

Anticoagulation orale: différences héréditaires dans la sensibilité aux dérivés coumariniques

Adriana Méndez, Martin Hergersberg, Saskia Brunner-Agten, Andreas R. Huber

Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital Aarau

Quintessence

● Depuis environ 50 ans, les dérivés coumariniques sont universellement utilisés en prévention et en thérapie des thromboses veineuses ou artérielles. En raison de la grande variabilité inter- et intra-individuelle chez les patients traités par une anticoagulation orale, il est souvent difficile d'optimiser le dosage des dérivés coumariniques. Les facteurs les plus importants qui peuvent influencer le contrôle de l'anticoagulation sont: l'âge, la prise d'aliments riches en vitamine K, les comorbidités du patient, les pathologies aiguës intercurrentes, la comédication, les facteurs influençant la flore intestinale et la durée du traitement. On s'est aperçu récemment que les facteurs génétiques jouent un rôle essentiel.

● La sensibilité aux dérivés coumariniques se définit par rapport à la dose nécessaire au maintien d'un bon contrôle de l'anticoagulation orale: elle est élevée si cette dose est faible. Le polymorphisme du gène *CYP2C9*3* est associé au ralentissement du métabolisme de la warfarine et de l'acénocoumarol. C'est pour cette raison que les patients porteurs de ce génotype *CYP2C9*3* ont généralement besoin de doses de dérivés coumariniques plus faibles. De plus, ils présentent une tendance à la suranticoagulation et aux complications hémorragiques. La dose journalière nécessaire de warfarine est également basse chez les porteurs de polymorphismes présents dans le gène *VKORC1*, par exemple chez ceux qui portent le polymorphisme *VKORC1*2*.

● La résistance aux dérivés coumariniques va de pair avec un besoin quotidien accru de coumarine. Dans ce contexte, ce sont d'autres polymorphismes qui sont impliqués, comme la présence homozygote d'allèles non *VKORC1*2* et d'allèles du type sauvage *CYP2C9*, ou de mutations hétérozygotes dans le gène *VKORC1*.

● La sécurité des patients sous anticoagulation orale peut être assurée par des valeurs d'INR stables et situées dans l'intervalle thérapeutique. On pourrait optimiser cette stabilité en administrant parfois de la vitamine K à faible dose, toutefois cette forme galénique de la vitamine K n'existe pas en Suisse.



● Une grande partie de la variabilité de la réponse aux anticoagulants oraux n'est pas prévisible, raison pour laquelle les contrôles INR sont essentiels, surtout si d'autres médicaments sont prescrits de manière concomitante.

Summary

Oral anticoagulation: inherited differences in coumarin sensitivity

● *For the last 50 years or so, coumarins have been used worldwide for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolism. Control of orally anticoagulated patients is rendered very difficult by wide inter- and inpatient variability. Important influential factors are age, consumption of foodstuffs containing vitamin K, comorbidities, acute diseases, comedication, factors affecting the intestinal flora and duration of treatment. Very recently it has been realised that genetic factors play an essential role.*

Introduction

L'anticoagulation orale (ACO) s'emploie en prophylaxie et en thérapie des thromboses veineuses et artérielles. Les dérivés coumariniques tels que le Marcoumar® (phenprocoumone), le Sintrom® (acénocoumarol) et la Coumadin® (warfarine) sont utilisés depuis les années 1960. En Suisse, c'est surtout Marcoumar® qui s'est imposé. En raison de sa demi-vie plus longue, les taux du médicament sont plus stables, surtout dans les indications de traitement de longue durée. La variabilité prononcée inter- et intra-individuelle requiert une étroite surveillance de l'effet du médicament au début du traitement, par INR (International Normalized Ratio). Les contrôles sont nécessaires du fait que la fenêtre thérapeutique est étroite et qu'il existe des risques d'hémorragie et/ou de nouvelles thromboses liées à un traitement non optimisé. Ces événements négatifs apparaissent surtout dans les premières semaines voire les premiers mois après l'initiation de l'ACO. Ceci a non seulement un impact sur la morbidité et la mortalité, mais également sur le plan économique. Il importe donc de tenir compte des facteurs qui peuvent modifier le bon contrôle de l'anticoagulation comme la prise d'aliments riche en vitamine K, les comorbidités, les maladies aiguës, les comédications, les modifications de la flore intestinale et la durée du traitement. Récemment, certains facteurs génétiques, en particulier les polymorphismes au sein des gènes *VKORC1* et *CYP2C9*, ont été identifiés et ces derniers semblent également jouer un rôle primordial dans l'optimisation de l'anticoagulation orale. Il faut toutefois rappeler que, dans 40% des cas, il est difficile d'optimiser l'anticoagulation et qu'aucun facteur susceptible d'expliquer la modification de l'INR n'a été identifié (tab. 1 , fig. 1 ).

