucune donnée

de vitamine K sérique n'a été fournie à l'exception de l'étude Sconce *et al.* (30) qui a mesuré la concentration plasmatique de vitamine K. En fait, chez les patients recevant 150 µg de suppléments de vitamine K, le taux plasmatique de vitamine K, au cours de l'étude de 6 mois, a été en moyenne $3,33 \pm 1,46$ nmol / L (30). Dans notre étude, la concentration sérique a atteint en moyenne $2,3 \pm 1,8$ nmol /L. Ainsi, le statut en vitamine K était moindre dans notre étude que dans l'étude Sconce *et al.* (30). Il est donc possible que l'absence d'effets statistiquement significatifs dans notre étude pourrait s'expliquer par fait que l'apport en vitamine K des patients n'a pas été augmenté suffisamment.

1.3. Mécanismes possibles des avantages de l'apport élevé de vitamine K sur la stabilité de l'anticoagulothérapie aux AVK

McKeown *et al.* (195) ont observé une association significative entre les concentrations plasmatiques de phylloquinone et l'apport de vitamine K. Presse *et al.* (58) ont rapporté que chez les personnes ayant des apports habituels élevés en vitamine K, la variabilité relative des apports s'avère moins élevée que chez celles qui ont des apports faibles, d'où l'avantage des apports élevés. Les auteurs de l'étude Presse *et al.* (58) ont suggéré l'effet bénéfique d'un apport élevé de vitamine K, en regard de l'anticoagulothérapie, d'un point de vue physiologique (58). Ils rapportent que l'apport élevé en VK permettrait de maintenir une bonne réserve de vitamine K dans le foie, laquelle atténuerait les variations de la phylloquinone plasmatique nécessaire au contrôle d'anticoagulothérapie.

Les résultats des études de Kurnik *et al.*(71) et de Rombouts *et al.* (175) ont aussi tendance à appuyer cette hypothèse. Les patients dont les statuts se sont avérés faibles en vitamine K risquaient davantage de présenter une anticoagulothérapie instable comparativement aux patients ayant un statut normal ou élevé en vitamine K, à la suite d'une augmentation ponctuelle de leur apport de vitamine K (71, 175). En fait, l'étude de Kurnik *et al.* (71) a montré que la prise d'une faible dose d'un supplément de vitamine K (25 µg) est sans effet sur l'anticoagulothérapie chez les patients dont le statut en vitamine K était normal alors que des

INR sous-thérapeutiques ont été détectés chez les patients dont le statut en vitamine K était faible.

1.4. Intérêt clinique

Dans notre étude, la différence d'amélioration de la stabilité observée peut être considérée comme étant cliniquement pertinente. Les résultats ont montré que dans le groupe d'intervention, la proportion de participants bénéficiant de l'amélioration de la stabilité de l'anticoagulation était 1,6 à 1,9 fois (selon l'analyse ITT ou PP respectivement) plus élevée que dans le groupe contrôle (44,4 % vs 27,3% ITT et 52,2 % vs 27,3 % PP). Cette amélioration de stabilité pourra ainsi diminuer théoriquement la probabilité que les patients subissent des effets secondaires reliés à l'instabilité de l'anticoagulothérapie. En fait, l'instabilité de l'anticoagulothérapie est un problème important et fréquent cliniquement. Une valeur inférieure de TTR a été associée à un risque accru de complications cliniques. Les valeurs d'INR supra-thérapeutiques augmentent le risque d'hémorragie alors que des valeurs d'INR sous-thérapeutique sont reliées à un risque accru de thrombose (87, 196). Un contrôle sous-optimal de l'anticoagulothérapie est également associé à un risque accru de la mortalité globale (133). Le seuil que nous avons choisi de la variable dépendante TTR (70 %) est cohérent avec les valeurs seuils utilisées dans la littérature, qui varient entre 60 et 75 % afin de prévenir les risques de complications associés aux AVK (120, 125, 189). La valeur de TTR minimale, recommandée chez les patients à risque élevé d'accident vasculaire cérébral thromboembolique, est aussi de 70 % (127, 128).

En plus, la recommandation d'augmenter les apports en vitamine K permettrait de promouvoir une alimentation saine riche en légumes verts et matières grasses végétales insaturées, d'autant plus que la vitamine K ne présente pas de nocivité connue et qu'elle n'a pas d'AMT établi (58). Elle pourrait aussi être bénéfique pour la santé osseuse, cardiovasculaire et cognitive, où la vitamine K joue un rôle (36-38).

Ensuite, on se questionne sur les effets secondaires de l'augmentation de l'apport en vitamine à savoir si cette intervention pourrait nécessiter une augmentation de la dose de warfarine ou

des complications associées au traitement. Dans notre étude, aucun effet indésirable n'a été observé chez les participants et des analyses relatives aux changements de doses de warfarine suite à l'intervention sont actuellement en cours. Par ailleurs, les études d'intervention de supplémentation (30, 187, 188) ont rapporté que la prise des suppléments n'a pas engendré de changements significatifs au niveau des doses de warfarine.

Les guides et les normes de l'INESSS (Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux) sur l'ajustement de la warfarine recommandent, pour les patients dont l'anticoagulothérapie est instable, un suivi serré de leur INR (un jour à quatre semaines) (197). Alors, il résultera probablement de l'optimisation de la stabilité une diminution de la fréquence de ces suivis. Ainsi, ceci pourra engendrer des effets bénéfiques sur la qualité de vie des patients et des économies pour le système de santé.

Toutefois, en comparant avec la prise d'un supplément de vitamine K, la biodisponibilité de la vitamine K consommée sous forme de supplément est supérieure à celle consommée sous forme d'aliments (36) et cette intervention peut apparaître plus exigeante pour les patients. Cependant, on ne pourra pas garantir la qualité des suppléments disponibles sur le marché (65). Ainsi, pour répondre aux préoccupations concernant l'adhésion et la rentabilité de cette intervention, il sera pertinent dans les études futures de faire des évaluations économiques du coût-efficacité et du coût-utilité de ces deux interventions (administration des suppléments versus une intervention nutritionnelle).

1.5. Forces

La présente étude comporte plusieurs points forts. Les résultats découlent d'un devis expérimental rigoureux et puissant. À notre connaissance, il s'agit du premier essai prospectif randomisé évaluant l'efficacité de deux stratégies nutritionnelles et visant à augmenter l'apport en VK par l'alimentation dans le cadre d'un traitement anticoagulant aux AVK.

La période de suivi de 24 semaines était longue et, conformément à ce qui a été avancé dans la littérature (130) était suffisante pour prédire la stabilité de l'anticoagulothérapie de manière adéquate. L'usage d'une approche d'auto-surveillance d'INR avec le CoaguChek a permis de

colliger les INR sur une base hebdomadaire. Plusieurs INR (26 à 30 valeurs) ont été colligés pour chaque participant. Les patients ciblés dans cet essai présentaient tous une anticoagulation instable, c'est-à-dire qu'ils comptaient parmi ceux qui bénéficieraient le plus d'une telle intervention nutritionnelle. Le suivi nutritionnel auprès des participants a permis de renforcer la mise en application de l'intervention, ainsi que l'estimation de l'apport alimentaire en vitamine K. La méthode à passages multiples a été utilisée pour recueillir les rappels alimentaires de 24 heures. Cette méthode comprend cinq étapes. Premièrement, le participant doit énumérer tous les aliments consommés au cours des dernières 24 heures. Deuxièmement, l'intervieweur recueille des détails sur chaque aliment, y compris la quantité, et vérifie les éléments manquants. Enfin, il révisé, avec le participant, la liste de tous les aliments consommés rapportés, et s'assure qu'aucun aliment ou détail n'a été oublié. Ainsi, cette méthode garantit l'uniformité entre intervieweurs, augmente l'exactitude des informations recueillies.

