

Année: 2023

Thèse N°: 039

LES MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIVITAMINES K

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Yassir EL BASRI

Pharmacien Interne au CHU Ibn Sina de Rabat

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Hémostase; Antivitamines K; Résistance; VKORC1; CYP2C9

Membres du Jury :

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Hafid ZAHID

Professeur d'Hématologie Biologique

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالَ سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ إِنَّا كُنَّا
إِنَّمَا كُنَّا نَعْبُدُكَ الْعَلِيمَ الْحَكِيمَ

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat
Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <u><i>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</i></u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u><i>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</i></u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique - <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPLM*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrie
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrie
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir* Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed* Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss* Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira* Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale* Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass* Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad* Gynécologie-Obstétrique
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. SEKKACH Youssef* Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid* Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham* Anesthésie-Réanimation
Pr. BOUABDELLAH Mounya Biochimie-Chimie
Pr. DERRAJI Soufiane* Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim* Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed* Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed* OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
Pr. LAKHAL Zouhair* Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed Chirurgie pédiatrique
Pr. SABIR Maria Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



Dédicaces

À Allah :

*L'omniprésent, Le tout puissant, Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé
sur le chemin droit, Je vous dois ce que je suis devenu, Soumission, louanges et remerciements,
Pour votre clémence et miséricorde.*

À Mes Très Chers Parents :

EL BASRI DRISS et MARJANI KHALISSA

*Je voudrais vous exprimer toute l'affection qui emplit mon cœur. Aucun langage ne pourrait
rendre justice à l'amour immense que je vous porte, ni à la gratitude profonde que j'éprouve
pour les sacrifices inestimables que vous avez faits pour mon éducation et mon bien-être.*

*Grâce à vos encouragements, j'ai choisi une profession noble, et grâce à vos efforts,
j'ai pu grandir et me réaliser. J'espère avoir été à la hauteur de vos espérances
et de la confiance que vous avez mise en moi.*

Je souhaite honorer votre dévouement éternel et votre amour infini par ce modeste travail.

*Vous êtes les parents les plus extraordinaires qu'il m'ait été donné de connaître,
et il est superflu d'y ajouter quoi que ce soit.*

*Que Dieu tout-puissant vous protège, vous procure santé, bonheur et longévité,
afin que vous restiez des exemples éclatants pour nous, vos enfants.*

A Mes Chères Sœurs : Oumayma, Basma et Chahd :

*Je tiens à vous exprimer tout mon amour et ma gratitude à travers ces quelques mots. Vous êtes charmantes,
douces et intelligentes, Nous avons grandi ensemble, partagé des moments merveilleux
et construit des souvenirs inoubliables.*

*Je suis reconnaissant pour chaque instant agréable que nous avons passé ensemble,
pour chaque rire partagé et chaque épreuve surmontée. Que la vie vous comble de joie, d'amour et de réussite.*

*Je suis fier de vous, de tout ce que vous avez accompli et de la personne que vous êtes devenues.
Sachez que je vous adore de tout mon cœur et que vous occuperez toujours une place très spéciale dans ma vie.*

À Mes Chers Grands Parents :

*Il est difficile de mettre des mots sur l'importance que vous avez dans ma vie. Vous êtes mes grands-parents bien-aimés, votre
sagesse est une source inépuisable d'inspiration pour moi. Votre présence
est un véritable rayon de soleil dans ma vie, j'apprécie chaque moment passé en votre compagnie.*

*Vos prières pour moi sont d'une grande importance, et je suis reconnaissant de savoir
que vous êtes là pour moi, même lorsque vous n'êtes pas physiquement à mes côtés. Je souhaite de tout cœur
que Dieu apaise vos peines et vous accorde une vie longue et heureuse, remplie de santé et de sérénité.*

Je tiens à vous exprimer toute l'affection que je vous porte.

Vous êtes des êtres très chers à mon cœur, et je vous aime profondément.

À Ma Famille Maternelle et Paternelle :

Je vous dédie ces mots pour vous exprimer combien vous êtes précieux à mes yeux.

*Je suis extrêmement chanceux d'appartenir à une famille si belle et grande, vous êtes la base
de tout accomplissement dans ma vie. Je tiens à vous remercier pour tous les moments
magnifiques passés ensemble, pour vos efforts inlassables, vos prières et votre soutien indéfectible.*

C'est grâce à votre amour et à votre attention que je ne manquerai jamais de rien.

*Votre présence dans ma vie est un cadeau inestimable et je suis profondément reconnaissant
de pouvoir compter sur vous en toutes circonstances. Vous êtes la source de ma force et de mon inspiration.*

Je vous aime tous de tout mon cœur et je suis fier de faire partie de cette famille exceptionnelle.

Que notre lien continue de grandir et de se renforcer avec chaque jour qui passe.

À Mes Chers Amis :

Je suis très chanceux de vous avoir dans ma vie. Vous êtes bien plus qu'un groupe d'amis, vous êtes ma deuxième famille. Votre présence dans ma vie a apporté une saveur unique à chaque moment. Les moments de joie que nous avons partagés ensemble resteront gravés à jamais dans ma mémoire. Les sorties, les discussions, les voyages et les anniversaires ont été des souvenirs formidables que je chérirai toujours. Je suis tellement reconnaissant de pouvoir compter sur vous à tout moment. Votre présence est indispensable, Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès tant au niveau personnel que professionnel. Je suis sûr que vous allez réussir dans tout ce que vous entreprenez.

À Mes Amis de la Première Promotion Pharmacie NR :

Parcourir ces six années d'études ensemble a été un privilège et un plaisir indescriptible. Nos moments de travail en TP et TD étaient uniques, mais ce sont surtout nos moments de partage à la buvette qui ont façonné des liens indélébiles. Au fil des années, j'ai eu la chance de tisser des histoires spéciales avec chacun d'entre vous. Des conversations passionnantes, des moments de rigolade mémorables et des moments de complicité qui ont marqué mon parcours universitaire. Je garderai toujours dans ma mémoire ces moments de partage et de solidarité.

À Mes Collègues les Internes et les Résidents :

Lors de mes passages en Bactériologie, Parasitologie, à la Vaccination contre la Covid19 et à la Pharmacie Centrale du CHU Ibn Sina, permettez-moi chers collègues de vous dire que vous êtes des personnes très spéciales pour moi, j'ai eu la chance de découvrir en vous à la fois des amis et des collègues exceptionnels, compétents, généreux et inspirants. Vos qualités individuelles et votre esprit d'équipe ont contribué à faire de cette expérience professionnelle un moment inoubliable.

À toute la Famille APIRRienne :

Jeunes et Anciens, C'est avec une profonde gratitude et un sentiment de fierté que je prends la plume aujourd'hui pour vous écrire cette dédicace. Appartenir à cette grande association qui ne cesse de grandir de jour en jour est une véritable bénédiction. Interne un jour, Interne pour toujours, Vive l'internat et vive l'Apirr.

***Enfin**, je tiens à exprimer ma gratitude envers toutes les personnes qui n'ont pas été citées mais qui savent que je pense à eux, ainsi qu'envers tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet. Merci à vous tous. Ce travail est également dédié à vous, cher lecteur, j'espère qu'il répondra à vos attentes et objectifs de lecture.*

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork designs in each corner, framing the central text.

Remerciements

**À notre Maître et Président du jury de thèse
Monsieur Azlarab MASRAR
Professeur d'Hématologie Biologique
et Chef de service d'Hématologie Biologique à Hopital Ibn Sina**

Nous sommes profondément reconnaissants de l'opportunité qui nous a été offerte de soumettre notre travail à votre jugement éclairé. Votre culture scientifique exceptionnelle, votre expertise professionnelle irréprochable et vos qualités humaines remarquables ont grandement enrichi notre parcours intellectuel et professionnel. Votre engagement envers l'excellence, votre rigueur et votre éthique professionnelle exemplaires sont une source d'inspiration pour nous tous.

**À notre Maître et Rapporteur de thèse
Madame Souad BENKIRANE
Professeur d'Hématologie Biologique**

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers vous pour la qualité de votre encadrement, vos conseils précieux et vos remarques judicieuses, qui ont été d'une grande valeur pour la réalisation de mon travail. Je vous suis très reconnaissant pour votre patience et pour le temps que vous avez consacré pour me diriger et me corriger. Votre personnalité et vos qualités humaines, ainsi que votre modestie et votre capacité à procurer une sensation de paix à votre interlocuteur, sont une grande source d'inspiration pour moi. J'espère que ce travail sera l'occasion de vous témoigner toute ma reconnaissance et mon immense respect.

**À notre Maître et juge de thèse
Monsieur Anass JEAIDI
Professeur d'Hématologie Biologique**

Nous sommes emplis d'une profonde gratitude et d'un immense honneur à l'idée que vous ayez accepté de siéger parmi notre jury. Nous avons été constamment émerveillés par votre sérieux, votre compétence et votre amabilité. Cher Maître, veuillez accepter notre plus profond respect et notre reconnaissance sincère pour votre contribution inestimable à notre cause.

**À notre Maître et juge de thèse
Monsieur Hafid Zahid
Professeur d'Hématologie Biologique**

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre aimable et bienveillante participation à l'évaluation de ce travail. Votre générosité d'esprit et votre sympathie ont été grandement appréciées et ont fait de cette expérience un véritable honneur. Veuillez agréer, Cher Professeur, l'expression sincère de mes remerciements les plus sincères.

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork designs in each corner, framing the central text.

Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ADP	: Adenosine DiPhosphate
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS	: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
Ala	: Alanine
APOE	: Apolipoprotéine E gène
Arg	: Arginine
Asp	: Aspartate
AT	: Antithrombine
ATP	: Adénosine TriPhosphate
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
AVK	: Antivitamine K
CPIC	: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
CREC	: Cab45, Reticulocalbin, ERC-45, Calumenin
CYP 450	: Cytochrome P450
CYP2C9	: cytochrome P450 2C9
EDTA	: Ethylènediaminetétraacétique
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Assay
EP	: Embolie Pulmonaire
EPHX1	: Epoxyde Hydrolase
FA	: Fibrillation Auriculaire
FDA	: Food and Drug Administration
FT	: Facteur Tissulaire
GGCX	: Gamma-Glutamylcarboxylase gène
Gla	: L'acide gamma-carboxyglutamique
Glu	: L'acide glutamique
Gly	: Glycine
GWAS	: Genome Wide Association Study

HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HEK	: Human Embryonic Kidney
HMG-CoA	: Hydroxyméthylglutaryl-CoA
IL1	: Interleukine 1
INR	: International Normalized Ratio
ISI	: Indice de Sensibilité International
KH2	: Vitamine K Hydroquinone
KO	: Vitamine K Epoxyde
LBS	: Lysine Binding Site
Leu	: Leucine
Met	: Méthionine
MTEV	: Maladie Thromboembolique Veineuse
NADH	: Nicotinamide Adénine Dinucléotide réduit
NO	: Monoxyde d'azote
OATP	: Organic Anion Transporting Polypeptides
OMS	: Organisation Nationale de la Sante
PAD	: Pression Artérielle Diastolique
PAI	: Inhibiteur des Activateurs du plasminogène
PAS	: Pression Artérielle Systolique
PC	: Protéine C
PCa	: Protéine C activée
PDF	: Produits de Dégradation de la Fibrine
PGI2	: Prostacycline
P-gp	: La glycoprotéine P ou Permeability-GlycoProtein
PIVKA	: Protein induced by vitamin k antagonist
PPSB	: Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur Anti hémophilique B
PS	: Protéine S
PZ	: Protéine Z
RE	: Réticulum Endoplasmique
SAMU	: Service d'Aide Médicale Urgente

SNP	: Single Nucleotide Polymorphism
TCA	: Temps de Céphaline activée
TFPI	: Tissue Factor Pathway Inhibitor
TLE	: Temps de Lyse des Euglobulines
TMG	: Triméthylglycine
TNF	: Tumor necrosis factor
TOP	: Temps d'Occlusion Plaquettaire
TP	: Temps de Prothrombine
t-PA	: Activateur tissulaire du Plasminogène
TQ	: Temps de quick
TS	: Temps de Saignement
TT	: Temps de Thrombine
TVP	: Thrombose Veineuse Profonde
TXA2	: Thromboxane A2
u-PA	: Activateur urinaire du Plasminogène
Val	: Valine
Vit K	: Vitamine K
VKOR	: Vitamine K Epoxyde Réductase
VKORC1	: Vitamine K Epoxyde Réductase sous-unité 1
vWF	: Le facteur de von Willebrand
ZPI	: protein Z-related protease inhibitor

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork designs at each corner, framing the central text.

Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Schéma représentant le différentes étapes de l'hémostase.	5
Figure 2: Schéma illustrant les différentes couches d'une artère.	7
Figure 3: Schéma illustrant l'anatomie de l'artère et de la veine.	7
Figure 4: Représentation schématique d'une plaquette sanguine.	9
Figure 5: Schéma illustrant la structure de la plaquette et ses différents constituants	10
Figure 6: schéma représentant 3 vWF sous forme globulaire avec des poids moléculaires variables.	10
Figure 7: schéma illustrant l'association vWF avec le facteur antihémophilique A (facteur VIII). ..	11
Figure 8: représentation schématique du vWF sous sa forme active après changement de conformation.	11
Figure 9: schéma représentant l'aspect des plaquettes après activation	14
Figure 10: représentation schématique du rôle du fibrinogène dans l'agrégation plaquettaire après activation du récepteur gpIIb / IIIa.	15
Figure 11: schéma illustrant Les différentes voies de la coagulation in vitro.	21
Figure 12: Représentation schématique de la coagulation et de sa régulation.	25
Figure 13: schéma représentant les structures LBS du plasminogène.	26
Figure 14: schéma montrant comment la plasmine génère de la fibrine des PDF	29
Figure 15: schématisation de la fibrinolyse et sa régulation.	30
Figure 16: Photo de Mélilot officinal (<i>Melilotus officinalis</i>), aussi connu sous le nom de trèfle doux	44
Figure 17: Portraits des scientifiques Edward Adelbert Doisy et Carl Henrik Dam	45
Figure 18: Les principales formes de la vitamine K avec leurs structures chimiques.	47
Figure 19: Représentation de l'action des AVK dans le cycle de la vitamine K.	52
Figure 20: INR cible	71
Figure 21: Echelle des risques hémorragiques en fonction des valeurs de l'INR.	74
Figure 22: les 5 principales mutations associées à la résistance aux AVK chez le rat en Europe, en 2009.	86
Figure 23: Liste des aliments pouvant faire varier l'INR selon leur teneur en vitamine K	94
Figure 24: Métabolisme des énantiomères R et S de la warfarine par les cytochromes P450.	98
Figure 25: Topologie membranaire de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1).	99

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I: Les facteurs impliqués dans la coagulation plasmatique.	18
Tableau II: Les Antivitamines K les plus commercialisés en France avec leur forme galénique.	49
Tableau III: Les doses initiales des Antivitamines K et modalités d'ajustement posologique.	50
Tableau IV: Temps de demi-vie des AVK et leur durée d'action après l'arrêt.	55
Tableau V: les indications thérapeutiques des AVK, durée de Traitement et INR cible	58
Tableau VI: Les interactions médicamenteuses que partagent la totalité des anticoagulants réservés à la voie orale	66
Tableau VII: Interactions médicamenteuses spécifiques aux AVK	66
Tableau VIII: Facteurs endogènes pouvant faire varier l'INR.	77
Tableau IX: Les aliments à teneur élevée en vitamine K.	79
Tableau X: Exemples de mutations faux-sens de VKORC1 dépistées chez des patients requérant un surdosage en AVK pour leur thérapie anticoagulante.	102
Tableau XI: Influence du génotype du cytochrome P450 2C9 sur la dose quotidienne moyenne de warfarine à l'équilibre en mg chez les populations caucasiennes.	104
Tableau XII: Influence des variations génétiques de CYP2C9 et/ou VKORC1 sur la réponse à la Warfarine.	105
Tableau XIII: l'influence de certaines mutations de la région codante du VKORC1 sur la dose journalière de la warfarine à l'équilibre et l'évaluation du niveau de la résistance au traitement.	107
Tableau XIV: Résumé des résultats des quatre études ayant comparé l'algorithme clinique à l'algorithme pharmacogénétique..	117



sommaire

SOMMAIRE :

INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LA PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE	3
I. INTRODUCTION :	4
1. Définition :	4
2. L'hémostase lors d'une rupture vasculaire :	4
II. L'HEMOSTASE PRIMAIRE :	6
1. Les acteurs de l'hémostase primaire :	6
2. Le déroulement de l'hémostase primaire :	12
III. LA COAGULATION :	16
1. Les acteurs de la coagulation :	16
2. Les différentes voies de la coagulation :	19
3. Régulation de la coagulation :	23
IV. LA FIBRINOLYSE :	26
1. Les acteurs de la fibrinolyse :	26
2. Les différentes étapes de la fibrinolyse :	28
V. EXPLORATION DE L'HEMOSTASE OU BILAN D'HEMOSTASE :	31
1. Les tests explorant l'hémostase primaire :	31
2. Tests explorant la coagulation :	35
3. Tests explorant la fibrinolyse :	40
CHAPITRE 2 : PHARMACOLOGIE DES ANTIVITAMINES K	42
I. HISTORIQUE DES ANTIVITAMINES K :	43
II. LA VITAMINE K :	46
1. Les différentes formes de la vitamine K :	46
2. Rôle physiologique de la vitamine K :	47
III. PRESENTATION DES SPECIALITES :	49
IV. POSOLOGIE ET DUREE DE TRAITEMENT DES AVK :	50
V. MECANISME D'ACTION DES AVK :	52
VI. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES AVK :	54

1. Pharmacocinétique :	54
2. Pharmacodynamie :	55
VII. VOIES METABOLIQUES DES AVK :	56
1. Métabolisme de la warfarine :	56
2. Métabolisme de l'acénocoumarol :	56
3. Métabolisme de fluindione :	56
VIII. INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES AVK :	57
IX. CONTRE-INDICATIONS DES AVK :	59
1. Les contre-indications absolues :	59
2. Les contre-indications relatives :	60
X. NTERACTIONS AUX AVK :	61
1. Apport alimentaire :	61
2. Interactions médicamenteuses :	62
XI. SURVEILLANCE DES ANTIVITAMINES K :	69
1. Principe :	69
2. Paramètres mesurés : TQ, TP, INR :	69
3. Niveau d'anticoagulation optimal : l'INR cible.....	71
4. Rythme :	72
XII. IATROGENIE DES ANTIVITAMINES K :	73
1. Accidents hémorragiques :	73
2. Accidents thrombo-emboliques :	75
XIII. MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :	77
1. Les mises en garde liées à la présence d'autres pathologies :	77
2. Les mises en garde liées à l'alimentation et aux loisirs :	78
3. Terrains particuliers :	80
CHAPITRE 3 : LES MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIVITAMINES K :	84
I. RESISTANCE CHEZ LES RONGEURS :	85
II. RESISTANCE CHEZ L'HOMME :	89
1. Les facteurs non génétiques de la variabilité inter-individuelle de la réponse aux AVK :	91

1.1	Caractéristiques démographiques du patient :.....	91
1.2	Caractéristiques clinico-biologiques :.....	92
1.3	Facteurs environnementaux :.....	92
2.	Les facteurs génétiques de variabilité dans la réponse aux AVK :.....	97
2.1	Polymorphisme de CYP2C9 et réponse aux AVK : (10 à 25% de la variabilité) ...	97
2.2	Polymorphisme de VKORC1 et réponse aux AVK : (25% de la variabilité)	99
2.3	Polymorphismes génétiques et dose à l'équilibre :.....	103
2.4	Effet cumulé des polymorphismes de CYP2C9 et de VKORC1 :.....	107
2.5	CYP4F2 et réponse aux AVK :.....	108
2.6	Autres gènes impliqués dans la réponse aux AVK :.....	109
2.7	La caluménine, un autre mécanisme de résistance :	110
III.	ETUDE PHARMACOGENETIQUE DES AVK :.....	111
1.	Recrutement des patients :.....	111
2.	Génotypage :	112
IV.	INTERETS DE LA PHARMACOGENETIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRAITES PAR AVK :.....	113
V.	LA CONDUITE A TENIR EN CAS DE RESISTANCE AUX AVK :	118
	CONCLUSION :	119
	RESUMES	121
	BIBLIOGRAPHIE	125

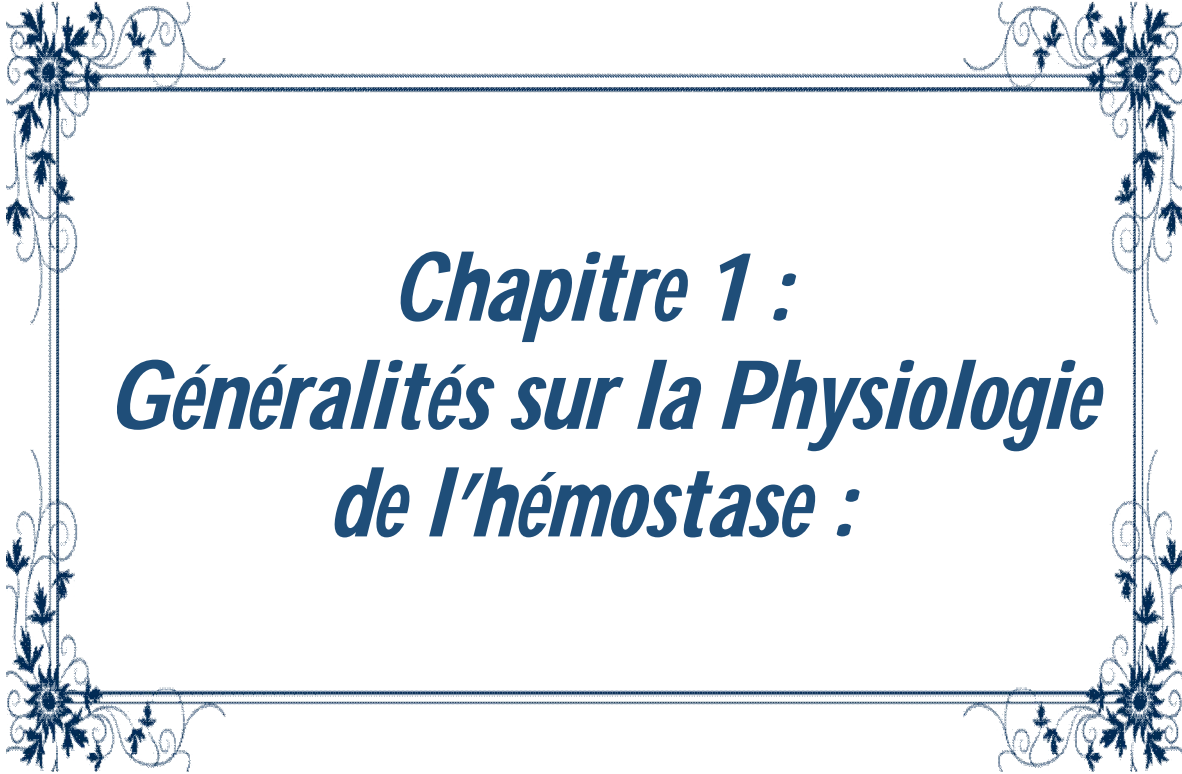


Introduction

Les antagonistes de la vitamine K (AVK) sont couramment employés pour traiter et prévenir les thromboses veineuses profondes, les embolies pulmonaires, les accidents vasculaires cérébraux et l'infarctus du myocarde. Bien que de nouveaux anticoagulants aient récemment été développés pour avoir une action sur une cible unique, les AVK restent le traitement de base des pathologies thrombotiques, à l'exception de la phase aiguë où les héparines sont instaurées. Cette classe thérapeutique se retrouve en tête des agents médicamenteux ayant le plus d'effets iatrogènes. En France, ils ont été responsables de 17 000 hospitalisations pour hémorragie, avec près de 4800 décès.(1)

Le maniement des antivitamines-K (AVK) est un défi, puisque l'effet attendu de ces médicaments est conditionné par une variabilité à la fois inter et intra individuelle assez un importante, avec une marge thérapeutique étroite. Depuis longtemps, on sait que nombreux facteurs démographiques et environnementaux peuvent modifier la dose requise pour atteindre l'équilibre, incluant les médicaments co-prescrits, les comorbidités, l'apport en vitamine K par l'alimentation ainsi que l'âge et les pathologies intercurrentes aiguës. Plus récemment, des variations génétiques ont été identifiées, qui ont une incidence significative sur la réponse individuelle au traitement, soit en affectant l'enzyme cible des AVK, soit en modifiant leur métabolisme. L'interaction complexe de ces facteurs peut entraîner une résistance au traitement, caractérisée par une dose très élevée à l'équilibre ; ou bien au contraire, par une hypersensibilité, se traduisant par un surdosage.

Cette thèse a pour objectif de définir avec précision la résistance aux antivitamines K (AVK) en étudiant les mécanismes sous-jacents à ses différentes origines et en mesurant leur impact sur les doses nécessaires pour parvenir à l'équilibre. En outre, elle propose des stratégies adaptées à chaque forme de résistance identifiée et souligne l'intérêt majeur de la pharmacogénétique pour une prise en charge efficace des patients recevant un traitement antivitamine K.

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork designs in the corners and along the sides, framing the central text.

***Chapitre 1 :
Généralités sur la Physiologie
de l'hémostase :***

I. INTRODUCTION :

1. Définition :

L'hémostase représente la totalité des mécanismes cellulaires et biochimiques complexes et interdépendants, ayant pour objectif d'arrêter une hémorragie. Ce processus engage les plaquettes, la paroi vasculaire, les facteurs de coagulation et celui de Willebrand. Ce phénomène contrôle de manière équilibrée la formation et la dissolution locales d'un caillot sanguin. (2)

2. L'hémostase lors d'une rupture vasculaire :

Lorsqu'une brèche est créée dans le système vasculaire, l'équilibre initial étant perturbé, les acteurs de l'hémostase réagissent rapidement pour favoriser la formation locale d'un thrombus afin de mettre terme à toute hémorragie. Ce processus se déroulera en trois étapes.

a) L'hémostase primaire : ou il y aura une agrégation des plaquettes qui va permettre de fermer la brèche vasculaire. Cette agrégation peut prendre le nom du " thrombus blanc " (ou bien clou plaquettaire).

b) La coagulation : étape cruciale dans la consolidation du thrombus initial à travers la création d'un maillage complexe de fibrine qui retient les plaquettes et les globules rouges, formant ainsi un caillot fibrino-plaquettaire.

c) La fibrinolyse, Ce processus va limiter l'extension du caillot et le détruira ultérieurement lorsque le vaisseau sanguin est cicatrisé.

Concrètement, dès qu'une lésion vasculaire est formée, une brève vasoconstriction survient (15 à 60 secondes), ensuite, les phénomènes d'hémostase primaire et secondaire sont déclenchés de manière quasi simultanée, et vont durer de 3 à 5 minutes, Ce qui a pour conséquence d'arrêter rapidement l'hémorragie. Au final, une fois le vaisseau réparé, la fibrinolyse débute, et va durer environ 48 à 72 heures .(3-5)

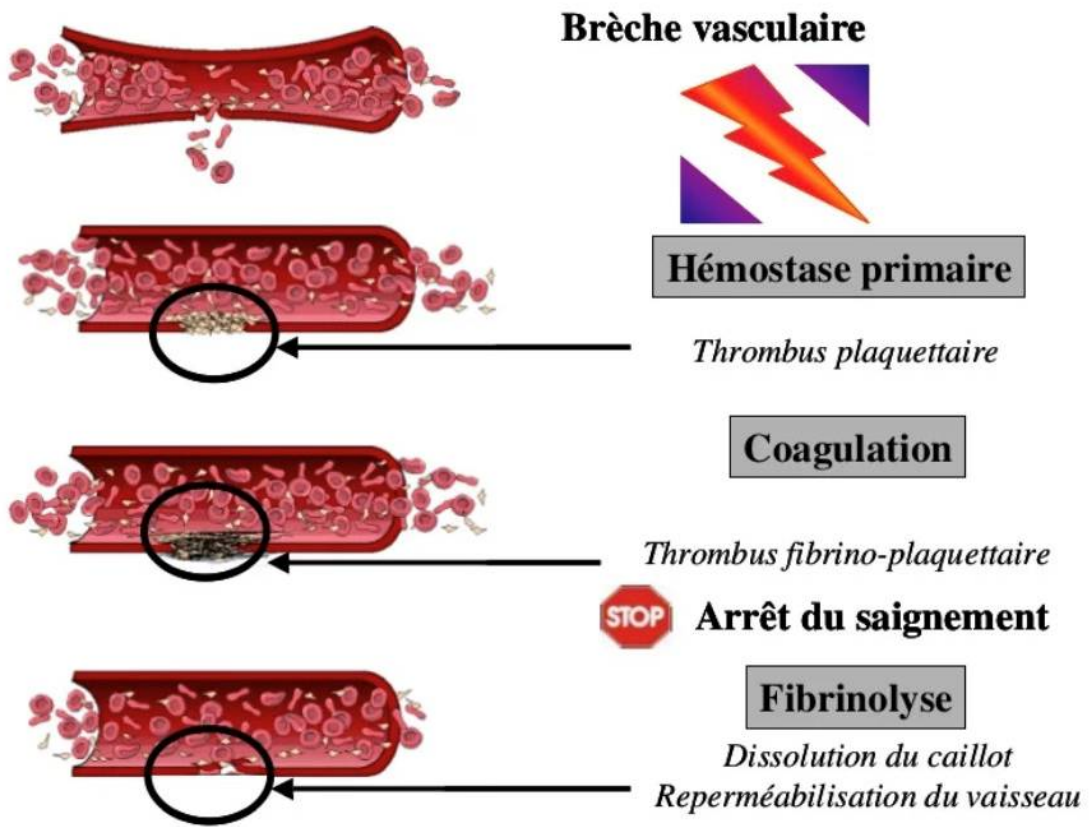


Figure 1: Schéma représentant les différentes étapes de l'hémostase.(6)

II. L'HEMOSTASE PRIMAIRE :

1. Les acteurs de l'hémostase primaire :

1.1. Endothélium et paroi vasculaire :

Toutes les parois vasculaires de l'organisme sont constituées de la même manière, avec 3 couches successives de la lumière vasculaire à la périphérie : l'**intima**, la **media** et l'**adventice**.

On peut dire qu'il y a principalement 3 composants du vaisseau sanguin qui jouent un rôle important dans l'hémostase :

- **L'endothélium** : C'est une couche monocellulaire, donc composée d'une seule couche de cellules qui permet le maintien d'une certaine fluidité du sang. En effet, ces cellules sécrètent notamment de la Prostacycline (PGI₂), et du monoxyde d'azote (NO) qui empêchent l'agglutination des plaquettes (activité antiagrégante). A l'inverse, elles sécrètent également une protéine adhésive : le facteur de von Willebrand (vWF), ainsi qu'une autre molécule favorisant la coagulation : le facteur tissulaire.

- **La couche sous-endothéliale** : Cette couche contient des microfibrilles constituées de collagène, qui, à l'état normal, n'est pas en contact avec le sang, puisque l'endothélium les sépare. En revanche, lorsqu'une brèche est créée, les plaquettes peuvent se retrouver au contact avec ce collagène, et s'y coller. Le sous-endothélium est donc dit thrombogène.

- **La couche musculaire** : Elle est composée de cellules musculaires lisses qui vont permettre une vasoconstriction lors d'une rupture vasculaire, ce qui va favoriser l'accumulation de plaquettes et de molécules impliquées dans la formation du caillot.

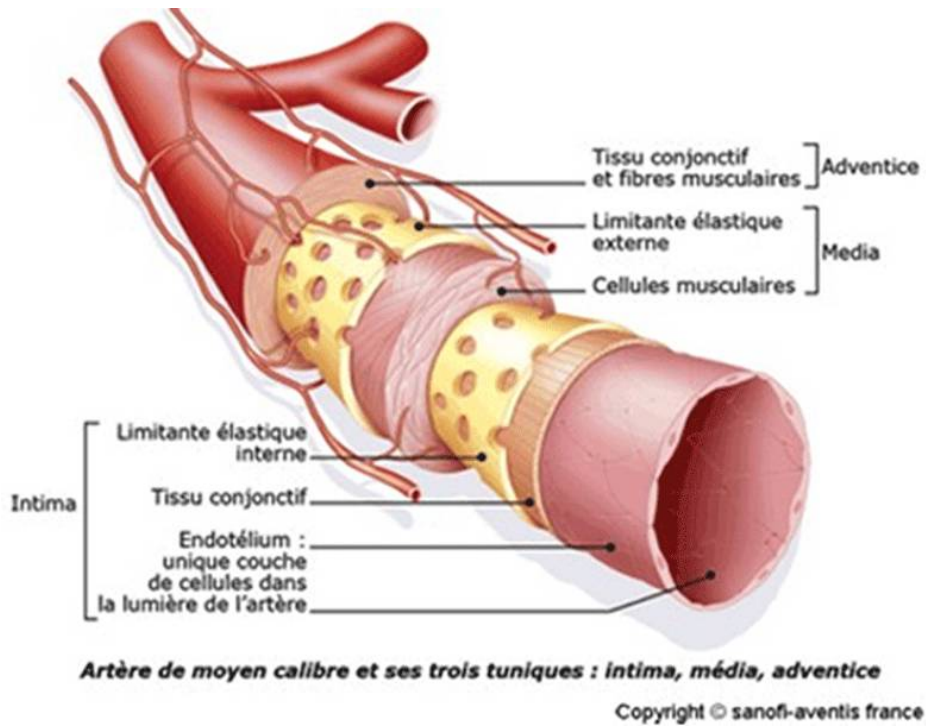


Figure 2: Schéma illustrant les différentes couches d'une artère. (7)

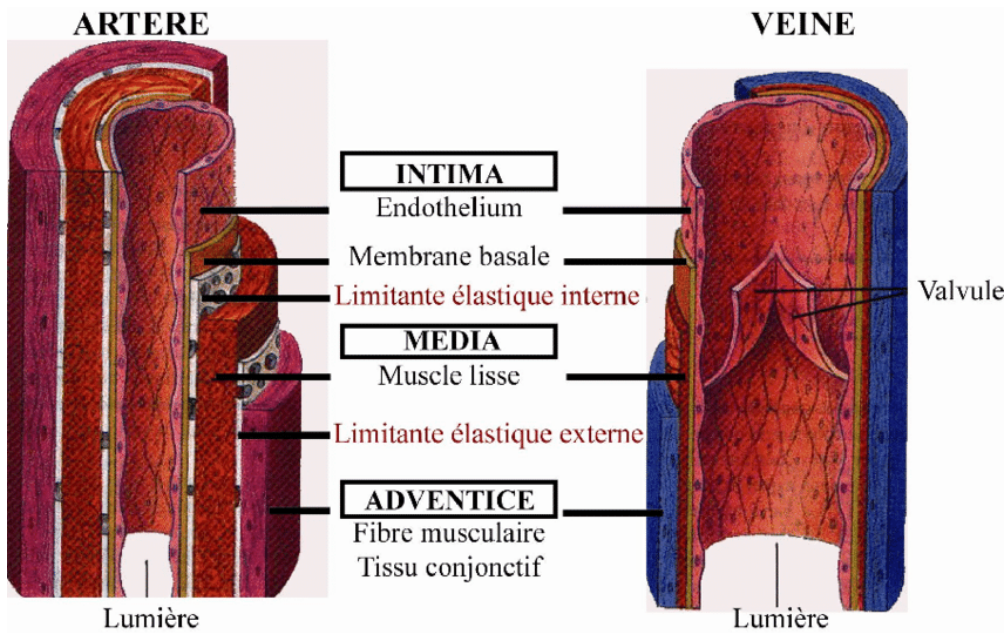


Figure 3: Schéma illustrant l'anatomie de l'artère et de la veine. (8)

1.2. Les plaquettes ou thrombocytes :

Les plaquettes ou thrombocytes sont les plus petits éléments figurés du sang, elles y circulent à l'état non activé. Ce sont des cellules anucléées en forme de disque, de 2 à 4 μm de diamètre et ayant comme durée de vie : 8 à 10 jours.