L'action hémostatique de la vitamine K

Cette vitamine fut décrite pour la première fois en 1929 par Henrik Dam qui lui donna le nom de vitamine K (pour «koagulation» en danois).

La vitamine K est le cofacteur pour la carboxylation γ des acides aminés du glutamate dans les


- *High coumarin sensitivity is defined as well controlled OAC at a low coumarin dose. CYP2C9*3 polymorphism is responsible for limited metabolism of warfarin and acenocoumarol, which is why patients with this genotype usually need lower coumarin doses. They are also prone to overanticoagulation and bleeding complications. In the case of polymorphisms in the VKORC1 gene, e.g., in carriers of VKORC1*2 polymorphism, the daily warfarin requirement is likewise low.*
- *Coumarin resistance is associated with a higher daily coumarin requirement. This is due to other polymorphisms such as homozygous non-VKORC1*2 and wildtype CYP2C9 alleles, or to heterozygous mutations in the VKORC1 gene.*
- *The safety of orally anticoagulated patients can be ensured by stable INR values within the therapeutic range. This stability can be achieved by targeted administration of low vitamin K doses, although these are not available as such in Switzerland.*
- *Variability in response to oral anticoagulation is in large part unpredictable, and hence INR monitoring is essential, especially if an additional new drug is prescribed.*

Tableau 1. Liste des principaux facteurs qui peuvent modifier l'anticoagulation orale.

Groupe	Facteurs
Aliments contenant de la vitamine K	chou vert, épinard, brocoli, ciboulette, petits pois, asperge, thé vert, café, foie, lait, fromage, produits fermentés à base de soja, laitue pommée
Age, comorbidité et maladies aiguës	<ul style="list-style-type: none"> – augmentation de la sensibilité avec l'âge (les patients plus âgés ont en général besoin de doses plus faibles) – maladies du foie (cirrhose, élévation inexplicite du taux de transaminases) – maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque) – insuffisance rénale – fièvre aiguë, diarrhée
Comédication	<ul style="list-style-type: none"> – inhibiteurs des CYP (par ex. l'amiodarone) – inducteurs des CYP (par ex. l'inhibiteur de l'HMG-CoA-réductase) – inhibiteurs de la production intestinale de vitamine K (antibiotiques comme par ex. les sulfonamides, le métronidazole) – antimycotiques (kétoconazole, fluconazole, itraconazole, etc.)
Pharmacogénétique	avant tout les polymorphismes des gènes <i>VKORC1</i> et <i>CYP2C9</i> ; les asiatiques ont besoin d'une dose de coumarine faible, les africains d'une dose élevée

protéines vitamine K-dépendantes (facteurs de coagulation II, VII, IX, X, protéines C, S et Z, et d'autres encore). La synthèse et la carboxylation des facteurs de coagulation s'effectuent dans les cellules parenchymateuses du foie. Les protéines carboxylées fixent du calcium sanguin et cette étape est requise pour assurer une interaction avec les phospholipides chargées négativement, présentes par exemple au niveau des thrombocytes. Le traitement par anticoagulants oraux réduit la production hépatique de protéines carboxylées et décarboxylées et réduit ainsi leur potentiel de coagulation, d'où leur nom de «protein induced by vitamin K antagonists» (PIVKA).

