



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 56

Meta-analyse des algorithmes
pharmacogénétiques de prédiction des doses
de la warfarine et de l'acénocoumarol et analyse
des gènes impliqués dans la variabilité
de la réponse aux antivitamines K

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Intissar EL MHARI

Née le 05 Juin 1991 à Casablanca

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Antivitamines K : Warfarine et Acénocoumarol; CYP2C9; VKORC1;
Pharmacogénétique; Algorithme.

Membres du Jury :

Madame Nezha MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie et Immuno-Hématologie

Monsieur Hafid ZAHID

Professeur d'Hématologie et Immuno-Hématologie

Monsieur Azzedine IBRAHIMI

Professeur de Biologie Moléculaire

Monsieur Rachid HADEF

Professeur d'Hématologie et Immuno-Hématologie

Monsieur Abdelhak ELKHAZRAJI

Docteur en Biologie Moléculaire

Président

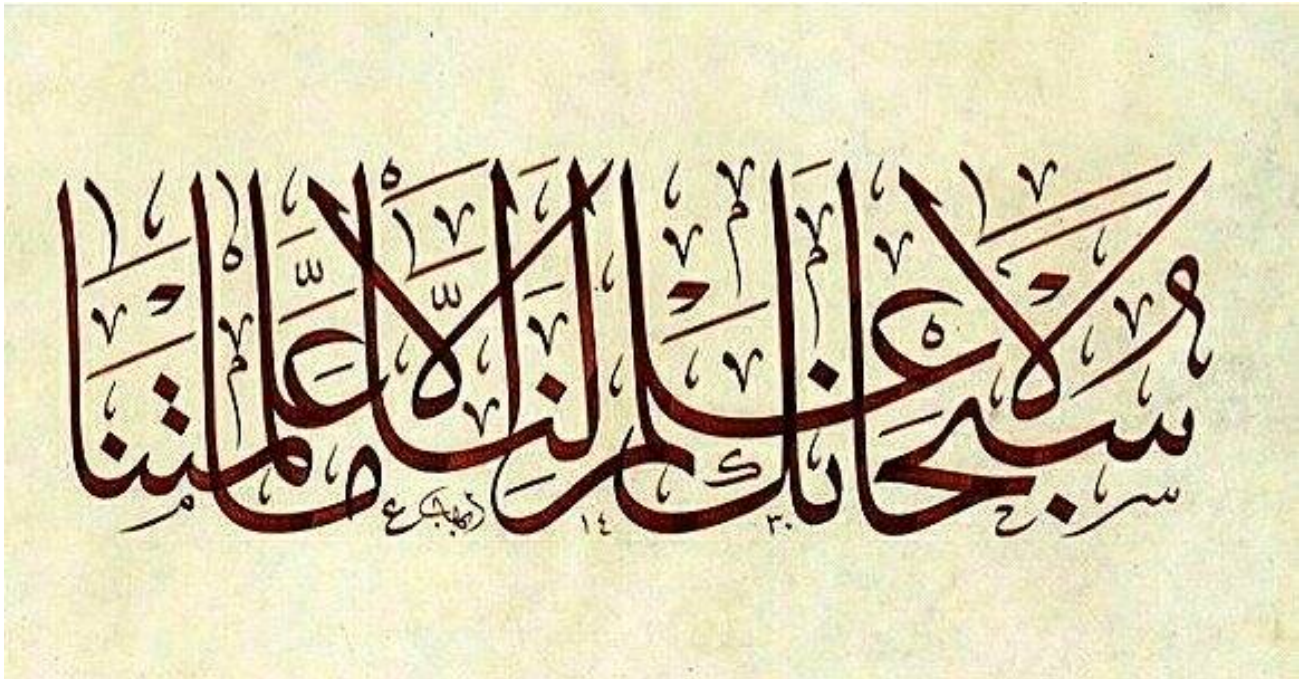
Rapporteur

Juge

Juge

Co-Rapporteur

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



صدق الله العلي العظيم



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

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

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

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

Médecine interne – [Doyen de la FMPR](#)

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Mat. Orangers Rabat](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)

Décembre 1992

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

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
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. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

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 Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [*Dir. HMI Mohammed V Rabat*](#)

Novembre 1997

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

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [*Dir. 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 FMP 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
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D. Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
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

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOULE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

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. JABOUIRIK Fatima
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
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
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*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
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

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie

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

Anesthésie Réanimation
 Médecine interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 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 Nouredine
 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

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
 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. ABOUZAHER Ali*
 Pr. AGADR Aomar*

Médecine interne
 Pédiatrie

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

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Dir. Hôp. Spécialités Rabat
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 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
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-Orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthisiologie
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
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia

Pharmacologie [Doyen FP de l'UM6SS](#)

Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie [Directrice du Méd. Phar.](#)
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)
Génétique
Neurologie

Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Ophthalmologie
 Ne Urologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. FILALI Karim*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine interne
 Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham*
 Pr. BENZAOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

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

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

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 Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

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 Hyg.
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

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Génycologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie

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. JNIE NE 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*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
 Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
 Pr. ATOUF OUAFA
 Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*

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
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique
 Oncologie Médicale
 Immunologie
 Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des Catastrophes
 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie

Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHIBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

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 Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
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
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR



Dédicaces



***Mes parent bien-aimés ;
mon père Ahmed et ma mère Saida, merci***

d'avoir été mes champions au cours des 30 dernières années.

Merci pour ce que vous avez fait pour moi, vous étiez toujours à mes coté à toutes les étapes de ma vie, bonnes et mauvaises. Vous avez mis de côté vos rêves pour nous élever. Rien ne vient avant vos enfant. Votre amour inconditionnel et votre soutien éternel m'ont permis de traverser mes propres luttes, vous étiez ma force et mon inspiration. Dans cet évènement heureux je tiens à vous exprimer combien je vous aime et à quelles point je vous suis reconnaissante et je suis si fière d'être votre fille. J'espère que DIEU Tout-Puissant vous protégera, et vous accordera la santé et la quiétude de l'esprit.

J'exprime ma profonde gratitude et mon amour sans faille à mon mari, Adil qui m'a soutenue tout au long de ce processus et m'a constamment encouragée lorsque les tâches semblaient ardues et insurmontables, je te dédis ce travail, qui n'aurait pas pu être achevé sans ton éternel soutien, Merci pour tout ce que tu fais pour moi, merci d'avoir été patient avec moi.

Ce travail est dédié à mon cher fils Taha. Tu m'as rendu plus forte, meilleure et plus épanouie que je n'aurais jamais pu l'imaginer, tu as rempli mes journée de joie je resterai toujours à tes cotés et je serai ton ange gardien. Que DIEU te protège de tout mal, Je t'aime infiniment.



***À ma grand-mère Zahra Que DIEU la bénisse.
À la mémoire de mes grand-père maternelle et paternelle ainsi que ma grand-mère
paternelle Aïcha. Q'ALLAH illumine leur tombe.***

Charaf, un frère, un père, un ami, un encadrant, tu connais chaque paragraphe de cette thèse par cœur car peu importe à quel tu étais fatigué ou malade tu étais toujours prêt à m'aider, me conseiller et m'encourager. Merci pour ton soutien inconditionnel que ça soit dans ma vie privée ou mon parcours universitaire, tes efforts ont tant contribué à la réalisation de cette thèse. Merci de m'avoir poussée à donner mon mieux et de répéter tes petites phrases "courage sœurlette il ne reste plus rien d'ici quelques mois je serai très fière de toi".

***A la plus douce et aimable des belles sœurs Amina
et mes neveux Jude et Rhali,***

votre présence apporte joie et bonheur à notre famille les moments qu'on passe près de vous mes petits anges sont un pur bonheur. Je vous aime.

A mon petit frère Oualid, tu m'as toujours soutenue et aimée pour ce que je suis, une simple conversation avec toi rendra certainement mon cœur léger à nouveau. En ce jour spécial, je te dédie ce travail et je te souhaite plein de réussite dans ta vie.



Mes sincères respects vont à mon beau-père, ma belle-mère
pour leur amour et leur soutien moral ainsi que mes belles sœurs Najoua,
Ibtissam et Imane, sans oublier Hajar, Hana, Imrane, Fadoua, Sara et bien
évidement à toutes la famille de mon mari.

A mes chères tantes : Khadija, Zineb, Hafida, Rahma, Fatna, et leurs conjoints.

A mes oncles : Mohamed, Ismail, Abderrahim, Samir, Aiyad, Ali et leurs épouses.

Bien sûr, mes remerciements les plus profonds à tous mes amis et collègues ; et à
vous tous que je n'ai pas mentionnés en particulier.





Remerciements



Cette thèse, n'est que le résultat des efforts de plusieurs personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail. Je profite de l'occasion pour remercier ceux qui ont eu un impact sur mon parcours doctoral.

Tout d'abord, Je remercie Dieu Tout-Puissant de m'avoir donné la force, la patience et me guidé sur le bon chemin.

*Je tiens à remercier les honorables membres de jury qui ont été plus que généreux de leur temps précieux et de leur expertise. Un merci spécial au **Pr Nezha MESSAOUDI**, la présidente de mon comité pour ses innombrables heures de réflexion, de lecture, d'encouragement et surtout de patience tout au long du processus, cette thèse n'aurait pas été possible sans vous.*

*Merci **Pr HADEF Rachid**, **Pr IBRAHIMI Azedine**,
d'avoir accepté de juger mon travail de thèse*

*Je tiens à remercier le professeur **Pr ZAHID Hafid**, mon rapporteur de thèse, pour m'avoir permis de réaliser ce travail et de le présenter aujourd'hui, pour m'avoir conseillé scientifiquement, aider amicalement, soutenu souvent et supporter indéfiniment.*

*Mes sincères remerciement vont également à **Dr ELKHAZRAJI Abdelhak**.
Pour vos conseils qui m'ont guidé tout au long de la recherche et de la rédaction
de ma thèse, vos efforts inlassables vos suggestions éclairantes, votre aide et vos
encouragements m'ont fait sentir que je n'étais pas isolé dans ma recherche.*

*Un grand merci à tous le personnel du laboratoire d'hématologie et
d'immunohématologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V
de Rabat, pour leur gentillesse à mon égard et leur soutien constant.*



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

- **AA** : Acide aminé
- **Ala** : Alanine
- **Arg** : Arginine
- **Asp** : Aspartate
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **ARNm** : Acide ribonucléique messenger
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **AOD** : Anticoagulants oraux directs
- **APOE** : Apolipoprotéine E
- **ARN** : Acide ribonucléique
- **ATP** : Adénosine triphosphate
- **AVK** : Antivitamines K
- **AVC** : Accident vasculaire cérébral
- **CALU** : Caluménine
- **CAR** : Constitutive androstane receptor (récepteur constitutif des androstanes)
- **CYP1A1** : Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1
- **CYP1A2** : Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 2
- **CYP2C19** : Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 19
- **CYP2C9** : Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 9
- **CYP3A4** : Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4
- **CYP4F2** : Cytochrome P450 Family 4 Subfamily F Member 2
- **Da** : Dalton
- **EMA** : Agence européenne des médicaments
- **EP** : Embolie pulmonaire
- **EPHX** : Epoxide Hydrolase
- **GGCX** : Gamma-glutamyl carboxy

- **ICC** : Insuffisance cardiaque congestive
- **Leu** : Leucine
- **FA** : Fibrillation auriculaire
- **FT** : Facteur tissulaire
- **FDA** : Food And Drug Administration
- **INR** : International normalized ratio
- **IMC** : Indice de masse corporelle
- **Kb** : Kilobase
- **KH₂** : Hydroquinone
- **KO** : Vitamin K epoxide
- **ML** : Métabolisme lent
- **MUR** : Métabolisme ultra rapide
- **MR** : Métabolisme rapide
- **NAD(P) H** : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
- **NADPH** : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
- **NQO1** : NADPH déshydrogénase de la quinone1
- **ORM** : Orosomucoïde
- **Pb** : Paire de bases
- **PVKD** : Protéines vitamino- K dépendants
- **PXR** : Pregnane X receptor
- **PC** : Protéine C
- **PS** : Protéine S
- **Ser** : Sérotonine
- **SNP** : Single nucleotide polymorphism (polymorphisme d'un seul
nucléotide)
- **SPSS** : Statistical Package for the Social Sciences
- **TVPA** : Thrombose veineuse profonde aiguë
- **TCB** : Thromboplastin compose britannique
- **Tyr** : Tyrosine
- **TP** : Taux de prothrombine

- **TQ** : Temps de Quick
- **TM** : Trans membranaire
- **Val** : Valine
- **VKH2** : Vitamine K dihydroquinone
- **VKOR** : Vitamine K oxydo-réductase
- **VKORC1** : Vitamine K époxyde réductase complex subunit 1



Liste des illustrations



LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les molécules AVK disponibles	6
Tableau 2 : Les indications curatifs et thérapeutiques des AVKs	7
Tableau 3 : Les enzymes impliqués dans le métabolisme de la warfarine.....	9
Tableau 4 :Médicaments à associer aux AVK avec précaution	14
Tableau 5 : Tableau récapitulatif des SNPs et leurs effets sur la pharmacocinétique des AVKs	24
Tableau 6 : Les variées alléliques du VKORC1	28
Tableau 7 : Variabilité de dose de warfarine selon les génotypes de VKORC1 -1639 GA.....	29
Tableau 8 : Mutations faux-sens du gène Vkorc1 détectées chez des patients résistants aux AVKs.....	33
Tableau 9 : Les combinaisons alléliques du gène APOE.....	44
Tableau 10 : Caractéristiques générales propres à chaque étude incluse dans cette méta-analyse.....	61
Tableau 11 : Le coefficient de détermination de chaque algorithme et les variables génétiques et non génétiques considérées.....	69

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Photo de Frank SCHOFIELD	6
Figure 2: Photo de KARL PAUL INK.....	6
Figure 3: Métabolisme de l'acénocoumarol	10
Figure 4: Métabolisme du Phénprocoumone	11
Figure 5: Mécanisme d'action des AVK	12
Figure 6: Représentation schématique de la corrélation.....	16
Figure 7: Corrélation de la réponse au médicament avec la génétique de l'individu	18
Figure 8: Organisation des SNPs sur les exons du gène CYP2C9	19
Figure 9: Schéma qui génère la comparaison des allèles mutés cyp2c9*2 et cyp2c9*3 par rapport à l'allèle de référence	21
Figure 10: Niveau d'expression de l'ARNm du VKORC1 en fonction des groupes haplotypiques	30
Figure 11: Le modèle topologique de VKOC1 à 3 domaines selon Tie et al(A) et à 4 domaines selon Li et de Watzka(B)	35
Figure 12: Dose d'entretien hebdomadaire moyenne de warfarine en fonction des différents génotypes CYP4F2	36
Figure 13 : Rôle du CYP4F2 dans l'homéostasie du cycle de la vitamine k1	37
Figure 14 : Corrélation entre phénotype et le génotype	38
Figure 15 : Réaction de gamma carboxylation	40
Figure 16: Organigramme des étapes suivies pour la réalisation de la méta-analyse	57
Figure 17: Organigramme détaillant le flux de sélection des études	58



Liste des illustrations



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I	4
I. GENERALITES	5
A. Historique	5
B. Classification	6
C. Indications des AVK	7
D. Pharmacologie des AVK	8
1. Métabolisme	8
a. Warfarine	8
b. Acénocoumarol	9
c. Fluindione	10
d. Phénprocoumone	10
2. Mécanisme d'action	11
3. Les interactions médicamenteuses	12
a. Association Contre indiquées	12
b. Associations déconseillées	13
b. Association à utiliser avec précautions	13
4. La surveillance biologique des patients sous AVK	14
II. PHARMACOGENETIQUE DES AVK	17
A. Définition de la pharmacogénétique	17
B. Historique	18
C. Facteurs génétiques	19
1. Les gènes à effet majeurs	19
a. CYP2C9	19
a.1 Structure du gène	19
a.2 Les variants alléliques	20

a.3 Effet des SNPs sur l'activité enzymatique du cyp2c9.....	21
i. Activité enzymatique CYP2C9*2.....	22
ii. Activité enzymatique du CYP2C9*3.....	22
b. VKORC1	27
b.1 Structure.....	27
b.2 Organisation haplotypique des polymorphismes de VKORC1	27
i. Analyse haplotypique et déséquilibre de liaison	27
ii. Les SNPs liés à l'hypersensibilité : haplotype groupe A.....	29
iii. Résistance aux AVK.....	31
b) <i>Résistance liée aux Mutations rares</i>	31
c) Modélisation de VKORC1	34
2. Les gènes à effets mineurs	35
a. CYP4F2	35
a.1 Structure.....	35
a.2 Polymorphismes mononucléotidique.....	35
a.3 Rôle du CYP4F2 dans l'homéostasie du cycle de la vitamine K1.....	36
b. CYP2C19.....	37
b.1 Structure.....	37
b.1 Polymorphismes mononucléotidique	37
c. GGCX.....	38
a.1 Structure du gène	38
a.2 Les variants génétiques	39
i. SNPs	39
ii. Microsatellite.....	39
a.3 Rôle.....	39
d. EPHX1.....	40
d.1 Structure.....	40
d.2 Les polymorphismes mononucléotidique	41

d.3 Rôle.....	41
e. CALU	41
e.1 Structure.....	41
e.2 Les polymorphismes mononucléotidique	42
e.3 Rôle.....	42
f. ABCB1	42
f.1 Structure	42
f.2 Les polymorphismes mononucléotidique.....	43
f.3 Rôle	43
g. APOE.....	44
g.1 Structure.....	44
g.2 Les polymorphismes mononucléotidique	44
g.3 Rôle.....	45
h. Facteur IX.....	45
h.1 Structure.....	45
h.2 Polymorphismes mononucléotidique	45
i. Facteur II (prothrombine)	46
i.1 Structure.....	46
i.2 Polymorphismes mononucléotidique	46
J. Facteur VII (proconvertine)	46
j.1 Structure.....	46
j.2 Polymorphismes mononucléotidique	46
k. Protéine C (PROC).....	47
k.1 Structure.....	47
k.2 Polymorphismes mononucléotidique	47
l. Protéine S (PROS)	48
l.1 Structure.....	48
l.2 Polymorphismes mononucléotidique	48

m. ORM1 /ORM2	48
m.1 Structure.....	48
m.2 Polymorphismes mononucléotidique	48
m.3 Rôle.....	49
n. CYP3A4.....	49
n.1 Structure.....	49
n.2 Polymorphismes mononucléotidique	49
0. CYP1A2.....	50
o.1 Structure.....	50
0.2 Polymorphisme mononucléotidique	50
D. Les algorithmes de prédictions	51
1. Développement des modèles de prédiction.....	51
2. Les paramètres d'évaluation des modèles prédictives.....	52
3. Validation des modèles.....	52
a. Validation interne	52
b. Validation externe	52
CHAPITRE II.....	54
I. MATERIEL ET METHODE	55
A. Type d'étude	55
B. Sélection des études	55
1. Critères d'inclusion	55
2. Critères d'exclusion.....	56
C. Processus de sélection	56
D. Extraction des données.....	59
II. RESULTATS	60
A. Propriétés des études.....	60
III. DISCUSSION	75

CONCLUSION.....	87
PERSPECTIVE.....	89
RESUMES.....	91
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	95



Introduction



Au cours des soixante-dix dernières années, les antagonistes de la vitamine K (AVK) se sont développés comme traitements anti-coagulants oraux afin de fluidifier le sang, empêcher la formation des caillots en cas de thrombose ou dissoudre les caillots préexistants (1). Les AVK se démarquent des anticoagulants injectables utilisées en première ligne, par leur effet lent, adapté aux traitements au long terme. Ils sont indiqués dans la prophylaxie primaire et secondaire des thromboses artérielles et veineuses (2) (3). Leur utilité étant démontrée dans de nombreuses situations, ils sont pris par des millions de patients dans le monde entier (4). L'Acénocoumarol est le seul AVK disponible au Maroc.