Bien qu'une analyse détaillée de l'intervention nutritionnelle ne fasse pas partie de ce mémoire, l'apport seuil journalier en vitamine K de 150 µg/jour s'est révélé réaliste. Les commentaires reçus des patients laissaient penser que l'approche était relativement facile d'application. La plupart des patients ont indiqué que l'outil employé pour calculer l'apport en vitamine K était pratique et facile à utiliser. Les patients ont notamment apprécié les « trucs » et les recettes proposés lors des ateliers. Ces derniers les ont guidés afin de développer des moyens d'adhérer facilement aux conseils qui leur étaient donnés pour augmenter leur consommation de vitamine K. De même, on a noté que des patients ont innové et développé des stratégies individuelles, qu'ils ont pu partager avec les autres patients lors des ateliers, par exemple l'achat d'aliments congelés riches en vitamine K, ou la consommation d'un smoothie riche en vitamine K chaque matin.

1.6. Limites

Certaines limites doivent être mentionnées. La principale est la petite taille de l'échantillon, qui a limité la puissance statistique de l'étude, et ce bien que les tendances soient très fortes. Le contexte de l'introduction sur le marché de nouveaux anticoagulants a rendu le

recrutement des patients plus ardu. En effet, bien que la warfarine soit encore largement utilisée, la tendance de prescription a changé de manière significative au Québec entre 2011 et 2017, en faveur des anticoagulants oraux directs (198). De plus, le critère d'anticoagulothérapie instable a pu limiter le recrutement des participants, lesquels étaient tous suivis en cliniques spécialisées. Or, ces cliniques, ont par définition, la mission d'optimiser la stabilité de l'anticoagulation. En outre, le recrutement des patients, qui devait au départ se dérouler dans un seul hôpital (ICM), a dû être élargi à un second hôpital (HGJ). Il faut ajouter qu'un biais pourrait être présent, du fait que les patients exclus dans l'analyse per protocole proviennent tous du groupe d'intervention. Une autre limite provient de la méthode d'utilisation du TTR pour évaluer la stabilité. Cette méthode considère que la modification des valeurs d'INR est linéaire entre chaque mesure, alors que ce n'est pas nécessairement vrai biologiquement. Cette méthode d'interpolation linéaire (119) pourrait induire une erreur de mesure qui pourrait avoir plus d'impact dans ce contexte d'une petite taille d'échantillon. De plus, le TTR ne permet pas de distinguer les écarts minimes et acceptables d'INR, hors de la fenêtre thérapeutique, des écarts plus importants. Pourtant, ces grands écarts même occasionnels, pourront générer des complications cliniques (117). Enfin, pour estimer l'apport moyen de vitamine K, nous sommes limités dans le calcul à un seul rappel de 24 h au baseline et cinq rappels de 24 h au cours de l'intervention. Alors que pour une évaluation optimale des apports de vitamine K, l'étude de Presse *et al.* (61) suggère une évaluation des apports de vitamine K pour six à treize jours. Alors, que nous sommes limités à un rappel de 24-h au baseline et de 5 jours aux cours de l'intervention. Finalement, les patients du groupe d'intervention pourraient, par biais de désirabilité, avoir rapporté une surestimation de consommation d'aliments riches en vitamine.

2. Conclusions et perspectives

En conclusion, ce mémoire a présenté les travaux d'une première étude prospective randomisée, qui a tendance à démontrer qu'une stratégie alimentaire visant l'augmentation de l'apport en vitamine K via l'alimentation peut améliorer la stabilité de l'anticoagulothérapie à la warfarine. Ainsi, l'intégration de cette intervention pourrait améliorer la qualité de vie des

patients traités à la warfarine. Du fait du petit échantillon, d'autres essais randomisés de plus grande envergure sont nécessaires pour démontrer de manière significative les effets d'un apport élevé en vitamine K. Pour que la recommandation soit efficace, bénéfique et utile dans la pratique clinique, elle devrait être accompagnée d'un outil valide, simple et convivial. Les nutritionnistes pourront jouer un rôle important dans cette démarche d'éducation des patients, comme dans le développement d'outils pratiques. Aujourd'hui, des ressources numériques, par exemple une application, pourront être utiles afin de faciliter l'enseignement et l'application de l'intervention au quotidien.

Références

1. Fondation des maladies du coeur et de l'AVC du Canada [En ligne]. Ottawa (ON): Fibrillation auriculaire. [cité le 15 novembre 2019]; [environ 12 écrans]. Disponible: <https://www.coeuretavc.ca/coeur/problemes-de-sante/fibrillation-auriculaire>.
2. Thrombose Canada [En ligne]. Whitby (ON) : Le sondage national révèle les connaissances limitées des canadiens en matière de thrombose, facteurs de risque et signes précurseur. [cité le 13 janvier 2020]. Disponible: <https://thrombosiscanada.ca/le-sondage-national-revele-les-connaissances-limitees-des-canadiens-en-matiere-de-thrombose-facteurs-de-risque-et-signes-precurseurs/>
3. Canadian Venous Thromboembolism Research Network (CanVector) [En ligne]. Montréal (QC) et Ottawa (ON): La thrombolie veineuse. Réseau canadien de recherche clinique sur la thromboembolie veineuse. [Cité le 13 janvier 2020]. [environ 7 écrans]. Disponible: <https://www.canvector.ca/venous-thromboembolism-fr>.
4. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006 Jul 11;114(2):9-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140. Epub 2006 Jul 3. Erratum in: *Circulation*. 2006 Sep 12;114(11):e498. PMID: 16818816.
5. Annexe: Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse. Montréal (QC): Guides et Normes de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) [En ligne]. Avril 2019. [cité le 18 décembre 2020]. Disponible:https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Warfarine/INESSS_warfarine_EC.pdf.
6. Rodwin BA, Salami JA, Spatz ES, Valero-Elizondo J, Virani SS, Blankstein R, et al. Variation in the use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation and associated cost implications. *Am J Med*. 2019 Jan;132(1):61-70.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.09.026. Epub Oct 2. PMID: 30290193.
7. Pol D, Curtis C, Ramkumar S, Bittinger L. NOACs now mainstream for the use of anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation in Australia. *Heart Lung Circ*. 2019 Apr;28(4):e40-e42. doi: 10.1016/j.hlc.2018.03.010. Epub Mar 22. PMID: 29861320.

8. Weitz JI, Semchuk W, Turpie AG, Fisher WD, Kong C, Ciaccia A, et al. Trends in prescribing oral anticoagulants in Canada, 2008–2014. *Clin Ther*. 2015 Nov 1;37(11):2506-2514.e4. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.09.008. Epub Oct 16. PMID: 26481493.
9. Kjerpeseth LJ, Ellekjaer H, Selmer R, Ariansen I, Furu K, Skovlund E. Trends in use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation in Norway, 2010 to 2015. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Nov;73(11):1417-1425. doi: 10.007/s00228-017-2296-1. Epub 2017 Jul 22. PMID: 28735494.
10. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014 Jan;16(1):6-14. doi: 10.1093/europace/eut263. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24084680; PMCID: PMC3864758.
11. Institut canadien d'information sur la santé [En ligne]. Ottawa. Principales catégories de médicaments. [Cité le 13 janvier 2020]. Disponible: <https://www.cihi.ca/fr/depenses-de-sante/2018/depenses-en-medicaments-prescrits-au-canada>.
12. Dregan A, Ravindrarajah R, Charlton J, Ashworth M, Molokhia M. Long-term trends in antithrombotic drug prescriptions among adults aged 80 years and over from primary care: a temporal trends analysis using electronic health records. *Ann Epidemiol*. 2018 Jul;28(7):440-446. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.03.006. Epub Mar 19. PMID: 29609872.
13. Filippelli A, Signoriello S, Bancone C, Corbi G, Manzo V, Iesu S, et al. Prospective validation of the International Warfarin Pharmacogenetics Consortium algorithm in high-risk elderly people (VIALE study). *Pharmacogenomics J*. 2020 Jun;20(3):451-461. doi: 10.1038/s41397-019-0129-6. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31801992.
14. Shaw K, Amstutz U, Kim RB, Lesko LJ, Turgeon J, Michaud V, et al. Clinical Practice Recommendations on Genetic Testing of CYP2C9 and VKORC1 Variants in Warfarin Therapy. *Ther Drug Monit*. 2015 Aug;37(4):428-36. doi: 10.1097/FTD.000000000000192. PMID: 26186657.
15. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA*. 2016 Nov 22;316(20):2115-25. doi: 10.1001/jama.2016.16201. PMID: 27893129; PMCID: PMC6490178.
16. Green L, Tan J, Morris JK, Alikhan R, Curry N, Everington T, et al. A three-year prospective study of the presentation and clinical outcomes of major bleeding episodes associated with oral anticoagulant use in the UK (ORANGE study). *Haematologica*. 2018