La carboxylation s'effectue par l'intermédiaire de l'enzyme γ -glutamyle carboxylase qui requiert trois cofacteurs: vitamine K₁ réduite (K₁H₂ ou hydroquinone), CO₂ et O₂. Lors de la réaction, la K₁H₂ est oxydée en époxyde de vitamine K₂ par liaison d'un des atomes d'oxygène. Puis l'époxyde est réduit en deux étapes par l'époxyde

réductase de la vitamine K₁ (*VKOR*), tout d'abord en quinone de vitamine K₁ puis en vitamine K₁H₂ (fig. 2 )

Les dérivés coumariniques agissent par inhibition de la *VKOR* lors de la fixation d'une molécule de coumarine. De cette façon, ces dérivés coumariniques inhibent la réduction de l'époxyde de vitamine K en hydroquinone de vitamine K. Ainsi, la carboxylation des protéines vitamine K-dépendantes ne peut-elle avoir lieu que de façon ralentie, ce qui entraîne la diminution de la production des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K.

C'est en 1970 que l'activité de la *VKOR* fut décrite pour la première fois. En 2004, on a pu cloner le gène codant pour l'enzyme [1]. Ce gène est désigné sous le terme de sous-unité 1 de la vitamine K époxyde-réductase (*VKORC1*). Les mutations de ce gène sont à l'origine de deux troubles héréditaires de la coagulation cliniquement différents: la diminution congénitale autosome récessive de tous les facteurs de coagulation vitamine K-dépendants (la mutation inhibe le recyclage de la vitamine K), et la résistance congénitale autosomale dominante à la warfarine (la mutation inhibe la liaison de la warfarine au complexe *VKOR*). Il existe d'autres modifications de la séquence du gène *VKORC1* de l'ADN qui influencent fortement le dosage nécessaire des dérivés coumariniques pendant le déroulement de l'ACO.

Une voie alternative, appelée la diaphorase DT, permet également d'obtenir la réduction de la vitamine K. Cependant, ce processus n'est pas physiologique, et il n'intervient que lors de l'administration d'une dose élevée de vitamine K, respectivement dans les cas d'intoxication aux dérivés coumariniques.

Pharmacocinétique et pharmacodynamique des dérivés coumariniques

Dans la suite de cet article nous allons décrire plus en détail la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme et excrétion du médicament) et la pharmacodynamique (efficacité) des anticoagulants oraux.

Après administration orale, les dérivés coumariniques se fixent à l'albumine. La coumarine libre est absorbée dans le foie puis elle est métabolisée par les hydroxylases cytochrome P450. Les hydroxylases cytochrome P450 (*CYP*) représentent un important groupe d'enzymes qui hydroxylent certaines liaisons exogènes. Les nombreuses variantes d'enzymes *CYP* possèdent des spécificités au substrat très diverses et elles sont codées par des gènes portant le même nom que l'enzyme produite. C'est le processus de dégradation qui détermine la demi-vie des dérivés coumariniques, respectivement la durée de leur activité biologique. La warfarine (Coumadin®) comporte une demi-vie de 24 à 58 heures environ, l'acéno-