Ces plaquettes sont dotées :

- **D'une membrane** constituée d'une double couche de phospholipides s'opposant par leur pôle hydrophobe et qui sont riches en cholestérol, glycoprotéines et en calcium. Mais également, ils comprennent des récepteurs spécifiques du vWF (récepteur GpIb-IX-V), du collagène sous-endothélial (récepteur GpIa-IIa), du fibrinogène (récepteur GpIIb-IIIa), de l'adrénaline et de la thrombine. Ces récepteurs sont couplés à des systèmes de transduction du signal, c'est-à-dire que dès qu'un récepteur se lie à son ligand, un signal d'activation plaquettaire est alors généré.

- **D'un réseau musculo-squelettique** de micro-tubules servant au thrombocyte de maintenir sa forme discoïdale ainsi que des microfibrilles qui lui confère une véritable musculature permettant d'avoir des mouvements autonomes. (À la base, une plaquette signifie "petit muscle strié")

- **d'un cytoplasme** riche en granules :

- Des granules denses comportant de l'ADP, de l'ATP, du calcium et de la sérotonine.
- Des granules alpha qui contiennent le facteur plaquettaire 4, le facteur de von Willebrand, la bêta thromboglobuline et de nombreuses autres substances.
- Des grains lysosomiaux composés d'une grande variété d'enzymes (hydrolases, phosphatases).

- De 2 réseaux de canaux :

Le système canaliculaire ouvert, constitué d'invaginations profondes de la membrane plaquettaire, qui permet une communication rapide entre l'intérieur des plaquettes et les éléments extracellulaires

Le système tubulaire dense, où le calcium et les prostaglandines sont stockés. Les échanges de calcium entre le cytoplasme des plaquettes et le système tubulaire dense sont essentiels à l'activation plaquettaire.

Toutes ces substances stockées vont être libérées par le thrombocyte au niveau du site où le phénomène d'hémostase est en train de se dérouler, ce qui permet d'avoir en très peu de temps des concentrations élevées en ces substances.(9-11)

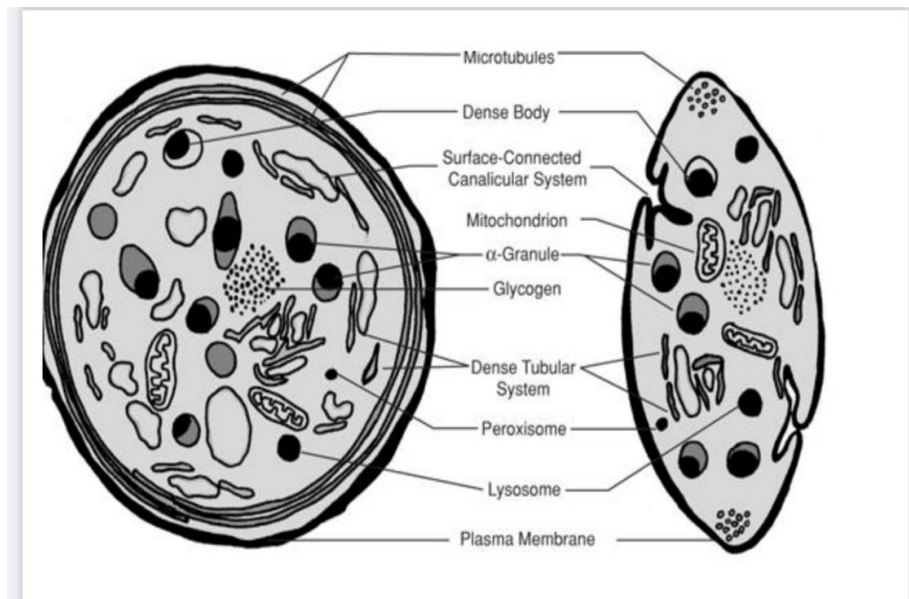


Figure 4: Représentation schématique d'une plaquette sanguine. (12)

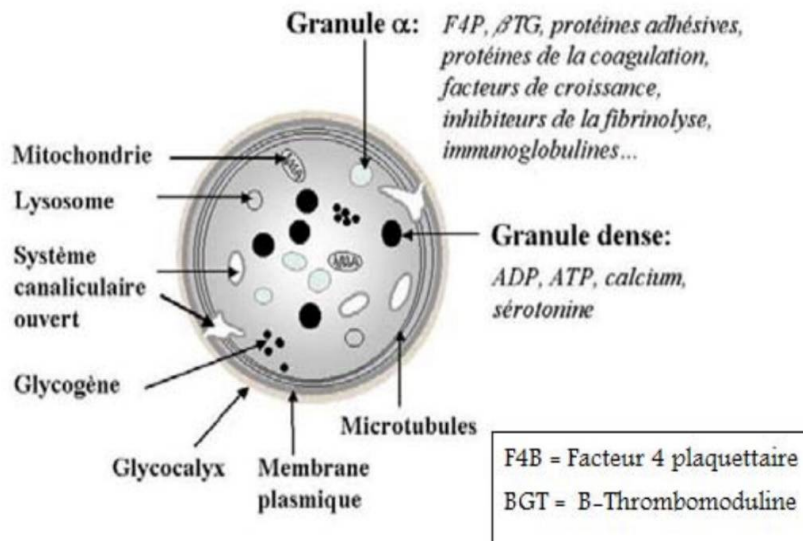


Figure 5: Schéma illustrant la structure de la plaquette et ses différents constituants (13)

1.3.Facteur de von Willebrand (vWF) :

C'est un polymère hétérogène (500 à 15 000 kDa), composé de multimères de poids variable. Le schéma ci-joint représente 3 vWF sous forme globulaire de poids moléculaire différent :

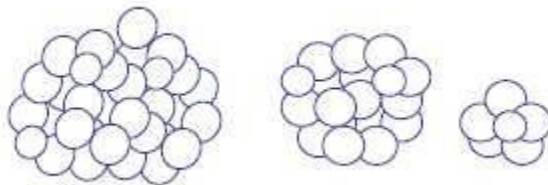


Figure 6: schéma représentant 3 vWF sous forme globulaire avec des poids moléculaires variables.(14)

Le vWF est synthétisé par les cellules endothéliales (70%) et les mégacaryocytes (30%). Il est retrouvé dans le plasma, le sous-endothélium et les α -granules des plaquettes. Dans le plasma, il circule lié au facteur antihémophilique A (facteur VIII)(15). Ce vWF remplit 2 fonctions majeures :

➤ Il assure la protection du facteur VIII, un facteur sensible à la protéolyse. Par conséquent, une réduction significative du facteur von Willebrand occasionnera également une baisse du facteur VIII.

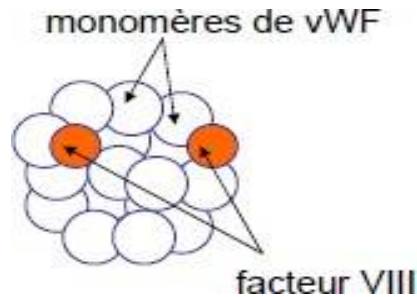


Figure 7: schéma illustrant l'association vWF avec le facteur antihémophilique A (facteur VIII). (14)

➤ Il joue le rôle de "colle moléculaire", et va donc permettre aux plaquettes d'adhérer au sous-endothélium vasculaire (lorsque le sous-endothélium est exposé au sang, c'est-à-dire lors d'une brèche vasculaire).

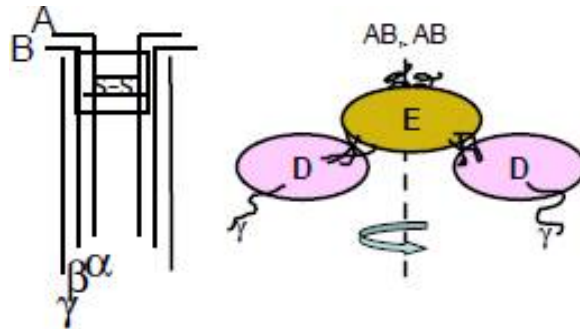
Il faut souligner que tant que le vWF est sous forme globulaire, il n'est pas reconnu par son récepteur plaquettaire (GpIb-IX-V). En contrepartie, lorsque le vWF a accès au sous-endothélium, il se fixe sur les fibres de collagène et change de conformation. C'est à ce moment qu'il peut être reconnu par le récepteur GpIb-IX-V de la plaquette, car son site de liaison devient accessible.(16,17)



Figure 8: représentation schématique du vWF sous sa forme active après changement de conformation.(14)

1.4. Le fibrinogène ou facteur I :

C'est une protéine soluble, sous forme de dimère, synthétisée par le foie et contenue dans le plasma sanguin. Chaque monomère est constitué de 3 chaînes (alpha, bêta et gamma) réunies par des ponts disulfures. La molécule de fibrinogène dispose d'un domaine E central et de deux domaines D latéraux.



Le fibrinogène occupe une fonction cruciale lors de l'hémostase primaire en permettant la création d'une structure de ponts entre les plaquettes, ce qui donne un agrégat. Il représente également le substrat final de la coagulation : il est transformé en fibrine sous l'action de la thrombine.(18)

2. Le déroulement de l'hémostase primaire :

2.1 Le temps vasculaire :

Après une lésion vasculaire, le premier stade consiste en une constriction des vaisseaux sanguins, afin de réduire leur calibre et ralentir le flux sanguin, ce qui permettra de minimiser les pertes et de favoriser la mise en place des diverses phases de l'hémostase. Cette vasoconstriction réflexe est rendue possible grâce au système nerveux neurovégétatif innervant les structures vasculaires et à l'élasticité de la tunique des cellules musculaires lisses. En outre, les thrombocytes activés ainsi que les cellules endothéliales secrètent plusieurs substances participant dans le maintien et l'amplification de ce phénomène comme le Thromboxane A₂, l'endothéline et la sérotonine.

2.2 Le temps plaquettaire :

2.2.1 Adhésion plaquettaire :

Le phénomène d'adhésion des plaquettes est passif. Il se produit par le biais d'interactions spécifiques, entre les récepteurs des thrombocytes circulants et leurs ligands dans le sous-endothélium, qui est hautement thrombogène.

La brèche vasculaire ayant fait disparaître une partie de l'endothélium du vaisseau sanguin, le sous-endothélium est exposé au sang, et en particulier au facteur de von Willebrand. Ce dernier va alors "s'accrocher" au collagène du sous-endothélium et modifier sa conformation. Le site de liaison reconnu par le récepteur GpIb- IX-V de la plaquette devient accessible, lui permettant de se lier librement au vWF. Le facteur de Von Willebrand est donc une sorte de ciment qui permet aux plaquettes de "coller" au sous-endothélium vasculaire. Cette liaison sous-endothélium-plaquettes est également renforcée par la liaison directe entre le collagène et le récepteur GpIa-IIa des plaquettes.

Il est à préciser que les conditions rhéologiques influencent les préférences d'adhésion :

- Les thrombocytes ont tendance à se lier en priorité aux microfibrilles et au VWF dans le cas où les forces de cisaillement sont importantes. Cette forme de liaison se caractérise par sa force et son caractère irréversible.
- En revanche, d'autres voies d'adhérence sont privilégiées lorsque les forces de cisaillement sont faibles puisque la liaison avec le VWF est réversible et peu solide.(20,21)

2.2.2 Activation plaquettaire :

En réponse à divers stimuli tels que l'adrénaline, l'ADP, le collagène et la thrombine, les plaquettes subissent une activation qui entraîne la transmission de signaux au niveau intra-cellulaire.

Cette activation se traduit par deux phénomènes majeurs : une activation métabolique, et un changement de forme. Les thrombocytes, qui se présentent sous forme de disque à l'état inactif, vont prendre une forme sphérique après leur activation, émettre des pseudopodes et s'étaler sur la surface d'adhésion.

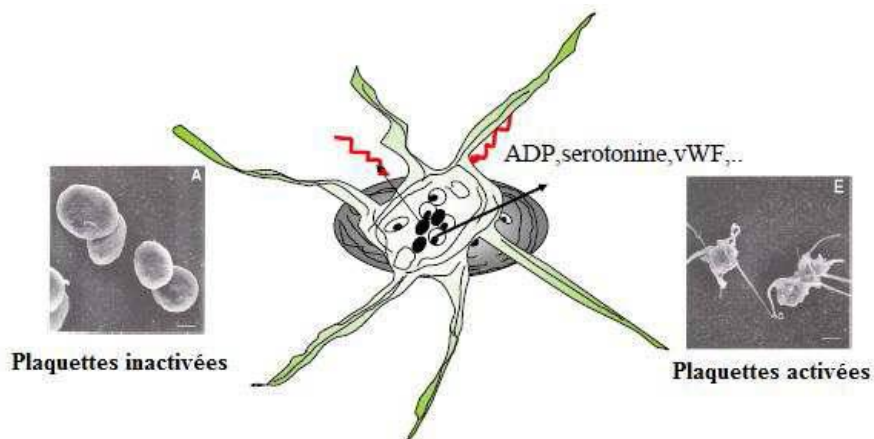


Figure 9: schéma représentant l'aspect des plaquettes après activation.(14)

Sur le plan biochimique, on constate une augmentation de la concentration du Ca^{++} au niveau du cytoplasme. Les phospholipides membranaires à leur tour synthétisent des molécules qui sont actives sur le plan pharmacologique et qui peuvent moduler la signalisation plaquettaire.

En conséquence de l'activation, les granules vont se fusionner avec la membrane, pour libérer par la suite des substances pro coagulantes (c'est le cas du vWF, du fibrinogène et du Facteur V), des substances vasomotrices (comme le monoxyde d'azote et la sérotonine), et encore des substances pro agrégantes tel que l'ADP et le fibrinogène.

L'activation des thrombocytes ainsi que leur agrégation est donc modulée par cette sécrétion, grâce au changement conformationnel, qui rend le complexe gpIIb/IIIa accessible sur le feuillet externe de la membrane plaquettaire.(22)

2.2.3 L'agrégation plaquettaire :

Phénomène actif, qui nécessite de l'énergie et de la disponibilité de Ca^{++} . Les plaquettes vont se lier entre elles par l'intermédiaire du fibrinogène grâce à leur récepteur membranaire spécifique gpIIb / IIIa. Dès que ce dernier est activé, il devient accessible au fibrinogène, qui va se lier à ce récepteur plaquettaire.

Le fibrinogène étant symétrique (avec 2 domaines D latéraux), il peut se lier à 2 plaquettes distinctes, servant ainsi de "pont" entre les 2 plaquettes. Ce phénomène permet aux plaquettes de s'agréger, créant ainsi un premier thrombus fragile.(23)

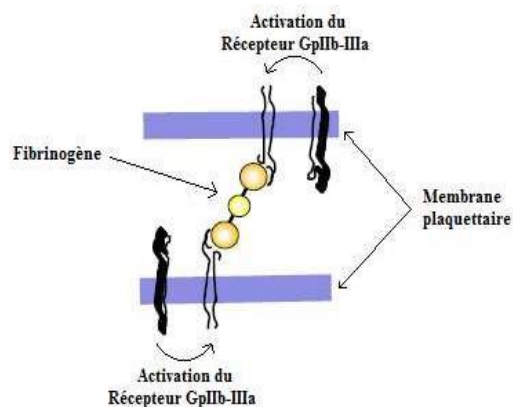


Figure 10: représentation schématique du rôle du fibrinogène dans l'agrégation plaquettaire après activation du récepteur gpIIb / IIIa.(14)

III. LA COAGULATION :

Le thrombus plaquettaire est maintenant constitué, et l'hémorragie commence à s'arrêter. Néanmoins, il reste toujours aussi fragile, ce qui nécessite sa consolidation.

À cet effet, la coagulation, une cascade complexe de réactions enzymatiques, est mise en jeu. Cette cascade conduit à la génération de la thrombine, une enzyme clé responsable de la conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Cette dernière est essentielle pour la solidification du thrombus qui existe déjà. Il est primordial que ce processus soit minutieusement régulé car il doit être rapide mais limité au site de la lésion vasculaire. De plus, une fois que la taille correspondant au thrombus est atteinte, il doit s'arrêter de manière spontanée.

Les acteurs de la coagulation :

1.1 Les éléments cellulaires :

Pour que la coagulation puisse se produire, il est indispensable que des cellules spécifiques ou des substances produites par ces cellules soient présentes. C'est le cas pour les hépatocytes, cellules endothéliales, des thrombocytes et des monocytes.

- **Les cellules endothéliales** : ces cellules peuvent synthétiser le facteur tissulaire comme indiqué précédemment.
- **Les plaquettes** : les thrombocytes et les monocytes soutiennent la coagulation à leur tour, ils libèrent des microvésicules qui contribuent à l'amplification de ce phénomène.
- **Les fibroblastes**, tout comme les cellules musculaires, ont la capacité de synthétiser le facteur tissulaire et de nombreux autres facteurs qui participent à la coagulation.

- **Les hépatocytes** : La synthèse des facteurs de coagulation s'effectue au niveau de l'hépatocyte. Chez les patients atteints de cirrhose ou d'insuffisance hépatocellulaire, cette synthèse est perturbée, ce qui peut causer des troubles hémorragiques. Cependant, Chez ces mêmes patients, le taux du facteur VIII reste normal ou même augmente parfois, contrairement aux autres facteurs de coagulation. (25,26)

1.2 Les éléments non cellulaires :

1.2.1 Les facteurs de la coagulation :

Les hépatocytes synthétisent tous les facteurs de coagulation, ces derniers sont des proenzymes, qui circulent dans le sang et qui sont normalement identifiés par des chiffres romains, avec un « a » minuscule pour indiquer la forme « activée ». Ils se présentent sous deux formes au moins, une forme inactive (la Prothrombine pour le FII et la Proconvertine pour FVII comme exemple), une forme active (c'est le cas de la Thrombine pour le FIIa et la Convertine pour le FVIIa ...). Le fibrinogène est le seul véritable substrat de la coagulation, lorsqu'un facteur est activé, il aura la capacité d'activer un autre facteur ou de modifier des protéines intervenant ou non dans la coagulation. Tous ces facteurs sont listés dans le tableau I.

Les facteurs II, VII, IX et X, notamment la Prothrombine, la Proconvertine, le facteur Antihémophilique B et le facteur Stuart, également connus sous le nom de PPSB, ainsi que certains inhibiteurs tels que la protéine S et la protéine C, possèdent des résidus gamma-carboxylés, leur permettant de fixer le Ca^{++} et de se lier aux membranes phospholipidiques.

La γ -carboxylation requiert la présence de la vitamine K, d'où le nom de facteur vitamine K-dépendant. De ce fait, un sujet présentant une carence en vitamine K ou recevant un traitement par des médicaments anti-vitamine K aura une diminution de la synthèse de ces facteurs. À leur place, il y aura des substances circulantes portant le

nom de PIVKA (*Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist*) : PIVKA II, PIVKA VII, PIVKA IX, PIVKA X, qui sont des précurseurs inactifs car ils ne sont pas carboxylés, vu que leur liaison aux phospholipides en présence du Ca⁺⁺ est impossible. (21)

Tableau I: Les facteurs impliqués dans la coagulation plasmatique.(27)

N°	Nom	Origine	Fonction
I	Fibrinogène → fibrine (I activée)	Foie et plaquettes	Forme des caillots (fibrine)
II	Prothrombine → Thrombine (II activée)	Foie	Active I, V, VIII, XI, XIII, protéine C, plaquettes Vitamine K dépendant
	Facteur tissulaire		Active le facteur VII
	Calcium	Plasma	Lien phospholipide /facteur
V	Proaccélélerine	Foie et plaquettes	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur Xa
	Accélélerine (ancien nom Facteur Va)		
VII	Proconvertine	Foie	Active IX, X Vitamine K dépendant
VIII	Facteur antihémophile A	Foie	Augmente l'activité enzymatique du co-facteur IX
IX	Facteur Christmas ou antihémophile B	Foie	Active le facteur X Vitamine K dépendant
X	Facteur Stuart Prower	Foie	Active le facteur II Vitamine K dépendant
XI	Facteur Rosenthal	Foie	Active le facteur XII, IX et prékallikréine
XII	Facteur Hageman	Foie	Active prékallikréine et fibrinolyse
XIII	Facteur fibrin stabilizing	Foie, moelle osseuse	Stabilise la fibrine
	Facteur de Willebrand	Plaquettes et cellules endothéliales des vaisseaux	Transporte le facteur VIII Favorise de l'adhésion des plaquettes

1.2.2 Les inhibiteurs de la coagulation :

Face aux facteurs de la coagulation, ils existent des systèmes inhibiteurs dans le plasma : antithrombine, protéine S, protéine C, protéine Z et TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor). Ce système de contrôle de la coagulation a pour objectif de limiter l'extension locale du caillot et de prévenir la propagation à distance de la formation de fibrine. Ainsi, cet équilibre entre facteurs et inhibiteurs de la coagulation assure un équilibre hémostatique physiologique.

1.2.3 Le facteur tissulaire :

Le facteur tissulaire (également connu sous le nom de thromboplastine tissulaire) ou facteur III, est une protéine synthétisée par les cellules endothéliales vasculaires. Cette dernière n'a aucun contact avec le sang tant que le vaisseau est intact, elle représente le principal déclencheur et support de la coagulation. Il peut être également exprimé par les monocytes, sous l'effet des endotoxines bactériennes, de certaines cytokines tels que l'IL1 et le TNF ou autres différents antigènes.(28)

1. Les différentes voies de la coagulation :

2.1 Concept classique (in vitro) :

2.1.1 La voie extrinsèque ou voie tissulaire :

La voie extrinsèque, également connue sous le nom de voie tissulaire, est l'une des deux voies principales de la coagulation sanguine. Elle est déclenchée par les tissus endommagés ou les agents extérieurs tels que les bactéries et est activée par des facteurs de coagulation présents dans les parois des vaisseaux sanguins.

La voie tissulaire est initiée par la libération du facteur tissulaire (FT) par les cellules endommagées. Le facteur tissulaire est un facteur de coagulation qui se lie aux phospholipides des membranes cellulaires et forme un complexe qui est capable d'activer le facteur VII. Une fois activé, le facteur VII se lie au complexe FT-

phospholipide et forme un complexe prothrombinase qui catalyse la conversion de la prothrombine en thrombine. La thrombine, à son tour, catalyse la conversion du fibrinogène en fibrine, formant ainsi un caillot.(29)

2.1.2 La voie intrinsèque ou voie cellulaire :

Parallèlement à la voie extrinsèque liée au facteur tissulaire, la voie intrinsèque aboutit également à l'activation du facteur X en facteur Xa. Elle est déclenchée in vitro par le contact du plasma avec une surface étrangère comme du verre, et in vivo par le contact du plasma avec le collagène d'un vaisseau endommagé. Elle débute par l'activation du facteur XII, qui active à son tour le facteur XI en facteur XIa. Le facteur XIa va ensuite activer le facteur IX en IXa grâce à la présence de Ca^{2+} et de phospholipides plaquettaires dénommés Facteur Plaquettaire. Enfin, le facteur IXa va activer le facteur X grâce à la présence du facteur VIIIa et du Ca^{2+} . Tout comme la voie extrinsèque, cette cascade enzymatique aboutit à l'activation du facteur X en facteur Xa.(30)

Il est important de différencier entre ces deux voies pour diagnostiquer les troubles de la coagulation et les explorer. Toutefois, des études récentes ont mis en évidence la prédominance in vivo de la voie tissulaire et la complémentarité de la voie intrinsèque qui la renforce dans certains contextes.(31)

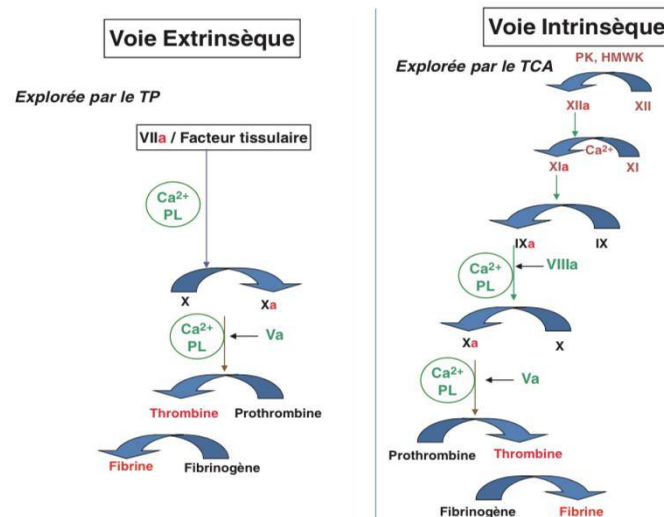


Figure 11: schéma illustrant Les différentes voies de la coagulation in vitro. (32)

2.2 Concept actuel (in vivo) :

2.2.1 Phase d'initiation :

En cas de détérioration de la paroi vasculaire, le FVII quittera la circulation puis se liera au facteur tissulaire pour former un complexe FT-FVII. Cette liaison permet le passage du FVII à son état activé FVIIa grâce à changement de conformation. Bien qu'une faible quantité du FVIIa soit déjà présente dans le plasma, son activité enzymatique en absence du facteur tissulaire est très minime.

Deux voies d'activation peuvent être suivies après la formation du complexe FT-FVII :

- Dans le cas où le Facteur tissulaire se trouve en excès, le FX est activé directement par le complexe FT-FVIIa. Il convient de souligner que le l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) peut rapidement inhiber cette voie.
- Lorsque l'inhibition par le TFPI prédomine, ou que la quantité du facteur tissulaire est faible, le complexe FT-FVIIa se met en action pour déclencher l'activation du FIX en FIXa, qui, grâce à la présence conjointe de FVIIIa, de Ca⁺⁺ et de phospholipides, permettra l'activation du Facteur X.

Les facteurs anti-hémophiliques A et B, respectivement FVIII et FIX, revêtent une très grande importance sur le plan pathologique.(33)

2.2.2 Phase d'amplification :

In vivo, le point central de toutes les voies est la génération du facteur X activé. Ce dernier convertit le facteur V à sa forme active FVa. Le complexe résultant de l'association entre le facteur X activé et le facteur V activé, en présence des phospholipides membranaires et du Ca^{++} , est connu sous le nom de Prothrombinase. Il est capable d'activer la prothrombine en thrombine.

La thrombine fait partie des enzymes les plus puissantes, elle est responsable de la coagulation du fibrinogène. Une seule molécule de thrombine peut coaguler 1000 fois son poids en fibrinogène.

De plus, la thrombine catalyse sa propre formation en activant les facteurs VIII, V et XI, ce qui amplifie le phénomène. La thrombine activera aussi un facteur très important agissant comme stabilisateur du caillot, il s'agit du FVIII.(33)

2.2.3 Phase de propagation :

Plusieurs réactions seront amplifiées par les premières molécules de thrombine générées :

- De nouveaux thrombocytes sont recrutés et activés.
- Les cofacteurs FVIII et FV sont activés conduisant à la formation des complexes tenase et prothrombinase.
- L'activation du Facteur XI qui représente une voie alterne de la génération de thrombine.

Le fibrinogène va libérer sous l'action de la thrombine des monomères de fibrine, qui seront immédiatement polymérisés pour former un premier polymère de fibrine. Afin de stabiliser ce dernier, le facteur XIII doit intervenir en créant des

liaisons covalentes fortes entre ses monomères. On aura donc un réseau de fibrine qui est bien formé emprisonnant les hématies, à ce stade on peut dire que le thrombus rouge définitif est constitué.

L'activation du FXIII est accélérée par la thrombine aussi bien que par la fibrine.(33)

2. Régulation de la coagulation :

3.1 L'antithrombine (AT) :

Le système Anti-thrombine inhibe principalement le facteur II activé et le facteur X activé, et partiellement les facteurs XI, IX et VII activés. Son action anticoagulante est considérablement augmentée par l'héparine. Les déficits en antithrombine sont des maladies héréditaires rares, mais sévères qui peuvent entraîner une augmentation du risque de thrombose répétée.(19)

3.2 Le système protéine C / protéine S :

La protéine C (PC) est présente dans la circulation sanguine sous son état inactif. Son activation en protéine C activée (PCa) est possible grâce à la thrombine, ceci ne peut s'effectuer que si cette dernière est liée à un récepteur portant le nom de thrombomoduline. La PC activée inhibe fortement le FVa et le FVIIIa. Cette activité est renforcée par la protéine S (PS), une autre molécule circulant dans le sang, ralentissant par-là considérablement la vitesse de génération de la thrombine.

Il est intéressant de rappeler que la PC et la PS sont toutes les deux des facteurs dépendants de la vitamine K.

Les déficits constitutionnels hétérozygotes en protéine C et protéine S sont des maladies héréditaires rares qui peuvent entraîner un risque accru de thrombose veineuse spontanée, en particulier en présence de facteurs de risque supplémentaires tels que la grossesse, la prise de contraceptifs oraux ou une thrombophilie acquise.(19)

3.3 La protéine Z :

La protéine Z (PZ) est une glycoprotéine de 62 kDa synthétisée par le foie en présence de vitamine K. Elle a été identifiée pour la première fois chez l'homme en 1984 ; son gène est situé sur le chromosome 13.(34)

La protéine Z est un cofacteur de la ZPI (protein Z-related protease inhibitor) en vue de l'inhibition du facteur Xa. Cette réaction est accélérée de 1000 fois en présence de PZ, de calcium et de phospholipides.(35)

Le déficit en protéine Z n'est pas clairement associé à un risque de thrombose veineuse s'il est isolé, mais plutôt s'il est associé à d'autres anomalies thrombogènes comme le facteur V Leiden. Paradoxalement, il semblerait que le déficit puisse également entraîner un risque accru de saignement s'il est associé à un déficit en facteurs de coagulation.(36)

3.4 Le TFPI (tissue factor pathway inhibitor):

Il s'agit d'un inhibiteur plasmatique, produit par les cellules endothéliales, participant à la régulation de la voie du facteur tissulaire.(37)

Son rôle prend plus d'importance après la génération de petites quantités de FXa, auxquelles le TFPI se lie. Un complexe quaternaire Xa-TFPI-VIIa-FT est donc formé entraînant l'inhibition du complexe VIIa-FT et empêchant par conséquent la génération des FXa et FIXa.

Le facteur tissulaire pathway inhibitor (TFPI) est trouvé dans la circulation sanguine, mais il existe également une fraction attachée aux glycosaminoglycanes des parois vasculaires. Cette dernière est probablement qui importe le plus sur les plans à la fois qualitatif et quantitatif. Il est possible que cette fraction soit détachée de la paroi des vaisseaux sous l'effet de l'héparine.(33)

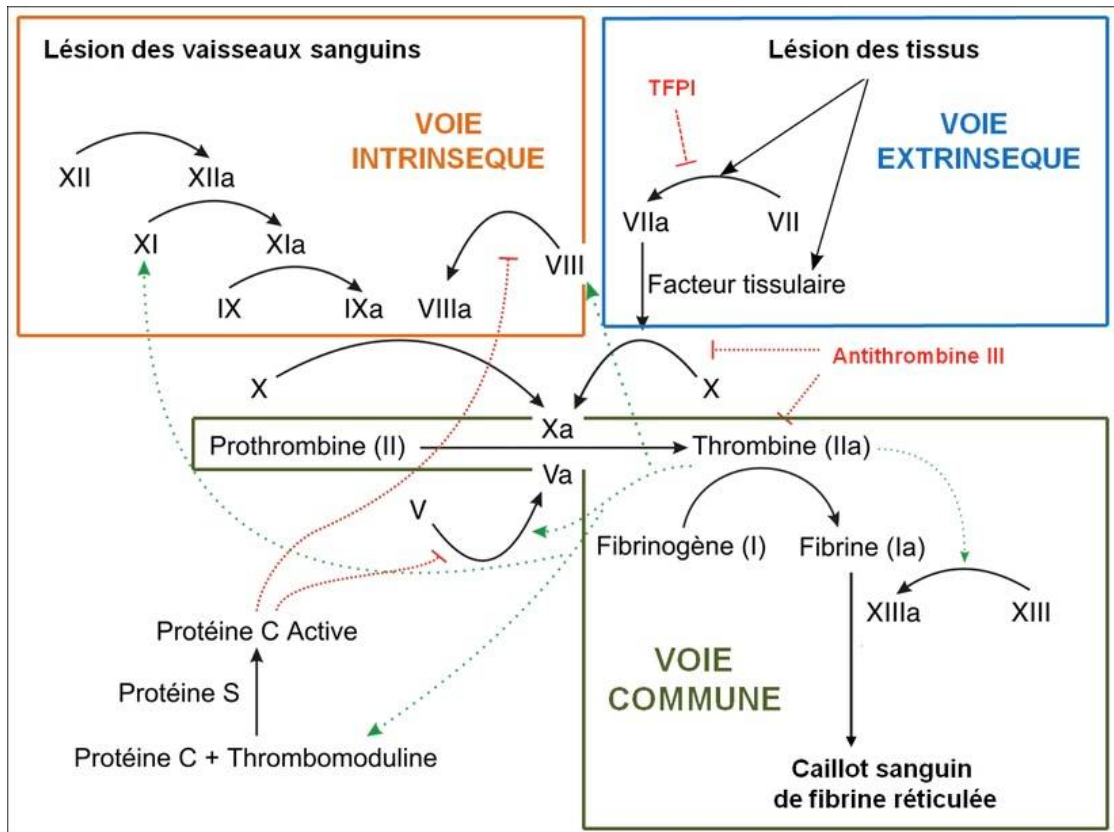


Figure 12: Représentation schématique de la coagulation et de sa régulation. (38)

IV. LA FIBRINOLYSE :

1. Les acteurs de la fibrinolyse :

1.1. Les éléments moléculaires :

- **Le Plasminogène** : c'est une pro-enzyme produite au niveau du foie (39), qui peut se convertir en plasmine sous l'effet de certains activateurs, La plasmine a la capacité de dissoudre le caillot de fibrine, mais elle pourra aussi dégrader le fibrinogène et d'autres facteurs de coagulation.