Cependant, cette classe de médicament présente un inconvénient majeur : elle augmente significativement le risque de saignement au cours du traitement. En France, les complications hémorragiques associées aux AVK sont responsables chaque année à elles seules environ 17 000 hospitalisations par an et plus de 5 000 décès par an (5) (6). C'est pour cela l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a retenu ce problème de santé publique comme sujet prioritaire de son comité de l'iatrogénie médicamenteuse des AVK (5).

En pratique clinique, ces molécules s'avèrent très difficile à manipuler à cause de leur marge thérapeutique très étroite et l'immense variabilité inter et intra individuelle de la réponse au traitement. Si on considère le cas de la warfarine, la dose totale hebdomadaire à l'équilibre varie considérablement d'un individu à un autre : un patient peut nécessiter des doses de l'ordre de 5 mg/semaine, là où un autre patient peut requérir jusqu'à 80 mg/semaine (7) (6). De ce fait, la surveillance biologique de l'effet du traitement est obligatoire et contraignante pour les patients traités. L'adaptation posologique individuelle en fonction des résultats biologiques est indispensable.

Les variations inter- individuelles des AVK en termes d'efficacité, d'innocuité et de toxicité constituent un défi majeur dans la pratique clinique actuelle. Les interfaces entre la génétique, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique font l'objet de recherches importantes. Les avancées récentes de la pharmacogénomiques et la pharmacogénétique permettent de développer des approches plus personnalisées qui « consistent à adapter le traitement médical en fonction des caractéristiques génétiques cliniques et démographiques

individuelles du patient » (8). La FDA et l'EMA recommandent depuis quelques années l'utilisation du profil génétique des individus pour guider les décisions concernant la prévention des accidents iatrogènes et thrombotiques (9). Cette approche permet ainsi d'améliorer la précision du dosage initial optimal des AVK et la détermination de la rentabilité et l'amélioration progressive de la qualité des soins prodigués grâce à des tests génétiques préalables.

Dans le cadre d'un projet de validation de l'algorithme prédictif de la dose d'acénocoumarol chez la population marocaine, proposé par le laboratoire d'hématologie et d'immunohématologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat et le laboratoire de biotechnologie médicale de la faculté de médecine et de pharmacie à RABAT, le présent travail élaboré sous forme de revue systématique et méta-analyse consiste dans un premier temps de définir les facteurs pharmacogénétiques impliqués dans la réponse aux AVK (gène, régulations génétiques, protéines, facteurs épigénétiques), et dans un deuxième temps de situer la place actuelle des algorithmes prédictifs des doses de maintenance dans la pratique médicale à l'échelle nationale et internationale.



Chapitre I



I. GENERALITES

A. Historique

L'histoire de la découverte des antagonistes de la vitamine K (AVK) a commencé dans les années 1920 ; au Canada et au nord des États-Unis. Suite à la mort des bovins ayant consommé du foin dérivé du mélilot (10). Le pathologiste vétérinaire de l'Ontario au Canada, Frank W. Schofield, entreprit d'étudier le phénomène et était convaincu que les vaches affligées avaient consommé du foin stocké contenant une sorte de trèfle, de l'espèce *melilotus*. Cependant, les vaches avaient mangé la même herbe fraîche dans la prairie tout au long de l'année sans venir à aucun préjudice. Après de nombreuses observations et expériences, Schofield a prouvé que le poison était une substance trouvée dans ce trèfle après qu'il eut pourri. Le trèfle frais contenait la substance coumarine, qui lui donnait son odeur caractéristique et était inoffensif.

Cependant, lorsque le trèfle a été gâté, la coumarine a été modifiée, et Schofield a prouvé que cette molécule était l'ingrédient coupable.

L'étape suivante a été franchie par Karl Paul Link et ses étudiants (Willard L. Roberts et Harold A. Campbell) à Wisconsin. Le groupe de Link a alors entrepris la tâche d'isoler la composante hémorragique du mélilot gâté qui était responsable du temps de l'allongement du temps Quick. Cela s'est avéré un processus long et ardu ; en 1939 ils parviennent à l'isolement et à l'identification de l'agent hémorragique que nous connaissons aujourd'hui sous le nom de composé dicoumarol (11) (12). Ce dernier est un dérivé de la 4-hydroxycoumarine et est issu de l'action microbienne sur le composé coumarine riche en mélilot. Le dicoumarol a été administré à l'homme pour la première fois en 1941 (12).

La molécule de la warfarine, est le premier AVK de synthèse, qui a vit le jour en 1948 lors de la mise au point d'un raticide provoquant des hémorragies intestinales aiguës fatales chez les rats. Cette molécule a été administrée avec succès chez l'homme à partir de 1955 en tant que traitement anticoagulant néanmoins, son mécanisme d'action n'a été élucidé qu'en 1974 (13).

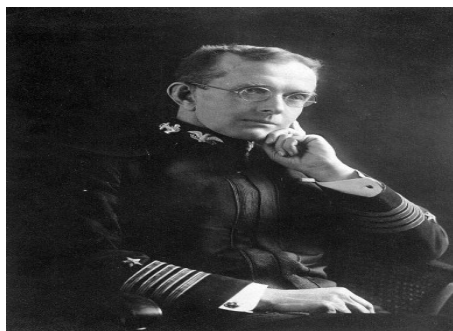


Figure 1: Photo de Frank SCHOFIELD



Figure 2: Photo de KARL PAUL INK

B. Classification

Sur le plan chimique, les anticoagulants oraux antivitamines K sont répartis en 2 groupes : dérivés coumarinique (dérivés de la 4-hydroxycoumarine) et dérivés de l'indanedione (dérivés de l'indane-1, 3-dione). Le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** liste les molécules d'AVK connue jusqu'à l'heure actuelle. Or, l'acénocoumarol est le seul AVK ayant son AMM au Maroc sous le nom de spécialité SINTOM@.

Tableau 1 : Les molécules AVK disponibles (13) (14)

La famille pharmacologique	DCI	Nom de spécialités	Demi-vie (Heure)	Durée d'action (Heure)
Les dérivés coumariniques	Warfarine	Coumadine® 2mg	35-45	96-120
		Coumadine® 5mg		
	Acénocoumarol	Sintrom® 4mg Mini Sintrom® 1mg	8-9	24-48
	Phenprocoumone	Marcoumar® 3 mg	130	160-240
	Tioclomarol	Apegmone® 4 mg)	24	48-72
Les dérivés de l'indanediones	Fluindione	Préviscan® 20mg	30	48
	Phénindione	Pindione®	5-10	24-48

En plus de la classification chimique précédemment citée ; les AVK sont aussi classés selon leurs demi-vies dans le cadre d'une classification pharmacologique. On note les AVK à demi-vie courte de 8h à 10h, tels que l'acénocoumarol et la phénindione. Alors que Tiocloamarol, Fluindione et Warfarine font partie des AVK à demi vie-longue de 24 h à 45 h (Tableau 1 : *Les molécules AVK disponibles* (13) (14)).

C. Indications des AVK

Les AVK sont indiqués dans le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse et préventif de la récurrence des événements thromboemboliques veineux, notamment la thrombose veineuse profonde et sa complication majeure en cas de migration du thrombus : l'embolie pulmonaire et dans la prévention des événements thromboemboliques artériels en cas de cardiopathies emboligènes (prothèses valvulaires cardiaques mécaniques par exemple) ou en cas de fibrillation auriculaire (2) (3).

Tableau 2 : Les indications curatives et thérapeutiques des AVKs (2) (3)

Indication des AVK
TRAITEMENT CURATIF
• Thromboses veineuses profondes (TVP), embolies pulmonaires prouvées en relais de l'héparine et en absence de trouble de coagulation grave d'origine constitutionnelle ou acquis
TRAITEMENT PREVENTIF
• Syndrome des anti phospholipides avec antécédent thromboembolique artériel ou veineux
• Valvulopathie mitrale associée à une dilatation de l'oreillette gauche et/ou à une image de contraste spontané décelée en échographie Trans œsophagienne et/ou à un thrombus intra-auriculaire gauche
• Prothèse mécanique - Prothèse mécanique aortique avec un autre facteur de risque embolique - Prothèse mécanique aortique sans autre facteur de risque - Prothèse mécanique tricuspide • Prothèse biologique
• Prévention de la récurrence de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, en relais de l'héparine
• Prévention de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche
• Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués (Thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...)

D.Pharmacologie des AVK

1. Métabolisme

Au cours de ce travail nous allons analyser l'ensemble des gènes codant pour des enzymes qui interviennent au niveau du métabolisme des AVK d'où la nécessité de connaître le parcours métabolique de chacune des molécules faisant partie des AVK, afin de dévoiler les raisons derrière la variabilité interindividuelle de la réponse au traitement ainsi que l'identification des gènes incriminés dans ce processus.

a. Warfarine

Tout d'abord, la warfarine qui se présente sous forme d'un mélange égal d'énantiomères R et S, la S-warfarine étant 3 à 5 fois plus puissante que son congénère et représente environ 70% de l'activité anticoagulante globale (15). Il est principalement oxydé au niveau hépatique par le cytochrome P450 en métabolites hydroxylés inactivés. Il convient de noter que les stéréo-isomères sont métabolisés de différentes manières. La S-warfarine est oxydée par le CYP2C9 (principalement ~90%), CYP2C8, CYP2C19 et CYP2C18, tandis que la R-warfarine est oxydée par le CYP1A2 (principalement ~60%), CYP3A4, CYP2C8, CYP2C18, CYP2C19 et CYP3A5. (16). Les gènes associés à ces enzymes sont répertoriés dans le tableau 3 (17).

Tableau 3: Les enzymes impliqués dans le métabolisme de la warfarine (17)

L'enzyme	Le gène	Fonction de l'enzyme
Cytochrome P450 1A1	<i>CYP1A1</i>	Métabolisme de la R-warfarine
Cytochrome P450 1A2	<i>CYP1A2</i>	Métabolisme de la R-warfarine
Cytochrome P450 2A6	<i>CYP2A6</i>	Métabolisme de la S-warfarine
Cytochrome P450 2C8	<i>CYP2C8</i>	Métabolisme de la R- et S-warfarine
Cytochrome P450 2C18	<i>CYP2C18</i>	Métabolisme de la R- et S-warfarine
Cytochrome P450 2C19	<i>CYP2C19</i>	Métabolisme de la R- et S-warfarine
Cytochrome P450 3A4	<i>CYP3A4</i>	Métabolisme de la R-warfarine
Cytochrome P450 3A5	<i>CYP3A5</i>	Métabolisme d'Oxydation hépatique et extra hépatique de la R-warfarine

b. Acénocoumarol

La deuxième molécule est l'acénocoumarol analogue structurelle de la warfarine (18), qui comporte également deux stéréo-isomères. Le (S)-Acénocoumarol est hydroxylé principalement par le CYP2C9 aux positions 6, 7 et 8. Tandis qu'une activité d'hydroxylation mineure a été observée avec le CYP2C19. D'autre part le (R)-Acénocoumarol a été hydroxylé par CYP2C9 et CYP2C19 (6-, 7- et 8-hydroxylation) et par le CYP1A2 (6-hydroxylation) (19).

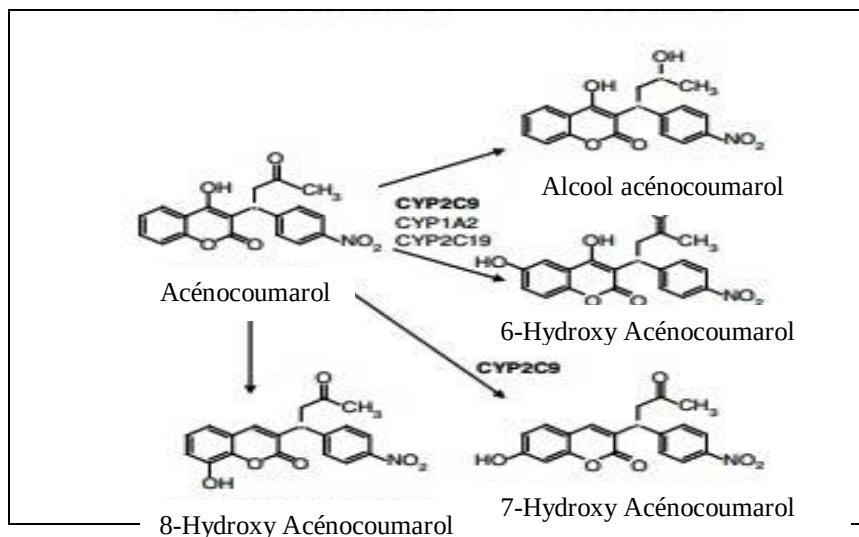


Figure 3: Métabolisme de l'acénocoumarol (20)

c. Fluindione

La fluindione a été peu étudiée et aucune donnée pharmacologique n'est disponible pour le métabolisme de la fluindione, sauf qu'elle est principalement éliminée sous forme de métabolites hydroxylés et conjugués qui n'ont jamais été identifiés (21)

d. Phénprocoumone

La phénprocoumone est métabolisée en 4'-, 6-, 7- et 8-hydroxyphénprocoumone, le 7-hydroxyphénprocoumone est le métabolite le plus important quantitativement, suivi de la 4'- et 6-hydroxyphénprocoumone. Le CYP2C9 et le CYP3A4 ont été identifiés comme les principales enzymes responsables du métabolisme de la Phénprocoumone plus le S-Phénprocoumone est hydroxylé par le CYP2C9 à un taux quatre fois plus élevé que le R-Phénprocoumone (20).

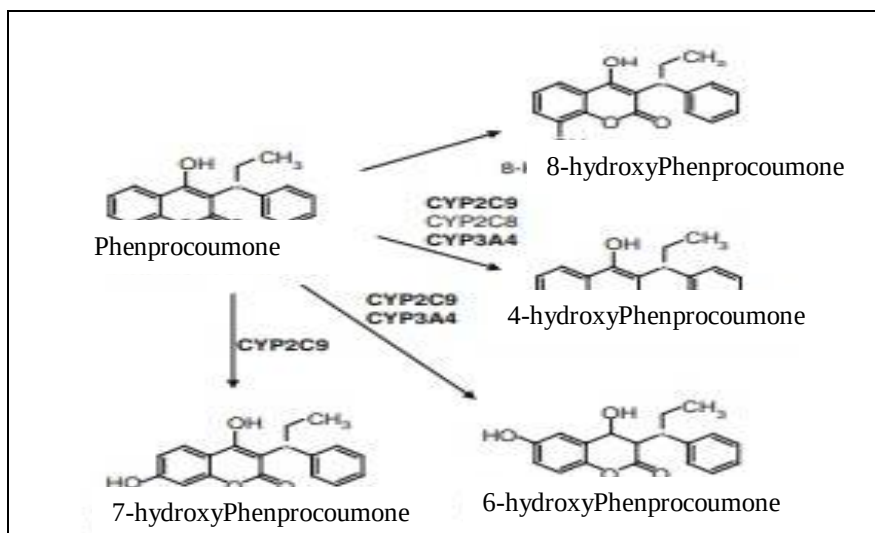


Figure 4: Métabolisme du Phénprocoumone (20)

2. Mécanisme d'action

Sachant que les facteurs de coagulation vitamine K-dépendant : II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (antihémophilique B) et X (Stuart) sont synthétisés au niveau du foie sous forme de précurseurs inactifs. Leur activation fait appel un complexe formé de l'enzyme γ -glutamyl carboxylase et de son cofacteur la vitamine K. Le complexe se charge de la γ -carboxylation post-traductionnelle des résidus glutamates en γ -carboxyglutamate au niveau de la région N-terminale des protéines vitamine k-dépendant (PVKD) (22).

L'action des AVK se résume à l'inhibition de la vitamine K1 époxyde réductase (VKORC1), et la vitamine K1 réductase, conduisant à l'accumulation de l'époxyde de la vitamine K (KO) ; un épuisement de la vitamine KH₂ (hydroquinone) et une sous-carboxylation des PVKD (22).

Il convient de noter que les AVK inhibent également la gamma-carboxylation des trois autres protéines dépendantes de la vitamine K (PDVK), la protéine C (PC), la protéine Z (PZ) et la protéine S (PS), ces protéines contrôlent le processus en agissant comme inhibiteurs de la coagulation (23).

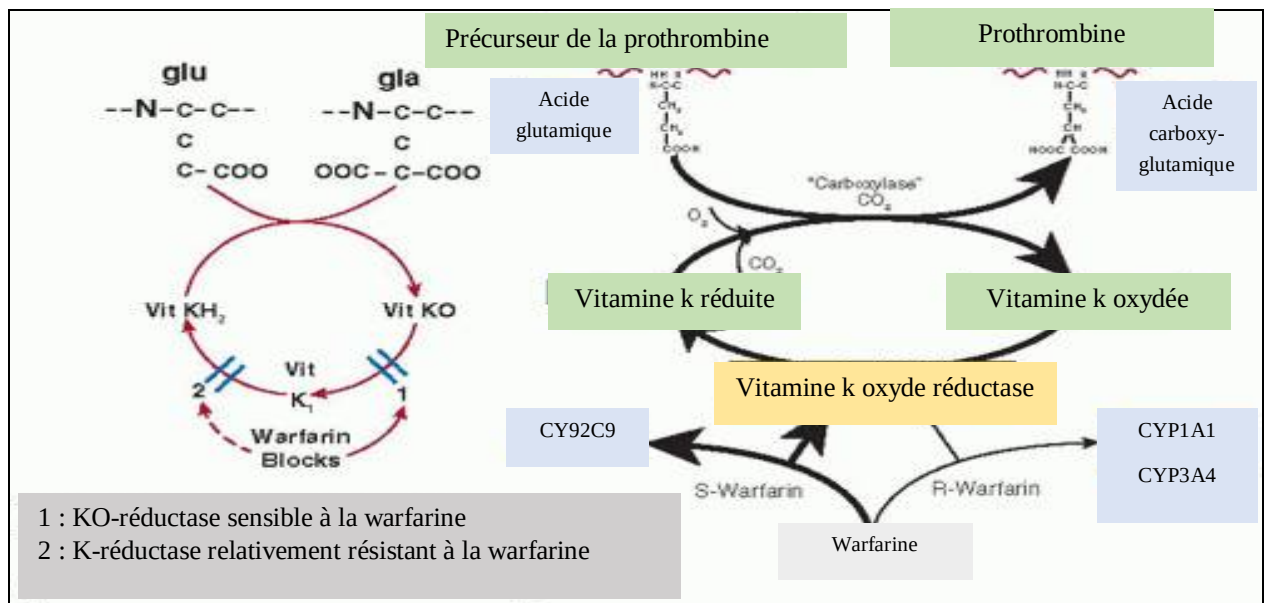


Figure 5: Mécanisme d'action des AVK (24)

3. Les interactions médicamenteuses

Les AVK présentent de nombreuses interactions médicamenteuses ce qui fait courir de nombreux risques aux patients.

a. Association Contre indiquées

Les AVK comportent un risque important et imprévisible de saignement lorsqu'ils sont associés à (25) (26) :

- ❖ L'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (≥ 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 gastro-duodéal) ; par inhibition de l'agrégation plaquettaire et modification de la liaison de l'AVK aux protéines plasmatiques.
- ❖ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens pyrazolés (phénylbutazone)
- ❖ Miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccale

En revanche l'association AVK et millepertuis ; un produit de phytothérapie utilisé pour traiter la dépression et l'anxiété, favorise la formation de thrombose.

b. Associations déconseillées

Un risque hémorragique très accru est observé en cas d'association des AVK avec (25) (26) :

- ❖ L'acide acétylsalicylique : Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques ($\geq$ 500mg par prise et/ou $<$ 3g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.
- ❖ Les autres Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- ❖ Quelque produit de chimiothérapie : Fluorouracile, Imatinib.
- ❖ Noscipine (antitussif opiacé à action centrale).
- ❖ Certain antibiotique notamment : Sulfaméthoxazole.
- ❖ Antiagrégant plaquettaire : ticlopidine, clopidogrel, prasugrel.

b. Association à utiliser avec précautions

Les médicaments répertoriés dans le tableau 4 comprennent toutes les molécules qui affectent la pharmacocinétique des AVK (potentialisation ou inhibition). Ce sont des associations nécessitant la vigilance du prescripteur, la surveillance clinique ainsi que biologique de l'INR et éventuellement un ajustement posologique.