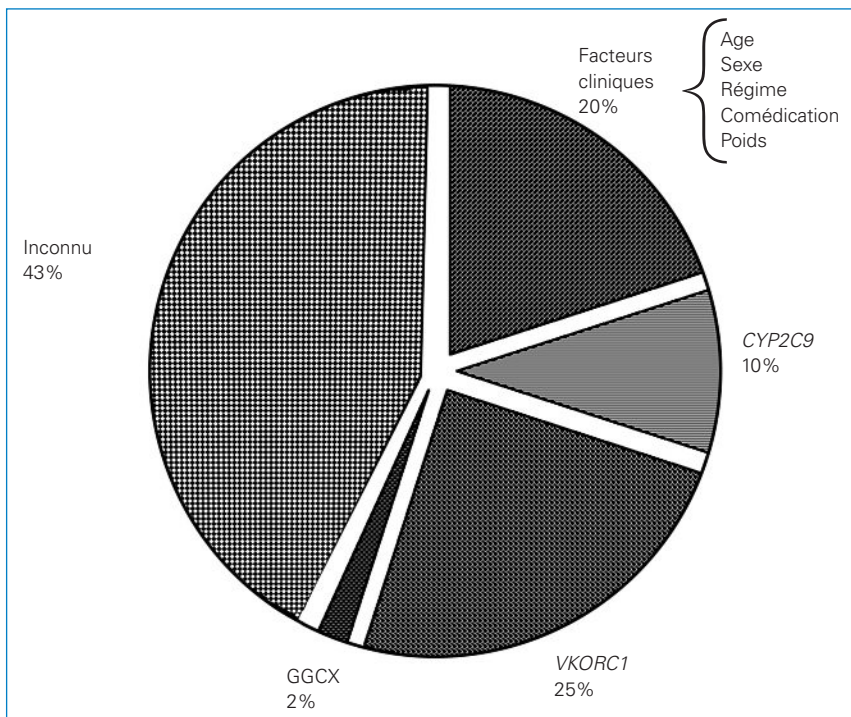


Figure 1

Les pourcentages des différents facteurs agissant sur l'ACO se répartissent comme suit: les facteurs cliniques sont responsables dans environ 20% des cas; dans 37% des cas il faut rechercher la cause dans les polymorphismes des gènes *CYP2C9*, *VKORC1*, et *GGCX* (γ -glutamyl-carboxylase); relevons enfin que dans 43% des cas, on n'a pas pu identifier les facteurs d'influence. Selon Rettie, et al. (non publié).

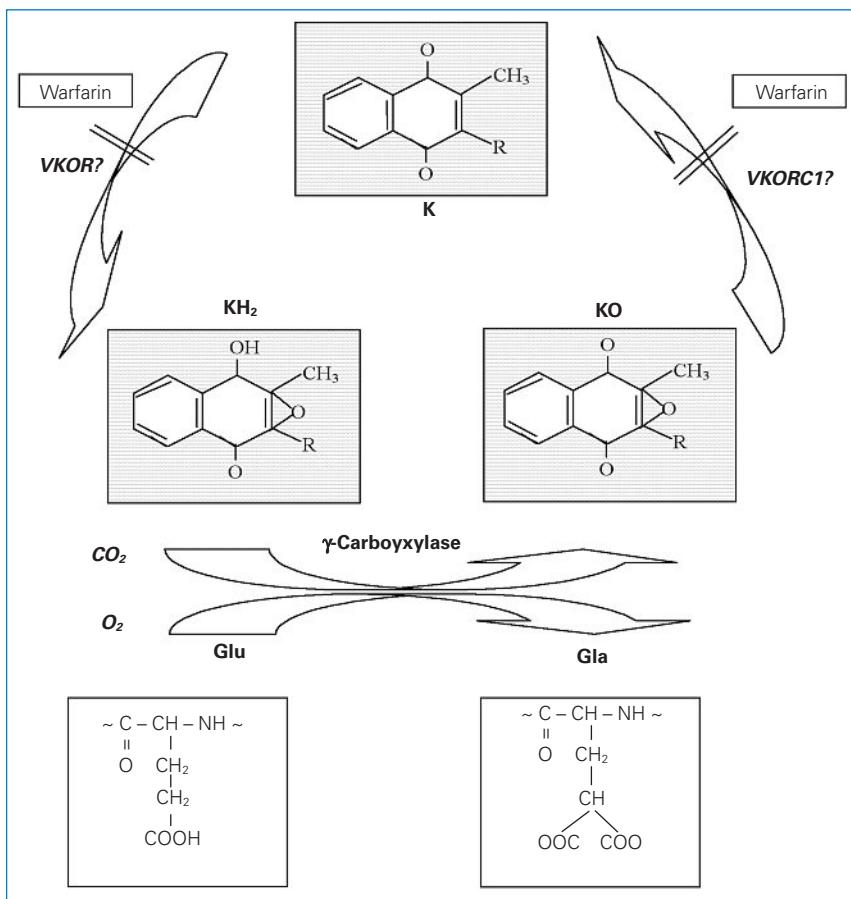


Figure 2

Représentation schématique du cycle de la vitamine K.