L'extrémité N-terminale du plasminogène est constituée de cinq structures en boucle dotées d'une affinité marquée pour la lysine. Ces boucles, communément appelées sites de liaison à la lysine (ou LBS), confèrent au plasminogène la capacité de s'associer à la fibrine ainsi qu'à l' α 2-antiplasmine, qui possèdent toutes deux des groupements lysine.(40)

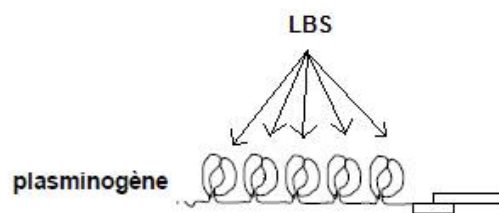


Figure 13: schéma représentant les structures LBS du plasminogène. (13)

- **Les activateurs de la plasmine** : 2 principaux activateurs qui existent :
 - La voie du t-PA (activateur tissulaire du plasminogène), il est synthétisé par les cellules endothéliales en réponse à des états de stress, d'hypoxie ou d'agression.
 - La voie de l'u-PA (Pro-urokinase ou Activateur urinaire du plasminogène), La pro-urokinase étant la forme circulante est produite par les cellules rénales et d'autres cellules parenchymateuses. Elle se transforme en urokinase lorsqu'il y a un contact avec un caillot de fibrine.(41)

• **Les inhibiteurs de la plasmine** : Il existe également deux types d'inhibiteurs :

- L' α 2-antiplasmine : c'est l'inhibiteur principal de la plasmine. Dans le plasma, il est exceptionnel de trouver de la plasmine libre, car dès qu'elle est produite, elle se lie instantanément à l'antiplasmine pour former un complexe.
- PAI-1 (Plasminogen inhibitor) et PAI-2 : qui n'inhibent pas directement la plasmine mais qui empêcheront sa génération par l'inhibition de ses activateurs : majoritairement le t-PA qu'on trouve au niveau des cellules hépatiques et endothéliales, ainsi que dans le plasma et les thrombocytes. Et avec un degré moindre, l'u-PA, qui n'est généralement pas présent dans le plasma, à l'exception de certains cas, notamment la grossesse, dans laquelle il deviendra le plus important inhibiteur de la fibrinolyse en inhibant surtout l'u-PA. (19)

1.2 Les éléments cellulaires :

Le processus de fibrinolyse est renforcé par la présence de certaines cellules, il s'agit du monocyte et de la cellule endothéliale, qui ont la capacité de synthétiser des facteurs activateurs (t-PA) et inhibiteurs (PAI) de la fibrinolyse. Lors de leur activation, elles pourront aussi exprimer des récepteurs à leur surface pour le plasminogène, ainsi que pour ses activateurs et inhibiteurs. Cela permet de générer des concentrations élevées d'activateurs ou d'inhibiteurs directement sur les lieux où ils sont nécessaires, augmentant ainsi l'efficacité de la fibrinolyse.(14)

2. Les différentes étapes de la fibrinolyse :

En conditions normales, c'est-à-dire en l'absence de brèche vasculaire, le plasminogène qui circule dans le sang est inactif. Le t-PA circule lié à son inhibiteur (PAI-1) et par conséquent il est inactif aussi. De même pour la pro-urokinase (u-PA) circulante qui est faiblement active sans fibrine.

Dès que les premières molécules de fibrine sont formées, comme résultat de l'hémostase secondaire, la cellule endothéliale libère le t-PA, parfois en grande quantité. Cette libération est favorisée par l'hypoxie, l'acidose, la stase ou par certaines cytokines. Le T-PA a une forte affinité pour la fibrine, à laquelle il va se lier par le biais de ses boucles LBS. L'activation du plasminogène en plasmine par le t-PA ne se produira donc que sur le caillot de fibrine et pas dans le courant plasmatique. De plus, la présence de fibrine favorisera l'activation de la pro-urokinase en urokinase. Mais là aussi, il y a tout un système de régulation, car lorsqu'un excès de plasmine est généré, cette enzyme passera dans le courant plasmatique où elle sera immédiatement neutralisée par l' α 2-antiplasmine. Ceci participe à la localisation du processus de fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine.

Toujours au niveau du caillot, la plasmine génère de la fibrine des fragments très hétérogènes, dits PDF (Fibrin Degradation Products). Ces fragments sont de différentes tailles et ont tous la structure D-D, d'où vient le nom de D-Dimères. En effet, on se souvient que la fibrine est constituée de 2 domaines latéraux D et d'un domaine central E. Il est donc normal de retrouver ces mêmes structures dans les PDF (voir schéma ci-dessous). Au final, ces produits de dégradation solubles passeront dans le plasma, avant d'être éliminés.(14)

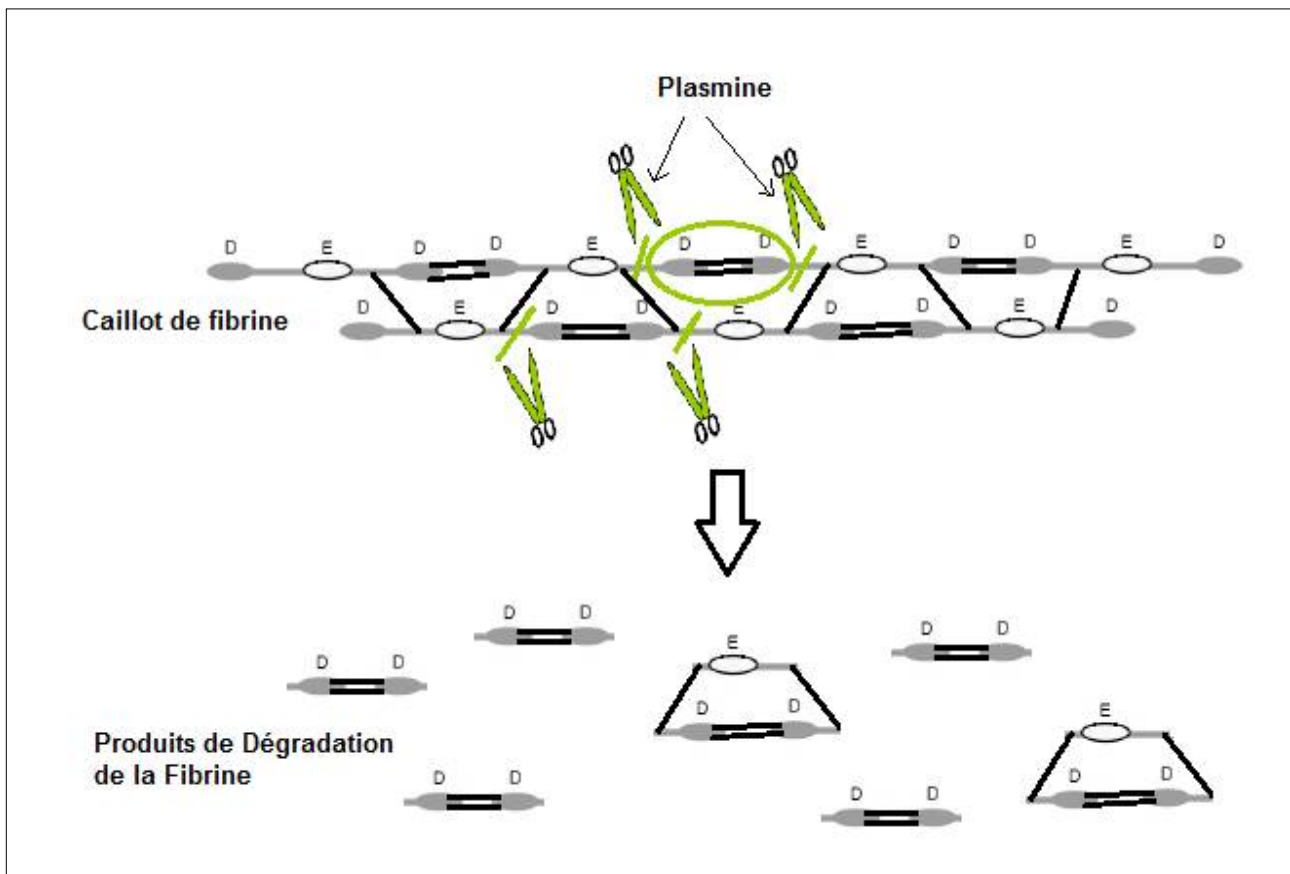


Figure 14: schéma montrant comment la plasmine génère de la fibrine des PDF.(14)

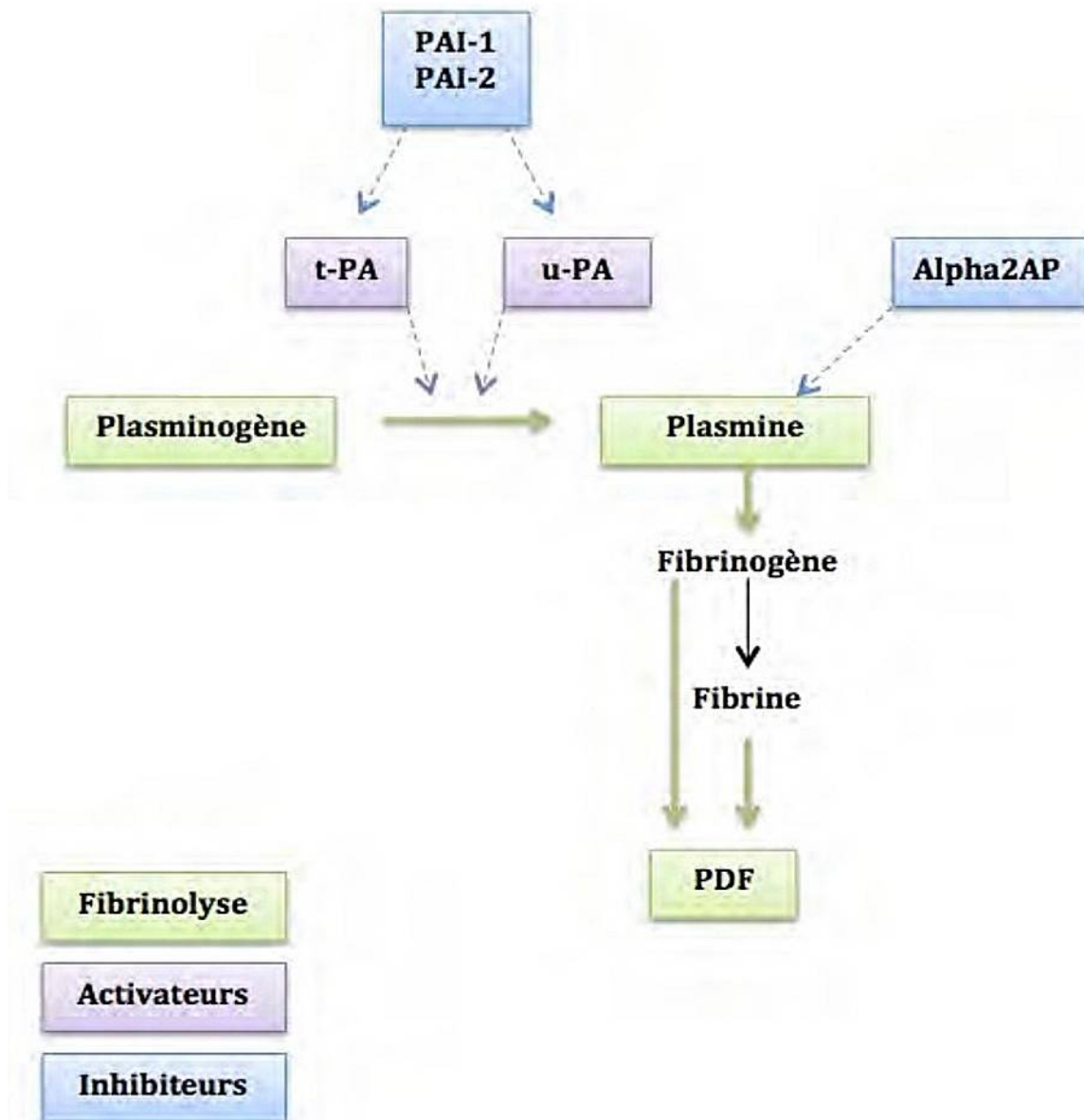


Figure 15: schématisation de la fibrinolyse et sa régulation. (14)

V. EXPLORATION DE L'HEMOSTASE OU BILAN

D'HEMOSTASE :

1. Les tests explorant l'hémostase primaire :

1.1 La numération plaquettaire :

L'examen de la numération plaquettaire est crucial dans tout bilan d'hémostase, il reflète l'équilibre entre la production médullaire et la destruction périphérique. Les automates utilisés pour mesurer le nombre de plaquettes sont très fiables.

Le taux normal de plaquettes est compris entre 150 000 et 400 000 par millimètre cube. Un taux de plaquettes inférieur à 150 000 par millimètre cube désigne une thrombocytopénie. En revanche, un taux de plaquettes supérieur à 450 000 par millimètre cube est appelé thrombocytose. Cependant, seules les thrombopénies sévères, avec un nombre de plaquettes inférieur à 50 000 par millimètre cube, présentent un risque hémorragique pour le patient.

Il est important de noter que certaines personnes peuvent présenter une agrégation anormale des plaquettes en présence d'EDTA, un anticoagulant utilisé dans les tubes d'hémogramme. Ces faux cas de thrombopénie ne causent aucune maladie mais peuvent donner des résultats erronés. Ainsi, en cas de thrombopénie, il est nécessaire de vérifier l'absence d'agrégats in vitro. Les automates actuels permettent de détecter ces agrégats, et un contrôle sur un échantillon prélevé sur un tube contenant du citrate de sodium ou de l'héparine ou capillaire est nécessaire pour obtenir le taux plaquettaire réel. En cas de thrombopénie ou de thrombopathie, l'analyse morphologique des plaquettes sur un frottis sanguin est également indispensable pour rechercher des amas plaquettaires et des anomalies de taille.(42,43)

1.2. Le temps de saignement (TS) :

On peut décrire le TS comme étant la durée requise pour qu'un saignement provoqué, issu d'une lésion cutanée superficielle, s'arrête naturellement. Il permet d'explorer les divers acteurs impliqués dans le processus d'hémostase primaire, à savoir les thrombocytes, la paroi des vaisseaux sanguins et le vWF. Il est actuellement réalisé selon la méthode d'Ivy, un appareil réalise une incision de 1 mm de profondeur sur 5 mm de longueur sur la face antérieure de l'avant-bras sous une pression maintenue de 40 mmHg.

Dans ces circonstances, un TS normal est compris entre 4 et 8 minutes.

Le temps de saignement suivant la méthode d'Ivy peut apporter un certain nombre de renseignements, mais il n'est pas infaillible. Il peut être affecté par des erreurs techniques et doit être réalisé par un expérimentateur bien formé. En pratique, cet examen vulnérant a un intérêt limité et est souvent prescrit inutilement. Il ne peut en aucun cas être envisagé comme un examen d'évaluation du risque hémorragique (surtout en per-opératoire). En effet, un TS normal n'exclut pas un saignement dans une situation chirurgicale, et un TS allongé ne le prédit pas non plus. En outre, le TS ne se révèle pas plus efficace qu'un interrogatoire détaillé pour prédire un risque hémorragique. Il n'est pas également possible de se fier au TS pour repérer des thrombopathies iatrogènes ou une administration d'acide acétylsalicylique (ou similaire).

En l'absence d'informations suffisantes, un allongement du TS peut indiquer une possible thrombopathie ou maladie de Willebrand, tout en considérant qu'un TS normal ne permet d'écarter aucun de ces deux diagnostics.(43,44)

NB : - Il est vivement recommandé d'éviter cette technique quand le taux des thrombocytes ne dépasse pas les 30 G/L.

- Jusqu'à 10 minutes, on peut considérer que ce paramètre est dans la norme.

1.3. Temps d'occlusion plaquettaire (TOP) :

Le Platelet Function Analyzer 100 (PFA-100) est un appareil utilisé pour mesurer un paramètre appelé Temps d'Occlusion Plaquettaire (TOP). C'est un test permettant d'évaluer l'hémostase primaire de façon globale, on peut le considérer comme équivalent du temps de saignement mais in vitro. Il a été décrit en 1995 (45), il est moins invasif que le TS et plus simple à réaliser.

Techniquement, pour mesurer le TOP, il est nécessaire de prélever un échantillon de sang total en utilisant un tube citraté. Une membrane couverte de collagène et d'un activateur des plaquettes, tel que l'ADP ou l'épinéphrine (Adrénaline), est disposée à l'extrémité d'un capillaire à travers lequel l'échantillon est aspiré.

On distingue donc 2 TOP selon l'agoniste employé : CADP (collagène/ADP) et CEPI (collagène/épinéphrine). La membrane est munie d'un orifice et le sang aspiré est exposé à des forces de cisaillement élevées. Le système vise ainsi à simuler in vitro les comportements du sang dans un vaisseau endommagé de petit diamètre, la membrane jouant le rôle de matrice extracellulaire. Sous ces conditions rhéologiques, l'occlusion de l'orifice dépendra de 2 variables : le vWF et les thrombocytes.

Le TOP/CEPI est jugé normal s'il est situé entre 80 et 160 secondes. Pour le TOP/CADP, c'est entre 60 et 120 secondes.(46)

En pratique, un TOP normal exclut dans la plupart des cas une maladie de Willebrand ou une thrombopathie. En revanche, Des allongements inexplicables du TOP ont été constatés. Cet examen apporte une bonne valeur ajoutée dans la détection de la maladie de Willebrand et d'autres troubles de la coagulation, faisant de lui un bon moyen d'évaluation globale. Par ailleurs, il est le seul examen qui tient compte des forces de cisaillement. Parmi ses principales limites on trouve son coût élevé .(47)

1.4. Dosage du facteur de von willebrand :

Ce test est de grande importance, le facteur Willebrand peut être dosé par deux méthodes :

- Une méthode immunologique qui quantifie le facteur Willebrand par son antigénicité, appelée dosage de vWF:Ag.
- Une méthode fonctionnelle qui permet de quantifier le vWF par son rôle cofacteur de la ristocétine, qui est un antibiotique à usage non thérapeutique, elle induit une agrégation plaquettaire en présence du vWF, encore appelée dosage du vWF:RCo.

Cliniquement, l'exploration du complexe Willebrand devra inclure de façon systématique une mesure de l'activité coagulante du facteur VIII ainsi que de vWF:Ag et vWF:RCo.(36)

1.5. Autres tests d'exploration de l'hémostase primaire :

- **Étude des fonctions plaquettaires par agrégométrie** : consiste à étudier l'agrégation plaquettaire en présence d'inducteurs spécifiques (ristocétine, collagène, ADP, acide arachidonique, thrombine,). Ces tests sont essentiels pour le diagnostic d'une thrombopathie.(48)

- **Etude des récepteurs membranaires des plaquettes par cytométrie de flux** : permet d'identifier certaines cellules après les avoir marquées avec des anticorps spécifiques.(49)

2. Tests explorant la coagulation :

Le prélèvement doit être bien fait. Il est recommandé d'utiliser un tube approprié contenant un anticoagulant (tube citraté). Le tube et la seringue doivent être en plastique (car le verre a une surface électronégative qui active la coagulation). La ponction veineuse doit être franche (si la veine est ponctionnée plusieurs fois, de la thromboplastine tissulaire sera recueillie, ce qui activera la coagulation), le garrot ne doit pas être trop serré. Il faut respecter le rapport de 1:10 de citrate pour 9:10 du sang, mélanger immédiatement le tube par retournement lent et acheminer rapidement les tubes au laboratoire.

2.1. Le temps de céphaline avec activateur :

Le TCA permet d'explorer la voie de la coagulation endogène, à savoir : les facteurs du système de contact (prékallikréine, kininogène de haut poids moléculaire, FXI et FXII), le complexe antihémophilique (FVIII, FIX), le complexe prothrombinase (FV, FX), la prothrombine (FII) et le fibrinogène.

Le TCA mesure le temps de coagulation à 37°C du plasma citraté dépourvu de ses plaquettes en présence des phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact (kaolin, célite, acide ellagique ou autre) et de Ca⁺⁺.

Le temps normal dépend de chaque laboratoire, et **varie généralement entre 30 et 40 secondes**. Le TCA est considéré comme **anormal ou allongé quand le rapport temps du malade / temps du témoin est supérieur à 1,2 ou lorsqu'il va dépasser de 6 à 8 secondes le temps du témoin.**(41)

L'allongement du TCA peut révéler :

- Une anomalie à risque thrombotique (anticoagulant circulant de type lupique).

- Une anomalie à risque hémorragique (déficit en facteur antihémophilique A (FVIII), antihémophilique B (FIX) ou en FXI).
- Un déficit asymptomatique, qui ne prédispose pas à l'hémorragie (déficit en facteur XII)

Le TCA n'explore pas la composante plaquettaire, il ne se modifie donc pas en cas de thrombopénie ou de thrombopathie ou encore chez les patients recevant un traitement antiagrégant plaquettaire.

A noter que le FVII également n'est pas exploré par le TCA.(50)

2.2. Le temps de quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP) :

Le temps de Quick représente le temps mis par un plasma citraté pour coaguler à 37 °C, en présence d'un excès de thromboplastine comprenant du FT, et en présence de calcium et des phospholipides.

En raison de l'excès de thromboplastine, l'activation du facteur X par le complexe facteur VII-facteur tissulaire est directe et ne passera pas par le facteur IX. Le TQ explore donc les facteurs VII, V, X, II et le fibrinogène (voie exogène).

Les résultats du TQ sont exprimés en secondes, en comparaison avec un témoin ; ou comme un ratio (temps du patient / temps du témoin). **Les valeurs normales du TQ se situent entre 12 et 13 secondes.**

Il est courant d'exprimer le temps de Quick en pourcentage ; le test est alors improprement appelé taux de prothrombine (TP), bien qu'il ne reflète pas seulement variations de la prothrombine. **Le TQ est considéré comme allongé quand le rapport TQ du malade/TQ du témoin est supérieur à 1,2, Cela correspond à un TP < 70%.** Ce qui veut dire que les valeurs physiologiques se situent entre 70 et 100 % et que Les valeurs inférieures à 70 % sont considérées comme pathologiques.(43,50)

L'allongement du TQ permet de détecter :

- S'il est isolé : Un déficit en FVII, ce qui est très rare, ou bien un début d'hypovitaminose K. (le facteur VII dont la demi-vie est la plus courte est le premier à être abaissé).
- S'il est accompagné d'un allongement du TCA : un déficit isolé en FII, FV, FX ou un déficit combiné touchant ces trois facteurs mais également le facteur VII, et parfois le fibrinogène.

Il y a peu de temps, des variations inter laboratoires existaient puisque ces derniers n'utilisaient pas la même thromboplastine. Pour pallier à ce problème, l'OMS a introduit l'INR pour que ces écarts soient limités.

2.3 L'international normalized ratio (INR) :

Il permet aussi d'explorer la voie de la coagulation exogène chez les patients traités par des anti-vitamines K. Cette méthode implique le calcul d'un rapport entre le TQ du patient et celui du témoin, tout en prenant en considération l'indice international de sensibilité de la thromboplastine humaine (ISI).

Ce test est considéré comme étant plus facile à interpréter, offrant une fiabilité meilleure comparé au TQ. Sa prescription est souvent systématique lors des 24 heures précédant un acte chirurgical chez les sujets recevant un traitement par AVK.

Lorsque la valeur d'INR est inférieure ou égale à 3, la réalisation du geste peut être pratiquée en cabinet de ville. Toute valeur d'INR supérieure à 3 doit être prise en charge à l'hôpital. (51)

L'INR est estimé actuellement soit par des modalités de calcul, soit par des technologies de mesure grâce à des plasmas titrés en INR.

2.4. Dosage spécifique des facteurs de la coagulation :

En cas de suspicion d'anomalie détectée lors des examens antérieurs, il est possible que ce test soit requis pour identifier la présence d'un ou plusieurs déficits de facteurs de coagulation.

2.5. Le temps de thrombine (TT) et dosage de fibrinogène :

En mesurant le temps mis par un plasma pour coaguler après l'ajout d'une quantité déterminée de thrombine, on obtient le temps de thrombine. Ce dernier dépend de plusieurs facteurs tels que la présence ou l'absence d'inhibiteurs de formation de la fibrine (les PDF ou l'héparine non fractionnée) ..., ainsi que de l'aspect qualitatif et quantitatif du fibrinogène présent.

En se référant à un témoin, le résultat du test est présenté en unité de temps, exprimé en secondes.

Une autre version de cet examen mesure la concentration du fibrinogène dans le plasma en se servant de fortes concentrations de thrombine.

La valeur physiologique de fibrinogène se situe entre 2 et 4 g/L.(50)

2.6. Dosage des inhibiteurs de la coagulation :

2.6.1. Dosage de l'Antithrombine :

➤ Dosage fonctionnel :

Il est basé sur une technique amidolytique et se déroule en deux étapes :

- Dans un premier temps, le plasma est incubé avec de l'héparine et une quantité excessive mais connue de thrombine, ce qui aboutit à la création de complexe héparine-thrombine-ATIII.
- Dans un deuxième temps, quantifier la thrombine restante par son action amidolytique sur un substrat chromogène (mesure de la paranitroaniline libérée à 405 nm). La quantité d'ATIII contenue dans le milieu est proportionnelle à la quantité de thrombine neutralisée.

➤ Dosage immunologique :

Réalisé quand la méthode fonctionnelle indique une baisse d'activité de l'ATIII.
La Méthode utilisée : ELISA, également Mancini, Laurell.

2.6.2. Dosage de la Protéine C :

➤ Dosage fonctionnel :

- Titration chromométrique : dans un contexte dans lequel l'ensemble des facteurs sont disponibles, en quantité constante et excessive sauf la protéine C, et en présence d'un agent activant spécifiquement cette dernière, la teneur en Protéine C contenue dans l'échantillon est proportionnelle à l'allongement du TCA.
- Doser l'activité amidolytique : sous l'effet d'un agent activant spécifiquement la Protéine C, celle-ci est convertie en PCa, les quantités d'enzyme formées sont mesurées par son action amidolytique à l'aide d'un substrat de synthèse. La quantité de protéine C est proportionnellement liée à la quantité de paranitroaniline libérée, qui est dosée à une longueur d'onde de 405 nm.

➤ Dosage immunologique :

Réalisé lorsque la méthode fonctionnelle est orientée vers un déficit. Il se pratique en utilisant la technique ELISA.

2.6.3. Dosage de la Protéine S :

➤ Dosage fonctionnel :

Il consiste à mesurer l'action cofacteur de la protéine S qui potentialise la fonction anticoagulante de la PCa. Dans un milieu qui manque de protéine S et qui est supplémenté en PCa et en facteur Va, la concentration en protéine S contenue dans l'échantillon est proportionnelle à l'allongement du TCA.

➤ Dosage immunologique :

Réalisé lorsque la méthode fonctionnelle indique une déficience. Il se pratique en utilisant la technique ELISA pour doser la protéine S libre ou totale.

NB : Le dosage de la PS et de la PC doit être effectué à distance des états inflammatoires et des traitements à base d'Antivitamines K.

3. Tests explorant la fibrinolyse :

3.1. Tests globaux :

3.1.1. Temps de lyse des euglobulines (TLE) (test de von Kaulla) :

Ce test permet le dépistage d'une hyper fibrinolyse. Un caillot d'euglobuline préalablement formé au laboratoire doit normalement se lyser en 3 heures. Un raccourcissement important (une heure voire moins) du temps de lyse signale une fibrinolyse excessive.(52,53)

3.1.2. Dosage du fibrinogène :

Il est effectué le plus souvent suivant la méthode chromométrique de von Clauss. Il nous permettra de juger les débordements systémiques de l'activité fibrinolytique ainsi que de l'évaluation de l'ampleur de la fibrinogénolyse.(52,53)

3.1.3. Dosage des PDF :

Il consiste à prélever 5 millilitres du sang dans un tube qui contient de la thrombine (qui assure la coagulation) en plus d'un agent qui inhibe la plasmine (pour prévenir la progression de la fibrinolyse).

Le seuil physiologique des PDF au niveau du sérum ne dépasse pas 10 mg/l.
(52,53)

3.1.4. Dosage des D-dimères :

Les D-dimères constituent des dérivés spécifiquement issus de la dégradation de la fibrine, ils témoignent l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse.

Une méthode immuno-turbidimétrique est mise en œuvre pour détecter leur présence, qui se révèle positive dès lors que leur niveau dépasse les 500 ng/ml.

Valeur prédictive négative : si c'est négatif, le diagnostic d'une thrombose est exclu.(52,53)

3.2. Tests plus spécifiques : (moins utilisés)

3.2.1. Dosage du plasminogène :

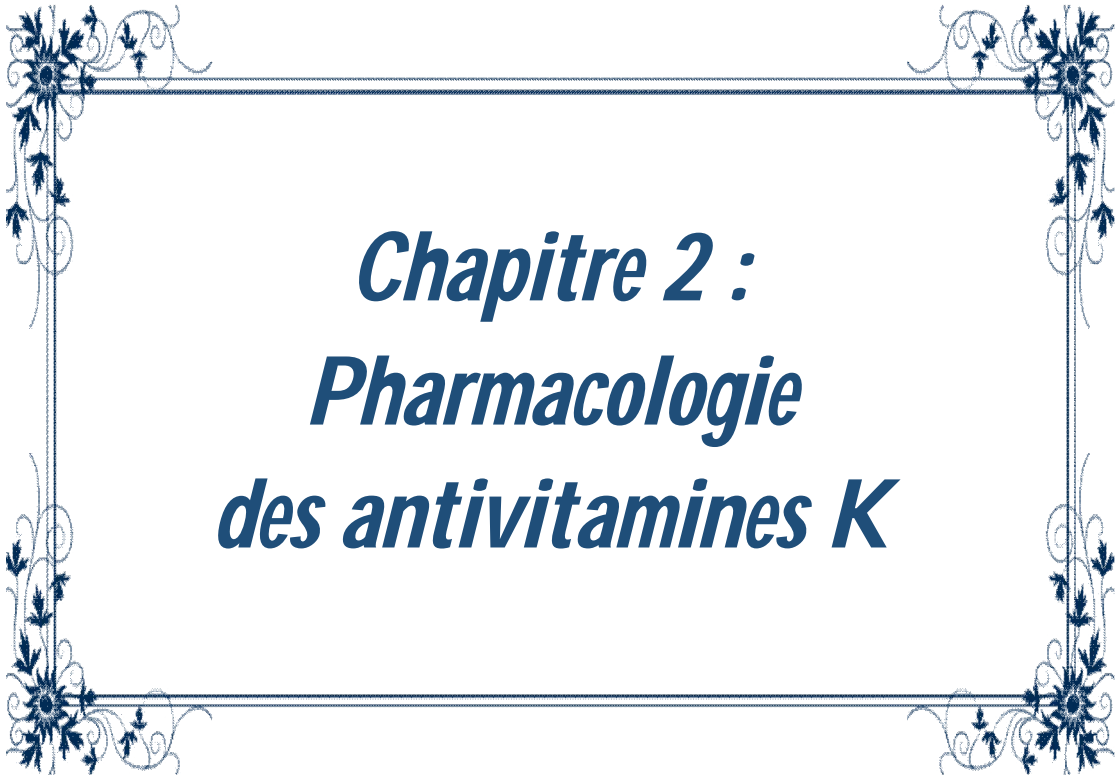
Technique amidolytique utilisant des substrats synthétiques en 2 temps :

- Dans un premier temps, une quantité excessive d'activateur (streptokinase) est ajoutée à un plasma dilué comportant le plasminogène à mesurer. Cette manipulation conduit à la création d'un composé plasminogène-streptokinase, qui présente une activité "plasmine like".
- Dans un deuxième temps, la quantité du composé formé est déterminée grâce à son effet sur le substrat synthétique.(54)

3.2.2. Dosage de l' α -2 anti plasmine :

Ce processus implique une analyse semi-quantitative qui fait appel à une technique amidolytique sur un substrat chromogène en deux phases :

- La première étape consiste à incuber le plasma à analyser en présence d'une quantité excessive et bien définie de plasmine.
- La deuxième étape vise à mesurer la plasmine restante grâce à son action amidolytique sur un substrat synthétique.(54)

A decorative rectangular border with ornate floral and scrollwork designs in the corners and along the sides, framing the central text.

***Chapitre 2 :
Pharmacologie
des antivitamines K***

I. HISTORIQUE DES ANTIVITAMINES K :

Au début des années 1920, exactement au Canada, les fermiers de l'Alberta ont observé que leur bétail était affecté par une maladie étrange. Des signes d'anomalie ont été constatés chez certaines vaches et génisses qui se montraient apathiques et présentaient des tuméfactions sous-cutanées, principalement au niveau des hanches, des mamelons et du cou. En outre, ces animaux présentaient une pâleur des muqueuses et des saignements dans les narines, les urines, les selles et le lait, ce qui conduisait souvent à leur décès.

Une mort fœtale, des avortements ou la naissance de veaux morts pouvaient être causés par la transmission de la maladie au veau. Cependant, ce qui était inquiétant c'est que la maladie pouvait parfois ne présenter aucun symptôme, jusqu'à ce qu'un saignement incontrôlable lors de la castration apparaisse ou que le décès d'un ou plusieurs animaux survient sans avertissement clinique préalable.

Démontrant en 1921 la relation entre la consommation de fourrage avarié à base de trèfle et de mélilot et la une maladie hémorragique chez le bétail par le vétérinaire Schofield de l'Alberta, Cette pathologie a pris le nom de sweet clover disease. Les manifestations hémorragiques se déclenchaient environ 15 jours après que le bétail avait commencé à manger ce foin avarié, et la mort survenait généralement entre 30 et 50 jours plus tard. Les seules options pour de prévenir ces symptômes étaient d'écarter ce fourrage ou de transfuser du sang frais provenant d'animaux sains.

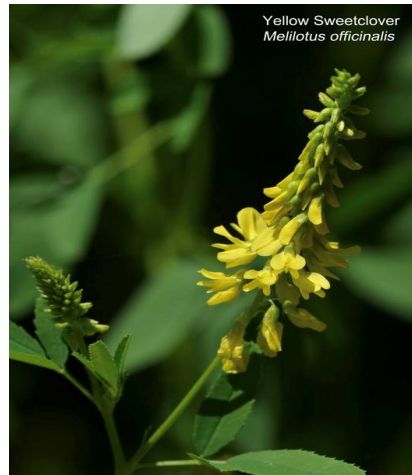


Figure 16: Photo de Mélilot officinal (*Melilotus officinalis*), aussi connu sous le nom de trèfle doux.(55)

Au début du siècle, l'introduction du mélilot en Amérique du Nord a permis de remplacer les herbages traditionnels qui ne pouvaient plus répondre aux besoins de production croissants de l'élevage. Cette plante était particulièrement adaptée aux sols appauvris, ce qui en faisait une alternative idéale. Malheureusement, le mélilot moisi était très dangereux pour le bétail, reconnaissable à son odeur semblable à celle d'un composé extrait de la fève tonka. Ce composé est produit par un arbre appelé "coumarou" ou "coumarouna" par les Brésiliens, appartenant à la famille des légumineuses papilionacées. Les naturalistes ont nommé cet arbre "coumarouna odorata", et le produit extrait de la fève tonka est appelé "coumarine". Bien que la coumarine soit présente dans le mélilot, elle est généralement peu toxique. En revanche, dans les moisissures du mélilot, une substance toxique appelée dicoumarine ou 4-hydroxy-coumarine est produite. Cette substance a été isolée en 1939 par Karl Link de l'Université de Winsconsin.