Tableau 4: Médicaments à associer aux AVK avec précaution (27)

Potentiation des AVK	Allopurinol, amiodarone, anabolisants stéroïdiens, androgène, anti androgènes (bicalutamide, flutamide, nilutamide), Antidépresseurs ISRS(citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline), antifongiques azolés (fluconazole, itraconazole, kétoconazole, voriconazole) certaines céphalosporines(céfamandole, céfoperazone, céftriaxone), cimétidine, corticoïdes, danazol, disulfirame, fibrates, fluoroquinolones et quinolones, hormones thyroïdiennes, lopinavir, macrolides(sauf spiramycine), nitromidazoles, orlistat, propafenone, raloxifène, ritonavir, statines, sulfamides, sulfasalazines, tamoxifène, tramadol, tétracyclines.....
Antagonisme des AVK par induction enzymatique	Carbamazépine Griséofulvine Phénobarbital Phénytoïne Rifampicine Névirapine
Diminution de l'absorption digestive des AVK	Colestyramine Sucralfate

4. La surveillance biologique des patients sous AVK

Les AVK se caractérisent par un indice thérapeutique très étroit et des relations dose-réponse imprévisibles. Afin de minimiser la possibilité d'une sur-ou sous-anticoagulation, une surveillance régulière de la coagulation est nécessaire. Le temps de quick (TQ) a été introduit pour la première fois par le Dr Armand Quick et ses collègues en 1935 (28).

Le TQ est un test de dépistage en une seule étape utilisé pour évaluer la voie extrinsèque (complexe facteur tissulaire -FVII) et la voie commune de la coagulation (l'activité des facteurs de coagulation II, V, VII, X, et le fibrinogène) (29). Le test mesure le temps en secondes requis pour former un caillot sanguin après l'ajout de thromboplastine tissulaire calcique (un mélange de FT, phospholipides et chlorure de calcium) à du plasma pauvre en plaquettes. Le temps de quick est converti en taux de prothrombine (TP) par la courbe de thivolle. Les réactifs de thromboplastine peuvent être d'origine animale ou humain

(cerveau ou placenta), ou par la production de FT humain recombinant dans des vésicules phospholipidiques (30) (31). L'utilisation de différentes sources de FT entraîne une variation des résultats de TP rapportés par différents laboratoires. À cause de cela, en 1962, des efforts ont été consacrés afin de mieux standardiser les résultats des tests TP, conduisant à l'introduction de la thromboplastine comparée britannique (TCB) comme thromboplastine de référence en 1969 (32). Ultérieurement en 1983, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a introduit le système international de rapport normalisé (INR) (33). Ce système de standardisation offre un moyen simple pour l'interprétation des résultats de TP indépendamment de la thromboplastine utilisée.

L'INR reflète plutôt un calcul mathématique du rapport TQ du patient testé sur le TQ témoin. Les taux sont en outre ajustés avec un facteur de correction connu sous le nom d'indice de sensibilité international (ISI).

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


 Temps de Quick

ISI Indice de sensibilité international, spécifique du réactif thromboplastine utilisé

Les valeurs d'INR trouvées chez les personnes qui ne reçoivent aucun traitement anticoagulant est comprise entre 0,8 et 1,2 (34)

Les sujets sous AVK, sont contrôlés régulièrement et en continu jusqu'à ce que les valeurs d'INR correspondants à une anticoagulation adéquate, stable et sans risque. Ces contrôles consécutifs permettent aux cliniciens de déterminer la fourchette d'INR cible propre à chaque patient, bien que la fourchette d'INR cible varie selon l'indication de traitement considéré, pour la majorité des cas l'INR optimale ciblé est compris entre 2 et 3. Un INR supérieure à 5 augmente le risque d'accident hémorragique tandis qu'un INR faible (inférieur à 2) est associé à un risque accru de récurrence thromboembolique veineuse.

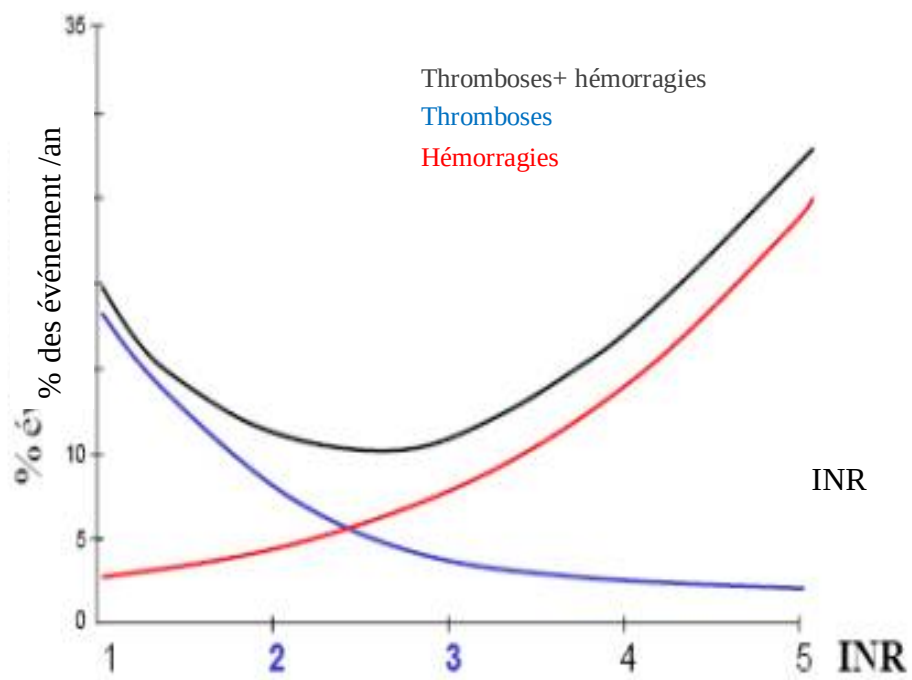


Figure 6: Représentation schématique de la corrélation
INR-risques thrombotiques et hémorragiques (35)

II. PHARMACOGENETIQUE DES AVK

A. Définition de la pharmacogénétique

La pharmacogénétique est la science qui analyse l'effet de l'hérédité sur la variabilité interindividuelle de la réponse aux médicaments (36), autrement dit cette discipline décrit l'impact des variations génétiques d'un individu sur la réponse au traitement médicamenteux en matière d'efficacité et d'innocuité. Les considérations pharmacogénétiques portent sur les modifications de l'information génétiques (enzymes, récepteurs, transporteurs) impliqué dans les phases pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques d'un médicament donné, entraînant ainsi à une modification de leurs activités et /ou de leurs taux de production.

Dans l'ensemble, la promesse de la pharmacogénétique réside dans la personnalisation la dose d'équilibre thérapeutique, l'identification des patients hypersensibles et/ou résistants, la compréhension des causes de la susceptibilité humaine aux médicaments et éviter l'apparition de réponse médicamenteuse inattendue notamment la toxicité. Le slogan spécifique de cette discipline est de prescrire le bon médicament au bon patient et au bon moment et à la bonne dose (37).

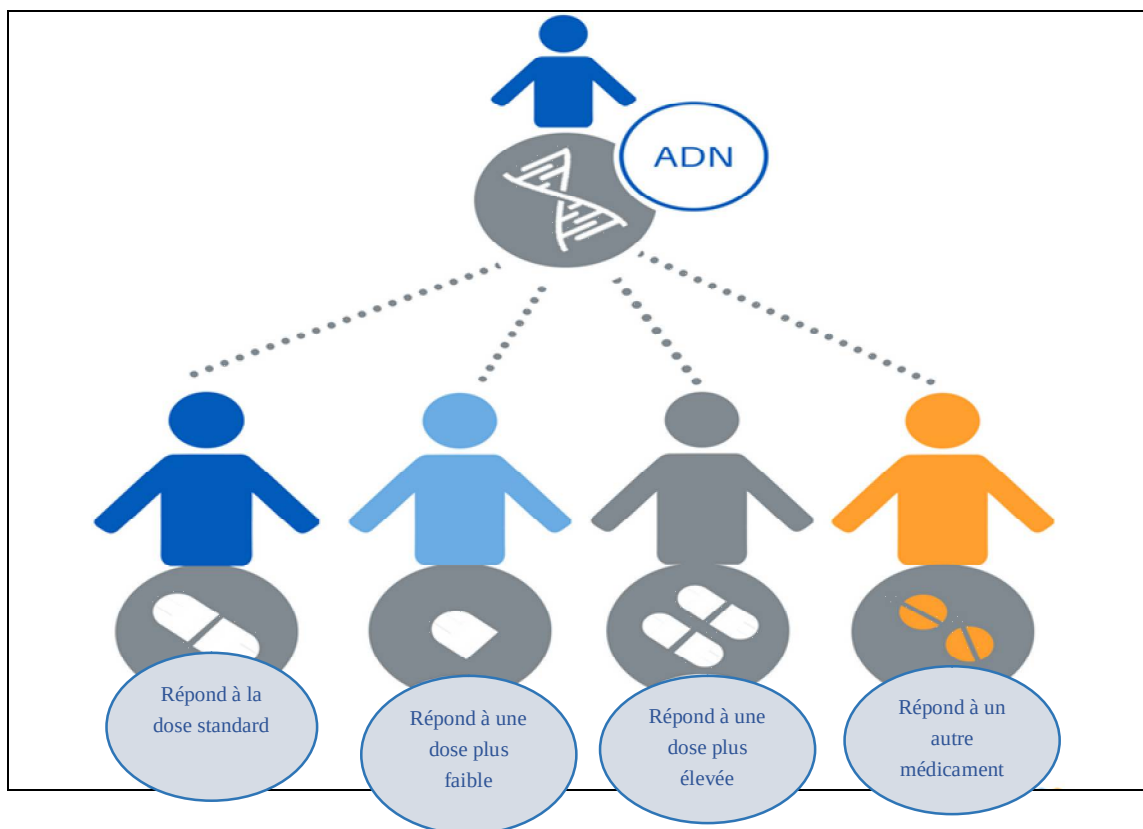


Figure 7: *Corrélation de la réponse au médicament avec la génétique de l'individu (38)*

B. Historique

La pharmacologie et la génétique sont restées des sciences distinctes jusqu'en 1931, date à laquelle Sir Archibald Garrod a prédit l'existence de la pharmacogénétique dans son livre « inborn factors diseases » (39). D'abord en 1949, J.B.S. Haldane a anticipé l'apparition de réaction inhabituelle aux médicaments sur la base de l'individualité biochimique (40), ensuite plusieurs découvertes notamment le déficit génétique de la N-acétyltransférase, une enzyme qui a détruit l'isoniazide, un médicament antituberculeux. La pharmacogénétique est devenue une science établie dans les années 1950 (41). En 1959 le scientifique allemand Vogel a inventé pour la première fois le terme pharmacogénétique, après plusieurs observations de l'effet héréditaire de la réponse aux médicaments (42) (43). Au cours des années 1960 et 1970, une combinaison de méthodes analytiques, des programmes de développements de médicaments plus étendus et de clonage de gène humains a permis de mieux comprendre les sources génétique de cette variation phénotypique pendant les années 80 (44).

En ce qui concerne les AVKs, leur pharmacogénétique a été élucidé en 1990 suite à l'exploration de l'effet du gène *CYP2C9* sur les doses requises de warfarine, plus tard en 2004, deux groupes de recherche différents : Rost et al et Li et al ont analysé le gène *VKORC1* codant pour l'enzyme vitamine K époxyde réductase, cette découverte a fourni progrès dans la compréhension de la grande variabilité de la réponse individuelle à cette classe thérapeutique, depuis de 2005 jusqu'à aujourd'hui plusieurs articles sur le gène *VKORC1* ont été publiés (43), puis d'autres gènes ont été explorés afin de visualiser leur impact sur les AVKs dont on cite *CYP4F2* *GGCX* *CALU*.

C.Facteurs génétiques

1. Gènes à effet majeurs

a. CYP2C9

a.1 Structure du gène

Le gène *CYP2C9* est situé sur le bras long du chromosome 10 (10q24). Il comporte huit introns et neuf exons. Ces derniers codent pour une protéine enzymatique comportant 490 résidus d'acides aminés, il couvre 55 kb (45).

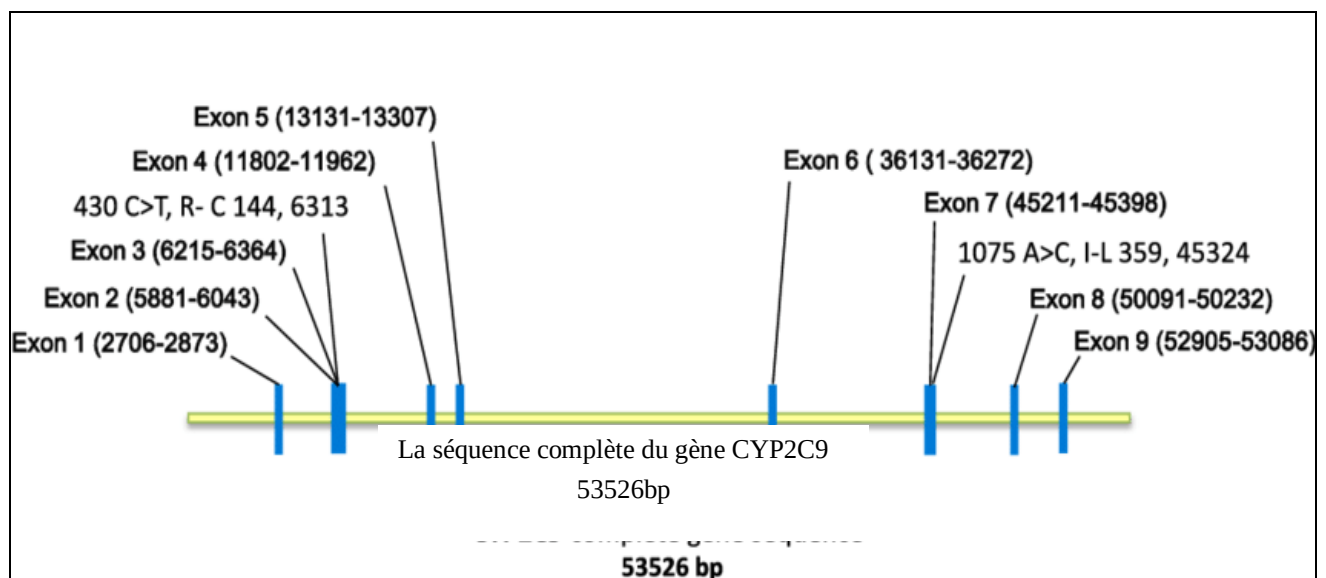


Figure 8: Organisation des SNPs sur les exons du gène *CYP2C9* (45)

a.2 Variants alléliques

Les variants alléliques peuvent être le résultat ; des insertions, des délétions partielles ou complètes ou encore des duplications ou amplifications ainsi que des variations d'une seule base nucléotidique ou SNP (single nucleotide Polymorphisme) qui sont davantage identifiées dans la population générale que les mutations, avec une fréquence > 1 % (46).

Le gène *CYP2C9* est hautement polymorphe. Actuellement, on compte plus que 72 variants alléliques de ce gène modulant la réponse de différents médicaments.

Tout d'abord, le *CYP2C9**1 présente l'allèle sauvage qui code pour une protéine dont l'activité enzymatique est jugée normale, ensuite, le SNP *CYP2C9**2 correspond à la substitution de la cytosine par la thymine (C> T) à la position 430 au niveau de l'exon 3 du gène *CYP2C9*, c'est une mutation faux sens qui se traduit au niveau de la protéine résultant par le changement de l'acide aminé Cystéine 144 par l'isoleucine 359 (47).

Le *CYP2C9**3 quant à lui représente la substitution de l'adénine par la cytosine (A> C) à la position 1075 au niveau de l'exon 7 exprimé au niveau protéique par le remplacement de l'acide aminé Arg144 / Leu359 (47).

La combinaison entre les allèles * 1, * 2 et * 3 donne lieu un haplotype à six génotypes différents : * 1 / * 1, * 1 / * 2, * 1 / * 3, * 2 / * 2, * 2 / * 3, * 3 / * 3. Les porteurs de L'allèle *CYP2C9* *1 /1* sont des métaboliseurs étendus (rapide) qui transportent une fonction normale (48), tandis que les porteurs *CYP2C9**2*, *CYP2C9**3* sont des métaboliseurs intermédiaires : portant une fonction altérée et une autre normale ;et enfin les variants *CYP2C9**2*, *CYP2C9**3*, *CYP2C9**2*3* sont caractéristiques des mauvais métaboliseurs (lents) portant deux fonctions altérées (2*2*), (3*3*), (2*3*) c'est-à-dire doublement mutés présentant une hypersensibilité aux AVK (49).