Apr;103(4):738-745. doi: 10.3324/haematol.2017.182220. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29371325; PMCID: PMC5865412.

17. Park YK, Lee MJ, Kim JH, Lee JS, Park RW, Kim GM, et al. Genetic and Non-Genetic Factors Affecting the Quality of Anticoagulation Control and Vascular Events in Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Jun;26(6):1383-90. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.022. Epub Apr 12. PMID: 28412319.

18. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest.* 2013 Nov;144(5):1555-1563. doi: 10.1378/chest.13-0054. PMID: 23669885.

19. Sconce E, Khan T, Mason J, Noble F, Wynne H, Kamali F. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost.* 2005 May;93(5):872-5. doi: 10.1160/TH04-12-0773. PMID: 15886802.

20. Kampouraki E, Kamali F. Dietary implications for patients receiving long-term oral anticoagulation therapy for treatment and prevention of thromboembolic disease. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017 Aug;10(8):789-797. doi: 10.1080/17512433.2017.1345622. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28635328.

21. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med.* 2004 May 15;116(10):651-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.036. PMID: 15121490.

22. Couris R, Tataronis G, McCloskey W, Oertel L, Dallal G, Dwyer J, et al. Dietary vitamin K variability affects International Normalized Ratio (INR) coagulation indices. *Int J Vitam Nutr Res.* 2006 mar;76(2):65-74. doi: 10.1024/0300-9831.76.2.65. PMID: 16941417.

23. Khan T, Wynne H, Wood P, Torrance A, Hankey C, Avery P, et al. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br J Haematol.* 2004 Feb;124(3):348-54. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04787.x. PMID: 14717783.

24. Custodio das Dôres SM, Booth SL, Martini LA, de Carvalho Gouvea VH, Padovani CR, de Abreu Maffei FH, et al. Relationship between diet and anticoagulant response to warfarin: a factor analysis. *Eur J Nutr.* 2007 Apr;46(3):147-54. doi: 10.1007/s00394-007-0645-z. Epub 2007 Mar 13. Erratum in: *Eur J Nutr.* 2007 Jun;46(4):243. Aújo Martini, Ligia [corrected to Martini, Ligia Araújo]. PMID: 17356795.

25. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyak K, Stocklin E, Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood*. 2004 Nov;104(9):2682-9. doi: 10.1182/blood-2004-04-1525. Epub 2004 Jul 1. PMID: 15231565.
26. Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. *J Intern Med*. 1991 Jun;229(6):517-20. doi: 10.1111/j.1365-2796.1991.tb00388.x. PMID: 2045759.
27. De Assis MC, Rabelo ER, Avila CW, Polanczyk CA, Rohde LE. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin k-guided strategy: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2009 Sep 22;120(12):1115-22, 3 p following 1122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849208. Epub 2009 Sep 8. PMID: 19738137.
28. Kim KH, Choi WS, Lee JH, Lee H, Yang DH, Chae SC. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. *Thromb Haemost*. 2010 Oct;104(4):755-9. doi: 10.1160/TH10-04-0257. Epub 2010 Jul 20. PMID: 20664899.
29. Rombouts EK, Rosendaal FR, Van Der Meer FJ. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. *J Thromb Haemost*. 2007 Oct;5(10):2043-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02715.x. Epub 2007 Jul 31. PMID: 17666020.
30. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood*. 2007 Mar 15;109(6):2419-23. doi: 10.1182/blood-2006-09-049262. Epub 2006 Nov 16. PMID: 17110451.
31. Ford SK, Moll S. Vitamin K supplementation to decrease variability of International Normalized Ratio in patients on vitamin K antagonists: a literature review. *Curr Opin Hematol*. 2008 Sep;15(5):504-8. doi: 10.1097/MOH.0b013e328304b3c5. PMID: 18695375.
32. Ferland G. The discovery of vitamin K and its clinical applications. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):213-8. doi: doi: 10.1159/000343108. Epub 2012 Nov 26. PMID: 23183291.
33. Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick. *Biochem J*. 1935;29(6):1273-85. doi:10.042/bj0291273.
34. Dam H, Schonheyder F. The occurrence and chemical nature of vitamin K. *Biochem J*. 1935 Jun;29(6):1273-85. doi: 10.1042/bj0291273. PMID: 16745789; PMCID: PMC1266625.

35. Nobelprize.org [En ligne]. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1943; [cité le 19 juillet 2019]; Disponible: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1943/.
36. Rangel LBA, de Siqueira D, Soares ODR, Santana HS, Miguel EC, da Cunha M, et al. Vitamin K Supplementation Modulates Bone Metabolism and Ultra-Structure of Ovariectomized Mice. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(1):356-374. doi: 10.1159/000495234. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30453296.
37. Shea MK, Weiner D, Matuszek G, Booth S, Barger K. A Meta-analysis of Vitamin K Status and Cardiovascular Disease (OR33-01-19). *Curr Dev Nutr*. 2019 Jun 13;3(Suppl 1):nzz039. OR33-01-19. doi: 10.1093/cdn/nzz039. OR33-01-19. PMCID: PMC6573948..
38. Alisi L, Cao R, De Angelis C, Cafolla A, Caramia F, Cartocci G, et al. The Relationships Between Vitamin K and Cognition: A Review of Current Evidence. *Front Neurol*. 2019 Mar 19;10:239. doi: 10.3389/fneur.2019.00239. PMID: 30949117; PMCID: PMC6436180.
39. Kiely A, Ferland G, Ouliass B, O'Toole PW, Purtill H, O'Connor EM. Vitamin K status and inflammation are associated with cognition in older Irish adults. *Nutr Neurosci*. 2020 Aug;23(8):591-599. doi: 10.1080/1028415X.2018.1536411. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30451602.
40. Booth SL. Roles for vitamin K beyond coagulation. *Annu Rev Nutr*. 2009;29:89-110. doi: 10.1146/annurev-nutr-080508-141217. PMID: 19400704.
41. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Adv Nutr*. 2012 Mar 1;3(2):182-95. doi: 10.3945/an.111.001800. PMID: 22516726; PMCID: PMC3648719.
42. Gundberg CM, Lian JB, Booth SL. Vitamin K-dependent carboxylation of osteocalcin: friend or foe? *Adv Nutr*. 2012 Mar 1;3(2):149-57. doi: 10.3945/an.112.001834. PMID: 22516722; PMCID: PMC3648715.
43. Ferland G. Vitamin K, an emerging nutrient in brain function. *Biofactors*. 2012 Mar-Apr;38(2):151-7. doi: 10.1002/biof.1004. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22419547.
44. Suttie JW. Vitamin K in health and disease. Boca Raton: Taylor & Francis; 2009. Disponible: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781420005110>
45. Ferland G. Chapter 8 - Vitamin K. Bernadette P. Marriott, Diane F. Birt, Virginia A. Stallings, Allison A. Yates. *Present Knowledge in Nutrition*. 11th^e éd, Academic Press; 2020. p. 137-153. ISBN 9780323661621, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-66162-1.00008-1>.

46. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K₂) in human health. *Br J Nutr.* 2013 Oct;110(8):1357-68. doi: 10.1017/S0007114513001013. Epub 2013 Apr 16. PMID: 23590754.
47. Walther B, Karl JP, Booth SL, Boyaval P. Menaquinones, bacteria, and the food supply: the relevance of dairy and fermented food products to vitamin K requirements. *Adv Nutr.* 2013 Jul 1;4(4):463-73. doi: 10.3945/an.113.003855. PMID: 23858094; PMCID: PMC3941825.
48. Tie JK, Stafford DW. Structural and functional insights into enzymes of the vitamin K cycle. *J Thromb Haemost.* 2016 Feb;14(2):236-47. doi: 10.1111/jth.13217. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26663892; PMCID: PMC5073812.
49. Shearer MJ, Okano T. Key Pathways and Regulators of Vitamin K Function and Intermediary Metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2018 Aug 21;38:127-151. doi: 10.1146/annurev-nutr-082117-051741. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29856932.
50. Shearer MJ, Newman P. Recent trends in the metabolism and cell biology of vitamin K with special reference to vitamin K cycling and MK-4 biosynthesis. *J Lipid Res.* 2014 Mar;55(3):345-62. doi: 10.1194/jlr.R045559. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24489112; PMCID: PMC3934721.
51. Sato T, Schurgers LJ, Uenishi K. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutr J.* 2012 Nov 12;11:93. doi: 10.1186/1475-2891-11-93. PMID: 23140417; PMCID: PMC3502319.
52. Gijsbers BL, Jie KS, Vermeer C. Effect of food composition on vitamin K absorption in human volunteers. *Br J Nutr.* 1996 Aug;76(2):223-9. doi: 10.1079/bjn19960027. PMID: 8813897.
53. Schurgers LJ, Vermeer C. Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects. *Biochim Biophys Acta.* 2002 Feb 15;1570(1):27-32. doi: 10.1016/s0304-4165(02)00147-2. PMID: 11960685.
54. Shearer MJ, McBurney A, Barkhan P. Studies on the absorption and metabolism of phylloquinone (vitamin K₁) in man. *Vitam Horm.* 1974;32:513-42. doi: 10.1016/s0083-6729(08)60025-4. PMID: 4617407.
55. Booth SL. Vitamin K: food composition and dietary intakes. *Food Nutr Res.* 2012;56. doi: 10.3402/fnr.v56i0.5505. Epub 2012 Apr 2. PMID: 22489217; PMCID: PMC3321250.

56. US Department of Agriculture. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release April, 2018. [cité le 23 juillet 2019]. Disponible: <http://ndb.nal.usda.gov/>.
57. Santé canada [en ligne]. Fichier canadien sur les éléments nutritifs. Date de modification : 2018-02-06. [cité le 23 juillet 2019]. Disponible: <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/cnf-fce/index-fra.jsp>.
58. Presse N, Kergoat MJ, Ferland G. High usual dietary vitamin K intake is associated with low relative variability in vitamin K intake: implications for anticoagulant therapy. *Br J Haematol.* 2011 Apr;153(1):129-30. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08537.x. Epub 2011 Jan 31. PMID: 21275964.
59. USDA. United States Department of Agriculture. What We Eat in America NHANES 2013-2016. [cité le 6 janvier 2020]. Disponible: https://www.ars.usda.gov/ARUserFiles/80400530/pdf/usual/Usual_Intake_gender_WWEIA_2013_2016.pdf.
60. Thane CW, Bates CJ, Shearer MJ, Unadkat N, Harrington DJ, Paul AA, et al. Plasma phylloquinone (vitamin K1) concentration and its relationship to intake in a national sample of British elderly people. *Br J Nutr.* 2002 Jun;87(6):615-22. doi: 10.1079/BJNBJN2002582. Erratum in: *Br J Nutr* 2002 Oct;88(4):437. PMID: 12067432.
61. Presse N, Payette H, Shatenstein B, Greenwood CE, Kergoat MJ, Ferland G. A minimum of six days of diet recording is needed to assess usual vitamin K intake among older adults. *J Nutr.* 2011 Feb;141(2):341-6. doi: 10.3945/jn.110.132530. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21178095.
62. Institute of Medicine (É.-U.). Panel on Micronutrients. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc : a report of the Panel on Micronutrients ... [et al.], Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001.
63. Ng E, Loewy AD. Position Statement: Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns: A joint statement of the Canadian Paediatric Society and the College of Family Physicians of Canada. *J Canadian Family Physician.* 2018 Oct;64(10):736-739. PMID: 30315016; PMCID: PMC6184976.
64. Gouvernement du Canada [en ligne]. Gazette du Canada Partie II, Vol.139, no. 21. 2005. [cité le 23 juillet 2019]. Disponible: <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2005/2005-10-19/pdf/g2-13921.pdf>.

65. Bartle WR, Presse N, Ferland G. Quality concerns of over-the-counter vitamin K supplements: implications for warfarin therapy. *Ann Pharmacother*. 2013 Oct;47(10):1372-3. doi: 10.1177/1060028013501995. Epub 2013 Oct 21. PMID: 24259704.
66. Booth SL, Al Rajabi A. Determinants of vitamin K status in humans. *Vitam Horm*. 2008;78:1-22. doi: 10.1016/S0083-6729(07)00001-5. PMID: 18374187.
67. Turck DB, J-L., Burlingame B., Dean T., Fairweather-Tait S., Heinonen M., Hirsch-Ernst KI, Mangelsdorf I., McArdle HJ, et al. EFSA, NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies); Dietary reference values for vitamin K. *EFSA J*. 2017 May 22;15(5):e04780. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4780. PMID: 32625486; PMCID: PMC7010012.
68. Presse N, Gaudreau P, Greenwood CE, Kergoat MJ, Morais JA, Payette H, et al. A single measurement of serum phylloquinone is an adequate indicator of long-term phylloquinone exposure in healthy older adults. *J Nutr*. 2012 Oct;142(10):1910-6. doi: 10.3945/jn.112.164608. Epub 2012 Aug 22. PMID: 22915296.
69. Sconce EA, Avery PJ, Wynne HA, Kamali F. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) polymorphism influences the anticoagulation response subsequent to vitamin K intake: a pilot study. *J Thromb Haemost*. 2008 Jul;6(7):1226-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03003.x. Epub 2008 Jul 1. PMID: 18466315.
70. Cushman M, Booth SL, Possidente CJ, Davidson KW, Sadowski JA, Bovill EG. The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. *Br J Haematol*. 2001 Mar;112(3):572-7. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02635.x. PMID: 11260056.
71. Kurnik D, Loebstein R, Rabinovitz H, Austerweil N, Halkin H, Almog S. Over-the-counter vitamin K1-containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K1-depleted patients. A prospective, controlled trial. *Thromb Haemost*. 2004 Nov;92(5):1018-24. doi: 10.1160/TH04-06-0346. PMID: 15543329.
72. Kurnik D, Lubetsky A, Loebstein R, Almog S, Halkin H. Multivitamin supplements may affect warfarin anticoagulation in susceptible patients. *Ann Pharmacother*. 2003 Nov;37(11):1603-6. doi: 10.1345/aph.1D102. PMID: 14565795.
73. Kim Y-E, Hi Woo YO, On Y, Kim J, Lee S-Y. High intra- and inter-individual variability of plasma vitamin K concentrations in patients with atrial fibrillation under warfarin therapy. *Eur J Clin Nutr*. 2015 Jun;69(6):703-6. doi: 10.1038/ejcn.2015.41. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25828628.