En raison de son absorption orale très irrégulière, l'utilisation de la dicoumarine comme médicament était difficile. Cependant, en 1945, Karl Link séjournait en sanatorium où il s'intéressa à l'histoire de la lutte contre les rats. Il eut alors l'idée de faire de la dicoumarine un raticide parfait. Les rats sont connus pour leur prudence lorsqu'ils sont confrontés à une nourriture suspecte ou nouvelle. Ils ont l'habitude de la faire ingérer par l'un d'entre eux pour vérifier si elle est toxique. Cependant, l'action différée de cette substance permettait de tromper cette prudence naturelle.

Un dérivé synthétique a été créé par Karl Link en 1948. Il a nommé cette nouvelle substance "warfarine", qui est un mot hybride composé des initiales de "Wisconsin Alumni Research Foundation" (une organisation qui finançait sa recherche) et du suffixe "coumarine". Initialement, ce produit n'était utilisé que comme raticide et était communément appelé "mort-aux-rats" par les Français. L'année 1951 a vu un membre de la marine américaine faire une tentative de suicide en ingérant de la warfarine, mais n'a pas réussi. Il s'est rapidement remis de son état de santé, ce qui a suscité l'intérêt des cliniciens quant à l'utilisation de cette substance chez les êtres humains en raison de ses effets anticoagulants. En 1953, des essais ont été menés sur des volontaires humains pour tester la warfarine, ce qui a conduit à sa commercialisation dès l'année suivante, en 1954. Cette même année, après avoir subi un infarctus du myocarde, le président Eisenhower a pu être soigné avec succès grâce à cette molécule. Héritière de la "mort-aux-rats », Elle est devenue la première molécule d'une grande classe thérapeutique, les AVK.

La vitamine K, d'où le nom vient de "koagulation" en danois, a été caractérisée à la même époque que les AVK. Sa carence était associée à des manifestations hémorragiques, ce qui a valu le prix Nobel de Médecine et de physiologie aux chercheurs Henrik Dam du Danemark et Edward Doisy des États-Unis.(56)



Henrick Carl Peter Dam Edward Adelbert Doisy

Figure 17: Portraits des scientifiques Edward Adelbert Doisy et Carl Henrik Dam (57).

II. LA VITAMINE K :

1. Les différentes formes de la vitamine K :

Le groupe de vitamines K comprend des composés liposolubles qui partagent un noyau 2-méthyl-1,4-naphtoquinone et se distinguent par un radical R en position 3.(58,59)

-La vitamine K1, appelée phylloquinone ou phytoménadione, se trouve à une forte teneur dans les végétaux, en particulier dans les légumes verts.(60)

-La vitamine K2 est d'origine animale, on la trouve dans le fromage, le lait ou le soja fermenté, elle comprend les ménaquinones qui sont caractérisées par une chaîne aliphatique dont le nombre de groupements isoprényle est variable. Par ailleurs, les bactéries intestinales ont également la capacité de synthétiser ces ménaquinones.

- La vitamine K3, également connue sous le nom de ménadione, ne se produit pas naturellement et doit être synthétisée. On la considère comme provitamine destinée à être ajoutée à l'alimentation des animaux. sa structure chimique comporte un radical hydrogène simple.(58)

La vitamine K1 chez l'être humain est localisée essentiellement au niveau du foie, à la différence de la vitamine K2 qui se concentre principalement dans les artères et dans des sites extra-hépatiques. (61). En général, l'organisme satisfait ses besoins en vitamine K grâce à une alimentation équilibrée, avec un apport journalier recommandé de 60 à 100 microgrammes par jour pour la vitamine K1.(62)

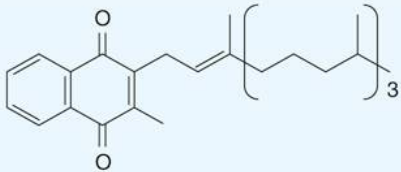
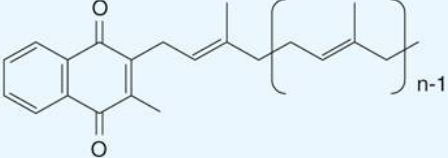
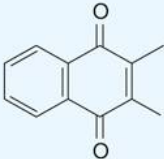
	Formule chimique
Phylloquinone : vitamine K ₁	
Ménaquinone : vitamine K ₂	
Ménadione : vitamine K ₃	

Figure 18: Les principales formes de la vitamine K avec leurs structures chimiques.(58)

2. Rôle physiologique de la vitamine K :

La vitamine K apportée par l'alimentation est réduite en hydroquinone (KH₂) pour pouvoir exercer son rôle principal de cosubstrat lors de la γ -carboxylation des protéines vitamine K-dépendantes, étape post-translationnelle indispensable à leur activité (puisqu'ils peuvent désormais fixer le Calcium et donc capables d'interagir avec les phospholipides). Au cours de cette étape, les résidus d'acide glutamique (Glu) se convertissent en résidus d'acide gamma-carboxyglutamique (Gla) sous l'action d'une γ -glutamyl carboxylase et la vitamine K hydroquinone KH₂ est oxydée pour donner la forme époxyde (KO). Afin que cette dernière soit utilisable à nouveau, elle devra subir une réduction en vitamine K quinone, et ensuite en KH₂ grâce à des réductases, y compris la vitamine K époxyde réductase (VKOR), définissant ainsi le cycle de la vitamine K. Les protéines dont la dépendance à la vitamine K est connue actuellement sont les suivantes :

- La protéine Gas6 qui intervient pour contrôler la prolifération des cellules.
- Des protéines impliquées dans le processus de la coagulation incluant des facteurs inhibiteurs tels que la PS, la PC et la protéine Z, ou procoagulants comme le FII, FVII, FIX et le FX.
- La PRGP1 et PRGP2 qui sont 2 protéines à forte teneur en proline, avec la TMG4 et la TMG3, 2 protéines transmembranaires omniprésentes dont la fonction reste encore non élucidée mais que seraient probablement engagées dans les voies de transduction des signaux.
- L'Ostéocalcine qui joue avec la protéine Gla de la matrice un rôle très important dans le métabolisme osseux.

La vitamine K1 est principalement utilisée pour assurer la γ -carboxylation des protéines qui interviennent dans le processus de la coagulation au niveau des cellules hépatiques. De son côté, la forme K2 est employée pour permettre la γ -carboxylation des protéines qui participent au métabolisme osseux. Pour que chaque protéine vitamine K-dépendante puisse remplir sa fonction, la présence de résidus Gla est absolument nécessaire. Ces résidus Gla permettent en effet la fixation des ions Ca^{++} et/ou leur interaction avec des surfaces de charge négative. Dans le cadre du remodelage osseux, les protéines se lient à l'hydroxyapatite de la matrice extracellulaire, tandis que pour les protéines impliquées dans la coagulation, elles se fixent aux phospholipides anioniques exposés à la surface des membranes des cellules..(58,62,63)

III.PRESENTATION DES SPECIALITES :

Les antivitamines K commercialisés en France sont divisées en 2 catégories selon leur structure chimique :

- Ceux qui dérivent de la coumarine : Warfarine, Acénocoumarol.
- Ceux qui dérivent de l'indanedione : c'est le cas pour le Fluindione.

On peut également distinguer les antagonistes de la vitamine K en fonction du $t_{1/2}$:

- Court : Acénocoumarol : 8 heures.
- Long: Fluindione : 31h, Warfarine : 34 à 35h.(1)

Tableau II: Les Antivitamines K les plus commercialisés en France avec leur forme galénique .(1,64–66)

Famille pharmacologique	DCI	Nom commercial	Dosage	Présentation et conditionnement
Coumarinique	Acénocoumarol	Sintrom®	4 mg	Comprimé quadriséable blanc, boîte de 30, sous plaquettes thermoformées de 10
		Minisintrom®	1 mg	Comprimé blanc, boîte de 20, sous plaquettes thermoformées
	Warfarine	Coumadine®	2 mg	Comprimé sécable rose, boîte de 20, sous plaquettes thermoformées
		Coumadine®	5mg	Comprimé sécable blanc, boîte de 30, sous plaquettes thermoformées
Dérivés de l'Indanedione	Fluindione	Préviscan®	20 mg	Comprimé quadriséable crème, à cassure cruciforme sur les 2 faces, boîte de 30, sous plaquettes thermoformées de 15

IV. POSOLOGIE ET DUREE DE TRAITEMENT DES AVK :

Quand une thérapie anticoagulante est envisagée, l'héparine est introduite en premier pour obtenir un effet rapide et le traitement par AVK est débuté le premier jour ou au plus tard le deuxième jour. L'héparine ne peut être arrêtée qu'après deux INR consécutifs espacés de 24 heures dans la plage thérapeutique désirée. On maintient généralement l'héparinothérapie pendant au moins cinq jours.

Les doses initiales des Antivitamines K sont définies expérimentalement. En réalité, la posologie doit être individualisée puisqu'elle tiendra compte des sensibilités individuelles des patients (régimes alimentaires, état digestif et intestinal, production endogène de vitamine K..). (67)

Tableau III: Les doses initiales des Antivitamines K et modalités d'ajustement posologique. (68)

Sintrom® 4 mg	Dose initiale : 4 mg (1 comprimé de 4 mg) Ajustement : palier de 1 mg (soit 1 comprimé à 1 mg ou ¼ de comprimé à 4 mg)
Minisintrom® 1 mg	Dose initiale : 4 mg (1 comprimé de 4 mg) Ajustement : palier de 1 mg (soit 1 comprimé à 1 mg ou ¼ de comprimé à 4 mg)
Coumadine® 2 mg	Dose initiale : 5 mg (1 comprimé à 5 mg) Ajustement : palier de 1 mg (1/2 comprimé à 2 mg)
Coumadine® 5 mg	Dose initiale : 5 mg (1 comprimé à 5 mg) Ajustement : palier de 1 mg (1/2 comprimé à 2 mg)
Préviscan® 20 mg	Dose initiale : 20 mg (1 comprimé) Ajustement : palier de 5 mg (soit ¼ de comprimé)

Il est crucial de prendre garde à ne pas fixer une dose de charge en raison des risques potentiels de thrombose ischémique découlant de la chute soudaine de la concentration de la PC. Il est vivement recommandé que la première dose administrée, considérée comme une dose d'essai et qui ne doit pas dépendre du poids du patient, soit fixée aussi près que possible de la dose d'équilibre. Soit :

- 5mg pour la warfarine : COUMADINE®,
- 4 mg pour l'acénocoumarol : MINISINTROM® et SINTROM®
- 20 mg pour la fluindione : PREVISCAN®.

Les ajustements posologiques seront effectués de manière progressive en fonction de l'antivitamine K prescrit et de l'INR. En ce qui concerne le PREVISCAN®, qui se distingue par sa demi-vie prolongée de 30h, un ajustement plus minutieux pourrait être envisagé en alternant les doses sur une période de deux à trois jours. Par exemple, une dose d'un ½ comprimé (équivalente à 10 mg) serait prise un jour, suivie d'un ¼ comprimé (5 mg) le lendemain, puis à nouveau une dose d'un ½ comprimé le jour suivant, et ainsi de suite...(69)

Afin de faciliter la manipulation des quarts de comprimé, la spécialité PREVISCAN® par exemple est conçue de façon à ce que chaque comprimé soit quadrisécable, ayant un aspect de trèfle, également appelé "snap-tab". Cette configuration permettra une division aisée du comprimé en quatre fractions égales, en exerçant simplement une pression du pouce sur le centre de la face où se rejoignent les quatre pointes.(70)

V. MECANISME D'ACTION DES AVK :

Pour les diverses molécules antagonistes de la vitamine K, le mode d'action est tout à fait le même, Ces dernières agissent en bloquant l'action de 2 enzymes clés essentielles au cycle de la vitamine K : la quinone réductase (vitamine K-NADH réductase) et la vitamine K époxyde réductase (VKOR).

La vitamine K générée par le microbiote intestinal ou bien fournie par l'alimentation, est présente sous sa forme oxydée connue sous le nom de vitamine K quinone. Pour qu'elle puisse agir en tant que cofacteur de la carboxylase pour activer les protéines qui dépendent de la vitamine K, il est impératif de la réduire en hydroquinone KH₂ à l'aide de la quinone réductase. Après avoir rempli sa fonction auprès de la carboxylase, la vitamine K réduite est convertie en vitamine K époxyde. Cette dernière est ensuite réduite à nouveau en vitamine K quinone grâce à l'époxyde réductase (VKOR). L'administration d'AVK inhibe la VKOR entraînant l'arrêt du cycle de la vitamine K, stoppant ainsi sa régénération. La concentration en vit KH₂ va automatiquement diminuer, ce qui empêchera la gamma carboxylation indispensable pour l'activation des facteurs vitamine K dépendants, donnant l'effet anticoagulant des AVK..(70)

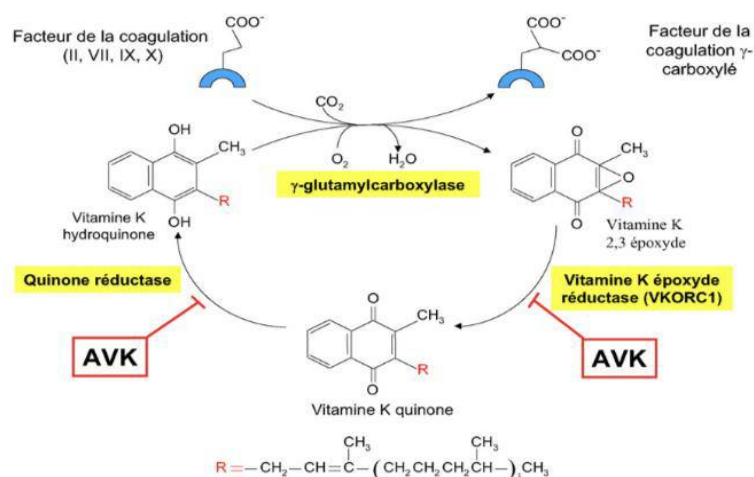


Figure 19: Représentation de l'action des AVK dans le cycle de la vitamine K.(71)

La prise d'Antivitamines K se traduit par une réduction de la synthèse de certains facteurs de coagulation, à savoir les facteurs anticoagulants (PC et PS) ainsi que certains facteurs procoagulants (FII, FVII, FIX et FX). Dans le cadre de la coagulation sanguine, la protéine C s'active et forme avec la PS un complexe pouvant inhiber le FVa et le FX, qui jouent un rôle crucial dans le processus de coagulation. Il faut mentionner que sur le plan quantitatif, l'activité des facteurs procoagulants est plus importante que celle des facteurs anticoagulants, ce qui explique l'effet anticoagulant prédominant lors de l'inhibition de leur synthèse.

La synthèse de l'ostéocalcine, une protéine participant à la minéralisation des os en se liant au Ca^{++} de l'hydroxyapatite, nécessite également la présence essentielle de la vitamine K. Cependant, l'utilisation d'antivitamines K empêche considérablement sa formation.

La vitesse de décroissance de chacun des facteurs va dépendre du degré d'inhibition de leur synthèse et, surtout, de leur demi-vie. Cette dernière, lorsqu'elle est importante, justifie le délai entre la prise d'Antivitamine K et son action anticoagulante, ainsi que sa durée d'action longue.(72)

VI. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES AVK :

1. Pharmacocinétique :

Après une administration par voie orale, l'absorption des AVK est presque totale et rapide (pic de concentration dans le sang atteint en 3 heures pour les dérivés coumariniques), leur biodisponibilité est élevée (75 à 90%). (73)

Dans le plasma, ces molécules se lient presque entièrement (99%) aux protéines et principalement (97,5%) à l'albumine. La forme liée est pharmacologiquement inactive. Ce n'est que la forme libre qui sera active. Cette dernière atteint les cellules du foie pour exercer son rôle inhibiteur sur la vitamine K-NADH réductase et la VKOR. Quand les concentrations de la forme libre diminuent, on assiste à la dissociation d'une partie de la forme liée à l'albumine, qui devient alors active. Ce phénomène de libération progressive à partir d'un réservoir permet d'expliquer en partie l'effet prolongé des antivitamines K. En cas d'abaissement du taux plasmatique d'albumine, la quantité d'AVK nécessaire à l'équilibre thérapeutique est moindre. Il en est de même pour les médicaments ayant la capacité de déplacer la liaison à l'albumine, ce qui a un effet potentialisateur.(74)

Le métabolisme oxydatif de la forme libre se produit spécifiquement dans le foie, où il est régulé par les enzymes CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 appartenant au cytochrome P450.(75)

L'élimination des AVK se fait par une conjugaison avec les mono-oxydases hépatiques, suivie d'une excrétion rénale et hépatique. L'élimination est principalement rénale pour la warfarine et la fluindione, et à la fois rénale et biliaire pour l'acenocoumarol.(75)

La durée d'action et le délai des différents Antivitamines K dépendent donc de la vitesse de leur absorption, de leur affinité pour les récepteurs hépatiques, de leur degré de liaison à l'albumine et de la vitesse de leur catabolisme. Certains AVK sont dits à demi-vie courte, d'autres dits à demi-vie longue comme a été mentionné précédemment. Le temps nécessaire pour que les antivitamines K (AVK) produisent leur effet repose également sur le t1/2 spécifique à chaque facteur dépendant de la vitamine K.(74)

La majorité des AVK traversent la barrière placentaire, notamment la warfarine, qui passe également dans le lait maternel.(76)

Tableau IV: Temps de demi-vie des AVK et leur durée d'action après l'arrêt. (74)

AVK	Demi-vie (heures)	Durée d'action après arrêt de l'AVK (jours)
Demi-vie courte		
<i>Acénocoumarol</i>	8-9	2-3
Demi-vie longue		
<i>Fluindione</i>	30	3-4
<i>Warfarine</i>	35-45	4

2. Pharmacodynamie :

Les médicaments antagonistes de la vitamine K présentent une similitude structurale avec la vitamine K. Le cycle d'oxydoréduction de cette dernière est bloqué au niveau des cellules du foie en altérant la fonction de la VKOR par ces médicaments, interrompant par conséquent sa régénération et, systématiquement, la gamma-carboxylation des protéines de coagulation qui en dépendent comme a été détaillé précédemment.(77)

VII. VOIES METABOLIQUES DES AVK :

Actuellement, le processus métabolique des antivitamines K est largement compris. Il est principalement effectué dans le foie par des enzymes de phase I, le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9), qui se charge de l'hydroxylation de ces molécules.

1. Métabolisme de la warfarine :

En France, la warfarine est proposée sous le nom commercial de Coumadine®. Cette molécule constitue un mélange racémique des énantiomères S et R, qui présentent des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques distinctes.(78) Plus précisément, la S-warfarine, ou l'énantiomère S, est nettement plus active que son homologue, R-warfarine ou l'énantiomère R, avec une activité 3 à 5 fois plus élevée. D'autre part, différents cytochromes, tels que les cytochromes P450 2C19, 3A4 et 1A2 s'occupent de métaboliser l'énantiomère R, tandis que l'énantiomère S est essentiellement métabolisé en métabolites inactifs sous l'action du cytochrome P450 2C9 (CYP2C9).(79)

2. Métabolisme de l'acénocoumarol :

La spécialité Sintrom®, contenant comme principe actif antivitamine K l'acénocoumarol, constitue également un mélange racémique des énantiomères S et R mais leur effet anticoagulant cette fois-ci est similaire. Le métabolisme de l'énantiomère S est assuré principalement par le CYP2C9, tandis que le métabolisme de l'énantiomère R est effectué par d'autres cytochromes P450 tels que le 1A2, 2C19 et 3A4.(79)

3. Métabolisme de fluindione :

Le mécanisme de métabolisation du Previscan® ou fluindione reste encore mal compris, car il n'y a pas de publications consacrées à ce sujet. Toutefois, l'analogie structurelle avec d'autres molécules et la similarité des interactions médicamenteuses suggèrent que le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) pourrait être impliqué dans son métabolisme, du moins en partie.(79)

VIII. INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES AVK :

La prescription des antivitamines K se fait généralement sur le long cours, la prévention de la survenue d'une thrombose ou d'embolie systémique pour les cas à risque élevé comme ceux souffrant des cardiopathies emboligènes (prothèses valvulaires, fibrillation auriculaire paroxystique, valvulopathies mitrales rhumatismales), le syndrome des anticorps antiphospholipides et l'infarctus du myocarde constitue la principale indication des AVK.(80). Ces derniers sont aussi utilisés comme thérapie curative dans le cadre de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse profonde (81). Les traitements de courte durée (3 à 6 mois) sont essentiellement destinés à la prévention et au traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP).(82)

**Tableau V: les indications thérapeutiques
des AVK, durée de Traitement et INR cible :(83–85)**

Indications	La durée de traitement	INR cible
<p><i>Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes dans les situations suivantes :</i></p> <p><i>*Troubles du rythme supra-ventriculaires (fibrillations auriculaires et flutters auriculaires) selon les conditions suivantes</i></p> <p>< 75 ans avec facteurs de risque (antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète) et en absence de facteur(s) de risque avant 75 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.</p> <p>> 75 ans après appréciation rigoureuse du rapport bénéfice/risque</p> <p><i>*Valvulopathies mitrales</i></p> <p>Particulièrement le rétrécissement mitral si facteur(s) favorisant(s) : FA, antécédent thrombo-embolique, dilatation de l'oreillette gauche, image de contraste spontané dévoilé en échographie transoesophagienne ou thrombus intra-auriculaire gauche décelé en échocardiogramme.</p> <p><i>*Prothèses valvulaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - prothèses mécaniques en position mitrale - prothèses mécaniques en position aortique avec un facteur de risque embolique - prothèses mécaniques en position tricuspide - prothèses biologiques 	<p>A vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire</p> <p>A vie</p> <p>A vie A vie</p> <p>A vie 3 mois</p>	<p>Cible 2,5 INR :2-3</p> <p>Cible 3,7 INR :3-4,5</p> <p>Cible 2,5 INR :2-3</p> <p>Cible 3,7 INR :3-4,5</p>
<p><i>Infarctus du myocarde :</i></p> <p><i>*Prévention des récives thromboemboliques des IDMs compliqués : Thrombus mural, dyskinésie emboligène, dysfonction ventriculaire gauche sévère...</i></p> <p><i>*prévention de la récive d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance d'aspirine</i></p>	<p>1-3 mois A vie</p>	<p>Cible 2,5 INR :2-3</p>
<p><i>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, ainsi que prévention de leurs récives, en relais de l'héparine</i></p>	<p>3-6 mois</p>	<p>Cible 2,5 INR :2-3</p>
<p><i>Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire dans le cas d'une chirurgie de hanche</i></p>	<p>Duré en fonction du risque thromboembolique</p>	<p>Cible 2,5 INR :2-3</p>
<p><i>Prévention des thromboses sur cathéter(à faible dose)</i></p>	<p>Pas de contrôle</p>	<p>Stable</p>

IX. CONTRE-INDICATIONS DES AVK :

Le traitement par les antivitamines K peut avoir des accidents iatrogènes majeurs, dont la gravité potentielle oblige à vérifier l'absence de contre-indication avant de débiter le traitement.

Il est important de prendre en compte le rapport bénéfice/risque spécifique pour chaque patient et chaque situation avant de prescrire ou de renouveler une ordonnance pour un AVK. Cela inclut l'évaluation des risques de saignements, de la durée du traitement, de l'âge, de l'état de santé général du patient et de la prise en compte des médicaments concomitants. Il est important de surveiller régulièrement les patients sous AVK pour détecter les effets indésirables et ajuster le traitement en conséquence.

(72) On distingue types de contre-indications :

1. Les contre-indications absolues :(86)

- Insuffisance rénale grave (dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml min)
- Allergie connue au médicament
- Chirurgie intracrânienne ou traumatisme crânien récent
- Association avec le millepertuis (plante employée en phytothérapie)
- Cirrhose hépatique décompensée
- HTA sévère non stabilisée (PAS : 173 mmhg et/ou PAD : 110mmhg)
- Ulcère gastroduodénal en évolution
- Association avec les molécules suivantes : AINS pyrazolé, Aspirine à forte dose et Miconazole
- AVC récent

- En cas d'intolérance au gluten, Préviscan, Apegmone et Pindione sont contre-indiqués puisqu'ils contiennent de l'amidon de blé
- Premier et troisième trimestre de grossesse

L'inaptitude du patient à assurer le suivi biologique et clinique de son traitement peut être considéré comme une contre-indication majeure.(87)

2. Les contre-indications relatives :

- Insuffisance hépatique et rénale modérées
- L'association avec les salicylés et les anti-inflammatoires non stéroïdiens à faible dose, le chloramphénicol par voie systémique, le diflunisal et la ticlopidine
- Intervention chirurgicale récente .(88)

X. INTERACTIONS AUX AVK :

Les antivitamines K sont généralement prescrites pour des traitements à long terme. Pendant cette période, il est possible que d'autres médicaments ou des aliments soient ajoutés, ce qui peut affecter l'effet anticoagulant des AVK, d'où l'intérêt de bien comprendre comment ces derniers influencent l'action anticoagulante des AVK et de surveiller les niveaux d'INR de manière plus fréquente lorsqu'un nouveau facteur est suspecté.

1. Apport alimentaire :

Les patients sous traitement prolongé d'antivitamines K sont susceptibles de subir les effets des variations de l'apport alimentaire en vitamine K, ainsi que des aliments qui peuvent compromettre l'efficacité de ces anticoagulants.(89)

En consommant une très grande quantité de légumes verts, il est possible d'assimiler des quantités importantes en vit K, pouvant atteindre jusqu'à 0,5 mg. Étant donné qu'un apport de 1 mg par voie orale ou 0,5 mg par voie intraveineuse est suffisant pour réduire rapidement l'INR, il est important de limiter la consommation de légumes verts chez les patients sous AVK.(90)

La prise concomitante de produits multivitaminés : vitamines A, C et E, semble potentialiser l'effet des anti-vitamines K.(91)

Les auteurs ont constaté, grâce à des enquêtes multivariées, que la vitamine K provenant de l'alimentation constitue un facteur environnemental majeur, indépendant et actif.

Il revêt une grande importance de contrôler l'emploi des plantes médicinales, des régimes pauvres en fibres et trop riches en graisses ainsi que suppléments botaniques qui sont susceptibles d'augmenter l'activité du FVII, même si leur contribution exacte est encore débattue. Il convient de garder à l'esprit cette éventualité en cas de variations inexplicables de l'INR.(92)

Il faut également faire attention à l'intoxication éthylique aiguë qui peut potentiellement renforcer l'effet des AVK. A l'inverse, l'éthylisme chronique peut entraîner une induction enzymatique qui peut contrer l'effet du traitement.

2. Interactions médicamenteuses :

2.1 Interactions pharmacodynamiques :

Les antibiotiques administrés par voie orale peuvent perturber la synthèse de la vitamine K2 en détruisant la flore intestinale et renforcent donc l'effet des AVK.

La cholestyramine, résine qui fixe les acides biliaires, peut réduire l'effet des coumarines en empêchant leur absorption.

L'ensemble des laxatifs pourra également affecter l'absorption intestinale et perturber le traitement anticoagulant, en particulier ceux contenant de la paraffine liquide qui retiennent la vitamine K et auront donc un effet inhibiteur.

Les médicaments antiagrégants (tels que les salicylates, la phénylbutazone, la sulfapyrazone, l'indométacine, la ticlopidine et le dipyridamole...) augmentent le risque de saignements.

L'aspirine même à faible dose (75-100 mg/j) associée aux AVK augmente le risque hémorragique.(72)

2.2 Interactions pharmacocinétiques :(74,93–97)

➤ Au niveau de la résorption :

Du fait qu'ils appartiennent à la catégorie des acides faibles, la biodisponibilité des AVK peut être diminuée par la présence des substances alcalinisantes et d'antiacides.

Quant à la cholestyramine, elle permet de réduire l'absorption des dérivés de la coumarine et d'en faciliter l'élimination en interrompant le cycle entéro-hépatique. Son efficacité a été prouvée dans la lutte contre les intoxications à la warfarine et à la phénprocoumone.

➤ **Au niveau de la liaison avec l'albumine :**

Les antivitamines K sont fortement liées aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine (90 à 97 %). Les autres médicaments ayant de même une forte liaison à l'albumine et qui disposent d'un site de liaison proche ou similaire, vont déplacer les AVK et ainsi renforcer leurs propriétés anticoagulantes.

Une élévation de la concentration de la fraction libre aura pour effet d'accroître l'inhibition de la production des facteurs qui dépendent de la vit K. En parallèle, la clairance de l'AVK augmente également. Dans l'hypothèse où la dose demeure inchangée, le système tendra naturellement vers un nouvel état d'équilibre où la concentration libre de l'anticoagulant est maintenue.

Il faut compter environ quatre à cinq fois la $t_{1/2}$ de la coumarine pour atteindre cet équilibre.

Lorsqu'on retire une substance compétitive pour l'albumine, le même processus se produit, mais cette fois-ci dans le sens inverse.

Les facteurs à courte $t_{1/2}$ (FVII, FIX) sont plus sensibles à ces modifications que ceux ayant une $t_{1/2}$ longue (FII, FX).

➤ **Au niveau de la liaison aux récepteurs hépatiques :**

La fixation hépatique des AVK est facilitée par l'association avec la quinidine, la D-thyroxine, le clofibrate, les stéroïdes anabolisants et la triméthoprime-sulfaméthoxazole, contribuant ainsi à l'augmentation de l'hypocoagulabilité.

➤ **Au niveau de la clairance hépatique :**

- **Interaction stéréo sélective :**

L'inhibition de la clairance hépatique des Antivitamines K sous l'influence de certains médicaments par interaction stéréosélective ou non, potentialise leur action anticoagulante.

Le métronidazole, la phénylbutazone et le comitroxazole ainsi que d'autres médicaments ont pour effet sélectif d'entraver le processus métabolique qui élimine l'isomère de la warfarine le plus actif, à savoir l'isomère S. En revanche, les molécules qui peuvent inhiber la clairance de l'isomère R ne produisent qu'une potentialisation modérée du TP.

- **Induction enzymatique :**

Le métabolisme des antivitamines K et de nombreux médicaments est régulé par des enzymes du réticulum endoplasmique des cellules hépatiques (principalement des hydroxylases, des cytochromes P450). L'activation de ce système enzymatique pourrait être provoquée par quelques médicaments tels que les somnifères ou les barbituriques, ayant pour conséquence de réduire significativement la t_{1/2} des AVK et de diminuer leur efficacité. Il est donc nécessaire d'augmenter les doses des antivitamines K pour réajuster l'anticoagulation. Cependant, lorsque ces médicaments sont arrêtés, leur effet inducteur s'annule et cela peut engendrer des risques hémorragiques si la dose d'AVK n'est pas réduite.

- **Inhibition enzymatique :**

En revanche, le système enzymatique qui régule le métabolisme des AVK est inhibé par certains médicaments, qui donc peuvent prolonger leur demi-vie et renforcer leur effet. Cela peut entraîner un abaissement rapide et inattendu des facteurs de coagulation dans les 1 à 2 jours suivant l'administration. Il est important de prendre en compte la chronologie d'administration lors de l'utilisation de ces médicaments en association avec des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques.

- **Interactions liées au métabolisme des facteurs de la coagulation :**

La synthèse hépatique des facteurs du complexe prothrombinique (FII, FV, FVII, FX) est amplifiée par les corticostéroïdes et les oestroprogestatifs, particulièrement à fortes doses, ce qui entraîne une réduction partielle de l'activité anticoagulante. En principe, chez un patient en état d'hypocoagulation, le risque associé aux corticoïdes est principalement dû à leur effet ulcérogène.

En contrepartie, les salicylés et les stéroïdes anabolisants ont pour effet de diminuer la synthèse des facteurs de coagulation.

Remarque : Paracétamol et AVK :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine ont des interactions bien connues avec les AVK. Cependant, il n'y a pas de rapports d'interactions avec le paracétamol qui reste l'analgésique préféré à utiliser en même temps que les AVK. Une recherche récente menée aux États-Unis a révélé l'existence d'une interaction entre le paracétamol et la warfarine.

Toutefois, L'interaction entre les médicaments anticoagulants tels que les anti-vitamines K et le paracétamol demeure largement méconnue. Il est courant que les médecins conseillent à leurs patients sous anti-vitamine K de prendre du paracétamol en cas de fièvre ou de douleur sans restriction. Cependant, il est crucial de noter que l'administration du paracétamol peut entraîner des modifications de l'INR en 18 à 48 heures, bien que l'ampleur de ces changements puisse varier en fonction des conditions pathologiques et diététiques propres à chaque patient. Il est recommandé de surveiller l'INR 1 à 2 fois par semaine lors de l'utilisation simultanée du paracétamol avec un AVK.(98,99)

Tableau VI: Les interactions médicamenteuses que partagent la totalité des anticoagulants réservés à la voie orale :(100)

Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
+ Acide acétylsalicylique	Majoration du risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal		<p>Contre-indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ; - des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal. <p>Association déconseillée avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal ; - des doses antiagrégantes (de 50 à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal. Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement. <p><u>À prendre en compte avec :</u> des doses antiagrégantes (de 50 à 375 mg par jour).</p>
+ Anti-inflammatoires nonstéroïdiens (AINS)	Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS)		<p>Contre-indication:</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec la phénylbutazone. <p>Association déconseillée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec les autres AINS. <p>Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique.</p>
+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)	Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS)	Précaution d'emploi	Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : le cas échéant, contrôle biologique au 8 ^{ème} jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.
+ HBPM et apparentés (doses curatives et/ou sujet âgé)	Augmentation du risque hémorragique	Précaution d'emploi	Renforcer la surveillance clinique et, le cas échéant, biologique.
+ Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Augmentation du risque hémorragique	Précaution d'emploi	Surveillance clinique et, le cas échéant, contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et à son arrêt.