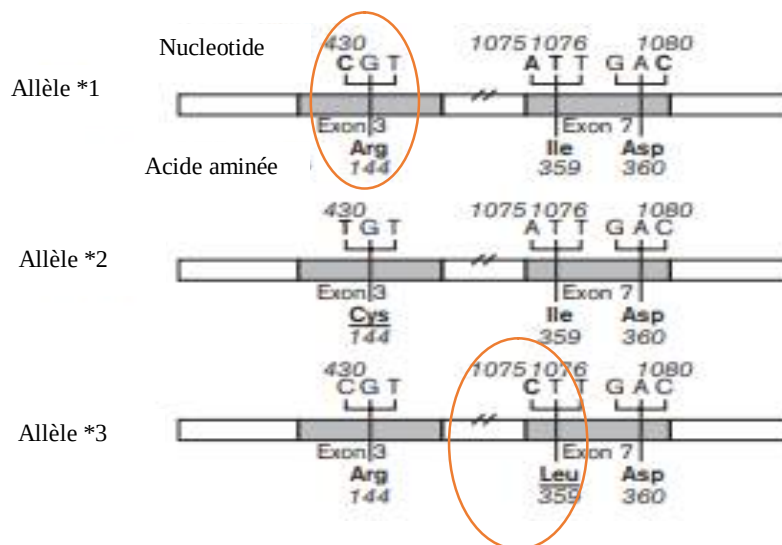


Figure 9: Schéma qui génère la comparaison des allèles mutés *cyp2c9*2* et *cyp2c9*3* par rapport à l'allèle de référence (47)

Mis à part les deux variants alléliques majeurs précédemment élucidés dans ce chapitre, il existe d'autres SNPs qui interfèrent avec la réponse aux AVKs, notamment Les allèles *CYP2C9*5*, *CYP2C9*6*, *CYP2C9*8* et *CYP2C9*11* qui contribuent à la variabilité des besoins en dose de warfarine au-delà de ce qui est attribuable aux allèles *CYP2C9*2* et *CYP2C9*3* (50) (51). Tandis que In vitro, *CYP2C9*4* et *CYP2C9*5* présentent des activités enzymatiques nettement altérées par rapport à l'enzyme de type sauvage, causées par une affinité altérée pour le substrat similaire à celle du *CYP2C9*3*. Ensuite, un nouveau polymorphisme *CYP2C9*6* contenant une délétion d'adénine au niveau du nucléotide 818 a été rapporté, qui se traduit par un codon stop prématuré et une protéine tronquée et inactive (52).

a.3 Effet des SNPs sur l'activité enzymatique du *cyp2c9*

Globalement, le cycle catalytique du cytochrome (CYP) est initié par la liaison du substrat dans une orientation optimale : 4-6 Å du fer hémique, ce cycle nécessite la présence du O₂ atmosphérique et le transfert d'électrons du NADPH via le cytochrome P450 réductase (POR) (53). L'efficacité catalytique de ce système dépend de l'orientation de la liaison aux

substrats ainsi que la distance qui sépare le site du métabolisme de l'atome de fer héminique, une orientation défavorable engendre l'altération de l'activité catalytique du système. En ce qui concerne la warfarine, il est converti en métabolites 6- et 7-hydroxylés par le CYP2C9, son site de métabolisme est situé à environ 10 Å de l'atome du fer héminique dans la structure cristalline du CYP liée à la S-warfarine 10G5 PDB (53). En revanche, l'amarrage moléculaire en conjonction avec la simulation dynamique moléculaire ont montré que la S-warfarine se lie au CYP2C9 à une distance de 3,12 Å du site de métabolisme à l'atome O du centre héminique oxyferryle. Une fonction de notation basée sur la connaissance a donné un score de zéro pour la structure cristalline liée à la S-warfarine (PDB), sans interaction entre le site de métabolisme et l'atome O du centre héminique de l'oxyferryle. Alors que des résultats plus intéressants ont été observés pour les structures simulées par le CYP2C9 liées à la warfarine.

i. Activité enzymatique CYP2C9*2

Les valeurs de V_{max}/K_m du variant *CYP2C9*2* étaient plus petites que celles du type sauvage, ce qui explique la dégradation de l'activité enzymatique du CYP2C9 et l'accumulation des substrats AVKs ; par conséquent une augmentation de la biodisponibilité orale des AVKs chez les sujets porteurs du génotype *CYP2C9*2*2* définissant ainsi un profil de métaboliseurs lents et hypersensibles (54).

Le mécanisme responsable de ce profil a été expliqué à l'aide de méthode de modélisation moléculaire. Le résidu muté C144 provoque une perte énergétique en interaction avec la région V177-D188 et rend la région instable, ce qui induit un déplacement externe de la région de boucle composée d'hélices F-G et l'élargissement de la poche de liaison au substrat. L'expansion de la poche de liaison initie également une augmentation de la fluctuation de plusieurs résidus importants responsables de la tenue du substrat (55).

ii. Activité enzymatique du CYP2C9*3

La variante *CYP2C9*3* avait des taux catalytiques différents à ceux du type sauvage, notamment un K_m plus élevé et une V_{max} remarquablement petite, ce qui provoque la réduction de l'affinité de l'enzyme CYP2C9 pour son substrat AVK à largement diminué, quant à une diminution de la clairance intrinsèque a été constaté chez le porteur de ce SNP et une accumulation des AVKs au sein de leurs organismes d'où le profil hypersensible des sujets porteurs du génotype *CYP2C9*3*3* (54).

Le résidu muté L359 interagit avec la région T305-L312, qui induit une fluctuation conformationnelle des résidus dans l'hélice I responsable de la tenue du substrat. La mutation L359 occasionne un déplacement externe de la boucle P471-P480 et un déplacement externe de l'hélice A, qui est lié à l'expansion de l'espace près de l'hélice F' et à l'augmentation de la fluctuation des résidus dans les hélices F-G qui contribuent à la tenue du substrat. Par conséquent, la mutation 359 I>L entraîne une diminution significative de la concentration enzymatique (55).

Il convient de noter que les variants du *CYP2C9* sont associés à des besoins en dose de warfarine plus faibles que les variants de l'acénocoumarol (dose relativement faible). Les deux molécules sont des mélanges racémiques de quantités égales d'énantiomères R et S de la warfarine exerce son effet anticoagulant sous la forme S, qui est notamment métabolisée à 90 % par le *CYP2C9*. En revanche, l'énantiomère R de l'acénocoumarol est un anticoagulant plus puissant que l'énantiomère S et est métabolisé à 50 % par le *CYP2C9*, les 50 % restants étant métabolisés par le par le *CYP1A2* et le *CYP2C19*, peut expliquer en partie cette différence dans les besoins en dose d'AVK (56).

Tableau 5: Tableau récapitulatif des SNPs et leurs effets sur la pharmacocinétique des AVKs (57)

Allèles	Nucléotide échangé	Acide amines échangé	Système d'expression	Substrats	Effet de réduction sur la CL ou activité versus TS	Références
CYP2C9*1						
CYP2C9*2	430 C>T	144 R>C	COS-7 COS-7 HepG2 Insecte	S-Warfarine S-Warfarine S-Warfarine S-Warfarine	32% de CL Abaisser Vmax et CL 68% de CL 25% de CL	(58) (59) (60) (61)
CYP2C9*3	1075 A>C	359 I>L	COS-7 COS-7 Insecte Insecte	S-Warfarine S-Warfarine S-Warfarine S-Warfarine	21% de l'activité TS 8% de CL 4% de CL Km supérieur, Vmax et CL inferieur	(58) (61) (60) (62) (63)
CYP2C9*4	1076 T>C	359 I>T	COS-7	S-Warfarine	16% de l'activité TS	(58)
CYP2C9*5	1080 C>G	360 D>E	COS-7 Insecte	S-Warfarine S-Warfarine	19% de l'activité TS Km supérieur, CL inferieur	(58) (62)
CYP2C9*7	55 C>T	19 L>I	COS-7	S-Warfarine	47% de CL	(58)
CYP2C9*8	449 G>A	150 R>H	COS-7 COS-7	S-Warfarine S-Warfarine	41% de CL 46% de CL	(58) (61)
CYP2C9*9	752 A>G	251 H>R	COS-7	S-Warfarine	82% de CL	(58)
CYP2C9*10	815 A>G	272 E>G	COS-7	S-Warfarine	27% de CL	(58)

CYP2C9*11	1003 C>T	335R>W	COS-7	S-Warfarine	41% de l'activité TS 10% de CL	(58) (61)
CYP2C9*12	1465 C>T	489 P>S	COS-7	S-Warfarine	32% de CL	(58)
CYP2C9*13	269 T>C	90 L>P	COS-7	S-Warfarine	16% de l'activité TS	(58)
CYP2C9*14	374 G>A	125 R>H	COS-7	S-Warfarine	8% de l'activité TS	(58)
CYP2C9*16	895 A>G	299 T>A	COS-7	S-Warfarine	29% de l'activité TS	(58)
CYP2C9*17	1144 C>T	382 P>S	COS-7	S-Warfarine	32% de CL	(58)
CYP2C9*18	1075 A>C 1190 A>C	359 I>L 397D>A	COS-7	S-Warfarine	Pas d'activité	(58)
CYP2C9*19	1362 G>C	454Q>H	COS-7	S-Warfarine	46% de CL	(58)
CYP2C9*20	208 G>C	70 G>R	COS-7	S-Warfarine	27% de l'activité TS	(58)
CYP2C9*21	89C>T	30 P>L	COS-7	S-Warfarine	Pas d'activité	(58)
CYP2C9*22	121 A>G	41 N>D	COS-7	S-Warfarine	31% de l'activité TS	(58)
CYP2C9*23	226 G>A	76 V>M	COS-7	S-Warfarine	47% de CL	(58)
CYP2C9*24	1060 G>A	354 E>K	COS-7	S-Warfarine	Expression inferieur, pas d'activité	(58)
CYP2C9*26	389 C>G	130 T>R	COS-7	S-Warfarine	Pas d'activité	(58)
CYP2C9*27	449 G>T	150 R>L	COS-7	S-Warfarine	58% de CL	(58)

CYP2C9*28	641 A>T	214 Q>L	COS-7	S-Warfarine	9% de l'activité TS	(58)
CYP2C9*29	385 C>A	279 P>T	COS-7	S-Warfarine	54% CL	(58)
CYP2C9*30	1429 G>A	477 A>T	COS-7	S-Warfarine	8% de l'activité TS	(58)
CYP2C9*31	---	327 I>T	COS-7	S-Warfarine	33% de l'activité TS	(58)
			COS-7	S-Warfarine	20% CL	(61)
CYP2C9*32	---	490 V>F	COS-7	S-Warfarine	92% CL	(58)
CYP2C9*33	---	132Q	COS-7	S-Warfarine	Pas d'activité	(58)
CYP2C9*34	---	335 R>Q	COS-7	S-Warfarine	20% CL	(61)
CYP2C9*35	---	144 R>C	COS-7	S-Warfarine	Pas d'activité	(58)

CL : Clairance

TS : Type sauvage

Vmax : Vitesse maximale

Km : Constante de Michaelis

b. VKORC1

b.1 Structure

Le gène de la sous-unité 1 du complexe vitamine K époxyde réductase (*VKORC1*) a été identifié en 2004 par deux équipes publiant simultanément leurs résultats dans le journal Nature (64) (65). Il se situe sur le bras court du chromosome 16 (16p.11.2). Il comporte deux introns et trois exons codant pour une protéine de 163 acides aminés localisée (65), cet enzyme d'une masse de 18,2 kDa se trouve principalement au niveau du réticulum endoplasmique des cellules hépatiques, toutefois, de plus petites quantités sont présentes dans le cœur et le pancréas (66).

b.2 Organisation haplotypique des polymorphismes de VKORC1

i. Analyse haplotypique et déséquilibre de liaison

L'ensemble d'allèles adjacents les uns aux autres et dérivés de chromosomes ancestraux situés sur le même chromosome est appelé haplotype. Ce modèle de bloc d'haplotype a des implications importantes pour la cartographie de liaison et la sélection de polymorphismes mononucléotidique (SNP) pour une utilisation à grande échelle (67).

Le déséquilibre de liaison (DL) fait référence au fait que des allèles particuliers sur des sites voisins peuvent coexister sur le même haplotype plus souvent que prévu par hasard et permet de traquer la variation qui a produit un signal de liaison (67). Autrement dit, si une association est établie entre un locus marqueur particulier et un phénotype, cela suggère que soit la variation à ce locus marqueur affecte le phénotype d'intérêt, ou que la variation de ce locus marqueur est en déséquilibre de liaison avec le véritable locus lié au phénotype qui n'a pas été génotypé.

L'importance des modèles DL généraux réside dans la conception et d'interprétation des études d'associations (68). Il est à noter que la présence d'un petit nombre d'haplotypes partagés par plusieurs individus indiquent un déséquilibre de liaison (DL) (69).

Plusieurs polymorphismes génétiques associés à la variabilité des doses d'AVK ont été identifiés dans le gène codant pour l'enzyme VKORC1. Ces SNPs sont regroupés en haplotypes :

- Rieder et al (70), ont proposé deux groupes d'haplotype, le groupe A, renferme l'haplotype H1 et H2 nécessitant des faibles doses d'AVK, tandis que le groupe B se compose de l'haplotype H7, H8, H9, lié à une dose requise d'AVK relativement élevée.

- Geisen et al ont catégorisé les SNPs localisés au niveau du gène VKORC1 en trois haplotypes. Tout d'abord l'haplotype VKORC1*2 contient le SNP VKORC1 -1639 G>A (3673G>A) ;(rs9923231) situé dans la région promotrice qui reste la variante allélique la plus étudiée en raison de son effet dominant sur les AVKs, Quant aux autres SNPs de l'haplotype VKORC1*2 sont respectivement VKORC1 1173C>T (6484C>T)-(rs9934438) à l'intron 1, VKORC1 1542G>C(6853G>C)- (rs8050894) et VKORC1 2255C>T(7566C>T)- (rs2359612) à l'intron 2. L'haplotype VKORC1*2 est lié à une sensibilité remarquable aux AVKs ainsi au risque hémorragique accru. Cependant, le deuxième haplotype VKORC1*3 est associée à des doses élevées d'AVKs voir à certains cas de résistance au traitement, cet haplotype est formé de la combinaison de VKORC1 8026A>G en intron 2 et VKORC1 9041G>A (rs7294) de la région 5'non codante du promoteur. Quant au dernier haplotype, VKORC1*4 est composés du SNP intronique (intron1), VKORC1 6009C>T (rs17708472). (Voir 6) (71) (70).

Tableau 6 : Les variées alléliques du VKORC1 (72)

Région du gène	Position du nucléotide	Substitution nucléotidique	Nom de l'haplotype selon (Geisen et Al)	Nom de l'haplotype selon (Rieder et Al)	Effet sur le traitement
Promoteur	3673	G>A	VKORC1*2	Groupe A	Faible dose
Intron 1	6484	C>T	VKORC1*2	Groupe A	Faible dose
Intron 2	6853	G>C	VKORC1*2	Groupe A	Faible dose
Intron 2	7566	C>T	VKORC1*2	Groupe A	Faible dose
Intron 2	8026	A>G	VKORC1*3	-----	Dose élevée
3'UTR	9041	G>A	VKORC1*3	Groupe B	Dose élevée
Intron 1	6009	C>T	VKORC1*4	Groupe B	Dose élevée

ii. Les SNPs liés à l'hypersensibilité : haplotype groupe A

a) *VKORC1* -1639G>A

La *VKORC1* -1639G>A est le polymorphisme de plus courant de ce gène, cette mutation correspond vraisemblablement à un site de régulation de la transcription du gène *VKORC1*, il entraîne la formation d'un nouveau site de liaison à la boîte E au niveau de l'amplificateur (enhancer E box), et le recrutement des facteurs de transcriptions activateurs du complexe répressif, des modifications des histones conduisant à une diminution de l'activité transcriptionnelle, réduction de la quantité d'ARNm de *VKORC1* (73) et une régression quantitative de l'enzyme *VKORC1* produite, limitant ainsi la vitesse du cycle de régénération du cofacteur (vitamine K réduite) essentiels pour la gamma-carboxylation des PVKD, les facteurs de coagulation non ou sous carboxylés, bloque la cascade de coagulation d'où la diminution des doses prescrites des AVKs (14).

L'allèle muté A avec le génotype homozygote AA est associé à une faible dose de warfarine, les porteurs du génotype hétérozygote GA nécessitent des doses moyennes alors que les porteurs du génotype homozygote sauvage GG requièrent des doses élevées (74).

Tableau 7: Variabilité de dose de warfarine selon les génotypes de *VKORC1* -1639 GA (75)

Génotype <i>VKORC1</i> -1639	Réduction des doses de warfarine (%) par rapport au génotype sauvage	Doses moyennes de warfarine (mg /J)
GG	Réf	6
GA	28	4-4.5
AA	56	3

b) *VKORC1* 1173C>T

Le *VKORC1* 1173C>T est situé sur l'intron 1, le mécanisme de ce polymorphisme intronique est inconnu néanmoins il n'affecte pas le traitement de l'ARNm (76).

Les patients porteurs du génotype CT du polymorphisme *VKORC1* 1173C>T ont également recours à des doses de warfarine significativement plus élevée que ceux porteurs du génotype s

c) *VKORC1* 1542G>C et 2255C>T

Les deux SNPs *VKORC1* 1542G>C et *VKORC1* 2255C>T font partie de l'haplotype groupe A ; ils sont tous en déséquilibre de liaison important pour les deux premiers SNPs (1639 G>A, 1173C>T). Ce qui les implique dans l'hypersensibilité aux AVKs.

L'haplotype A portant les allèles mutés était associé respectivement à une expression d'ARNm et à une dose d'entretien d'AVK inférieure, toutes fois les mécanismes génétiques moléculaires sous-jacents à l'association et le ou les SNPs fonctionnels ne sont pas encore clairs (77), en contrepartie, il existe des hypothèses qui suggèrent que le variant *VKORC1* - 1639 G>A est le SNP fonctionnel de cet haplotype responsable du phénotype « hypersensible » vu son positionnement sur un site de liaison au facteur de transcription du gène au niveau du promoteur (78).

L'haplotype A est significativement associé à un temps plus court pour atteindre la plage thérapeutique de maintenance de dose et avec un risque de surdosage plus probable aux doses d'initiations relativement faibles.

Les accidents hémorragiques pour les porteurs de l'haplotype A est plus fréquentes par rapport aux porteurs de l'haplotype A/B (78).

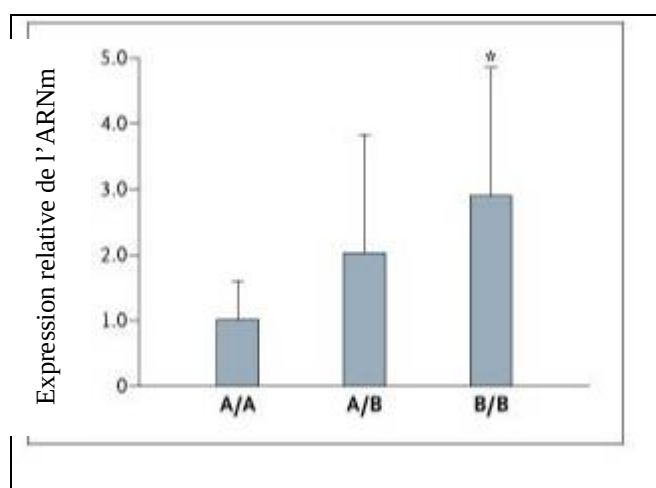


Figure 10: Niveau d'expression de l'ARNm du *VKORC1* en fonction des groupes haplotypiques (70)

iii.Résistance aux AVK

La résistance aux AVK est un phénomène rare chez l'homme (< 0,1 %), il se définit par la nécessité d'utiliser des posologies de warfarine supérieures à 80 mg/semaine afin de maintenir une anticoagulation adéquate (79). Elle peut être acquise ou héréditaire, absolue ou relative. Les rapports d'échecs de traitement aux AVK ont mis en évidence deux types de polymorphismes liés à *VKORC1*, le premier est lié au polymorphisme dans la région non codante et le second est lié à des mutations faux-sens

a) Résistance liée aux SNPs

*La VKORC1*3 (H7 et H8) et VKORC1*4 (H9) définissent l'haplotype du groupe B.*

❖ *VKORC1 6009C>T*

Les sujets porteurs du génotype homozygote requièrent des doses plus élevées de la warfarine par rapport aux patients avec le génotype de type sauvage et ils sont plus susceptibles à développer une résistance à la warfarine (70).