coumarol (Sintrom®) une demi-vie de 1,8 à 6,6 heures environ, et la phenprocoumone (Marcoumar®), une demi-vie de 110 à 130 heures environ. Les dérivés coumariniques représentent un mélange d'énantiomères S et R dont la structure tridimensionnelle est différente. Chacune de ces structures possède une activité biologique spécifique et détermine l'hydroxylation par les diverses *CYP*. Comparés aux énantiomères R, les énantiomères S exercent un effet anticoagulant environ cinq fois supérieur, et ils sont principalement dégradés par l'isoenzyme hépatique *CYP2C9* inducteur du *CYP450*. Quant aux énantiomères R, ils sont dégradés par d'autres *CYP*. En outre, l'effet anticoagulant des ACO dépend encore de la demi-vie des facteurs de coagulation. La demi-vie du facteur VII est brève (six heures) alors que celle du facteur II est longue (60 heures) et celle des facteurs IX et X est respectivement de 24 et 36 heures. L'effet de l'inhibition de la synthèse de différents facteurs dont les demi-vies diffèrent est donc complexe et requiert une surveillance attentive du degré de l'anticoagulation par l'INR. La qualité de la mesure de l'INR (effectuée par un laboratoire hospitalier, un laboratoire de praticien ou par le patient) est également importante. Nous n'évoquons pas ici l'impact préanalytique des mesures d'INR qui comprend les facteurs tels que la prise de sang, le matériel d'échantillonnage, les prélèvements veineux ou capillaires et les appareillages de mesure utilisés.

Facteurs d'influence pharmacogénétiques des ACO

Comme mentionné ci-dessus, divers facteurs tels que l'âge, les comorbidités, etc. peuvent influencer les doses requises pour maintenir une anticoagulation par des dérivés coumariniques. Les facteurs génétiques peuvent exercer un effet de renforcement ou d'inhibition sur la pharmacocinétique ainsi que sur la pharmacodynamie des dérivés coumariniques: d'une part les variantes alléliques du gène *VKORC1* influencent l'action cible des dérivés coumariniques (pharmacodynamie), et d'autre part certains allèles du gène *CYP2C9* exercent un effet sur la dégradation d'une grande partie du médicament (pharmacocinétique). Comme nous l'expliquerons par la suite, la présence d'allèles à activité réduite du gène *VKORC1* et du gène *CYP2C9* entraîne une réduction de l'activité, et par conséquent une baisse du dosage des dérivés coumariniques (= sensibilité élevée à la coumarine). A l'inverse, en présence d'allèles *VKORC1* à faible capacité de fixation aux dérivés coumariniques et d'allèles *CYP2C9* à activité enzymatique augmentée (= résistance à la coumarine), un dosage plus élevé s'impose.

Une **sensibilité élevée à la coumarine** se définit par une ACO bien réglée sous un dosage de coumarine faible. On a décrit différentes variantes de

Tableau 2. Polymorphismes du gène *CYP2C9* et dose journalière requise d'un dérivé coumarinique (Taube, et al. [3]).

Polymorphisme	Part des patients (%)	Dose (mg/j p.o.)
*1*1 type sauvage	70	5,0
*1*2 hétérozygote	19	4,3
*1*3 hétérozygote	9	4,1
*2*3 hétérozygote composite	1	3,0
*2*2 homozygote	0,5	3,0

Tableau 3. Haplotypes du gène *VKORC1* et dose journalière requise d'un dérivé coumarinique (Rieder, et al. [5]).

Haplotype	Dose (mg/j p.o.)
Groupe A/A	2,7 ± 0,2
Groupe A/B	4,9 ± 0,2
Groupe B/B	6,2 ± 0,3