Tableau VII: Interactions médicamenteuses spécifiques aux AVK : (64–66)

Substances	Risque	Niveau de l'interaction	Recommandations
+ Miconazole	Hémorragies imprévisibles, éventuellement grave	Contre-indication	
+ Millepertuis	Diminution des concentrations plasmatiques de l'AVK, en raison de son effet inducteur enzymatique, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être graves (événement thrombotique). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.	Contre-indication	
+ Phénylbutazone	Pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS)	Contre-indication	
+ Anti-infectieux : sulfaméthoxazole + Cytotoxique : Fluorouracile + Antitussif morphinique : Noscarpine	Augmentation importante de l'effet de l'AVK et du risque hémorragique	Association déconseillée	Si l'association ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR et adaptation de la posologie de l'AVK pendant le traitement par cotrimoxazole et après son arrêt

Substances (suite)	Risque (suite)	Niveau de l'interaction (suite)	Recommandations (suite)
<p>+ Certains antifongiques : itraconazole, fluconazole, voriconazole, éconazole</p> <p>+ Antibiotiques : Certaines céphalosporines, cyclines, les fluoroquinolones, macrolides (sauf spiramycine), sulfafurazole, sulfaméthizole.</p> <p>+ Antiparasitaire : proguanil</p> <p>+ Antiarythmiques : amiodarone, dronédarone, propafénone</p> <p>+ Hypolipémiants : fibrates, inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase</p> <p>+ Cytotoxiques</p> <p>+ Autres : α-tocophérol, androgène, cisapride, colchicine, danazol, disulfirame, hormones thyroïdiennes, méthylprednisolone.</p>	<p>Augmentation de l'effet de l'AVK et du risque hémorragique</p>	<p><u>Précaution d'emploi</u></p>	<p>Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et à son arrêt.</p>
<p>+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatique : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone</p> <p>+ anti-infectieux : rifampicine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine, inhibiteurs de protéases du VIH boostés par ritonavir</p>	<p>Diminution de l'effet de l'AVK par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur</p>	<p><u>Précaution d'emploi</u></p>	<p>Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'AVK pendant le traitement par l'anticonvulsivant inducteur et 8 jours après son arrêt.</p>
<p>+ immunosuppresseurs : mercaptopurine, azathioprine</p> <p>+ autres : aminoglutéthimide, aprépitant, bosentan, sucralfate</p>			

XI.SURVEILLANCE DES ANTIVITAMINES K :

1. Principe :

Les médicaments Antivitamines K sont connus pour avoir un index thérapeutique étroit. En raison de leur grande variabilité interindividuelle et de la multitude de facteurs d'interférence chez un seul patient, il est impossible de déterminer à l'avance le dosage optimal. Le risque de récurrence thromboembolique peut être accru en cas de sous-dosage, alors qu'un surdosage peut augmenter les risques hémorragiques.

Lors d'un traitement par antivitamines K, le suivi biologique est indispensable afin de trouver ce dosage optimal (101), Autrement dit, il s'agit de celui qui permet de parvenir à une anticoagulation efficace sans pour autant accentuer les risques hémorragiques.(102)

2. Paramètres mesurés : TQ, TP, INR :

La mesure du paramètre biologique connu sous le nom de temps de quick ou TQ permet d'explorer l'activité anticoagulante des facteurs I, II, V, VII et X, qui sont impliqués dans la voie extrinsèque et la voie finale commune de la coagulation comme a été bien décrit dans le chapitre précédent. Ce paramètre est déterminé en chronométrant la coagulation d'un plasma citraté en présence d'une thromboplastine calcique, un réactif agissant comme activateur tissulaire de la coagulation. Il est à noter que différentes thromboplastines, toutes issues de la préparation de référence internationale de l'OMS, sont disponibles sur le marché. (103)

Le taux de Prothrombine ou TP est un rapport entre le temps de Quick d'un patient et celui d'un groupe témoin, exprimé en pourcentage. Il est obtenu à partir d'une droite de conversion (droite de Thivolle) construite à l'aide de dilutions successives d'un plasma témoin normal (dont le TP vaut 100%).

En 1983, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a adopté l'International Normalized Ratio (INR) pour surveiller les traitements anticoagulants par antivitamines K. Cette méthode mesure le temps de Quick tout en prenant en compte la sensibilité de la thromboplastine employée. (104), Pour obtenir l'INR, il faut utiliser la formule ci dessous :

Avec :

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TQ patient}}{\text{TQ témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

ISI : Indice de Sensibilité International

TQ témoin : TQ du groupe témoin (TP = 100%)

TQ patient : TQ mesuré pour le patient à tester

En fonction du réactif de thromboplastine utilisé, un indice de sensibilité internationale est déterminé, qui fluctue en proportion inverse de la sensibilité du réactif. Cela signifie que si la réactivité à la diminution des facteurs de coagulation induite par les AVK augmente, l'indice de sensibilité internationale diminue. L'indice de sensibilité internationale de la thromboplastine de référence de l'OMS est égal à 1,0 par définition.

En appliquant cette modalité de calcul, l'INR permet de minimiser les différences entre les résultats obtenus dans différents laboratoires car il ne dépend pas du type de réactif utilisé. Par conséquent, les INR obtenus dans des laboratoires différents peuvent être comparés de manière fiable théoriquement. La valeur normale physiologique de l'INR est de 1. Plus l'INR augmente, plus l'effet anticoagulant est prononcé. Sur le plan pratique, une anticoagulation se manifeste dès que l'INR dépasse 1,5.

Il est important de souligner qu'en plus des méthodes d'appréciations de l'INR par des modalités de calcul, il existe d'autres méthodes basées sur une technologie qui permet sa mesure grâce à des plasmas titrés en INR.

3. Niveau d'anticoagulation optimal : l'INR cible

Il existe une valeur d'INR qui correspond au niveau optimal d'anticoagulation pour chaque indication du traitement (revoir tableau 5). Dans les deux principales indications que sont la maladie veineuse thrombo-embolique et la fibrillation auriculaire, D'après plusieurs auteurs, pour réduire le risque d'événements hémorragiques majeurs tout en maintenant l'efficacité du traitement sur les événements thrombotiques, un effet anticoagulant modéré devrait être visé. Cet effet se caractérise par un INR cible situé entre 2,0 et 3,0 (105). En revanche, Une dose insuffisante peut être identifiée lorsque l'INR est inférieur à 2, ce qui expose à un risque thrombotique persistant. À l'inverse, un INR dépassant 5 peut témoigner d'un surdosage, pouvant potentiellement causer une hémorragie.(106)



Figure 20: INR cible.(107)

4. Rythme :

La fréquence des contrôles de l'INR varie selon les études. En général, lorsque le traitement est instauré, l'INR est surveillé tous les 2 à 3 jours, puis l'intervalle est progressivement espacé jusqu'à 4 à 6 semaines une fois que le traitement est équilibré. Des recommandations ont été édictées par l'AFSSAPS en France pour le suivi de l'INR chez les individus prenant des AVK.(69)

Dans les 48 heures qui suivent la première prise, un premier échantillon est prélevé pour identifier une éventuelle hypersensibilité individuelle, si l'INR est supérieur à 2, cela signifie un surdosage à l'équilibre et que la dose doit être diminuée. La première mesure d'INR est suivie d'un deuxième contrôle qui est programmé entre 3 et 6 jours plus tard, en fonction des résultats obtenus lors du premier examen. L'objectif est d'évaluer l'efficacité de l'anticoagulant utilisé. Après cette étape, des contrôles d'INR seront effectués toutes les 2 à 4 journées jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint avec deux prises de sang consécutives indiquant un INR stable entre 2 et 3. Ensuite, l'intervalle entre les contrôles sera progressivement espacé jusqu'à ce qu'un suivi mensuel soit suffisant pour maintenir l'état d'équilibre.

XII. IATROGENIE DES ANTIVITAMINES K :

Si un patient est traité par Antivitamines K, il court deux grands risques : la thrombose en cas de sous-dosage et l'hémorragie en cas de surdosage.(108)

1. Accidents hémorragiques :

Lorsqu'un traitement anticoagulant est administré, les accidents hémorragiques sont à la fois les événements les plus fréquents et graves qui peuvent se produire. Les hémorragies peuvent être spontanées ou causées par un traumatisme et peuvent être associées ou non à un surdosage. Les hémorragies graves ou potentiellement graves sont celles qui répondent à l'un des critères suivants :

- Hémorragie extériorisée qui ne peut pas être contrôlée par les moyens habituels
- Obligation de transfusion de culots globulaires
- Instabilité hémodynamique (Pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg ou tout signe de choc)
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie intraoculaire, intracrânienne, hémothorax, hémorragie digestive aiguë, hématome musculaire profond)
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent (endoscopie, radiologie interventionnelle, chirurgie)

La non-gravité de l'hémorragie est affirmée en l'absence de tout critère susmentionné.(109,110)

Divers signes permettent de détecter la survenue d'une hémorragie. Des ecchymoses, des saignements nasaux, gingivaux et des pétéchies sont fréquemment observés en premier lieu.

Les patients peuvent également présenter des symptômes tels que des crachats sanglants, de l'hématurie et des vomissements sanglants, qui nécessitent une consultation médicale immédiate, voire l'appel du SAMU en cas de vomissements sanglants.

Les saignements génitaux peuvent se manifester sous la forme de saignements inter menstruels, d'une augmentation de l'abondance des règles, ou de saignements chez les femmes ménopausées. Une consultation médicale est également une nécessité dans ce cas.

En outre, des symptômes tels qu'un essoufflement anormal, des maux de tête persistants malgré la prise de paracétamol ou de la fatigue peuvent également indiquer une hémorragie.

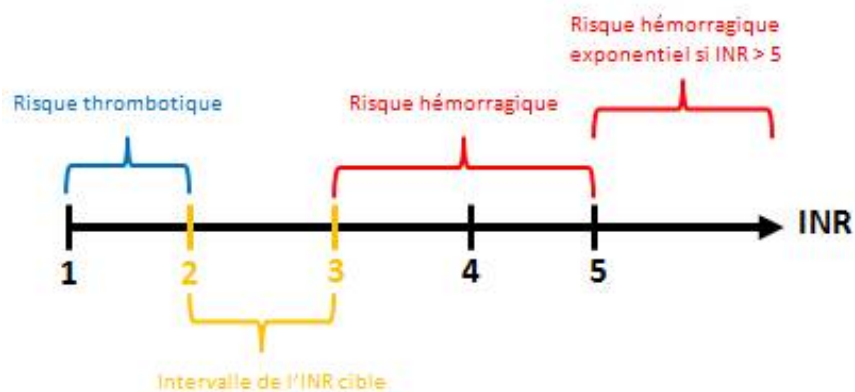


Figure 21: Echelle des risques hémorragiques en fonction des valeurs de l'INR.(110)

2. Accidents thrombo-emboliques :

Les accidents thrombo-emboliques associées aux AVK peuvent être causés par un sous-dosage et sont inhérents à la pathologie pour laquelle ils sont prescrits. Ils peuvent inclure :

- Une phlébite
- Une embolie pulmonaire
- Un AVC thrombotique

Les symptômes résultant d'un événement thrombotique dépendent de la localisation du thrombus. Si une phlébite survient, des symptômes spécifiques se manifestent en fonction de la nature de la thrombose veineuse. En cas de thrombose veineuse superficielle, il est possible d'observer une rougeur le long de la veine touchée, une douleur localisée ainsi qu'une induration. Cependant, si la thrombose veineuse est profonde, les symptômes se manifestent différemment avec une douleur diffuse, une jambe enflammée, gonflée et bleuâtre sous l'endroit du thrombus et une dilatation veineuse à la surface de la peau. (111)

Les signes caractérisant la thrombose veineuse profonde comprennent :(111)

- Douleur
- Sensation douloureuse à la palpation de la plante des pieds
- Œdème du mollet ou de la partie inférieure de la jambe
- Douleur à la palpation du mollet
- Peau tendue (aspect luisant)
- Coloration violacée de la peau

On peut observer différents signes qui témoignent de la présence d'une embolie pulmonaire. Ces symptômes sont les suivants :(111)

- Perte de connaissance et collapsus
- Crachats sanglants
- Essoufflement
- Douleurs thoraciques liées à la respiration

On peut identifier certains signes caractéristiques d'un accident vasculaire cérébral thrombotique. Les manifestations cliniques suivantes sont souvent observées :(112)

- Trouble soudain de l'équilibre ou de la marche pouvant entraîner une chute
- Perte de sensibilité d'un bras, d'une jambe, de la face ou même tout un côté du corps
- Perte brutale de la vision d'un œil
- Perturbation soudaine du langage avec phrases incompréhensibles ou mots altérés
- Perte de force d'un bras, d'une jambe, d'une moitié de la face ou bien de la totalité d'un côté du corps.

XIII. MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

1. Les mises en garde liées à la présence d'autres pathologies :

Lors de la prise en charge médicale, il est crucial pour le médecin d'évaluer de manière individuelle le rapport bénéfice/risque du traitement en début de celui-ci et au moment de décider si poursuivre. Bien que l'efficacité des AVK soit prouvée sur la population, le risque hémorragique de chaque patient doit être pris en compte pour déterminer si le traitement doit être poursuivi. Il est donc nécessaire d'examiner les situations suivantes :(95)

Tableau VIII: Facteurs endogènes pouvant faire varier l'INR.(113)

Facteurs endogènes allongeant l'INR = Risque hémorragique	Facteurs endogènes diminuant l'INR=Risque thrombo-embolique
- Lésions organiques pouvant saigner	- Hyperlipidémie
- Intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmique	- Hypothyroïdie
- Ulcère gastroduodéal récent ou en évolution	- Œdème
- Varices œsophagiennes	- Résistance héréditaire aux coumarines
- HTA maligne avec une PAD \geq 120mmHg	- Syndrome néphrotique
- Insuffisance cardiaque	
- Accident vasculaire cérébral récent	
- Maladies hépatiques: hépatite infectieuse, jaunisse	
- Insuffisance hépatique	
- Insuffisance rénale avec une clairance à la créatinine >20 ml/min et patient en hémodialyse	
- Anomalie préexistante de la coagulation	

Les patients présentant une pathologie artérielle confirmée nécessitent de faibles doses d'acide acétylsalicylique (75 à 100mg). Cette co-prescription AVK-Aspirine nécessite une analyse strictement individuelle des risques hémorragiques et thromboemboliques.(69)

Il est important de noter que certains médicaments anticoagulants de la classe des antivitamines K contiennent du lactose en tant qu'excipient, ce qui les rend inadaptés aux personnes souffrant de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou d'intolérance au lactose. En outre, la spécialité PREVISCAN® contient de l'amidon de blé, ce qui implique la présence de gluten mais quantités très minimes. Par conséquent, il peut être prescrit aux patients atteints de la maladie cœliaque. (70)

Pour les patients ayant un déficit congénital en protéine S ou C, il est crucial de couvrir l'administration d'AVK par une héparinothérapie afin de prévenir le risque d'hypercoagulabilité. La nécessité d'une perfusion de concentré de protéine C se présentera lorsque le taux de déficit en protéine C est significatif, c'est-à-dire inférieur à 20%.(114)

2. Les mises en garde liées à l'alimentation et aux loisirs :

Des apports alimentaires élevés en vitamine K peuvent réduire l'efficacité des AVK, tels que l'acénocoumarol (SINTROM®) à demi-vie courte, dans certains cas d'utilisation inhabituelle. La vitamine K provenant des aliments active la carboxylation des facteurs de coagulation qui dépendent de la vitamine K(115), ce qui réduit l'effet thérapeutique des AVK et abaisse l'INR.

Des légumes verts et des huiles végétales sont les sources alimentaires majeures de vitamine K.

Tableau IX: Les aliments à teneur élevée en vitamine K. (116)

Aliments riches en vitamine K		
Teneur très élevée en vitamine K (100 à 1000 µg pour 100g)	Teneur élevée en vitamine K (1 à 100 µg pour 100g)	Teneur moyenne en vitamine K (0,1 à 1 µg pour 100g)
<ul style="list-style-type: none"> - huile de soja - Brocoli, chou vert, choux de Bruxelles, choucroute - Laitue, cresson, endive, chicorée - Persil, basilic, ciboulette, thym, pissenlit - Epinard - Nato (soja fermenté) - Fromage frais fermenté (selon la souche bactérienne) 	<ul style="list-style-type: none"> - Huile de colza, huile d'olive, margarine, huile de noix - Chou rouge, chou-fleur, céleri - Concombre - Poireau, asperge - Haricot vert, fève, pois - Carotte, artichaut - Pomme de terre - Pruneau, kiwi, rhubarbe - Poulet avec peau, foie et abats 	<ul style="list-style-type: none"> • Huile de maïs, palme, tournesol • Crème, beurre, fromage • Orge, avoine, son de blé • Pain complet • Pomme, pêche, prune, myrtille, fraise, tomate, • Datte, figue, raisin • Courgette

Le patient n'a pas à éviter spécifiquement un aliment, tous les aliments peuvent être consommés. Toutefois, il est important de les consommer de manière modérée et régulière pour éviter toute interférence avec le traitement. Si le traitement est déséquilibré pendant une longue période, une enquête alimentaire peut être nécessaire pour éviter la surconsommation d'aliments riches en vit K(117). Pour identifier les fluctuations possibles de l'apport en vitamine K, le patient peut tenir un journal alimentaire pendant une ou plusieurs semaines.

Il faut mentionner que l'effet anticoagulant peut être augmenté par le jeûne.

Il est recommandé pour minimiser les risques hémorragiques d'éviter les activités physiques qui peuvent causer des coupures ou des hématomes telles que le bricolage, le jardinage, les sports de combat..., ou pouvant entraîner des chutes comme le vélo, le ski... ou encore engendrant des pics tensionnels : le tennis, la musculation...etc. Cependant, une activité physique régulière est bénéfique pour la santé et peut améliorer la qualité de vie. Le professionnel de santé peut aider le patient à faire des choix sains en matière de sport.

3. Terrains particuliers :

3.1 Grossesse-allaitement :

Chez le fœtus, les Antivitamines K peuvent causer des problèmes hémorragiques ainsi que des malformations congénitales en traversant la barrière placentaire. Chez l'être humain, la prise de ces médicaments pendant la période de grossesse allant de la 6ème à la 9ème semaine d'aménorrhée est associée à un syndrome malformatif dans 4% à 7% des grossesses, tandis que les fœtopathies cérébrales surviennent dans 1 à 2% des cas après cette période.(83). Si une femme enceinte subit un surdosage d'AVK au cours du troisième trimestre, elle peut présenter une hypocoagulabilité excessive qui peut engendrer la mort du fœtus in utero (117). En outre, des pertes embryonnaires ou fœtales peuvent survenir à tout moment pendant la grossesse.

Les femmes enceintes ne devraient un traitement antivitamine K que si l'héparine n'est pas une option ou si elle présente des risques thrombo-emboliques supérieurs. À partir de la 36ème semaine de grossesse, le passage à l'héparine sera impératif dans tous les cas.(118)

Il est toujours essentiel de solliciter des avis spécialisés lorsqu'il est question de prescrire ou de poursuivre un traitement à base d'antivitamines K chez une femme enceinte. Le cardiologue, le médecin traitant et l'obstétricien doivent tous être impliqués dans la décision, en particulier si la patiente est porteuse d'une prothèse valvulaire mécanique.(117)

L'allaitement est une contre indication pour les patientes recevant la fluindione, PREVISCAN®. Cependant, il est permis avec l'acénocoumarol, MINISINTROM® et SINTROM® ainsi qu'avec la warfarine, COUMADINE®, puisque leur passage dans le lait maternel est très faible, sans effet indésirable signalé chez les nourrissons allaités. Dans le cas d'un allaitement exclusif, une supplémentation en vit K sera fournie.(118)

Pour les femmes en âge de procréer, il est recommandé de privilégier la contraception orale progestative. Les contraceptifs œstroprogestatifs (anneau, pilule, patch) peuvent en effet favoriser la survenue d'une thrombose, tout comme les dispositifs intra-utérins qui sont contre-indiqués en raison des risques hémorragiques (117).

3.2 Enfant :

Bien que peu fréquemment utilisé, les AVK peuvent être administrés aux enfants pour les mêmes indications que chez les adultes, notamment en cardiologie et en oncologie. Cependant, il y a peu de recherches sur le sujet chez les enfants, ce qui rend la mise en place et la surveillance du traitement délicate et nécessite une expertise spécialisée.(119)

Il est fortement déconseillé d'utiliser des AVK chez les nourrissons de moins d'un mois en raison de leur déficit en vitamine K à cet âge. Le taux de vitamine K augmente rapidement jusqu'à 6 mois, mais reste inférieur de 20% à la normale jusqu'à l'adolescence.(120)

Les zones thérapeutiques d'INR sont basées sur les recommandations pour les adultes et ne reposent que sur l'expérience clinique chez les enfants. La dose moyenne nécessaire pour maintenir un INR entre 2 et 3 dépend à la fois de l'âge et du poids de l'enfant.

Avant l'âge de 12 mois, les doses moyennes nécessaires sont plus élevées et plus variables d'un enfant à l'autre par rapport aux enfants plus âgés. À partir de 3 ans, la dose par kilogramme de poids corporel se rapproche de celle des adultes.(120,121)

En effet, une surveillance mensuelle de l'INR ne permet de correctement équilibrer que 10 à 20% des enfants. Une surveillance régulière est donc fortement conseillée, avec une fréquence minimale bihebdomadaire voire hebdomadaire. Ce phénomène est dû au régime alimentaire (l'alimentation entérale qui est souvent enrichie en vitamine K), aux interactions médicamenteuses et aux infections fréquentes, surtout chez les enfants ayant d'autres pathologies sous-jacentes.

Les parents ainsi que les jeunes patients sont tous deux concernés par ce traitement, qui peut s'avérer difficile à suivre même pour les adultes. Il est important de noter que cette population est très active et peut avoir du mal à respecter les précautions liées aux traitements anticoagulants.(122)

3.3 Sujets âgés :

Comparée à la population adulte jeune, la population âgée présente une vulnérabilité plus importante face aux risques thrombotiques, ce qui nécessite souvent un traitement anticoagulant oral. Cependant, ce groupe présente également un risque hémorragique accru en raison de pathologies associées et donc de la polymédication. L'âge avancé peut être lié à (95,123):

- Une réduction de la clairance rénale et hépatique, ce qui augmente la sensibilité aux AVK chez les plus de 70 ans.
- Une plus grande probabilité de chutes, qui peuvent avoir des conséquences graves si le patient prend des anticoagulants.
- Une malnutrition qui réduit la quantité d'albumine et augmente la fraction libre des AVK, ainsi qu'une baisse de l'apport alimentaire en vitamine K.
- Une perte de capacités cognitives (démence, perte de mémoire), qui peut engendrer des erreurs de prise de médicaments.

Pour minimiser le risque hémorragique chez les personnes âgées, les recommandations incluent :

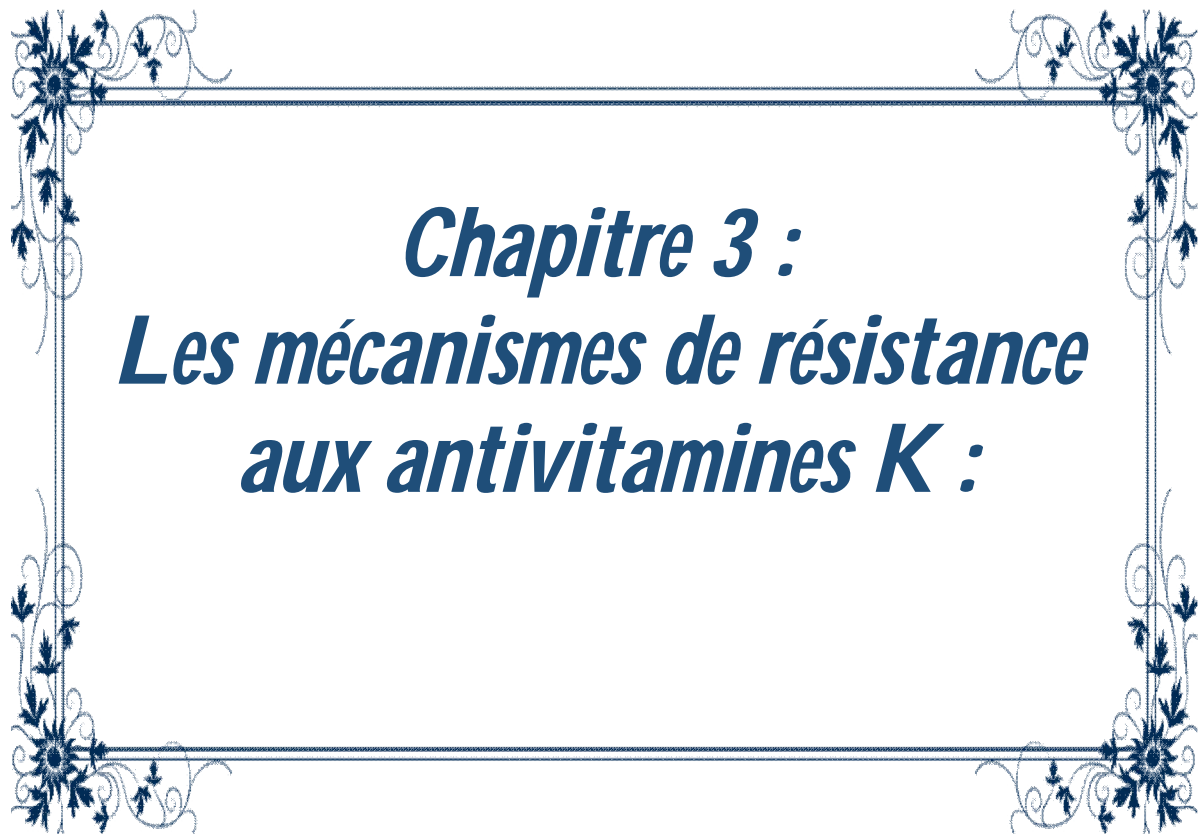
- Évaluer de régulièrement le rapport bénéfice / risque.
- Garder l'INR dans la fourchette inférieure préconisée.
- Limiter le risque d'erreur au maximum : Heure de prise régulière, pilulier, surveillance par un proche ou par une infirmière à domicile.

- Démarrer le traitement à une posologie plus faible (demi-dose) car la dose d'équilibre est généralement 50 à 75% moindre que celle concernant l'adulte plus jeune.

Malgré les inquiétudes liées aux risques hémorragiques chez les personnes âgées, ces derniers tirent un avantage considérable de la thérapie anticoagulante, étant donné que les événements thromboemboliques sont tout aussi dangereux. De ce fait, il est crucial d'évaluer régulièrement le rapport entre les bénéfices et les risques pour chaque patient. Par conséquent, tout doit être mis en œuvre (éducation thérapeutique, surveillance étroite, etc.) pour permettre aux patients âgés de bénéficier des bienfaits des anticoagulants oraux tout en minimisant leurs désagréments.

3.4 Insuffisance rénale chronique et patient en hémodialyse :

Ces patients sont considérés comme insuffisants rénaux sévère, les AVK sont classiquement déconseillés pour tout patient ayant une clairance de créatinine inférieure à 20 ml / min. S'ils doivent être utilisés, les doses initiales seraient plus faibles. Le contrôle de l'INR devra être plus fréquent, au moins sur une base hebdomadaire.(123)

A decorative border with floral and vine motifs in the corners, surrounding the central text.

Chapitre 3 :
Les mécanismes de résistance
aux antivitamines K :

La complexité de l'utilisation des antivitamines K résulte de la marge thérapeutique étroite de ces médicaments ainsi que de la variation individuelle significative dans leur réponse au traitement, à la fois inter-individuelle et intra-individuelle. Les facteurs environnementaux et démographiques ont longtemps été considérés comme déterminants de la dose d'équilibre requise. Toutefois, récemment, la découverte de polymorphismes génétiques qui affectent l'enzyme cible des AVK ou les enzymes impliquées dans leur métabolisme explique une grande partie de cette variation individuelle de réponse au traitement. Une "hypersensibilité" ou une "résistance" au traitement peuvent être le résultat de la combinaison de ces facteurs. L'hypersensibilité est caractérisée par une faible dose d'AVK à l'équilibre, La résistance se définit par une dose d'équilibre élevée. Identifier ces facteurs pourrait améliorer la prise en charge de ces patients.

I. RESISTANCE CHEZ LES RONGEURS :

L'utilisation fréquente du coumafène a mené au développement d'un phénotype de résistance aux AVK chez les rongeurs. En 1958, la première observation de cette résistance a été faite chez le rat en Écosse par Boyle 1960, puis chez la souris quelques années plus tard. Bien que la résistance soit répandue à travers le monde, elle a été étudiée plus intensivement en Europe.

Au fur et à mesure de l'introduction des différentes molécules anticoagulantes sur le marché, la définition de la résistance aux antivitamines K a évolué chez les rongeurs. Il est crucial de distinguer les cas de faible sensibilité naturelle des rongeurs et de non-consommation des appâts de la véritable résistance avérée. En effet, cette dernière est de nature génétique et susceptible d'être transmise aux jeunes portées de rongeurs.

Nombreuses sont les définitions qui ont été énoncées pour la résistance aux anticoagulants, mais nous allons retenir celle proposée en 1994, par Greaves et al. qui

met en évidence les 3 éléments clés : « En conditions normales et lorsque ces médicaments sont utilisés correctement, la résistance se réfère à une importante diminution de leur efficacité, qui est attribuable à la présence de lignées de rongeurs ayant une sensibilité notablement réduite aux anticoagulants et qui peuvent génétiquement la transmettre ».

Deux mécanismes sont essentiellement à l'origine de la résistance génétique du rat :(124)

- Une dégradation plus rapide de l'inhibiteur par les cytochromes P450.
- L'inefficacité vis-à-vis du VKORC1, qui est la cible des AVK.

De nombreuses études ont porté sur l'identification des mutations du gène VKORC1 chez les rongeurs. Pelz et al. (2005) ainsi que Rost et al. (2009) ont identifié plusieurs polymorphismes de ce gène à partir de diverses populations de rongeurs vivant dans des régions fortement exposées aux Antivitamines K. La première étude menée en Europe exclusivement a permis de mettre en évidence les cinq principales mutations liées à la résistance aux Antivitamines K chez le rat, à savoir L128Q, L120Q, Y139S, Y139F et Y139C.(125,126)

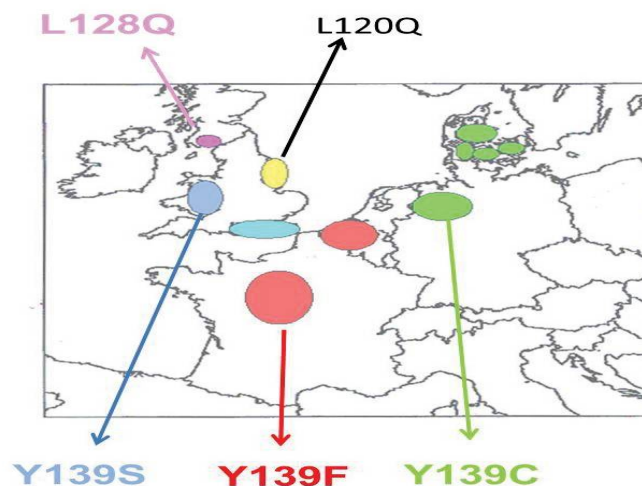


Figure 22: les 5 principales mutations associées à la résistance aux AVK chez le rat en Europe, en 2009.(127)

La répartition géographique des 5 mutations était clairement définie et elles étaient appelées : "mutation écossaise" pour L128Q, "mutation française" pour Y139F, "mutation anglaise" pour L120Q, "mutation galloise" pour Y139S et "mutation allemande/danoise" pour Y139C. Toutefois, cette distribution est devenue plus complexe par la suite (127). En fait, la combinaison de l'étude de la distribution de la résistance en France avec le génotypage de *Vkorc1* a révélé la complexité de la distribution géographique des mutations. Bien que Y139F soit la mutation prédominante en France, il y en a d'autres présentes sur le territoire. La seconde étude menée par Rost et al en 2009 a examiné plus de 250 souris et rats provenant du monde entier et a montré que ces polymorphismes sont présents à l'échelle mondiale. De nouveaux polymorphismes ont même été découverts chez la souris *Mus musculus* et le rat *Rattus norvegicus* lors de cette étude.(128)

Les SNP (Polymorphismes mononucléotidiques) ont été étudiés pour leur implication dans la résistance aux Antivitamines K. Pour ce faire, les protéines correspondantes ont été exprimées dans des cellules HEK et l'activité de la VKOR a été évaluée en présence ou en absence de coumafène. Les résultats ont montré chez la souris et le rat que seules les mutations situées en position 139 ont été corrélées de manière positive au phénotype de résistance aux Antivitamines K. Toutefois, l'analyse fonctionnelle était très limitée en raison de l'expression faible des protéines dans les cellules HEK et de l'utilisation d'une concentration unique de coumafène (60 μ M), ce qui restreignait les conclusions possibles.

Dans le but d'étudier les conséquences des mutations en l'absence de données in vitro et face à la difficulté d'en obtenir, une exploration fonctionnelle in vivo a été réalisée par Grandemange et al. (2009). Comme les mutations ont toujours été détectées chez des rats sauvages, il était délicat de leur attribuer un effet spécifique à un gène particulier, étant donné que le reste du génome restait totalement inconnu. Pour pallier ce problème, En 2009, Grandemange et al. ont réalisé une introgression de la mutation 139F dans le génome d'une souche de rats de laboratoire. Après six générations consécutives, on a estimé que la proportion du génome de rat sauvage portant la mutation 139F était de 1,56%. Le segment inséré, centré autour de *Vkorc1*,

avait une taille moyenne de 28,3 Mb. Cette mutation unique était responsable de la résistance aux antivitamines K de première génération observée chez le rat sauvage. La présence de l'allèle muté hétérozygote entraînait un phénotype intermédiaire, indiquant une codominance entre les allèles mutés et sauvages. (129).

Fasco a observé en 1983 que les rats sensibles ne produisaient pas de 3-OH-vitamine K contrairement aux rats résistants.(130). A l'époque, on ignorait l'existence du gène VKORC1. Matagrín a ensuite précisé que seuls les rats mutants 139 produisaient de la vit K et de la vitamine K inactive (3-OH-vitamine K), alors que les rats mutants 120 ou 128 ne produisaient que de la vit K. Les mutants porteurs de la mutation 139C synthétisent 3 fois moins de vitamine K dans leur foie que les rats dont le gène VKORC1 est normal, tandis que les mutants porteurs de la mutation 139F en produisent 6 fois moins.(124)

De manière similaire à un rat non muté, la mutation du résidu 139 de la séquence protéique de VKORC1 chez le rat entraîne une résistance observée. Toutefois, cette mutation induit également un coût biologique qui se traduit par une activité VKOR de base plus faible que celle d'un rat non muté. Pour que la résistance se propage chez le rat, il faut que le bénéfice de cette mutation dépasse le coût biologique. En l'absence de traitement antivitamine K, ce coût biologique peut réduire la fréquence allélique de cette mutation.(124)

En réponse à ces résistances, des nouvelles molécules appelées AVK de 2ème génération ont été développées à partir de 1970, telles que les dérivés 4-hydroxycoumarine (brodifacoum, bromadiolone, difenacoum) ou les dérivés inadione (diphacinone, chlorophacinone). Ils ont une durée de vie plus longue, ce qui augmente leur toxicité secondaire, et sont plus efficaces, mais les résistances se développent rapidement. (131)

L'étude comparative des mécanismes de résistance entre les rongeurs et les humains s'avère particulièrement intéressante du fait de l'existence de forte homologie observée au niveau de la protéine VKORC1.(132)

II. RESISTANCE CHEZ L'HOMME :

Chez l'homme, la résistance aux AVK d'origine génétique est rare et il est difficile d'en estimer l'incidence, contrairement aux rongeurs qui ont été soumis à une forte pression de sélection. On peut identifier deux types de résistance aux Antivitamines K : la résistance clinique et la résistance biologique, qui peut être primaire ou secondaire.