❖ *VKORC1 9041G>A (rs7294)*

Des doses plus élevées de la warfarine ont été observées chez les porteurs de l'allèle A (80)

Les SNPs de cet haplotype ont été corrélés à une transcription accrue de l'ARNm (70) et une hyper gamma carboxylation des PVKD vu la disponibilité immense de la vitamine K régénérer du cycle, ainsi qu'un métabolisme accéléré des AVKs d'où la nécessité des doses plus élevées en ces molécules surtout chez les porteurs du génotype B/B (80).

b) Résistance liée aux Mutations rares

Ce sont des mutations faux sens au niveau de la région codante du gène *VKORC1* induisant à des substitutions des acides aminés : 29Val>Leu, 41Ala>Ser, 58Arg>Gly, 128Leu>Arg, 45 Val>Ala, 36 Asp>Tyr, 66 Val>Met (tableau 9).

Ces mutations sont localisées soit dans les domaines transmembranaires TM1, TM3 et TM4, soit dans la grande boucle intraluminale entre TM1 et TM2l(tableau). Ils affectent la fonction enzymatique de *VKORC1*, entraînant une baisse globale de tous les facteurs de coagulation dépendants de la vitamine k.

❖ *VKORC1 V29L*

C'est une mutation faux sens au niveau de l'exon 1 plus précisément dans la première région transmembranaire du gène *VKORC1* (figure9), responsable de la transition du 85 G >T ; cette mutation était retrouvée chez les patients ayant une résistance à la warfarine avec un mode de transmission autosomique dominant et d'intensité modéré (64) (81).

❖ *VKORC1 D36Y*

C'est une mutation faux-sens responsable de la transition 106G>T(rs61742245), il a été récemment identifié chez les individus qui avaient un besoin en warfarine qui dépasse 10 mg/j (82). Cette mutation est localisée au niveau de la boucle luminale (L1) qui contient également les mutations suivantes : 29V>L, 41A>S, 45V>A, 58R>G et 66V>M (tableau 8) (64) (81) proche de la cystéine 43 formant ainsi un pont disulfure avec la Cystéine.

❖ *VKORC1Asp36Tyr*

La mutation est située dans une région conservée et structurellement importante, considérée comme obligatoire pour l'activité enzymatique du VKORC ainsi que pour l'inhibition de la warfarine (83). La substitution d'acides 36Asp>Tyr entraîne un changement important de la dimensionnalité et la polarité, ce qui peut mener à des changements de conformation affectant l'interaction VKORC1-warfarine, fournissant une explication moléculaire plausible de la résistance relative à la warfarine associée à ce variant.

❖ *VKORC1 Val66Met*

Le polymorphisme 196G>A est prévue pour provoquer une substitution 66 Val>Met dans le polypeptide VKORC1. Ceci est une substitution non conservatrice qui se trouve dans la région codante (exon3) de *VKORC1* plus précisément dans la boucle cytoplasmique putative du polypeptide entre TM1 et TM2 (84). Elle présente un phénotype de résistance modérée ; cette mutation reflète des changements physico-chimique semi-conservés par rapport aux résidus du type sauvage respectif, par conséquent cette mutation peut entraîner des changements minimes au niveau de la structure de l'enzyme VKORC1 et donc peu d'effet sur l'affinité du site actif aux anticoagulants oraux (84) (85).

Tableau 8: Mutations faux-sens du gène *Vkorc1* détectées chez des patients résistants aux AVKs (85)

Mutation Génétique	Position Protéique	Résistance aux AVKs	Dose d'entretien en mg/j
26A>P	TM1	Warfarine Fluindione	20 100
26A>T	TM1	Warfarine	6
27L>V	TM1	Warfarine Fluindione	7 60
28H>Q	TM1	Phénprocoumone	10
29V>L	TM1	Warfarine Phénprocoumone	14 26
34A>P	LL	Warfarine	27
36D>Y	LL	Warfarine Fluindione Acénocoumarol Phénprocoumone	14±6 45 7 10±6
36D>G	LL	Warfarine	20
41A>S	LL	Warfarine	16
45V>A	LL	Warfarine	45
52S>L	LL	Phénprocoumone	9
S52W	LL	Phénprocoumone	10
V54L	LL	Warfarine Fluindione Acénocoumarol	21±16 60 8
S56F	LL	Phénprocoumone	15
R58G	LL	Warfarine	34
W59R	LL	Acénocoumarol Phénprocoumone	9±2 9±0
W59C	LL	Phénprocoumone	11
W59L	LL	Phénprocoumone	15
V66M	LL	Warfarine Phénprocoumone	30±7 10±1
V66G	LL	Phénprocoumone	8
G71A	LL	Phénprocoumone	6
N77S	LL	Phénprocoumone	9
N77Y	LL	Warfarine	25
I123N	TM3	Phénprocoumone	21
L128R	TM3	Warfarine Fluindione Acénocoumarol Phénprocoumone	44±5 80 13±3 30
Y139H	TM4	Phénprocoumone	9

c) Modélisation de VKORC1

Deux modèles topologiques étaient proposés pour la protéine VKORC1 :

- Le premier modèle (Le modèle de Tie et Al) suggère que la protéine est constituée de trois domaines transmembranaires TM1(10 –29), TM2(101–123), et TM3 (127–149) (86), (87). L'acide aminé N-terminale de cette protéine est situé dans le réticulum endoplasmique tandis que le carboxyle terminale dans le cytoplasme. Le TM1 et le TM2 sont reliés par une boucle cytoplasmique contenant les résidus Cys43 et Cys 51. Un pont disulfure du motif CxxC est formé par le groupement sulfhydryle (R-SH) et les deux cystéines du TM 3 (Cys132 et Cys 135) au niveau du site actif. Ce dernier est un centre d'oxydoréduction (88). Les résidus (Cys132 et Cys 135) sont essentiels à la réduction de la vitamine KO en vitamine K hydroquinone (KH) ainsi leurs substitutions entraine la perte de la fonction du VKORC1 (89), (88). En revanche, les résidus Cys43 et Cys 51, hautement conservés, ne semblent pas essentiels dans cette réaction (90)

- Le deuxième modèle (Li et de Watzka) propose une structure à 4 domaines transmembranaires avec une longue boucle luminale reliant les domaines transmembranaires TM1 et TM2. La partie N-terminale et C-terminale ont la même localisation cytosolique. Ce modèle considère que les résidus importants pour l'activité enzymatique sont : le motif CxxC du site catalytique (Cys132-Cys135) et les deux cystéines de la boucle extra-membranaire en position 43 et 51 (figure) (91). Le Groupement thiols des cystéines en position 132 e135 sont responsables de la réduction de la vitamine KO en vitamine KH (88) (90). Alors que les deux cystéines extra-membranaires aux positions 43 et 51 paraissent être impliquées dans chaine de transfert d'électrons qui assure la réduction du pont disulfure Cys132-Cys135 à partir d'un partenaire redox et la régénération des groupements thiols libre ainsi que, l'activation de VKOR (92). L'augmentation de l'efficacité de ce système de transfert est conditionnée par l'existence de la boucle extra-membranaire contenant les cystéines 43 e 51 puis par le positionnement des cystéines 132 et 135 sur la même face membranaire (92).

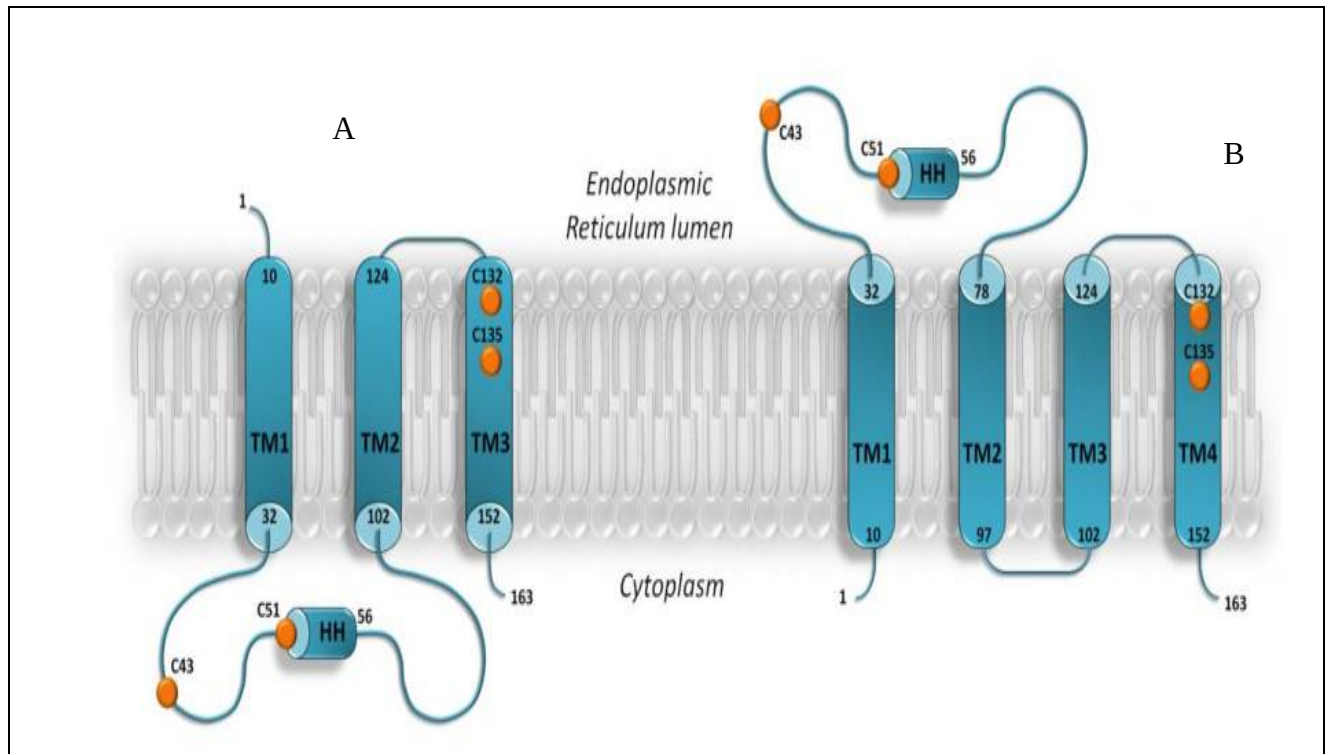


Figure 11: Le modèle topologique de VKOC1 à 3 domaines selon Tie et al(A) et à 4 domaines selon Li et de Watzka(B) (93)

2. Gènes à effets mineurs

a. CYP4F2

a.1 Structure

Le gène *CYP4F2* est situé sur le bras court du chromosome 19 (19. p13.12), composé de 20,1 kb, il contient 12 introns et 13 exons qui code pour une protéine de 520 acides aminés (94).

a.2 Polymorphismes mononucléotidique

L'étude du gène *CYP4F2* a mis le point sur la présence de trois polymorphismes mononucléotidique ; *CYP4F2* (rs2074001), *CYP4F2* (rs2108622), *CYP4F2* (rs2189784) or le seul SNP qui cause une variation dans la réponse aux AVKs est le *CYP4F2**3 1297G>A(rs2108622) (433V>M) (94) , cette variante est confirmée pour la première fois par Caldwell et Al en 2008 d'être en corrélation avec les doses de warfarine chez des patients pendant une période de dosage stable (95). Le *CYP4F2**3 résultant de la substitution d'une

cytosine par une thymine à la position 416 au niveau de l'exon 11. Cette variante conduit à une diminution des concentrations de l'enzyme CYP4F2 et une réduction du métabolisme hépatique de la vitamine K1 et par conséquent, les porteurs des allèles mutés sont prédisposés à un taux accru de vitamine K1 hépatique et ont donc besoin d'une dose plus élevée de warfarine pour obtenir des résultats thérapeutiques (94).

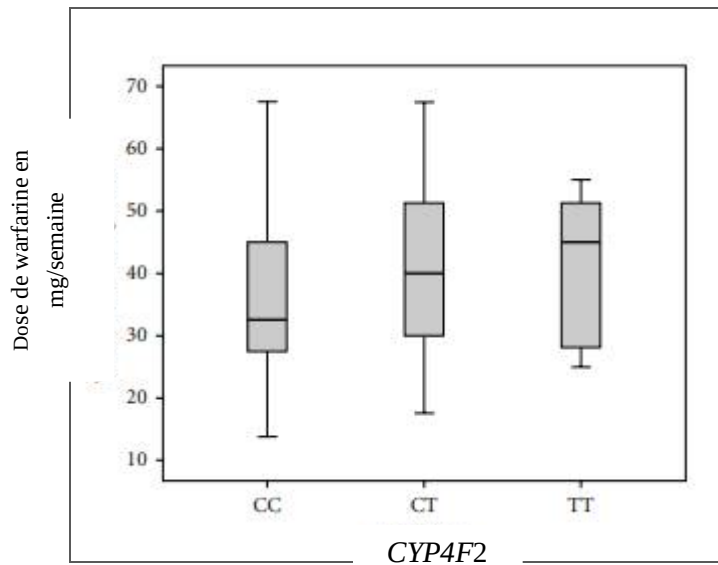


Figure 12: Dose d'entretien hebdomadaire moyenne de warfarine en fonction des différents génotypes CYP4F2 (96)

a.3 Rôle du CYP4F2 dans l'homéostasie du cycle de la vitamine K1

La carboxylation des résidus clés de Glu portaient par les protéines de la cascade de la coagulation fait appel à un cofacteur primordial de la γ -glutamyl carboxylase, qui est la vitamine K1 di-hydroquinone (VKH2). Au cours de ce processus, la VKH2 est oxydé en époxyde KO, qui doit ensuite subir deux réductions de 2e- afin de régénérer le cofacteur actif (97).

Le CYP4F2 affecte la réponse à la dose de warfarine en contrôlant respectivement sa clairance et en éliminant la VK1 du cycle (97).

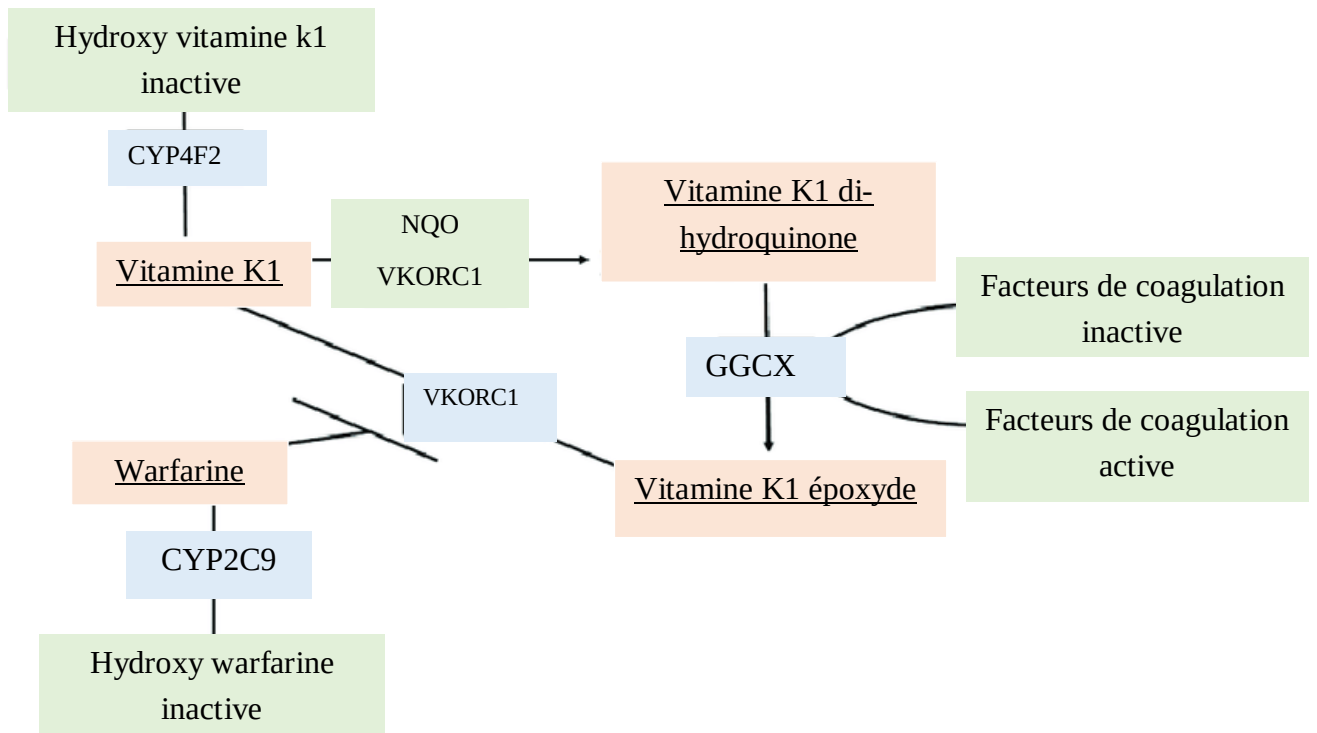


Figure 13 : Rôle du CYP4F2 dans l'homéostasie du cycle de la vitamine k1 (96)

b. CYP2C19

b.1 Structure

Le gène *CYP2C19* est localisé sur le bras long du chromosome 10 (10q23.33). Il a une taille de 90.2kb. il comprend huit introns et neuf exons codant pour une protéine de 490 AA. L'enzyme CYP2C19 est principalement exprimé au niveau hépatique, également présent dans l'intestin grêle mais, à des taux plus faibles, où il contribue au métabolisme de premier passage de ses médicaments substrats (98) (99). Le produit exprimé de ce gène est homologue à 92% à celle du gène voisin *CY2C9* (100).

b.1 Polymorphismes mononucléotidique

Il existe 35 variants alléliques du *CYP2C19* définies à ce jour par le comité de la nomenclature des allèles CYP, qui affecte la réponse de plusieurs médicaments. La majorité des variants associés à une fonction enzymatique réduite ou absente (101). Il a été suggérer que les deux SNPs suivant peuvent affecter la stabilité du traitement par les AVKs :

- ✓ Le polymorphisme *CYP2C19**2 681 G>A (*rs4244285*) à l'exon 5, qui crée un site d'épissage aberrant, entraînant la synthèse en aval d'une protéine *CYP2C19* non fonctionnelle tronquée (102)
- ✓ Le polymorphisme *CYP2C19**3 636G>A à l'exon 4 marqué par un codon stop prématuré donnant naissance à une protéine tronquée (103).
- ✓ Le *CYP2C19**17 -806 C>T (*rs12248560*) qui provoque la liaison spécifique d'une protéine nucléaire à la région 5' flanquante au niveau du promoteur, cette liaison entraîne une transcription génique accrue et des activités enzymatiques élevées. C'est une variante qui conduit à un gain de fonction (104).