74. Zuchinali P, Souza GC, Aliti G, Botton MR, Goldraich L, Santos KG, et al. Influence of VKORC1 gene polymorphisms on the effect of oral vitamin K supplementation in over-anticoagulated patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2014 Apr;37(3):338-44. doi: 10.1007/s11239-013-0947-3. PMID: 23771743.
75. Card DJ, Shearer MJ, Schurgers LJ, Harrington DJ. The external quality assurance of phylloquinone (vitamin K(1)) analysis in human serum. *Biomed Chromatogr*. 2009 Dec;23(12):1276-82. doi: 10.1002/bmc.1250. PMID: 19488978.
76. Sadowski JA, Hood SJ, Dallal GE, Garry PJ. Phylloquinone in plasma from elderly and young adults: factors influencing its concentration. *Am J Clin Nutr*. 1989 Jul;50(1):100-8. doi: 10.1093/ajcn/50.1.100. PMID: 2750682.
77. Yan L, Zhou B, Greenberg D, Wang L, Nigdikar S, Prynne C, et al. Vitamin K status of older individuals in northern China is superior to that of older individuals in the UK. *Br J Nutr*. 2004 Dec;92(6):939-45. doi: 10.1079/bjn20041261. PMID: 15613256..
78. Moreau C, Loriot MA, Siguret V. [Vitamin K antagonists: from discovery to pharmacogenetics]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2012 Oct 1;70(5):539-51. French. doi: 10.1684/abc.2012.0740. PMID: 23047901.
79. Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation*. 1994 Jan;89(1):432-49. doi: 10.1161/01.cir.89.1.432. PMID: 8281678.
80. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*. 1959 Jan;19(1):97-107. doi: 10.1161/01.cir.19.1.97. PMID: 13619027.
81. Lin Y, Shen X, Yuan Q, Yan Y. Microbial biosynthesis of the anticoagulant precursor 4-hydroxycoumarin. *Nat Commun*. 2013;4:2603. doi: 10.1038/ncomms3603. PMID: 24129598.
82. Porter WR. Warfarin: history, tautomerism and activity. *J Comput Aided Mol Des*. 2010 Jun;24(6-7):553-73. doi: 10.1007/s10822-010-9335-7. Epub 2010 Mar 30. PMID: 20352297.
83. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*. 2012 Mar 29;119(13):3016-23. doi: 10.1182/blood-2011-10-378950. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22302737.
84. Pirmohamed M. Warfarin: The End or the End of One Size Fits All Therapy? *J Pers Med*. 2018 Jun 28;8(3):22. doi: 10.3390/jpm8030022. PMID: 29958440; PMCID: PMC6163581.

85. Bista D, Chalmers L, Bereznicki L, Peterson G. Potential use of NOACs in developing countries: pros and cons. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Jul;70(7):817-28. doi: 10.1007/s00228-014-1693-y. Epub 2014 May 11. PMID: 24817486.
86. Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. *Am J Med*. 2015 Dec;128(12):1300-5.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.05.044. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26144101; PMCID: PMC4658248.
87. Lapostolle F, Siguret V, Martin AC, Pailleret C, Vigue B, Zerbib Y, et al. Vitamin K antagonists and emergencies. *Eur J Emerg Med*. 2018 Dec;25(6):378-86. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000541. PMID: 29462053.
88. Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall MM, Masters SB. Chapter 34. Drugs Used in Coagulation Disorders. *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review*, 10e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2013.
89. Weitz JI. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. Dans: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, rédacteurs. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
90. Stehle S, Kirchheiner J, Lazar A, Fuhr U. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(9):565-94. doi: 10.2165/00003088-200847090-00002. PMID: 18698879.
91. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27567408.
92. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med*. 2005 Jun 2;352(22):2285-93. doi: 10.1056/NEJMoa044503. PMID: 15930419.
93. Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature*. 2004 Feb 5;427(6974):541-4. doi: 10.1038/nature02254. PMID: 14765195.
94. Zehnder JL. Drugs Used in Disorders of Coagulation. Dans: Katzung BG, Trevor AJ, rédacteurs. *Basic & Clinical Pharmacology*, 13e. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2015.

95. Brownell KB, Sezer A, Jain S, Thoma F, Kancharla K, Bhonsale A, et al. Trends and predictors of NOAC versus warfarin use for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar;75(11 Supplement 1):518. doi: 10.1016/S0735-1097(20)31145-1.
96. Chiang C-E, Okumura K, Zhang S, Chao T-F, Siu C-W, Lim TW, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2017 Aug;33(4):345-67. doi: 10.1016/j.joa.2017.05.004. Epub Jun 27. PMID: 28765771; PMCID: PMC5529598.
97. Mehta SR, Baaney KR, Cantor WJ, Lordkipanidzé M, Marquis-Gravel G, Robinson SD, et al. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology focused update of the guidelines for the use of antiplatelet therapy. *Can J Cardiol*. 2018 Mar;34(3):214-33. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.012. Epub Dec 19. PMID: 29475527.
98. Thrombosis Canada. [en ligne]. Stroke prevention in atrial fibrillation. 2018. [cité le 29 juillet 2019]. Disponible: http://thrombosiscanadaca/wp-content/uploads/2018/10/Stroke-Prevention-in-Atrial-Fibrillation_2018Sep10-Finalpdf.
99. Bristol-Myers Squibb. [en ligne]. Product monograph, Coumadin; Date de révision: 04 septembre 2018. [cité le 29 juillet 2019]. Disponible: https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph_fr/COUMADIN_FR_PM.pdf.
100. Li X, Li D, Wu JC, Liu ZQ, Zhou HH, Yin JY. Precision dosing of warfarin: open questions and strategies. *Pharmacogenomics J*. 2019 Jun;19(3):219-229. doi: 10.1038/s41397-019-0083-3. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30745565.
101. Shahabi P, Scheinfeldt LB, Lynch DE, Schmidlen TJ, Perreault S, Keller MA, et al. An expanded pharmacogenomics warfarin dosing table with utility in generalised dosing guidance. *Thromb Haemost*. 2016 Aug 1;116(2):337-48. doi: 10.1160/TH15-12-0955. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27121899; PMCID: PMC6375065.
102. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018 Nov;154(5):1121-1201. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.040. Epub 2018 Aug 22. PMID: 30144419.
103. Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost*. 1983 Jun 28;49(3):238-44. PMID: 6879511.

104. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. 2003 May 7;41(9):1633-52. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00416-9. PMID: 12742309.
105. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 2001 Oct 23;104(17):2118-50. PMID: 11673357.
106. Kawai VK, Cunningham A, Vear SI, Van Driest SL, Oginni A, Xu H, et al. Genotype and risk of major bleeding during warfarin treatment. *Pharmacogenomics*. 2014 Dec;15(16):1973-83. doi: 10.2217/pgs.14.153. PMID: 25521356; PMCID: PMC4304738.
107. Harris Neil M. [en ligne]. The International Normalized Ratio: How well do we understand this measurement? 2012. [cité le 31 juillet 2019] Disponible: <https://www.aacc.org/community/aacc-academy/publications/scientific-shorts/2012/the-international-normalized-ratio-how-well-do-we-understand-this-measurement>.
108. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e531S-e575S. doi: 10.1378/chest.11-2304. PMID: 22315271; PMCID: PMC3278056.
109. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301. Erratum in: *Chest*. 2012 Dec;142(6):1698-1704. PMID: 22315268; PMCID: PMC3278049.
110. Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-e600S. doi: 10.1378/chest.11-2305. PMID: 22315272; PMCID: PMC327805.
111. Menendez-Jandula B, Garcia-Erce JA, Zazo C, Larrad-Mur L. Long-term effectiveness and safety of self-management of oral anticoagulants in real-world settings. *BMC Cardiovasc*

Disord. 2019 Aug 2;19(1):186. doi: 10.1186/s12872-019-1168-2. Erratum in: BMC Cardiovasc Disord. 2019 Nov 26;19(1):263. PMID: 31375070; PMCID: PMC6679483.

112. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med.* 2010 Oct 21;363(17):1608-20. doi: 10.1056/NEJMoa1002617. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011 Jan 6;364(1):93. PMID: 20961244.

113. Pozzi M, Mitchell J, Henaine AM, Hanna N, Safi O, Henaine R. International normalized ratio self-testing and self-management: improving patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag.* 2016 Oct 12;12:387-392. doi: 10.2147/VHRM.S85031. PMID: 27785043; PMCID: PMC5066985.

114. Coaguchek.ca [en ligne]. L'autosurveillance. [cité le 28 octobre 2019]. Disponible: <https://www.coaguchek.ca/fr/patient/lautosurveillance>

115. Farsad B-F, Abbasinazari M, Dabagh A, Bakshandeh H. Evaluation of time in therapeutic range (TTR) in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving treatment with warfarin in Tehran, Iran: A cross-sectional study. *J Clin Diagn Res.* 2016 Sep;10(9):FC04-FC06. doi: 10.7860/JCDR/2016/21955.8457. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27790456; PMCID: PMC5071956.

116. Erkens PM, Ten Cate H, Buller HR, Prins MH. Benchmark for time in therapeutic range in venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(9):e42269. doi: 10.1371/journal.pone.0042269. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23049730; PMCID: PMC3458058.

117. Reiffel JA. Time to Revisit the Time in the Therapeutic Range. *J Atr Fibrillation.* 2017 Feb 28;9(5):1569. doi: 10.4022/jafib.1569. PMID: 29250280; PMCID: PMC5673396.

118. Siddiqui S, Deremer CE, Waller JL, Gujral JS. Variability in the Calculation of Time in Therapeutic Range for the Quality Control Measurement of Warfarin. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2018 Dec 15;9(12):3428-3434. doi: 10.19102/icrm.2018.091203. PMID: 32494479; PMCID: PMC7252856.

119. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993 Mar 1;69(3):236-9. PMID: 8470047.

120. Phillips KW, Ansell J. Outpatient management of oral vitamin K antagonist therapy: defining and measuring high-quality management. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008 Jan;6(1):57-70. doi: 10.1586/14779072.6.1.57. PMID: 18095907.

121. Liu S, Singer A, McAlister FA, Peeler W, Heran BS, Drummond N, et al. Quality of warfarin management in primary care: Determining the stability of international normalized ratios using a nationally representative prospective cohort. *Can Fam Physician*. 2019 Jun;65(6):416-425. PMID: 31189630; PMCID: PMC6738378.
122. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e44S-e88S. doi: 10.1378/chest.11-2292. PMID: 22315269; PMCID: PMC3278051.
123. Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song JS, Meng J, et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J*. 2014 Jun 24;12:14. doi: 10.1186/1477-9560-12-14. PMID: 25024644; PMCID: PMC4094926.
124. Mearns ES, Kohn CG, Song JS, Hawthorne J, Meng J, White CM, et al. Meta-analysis to assess the quality of international normalized ratio control and associated outcomes in venous thromboembolism patients. *Thromb Res*. 2014 Aug;134(2):310-9. doi: 10.1016/j.thromres.2014.05.035. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24935672.
125. Costa GL, Lamego RM, Colosimo EA, Valacio RA, Moreira Mda C. Identifying potential predictors of high-quality oral anticoagulation assessed by time in therapeutic international normalized ratio range: a prospective, long-term, single-center, observational study. *Clin Ther*. 2012 Jul;34(7):1511-20. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.06.002. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22717417.
126. Vestergaard AS, Skjoth F, Larsen TB, Ehlers LH. The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-regression analysis. *PLoS One*. 2017 Nov 20;12(11):e0188482. doi: 10.1371/journal.pone.0188482. PMID: 29155884; PMCID: PMC5695846.
127. Reges O, Leibowitz M, Hoshen M, Arnson Y, Balicer R, Haim M. Time in therapeutic range (TTR): analysis in a large observational cohort taking warfarin for CHADS2 measured risk in non-valvular atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr; 67(13 Supplement):883.
128. Björck F, Renlund H, Lip GY, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol*. 2016 May 1;1(2):172-80. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0199. PMID: 27437888.

129. Sanden P, Renlund H, Svensson PJ, Sjalander A. Warfarin treatment complications do not correlate to cTTR when above 70. *Thromb Res.* 2015 Dec;136(6):1185-9. doi: 10.1016/j.thromres.2015.10.031. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26508465.
130. Dallalzadeh LO, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Singer DE. Stability of High-Quality Warfarin Anticoagulation in a Community-Based Atrial Fibrillation Cohort: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jul 22;5(7):e003482. doi: 10.1161/JAHA.116.003482. PMID: 27451456; PMCID: PMC5015384.
131. Proietti M, Nobili A, Raparelli V, Napoleone L, Mannucci PM, Lip GYH, et al. Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOSI study. *Clin Res Cardiol.* 2016 Nov;105(11):912-920. doi: 10.1007/s00392-016-0999-4. Epub 2016 May 31. PMID: 27245329.
132. Skeppholm M, Friberg L. Adherence to warfarin treatment among patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2014 Dec;103(12):998-1005. doi: 10.1007/s00392-014-0742-y. Epub 2014 Jul 31. PMID: 25080281.
133. Witt DM, Delate T, Clark NP, Martell C, Tran T, Crowther MA, et al. Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users. *J Thromb Haemost.* 2010 Apr;8(4):744-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03756.x. PMID: 20398186.
134. Schein JR, White CM, Nelson WW, Kluger J, Mearns ES, Coleman CI. Vitamin K antagonist use: evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. *Thromb J.* 2016 Jun 13;14:14. doi: 10.1186/s12959-016-0088-y. PMID: 27303213; PMCID: PMC4906845.
135. Tomita H, Kadokami T, Momii H, Kawamura N, Yoshida M, Inou T, et al. Patient factors against stable control of warfarin therapy for Japanese non-valvular atrial fibrillation patients. *Thromb Res.* 2013;132(5):537-42. doi: 10.1016/j.thromres.2013.09.003.
136. Sullivan RM, Zhang J, Zamba G, Lip GY, Olshansky B. Relation of gender-specific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM). *Am J Cardiol.* 2012 Dec 15;110(12):1799-802. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.014. Epub 2012 Sep 18. PMID: 22995971.
137. Garcia DA, Lopes RD, Hylek EM. New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: high risk periods and implications for new antithrombotic drugs. *Thromb Haemost.* 2010 Dec;104(6):1099-105. doi: 10.1160/TH10-07-0491. Epub 2010 Sep 30. PMID: 20886196.