séquences (polymorphismes) parmi les gènes *CYP*, nombreux et variés, et le gène *VKORC1*. Dans le gène *CYP2C9*, 30 différents polymorphismes sont actuellement connus et chacun d'eux code pour une séquence différente d'acides aminés de cette enzyme [2]. Ces allèles sont désignés par les codes *CYP2C9*2* à *CYP2C9*30*. Comparés au type d'allèle sauvage *CYP2C9*1*, certains de ces allèles présentent une activité enzymatique réduite. *CYP2C9*2* et *CYP2C9*3* correspondent à des mutations ponctuelles dans les positions d'acide aminé 144 resp. 359. L'activité enzymatique résiduelle de l'allèle *CYP2C9*2* se monte à 12%, et celle de l'allèle *CYP2C9*3* à 5%: cela entraîne une diminution de la dégradation de la warfarine et de l'acénocoumarol. Ces allèles sont fréquents dans la population européenne, dite caucasienne (*CYP2C9*2* jusqu'à 20%, *CYP2C9*3* jusqu'à 10%). Comme il a été évoqué ci-dessus, la warfarine S et l'acénocoumarol S sont principalement dégradées par le biais du métabolisme de l'enzyme *CYP2C9*, ce qui explique pourquoi les mutations dans ce gène peuvent entraîner des modifications importantes de la pharmacocinétique de ces deux coumarines. Au-delà de ces considérations, les conséquences thérapeutiques résultent de l'efficacité thérapeutique quintuplée des deux énantiomères S. Quant à la phenprocoumone, ces différences héréditaires sont de moindre importance, car l'enzyme *CYP2C9* ne joue qu'un rôle limité dans le métabolisme de ce médicament.

Taube et al. [3] ont examiné les différents polymorphismes du gène *CYP2C9* chez 561 patients et ils ont constaté que la dose nécessaire de warfarine variait (tab. 2) en fonction du génotype *CYP2C9* (combinaison de deux allèles *CYP2C9* différents ou identiques). La dose thérapeutique des inhibiteurs de la coagulation est plus rapidement atteinte, et le caractère homozygote de cet allèle est corrélé avec une dose observée plus faible (en général entre 1,5 mg/j ou moins p.o.).

De plus ces patients ont une tendance à être sur-anticoagulés et sont plus susceptibles aux complications hémorragiques [4].

Chez les patients sous anticoagulation de longue durée, l'étude avait montré que le génotype ne permettait pas d'anticiper une stabilité de l'INR. Les variations génétiques dans le gène *VKORC1* influencent également la réponse aux coumarines. Dans une étude rétrospective menée sur 186 patients sous anticoagulation à long terme, Rieder et al. [5] ont examiné différents polymorphismes du gène *VKORC1*. Les allèles des polymorphismes situés à l'intérieur ou à proximité d'un gène se transmettent ensemble par hérédité sur plusieurs générations. Les groupes d'allèles de plusieurs polymorphismes situés sur un brin d'ADN et transmis ensemble par hérédité se nomment des haplotypes. Dans les études de population, on constate en règle générale que les allèles d'un grand nombre de polymorphismes situés côte à côte sont transmis en un nombre restreint de blocs haplotypiques. Il existe donc une voie biologique pour décrire de façon claire les rapports entre la variabilité génétique et le tableau clinique en utilisant les haplotypes. L'article sus-nommé décrit deux groupes d'haplotypes (A et non-A resp. B) et cherche à les mettre en corrélation avec la dose thérapeutique de warfarine déterminée empiriquement. Le dosage de warfarine, en particulier le dosage de maintien, présente des différences significatives selon le groupe d'haplotypes (tab. 3).

A eux seuls, les haplotypes du gène *VKORC1* ont permis d'expliquer environ 25% de la variance des doses dans les groupes.

Certains résultats d'expérience indiquent que l'effet biologique du groupe d'haplotypes A est déterminé par un polymorphisme qui influence la quantité d'ARN du gène *VKORC1*. La quantité d'ARN exprimée par le gène *VKORC1* chez les haplotypes A diminue de 30 à 50%, ce qui affaiblit proportionnellement la synthèse de protéine par *VKORC1*. Cela explique pourquoi une quantité moindre de warfarine suffit à ce génotype pour influencer l'activité enzymatique de *VKORC1* et pour atteindre un effet thérapeutique. L'allèle qui provoque l'effet en question sur l'expression du gène *VKORC1* est nommé *VKORC1*2*.