L'impact du polymorphisme *CYP2C19* dans les variations posologiques des AVKs est controversé, certaines études ont conclu que *CYP2C19* n'a aucun effet sur la dose d'acénocoumarol (105) (106) tandis que, d'autres études confirment une corrélation importante entre ce gène et la dose de warfarine (107).

Phénotype	Génotype <i>CYP2C19</i>
Métaboliseurs ultra rapide (MUR)	*1/*17, *17/*17
Métaboliseurs rapide (MR)	*1/*1
Métaboliseurs intermédiaire (MI)	*1/*2
Métaboliseurs lents (ML)	*2/*2

Figure 14 : Corrélation entre phénotype et le génotype (105)

c. GGCX

a.1 Structure du gène

Il est cartographié sur le chromosome humain 2(2p12), s'étend sur 13 kb, contient 14 introns et 15 exons. Il code pour une protéine de 758 AA, pour un poids moléculaire de 14kDa (106). La Gamma Glutamyl Carboxylase ou GGCX est une enzyme monomérique membranaire située dans le réticulum endoplasmique rugueux, il montre une activité dans tout le corps, mais la plus grande activité a été enregistrée au niveau hépatique.

a.2 Les variants génétiques

i.SNPs

Plus de 30 mutations différentes du gène *GGCX* ont été décrites, Parmi Les polymorphismes courants de *GGCX*, on note ; *GGCX* (rs11676382), *GGCX* (rs12714145), *GGCX* (rs10654848) et *GGCX* (rs699664).

- ✓ D'abord, le *GGCX* 12970 C> G (rs11676382) à l'intron 14 confirmé en corrélation avec les besoins en doses de warfarine plus faibles (107) (108).
- ✓ Ensuite, le *GGCX* 3261G> A (rs12714145) est situé dans l'intron 2, les sujets portants le génotype AA ont des besoins en doses de warfarine significativement supérieurs à ceux du génotype GG (109). Cependant, une autre étude n'a trouvé aucune association entre ce polymorphisme et les doses des AVKs (110).
- ✓ Et Enfin, le *GGCX* 8016G> A (rs699664) qui conduit à une substitution non-synonyme et à un passage de l'arginine à la glutamine au niveau de l'acide aminé 325 de l'exon 8, Une association significative a été observée entre le dosage de la warfarine et le *GGCX* 8016G>A, la dose moyenne de warfarine était plus élevée chez les patients avec le génotype GG que chez ceux avec le génotype AG ou l'AA (110) (111).

ii.Microsatellite

Le microsatellite *GGCX* (rs10654848) - (répétitions CAA) est situé dans l'intron 6. Le nombre croissant des répétitions trinucleotidique est confirmé d'être en corrélation avec les besoins plus élevés en doses de warfarine (112) (113).

a.3 Rôle

Le cycle de la vitamine K fait appel à plusieurs enzymes, afin de garantir la continuité de ce cycle. Notamment la gamma glutamyl carboxylase qui catalyse la carboxylation des facteurs de coagulation vitamine k dépendant, la *GGCX* utilise une forme réduite de vitamine K (KH₂), de dioxyde de carbone et d'oxygène comme cofacteurs. Parallèlement à chaque modification du glutamate, le KH₂ est oxydé en vitamine K 2,3-époxyde (KO). La réduction

du KO en KH2 se déroule en deux étapes : tout d'abord en vitamine K, puis en KH2 à l'aide de la vitamine K époxyde réductase (VKOR) et la vitamine K réductase (VKR) dans une voie connue sous le nom de cycle de la vitamine K (86).

Les défauts de carboxylation du VKD sont principalement associés à un trouble de la coagulation, appelé déficit en facteur de coagulation dépendant de la vitamine K (VKCFD) (114).

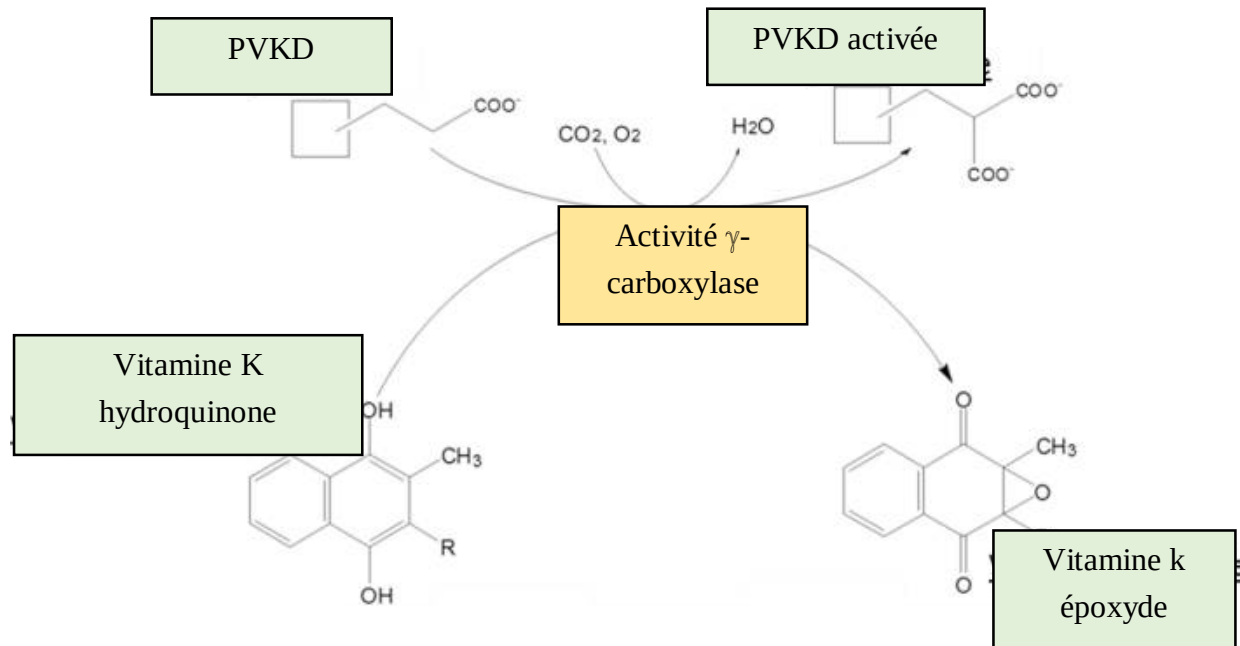


Figure 15 : Réaction de gamma carboxylation (106)

d. EPHX1

d.1 Structure

Le gène humain *EPHX1* (époxyde hydrolase 1) est situé sur le bras long du chromosome 1(1q42.1), composé de 9 exons couvrant environ 35,48 kbps (115), ce gène code pour une protéine de 455 acides aminés (mEH1) ancrée dans la membrane du réticulum endoplasmique par un domaine transmembranaire, cette enzyme fait partie du complexe vitamine K réductase (115).

d.2 Les polymorphismes mononucléotidique

Plusieurs SNPs communs dans le gène *EPHX1* ont été rapportés pour leurs effets sur les doses d'entretien de la warfarine, parmi ces polymorphismes, on cite :

- *EPHX1* 691A>G (rs2234922), à l'exon 4 conduit à un changement de l'Histidine par une Arginine à la position 139, ce SNP est associé aux doses de warfarine chez les caucasiens, mais non pas dans la population chinoise (119).
- *EPHX1* 612T>C (rs1051740), à l'exon 3 entraîne une substitution d'acide aminé Tyrosine par l'Histidine à la position 113 (116). L'allèle CC est suggéré d'être associé à des besoins élevés en dose de warfarine (120).
- *EPHX1* (rs2260863), à l'exon 3. Les sujets homozygotes CC requièrent des doses plus faibles que les porteurs du génotype hétérozygotes GC (119).

d.3 Rôle

In vitro, l'utilisation des protéines purifiées de mEH a permis de montrer que l'activité du type sauvage était environ 2 fois inférieure à l'activité des variants Tyr113 et His139.

Un mécanisme possible pour l'influence des polymorphismes génétiques d'*EPHX1* sur la dose d'entretien de la warfarine est que ces variations peuvent être propices à l'affaiblissement de la vitamine K oxydée en vitamine K réduite et à la diminution de l'activité de l'enzyme époxyde réductase, ce qui a un fort impact sur la génération de facteurs de coagulation actifs ; par conséquent, l'*EPHX1* peut être corrélé à l'efficacité et à la dose de warfarine (117)

e. CALU

e.1 Structure

Le gène est situé sur le chromosome 7(7q32) et code pour la protéine caluménine de 315 AA dont la taille est de 37 kDa, c'est un chaperon moléculaire localisé dans le réticulum endoplasmique et le corps de Golgi (118).

e.2 Les polymorphismes mononucléotidique

Plusieurs polymorphismes ont été décrits pour le gène *CALU* :

- Le polymorphisme exonique *CALU 11G>A* (rs2290228), affectant ce gène, a été récemment associé à la réponse aux AVKs. Les patients homozygotes (*A/A*) atteignent un état d'anticoagulation stable et équilibrée avec des doses élevées d'AVK et ils sont plus résistants que les porteurs du génotype (*G /G*) et (*G/A*) (119) (123).

- Le polymorphisme *CALU 29809A>G* (rs104355) situé dans la région 3' non codante (3' UTR) du gène pourrait avoir un impact sur l'efficacité du traitement à l'acénocoumarol. Les sujets homozygotes *CALU 29809A>A* ont besoin d'une dose d'acénocoumarol légèrement plus faible pour atteindre un INR stable que les porteurs homozygotes mutés (*GG*) avec une tendance à atteindre un INR plus élevé au début du traitement (119).

- L'allèle *G* du polymorphisme intronique *CALU A>G* (rs339097) est associé à une expression plus élevée de *CALU* et à des doses plus élevées de warfarine.

- Le polymorphisme intronique *CALU G>A* (rs2290227) est moins fréquents chez les différentes races, associée à des doses élevées de warfarine (118).

e.3 Rôle

La caluménine (*CALU*) est une protéine de liaison au calcium localisée dans le réticulum endoplasmique (RE). Le chaperon *CALU* semble réguler la capacité du système de la gamma-carboxylation vitamine K-dépendant, sa liaison à *VKOR* empêchera la warfarine d'atteindre son site de liaison sur *VKOR* et produira ainsi une résistance au médicament, la suppression de l'effet du gène de la caluménine, une augmentation de 5 fois de l'activité de la gamma carboxylase a été notée.

f. ABCB1

f.1 Structure

Le gène *ABCB1*, également appelé *MDR1*, est localisé sur le chromosome 7(7q21.1), il comporte 29 exons et révèle un cadre de lecture ouvert pour une protéine de 1280 AA et d'une taille de 170 kd (120).

f.2 Polymorphismes mononucléotidique

Le gène *ABCB1* est aussi polymorphe, parmi les variants se trouvent trois SNPs en fort déséquilibre de liaison :

- *ABCB1* 1236C> T (rs1128503) à l'exon 12.
- *ABCB1* 2677G> T/A (rs2032582) à l'exon 21.
- *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) à l'exon 26.

Le SNP le plus étudié est le *ABCB1* 3435C> T, entraînant une mutation silencieuse avec un effet fonctionnel. Les porteurs homozygotes de l'allèle *ABCB1* 3435TT ont une expression intestinale de la glycoprotéine P plus de deux fois inférieures, par rapport aux porteurs homozygotes de l'allèle 3435C (121), et les porteurs des génotypes CT ont besoin, en moyenne, de moins de doses d'entretien stable d'acénocoumarol par rapport aux individus porteurs du génotype sauvage CC (122). L'opposé de ces résultats a été conclu chez les porteurs du polymorphisme *ABCB1* 3435C> T traité par la warfarine (126).

Tandis qu'une étude antérieure a privilégié l'analyse haplotypique de ce gène, ils ont observé des besoins faibles en dose d'acénocoumarol relié à l'haplotype *ABCB1* 2677GG/3435CC (129).

L'expression accrue de la Pgp dans l'intestin peut réduire l'absorption des médicaments qui sont des substrats de la Pgp notamment les AVKs, entraînant une réduction des concentrations plasmatiques du médicament et une performance réduites. Si l'expression et la fonction de la Pgp sont réduites, des concentrations supratherapeutiques sont atteintes et peuvent entraîner une toxicité médicamenteuse.

f.3 Rôle

Les protéines de transport jouent un rôle important dans la régulation de l'absorption, de la distribution et de l'excrétion de nombreux médicaments. L'un des groupes importants des protéines de transport dépendants de l'ATP avec la fonction de transfert de substrat à partir de la cellule est la superfamille des transporteurs ABC (de l'anglais ATP binding cassette transporter) la glycoprotéine P (Pgp) codée par le génome *ABCB1* ou *MDR1*, responsable de l'élimination des substances xénobiotiques de la cellule, réduisant ainsi leur accumulation au niveau intracellulaire ou organique par un système d'efflux actif (123).

g. APOE

g.1 Structure

Le gène d'apolipoprotéine E (*ApoE*) se situe sur le chromosome 19 (19q13.2), il comporte quatre exons et trois introns, c'est une lipoprotéine de très basse densité (VLDL) composée de 299 AA (124).

g.2 Polymorphismes mononucléotidique

L'*ApoE* est un gène polymorphe, définie par trois allèles $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$ qui codent pour trois isoformes d'*ApoE* (E2, E3 et E4), ces allèles formes un ensemble de six génotypes différents

E2/E2, *E2/E3*, *E2/E4*, *E3/E3*, *E3/E4*, *E4/E4*.il est à noter que les variants du gène *ApoE* sont déterminés à partir de deux SNPs (125) :

- *ApoE* T>C (rs429358) à l'exon 4 Encode le changement d'AA 130Cys>Arg.
- *ApoE* C>T (rs7412) à l'exon 4 Encode le changement d'AA 176Arg>Cys.

Tableau 9 : Les combinaisons alléliques du gène APOE (125)

Allèle	rs429358	rs7412
$\epsilon 1$	C	T
$\epsilon 2$	T	T
$\epsilon 3$	T	C
$\epsilon 4$	C	C

Les individus avec les génotypes hétérozygotes ont des taux de clairance intermédiaires des AVKs par rapport à ceux avec les génotypes homozygotes, en conséquence, les taux plasmatiques de vitamine K1 sont fortement influencés par le génotype de l'*ApoE*, étant les plus élevés chez ceux avec l'isoforme E2, intermédiaires dans E3 et les plus bas chez ceux avec l'isoforme E4. L'association entre le génotype de l'*ApoE* et les taux plasmatiques de vitamine K1 soulève la possibilité que la sensibilité aux AVKs soit également en partie déterminée par le génotype de l'*ApoE* (126).

Cet effet peut s'expliquer en partie par une altération du transport de la vitamine K vers le foie : les individus porteurs de l'allèle l'*ApoE** *E4* ont une absorption plus rapide des lipoprotéines dans le foie et des niveaux plus bas de vitamine K circulante que les autres, il est donc plausible que les patients porteurs des allèles *ApoE* **E4* aient une absorption accrue de vitamine K dans le foie et nécessitent une dose plus élevée de warfarine (127).

g.3 Rôle

Dans le plasma, la vitamine K1 est liée aux chylomicrons et aux restes de chylomicrons. L'absorption de ces lipoprotéines riches en vitamine K par le foie et d'autres tissus est assuré par l'apolipoprotéine E (ApoE) (128).

h. Facteur IX

h.1 Structure

Le gène se situe sur le chromosome X (Xq27.1), comporte neuf exons codant pour une protéine de 490 AA (129).

h.2 Polymorphismes mononucléotidique

Une mutation dans le propeptide du facteur IX provoque une réduction sélective de l'activité FIX pendant le traitement avec les AVKs sans allongement excessif du TQ. L'activité du FIX diminue à environ 1 %-3 % du normal, tandis que le niveau d'autres facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K diminue à 30%-40 % du normal (124).

Deux mutations faux-sens distinctes impliquant la région codant pour le propeptide ont été décrites sous forme d'haplotype *rs401597- rs392959* associée à une variabilité dans la dose requise d'AVK (130).

Ces mutations se produisent à des positions essentielles pour le site de reconnaissance de la carboxylase, entraînent une affinité réduite de l'enzyme pour le propeptide, conduisant à une altération de la réaction de la carboxylase ceci, à son tour, entraîne la production hépatique de protéines partiellement carboxylées ou décarboxylées avec une activité coagulante réduite, provoquant une hypersensibilité aux AVKs, ce qui augmente le risque de saignement au cours du traitement (124).

i. Facteur II (prothrombine)

i.1 Structure

Le gène est situé sur le bras court du chromosome 11(11p11.2), renferme 14 exons codant pour une protéine de 622 AA d'une masse de 70037 Da (129).

i.2 Polymorphismes mononucléotidique

Le facteur II de coagulation ou prothrombine, présente des polymorphismes en corrélation avec la dose de warfarine.

- Le variant *FII 494C>T (rs5896)* provoque une substitution d'une thréonine, un acide aminé polaire, à une méthionine, non polaire, en position 165 de la protéine au niveau de l'exon 6, le Thr165 est conservé dans différentes espèces, et il est proche des résidus hautement conservés cela peut induire des changements de conformation dans la structure tridimensionnelle du facteur II et cela altèrera l'affinité de ce facteur pour la γ -glutamyl-carboxylase et par conséquent, les sujets porteurs de cette mutation se trouve dans un état d'hypocoagulabilité, sensible au traitement par les AVKs (131).

- Le variant *FII 20210G>A (rs1799963)* localisé dans la région 3' est fréquent chez les patients qui présentent une thrombose veineuse profonde aiguë (TVPA), et peut contribuer à une réponse inefficace au traitement par warfarine (132).

J. Facteur VII (proconvertine)

j.1 Structure

Le gène se localise au niveau du chromosome 13 (13q34), avec une taille de 14Kb, il renferme 8 introns et 9 exons codant pour une protéine dont la masse moléculaire est de 51 KDa et se compose de 466AA (129).

j.2 Polymorphismes mononucléotidique

Plusieurs mutations ont été identifiées sur le gène *FVII*, à titre d'exemple le *FVII-402G>A(rs510317)*, *FVII 353 G>A(rs6046)*, *FVII -401G>T(rs510335)*.

Les données disponibles révèlent que l'allèle *-401T* est responsable d'une diminution de

la transcription alors que, l'allèle 402A est associé à un taux accru de transcription, conduisant ainsi à des niveaux plus élevés de facteur VII, qui peuvent être associés à une hypercoagulabilité, et à une résistance au traitement par la warfarine.