La difficulté à atteindre une hypocoagulabilité avec une dose supérieure à la dose thérapeutique normale définit la résistance biologique.

- La résistance génétique ou primaire : Malgré une posologie adaptée après une période d'au moins 10 jours de traitement, cette résistance se caractérise par une inefficacité qui se traduit par un INR proche de 1.
- La résistance acquise ou secondaire : Après une période de stabilisation adéquate, cette forme de résistance peut se manifester par une perte d'efficacité.(133)

La résistance clinique se traduit par une récurrence de thrombose malgré une efficacité biologique apparente appréciée par l'INR. Avant d'évoquer l'échec des AVK ou d'entreprendre une recherche de cancer, il est nécessaire d'évaluer la réalité de l'hypocoagulabilité. Lors de l'incident thrombotique, quel était le taux d'INR ? Est-ce que l'INR est applicable chez ce patient ? Certains patients présentent des anomalies de l'hémostase qui rendent l'INR difficile à interpréter : lupus (anticoagulants circulants) et/ou anticorps antiphospholipides, déficits en facteurs de la coagulation, en particulier déficits acquis ou congénitaux en facteurs II, VII, X.(134)

Il est important de rappeler qu'en cas de résistance biologique, les causes classiques de la résistance doivent être recherchées en priorité :

- En cas de mauvaise observance

- Un défaut d'absorption du médicament
- Une ou plusieurs interactions médicamenteuses
- Une alimentation trop riche en vitamine K...

Une résistance génétique n'est envisageable qu'après cette étape.

Les campagnes de dératisation successives ont provoqué une sélection de mutations chez les rongeurs, qui ont développé une forte tolérance aux Antivitamines K. Certaines mutations permettent une tolérance extrême, pouvant atteindre 100 fois la dose normale. À l'inverse, chez l'être humain, les facteurs de résistance sont beaucoup plus faibles et une personne peut être qualifiée de résistante à partir de 3 fois la dose normale (ou 2 pour certains auteurs). Il serait plus approprié de parler de tolérance ou de variabilité de la réponse aux Antivitamines K (133). La réponse humaine aux AVK peut être normale, diminuée (on parle donc de résistance) ou augmentée (ce qui indique une hypersensibilité). La variabilité de la réponse clinique peut être expliquée par plusieurs facteurs génétiques décrits actuellement, qui pourraient expliquer entre 25% et 60% de la variabilité observée selon les modèles mathématiques proposés.(133,135–137)

Différents facteurs sont impliqués dans la réponse aux AVK, on distingue ci-dessous 2 grandes classes :

1. Les facteurs non génétiques de la variabilité inter-individuelle de la réponse aux AVK :

1.1 Caractéristiques démographiques du patient :

Les premiers facteurs de variabilité identifiés dans la réponse aux antivitamines K furent les caractéristiques démographiques des patients. Ils incluent :

1.1.1. L'âge :

Une diminution de la fonction hépatique due au vieillissement physiologique entraîne une baisse de 8 à 10 % par décennie de la dose moyenne nécessaire pour atteindre l'équilibre.(138)

Si l'on prend la warfarine comme exemple, on peut constater que la dose nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre est clairement établie. Pour les individus de 30 ans, la posologie requise est de 6 mg/j, tandis que pour ceux âgés de 70 ans, elle est réduite à 4 mg/j. Enfin, pour les personnes âgées de 85 ans, la dose pour atteindre l'équilibre est de 3,5 mg/j.(139)

1.1.2. Le sexe :

Les doses nécessaires chez les femmes sont inférieures à celles chez les hommes.(140)

1.1.3. Le poids /L'indice de masse corporelle :

Il est nécessaire d'adapter la posologie des antivitamines K chez les sujets de poids extrême, qui peuvent présenter une réponse diminuée ou augmentée à ces médicaments.(141)

1.2 Caractéristiques clinico-biologiques :

1.2.1 La comorbidité :

Le risque de surdosage en AVK est accru en présence de comorbidités telles que les dysthyroïdies, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale sévère et l'insuffisance hépatique. Chez les patients traités par des Antivitamines K par exemple, une poussée d'insuffisance cardiaque peut tripler le risque de surdosage.(142,143)

1.2.2 Les pathologies intercurrentes aiguës :

Elles incluent : fièvre, sepsis, poussée d'insuffisance cardiaque, diarrhée...(142,143)

1.3 Facteurs environnementaux :

1.3.1 L'état nutritionnel / Alimentation :

Les apports en vitamine K oscillent entre 50 et 250 µg/j (en tenant compte des variations saisonnières). Pendant une longue période, nous recommandions aux patients sous AVK de limiter leur consommation de légumes verts riches en vitamine K, tels que les choux, brocolis, épinards et la salade verte, pour ne pas “déséquilibrer” leur traitement. Cependant, plusieurs études ont démontré que l'alimentation n'a qu'un faible impact sur l'équilibre, mesuré par l'INR. Par exemple, l'étude de Khan et al. a impliqué 53 patients sous traitement à long terme par la warfarine et soumis à une supplémentation en vitamine K de 100 µg/j pendant 4 semaines, qui a montré une réduction de 0,2 de l'INR chez ces patients. Les facteurs influençant la dose de warfarine à l'équilibre dans cette étude étaient l'âge et la présence d'un allèle muté CYP2C9, tandis que l'apport en vitamine K n'avait aucun effet.

Plus récemment, une étude menée par Rombouts auprès de 200 patients sous traitement à long terme d'AVK a comparé deux groupes : un groupe soumis à une supplémentation en vitamine K de 100 µg/j et un groupe recevant un placebo pendant 24 semaines. Les résultats ont montré que le temps passé par l'INR dans la zone thérapeutique était plus important dans le groupe avec la supplémentation en vitamine K. Il est donc important de maintenir un régime équilibré et de ne pas limiter sa consommation de légumes verts, d'autant plus que des restrictions strictes peuvent entraîner d'autres carences.(139)

+ ↑	Teneur en vitamine K (µg/100 g)	Laits et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Œufs et ovo-produits	Poissons, mollusques et crustacés
	100 - 1 000				Brocoli, chou vert, laitue, cresson, persil, huile de colza, huile de soja, épinard, choux de Bruxelles		
	10-100				Haricot vert, fève, chou rouge, chou-fleur, concombre, reine-claude, poireau, margarine, huile d'olive, pois		
	1-10	Crème, beurre, fromage	Orge, avoine, pain complet, son de blé, céréales de petit déjeuner	Bœuf haché, foie de génisse et d'agneau	Pomme, aubergine, myrtille, carotte, céleri, huile de maïs, courgette, datte, figue, raisin, huile de palme, pêche, prune, rhubarbe, fraise, tomate, huile de tournesol		
	0,1-1,0	Lait de vache, yaourt	Maïs, pain blanc, spaghetti, riz complet, farine blanche, pétale de maïs	Bifteck, cuisse de poulet, côte de porc maigre, saucisse (porc et bœuf), bacon maigre	Avocat, banane, huile de coprah, pomelo, mangue, melon, pastèque, champignon, orange, navet, cacahuète, ananas, pomme de terre	Œuf	Sardines en conserve, saumon en conserve, thon en conserve



Figure 23: Liste des aliments pouvant faire varier l'INR selon leur teneur en vitamine K.(144)

1.3.2 La variation saisonnière :

En examinant les dossiers médicaux de 382 patients qui prennent de l'acénocoumarol depuis au moins cinq ans, une analyse rétrospective menée sur cinq ans (1987 à 1991) à la clinique d'anticoagulation de Parme a révélé une baisse significative de l'INR moyen obtenu au printemps et en été par rapport à l'INR moyen obtenu en automne et en hiver. Cette différence a été mise en évidence à partir de 25 864 INR, soit en moyenne 421 INR par mois. La baisse de l'INR moyen au printemps et en été était de 2,9 (IC 95% [2,85 - 3]) comparativement à 3,1 (IC 95% [3 - 3,2]) en automne et en hiver. Alors que la dose moyenne/saison d'AVK n'a pas varié. Cette observation peut être liée au fait que la consommation de légumes (une source potentielle de vitamine K) est plus importante en été et au printemps à Parme.(145)

1.3.3 La Lécithine de soja : (146)

Une femme âgée de 46 ans, épileptique sous carbamazépine, a développé une fibrillation auriculaire paroxystique (FA). Ainsi, elle a été mise sous acénocoumarol 4 mg/j. Des contrôles réguliers de suivi de traitement anticoagulant ont objectivé une inefficacité thérapeutique malgré l'augmentation progressive de la posologie de l'acénocoumarol jusqu'à 10 mg/j. En effet, le taux d'INR a varié entre 1,4 et 1,7. Son médecin traitant a pu vérifier que l'observance thérapeutique est bonne, qu'il n'y a pas d'augmentation de l'activité physique de la patiente, ni une augmentation des apports alimentaires en vitamine K. Cependant, il a suspecté une interaction médicamenteuse. Ainsi, la carbamazépine qui est un inducteur enzymatique a été arrêtée et la patiente a été mise sous lévétiracétam. Les nouveaux contrôles biologiques présentaient toujours un INR stable autour de 1,5, loin de l'objectif thérapeutique. Alors, une résistance à l'acénocoumarol a été retenue. Ce dernier a été arrêté et remplacé par la fluindione. Quatre semaines après, les chiffres de l'INR restent toujours loin de la fourchette thérapeutique entre 1,5 et 1,7 malgré l'augmentation progressive de la dose jusqu'à 40 mg/j. Une enquête de pharmacovigilance a été réalisée et la patiente a mentionné la consommation des gélules à base de lécithine de soja depuis 3 ans dont le but de

baisser son hypercholestérolémie. Alors, une éventuelle interaction a été suspectée et la lécithine de soja a été arrêtée. Quinze jours après, le taux d'INR a considérablement augmenté à 2,26 sous 40 mg de fluindione. Une semaine après, un nouveau contrôle biologique a montré un INR à 2,90. Le cardiologue a baissé la dose de fluindione à 30 mg/j et le taux d'INR a été de 2,70.(146)

La lécithine de soja est un émulsifiant naturel dont l'action hypocholestérolémiant a été largement démontrée, les graines de soja peuvent interagir avec les anticoagulants oraux aboutissant ainsi à une résistance aux AVK.

L'effet antagoniste des extraits de soja sur la warfarine semble être lié à la production en grande quantité de vitamine K par les bacilles des graines de soja fermentés dans les intestins(147). En plus, les hypothèses discutées quant aux mécanismes de l'interaction entre les extraits de soja et les anticoagulants oraux s'étaient basées sur le fait que les isoflavones, la génistéine et la daidzéine, des protéines de soja peuvent modifier l'absorption, le métabolisme et l'excrétion biliaire des AVK, par action, d'une part, sur le système d'efflux P-gp et OATP et d'autres part sur le système des isoenzymes P450. Ces extraits protéiques ont probablement un effet inducteur de ces isoenzymes, aboutissant ainsi à une baisse de la valeur de l'INR(148).

1.3.4 Les interactions médicamenteuses :

Les interactions d'ordre pharmacodynamique ou pharmacocinétique de nombreux médicaments peuvent renforcer ou atténuer l'effet des Antivitamines K. En particulier, Les antifongiques azolés, peuvent provoquer des surdosages fréquents, notamment lorsqu'ils sont appliqués en couches épaisses quand il s'agit de la forme crème, en interférant avec le CYP450 et en réduisant la clairance des Antivitamines K.

En revanche, Les effets des AVK peuvent être réduits par l'administration concomitante de certains médicaments inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine, la rifampicine, le millepertuis..., qui favorisent leur élimination. Par conséquent, la prescription combinée de ces médicaments peut entraîner une augmentation de trois à quatre fois la dose requise d'AVK pour atteindre l'équilibre.(149,150)

2. Les facteurs génétiques de variabilité dans la réponse aux AVK :

La réponse au traitement des dérivés de la coumarine est influencée par plusieurs gènes, mais deux d'entre eux jouent un rôle majeur dans la variabilité interindividuelle(151), Le premier gène, impacte la pharmacologie des antivitamines K, c'est la sous-unité 1 du complexe de la vitamine K époxyde réductase VKORC1, Le deuxième est associé à leur pharmacocinétique et correspond au cytochrome P450 2C9 (CYP2C9).(152)

2.1 Polymorphisme de CYP2C9 et réponse aux AVK : (10 à 25% de la variabilité)

L'hydroxylation des dérivés de la coumarine en positions 6 et 7 est principalement assurée par le cytochrome CYP2C9, une enzyme qui joue un rôle clé dans leur métabolisme au niveau du foie. Les dérivés de la coumarine ainsi transformés sont ensuite éliminés dans les urines et dans la bile. Ce gène code pour une protéine dont le poids moléculaire calculé est de 55,6 kDa, et qui est constituée de 490 acides aminés. Il est situé sur le chromosome 10, comprenant 9 exons. Plusieurs polymorphismes de ce gène ont été décrits et leur fréquence varie en fonction de l'ethnie(153). L'allèle CYP2C9*1 correspond à la forme sauvage et représente la séquence de référence. Chez la population caucasienne, les 2 principaux variants alléliques sont CYP2C9*2 (Arg144Cys) et CYP2C9*3 (Ile359Leu). La fréquence allélique de CYP2C9*2 est de 12%. 19% de la population caucasienne est hétérozygote (*1/*2) et 3% est homozygote mutée (*2/*2). La fréquence allélique de CYP2C9*3 est de 8%. 15% de la population caucasienne est hétérozygote (*1/*3) et 1% est homozygote muté (*3/*3). Ainsi, 40% des individus Caucasiens sont porteurs d'au moins un allèle muté CYP2C9*2 ou CYP2C9*3.(154)

Les enzymes CYP2C9*2 ou CYP2C9*3 issues de ces polymorphismes présentent une activité diminuée par rapport à l'enzyme à son état sauvage CYP2C9*1, ce qui entraîne chez les porteurs hétérozygotes, et plus encore à l'état homozygote, une baisse de la clairance hépatique des AVK, se traduisant par une augmentation de leur effet et la nécessité de diminuer la posologie pour avoir le même degré d'hypocoagulabilité(155). Les individus peuvent être identifiés comme étant des métaboliseurs intermédiaires lorsque leur génotype est intermédiaire pour l'un des variants ou bien comme des métaboliseurs lents lorsque le génotype est homozygote muté.

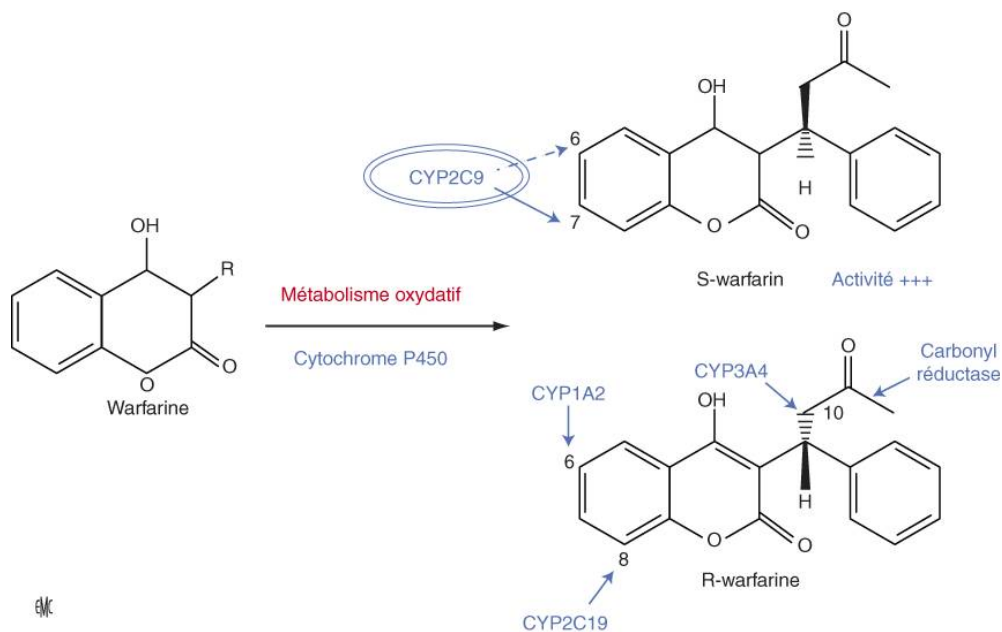


Figure 24: Métabolisme des énantiomères R et S de la warfarine par les cytochromes P450.(156)

2.2 Polymorphisme de VKORC1 et réponse aux AVK : (25% de la variabilité)

L'identification du gène codant pour la sous-unité C1 de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1), cible des antivitamines K, a été réalisée par deux groupes de chercheurs en 2004, La régénération de la vitamine K à la forme réduite est bloquée par l'inhibition de cette enzyme sous l'effet des AVK, ce qui mène à une synthèse des facteurs de coagulation qui ne fonctionnent pas correctement.(157,158)

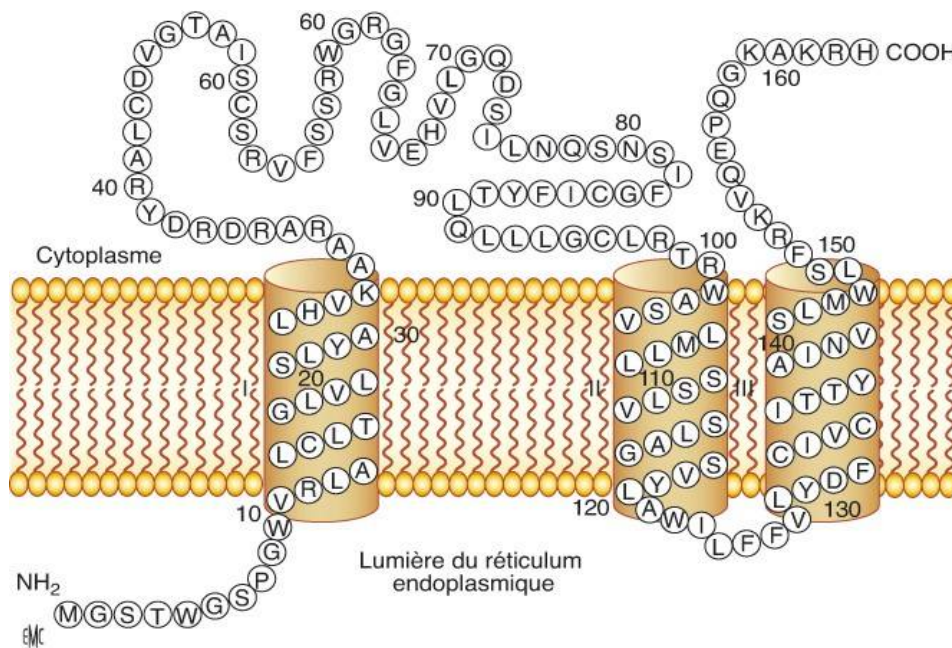


Figure 25: Topologie membranaire de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1). (156)

Légende : Il s'agit d'une protéine transmembranaire de petite taille, constituée de 163 acides aminés. Elle comprendrait trois domaines transmembranaires, l'acide aminé N-terminal étant situé dans la lumière du réticulum endoplasmique tandis que l'extrémité carboxyle se trouve dans le cytoplasme.

Initialement, la résistance aux antivitamines K chez certains patients qui nécessitaient des doses élevées de warfarine (dépassant 15 mg/j) a été expliquée grâce à la caractérisation du gène VKORC1. Cette résistance a été associée à des mutations inhabituelles dans la région codante du gène, entraînant un changement d'acides aminés dans la séquence protéique. Les substitutions en question comprennent Leu128Arg, Val66Met, Arg58Gly, Val45Ala et Val29Leu (157). En raison de ces mutations, Atteindre l'INR cible nécessitera des doses d'AVK extrêmement fortes chez ces patients.(137,157,159–161). La détection de mutations chez un patient ayant une résistance initiale aux doses standards d'AVK pourrait faciliter une augmentation rapide et sûre de la dose dès le début du traitement.(162)

Jusqu'à présent, la majorité des changements génétiques découverts ont été rapportés comme des situations isolées, à l'exception d'une enquête allemande en 2010 qui a décrit 13 mutations jamais révélées auparavant (163). La mutation Asp36Tyr se manifeste chez environ 25% des patients qui font preuve d'une résistance, d'autres mutations sont aussi récurrentes et sont liées à des doses variablement fortes des différents Antivitamines K, la majorité d'entre eux étant d'origine juive ashkénaze (les juifs d'Europe centrale et orientale) ou éthiopienne ; La mutation Val66Met, deuxième en terme de récurrence (environ 20 % des patients), semble être plus fréquente chez les Antillais (les quatre îles de Cuba, la Jamaïque, Hispaniola (Haïti et la République dominicaine) et Porto Rico), avec un possible effet fondateur. Il est possible d'atteindre la valeur d'INR désirée en administrant de fortes doses d'antivitamines K dans les deux cas. Mais pour éviter toute interruption prématurée du traitement et ainsi éviter un échec thérapeutique, il est important de guider le clinicien dans l'escalade posologique des AVK, d'où l'intérêt de l'identification de ces mutations. D'après une récente étude, il est possible qu'un patient, qui ne réagit pas à une forte dose de fluindione, puisse répondre favorablement à un autre antivitamine K (warfarine), et vice versa.(164)

A l'inverse, le polymorphisme 1639 G/A est lié à l'activité transcriptionnelle du gène VKORC(165). Ainsi, les sujets mutés A (hétérozygotes GA ou homozygotes AA) présentent une baisse de l'activité transcriptionnelle de VKORC1 et par conséquent une diminution du recyclage physiologique de la vitamine K : ceci engendre une hypersensibilité et une posologie plus faible est alors nécessaire (diminution de 25% chez les hétérozygotes, environ 50% chez les homozygotes)(166). Ces sujets présentent rapidement une augmentation de l'INR et un plus grand risque de fluctuations et d'INR > 4 que les sujets "sauvages" lors de l'initiation du traitement.(167)

Tableau X: Exemples de mutations faux-sens de VKORC1 dépistées chez des patients requérant un surdosage en AVK pour leur thérapie anticoagulante.(157)

Mutation	Localisation	Résistance à	Niveau	Référence
Ala26Pro	TM1	CoumafèneFluindione	x5	Bodin etal.,2008
Ala26Thr	TM1	Phenprocoumone	x2	Watzkaetal.,2011
Leu27 Val	TM1	Fluindione	x3	Peoc'h etal.,2009
His28Gln	TM1	Phenprocoumone	x4	Watzkaetal., 2011
Val29Leu	TM1	CoumafènePhenprocoumone	x2 x8	Rostetal.,2004
Asp36Tyr	Boucleluminale	Coumafène	x2	Loebsteinetal.,2007
Asp36Gly	Boucleluminale	Coumafène	x5	Watzkaetal., 2011
Ala41Ser	Boucleluminale	Coumafène	x2	Riederetal.,2005
Val45Ala	Boucleluminale	Coumafène	x2	Rostetal.,2004
Ser52 Leu	Boucleluminale	AcénocoumarolPhenprocoumone	x2 x3	Schmeitsetal.,2009
Ser52Trp	Boucleluminale	Phenprocoumone	x3	Watzkaetal., 2011
Val54Leu	Boucleluminale	CoumafèneAcénocoumarolFluindione	x2 x2 x3	Bodin etal.,2008
Ser56 Phe	Boucleluminale	Phenprocoumone	x6	Watzkaetal., 2011
Arg58 Gly	Boucleluminale	Coumafène	x5	Rostetal.,2004
Trp59Arg	Boucleluminale	AcénocoumarolPhenprocoumone	x2 x6	Wilmsetal.,2008
Trp59Cys	Boucleluminale	Phenprocoumone	x4	Watzkaetal., 2011
Trp59Leu	Boucleluminale	Phenprocoumone	x4	Watzkaetal., 2011
Val66Met	Boucleluminale	CoumafènePhenprocoumone	x5 x3	Harringtonetal.,2004
Val66Gly	Boucleluminale	Phenprocoumone	x3	Watzkaetal., 2011
His68Tyr	Boucleluminale	ND	-	Osman etal.,2006
Gly71Ala	Boucleluminale	Phenprocoumone	x2	Watzkaetal., 2011
Asn77Ser	Boucleluminale	Phenprocoumone	x3	Watzkaetal., 2011
Asn77Tyr	Boucleluminale	Coumafène	x4	Watzkaetal., 2011
Ile123 Asn	TM3	Phenprocoumone	x7	Watzkaetal., 2011
Leu128Arg	TM3	CoumafèneAcénocoumarolFluindione Phenprocoumone	x6 x3 x4 x10	Rostetal.,2004
Tyr 139His	TM4	Phenprocoumone	x3	Watzkaetal., 2011

2.3 Polymorphismes génétiques et dose à l'équilibre :

2.3.1 Influence du génotype CYP2C9 sur la dose à l'équilibre :

La présence d'un ou plusieurs allèles mutés du CYP2C9 est liée à une diminution du catabolisme des dérivés de la coumarine, avec comme conséquence une réduction de la dose nécessaire pour atteindre l'INR cible et la dose à l'état d'équilibre. Les principales études sur l'utilisation de la warfarine chez les populations caucasiennes sont présentées dans le tableau 12 qui met en évidence la relation entre le génotype CYP2C9 et la dose de warfarine à l'état d'équilibre : la dose quotidienne moyenne de warfarine est plus faible chez les patients présentant des allèles mutés CYP2C9*2 et CYP2C9*3 que chez les patients homozygotes sauvages (CYP2C9*1). En outre, la présence de l'allèle CYP2C9*3 est liée à une réduction plus importante de la posologie à l'état d'équilibre par rapport à l'allèle CYP2C9*2. Les patients homozygotes pour le CYP2C9*3 nécessitent une réduction de posologie encore plus grande que les patients hétérozygotes, allant jusqu'à - 60% de la dose utilisée chez les homozygotes sauvages. Une première étude avait montré que 90% des sujets nécessitant de faibles doses de warfarine (5-15mg par semaine) sont hétérozygotes pour l'allèle CYP2C9*2(168), Ces résultats ont été confirmés par une autre étude montrant que 81% des patients dont la dose à l'état d'équilibre est inférieure à 1,5 mg/j de warfarine pour un INR cible de 2,5 sont porteurs d'une mutation du CYP2C9 (CYP2C9*2 ou CYP2C9*3) et par la suite dans d'autres cohortes (Tableau 11).(168,169)

Tableau XI: Influence du génotype du cytochrome P450 2C9 sur la dose quotidienne moyenne de warfarine à l'équilibre en mg chez les populations caucasiennes. (168,169)

Dose moyenne journalière de warfarine à l'équilibre (mg) selon le génotype du cytochrome P450 2C9 dans des populations caucasiennes.

Étude	Effectif (n)	CYP2C9	CYP2C9	CYP2C9	CYP2C9	CYP2C9	CYP2C9
		*1/*1	*1/*2	*2/*2	*1/*3	*2/*3	*3/*3
Fréquence caucasien		65%	20%	1%	12%	1,5%	0,5%
Furuya et al. (1995)	94	4,7	3,8 (↘19%)	Nd	Nr	Nr	Nr
Aithal et al. (1999)	52	4,25	3,5 (↘18%)	3,5 (↘18%)	2,5 (↘40%)	Nd	Nd
Margaglione et al. (2000)	440	6,7	5,2 (↘22%)	5,2 (↘22%)	3,8 (↘43%)	1,8 (↘73%)	Nd
Taube et al. (2000)	561	5,0	4,3 (↘14%)	3,0 (↘40%)	4,0 (↘21%)	4,1 (↘18%)	Nd
Higashi et al. (2002)	185	5,6	4,9 (↘13%)	4,1 (↘27%)	3,3 (↘41%)	2,0 (↘59%)	1,1 (↘71%)
Scordo et al. (2002)	93	5,6	3,9 (↘30%)	2,9 (↘48%)	2,9 (↘48%)	2,6 (↘54%)	1,2 (↘79%)
Siguret et al. (2004)	126	3,1	2,7 (↘13%)	1,2 (↘61%)	2,9 (↘6%)	2,3 (↘26%)	Nd
Loebstein et al. (2005)	156	6,5	5,2 (↘20%)	Nd	3,3 (↘49%)	3,3 (↘49%)	Nd
Sconce et al. (2005)	297	4,1	3,6 (↘12%)	1,9 (↘54%)	2,7 (↘34%)	1,6 (↘61%)	1,6 (↘61%)

Nd : non détecté ; Nr : non recherché.

^a Patients d'âge moyen 87 ans, ce qui explique des doses moyennes plus faibles.

Les polymorphismes génétiques du CYP2C9 influencent significativement, mais à un degré moindre que pour la warfarine, la posologie de l'acénocoumarol à l'état d'équilibre, étant donné que l'activité anticoagulante des énantiomères R et S de l'acénocoumarol est comparable(170). Les premiers résultats ont montré que seul l'allèle CYP2C9*3 modulait considérablement la réponse à l'acénocoumarol : chez les patients hétérozygotes CYP2C9*1/*3, une réduction allant jusqu'à -35% de la dose à l'état d'équilibre a été rapportée(171,172). Toutefois, des données plus récentes indiquent que les porteurs de l'allèle CYP2C9*2 requièrent également une diminution de 17 % de la dose hebdomadaire par rapport aux homozygotes sauvages, et une diminution de 25 % pour les patients porteurs de l'allèle CYP2C9*3.(173)

Enfin, le génotype CYP2C9 influence considérablement le délai d'atteinte de l'équilibre dans le cas de la warfarine (Tableau 12). Cette relation a été constatée également pour l'acénocoumarol(172,174). Les porteurs d'allèles mutés du CYP2C9 ont plus de difficultés à obtenir une anticoagulation stable.

Tableau XII: Influence des variations génétiques de CYP2C9 et/ou VKORC1 sur la réponse à la Warfarine.(173)

Références	Nombre de patients	Gènes étudiés	Critères de jugement	Résultats
Aithal et al. (1999)	88	CYP2C9	Dose à l'équilibre Risque hémorragique	81 % des patients ayant des doses $\leq 1,5$ mg/j sont porteurs d'au moins un allèle muté (OR = 6,21 ; IC95 % : 2,48-15,6) Augmentation du risque chez les patients nécessitant de faibles doses de warfarine (RR = 3,68 ; IC95 % : 1,43-9,50)
Margaglione et al. (2000)	180	CYP2C9	Dose à l'équilibre Complications hémorragiques	Diminution des doses chez les patients porteurs des allèles *2 et *3 ($p < 0,001$) Augmentation de la fréquence de complications hémorragiques chez les patients porteurs des allèles *2 et *3 (OR = 2,57 ; IC95 % : 1,16-5,73) Augmentation du risque hémorragique chez les sujets avec un génotype muté (OR = 12,81 ; IC95 % : 2,86-57,26)
Higashi et al. (2002)	185	CYP2C9	Taux d'INR au-dessus de la zone thérapeutique Délai d'atteinte de l'équilibre Risque d'accidents hémorragiques graves	Augmentation du risque d'avoir un INR au-dessus de la zone thérapeutique si présence d'au moins un allèle muté (HR = 1,40 ; IC95 % : 1,03-1,90) Augmentation du délai d'atteinte de l'équilibre si présence d'au moins un allèle muté (HR = 0,65 ; IC95 % : 0,45-0,94) Augmentation du risque hémorragique durant la phase d'initiation si présence d'au moins un allèle muté (HR = 3,94 ; IC95 % : 1,29-12,06)
Peyvandi et al. (2004)	125	CYP2C9	Dose à l'équilibre % d'INR > 3	Diminution des doses chez patients porteurs d'allèles mutés *2 et *3 (de -16 à -35 %) ($p < 0,001$) Augmentation du % INR > 3 chez patients porteurs d'allèles mutés : 33 % d'INR > 3 pour *1 ; 64 % d'INR > 3 pour *2 ($p = 0,006$) et 67 % d'INR > 3 pour *3 ($p = 0,012$)
Sanderson et al. (2005)	3029	CYP2C9	Dose à l'équilibre	Diminution de la dose à l'équilibre 0,85 mg/j (-17 %) pour CYP2C9*2 Diminution de la dose à l'équilibre 1,92 mg/j (-37 %) pour CYP2C9*3
Sconce et al. (2005)	297	CYP2C9 VKORC1	Risque hémorragique	Risque relatif de 1,91 pour CYP2C9*2 Risque relatif de 1,77 pour CYP2C9*3
			Dose à l'équilibre	Diminution des doses chez les individus *2 et/ou *3 ($p < 0,001$) Dose plus élevée pour les patients GG que AG ou AA ($p < 0,001$)
Schwarz et al. (2008)	297	CYP2C9 et VKORC1	Délai du premier INR dans la zone thérapeutique Délai du premier INR > 4 Temps passé au-dessus de la zone thérapeutique	Diminution de ce délai pour les porteurs d'allèle(s) muté(s) de VKORC1 ($p = 0,02$) Diminution de ce délai pour les porteurs d'allèle(s) muté(s) de VKORC1 ($p = 0,003$) et de CYP2C9 ($p = 0,03$) Augmentation de ce temps pour les patients AA pour VKORC1 ($p = 0,02$)
Meckley et al. (2008)	172	CYP2C9 et VKORC1	Délai d'atteinte de l'équilibre	Augmentation de ce délai chez les porteurs d'allèles mutés CYP2C9 ($p < 0,001$)
			Temps passé au dessus de la zone thérapeutique	Augmentation de ce temps chez les porteurs d'allèles mutés CYP2C9 ($p = 0,07$)
			Surdosage : INR > 5	Augmentation du nombre d'INR > 5 chez les patients porteurs d'allèles mutés CYP2C9 (OR = 4,15 ; $p = 0,03$) et VKORC1 (OR = 4,47 ; $p = 0,03$)

CYP2C9*2 et *3 : principaux allèles variants chez les caucasiens ; VKORC1 : allèle G (sauvage) ; allèle A (muté) : les sujets porteurs de cet allèle sont dits « hypersensibles ».

^a Dans certaines études, l'impact de VKORC1 n'a pas été pris en compte puisque le gène a été publié seulement en 2004 [13].