Les populations d'origine asiatique sont majoritairement porteuses de l'haplotype du groupe A. C'est là que réside l'explication biologique d'une observation connue depuis longtemps: le dosage clinique efficace de warfarine est plus faible dans ces groupes de population. Inversement, le fait que les haplotypes du groupe B soient plus fréquents dans les groupes de population d'origine africaine explique que l'on doit souvent leur prescrire des doses de warfarine plus élevées.

Schwarz et al. [4] ont étudié l'influence des facteurs génétiques sur la réponse à la warfarine au démarrage du traitement. Il s'agit ici de l'une des rares études prospectives disponibles actuelle-

ment à ce sujet. Ses auteurs ont examiné les génotypes du gène *CYP2C9* et les groupes d'haplotype (A et non-A) du gène *VKORC1* décrits plus haut dans un collectif de 297 patients. L'étude prenait en compte également les propriétés cliniques, la réponse au traitement (INR) et le risque d'hémorragie. Les résultats montrent que le gène *VKORC1* exerce une influence plus grande sur la réponse à l'initiation du traitement que le gène *CYP2C9*, et que la présence d'un haplotype A de *VKORC1* va de pair avec un temps de réponse plus court à la warfarine. Les auteurs ont également pu exclure une éventuelle corrélation entre les polymorphismes et le risque accru d'hémorragie au démarrage du traitement.

Dans le cas de polymorphismes dans le gène *VKORC1*, par ex. chez les porteurs du polymorphisme *VKORC1**2, les besoins journaliers en warfarine se situent à <1 mg/j p.o.

On pourrait donc s'attendre à ce que la combinaison des deux polymorphismes entraîne une réduction supplémentaire des doses journalières nécessaires aux dérivés coumariniques.

Dans un collectif comprenant 297 patients, Sconce EA, et al. [6] ont constaté que chez les sujets présentant une combinaison de polymorphismes (homozygotes *VKORC1**2 et *CYP2C9**3), les besoins journaliers se situaient entre 0,5 et 1,0 mg/j p.o.

D'autres mutations rares responsables de la sensibilité à la coumarine sont documentées: il s'agit des mutations Ala-10Thr et Ala-10Val dans le segment du propeptide du facteur IX. Leur description dans la population suisse a également été publiée récemment [7].

La **résistance aux dérivés coumariniques** désigne l'état dans lequel les besoins quotidiens en coumarine sont relativement élevés. Elle est provoquée par des polymorphismes, comme la présence d'allèles homozygotes non-*VKORC1**2 et les allèles sauvages de *CYP2C9*, ou par des mutations hétérozygotes du gène *VKORC1* [4].

Perspectives

Toute une série de facteurs influencent l'ACO: l'âge, les comorbidités, les comédications, le poids, le tabagisme, les apports alimentaires en vitamine K par exemple. Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, il faut également prendre en compte les facteurs génétiques. Dans ce contexte, il faut pondérer l'éventuel bénéfice en fonction de l'impact économique du bilan génétique. Jusqu'ici, seul un petit nombre d'études randomisées ont pu montrer l'utilité de cet examen. En Suisse, l'accès au test est pour le moment limité, car il n'est proposé que dans de rares centres spécialisés.

Il faut engager tous les moyens disponibles servant à diminuer le risque de rethrombose ou d'hémorragie. On a déjà développé différents al-

gorithmes de prédiction des doses qui tiennent compte à la fois des facteurs connus (âge, sexe, poids, valeur actuelle et valeurs visées de l'INR, comédication) et des polymorphismes géniques *VKORC1* et *CYP2C9* afin de déterminer la dose de warfarine nécessaire (<http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>).