Ensuite le variant FVII 353 G>A(rs6046) au niveau de l'exon 8 conduit à une substitution de l'Arginine(R) par la Glutamine (Q). Les patients avec le génotype RR ont une concentration plus élevée de FVII que ceux avec le génotype RQ, qui, à son tour, ont une concentration de FVII plus élevée que ceux avec le génotype QQ, et par conséquent les porteurs du génotype Q/Q nécessitent une dose d'entretien de warfarine inférieure par rapport aux porteurs de génotype R/R, une modification de la réponse à la warfarine a été éventuellement observé au cours des premiers jours du traitement cependant d'autres études sont nécessaires pour confirmer cet effet (133) (134) (135).

k. Protéine C (PROC)

k.1 Structure

Le gène se cartographie sur le bras long du chromosome 2(2q14.3), il se compose de huit exons et sept introns, il a une taille de 10kb. La protéine vitamine K dépendante d'une masse moléculaire de 52071 Da est formé de 461AA (129). La synthèse de la protéine C se déroule au niveau hépatique et s'organise en deux chaînes, une lourde et une autre légère (129) (136).

k.2 Polymorphismes mononucléotidique

Quatre SNPs ont été identifiés comme significativement associés à la dose optimale d'AVK :

PROC -1641 A> G (*rs1799809*), *PROC* 1386 T> C (*rs2069901*) dans la région 5' régulatrice du *PROC* C> T (*rs2069910*) à l'intron 2 et *PROC* G> A (*rs2069919*) à l'intron 3.

Les porteurs de l'allèle G à l'état homozygote du polymorphisme *PROC*-1641 A>G (*rs1799809*) nécessitent des doses relativement faibles. Cela réduirait la dose indiquée d'AVK, ce qui suggère une activité réduite de la protéine C préexistante même avant la restauration du traitement (130).

I. Protéine S (PROS)

I.1 Structure

Le gène PROS est localisé sur le bras long du chromosome 3 (3q11.1) et il contient 15 exons et 14 introns. La protéine S vitamine K dépendante est un inhibiteur physiologique du facteur de coagulation FVa, FVIIIa et cofacteur de la protéine C, formé de 676AA avec une masse moléculaire de 69kDa (137) (138).

I.2 Polymorphismes mononucléotidique

La substitution de l'adénine par la guanine à la position 1907 au niveau de l'exon 15 résultant d'un changement d'acide aminé 636 Tyr>Cys. Cette mutation a été détectée chez les patients présentant un déficit en protéine S et présentant une thrombose aiguë au niveau du tractus de la veine mésentérique après colectomie (139) (14).

m. ORM1 /ORM2

m.1 Structure

Le gène est localisé sur le bras long du chromosome 9(9q32). L'alpha-1-glycoprotéine acide, ou orosomucoïde, est une protéine plasmatique relativement abondante synthétisée dans le foie. Il a un poids moléculaire de 40 kDa et est une chaîne polypeptidique unique d'environ 180 AA. L'ORM est contrôlée par deux gènes disposés en tandem, *AGP1* et *AGP2*, qui codent respectivement pour ORM1 et ORM2 chacune entre eux comporte 5 introns (140) (141).

m.2 Polymorphismes mononucléotidique

L'ORM1 se présente sous forme de trois haplotypes définis par les polymorphismes localisés sur deux locus (rs17650, 113G>A 38 Arg >Gln et rs1126801, 174 Val >Met) :

- *ORM1*S* (38Arg-174Val).
- *ORM1*F1* (38Gln-174Val).
- *ORM1*F2* (38Gln174Met) évolué de *ORM1*S* et *ORM1*F1* collectivement appelé F*S* inversement, le locus ORM2 est monomorphe (142) (143).

Il a été rapporté que le polymorphisme *ORM1* 113G>A (*rs17650*) influence la capacité de liaison de l'ORM à la warfarine, les porteurs d'*ORM1 rs17650* *S ont besoin des doses d'entretien plus faibles afin d'obtenir l'effet anticoagulant optimal (144)

m.3 Rôle

La glycoprotéine acide, également appelée orosomucoïde (ORM), est une glycoprotéine présente en abondance dans le plasma, en tant que principale protéine de liaison des médicaments de base, elle se lie également à d'autres ligands, y compris les médicaments acides, tels que la warfarine l'ORM se lie à la warfarine avec une affinité avide. De plus, la liaison de la warfarine à l'ORM1 est sélective pour les énantiomères avec une nette préférence pour la (S)-warfarine par rapport à la (R)-warfarine et de l'acénocoumarol, alors qu'aucune énantio sélectivité n'a été observée dans la liaison de la phenprocoumone. Dans le même temps, l'affinité de liaison de l'ORM et de la warfarine diffère plusieurs fois en raison des variantes polymorphes de l'ORM (145) (146).

L'ORM joue un rôle important dans les réactions médicamenteuses, via la liaison avec d'autres xénobiotiques, en entravant l'effet immédiat des médicaments et en protégeant les médicaments contre leur élimination par l'organisme (145).

n. CYP3A4

n.1 Structure

Le gène *CYP3A4* est situé sur le chromosome 7(7q22.1), il a environ 27 kb de long, avec une région codante constituée de 13 exons et une région non codante composée de 12 introns (147) (148).

n.2 Polymorphismes mononucléotidique

De nombreux variants ont été identifiés dans le gène *CYP3A4***Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, dont certaines se localisent au niveau des régions ; introniques, exoniques, et les régions 5'-flanquantes sans présenter de réels intérêts clinique pour les AVKs à l'exception du polymorphisme *CYP3A4* *1G 20230G>A (*rs2242480*) à l'intron 10 également connu sous le nom IVS10+12G>A qui a montré une influence significative, les sujets hétérozygotes ont une clairance plus élevée de R-warfarine (149) Bien que la fonction de ce SNP soit encore sujette à débat.

Cependant, le dosage de la luciférase, qui évalue l'activité du promoteur, a récemment montré que l'allèle A de ce polymorphisme a une activité transcriptionnelle beaucoup plus élevée que l'allèle G.

L'effet de ce polymorphisme a fait l'objet de controverses, certaines études suggérant qu'il s'agit d'un polymorphisme à gain de fonction (150) (151), tandis que d'autres suggèrent qu'il s'agit d'un polymorphisme fonctionnel, entraînant une diminution de l'activité du CYP3A4 (152) (153).

0. CYP1A2

0.1 Structure

Le gène, est situé sur le chromosome 15 (15 q24.1), il s'étend sur près de 7,8 kb comprend sept exons et six introns et il code pour une protéine à 515 résidus avec une masse moléculaire de 58 294 Da (154).

0.2 Polymorphisme mononucléotidique

Le *CYP1A2* comporte plus de 15 SNP dont on cite les deux variants affectant le métabolisme de la S-warfarine :

- L'allèle *CYP1A2*1F* -163C>A (*rs762551*) est le résultat d'une mutation ponctuelle, situé dans l'intron 1, il est associé à une induction accrue, en particulier chez les fumeurs, par rapport à l'allèle *CYP1A2*1A* du type sauvage ce qui impacte le métabolisme de la S-warfarine (155).

- *CYP1A2*C1* -3860G>A (*rs2069514*) situé dans la région 5'-flanquante ce variant réduit le taux de transcription de la protéine. Les porteurs du génotype AA ont besoin des doses de warfarine significativement plus élevée que les porteurs du génotype GG (156) (157).

Les deux variants déterminent des modifications de l'activité de l'enzyme par rapport au type sauvage chez les patients fumeurs, modifiant probablement l'inductibilité du gène (158) (159).

D. Algorithmes de prédictions

1. Développement des modèles de prédiction

Les modèles de prédictions sont une approche mathématique basée sur des techniques d'analyse statistique classiques ou des techniques de l'intelligence artificielle comme l'apprentissage automatique, l'analyse prédictive permet de prédire les événements de l'avenir en s'appuyant sur des données actuelles ou du passé, est transformée les données en des informations utiles et applicables dans le futur, le processus de réalisation d'une analyse prédictive se déroule en plusieurs étapes :

- ✓ Premièrement, la formulation de la question auquel on veut répondre en autre terme définir la variable à prédire (variables dépendantes).
- ✓ Deuxièmement, la collecte des données qui seront considérées, au cours de cette analyse, les prédicteurs qui sont des variables indépendantes, quantitatives ou qualitatives. Les variables qualitatives : qui décrivent un caractère donné et ils sont immesurables, ils se subdivisent en variables qualitatives nominales et variables qualitatives ordinales alors que, les variables quantitatives se subdivisent également en deux sous-groupes qui sont les variables continue (mesurables) et les variables discrets (comptable) (160).
- ✓ Puis, le prétraitement, c'est l'étape qui consiste à structurer l'ensemble des données. À ce niveau, différents types de test statistiques seront appliqués afin de tester la qualité des variables indépendantes, traité les valeurs aberrantes, mesurer la corrélation (Pearson, Kendall, Spearman) entre les variables ainsi que la significativité des résultats (valeur- p).
- ✓ Ensuite, la modélisation ou le développement du modèle en utilisant l'un des techniques statistiques ou les techniques de l'intelligence artificielle, la technique la plus appliquée en pratique courant, c'est l'analyse de régression. Une régression linéaire peut être appliquée pour prédire un résultat continu, un modèle de régression logistique est couramment utilisé pour prédire un point final binaire (160) (161)

2. Paramètres d'évaluation des modèles prédictives

Lorsque le résultat est un nombre, la méthode la plus courante pour décrire le pouvoir prédictif d'un modèle consiste à utiliser l'erreur quadratique moyenne RMSE qui mesure la distance moyenne entre les valeurs observées et les prédictions du modèle. Le coefficient de détermination écrit R^2 est une autre mesure de la performance du modèle, il reflète le pourcentage de variabilité expliqué par le modèle (162).

3. Validation des modèles

La validation est aspect primordial dans la modélisation prédictive, il peut être réalisé sur deux niveaux différents, la validation externe et /ou la validation interne.

a. Validation interne

La validation interne repose sur le fractionnement de l'ensemble de données (cohorte initiale) en deux parties : un ensemble d'apprentissage (cohorte de dérivation) et un « ensemble de validation (cohorte de validation) puis, la comparaison de la performance des deux modèles. Et si cette méthode n'est pas possible en raison du nombre petit de la cohorte d'autres mesures telles que la validation croisée ou l'amorçage et le rééchantillonnage par Bootstrap peuvent être appliquées pour la validation interne, cette forme de validation est courante, mais sous optimale (163) et puisque la cohorte de validation partage le même profil que la cohorte de dérivation, les résultats obtenus sont toujours optimistes (164).

b. Validation externe

La validation externe est plus pertinente que la validation interne, car il examine la transportabilité plutôt que de la reproductibilité de l'algorithme, il est fondé sur l'applicabilité d'un modèle de prédiction chez des patients autres que ceux de la cohorte dérivée. La validité externe peut être évaluée en étudiant des patients qui ont été traités plus récemment (validation temporelle), d'autres hôpitaux (validation géographique) ou traités dans des contextes totalement différents (validation externe forte) (165) (166).

En ce qui concerne les algorithmes de prédictions des doses d'entretien des AVKs, la dose est considérée comme variable dépendante tandis que les facteurs génétiques (*CYP2C9*, *VKOR1*, *CYP4F2*...) et non génétiques (âge, sexe, poids, taille, IMC, origine ethnique, comorbidité...) comme variables indépendantes ou prédicteurs, les données numériques sont Présentées en moyenne et écart-type ou en moyenne et intervalle tandis que, les variables qualitatives sont exprimées en fréquences et en pourcentages. Les techniques de régression sont ensuite pratiquées via des logiciels informatiques (SSPS). La performance d'un modèle de régression linéaire est mesuré par le coefficient de détermination (R^2) décrivant à quel point le modèle s'ajuste aux données, un R^2 proche de 1 signifie une relation presque parfaite entre le modèle et les données, alors qu'un R^2 proche de 0 implique que le modèle est faiblement prédictif (167) (168) (169).



Chapitre II



I. MATERIEL ET METHODE

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude analytique et comparative sous forme de revue systématique et méta-analyse, plusieurs recherches informatisées ont été menés pendant la période entre juillet 2021 et janvier 2022 via les moteurs de recherche suivants : PubMed, Google scholar entre 1996 et 2021, en se servant d'une stratégie de recherches contenant les mots clé suivante : "dosing-algorithm" AND "genotype-guided" OR "genotype" OR "Pharmacogenetics" AND "warfarin" OR "acenocoumarol" AND "CYP2C9" OR "VKORC1".

B. Sélection des études

1. Critères d'inclusion

- ✓ Population : les populations sous AVK (warfarine /acénocoumarol) renfermant 100 patients ou plus, d'une tranche d'âge 18-95.
- ✓ Étude inclut aussi bien les facteurs cliniques que les facteurs génétiques.
- ✓ Les facteurs liés à l'état de santé des patients et médicaments concomitants sont prises en considérations.
- ✓ Seules les études qui s'intéressent à l'effet de la warfarine et de l'acénocoumarol sont éligibles.
- ✓ La durée du suivi clinique des patients doit être supérieure ou égale à 3mois.
- ✓ Résultat mesuré : coefficient de détermination R^2 .
- ✓ Type d'étude : études de cohortes observationnelles, prospectives ou rétrospectives monocentrique ou multicentrique.
- ✓ Les algorithmes prédictifs élaborés par les techniques statistiques de type régression.

2. Critères d'exclusion

- ✓ Études proposant des algorithmes basés exclusivement sur les facteurs cliniques des patients.
- ✓ Les études menées exclusivement sur une population gériatrique, pédiatrique, obèse ou unisexe seront exclues.
- ✓ Les algorithmes pharmacogénétiques concernant la fluindione et la phenprocoumone ne seront pas pris en compte au cours de ce travail.
- ✓ Les articles indisponibles sous leurs formes intégrales contenant uniquement des résumés.
- ✓ Les articles en double.
- ✓ Les revues, les méta-analyses, les rapports de cas, extraites de livre,
- ✓ Aucune restriction de date de publication ni de langue n'a été appliquée à l'exception des articles chinois.

C. Processus de sélection

La recherche documentaire dans les deux bases de données, PubMed et google scholar a localisé 2319 études dont 890 études n'ont pas fourni d'informations adéquates ou n'incluent pas les facteurs génétiques, 419 articles en double et 1832 études qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion préalablement précisés, ainsi au total 68 études étaient éligibles pour une analyse plus approfondie des algorithmes pharmacogénétiques de prédiction via leurs coefficients de détermination R^2 .

La réalisation de la méta-analyse a suivi le processus de sélection décrit au niveau des deux figures 16 et 17.



Figure 16: *Organigramme des étapes suivies pour la réalisation de la méta-analyse*

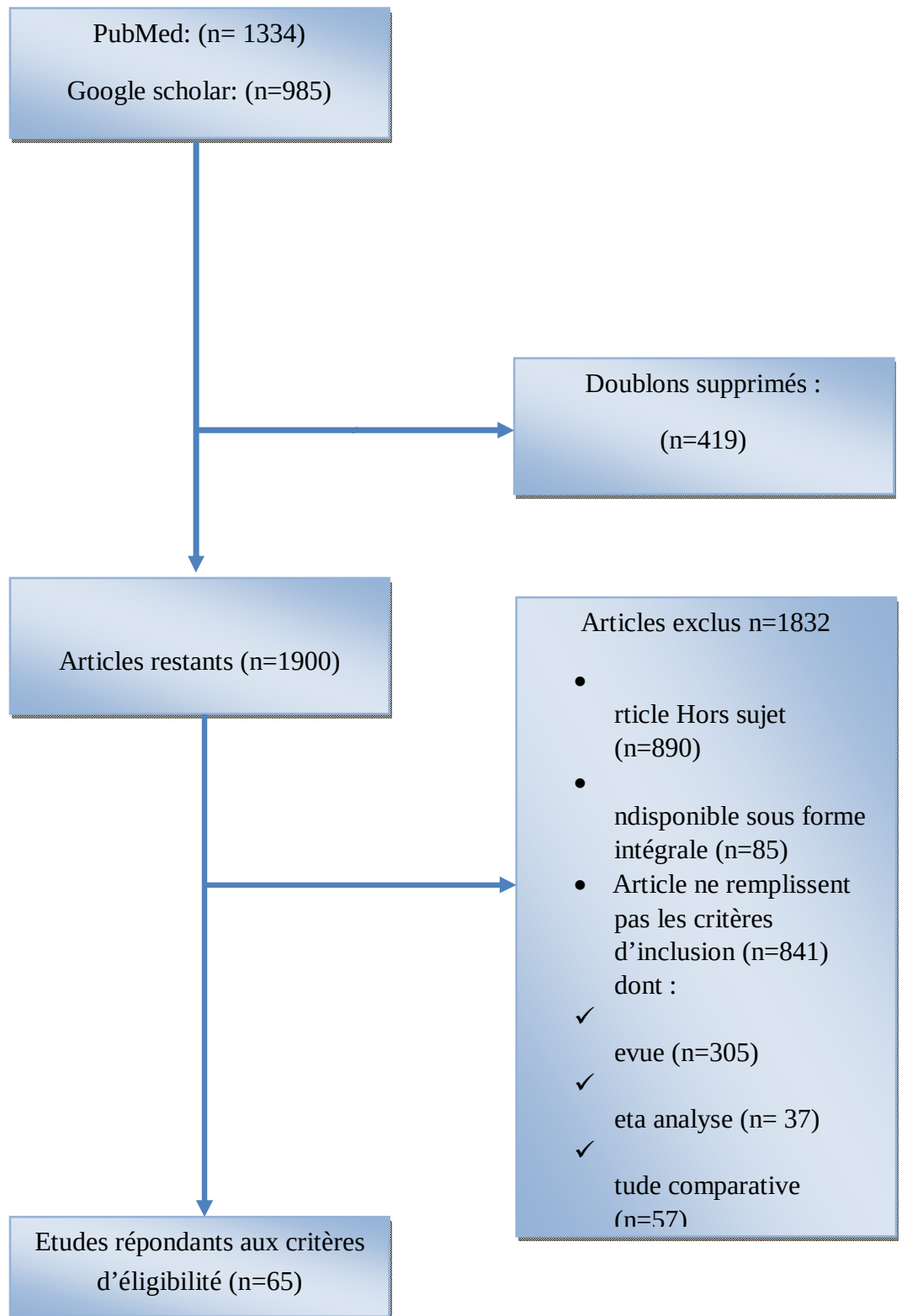


Figure 17: Organigramme détaillant le flux de sélection des études

D. Extraction des données

Le premier auteur, l'année de publication, le lieu de conception de l'étude, type d'études, les caractéristiques démographiques de la population exprimé en pourcentage (sexe) en valeurs moyennes (l'âge, taille, surface corporelle) en nombre (nombre de patients) ainsi que le coefficient de détermination propre de chaque algorithme développé ont été extraits de chacune des publications incluses.

II. RESULTATS

A. Propriétés des études

Le tableau décrit les 65 études de cohorte observationnelles, rétrospective, prospective monocentrique ou multicentrique qui répondaient aux critères d'inclusion, il regroupe les données recueillaient sur les caractéristiques générales de l'étude telle que le nom de l'auteur, l'année de publication, pays qui menait l'étude, la référence bibliographique, ainsi que le profil des populations étudiées à savoir l'âge le poids, la taille et la surface corporelles (la moyenne), le sexe (%) et l'AVK administré (warfarine ou acénocoumarol).