2.3.2 Influence du génotype VKORC1 sur la dose à l'équilibre :

Une première étude en 2005 a démontré que la dose de warfarine nécessaire pour parvenir à l'équilibre est significativement réduite, jusqu'à environ 50%, chez les personnes présentant un polymorphisme intronique (1173C>T, intron 1 du VKORC1) par rapport aux porteurs du génotype TT (homozygote sauvage). En outre, une variation de l'activité coagulante du facteur VII a été observée chez des volontaires sains ayant reçu une dose unique d'acénocoumarol en présence d'un polymorphisme dans le promoteur (-1639G>A), qui était en déséquilibre total avec 1173C>T.(137)

Il est probable que le polymorphisme en position -1639G>A régule la transcription du gène VKORC1. Une réduction de l'activité transcriptionnelle est liée à la présence de l'allèle muté A(175). Les individus qui sont homozygotes AA pour ce polymorphisme nécessitent des doses d'Antivitamines K considérablement inférieures (environ 50 % de moins) à celles des les individus homozygotes sauvages pour atteindre un INR cible identique, c'est pour cela qu'ils sont qualifiés d'hypersensibles aux antivitamines K (175). Les individus hétérozygotes subissent également une réduction de dose mais à un degré moindre (environ 25 %).

La fréquence du polymorphisme -1639G>A varie selon les ethnies et a un impact sur les doses d'AVK utilisées. Les homozygotes AA représentent environ 15 % des Caucasiens, tandis que leur proportion dépasse les 80 % chez certaines populations asiatiques telles que les Japonais et les Chinois. Cette différence explique en partie pourquoi les Asiatiques sont plus sensibles à la warfarine que les Caucasiens, avec une dose quotidienne moyenne nécessaire d'environ 3,5 mg contre environ 6 mg/j pour ces derniers à l'état d'équilibre.(176). Les individus porteurs de l'allèle muté VKORC1 atteignent plus rapidement les INR cibles lors de l'initiation du traitement, La probabilité d'une réponse plus rapide sur le plan pharmacodynamique est suggérée, cependant, ils sont souvent confrontés à des INR dépassant 4 rendant leur équilibration plus difficile.(177)

Tableau XIII: l'influence de certaines mutations de la région codante du VKORC1 sur la dose journalière de la warfarine à l'équilibre et l'évaluation du niveau de la résistance au traitement. (156)

Changement d'acide aminé	Dose quotidienne de warfarine(mg)	Phénotype de la résistance	Activité enzymatique	Références
Val29Leu	14	Modérée	96%	Rostetal.(2004)
Ala41Ser	16	Modérée	Nondisponible	Riederetal.(2005)
Asp36Tyr	11–26	Modérée	Nondisponible	Loebsteinetal.(2005)[21] D'Ambrosioetal.(2007)[49]
Arg58Gly	32–36	Importante	21%	Rostetal.(2004)
Val66Met	27–35	Importante	Nondisponible	Rostetal.(2004) Harringtonetal.(2005)[50]
Leu128Arg	>45	Sévère	5%	Rostetal.(2004) Bodinetal.(2005)
Val45Ala	INR cible jamais atteint	Sévère	23%	Rostetal.(2004)

2.4 Effet cumulé des polymorphismes de CYP2C9 et de VKORC1 :

L'étude pharmacogénétique des antivitamines K a permis d'évaluer l'impact cumulé des polymorphismes de CYP2C9 et VKORC1 sur la variabilité de la réponse. Cette évaluation a été rendue possible grâce à la découverte du gène codant pour VKORC1. Les résultats montrent que les patients qui ont simultanément les deux gènes mutés pour les polymorphismes mononucléotidiques ont besoin de doses à l'état d'équilibre plus faibles que les patients disposant d'un seul gène muté ou ceux dits "sauvages". En moyenne, la dose nécessaire pour ces patients est diminuée de 50 % (159,177,178).

Chez l'adulte d'âge moyen, plusieurs études ont établi que VKORC1 et CYP2C9 sont les principaux facteurs influençant la dose des antivitamines K à l'état d'équilibre pour le phénprocoumone, la warfarine et l'acénocoumarol.(142,179). Il a été démontré par plusieurs auteurs que les individus ayant au moins une variante CYP2C9 ou VKORC1 mutée sont davantage susceptibles de faire face à un surdosage et donc un

risque accru d'hémorragie ou bien à une période de stabilisation de traitement prolongée. (177,180,181)

Le risque de surdosage ou d'hémorragie est particulièrement accru lors de la phase d'initiation du traitement, spécialement chez les porteurs de deux ou plusieurs allèles mutés CYP2C9 et/ou VKORC1, en raison des doses initiales standardisées trop élevées pour ces patients résistants, entraînant des difficultés à stabiliser le traitement par la suite(180). Chez des patients ayant une mutation pour à la fois le CYP2C9 et le VKORC1, une étude menée en 2006 a montré que la probabilité d'avoir une valeur d'INR > 6 pendant les six premiers mois de traitement par acénocoumarol était significativement plus élevée ($p < 0,001$)(182). Des cas de surdosage massif ont également été rapportés chez des patients homozygotes pour l'allèle CYP2C9*3, qui ont été initialement prescrits une dose journalière de 4 mg d'acénocoumarol (un comprimé de Sintrom®), entraînant des valeurs d'INR supérieures à 9.

2.5 CYP4F2 et réponse aux AVK :

Une étude publiée en 2008 a analysé l'impact de plus de 1200 SNP (single nucleotide polymorphisms) sur la réponse à la warfarine. En plus des polymorphismes déjà connus comme contribuant à la variabilité de la réponse aux AVK (CYP2C9 et VKORC1), un SNP non encore corrélé à la réponse aux AVK a été significativement lié à la variabilité interindividuelle de la dose à l'état d'équilibre. Ce polymorphisme implique le gène codant pour le cytochrome P450 4F2 (CYP4F2).(183)

McDonald et al. ont mis en évidence le rôle de ce cytochrome dans l'hydroxylation de la vitamine K1 en hydroxyvitamine K1. Une mutation faux-sens (Val433Met) dans le gène codant pour le CYP4F2 induit une diminution de l'activité de cette enzyme, qui effectue un moindre hydroxylation de la vitamine K1. Une quantité plus importante de vitamine K1 est donc disponible et une plus grande quantité d'antivitamines K est requise pour le blocage du cycle de la vit K.(184)

Une étude GWAS (genome wide association study) a validé que le CYP4F2, en plus du VKORC1 et du CYP2C9, joue un rôle important dans la détermination de la dose nécessaire à l'état d'équilibre de la warfarine. Pour atteindre l'INR cible, les sujets portant des allèles mutés doivent faire une augmentation de leur posologie journalière de warfarine d'environ 0,5 mg par allèle muté. la même chose s'applique sur les patients disposant d'allèles mutés et traités par acénocoumarol, qui, par rapport aux homozygotes sauvages, avaient besoin de 4mg de plus par semaine.

L'analyse du polymorphisme de CYP4F2 a permis de d'expliquer une part supplémentaire de l'ordre de 2 % de la variabilité de la dose à l'équilibre d'AVK.(185,186)

2.6 Autres gènes impliqués dans la réponse aux AVK :

D'autres gènes qui codent pour des protéines impliquées dans la réponse à la warfarine ont également été examinés en ce qui concerne les polymorphismes qui les affectent. Ces gènes comprennent :

- **Gamma glutamyl carboxylase (gène GG CX)** : Des doses considérablement réduites ou parfois augmentées de warfarine à l'état d'équilibre sont liées à certaines anomalies de ce gène. (187)

- **La protéine C (gène PROC)** : Des modifications génétiques peuvent expliquer 7 à 9% de la variation dans les doses requises de warfarine, un polymorphisme intronique Deux polymorphismes du promoteur.(133)

- **L'époxyde hydrolase (gène EPHX1)** : qui appartient au complexe des réductases de la vit K. Quelques modifications génétiques ont été identifiées, leur présence impose une augmentation des doses de warfarine pour atteindre l'INR cible. Toutefois, ces résultats ne sont pas très significatifs sur le plan statistique.(188)

•**APOE** : dans le plasma, la vitamine K1 fournie par l'alimentation se lie aux chylomicrons ; ce complexe est ensuite pris en charge par l'**apolipoprotéine E (Apo E)** pour être métabolisé au niveau du foie ou des tissus périphériques. Les patients porteurs de mutations dans le gène codant pour cette protéine ont besoin de doses plus faibles de dérivés de la coumarine pour assurer le même niveau d'anticoagulation.(189)

2.7 La caluménine, un autre mécanisme de résistance :

La fonction principale de la famille CREC est d'assister d'autres protéines dans la fixation du calcium. La protéine chaperone associée à la VKOR (réductase de l'époxyde de vitamine K) appartient à cette famille (190), essentielle pour la coagulation, retrouvée dans la membrane du réticulum endoplasmique, appelée caluménine(191), Cette dernière a été considérée avoir un effet bloquant sur la gamma-carboxylation dépendante de la vit K. En se liant à la VKOR, la caluménine peut empêcher la warfarine de se fixer sur sa cible et entraîner une forme de résistance à cette molécule AVK.

Le chercheur Wallin est à l'origine de la découverte des implications de la caluménine dans la résistance aux antivitamines K. En 2001, il a observé que certains rats de la colonie de Chicago étaient résistants au coumafène et a établi un lien entre cette résistance et une expression excessive de la caluménine chez ces derniers. Sa théorie a été renforcée lorsqu'il a constaté que les rats sensibles exprimaient très peu de caluménine. Wallin, ayant pris connaissance des publications de Rost et Li en 2004, a entrepris de vérifier si la mutation sur VKORC1 était présente chez sa lignée de rats résistants. Cependant, les résultats ont montré que la séquence de VKORC1 chez les rats résistants était identique à celle des rats sensibles de son animalerie et qu'aucune mutation n'était présente.(192)

III. ETUDE PHARMACOGENETIQUE DES AVK :

1. Recrutement des patients :

La recherche scientifique et les activités de routine incluent l'exploration de facteurs génétiques contribuant à la variation de la réponse aux antivitamines K. Parfois, le prescripteur peut faire face à une résistance biologique à ces anticoagulants lors de la recherche d'une dose d'équilibre initiale. Cela se produit rarement, et malgré une augmentation progressive et considérable de la posologie, l'INR ne monte pas ou ne monte que légèrement.

Les doses nécessaires pour atteindre un état d'équilibre peuvent être excessivement élevées dans certaines situations, et dans des cas extrêmes, l'obtention d'un état d'équilibre peut être impossible même avec des doses très élevées. Pour cette raison, Des chercheurs ont collecté des échantillons sanguins de patients résistants depuis 2005 dans le cadre d'un recrutement national important afin de découvrir les facteurs génétiques impliqués dans la résistance aux Antivitamines K. Le clinicien écarte généralement la possibilité d'une résistance acquise, il est également possible d'exclure formellement un problème d'observance en effectuant un dosage sérique de l'Antvitamine K concerné dans certains cas.

Pour procéder à la recherche des facteurs génétiques associés à la résistance aux Antivitamines K, il est essentiel d'obtenir le consentement signé du patient. En plus du sexe et de l'âge du patient, le clinicien doit fournir des informations telles que l'AVK prescrit, la posologie maximale administrée ainsi que l'INR qui la correspond. Dans la mesure du possible, il est souhaitable de fournir une cinétique de l'INR avec les doses correspondantes sur les jours ou semaines précédant la demande de génotypage.(193)

2. Génotypage :

2.1 Extraction de l'ADN génomique :

Pour obtenir de l'ADN génomique, il existe deux méthodes courantes :

➤ La première consiste à extraire directement l'ADN des échantillons de sang prélevés lors des bilans d'hémostase, sans avoir besoin d'un tube supplémentaire. Cette extraction est réalisée à partir du buffy-coat, la couche de globules blancs à la surface du culot globulaire, à l'aide d'un kit commercial "QiAamp DNA blood mini Kit" sur une colonne Qiagen. Une fois l'extraction effectuée, la concentration d'ADN dans chaque échantillon est mesurée par spectrométrie au Nanodrop® et sa pureté est évaluée à l'aide des rapports d'absorbance A260/A230 et A260/A280. L'ADN ainsi purifié peut ensuite être conservé à une température de -20°C.

➤ La deuxième consiste à extraire l'ADN des cellules buccales prélevées par chaque investigateur en utilisant des brosses buccales stériles de type "cytobrush" de la marque Histobrush®, Ces brosses sont pratiques car elles peuvent être aisément envoyées par courrier et conservées pendant une durée minimale de 8 jours à température ambiante, voire plusieurs mois à une température de -80°C. Pour extraire l'ADN à partir des brosses, on utilise un kit commercial de la marque Qiagen appelé "QiAamp® DNA kit ". Cette procédure d'extraction est optimisée et validée au sein du laboratoire.(194)

2.2 Génotypage de VKORC1 :

Le séquençage des 3 exons du gène de VKORC1 ainsi que de 2000 paires de bases en amont du site d'initiation de la traduction sont nécessaires pour mener à bien la recherche et l'identification de potentielles mutations de ce gène.(193)

IV. INTERETS DE LA PHARMACOGENETIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRAITES PAR AVK :

Aujourd'hui, une meilleure compréhension de la variabilité interindividuelle de la réponse aux antivitamines K (AVK) est possible grâce à la mise en évidence des polymorphismes de VKORC1, CYP2C9 et CYP4F2. La combinaison de l'analyse de ces polymorphismes et des facteurs non génétiques permet d'expliquer environ 40 à 60 % de la variabilité de la dose de la warfarine et d'autres dérivés coumariniques chez les sujets d'âge moyen à l'état d'équilibre (180,185,195). La dose à l'état d'équilibre présente une variabilité expliquée moins élevée chez les patients âgés et les enfants, étant estimée à environ 25 %, cependant ce pourcentage est d'une grande importance.(196,197). ctuellement, pour améliorer la prédiction de la dose à l'état d'équilibre, il est nécessaire de développer des modèles qui prennent en considération simultanément les facteurs thérapeutiques individuels, clinico-biologiques, démographiques et pharmacogénétiques.(159,185,198,199)

Il est admis que la phase initiale de l'administration d'un traitement antivitamines K constitue une période cruciale, où les risques hémorragiques sont les plus élevés, surtout en présence d'un risque de surdosage. Dans cette optique, plusieurs chercheurs ont entrepris d'explorer si les caractéristiques génétiques décrites exercent une influence sur des paramètres de réponse au traitement autres que la dose à l'état d'équilibre. Une étude prospective parue en 2008 dans le New England Journal of Medicine, menée par Schwarz et al., a évalué 297 patients qui ont été initiés à la warfarine et ont été suivis pendant 3 mois. Les patients atteints de mutations du gène VKORC1 ont montré une hypersensibilité à cet AVK par rapport aux homozygotes sauvages, avec une réponse rapide, voire exagérée. Ces patients ont atteint le premier INR dans la fourchette thérapeutique en un temps significativement plus court, ils présentent également un délai plus raccourci de survenue d'un surdosage (INR>4), soulignant ainsi le rôle clé du VKORC1 dans la qualité de la réponse au traitement.

Les allèles mutés de CYP2C9 ont également été associés à une réduction du délai d'atteinte d'un INR>4 (177). Ces constatations concordent avec les résultats de l'étude de Wadelius précédemment mentionnée.(180)

En se basant sur des modèles pharmacogénétiques et cliniques, une interrogation majeure persiste quant à la possibilité d'utiliser le génotypage des patients avant la première administration d'Antivitamines K. Cette méthode pourrait potentiellement réduire le délai nécessaire pour atteindre l'équilibre et éviter les risques liés à un surdosage en limitant le risque hémorragique lors de la phase initiale du traitement. En outre, elle pourrait également contribuer à limiter les risques de sous-dosage ou de prolongation excessive de la durée d'un traitement par l'héparine. Autrement dit, le génotypage de VKORC1/CYP2C9 peut-il être bénéfique pour le patient ? Le tableau 14 regroupe les résultats de 4 études randomisées publiées à ce jour. Ces études ont cherché à comparer les performances d'un algorithme clinique à celles d'un algorithme pharmacogénétique. Au cours de l'essai randomisé Couma-Gen, deux groupes de patients ont été constitués. Le premier groupe comprenait 101 patients dont le traitement a été initié avec la warfarine selon un algorithme pharmacogénétique (bras PG). Le deuxième groupe était constitué de 99 patients dont le traitement a été initié sans connaissance de leur statut génétique. Les performances des deux groupes ont été comparées par la suite (200). Dans le groupe PG, les ajustements posologiques ont été moins fréquents, la prédiction des doses d'équilibre a été nettement supérieure par rapport à l'autre groupe ($p < 0,001$). Les deux groupes présentaient des pourcentages similaires de patients ayant un INR hors de la fourchette thérapeutique ; Cependant, ce pourcentages n'ont été établis qu'à partir de 7 valeurs d'INR au maximum, dont les 4 premières ont été mesurées au cours de la première semaine de traitement, pendant laquelle, par définition, le traitement n'est pas encore stabilisé. Un risque considérablement plus élevé de surdosage ($\text{INR} \geq 4$) a été observé chez les personnes portant au moins deux allèles mutés du CYP2C9 et/ou du VKORC1 ($p = 0,03$). (200)

Chez des patients initiés à un traitement par warfarine, Burmester et al. ont récemment mené une étude randomisée à 2 bras. Dans ce contexte, l'objectif était d'évaluer si un algorithme clinique ou pharmacogénétique offrait une meilleure gestion de l'anticoagulation ainsi qu'une prédiction plus précise de la dose d'équilibre. Pour ce faire, les chercheurs ont utilisé des données pharmacogénétiques provenant de 230 patients (VKORC1, CYP2C9, et CYP4F2). Les génotypes et les paramètres cliniques ont été pris en compte pour déterminer la dose initiale dans le groupe pharmacogénétique. Comparativement au modèle clinique, l'utilisation de données génétiques a permis de mieux prédire la dose d'équilibre, avec une exactitude de 65,3% pour le groupe pharmacogénétique contre 34,7% pour le groupe clinique ($p < 0,001$). Cependant, aucune différence significative n'a été constatée entre les deux bras en termes de temps requis pour atteindre l'INR cible. En somme, l'algorithme pharmacogénétique s'est avéré nettement supérieur à l'algorithme clinique pour ce qui est de prédire avec précision la dose d'équilibre(201).

Dans leur étude prospective non randomisée, Esptein et al. ont cherché à évaluer si la réduction de l'incidence des hospitalisations était possible en connaissant le génotype du patient avant le début du traitement, notamment celles dues à des complications hémorragiques et thromboemboliques. Un groupe de 896 participants a été traité avec de la warfarine dont les doses ont été ajustées en fonction des génotypes VKORC1 et CYP2C9, pendant une période de six mois. Les résultats ont été comparés avec ceux d'un groupe contrôle historique de 2 688 individus. En dépit de l'utilisation d'un groupe de contrôle historique qui pourrait soulever des interrogations, il est important de noter que le groupe de participants ayant bénéficié du génotypage a présenté une réduction significative de 31% de l'incidence d'hospitalisations pour toutes les causes confondues, ainsi qu'une baisse de 28% du nombre d'hospitalisations pour complications hémorragiques ou thromboemboliques sur une période de six mois de suivi(202). Jusqu'à présent, il n'y a eu aucune étude qui a été mise en place pour prouver que le génotypage préalable au traitement a une incidence sur la réduction du taux d'événements cliniques tels que les saignements et les événements thrombotiques. Il convient également de souligner que pour réaliser le génotypage systématique des

patients avant le traitement, il est primordial que les laboratoires en charge du génotypage soient bien organisés pour répondre rapidement aux cliniciens et maintenir des coûts raisonnables pour les autorités sanitaires. Cependant, pour que les données pharmacogénétiques soient utiles aux cliniciens, il est essentiel qu'elles soient largement diffusées avec des recommandations claires et détaillées. Le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) propose une nouvelle version de l'outil d'aide à la prescription de la warfarine disponible sur les sites web www.pharmgkb.org et www.warfarindosing.org (203,204)

Les deux procédés algorithmiques proposent des recommandations similaires quant à la dose de warfarine requise. Toutefois, l'algorithme disponible sur la plateforme www.warfarindosing.org prend en compte une multitude de facteurs clinico-biologiques, démographiques et thérapeutiques tels que les médicaments interférents (comme le Bactrim®, les antifongiques azolés, les statines et l'amiodarone...), le sexe, l'âge, le poids, la taille, l'ethnie, l'INR cible, l'indication du traitement par warfarine et le statut tabagique, ainsi que les génotypes (CYP2C9, VKORC1, GGCX et CYP4F2) qui, lorsqu'ils sont disponibles, permettent une prédiction plus précise de la dose recommandée (195,205). Bien que cet algorithme soit plus accessible en ligne, il peut être contraignant lorsqu'il est utilisé au lit du patient. Pour cette raison, les auteurs suggèrent de suivre les directives de la FDA (Food and Drug Administration), telles que décrites dans la notice de la warfarine, en ajustant la dose initiale en fonction des génotypes VKORC1 et CYP2C9. Quoique les caractéristiques du patient ne soient pas incluses dans la dose initiale prédite, sa qualité de prédiction surpasserait celle obtenue avec un algorithme clinique classique. Le seul but de ces directives est d'aider les cliniciens dans leur décision thérapeutique. La performance des algorithmes clinicobiologiques utilisés est un facteur déterminant pour les bénéfices attendus de ces outils, il est donc important de prendre en considération cet aspect.

Tableau XIV: Résumé des résultats des quatre études ayant comparé l'algorithme clinique à l'algorithme pharmacogénétique.(206)

Référence	Bras Pharmaco- génétique (PG) Ou clinique(C)	N	Age moyen	Algorithme	Saignements majeurs(%)	Temps passé Dans la zone thérapeutique
Hillman2005	PG	18	70,5	Modèle de Hillman	11	41,7%
	C	20	68,8	Initiation à 5 mg/j (Modèle de Marshfield)	5	41,5%
Caraco2008	PG	142	57,6	Algorithme construit de novo	0	45,4%
	C	141	59,7	DAWN(Ageno,2000)	1	29,5%
Anderson2007	PG	101	63,2	Modèle de Carlquist,2006	1	69,7%
	C	109	58,9	10 mg pendant 2 jours Puis 5 mg	3	68,2%
Burmester 2011	PG	115	67,4	Modèle de Hillman2004 Modifié	3	28,6%
	C	115	69,2	Modèle Clinique de novo	4	28,6%

V. LA CONDUITE A TENIR EN CAS DE RESISTANCE AUX AVK :(134)

Dans le cas d'une véritable résistance, la dose quotidienne d'AVK doit d'abord être augmentée sous suivi biologique strict pour atteindre 3 comprimés par jour avant de procéder à un changement de molécule.

- ✓ Quand le risque de thrombose est très significatif, un traitement anticoagulant à base d'héparine doit être instauré ou maintenu jusqu'à ce que l'INR soit compris dans la fourchette thérapeutique recommandée pour le patient.
- ✓ En cas de persistance de la résistance malgré une posologie dépassant 3 comprimés par jour, un changement de traitement s'impose. Il est recommandé de se tourner vers des antivitamines K à longue demi-vie en priorité. Une option à envisager serait de tester la warfarine (Coumadine), puisque la résistance semble moindre avec cet AVK et qu'elle peut être augmentée à 30 mg/j voire 40 mg/j avec une surveillance étroite de l'INR.
- ✓ Une très bonne alternative thérapeutique en cas de résistance aux Antivitamines K est d'employer les nouveaux anticoagulants oraux tels que le rivaroxaban, le dabigatran ou l'apixaban.



Conclusion

Même si leur usage remonte à des décennies, le maniement des antivitamines K (AVK) pose encore des difficultés aujourd'hui. L'étude du rôle des facteurs clinico-biologiques et génétiques, en particulier ceux impliqués dans le métabolisme (CYP2C9) et/ou la cible pharmacologique (VKORC1), a montré que 40 à 60% de la variabilité interindividuelle de la dose à l'état d'équilibre chez les adultes jeunes est expliquée par l'ensemble de ces variables. Des facteurs tels que l'âge, l'indication du traitement, les médicaments associés, les génotypes CYP2C9 et VKORC1 semblent être des éléments clés dans la compréhension de la variabilité interindividuelle de la réponse aux AVK. Les résultats d'une étude récente de génotypage menée à grande échelle (en utilisant des puces à ADN qui incluent 550 000 SNP) ont confirmé que les principaux facteurs prédictifs de la réponse à la warfarine demeurent les polymorphismes du CYP2C9 et du VKORC1. Aucune autre mutation ponctuelle informative n'a été mise en évidence.(198)

Le génotypage systématique avant la mise en route d'un traitement par AVK serait très utile pour prédire les doses nécessaires à l'équilibre, mais surtout pour prévenir les surdosages et les risques hémorragiques liés aux AVK. Cela contribuerait au développement d'une médecine personnalisée plus sûre. Toutefois, pour valider l'utilité de la détermination du génotype dans le processus d'initiation et de surveillance d'une thérapie par Antivitamines K, des recherches cliniques et pharmaco-économiques prospectives supplémentaires sont nécessaires.



Résumés

RESUME

Titre : Les mécanismes de résistance aux Antivitamines K.

Auteur : Yassir EL BASRI.

Directeur de thèse : Pr. Souad BENKIRANE.

Mots clés : Hémostase- Antivitamines K-Résistance- VKORC1-CYP2C9.

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes biochimiques et cellulaires qui assurent à la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas de lésion vasculaire, Il se déroule en plusieurs étapes impliquant différents acteurs.

Parmi ces acteurs on note les protéines de coagulation dont certains dépendent de la vitamine K qui est indispensable à leur la γ -carboxylation.

Dans un contexte de prévention ou de traitement de maladies thromboemboliques, la coagulation devient indésirable et risque d'entraîner des conséquences graves, d'où l'intérêt des AVK.

Les AVK interviennent par inhibition du cycle de la vitamine k, vitamine clé de la coagulation, selon un mécanisme bien défini.

Leur utilisation en tant que médicaments anticoagulants est très courante, mais ils nécessitent un suivi et une surveillance particulière vu leur marge thérapeutique étroite ainsi que l'existence d'une grande variabilité inter et intra-individuelle de la réponse au traitement. Chez certains patients des doses très élevées sont requises pour avoir une réponse au traitement, se traduisant ainsi par une résistance. Chez d'autres, des doses usuelles entraînent un risque hémorragique accru, c'est le cas d'hypersensibilité.

En dehors des facteurs clinicobiologiques, démographiques et des interactions médicamenteuses, les facteurs génétiques qui impliquent les polymorphismes de deux gènes, liés au métabolisme des AVK (le cytochrome P450 2C9 [CYP2C9]) et à leur cible pharmacologique (la vitamine K époxyde réductase, VKORC1), expliquent une part importante de cette résistance.

L'objectif de cette thèse est de définir la résistance aux AVK et d'illustrer les mécanismes de ses différentes origines, ainsi que leurs impacts sur les doses nécessaires pour atteindre l'équilibre.

Ce travail traite également les différentes conduites à tenir face à chaque origine de résistance et démontre l'intérêt de la pharmacogénétique dans la prise en charge des patients sous AVK.

SUMMARY

Title: Mechanisms of resistance to Antivitamins K.

Author: Yassir EL BASRI.

Supervisor : Pr.Souad BENKIRANE.

Key words: Haemostasis- Antivitamines K-Resistance- VKORC1-CYP2C9.

Hemostasis is the set of biochemical and cellular mechanisms that ensure the prevention of spontaneous bleeding and the arrest of hemorrhage in the event of vascular injury, it takes place in several stages involving different actors.

Among these actors are the coagulation proteins, some of which depend on vitamin K, which is essential for their γ -carboxylation.

In a context of prevention or treatment of thromboembolic diseases, coagulation becomes undesirable and may lead to serious consequences, hence the interest of VKAs.

VKAs act by inhibiting the cycle of vitamin K, the key vitamin in coagulation, according to a well-defined mechanism.

Their use as anticoagulant drugs is very common, but they require special follow-up and monitoring because of their narrow therapeutic range and the existence of great inter- and intra-individual variability in response to treatment. In some patients, very high doses are required to achieve a response to treatment, resulting in resistance. In others, usual doses lead to an increased risk of bleeding, in the case of hypersensitivity.

In addition to clinicobiological and demographic factors and drug interactions, genetic factors involving polymorphisms in two genes related to the metabolism of VKAs (cytochrome P450 2C9 [CYP2C9]) and their pharmacological target (vitamin K epoxide reductase, VKORC1) explain a significant part of this resistance.

The objective of this thesis is to define VKA resistance and to illustrate the mechanisms of its different origins, as well as their impact on the doses necessary to reach equilibrium.

This work also deals with the different procedures to be followed in the face of each origin of resistance and demonstrates the interest of pharmacogenetics in the management of patients under VKA.

ملخص

العنوان: آليات مقاومة مضادات فيتامين ك.

الكاتب: ياسر البصري

مدير الأطروحة : الأستاذة سعاد بنكيران

الكلمات الأساسية الإرقاء - مضادات الفيتامين ك - مقاومة فيتامين ك - مقاومة فيتامين ك ايبوكسيدريديكتاز- سيتوكروم.

الإرقاء هو مجموعة من الآليات البيوكيميائية والخلوية التي تضمن منع النزيف التلقائي ووقف النزيف في حالة إصابة الأوعية الدموية ، ويحدث عبر عدة مراحل تشارك فيها جهات فاعلة مختلفة.

من بين هذه العناصر الفاعلة ، نلاحظ بروتينات التخثر ، والتي يعتمد بعضها على فيتامين K الضروري لل " γ " كاربوكسيلاسيون.

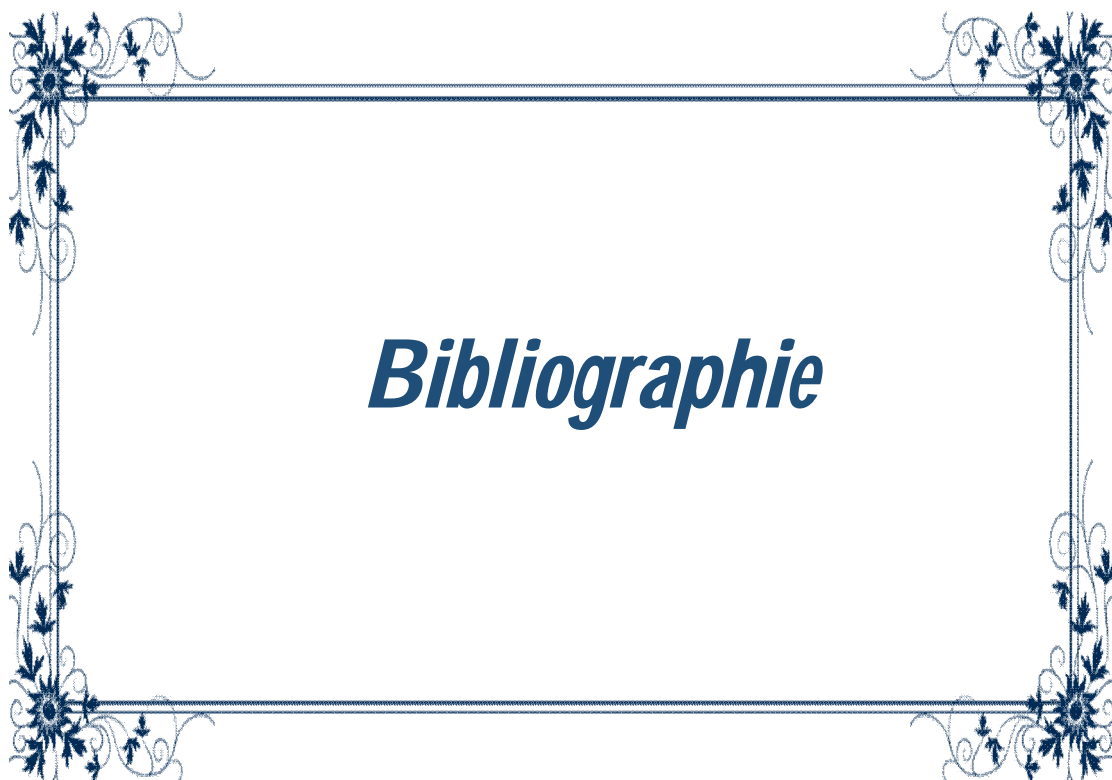
في بعض الأحيان هذا التخثر يصبح غير مرغوب فيه وقد يتسبب في بعض أمراض تخثر الدم، لذلك تعمل مضادات فيتامين "ك" على كبح دورة هذا الأخير الذي يعتبر مكون رئيسي في عملية التخثر. وفقاً لآلية محددة جيداً.

استخدام مضادات الفيتامين "ك" كأدوية مضادة للتخثر امر شائع، لكنه يتطلب مراقبة خاصة بسبب ضيق هامشها العلاجي، فضلاً عن وجود تفاوتات في الاستجابة للعلاج.

عدم الاستجابة للعلاج قد يكون ناتجاً عن مقاومة لدا بعض المرضى. إضافة الى العوامل السريرية والديموغرافية والتفاعلات بين الادوية، تبقى العوامل الوراثية هي الأهم، تعدد الاشكال الوراثية لجينتين متعلقتين باستقلاب مضادات الفيتامين "ك" (سيتوكروم P450) من جهة و هدفها الدوائي من جهة اخري (فيتامين "ك" ايبوكسيدريديكتاز VKORC) اللذان يفسر جزءاً من هذه المقاومة.

الهدف من هذه الأطروحة هو اعطاء مفهوم لمقاومة مضادات الفيتامين ك وتوضيح اليات مختلف تأثيراتها على الجرعات اللازمة لتحقيق التوازن.

هذا العمل يتطرق لمختلف الاجراءات اللازمة تجاه كل مصدر من مصادر هذه المقاومة كما أنه يبرز أهمية علم الوراثة الدوائي في رعاية المرضى الخاضعين للعلاج بمضادات الفيتامين ك.



Bibliographie

- [1] Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux , synthèse et surveillance. 2014;
- [2] Masson E. L'hémostase, comprendre c'est maîtriser. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1316133/l-hemostase-comprendre-c-est-maitriser>
- [3] Tomaiuolo M, Brass LF, Stalker TJ. Regulation of platelet activation and coagulation and its role in vascular injury and arterial thrombosis. *Interv Cardiol Clin.* janv 2017;6(1):1-12.
- [4] Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 28 août 2008;359(9):938-49.
- [5] Physiologie et exploration de l'hémostase / M. Samama, J. Conard, M. H. Horellou, T. Lecompte ; ont également contribué à cet ouvrage L. Bara, C. Lecrubier, G. Nguyen, J. Soria - Université de Lorraine. Disponible sur: https://ulyse.univ-lorraine.fr/discovery/fulldisplay/alma991000461579705596/33UDL_INST:UDL
- [6] Moerloose P, Boehlen F. Polycopié d'Hémostase. Service d'Angiologie et Hémostase, Faculté de Médecine de Genève. 2005-2006.. Disponible sur: http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module2/circ/apprentissage/intranet/pb2/hemostase_polycop.pdf
- [7] L'hémostase et la coagulation du sang. Disponible sur: http://www.corpshumain.ca/Coagulation_hemostase.php

- [8] (PDF) Propriétés différentielles de la VE- et de la N-cadhérine dans l'endothelium vasculaire. Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/45417629_Proprietes_differentielles_de_la_VE-_et_de_la_N-cadherine_dans_l'endothelium_vasculaire
- [9] Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* juin 2017;36(2):195-8.
- [10] Gremmel T, Frelinger AL, Michelson AD. Platelet Physiology. *Semin Thromb Hemost.* avr 2016;42(3):191-204.
- [11] Selvadurai MV, Hamilton JR. Structure and function of the open canalicular system - the platelet's specialized internal membrane network. *Platelets.* juin 2018;29(4):319-25.
- [12] Arabi - LES PLAQUETTES SANGUINES.pdf Disponible sur:
https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_3691.pdf
- [13] leilcllic789.pdf. Disponible sur:
<https://www.mcours.net/cours/pdf/leilcllic2/leilcllic789.pdf>
- [14] Gibout M. La coagulation et ses enjeux : état des lieux sur les traitements actuels et sur l'accompagnement à l'officine rendu possible par les entretiens pharmaceutiques. 23 mai 2014;105.
- [15] Ogiwara K, Swystun LL, Paine AS, Kepa S, Choi SJ, Rejtö J, et al. Factor VIII pharmacokinetics associates with genetic modifiers of VWF and FVIII clearance in an adult hemophilia A population. *J Thromb Haemost.* 1 mars 2021;19(3):654-63.
- [16] Löf A, Müller JP, Brehm MA. A biophysical view on von Willebrand factor activation. *J Cell Physiol.* févr 2018;233(2):799-810.