On sait que les apports alimentaires en vitamine K influencent également la stabilité de l'ACO. Schurgers LJ et al. ont étudié 12 sujets en bonne santé traités par acénocoumarol pendant 13 semaines. Ils ont pu constater que la prescription d'une faible dose de vitamine K₁ (100 µg/j p.o.) n'exerce pas d'effet négatif sur l'ACO. Sconce et al. [8] ont confirmé cette observation dans une étude de cas-témoins comparant deux groupes de 26 patients sous anticoagulation orale présentant un INR stable, respectivement instable. A cette occasion, ils constatèrent que les sujets dont l'INR était instable ingéraient moins d'aliments contenant de la vitamine K que ceux dont l'INR restait stable. Après avoir émis l'hypothèse que l'apport de vitamine K augmentait la stabilité de l'INR chez les patients sous ACO, ils examinèrent un collectif de 70 patients dans une étude randomisée en double aveugle. Les patients qui avaient pris régulièrement 150 µg/j p.o. de vitamine K avaient des valeurs d'INR plus stables. On peut en conclure que cette mesure somme toute simple et peu coûteuse peut augmenter la sécurité des patients sous anticoagulation orale, c.-à-d. qu'elle peut diminuer le risque d'une hémorragie sévère. On ne peut donc que regretter qu'il n'existe actuellement aucune forme galénique à dose aussi basse de vitamine K qui soit disponible sur le marché suisse.

Il reste à savoir à quel moment et chez quels patients il faut effectuer un examen génétique. A ce point de vue, nous n'avons pas encore pu déterminer s'il est judicieux de stratifier les patients selon le risque encouru lorsqu'ils doivent prendre des dérivés coumariniques. On pourrait toutefois envisager un examen génétique chez les patients présentant plusieurs facteurs de risque, même si les évidences cliniques font encore défaut à cet égard.

A l'heure actuelle, nous ne savons pas encore dans quelle mesure les différents facteurs de risque sont déterminants. En 2007, l'agence américaine des produits alimentaires et des médicaments FDA (U.S. Food and Drug Administration) a exigé que l'importance de l'influence des polymorphismes des gènes *VKORC1* et *CYP2C9* soit décrite dans l'information sur les dérivés coumariniques [9]. Une étude publiée récemment montre que, suivant la population étudiée, il existe encore d'autres polymorphismes de *VKORC1* exerçant un effet sur la sensibilité ou la résistance à la warfarine. En se focalisant uniquement sur les polymorphismes les plus étudiés jusqu'à présent, c'est-à-dire sur ceux des gènes *VKORC1* et *CYP2C9*, on risquerait donc d'oublier des facteurs

importants dans certains cas. C'est pourquoi les directives de l'American College of Chest Physicians qui viennent de paraître, s'abstiennent pour l'heure de recommander la génotypisation lors de l'ACO [10]. Pour le moment, la question du recours éventuel à ces examens reste donc confiée à l'expérience du médecin traitant. Dès que de nouvelles connaissances et de nouvelles études seront disponibles, on pourra suivre ces directives.

L'apport de faibles doses de vitamine K (entre 100 µg/j p.o. et 150 µg/j p.o. au maximum) est certainement une mesure d'accompagnement

simple et peu coûteuse qui améliore la sécurité du patient sous anticoagulation orale. Nous avons déjà évoqué plus haut que ces faibles doses ne sont cependant pas disponibles en Suisse.

Remerciements

Nous tenons à remercier tout spécialement le professeur B. Lauterburg, Institut de pharmacologie clinique, Université de Berne, pour sa lecture critique du manuscrit et ses précieuses suggestions.

Références

- 1 Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz HJ, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*. 2004;427:537–41.
- 2 Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 2005;352:2211–21.
- 3 Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood*. 2000;96:1816–9.
- 4 Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*. 2008;358(10):999–1008.
- 5 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;352(22):2285–93.
- 6 Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*. 2005;106:2329–33.
- 7 Ulrich S, Brand B, Speich R, Oldenburg J, Asmis L. Congenital hypersensitivity to vitamin K antagonists due to FIX propeptide mutation at locus -10: a (not so) rare cause of bleeding under oral anticoagulant therapy in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2008;138(7–8):100–7.
- 8 Sconce E, Khan T, Mason J, Noble F, Wynne H, Kamali F. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2005;93(5):872–5.
- 9 <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/009218s105lblv2.pdf>
- 10 Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther MM, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:160S–98S.

Correspondance:
Prof. Andreas R. Huber
Chefarzt
Zentrum für Labormedizin
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse
CH-5001 Aarau
andreas.huber@ksa.ch