138. Cios DA, Baker WL, Sander SD, Phung OJ, Coleman CI. Evaluating the impact of study-level factors on warfarin control in U.S.-based primary studies: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 May 15;66(10):916-25. doi: 10.2146/ajhp080507. PMID: 19420310.
139. Cavallari LH, Aston JL, Momary KM, Shapiro NL, Patel SR, Nutescu EA. Predictors of unstable anticoagulation in African Americans. *J Thromb Thrombolysis*. 2009 May;27(4):430-7. doi: 10.1007/s11239-008-0236-8. Epub 2008 Jun 19. PMID: 18563532.
140. Skov J, Bladbjerg E-M, Leppin A, Jespersen J. The influence of VKORC1 and CYP2C9 gene sequence variants on the stability of maintenance phase warfarin treatment. *J Thromb Res*. 2013 Feb;131(2):125-9. doi: 10.1016/j.thromres.2012.11.004. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23159229.
141. Yang T, Zhou Y, Chen C, Lu M, Ma L, Cui Y. Genotype-guided dosing versus conventional dosing of warfarin: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Apr;44(2):197-208. doi: 10.1111/jcpt.12782. Epub 2018 Dec 28. PMID: 30593674..
142. Carlquist JF, Horne BD, Muhlestein JB, Lappe DL, Whiting BM, Kolek MJ, et al. Genotypes of the cytochrome p450 isoform, CYP2C9, and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose: a prospective study. *J Thromb Thrombolysis*. 2006 Dec;22(3):191-7. doi: 10.1007/s11239-006-9030-7. PMID: 17111199.
143. Aquilante CL, Langae TY, Lopez LM, Yarandi HN, Tromberg JS, Mohuczy D, et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Apr;79(4):291-302. doi: 10.1016/j.clpt.2005.11.011. Epub 2006 Feb 28. PMID: 16580898.
144. Muszkat M, Blotnik S, Elami A, Krasilnikov I, Caraco Y. 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 Mar;29(3):427-37. doi: 10.1016/s0149-2918(07)80081-6. PMID: 17577464.
145. Lobos-Bejarano JM, Barrios V, Polo-Garcia J, Escobar C, Vargas-Ortega D, Marin-Montanes N, et al. Evaluation of SAME-TT2R2 score and other clinical factors influencing the quality of anticoagulation therapy in non-valvular atrial fibrillation: a nationwide study in Spain. *Curr Med Res Opin*. 2016 Jul;32(7):1201-7. doi: 10.1185/03007995.2016.1164676. Epub 2016 Apr 7. PMID: 26967541.
146. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in

patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3484-8. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108. Epub 2002 Jul 12. PMID: 12393647.

147. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *J Thromb Haemost*. 2010 Oct;8(10):2182-91. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03996.x. PMID: 20653840.

148. Government of Canada [en ligne]. Health, Drugs & Medical devices, Warfarin. Date de modification : 2015-03-26. [cité le 6 septembre 2019]. Disponible: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medical-devices/warfarin.html?_ga=1.221272600.1275639397.1427806710.

149. Pastori D, Pignatelli P, Cribari F, Carnevale R, Saliola M, Violi F, et al. Time to therapeutic range (TtTR), anticoagulation control, and cardiovascular events in vitamin K antagonists-naïve patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2018 Jun;200:32-36. doi: 10.1016/j.ahj.2018.03.004. Epub 2018 Mar 10. PMID: 29898846.

150. Ciurus T, Cichocka-Radwan A, Lelonek M. Factors affecting the quality of anticoagulation with warfarin: experience of one cardiac centre. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2015 Dec;12(4):334-40. doi: 10.5114/kitp.2015.56784. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26855650; PMCID: PMC4735535.

151. McDonald MG, Au NT, Wittkowsky AK, Rettie AE. Warfarin-amiodarone drug-drug interactions: determination of $[I](u)/K(I,u)$ for amiodarone and its plasma metabolites. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Apr;91(4):709-17. doi: 10.1038/clpt.2011.283. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22398967; PMCID: PMC3900249.

152. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ*. 2007 Aug 14;177(4):347-51. doi: 10.1503/cmaj.070186. PMID: 17698822; PMCID: PMC1942107.

153. Ge B, Zhen Zhang, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:957362. doi: 10.1155/2014/957362. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24790635; PMCID: PMC3976951.

154. Beckmann-Knopp S, Rietbrock S, Weyhenmeyer R, Bocker RH, Beckurts KT, Lang W, et al. Inhibitory effects of silibinin on cytochrome P-450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacol Toxicol*. 2000 Jun;86(6):250-6. doi: 10.1111/j.0901-9928.2000.860602.x. PMID: 10895987

155. Zikria J, Goldman R, Ansell J. Cranberry juice and warfarin: when bad publicity trumps science. *Am J Med.* 2010 May;123(5):384-92. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.08.019. PMID: 20399311.
156. Sullivan DM, Ford MA, Boyden TW. Grapefruit juice and the response to warfarin. *Am J Health Syst Pharm.* 1998 Aug 1;55(15):1581-3. doi: 10.1093/ajhp/55.15.1581. PMID: 9706183.
157. Guo LQ, Yamazoe Y. Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. *Acta Pharmacol Sin.* 2004 Feb;25(2):129-36. PMID: 14769198.
158. Jarvis S, Li C, Bogle RG. Possible interaction between pomegranate juice and warfarin. *Emerg Med J.* 2010 Jan;27(1):74-5. doi: 10.1136/emj.2007.055855. PMID: 20029019.
159. Nagata M, Hidaka M, Sekiya H, Kawano Y, Yamasaki K, Okumura M, et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 2C9 and tolbutamide pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos.* 2007 Feb;35(2):302-5. doi: 10.1124/dmd.106.011718. Epub 2006 Nov 28. PMID: 17132763.
160. Booth Sarah L , Ines G, Sackeck JM, Roubenoff R, Dallal GE, Hamada K, et al. Effect of vitamin E supplementation on vitamin K status in adults with normal coagulation status. *Am J Clin Nutr.* 2004 Jul;80(1):143-8. doi: 10.1093/ajcn/80.1.143. PMID: 15213041.
161. Heck AM, Dewitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm.* 2000 Jul 1;57(13):1221-7; quiz 1228-30. PMID: 10902065.
162. Sontag TJ, Parker RS. Cytochrome P450 omega-hydroxylase pathway of tocopherol catabolism. Novel mechanism of regulation of vitamin E status. *J Biol Chem.* 2002 Jul 12;277(28):25290-6. doi: 10.1074/jbc.M201466200. Epub 2002 May 7. PMID: 11997390.
163. Kim JM, White RH. Effect of vitamin E on the anticoagulant response to warfarin. *Am J Cardiol.* 1996 Mar 1;77(7):545-6. doi: 10.1016/s0002-9149(97)89357-5. PMID: 8629604..
164. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med.* 1994 Nov 1;121(9):676-83. doi: 10.7326/0003-4819-121-9-199411010-00009. PMID: 7944078.
165. Weathermon R, Crabb DW. Alcohol and medication interactions. *Alcohol Res Health.* 1999;23(1):40-54. PMID: 10890797; PMCID: PMC6761694.

166. Penning-van Beest FJ, Geleijnse JM, van Meegen E, Vermeer C, Rosendaal FR, Stricker BH. Lifestyle and diet as risk factors for overanticoagulation. *J Clin Epidemiol.* 2002 Apr;55(4):411-7. doi: 10.1016/s0895-4356(01)00485-1. PMID: 11927211.
167. Havrda DE, Mai T, Chonlahan J. Enhanced antithrombotic effect of warfarin associated with low-dose alcohol consumption. *Pharmacotherapy.* 2005 Feb;25(2):303-7. doi: 10.1592/phco.25.2.303.56955. PMID: 15767245.
168. Roth JA, Bradley K, Thummel KE, Veenstra DL, Boudreau D. Alcohol misuse, genetics, and major bleeding among warfarin therapy patients in a community setting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Jun;24(6):619-27. doi: 10.1002/pds.3769. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25858232; PMCID: PMC4478047.
169. Karlson B, Leijd B, Hellström K. On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. *Acta Med Scand.* 1986;220(4):347-50. doi: 10.1111/j.0954-6820.1986.tb02776.x. PMID: 3541503.
170. O'Reilly RA. Lack of effect of fortified wine ingested during fasting and anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* 1981 Mar;141(4):458-9. PMID: 7212888.
171. Udall JA. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. *Jama.* 1965 Oct 11;194(2):127-9. PMID: 5897315.
172. Violi F, Lip GY, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(10):e2895. doi: 10.1097/MD.0000000000002895. PMID: 26962786; PMCID: PMC4998867.
173. American Heart Association [en ligne]. A patient's guide to taking warfarin. Last Reviewed: Sep 30, 2016. [cité le 06 septembre 2019]. Disponible: <https://www.heart.org/en/health-topics/arrhythmia/prevention--treatment-of-arrhythmia/a-patients-guide-to-taking-warfarin>.
174. Leblanc C, Dube MP, Presse N, Dumas S, Nguyen M, Rouleau-Mailloux E, et al. Avoidance of Vitamin K-Rich Foods Is Common among Warfarin Users and Translates into Lower Usual Vitamin K Intakes. *J Acad Nutr Diet.* 2016 Jun;116(6):1000-7. doi: 10.1016/j.jand.2015.12.023. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26922378..
175. Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJ. Influence of dietary vitamin K intake on subtherapeutic oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol.* 2010 May;149(4):598-605. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08108.x. Epub 2010 Feb 11. PMID: 20151978.