- [17] Hassan MI, Saxena A, Ahmad F. Structure and function of von Willebrand factor. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* janv 2012;23(1):11-22.
- [18] Kattula S, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* mars 2017;37(3):e13-21.
- [19] de Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. EMC - Dent. 1 févr 2004;1(1):71-81.
- [20] Schneider SW, Nuschele S, Wixforth A, Gorzelanny C, Alexander-Katz A, Netz RR, et al. Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers. *Proc Natl Acad Sci.* 8 mai 2007;104(19):7899-903.
- [21] Masson E. Physiologie et exploration de l'hémostase et de la thrombose : hémostase primaire. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/850/physiologie-et-exploration-de-l-hemostase-et-de-la>
- [22] Rubenstein DA, Yin W. Platelet-Activation Mechanisms and Vascular Remodeling. *Compr Physiol.* 18 juin 2018;8(3):1117-56.
- [23] Farré AL, Modrego J, Zamorano-León JJ. Effects of hormones on platelet aggregation. *Horm Mol Biol Clin Investig.* avr 2014;18(1):27-36.
- [24] Sinegre T, Lebreton A. Cirrhose et hémostase. *Rev Francoph Lab.* 1 mars 2017;2017(490):56-63.
- [25] O'Connor SD, Taylor AJ, Williams EC, Winter TC. Coagulation concepts update. *AJR Am J Roentgenol.* déc 2009;193(6):1656-64.
- [26] hemostase_polycop.pdf. Disponible sur:
http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module2/circ/apprentissage/intranet/pb2/hemostase_polycop.pdf

- [27] Piquard L. L'hémostase, une incroyable mosaïque de réactions ordonnées !. Actusoins - infirmière, infirmier libéral actualité de la profession. 2019. Disponible sur: <https://www.actusoins.com/313263/hemostase-une-incroyable-mosaïque-de-reactions-ordonnees.html>
- [28] de Prost D, Stépanian A. Le facteur tissulaire: Nouveaux concepts: Tissue factor: new concepts. Rev Francoph Lab. 1 janv 2006;2006(378):29-34.
- [29] Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. 2014;58(5):515-23.
- [30] Grover SP, Mackman N. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. mars 2019;39(3):331-8.
- [31] Coagulation et cirrhose: un nouveau regard. Revue Medicale Suisse. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-352/coagulation-et-cirrhose-un-nouveau-regard>
- [32] Hématologie. Disponible sur: <https://www.medshake.net/medecine/ECN/librairie/elsevier-masson/referentiels-des-colleges/9782294751080/hematologie/>
- [33] Baugh RJ, Broze GJ, Krishnaswamy S. Regulation of extrinsic pathway factor Xa formation by tissue factor pathway inhibitor. J Biol Chem. 20 févr 1998;273(8):4378-86.
- [34] Vasse M. Protein Z, a protein seeking a pathology. Thromb Haemost. oct 2008;100(4):548-56.
- [35] Sierko E, Tokajuk P, Sierko PP, Wojtukiewicz MZ. [Protein Z]. Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek. déc 2003;15(90):574-6.
- [36] Broze GJ. Protein Z-dependent regulation of coagulation. Thromb Haemost. juill 2001;86(1):8-13.

- [37] Reitsma SE, Holle LA, Bouck EG, Monroe DM, Mast AE, Burthem J, et al. Tissue factor pathway inhibitor is a potential modifier of bleeding risk in factor XI deficiency. *J Thromb Haemost*. 22 déc 2022; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538783622071744>
- [38] Figure 34: Cascade de la coagulation sanguine La coagulation ou... ResearchGate.. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Cascade-de-la-coagulation-sanguine-La-coagulation-ou-hemostase-secondaire-se-distingue_fig32_324121784
- [39] hemostase - enseignemen-cours-dhematologie |. Disponible sur: <https://www.adhet.org/enseignement/enseignemen-cours-dhematologie/hemostase/>
- [40] Keragala CB, Medcalf RL. Plasminogen: an enigmatic zymogen. *Blood*. 27 mai 2021;137(21):2881-9.
- [41] Bezeaud A. Physiologie et exploration de l'Hémostase. 2011;
- [42] Masson E. Thrombopathies. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/858/thrombopathies>
- [43] Référentiels | Société Française d'Hématologie. Disponible sur: <https://sfh.hematologie.net/professionnel/referentiels>
- [44] Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, Bovill EG, Fairweather RB, Rock WA, et al. The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit: College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' position article. *Arch Surg Chic Ill* 1960. févr 1998;133(2):134-9.
- [45] Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, Garcia C, Davidson RM, Ostgaard RA. Description of an in vitro platelet function analyzer--PFA-100. *Semin Thromb Hemost*. 1995;21 Suppl 2:106-12.

- [46] Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neumann C, Trossaert M, et al. Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood*. 15 févr 1998;91(4):1325-31.
- [47] Stepanian A, Biron-Andréani C. Exploration de l'hémostase primaire. *Ann Biol Clin (Paris)*. 16 nov 2001;59(6):725-35.
- [48] Masson E. Tests fonctionnels plaquettaires. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/61212/tests-fonctionnels-plaquettaires>
- [49] Masson E. LA CYTOMÉTRIE EN FLUX DANS UN LABORATOIRE D'HÉMOSTASE. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/134454/la-cytometrie-en-flux-dans-un-laboratoire-d-hemost>
- [50] Masson E. Exploration de la coagulation. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/852/exploration-de-la-coagulation>
- [51] Dorgalaleh A, Favaloro EJ, Bahraini M, Rad F. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). *Int J Lab Hematol*. févr 2021;43(1):21-8.
- [52] Sébahoun G. Hématologie clinique et biologique, 2ème édition Arnette. 2005: 415-420.
- [53] Moniteur internat pharmacie. Physiologie de la fibrinolyse, tome 3 Hématologie ; 81-87.
- [54] DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE D'UN SYNDROME HÉMORRAGIQUE .
Disponible sur:
<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14698/P0802014.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

- [55] US Wildflower - Yellow Sweetclover, Yellow Melilot, Common Melilot, Field Melilot, Cornilla Real, White Sweetclover - *Melilotus officinalis*. USWildflowers.com. Disponible sur: <https://uswildflowers.com/detail.php?SName=Melilotus%20officinalis>
- [56] Lévesque H. l'histoire des anticoagulants. la revue de médecine interne 25(2004), S315-S317.
- [57] Nature Reviews Cardiology Milestone Anticoagulants. Disponible sur: <https://www.nature.com/collections/hbcnxgwkl/timeline>
- [58] Stafford DW. The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost JTH*. août 2005;3(8):1873-8.
- [59] Plaza SM, Lamson DW. Vitamin K2 in bone metabolism and osteoporosis. *Altern Med Rev J Clin Ther*. mars 2005;10(1):24-35.
- [60] Bal dit Sollier C, Drouet L. Vitamine K, antivitamine K et alimentation. *Cah Nutr Diététique*. 1 déc 2009;44(6):273-7.
- [61] Buxeraud J, Faure S. La vitamine K1 en thérapeutique. *Actual Pharm*. 1 déc 2022;61(621, Supplement):23-5.
- [62] Berkner KL, Runge KW. The physiology of vitamin K nutrition and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis. *J Thromb Haemost JTH*. déc 2004;2(12):2118-32.
- [63] Siguret V. Vitamine K: métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K. *Hématologie*. 1 nov 2006;12(6):389-99.

- [64] Résumé des caractéristiques du produit - SINTROM 4 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61510352&typedoc=R>
- [65] Résumé des caractéristiques du produit - COUMADINE 5 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63245753&typedoc=R>
- [66] Résumé des caractéristiques du produit - PREVISCAN 20 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68133651&typedoc=R>
- [67] ANSM, Bon usage des médicaments antivitamines K (AVK), ansm.sante.fr, juillet 2012. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-anti-vitamine-k-avk>
- [68] VITAL DURAND D, LE JEUNNE C, Guide pratiques des médicaments DOROSZ – 28e édition, Paris : Maloine, 2009. Disponible sur: <https://halldulivre.com/livre/9782224029906-dorosz-guide-pratique-des-medicaments-2009-28eme-edition-d-vital-durand-c-le-jeunne/>

- [69] AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE, Schéma commun ANTIVITAMINES K (AVK) 2011, Information destinée au professionnel de santé, juillet 2011. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/traitement-par-antivitamines-k-avk-nouvelles-informations>
- [70] Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyák K, Stöcklin E, Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood*. 1 nov 2004;104(9):2682-9.
- [71] Masson E. La vitamine K époxyde réductase: du sang neuf dans les traitements anticoagulants oraux. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/55145/la-vitamine-k-epoxyde-reductase-du-sang-neuf-dans->
- [72] 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*. juin 2008;133(6 Suppl):160S-198S.
- [73] Le dictionnaire Vidal - 2012 - Collectif Vidal - 88ème édition - Librairie Eyrolles. Disponible sur: <https://www.eyrolles.com/Sciences/Livre/le-dictionnaire-vidal-2012-9782850912023/>
- [74] Masson E. Antivitamines K : utilisation pratique. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/15727/antivitamines-k-utilisation-pratique>
- [75] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. févr 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.

- [76] Résumé des Caractéristiques du Produit. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0192712.htm>
- [77] Masson E. Pharmacogénétique et antivitamine K aujourd'hui : un débat ouvert. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/251180/pharmacogenetique-et-antivitamine-k-aujourd'hui-un->
- [78] Wang Z, Xiang X, Liu S, Tang Z, Sun H, Parvez M, et al. A physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling approach for drug-drug interaction evaluation of warfarin enantiomers with sorafenib. *Drug Metab Pharmacokinet.* 1 août 2021;39:100362.
- [79] Becquemont L. Evidence for a pharmacogenetic adapted dose of oral anticoagulant in routine medical practice. *Eur J Clin Pharmacol.* oct 2008;64(10):953-60.
- [80] Ben Jeddou K, Ben M'Barka F, Boukhris I, Arfaoui H, Baccar H, Khalfalah N, et al. Quels besoins d'information et d'éducation des patients traités par les anti-vitamines K ? *Rev Médecine Interne.* 1 juill 2018;39(7):546-50.
- [81] Recommandations AVK (traitement par). VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/avk-traitement-par-1511.html>
- [82] Serghini I, Aissaoui Y, Quamouss Y, Sedikki R, Taj N, Salim Alaoui J, et al. Les accidents aux AVK: étude rétrospective à propos de 30 cas. *Pan Afr Med J.* 15 févr 2012;11:24.
- [83] Dossier thématique - Les Anti-vitamine K (AVK) - ANSM. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-anti-vitamine-k-avk>

- [84] Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *J Mal Vasc.* sept 2008;33:S70-1.
- [85] Chouaieb S, Rekik M, Mzoughi K, Kraiem S, Zili M. Intérêt du temps passé dans la zone thérapeutique dans la surveillance des AVK chez les porteurs de prothèses cardiaques mécaniques. *Rev Francoph Lab.* 1 juin 2019;2019(513):74-80.
- [86] esculape. Antivitamines K (AVK) : indications, précautions et contre-indications. Esculape. 2022 . Disponible sur: https://www.esculape.com/generale/avk_contre_indication.html
- [87] Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). *Thromb Haemost.* févr 1994;71(2):188-91.
- [88] Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest.* janv 2001;119(1 Suppl):8S-21S.
- [89] Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols - PubMed. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15121490/>
- [90] Rombouts EK, Rosendaal FR, Van Der Meer FJM. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. *J Thromb Haemost JTH.* oct 2007;5(10):2043-8.
- [91] Harris JE. Interaction of Dietary Factors with Oral Anticoagulants: Review and Applications. *J Am Diet Assoc.* 1 mai 1995;95(5):580-4.

- [92] Confusion regarding anticoagulant coumarins in dietary supplements - Booth - 2004 - Clinical Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library.
Disponible sur:
<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.clpt.2004.08.023>
- [93] Masson E. Anticoagulants - utilisation pratique. EM-Consulte. Disponible sur:
<https://www.em-consulte.com/article/3766/anticoagulants-utilisation-pratique>
- [94] Masson E. Antagonistes de la vitamine K. EM-Consulte. Disponible sur:
<https://www.em-consulte.com/article/2914/antagonistes-de-la-vitamine-k>
- [95] J A, J H, L P, H B, A J, E H. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. sept 2004;126(3 Suppl). Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15383473/>
- [96] Masson E. Potentialisation de la fluindione et de la warfarine par la dexaméthasone dans le myélome multiple et l'amylose AL. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/66889/potentialisation-de-la-fluindione-et-de-la-warfari>
- [97] Masson E. Interactions entre corticoïdes et anticoagulants oraux : un problème d'actualité. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/412/interactions-entre-corticoides-et-anticoagulants-o>
- [98] Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. JAMA. 4 mars 1998;279(9):657-62.
- [99] Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2020;
- [100] Développement et Santé | Interactions médicamenteuses avec les anticoagulants. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/interactions-medicamenteuses-avec-les-anticoagulants>

- [101] de Pourvoirville G. Comment améliorer le suivi des AVK et pour quel coût? Arch Cardiovasc Dis Suppl. 1 févr 2016;8(2):169-73.
- [102] Mahe I, Sollier C, Duru G, Lamarque H, Bergmann JF, Drouet L. Utilisation et suivi biologique des antivitamines K en pratique médicale courante: Résultats français de l'étude internationale ISAM chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. Presse Médicale. 1 déc 2006;35:1797-803.
- [103] Laoudy A, Marnia C, Anne PN, Siguret V, Curis E, Nicolis I. Vérification de méthode : exemple de la mesure du TQ/TP/INR au laboratoire d'hématologie de Lariboisière sur deux analyseurs STAGO « STAR » : l'INR est-il un paramètre robuste ? Acta Discipulorum Acad Medicam Artis. 2016;(1):15.
- [104] WHO Expert Committee on Biological Standardization. Trente-quatrième rapport. Organisation mondiale de la Santé; 1984. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/38749>
- [105] Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia - PubMed. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7776995/>
- [106] Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 29 juill 2008;179(3):235-44.
- [107] Pour en savoir plus sur l'International Normalized Ratio (INR). Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/AVK/co/Pour_en_savoir_plus_sur_l_INR-modifie_1.html
- [108] Bidart J. Médicaments antivitamines K - Comment éviter une iatrogénie ?
- [109] AFSSaPS. Mise au point sur le bon usage des antivitamine K. 2009.

- [110] HAS. Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf
- [111] Couturaud F, Fischer AM, Laporte S, Sanchez O. Quelles sont les modalités du traitement anticoagulant initial d'une embolie pulmonaire et d'une thrombose veineuse profonde proximale ? Rev Mal Respir. 1 avr 2021;38:e41-52.
- [112] Sibon I. Prise en charge des AVC sous anticoagulants oraux. Prat Neurol - FMC. 1 avr 2019;10(2):77-83.
- [113] Camp-Wachsmuth M, Humair JP, Boehlen F. Avantages du contrôle de l'anticoagulation orale par INR capillaire. Rev Med Suisse. 23 sept 2009;218(34):1864-7.
- [114] VIDAL E. Dictionnaire (Le) Vidal 2010.- 86e édition. Papier. Disponible sur: <https://side.developpement-durable.gouv.fr/Default/doc/SYRACUSE/396561/dictionnaire-le-vidal-2010-86e-edition>
- [115] pharmacies.fr LM des. AVK ET AUTRES ANTICOAGULANTS ORAUX - Le Moniteur des Pharmacies n° 2929 du 14/04/2012 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Le Moniteur des pharmacie.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2929/avk-et-autres-anticoagulants-oraux.html>
- [116] Table de composition nutritionnelle CIQUAL (2013) :vitamine K1 et K2. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/>

- [117] AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE DES PRODUITS DE SANTE, Fiche de transparence AVK, décembre 2000. Disponible sur: https://apimed-pl.org/contenu/uploads/2019/12/AVK_Fiche_transparence_avk.pdf
- [118] Dictionnaire Vidal - 2018 - Collectif Vidal. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments.html>
- [119] Thériaque. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
- [120] Bonduel MM. Oral anticoagulation therapy in children. *Thromb Res.* 2006;118(1):85-94.
- [121] Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AK, Julian JA, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: A prospective cohort study of 319 patients. *Blood.* 1 nov 1999;94(9):3007-14.
- [122] Bajolle F, Traore M, Grazioli A, Cheurfi R, Salle V. Observance et éducation thérapeutique: l'exemple des antivitamines K (AVK) en cardiopédiatrie. *Arch Pédiatrie.* 1 mai 2015;22(5, Supplement 1):15-6.
- [123] www. Agmed. Sante .gouv. Fr. fiche de transparence AVK. Afssaps. Decembre 2000. (juillet 2006). Disponible sur: https://apimed-pl.org/contenu/uploads/2019/12/AVK_Fiche_transparence_avk.pdf
- [124] Matagrín B, Hodroge A, Montagut-Romans A, Andru J, Fourel I, Besse S, et al. New insights into the catalytic mechanism of vitamin K epoxide reductase (VKORC1) - The catalytic properties of the major mutations of rVKORC1 explain the biological cost associated to mutations. *FEBS Open Bio.* 2013;3:144-50.
- [125] Pelz HJ, Rost S, Hünerberg M, Fregin A, Heiberg AC, Baert K, et al. The Genetic Basis of Resistance to Anticoagulants in Rodents. *Genetics.* août 2005;170(4):1839-47.

- [126] Rost S, Pelz HJ, Menzel S, MacNicoll AD, León V, Song KJ, et al. Novel mutations in the VKORC1 gene of wild rats and mice – a response to 50 years of selection pressure by warfarin? *BMC Genet.* 6 févr 2009;10:4.
- [127] Meerburg BG, van Gent-Pelzer MP, Schoelitsz B, van der Lee TA. Distribution of anticoagulant rodenticide resistance in *Rattus norvegicus* in the Netherlands according to *Vkorc1* mutations. *Pest Manag Sci.* nov 2014;70(11):1761-6.
- [128] Huang EYY, Law STS, Nong W, Yip HY, Uea-Anuwong T, Magouras I, et al. The screening for anticoagulant rodenticide gene VKORC1 polymorphism in the rat *Rattus norvegicus*, *Rattus tanezumi* and *Rattus losea* in Hong Kong. *Sci Rep.* 22 juill 2022;12(1):12545.
- [129] Grandemange A, Kohn MH, Lasseur R, Longin-Sauvageon C, Berny P, Benoit E. Consequences of the Y139F *Vkorc1* mutation on resistance to AVKs: in-vivo investigation in a 7th generation of congenic Y139F strain of rats. *Pharmacogenet Genomics.* oct 2009;19(10):742-50.
- [130] Fasco MJ, Preusch PC, Hildebrandt E, Suttie JW. Formation of hydroxyvitamin K by vitamin K epoxide reductase of warfarin-resistant rats. *J Biol Chem.* 10 avr 1983;258(7):4372-80.
- [131] Ishizuka M, Tanikawa T, Tanaka KD, Heewon M, Okajima F, Sakamoto KQ, et al. Pesticide resistance in wild mammals--mechanisms of anticoagulant resistance in wild rodents. *J Toxicol Sci.* août 2008;33(3):283-91.
- [132] Rached A, Abi Rizk G, Mahamat AB, Khoury GE, El Hage J, Harran E, et al. Investigation of anticoagulant rodenticide resistance induced by *Vkorc1* mutations in rodents in Lebanon. *Sci Rep.* 28 déc 2022;12(1):22502.

- [133] Wadelius M, Chen LY, Eriksson N, Bumpstead S, Ghori J, Wadelius C, et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. *Hum Genet.* mars 2007;121(1):23-34.
- [134] Batisse A, Helft G. Résistance aux anticoagulants oraux - Resistance to anticoagulants. M ISE AU POINT.
- [135] Veenstra DL, You JHS, Rieder MJ, Farin FM, Wilkerson HW, Blough DK, et al. Association of Vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) variants with warfarin dose in a Hong Kong Chinese patient population. *Pharmacogenet Genomics.* oct 2005;15(10):687-91.
- [136] D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacrose R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood.* 15 janv 2005;105(2):645-9.
- [137] Bodin L, Horellou MH, Flaujac C, Lorient MA, Samama MM. A vitamin K epoxide reductase complex subunit-1 (VKORC1) mutation in a patient with vitamin K antagonist resistance. *J Thromb Haemost JTH.* juill 2005;3(7):1533-5.
- [138] Carlquist JF, Horne BD, Muhlestein JB, Lappé 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.* déc 2006;22(3):191-7.
- [139] 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.* févr 2004;124(3):348-54.

- [140] John Libbey Eurotext - Hématologie - Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/vitamine_k_metabolisme_elements_de_physiopathologie_implication_dans_la_variabilite_inter_et_intra_individuelle_de_la_repo_273149/article.phtml
- [141] Hamberg AK, Wadelius M, Lindh JD, Dahl ML, Padriani R, Deloukas P, et al. A pharmacometric model describing the relationship between warfarin dose and INR response with respect to variations in CYP2C9, VKORC1, and age. *Clin Pharmacol Ther.* juin 2010;87(6):727-34.
- [142] Penning-van Beest FJ, van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BH. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost.* août 2001;86(2):569-74.
- [143] Gage BF, Eby C, Milligan PE, Banet GA, Duncan JR, McLeod HL. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin. *Thromb Haemost.* janv 2004;91(1):87-94.
- [144] Orenes A. Les entretiens pharmaceutiques antivitamine K: bilan et perspectives.
- [145] Manotti C, Quintavalla R, Pattacini C, Pini M. Seasonal variation of oral anticoagulant effect. *Thromb Haemost.* juin 1994;71(6):802-3.
- [146] Ksouda K, Affes H, Ghorbel A, Chtourou L, Guidara R, Tahri N, et al. Résistance aux antivitamines K révélant une interaction avec la lécithine de soja. *Ann Cardiol Angéiologie.* 1 avr 2018;67(2):98-100.
- [147] Kudo T. Warfarin antagonism of natto and increase in serum vitamin K by intake of natto. *Artery.* 1990;17(4):189-201.

- [148] Cheng TO. Potential interaction between soy milk and warfarin. *Am Fam Physician*. 1 oct 2004;70(7):1231.
- [149] Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf*. mai 2006;5(3):433-51.
- [150] Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. juin 2008;133(6 Suppl):844S-886S.
- [151] Koshy L, Vb R, M M, Ben MP, Kishor P, Sudhakaran PR, et al. Pharmacogenetic variants influence vitamin K anticoagulant dosing in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Pharmacogenomics*. juin 2022;23(8):475-85.
- [152] Mungmunpantipantip R, Wiwanitkit V. Polymorphism of the CYP2C9 and VKORC1 genes: a comment. *J Vasc Bras*. 2021;20:e20210108.
- [153] Zuo Q, Li L, Zhong M, Chen G, Xio J. Correlation between CYP2C9 gene polymorphism and warfarin dose in Chinese Han population with coronary heart disease. *Cell Mol Biol Noisy--Gd Fr*. 15 déc 2021;67(5):157-63.
- [154] Xie HG, Prasad HC, Kim RB, Stein CM. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. *Adv Drug Deliv Rev*. 18 nov 2002;54(10):1257-70.
- [155] Bodin L, Loriot MA. La pharmacogénétique : application aux anticoagulants oraux. *Sang Thromb Vaiss*. 1 août 2003;15(7):357-63.
- [156] Moreau C, V S, MA L. . Antivitamines K : pharmacologie et pharmacogénétique. *EMC - Biol Clin*. 1 janv 2011;90.

- [157] 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*. 5 févr 2004;427(6974):537-41.
- [158] Janssen R, Walk J. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) gene polymorphism as determinant of differences in Covid-19-related disease severity. *Med Hypotheses*. 1 nov 2020;144:110218.
- [159] 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*. 2 juin 2005;352(22):2285-93.
- [160] Harrington DJ, Underwood S, Morse C, Shearer MJ, Tuddenham EGD, Mumford AD. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. *Thromb Haemost*. janv 2005;93(1):23-6.
- [161] D'Ambrosio RL, D'Andrea G, Cafolla A, Faillace F, Margaglione M. A new vitamin K epoxide reductase complex subunit-1 (VKORC1) mutation in a patient with decreased stability of CYP2C9 enzyme. *J Thromb Haemost JTH*. janv 2007;5(1):191-3.
- [162] PubChem. VKORC1 - vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (human). Disponible sur:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/VKORC1/human>
- [163] Watzka M, Geisen C, Bevans CG, Sittinger K, Spohn G, Rost S, et al. Thirteen novel VKORC1 mutations associated with oral anticoagulant resistance: insights into improved patient diagnosis and treatment. *J Thromb Haemost JTH*. janv 2011;9(1):109-18.

- [164] Peoc'h K, Pruvot S, Gourmel C, dit Sollier CB, Drouet L. A new VKORC1 mutation leading to an isolated resistance to fluindione. *Br J Haematol.* juin 2009;145(6):841-3.
- [165] Aldiban W, Altawil Y, Hussein S, Aljamali M, Youssef LA. Hyper-responsiveness to warfarin in a young patient with the VKORC1 - 1639GA/CYP2C9*1*46 genotype: a case report. *Thromb J.* 27 oct 2022;20(1):65.
- [166] AL-Eitan LN, Almasri AY, Khasawneh RH. Effects of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin sensitivity and responsiveness during the stabilization phase of therapy. *Saudi Pharm J.* 1 mai 2019;27(4):484-90.
- [167] Pharmacogénétique et variabilité de réponse aux antivitamines-K (AVK). Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/09/49-Focus-AVK.pdf>
- [168] 168. Furuya H, Fernandez-Salguero P, Gregory W, Taber H, Steward A, Gonzalez FJ, et al. Genetic polymorphism of CYP2C9 and its effect on warfarin maintenance dose requirement in patients undergoing anticoagulation therapy. *Pharmacogenetics.* déc 1995;5(6):389-92.
- [169] 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.* 1 oct 2005;106(7):2329-33.
- [170] Takahashi H, Wilkinson GR, Padrini R, Echizen H. CYP2C9 and oral anticoagulation therapy with acenocoumarol and warfarin: similarities yet differences. *Clin Pharmacol Ther.* mai 2004;75(5):376-80.

- [171] Thijssen HH, Flinois JP, Beaune PH. Cytochrome P450C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* nov 2000;28(11):1284-90.
- [172] Hermida J, Zarza J, Alberca I, Montes R, López ML, Molina E, et al. Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. *Blood.* 1 juin 2002;99(11):4237-9.
- [173] Spreafico M, Lodigiani C, van Leeuwen Y, Pizzotti D, Rota LL, Rosendaal F, et al. Effects of CYP2C9 and VKORC1 on INR variations and dose requirements during initial phase of anticoagulant therapy. *Pharmacogenomics.* sept 2008;9(9):1237-50.
- [174] Tàssies D, Freire C, Pijoan J, Maragall S, Monteagudo J, Ordinas A, et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol: cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms influence dose requirements and stability of anticoagulation. *Haematologica.* nov 2002;87(11):1185-91.
- [175] Yuan HY, Chen JJ, Lee MTM, Wung JC, Chen YF, Charng MJ, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Hum Mol Genet.* 1 juill 2005;14(13):1745-51.
- [176] Geisen C, Watzka M, Sittinger K, Steffens M, Daugela L, Seifried E, et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. *Thromb Haemost.* oct 2005;94(4):773-9.
- [177] 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.* 6 mars 2008;358(10):999-1008.

- [178] Huang SW, Chen HS, Wang XQ, Huang L, Xu DL, Hu XJ, et al. Validation of VKORC1 and CYP2C9 genotypes on interindividual warfarin maintenance dose: a prospective study in Chinese patients. *Pharmacogenet Genomics*. mars 2009;19(3):226-34.
- [179] Teichert M, van Schaik RHN, Hofman A, Uitterlinden AG, de Smet P a. GM, Stricker BHCH, et al. Genotypes associated with reduced activity of VKORC1 and CYP2C9 and their modification of acenocoumarol anticoagulation during the initial treatment period. *Clin Pharmacol Ther*. avr 2009;85(4):379-86.
- [180] Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, Eriksson N, Ghori MJR, Bumpstead S, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood*. 22 janv 2009;113(4):784-92.
- [181] Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 3 avr 2002;287(13):1690-8.
- [182] Schalekamp T, Brassé BP, Roijers JFM, Chahid Y, van Geest-Daalderop JHH, de Vries-Goldschmeding H, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocoumarol anticoagulation status: interaction between both genotypes affects overanticoagulation. *Clin Pharmacol Ther*. juill 2006;80(1):13-22.
- [183] Sridharan K, Al Banna R, Malalla Z, Husain A, Sater M, Jassim G, et al. Influence of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms on the pharmacodynamic parameters of warfarin: a cross-sectional study. *Pharmacol Rep PR*. oct 2021;73(5):1405-17.
- [184] Naushad SM, Kutala VK, Hussain T, Alrokayan SA. Pharmacogenetic determinants of warfarin in the Indian population. *Pharmacol Rep PR*. oct 2021;73(5):1396-404.

- [185] Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, Gage BF, Falkowski M, Gardina P, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood*. 15 avr 2008;111(8):4106-12.
- [186] Pérez-Andreu V, Roldán V, Antón AI, García-Barberá N, Corral J, Vicente V, et al. Pharmacogenetic relevance of CYP4F2 V433M polymorphism on acenocoumarol therapy. *Blood*. 14 mai 2009;113(20):4977-9.
- [187] Shikata E, Ieiri I, Ishiguro S, Aono H, Inoue K, Koide T, et al. Association of pharmacokinetic (CYP2C9) and pharmacodynamic (factors II, VII, IX, and X; proteins S and C; and gamma-glutamyl carboxylase) gene variants with warfarin sensitivity. *Blood*. 1 avr 2004;103(7):2630-5.
- [188] Vecsler M, Loebstein R, Almog S, Kurnik D, Goldman B, Halkin H, et al. Combined genetic profiles of components and regulators of the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system affect individual sensitivity to warfarin. *Thromb Haemost*. févr 2006;95(2):205-11.
- [189] Visser LE, Trienekens PH, De Smet PAGM, Vulto AG, Hofman A, van Duijn CM, et al. Patients with an ApoE epsilon4 allele require lower doses of coumarin anticoagulants. *Pharmacogenet Genomics*. févr 2005;15(2):69-74.
- [190] Sahoo SK, Kim DH. Characterization of calumenin in mouse heart. *BMB Rep*. mars 2010;43(3):158-63.
- [191] Wallin R, Hutson SM, Cain D, Sweatt A, Sane DC. A molecular mechanism for genetic warfarin resistance in the rat. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. nov 2001;15(13):2542-4.
- [192] Wallin R, Hutson SM. Warfarin and the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system. *Trends Mol Med*. juill 2004;10(7):299-302.
- [193] Hodroge A. Les mutations spontanées du gène *Vkorc1* chez l'homme et le rat: réalité de la résistance.

- [194] Collection of human genomic DNA from buccal cells for genetics studies: comparison between cytobrush, mouthwash, and treated card - PubMed [Internet]. [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16192688/>
- [195] International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med.* 19 févr 2009;360(8):753-64.
- [196] Moreau C, Bajolle F, Siguret V, Lasne D, Golmard JL, Elie C, et al. Vitamin K antagonists in children with heart disease: height and VKORC1 genotype are the main determinants of the warfarin dose requirement. *Blood.* 19 janv 2012;119(3):861-7.
- [197] Pautas E, Moreau C, Gouin-Thibault I, Golmard JL, Mahé I, Legendre C, et al. Genetic factors (VKORC1, CYP2C9, EPHX1, and CYP4F2) are predictor variables for warfarin response in very elderly, frail inpatients. *Clin Pharmacol Ther.* janv 2010;87(1):57-64.
- [198] Cooper GM, Johnson JA, Langaee TY, Feng H, Stanaway IB, Schwarz UI, et al. A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood.* 15 août 2008;112(4):1022-7.
- [199] Moreau C, Pautas E, Gouin-Thibault I, Golmard JL, Mahé I, Mulot C, et al. Predicting the warfarin maintenance dose in elderly inpatients at treatment initiation: accuracy of dosing algorithms incorporating or not VKORC1/CYP2C9 genotypes. *J Thromb Haemost JTH.* avr 2011;9(4):711-8.

- [200] Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation*. 27 nov 2007;116(22):2563-70.
- [201] Burmester JK, Berg RL, Yale SH, Rottscheid CM, Glurich IE, Schmelzer JR, et al. A randomized controlled trial of genotype-based Coumadin initiation. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. juin 2011;13(6):509-18.
- [202] Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O’Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, et al. Warfarin Genotyping Reduces Hospitalization Rates: Results From the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness Study). *J Am Coll Cardiol*. 22 juin 2010;55(25):2804-12.
- [203] WarfarinDosing. Disponible sur:
<http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>
- [204] PharmGKB. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org/>
- [205] Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther*. sept 2008;84(3):326-31.
- [206] Moreau C, Lorient MA, Siguret V. Les antagonistes de la vitamine K : de leur découverte à la pharmacogénétique. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 sept 2012;70(5):539-51.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقي دوماً وفيما لتعاليمهم.

أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية. لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم : 039

سنة : 2023

آليات مقاومة مضادات فيتامين ك

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيد ياسر البصري

صيدلاني داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل دبلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الارقاء؛ مضادات الفيتامين ك؛ مقاومة فيتامين ك؛
مقاومة فيتامين ك ايبوكسيدريدكتاز؛ سيتوكروم

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة
مدير الأطروحة
عضو
عضو

السيد عز العرب مسرار
أستاذ في علم الدم البيولوجي
السيدة سعاد بنكيران
أستاذة في علم الدم البيولوجي
السيد أنس جعايدي
أستاذ في علم الدم البيولوجي
السيد حفيظ الزاهد
أستاذ في علم الدم البيولوجي