176. Mahtani KR, Heneghan CJ, Nunan D, Roberts NW. Vitamin K for improved anticoagulation control in patients receiving warfarin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 15;(5):CD009917. doi: 10.1002/14651858.CD009917.pub2. PMID: 24832594.
177. Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A, Lubin F, Halkin H. Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. *Thromb Haemost.* 1999 Mar;81(3):396-9. PMID: 10102468.
178. Rasmussen MA, Skov J, Bladbjerg EM, Sidelmann JJ, Vamosi M, Jespersen J. Multivariate analysis of the relation between diet and warfarin dose. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Mar;68(3):321-8. doi: 10.1007/s00228-011-1123-3. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21935704.
179. Li RC, Finkelman BS, Chen J, Booth SL, Bershaw L, Brensinger C, et al. Dietary vitamin K intake and anticoagulation control during the initiation phase of warfarin therapy: a prospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2013 Jul;110(1):195-6. doi: 10.1160/TH13-02-0111. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23572189; PMCID: PMC4415268
180. Zuchinali P, Souza GC, de Assis MC, Rabelo ER, Rohde LE. Dietary vitamin K intake and stability of anticoagulation with coumarins: evidence derived from a clinical trial. 2012 Nov-Dec;27(6):1987-92. doi: 10.3305/nh.2012.27.6.6068. PMID: 23588449.
181. Leblanc C, Presse N, Lalonde G, Dumas S, Ferland G. Higher vitamin K intake is associated with better INR control and a decreased need for INR tests in long-term warfarin therapy. *Thromb Res.* 2014 Jul;134(1):210-2. doi: 10.1016/j.thromres.2014.04.024. Epub 2014 Apr 26. PMID: 24824293.
182. Sorano GG, Biondi G, Conti M, Mameli G, Licheri D, Marongiu F. Controlled vitamin K content diet for improving the management of poorly controlled anticoagulated patients: a clinical practice proposal. *Haemostasis.* 1993 Mar-Apr;23(2):77-82. doi: 10.1159/000216857. PMID: 8365689.
183. Ford SK, Misita CP, Shilliday BB, Malone RM, Moore CG, Moll S. Prospective study of supplemental vitamin K therapy in patients on oral anticoagulants with unstable international normalized ratios. *J Thromb Thrombolysis.* 2007 Aug;24(1):23-7. doi: 10.1007/s11239-007-0014-z. Epub 2007 Feb 24. PMID: 17323135
184. Dentali F, Crowther M, Galli M, Pomero F, Garcia D, Clark N, et al. Effect of Vitamin K Intake on the Stability of Treatment with Vitamin K Antagonists: A Systematic Review of the Literature. *Semin Thromb Hemost.* 2016 Sep;42(6):671-81. doi: 10.1055/s-0036-1581105. Epub 2016 May 27. PMID: 27232386.

185. Reese AM, Farnett LE, Lyons RM, Patel B, Morgan L, Bussey HI. Low-dose vitamin K to augment anticoagulation control. *Pharmacotherapy*. 2005 Dec;25(12):1746-51. doi: 10.1592/phco.2005.25.12.1746. PMID: 16305294.
186. Gebuis EP, Rosendaal FR, van Meegen E, van der Meer FJ. Vitamin K1 supplementation to improve the stability of anticoagulation therapy with vitamin K antagonists: a dose-finding study. *Haematologica*. 2011 Apr;96(4):583-9. doi: 10.3324/haematol.2010.035162. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21193422; PMCID: PMC3069236.
187. Majeed H, Rodger M, Forgie M, Carrier M, Taljaard M, Scarvelis D, et al. Effect of 200µg/day of vitamin K1 on the variability of anticoagulation control in patients on warfarin: a randomized controlled trial. *Thromb Res*. 2013 Sep;132(3):329-35. doi: 10.1016/j.thromres.2013.07.019. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23953594.
188. Boonyawat K, Wang L, Lazo-Langner A, Kovacs MJ, Yeo E, Schnurr T, et al. The effect of low-dose oral vitamin K supplementation on INR stability in patients receiving warfarin. A randomised trial. *Thromb Haemost*. 2016 Aug 30;116(3):480-5. doi: 10.1160/TH16-04-0320. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27346552.
189. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):160S-198S. doi: 10.1378/chest.08-0670. PMID: 18574265.
190. Gouvernement du Canada [en ligne]. Historique des guides alimentaires canadiens, de 1942 à 2007. [cité le 01 octobre 2020]. Disponible: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/guide-alimentaire-canadien/contexte/historique-guide-alimentaire.html>
191. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009 Apr;15(3):244-52. doi: 10.18553/jmcp.2009.15.3.244. PMID: 19326955.
192. Walraven Cv, Oake N, Wells PS, Forster AJ. Burden of potentially avoidable anticoagulant-associated hemorrhagic and thromboembolic events in the elderly. *Chest*. 2007 May;131(5):1508-15. doi: 10.1378/chest.06-2628. Epub 2007 Feb 22. PMID: 17317732.
193. Shea M, Booth SL. Concepts and controversies in evaluating vitamin K status in population-based studies. *Nutrients*. 2016 Jan 2;8(1):8. doi: 10.3390/nu8010008. PMID: 26729160; PMCID: PMC4728622.

194. Holmes MV, Hunt BJ, Shearer MJ. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. *Blood Rev.* 2012 Jan;26(1):1-14. doi: 10.1016/j.blre.2011.07.002. Epub 2011 Sep 13. PMID: 21914559.
195. McKeown NM, Jacques PF, Gundberg CM, Peterson JW, Tucker KL, Kiel DP, et al. Dietary and nondietary determinants of vitamin K biochemical measures in men and women. *J Nut.* 2002 Jun;132(6):1329-34:doi:10.1093/jn/132.6.1329.PMID:12042454.
196. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008 Nov;1(2):84-91. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185. Epub 2008 Nov 5. PMID: 20031794.
197. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) [En ligne]. Gouvernement du Québec, 2019. Mise à jour du protocole médical national et d'un modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement de la warfarine [cité le 23 décembre 2020]; ISSN 1915-3104 INESSS (PDF); ISBN 978-2-550-84454-9 (PDF). Disponible: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Ordonnances_collectives/Anticoagulothérapie/INESSS_Rapport_ajustement_warfarine.pdf.
198. Perreault S, de Denus S, White-Guay B, Côté R, Schnitzer ME, Dubé MP, et al. Oral anticoagulant prescription trends, profile use, and determinants of adherence in patients with atrial fibrillation. *Pharmacotherapy.* 2020 Jan;40(1):40-54. doi: 10.1002/phar.2350. Epub 019 Dec 17. PMID: 31758592.