Tableau 10: *Caractéristiques générales propres à chaque étude incluse dans cette méta-analyse*

Etude n°	Auteur (Date)	Reference	Type d'étude	AVK utilisé	Période d'étude	Lieu de l'étude	Nombre de patients	Indication	Âge	Sexe % homme	Taille cm	Poids kg	Surface Corporelle m2
1	Gage et al. (2003)	(170)	Étude de cohorte observationnel	Warfarine		Washington États-Unis	369	FA TVP/EP Prothèse valvulaire	69,1	56			1,9
2	Hillman et al. (2004)	(171)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine		Wisconsin, États-Unis	453	Troubles du rythme auriculaire Maladie cardiaque structurelle TVP	70.6	56.7			1.97
3	Tham et al (2006)	(172)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine		Singapour l'ASIE	107	-----	56,8	58,9		64,5	
4	Sconce et al. (2006)	(173)	Étude de cohorte	Warfarine		Royaume-Uni	297	FA EP TVP	67,5	54			
5	Aquilante (2006)	(174)	Étude de cohorte Rétrospective Multicentrique	Warfarine		Floride États-Unis	350	FA TEV AVC	69	87,4			
6	Carlquist et al (2006)	(175)	Étude prospective	Warfarine		Utah, États-Unis	213	TVP FA	71	49		84	
7	Miao et al (2007)	(176)	Étude prospective	Warfarine		Suzhou, Chine	178	TVP EP FA Remplacement de valve cardiaque	55	41,6			
8	Caldwell et al (2007)	(177)	Étude observationnelle	Warfarine		Wisconsin États-Unis	570	Arythmies auriculaires Prothèses valvulaires cardiaque Maladie thromboembolique	71.6	56			1.97

9	Momary et al. (2007)	(178)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine		Chicago États-Unis	115	TVP EP AVC	57	28	167		2.1
10	Perini et al (2008)	(179)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine	-----	Brazil Rio de Janeiro	390	Prothèse de valve cardiaque FA FA et prothèse valvulaire	54	48	----	69.0	-----
11	Gage et al (2008)	(180)	Etude de cohorte multicentrique	Warfarine	-----	Washington Floride Amérique du Nord	1,015	FA TEV	65	64	-----	-----	-----
12	Michaud et al (2008)	(181)	Étude de cohorte prospective	Warfarine		Québec CANADA	132	FA Valve cardiaque mécanique TVP	61.8	56,8	166	78.2	
13	Schelleman et al (2008)	(182)	Étude de cohorte prospective	Warfarine	Avril 2002 à Décembre 2005	Philadelphie Etas unis	C=147 AA=112	FA TVP/EP AVC	62,7 56,9	70,7 58,9			
14	Wadelius et al (2009)	(183)	Étude prospective multicentrique	Warfarine	Décembre 2001 à aout 2005	Stockholm, Suède	1496	FA TVP EP Greffe de valve cardiaque Infarctus cérébral/accident ischémique transitoire Greffe de valve cardiaque, biologique	66	63			
15	Ohno et al (2009)	(184)	Étude de cohorte observationnelle Multicentrique	Warfarine		Osaka, JAPAN	125	FA TVP EP	73.1	60			1.59

16	Borgiani et al (2009)	(185)	Étude de cohorte observationnelle	Warfarine		Rome, Italie	141	TVP FA Prothèse de valve aortique	68,2	53		78	
17	IWPC (2009)	(186)	Étude observationnelle multicentrique			9 pays 4continent	4043				168	75,3	
18	Cen et al (2010)	(187)	Étude de cohorte Rétrospective	Warfarine	Mars 2007 à Novembre 2008	Guangzhou Chine	222	Remplacement de valve cardiaque	45	47	162	57	
19	GU, Qiang (2010)	(188)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine	-----	Sud-ouest de la Chine	127	Prothèses valvulaires mécaniques	44.3	46.6	169.5	59.6	1.7
20	Lenzini et al. (2010)	(189)	Etude de cohorte multicentrique	Warfarine	-----		969	FA Chirurgie orthopédique TVP ou EP Remplacement valvulaire AVC	62	56,2	170	87,5	-----
21	Cavallari et al (2010)	(190)	Étude de cohorte observationnelle	Warfarine		Chicago, Floride Etas unis	226	Prévention secondaire De TVP ou EP Prévention primaire des AVC ; FA	57	29			2.1
22	Wells et al (2010)	(191)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine		Ottawa Canada	246	Précédent TVP ou PE Thrombose artérielle antérieure FA	60.6	55	171.5	86.3	
23	Perera et al. (2011)	(192)	Étude observationnelle	Warfarine	Juin à Décembre 2008	Chicago États-Unis	122	TVP/EP FA	59	34	168,8	88,3	
24	CHO, Hyun-Jung et al (2011)	(193)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine	-----	Séoul, Corée	130	FA	66.2	66		66.6	1.73

25	Shahin et al (2011)	(194)	Étude de cohorte observationnelle	Warfarine		Caire, Egypt.	207	Remplacement de la valve mitrale TVP Remplacement de la valve aortique+	47.4	45	166.7	77.9	
26	Botton et al (2011)	(195)	Étude de cohorte observationnelle	Warfarine		Porto Alegre, Brésil	279	FA Prothèse de valve cardiaque TE Maladie cérébrovasculaire	62.6	55.6			
27	Van Schie et al (2011) EU-PACT	(196)	Étude de cohorte Multicentrique	Acénocoumarol		Pays-Bas	471		74,7	56	172	79	
28	Avery et al (2011)	(197)	Étude de cohorte observationnel	Warfarine		Liverpool, Royaume-Uni	671	FA TVP/EP Prothèse valvulaire	68.1	54.7			
29	Zambon et al (2011)	(198)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine	Avril 2008 Décembre 2008.	Padoue, Italie	274	FA TVP	73,9	65	170	80	1,92
30	Choi et al (2011)	(199)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine		Séoul, Corée	564	FA Infraction cérébrale TVP EP	63.2	54.3	163.0	65.1	1.7
31	Wei et al (2012)	(200)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine	Septembre 2008 à août 2011	Nankin, Chine	260	Fibrillation auriculaire non valvulaire	67.2	48.5	163	60.8	1.66
32	Cerezo- Manchado et al (2012)	(201)	Étude de cohorte rétrospective	Acénocoumarol	-----	Murcie Espagne	973	FA TVP EP	73	51,28	161	77	1.8
33	Borobia et al (2012)	(202)	Étude observationnelle, prospective, transversale	Acénocoumarol	Avril 2008 à juin 2009	Madrid, Espagne	117	EP TVP	67.6	52.1	1.63	74.3	

34	Smires et al (2012)	(203)	Étude prospective	Acénocoumarol	Janvier à Décembre 2009	Casablanca MAROC	114	FA TVP EP Remplacement de la valve mitrale	50	30,7			
35	Zhang et al (2012)	(204)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine	2008 et 2009	Chaoyang Chine	297	TVP EP	64	49,8	165,9	69,5	
36	Pavani et al (2012)	(205)	Étude de cohorte Rétrospective	Warfarine		Hyderabad, Inde	160	Remplacement de Prothèse valvulaire TVP FA	38.5	52,5			
37	Rathore et al (2012)	(206)	Étude de cohorte observationnel	Acénocoumarol		Lucknow, Inde	125	Chirurgie de remplacement valvulaire cardiaque	37,5	70,4	162.59	56	
38	ZHU et al (2012)	(207)	Étude de cohorte observationnel	Warfarine	2008 à 2010	Pékin, Chine	322	TVP	65	49,1		70	
39	POP et al (2013)	(208)	Étude de cohorte prospective	Acénocoumarol	Octobre 2009 Juin 2011	Cluj-Napoca, Roumanie	301	TVP aiguë des membres inférieurs FA persistante ou permanente Prothèses valvulaires	66	48.5			
40	Kumar et al (2013)	(209)	Étude de cohorte	Warfarine	-----	Sud de l'Inde	240	Cardiopathie rhumatismale avec sténose mitrale, régurgitation de la valve mitrale ou remplacement de la valve auriculaire postérieur	43.3	36,7	156.7	56.1	----
41	Mazzaccara et al (2013)	(210)	Etude observationnels	Warfarine		Naples, Italie	266	Remplacement d'une valve cardiaque FA Cardiomyopathie dilatée TVP EP	67.35	55.2	---	----	---

42	Wolkanin-Bartnik et al. (2013)	(211)	Étude prospective	Acénocoumarol	Juin 2009 à Décembre 2010	Warsaw, Pologne	226	FA Valves cardiaques artificielles TVP	69.3	53,1		77	
43	Chen et al (2014)	(212)	Étude de cohorte Observationnelle	Warfarine	Avril 2012 à Mai 2013	Pékin, Chine	551	Remplacements de valves cardiaques	51	55,9			1,71
44	Kumar et al (2014)	(213)	Étude de cohorte	Acénocoumarol	----	Sud de l'Inde	217	Cardiopathie rhumatismale avec remplacement de la valve mitrale, Remplacement de la valve auriculaire, régurgitation de la valve mitrale et fibrillation auriculaire	37.7	37.3	154.9	53.3	-----
45	Sun-Mi Cho, et al (2015)	(214)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine	-----	Séoul, Corée	101	Prévention et traitement des accidents vasculaires cérébraux	63,6	63	---	64,6	1,7
46	S. Hee et al (2015)	(215)	Étude de cohorte	Warfarine		Corée	191	Valves cardiaques mécaniques	58.8	33		58.6	
47	LIMDI et Al (2015)	(216)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine		Alabama États-Unis	EA 762 AA 595	FA TEV AVC Infarctus du myocarde	64,1 57	57,5 43,5	170 171	87,5 90,7	2 2
48	Santos et al (2015)	(217)	Étude transversale Prospective	Warfarine	Septembre, 2011 Mars 2012	São Paulo, Brésil	832	FA AVC Thrombose/embolie	63	49,9			
49	C Hao et al (2015)	(218)1	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine	Janvier 2011 à Décembre 2011	Pékin Chine	131	FA	61.27	72.5	169.56	73.72	1.83

50	Tzveova et al (2015)	(219)	Étude de cohorte rétrospective	Acénocoumarol		Sofia, Bulgarie	119	FA TVP EP Remplacement de valve cardiaque	57,64	49.58		82.47	
51	Tong et al (2016)	(220)	Étude observationnelle, transversale.	Acénocoumarol		Grenade, Espagne	556	FA TVP	68,7	49,1		75.8	1.62
52	JIANG et al (2016)	(221)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine	Janvier 2014 à Juin 2015	Shanghai Chine	122	FA	58.7	62,3	165.6	62.1	
53	Alzubiedi and Saleh (2016)	(222)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine		Amman, Jordanie.	163	TVP EP FA AVC	51.2	39,3	169	95.6	
54	Gaikwad (2017)	(223)	Étude de cohorte Observationnelle	Warfarine		Bombay, INDE	300	TV cérébrale TVP des membres inférieurs Remplacement de valve cardiaque	59	37			
55	Tong et al (2017)	(224)	Étude observationnelle transversale	Acénocoumarol	2008 à 2013	Madrid, Espagne	340	FA TVP Remplacement de valve cardiaque	69,83	48,5	162	73,66	
56	Abdelhak Elkhazraji et al (2018)	(225)	Etude de cohorte prospective	Acénocoumarol	Janvier 2015 to Décembre 2016	RABAT MAROC	217	Valves cardiaques TE FA	57	48.84	169.12	71.85	
57	Ajmi et al (2018)	(226)	Étude de cohorte observationnelle	Acénocoumarol	Octobre 2013 à avril 2017	Sousse, Tunisie	197	FA Flutter auriculaire TVP	58.24	47,6			
58	Galvez et al (2018)	(227)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine		Bogota Colombie	152	TVP TEP Cardiopathie	62.67	56	162	69.21	
59	Pei et al. (2018)	(228)	Étude de cohorte	Warfarine		Pékin CHINE	247	Remplacements de valves cardiaques	59	49	165	66	1,72

60	Cho et al (2019)	(229)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine		Séoul, Corée	109	FA Infarctus cérébral TVP/EP	70	68		66	
61	Nguyen et al (2020)	(230)	Étude de cohorte rétrospective jusqu'à 2015 puis prospective	Warfarine	2005 à 2019	Pusan, Corée	650	Remplacement mécanique de la valve cardiaque Arythmie AVC	58.4	58.6	162.3	61.5	
62	Bader et al (2020)	(231)	Étude observationnelle transversale	Warfarine	Septembre 2016 à Juin 2017.	Doha, Qatar	104	FA Remplacement de la valve TVP	62.4	36.5			
63	ROCO et al (2020)	(232)	Étude de cohorte rétrospective	Acénocoumarol	Mars à Décembre 2018	Santiago, Chili	304	Trouble du rythme TV avec/sans TEV	65.01	52.6			
64	Khaleqsefat E et al (2020)	(233)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine	Février 2016 à Mars 2017	Ourmia, Iran.	185	Remplacement de valve cardiaque	54.72	39,5	163.22	72.65	
65	Tomek et al (2020)	(234)	Étude de cohorte rétrospective	Warfarine		Prague Tchèque	175	ND	68,3	60,6	172,4	83	

TEV : Thromboembolie veineuse

TVP : thrombose auriculaire

EP : Embolie pulmonaire

AVC : Accident vasculaire cérébral

ND : Non déterminé

Tableau 11: Le coefficient de détermination de chaque algorithme et les variables génétiques et non génétiques considérées

Etude N°	Ethnicité		Facteurs cliniques	Génotype	R ²
Gage et al (2003)	Afro-américain, Blanc		Âge, sexe, surface corporelle, race, INR cible, Amiodarone, simvastatine,	CYP2C9*2, CYP2C9*3	0,39
Hillman et al (2004)	Caucasien		Âge, surface corporelle, remplacement valvulaire, diabète	CYP2C9*2, CYP2C9*3	0,337
Tham et al (2006)	Chinois/Malais/Indien		Âge, Poids	CYP2C9*3 VKORC1 381 T>C	0.605
Sconce et al (2005)	Blanc		Age Taille	CYP2C9*2, CYP2C9*3 VKORC1 -1639G>A	0,542
Aquilante et al (2006)	Blanc +++ Noir + Hispanique Autre (Asiatique)		Age, poids, statut tabagique, INR moyen et INR cible, Apport en vitamine K, Enzyme Inhibiteurs et inducteurs de CYP2C9	CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C9*5 VKORC1-1639 G>A Factor VII D/D Factor X I/D Factor X I/I	0,514
Carlquist et al (2006)	Blanc, d'Europe du Nord		Age, Poids, sexe	CYP2C9*2, CYP2C9*3 VKORC1 1173 C>T	0,446
Miao et al (2007)	Chinois(asiatique)		Age, Poids	CYP2C9 *1, CYP2C9*3 VKORC1- 1639G>A	0.628
Caldwell et al (2007)	Caucasiens		Âge, sexe, BSA, remplacement valvulaire, Diabète	CYP2C9*2, CYP2C9*3 VKORC1 6853G>C (H7)	0,56
Momary et al (2007)	Afro-américains		Âge, surface corporelle	CYP2C9*2, CYP2C9 *3, CYP2C9*5	0.33
Perini et al (2008)	Blanc +++ Intermédiaire++ Noir +		Age Poids Prothèse de valve cardiaque Simvastatine Amiodarone Maladie thromboembolique	CYP2C9 *3 VKORC1 1173 C>T	0,51
Gage et al (2008)	Caucasiens		Âge, race, Surface corporelle, Tabagisme INR cible TEV antérieure comme indication Amiodarone	CYP2C9*2, CYP2C9 *3 VKORC1-1639 G>A	0,531
Michaud et al (2008)	Caucasiens		Âge, surface corporelle, INR Modèle 1 : rapport R /S-warfarine à 14 h Modèle 2 : INR ajustée selon la dose du jour 4	CYP2C9 * 2, CYP2C9* 3 VKORC1-1639A G>A VKORC1 3730 G>A	0,51
Schelleman et al (2008)	Stratifiée selon la race	Caucasien s,	Âge, IMC Nombre de médicaments qui potentialisent la	CYP2C9 *2, CYP2C9*3 VKORC1 1173 C>T	0.43

			warfarine, Antécédents d'infarctus du myocarde, d'hypothyroïdie et de Thrombose veineuse		
		Afro- Américain	Âge, IMC Nombre de médicaments qui potentialisent warfarine Consommation d'alcool Indication de la warfarine Antécédents d'infarctus du myocarde, d'embolie pulmonaire, cancer	<i>VKORC1 1173 C>T</i> <i>Factor VII -401 G>T</i> <i>APOE E2/E3/E4</i>	0,28
		Combine les deux race	Race, âge, IMC, Nombre de médicaments qui potentialisent warfarine Consommation d'alcool Antécédents de thrombose veineuse profonde	<i>CYP2C9 *2, CYP2C9*3</i> <i>VKORC1 1173 C>T</i> <i>Factor VII -401 G>T</i>	0,31
Wadelius et al (2009) WARG	Suédois		Âge, sexe et interactions médicamenteuses	<i>CYP2C9 *2, CYP2C9 *3</i> <i>VKORC1 -1639 G>A</i>	0,59
Ohno et al (2009)	Japonais(asiatique)		Age, surface corporelle	<i>CYP2C9*1, CYP2C9*3</i> <i>VKORC1- 1639G>A</i>	0,55
Borgiani et al (2009)	Caucasiens		Age, Poids	<i>CYP2C9 *2, CYP2C9*3</i> <i>VKORC1 1173 C>T</i> <i>VKORC1-3730G>A</i> <i>CYP4F2 *3 1297G>A</i>	0,61
IWPC (2009)	Blanc +++ Asiatique++ Noir +		Âge, Poids, taille, race Utilisation de l'amiodarone Inducteurs enzymatique	<i>CYP2C9*1, CYP2C9 *2, CYP2C9 *3</i> <i>VKORC1 -1639 G>A</i>	0,47
Cen et al (2010)	Han chinois(asiatique)		Âge, Poids, utilisation de l'amiodarone	<i>CYP2C9*3</i> <i>VKORC1 -1639 G>A</i> <i>CYP4F2*3</i>	0,56
GU, Qiang (2010)	Han chinois(asiatique)		Age, poids,	<i>CYP2C9 3*, CYP2C9 IVS3-65G>C</i> <i>VKORC1-1639 G>A</i> <i>EPHX1 691A>G</i>	0.72
Lenzini et al (2010)	Caucasien++++ Africain + Asiatique		Âge, surface corporelle, diabète, accident vasculaire cérébral, amiodarone, fluvastatine, INR cible, log INR, dose 2 à 4 jours avant la mesure de l'INR, race	<i>CYP2C9*2, *3</i> <i>VKORC1 -1639 G>A</i>	0,63
Cavallari et al (2010)	Afro-américain		Âge, surface corporelle AVC	<i>CYP2C9 *2, CYP2C9 *3, CYP2C9 *5, CYP2C9 *6,</i> <i>CYP2C9 CYP2C9*8, CYP2C9*11</i> <i>VKORC1 -1639G>A</i>	0.36

Wells et al (2010)	Caucasien	Âge, IMC, taille, niveau d'exercice, Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, Bêta-bloquants	CYP2C9*2, *3 VKORC1-1639 G>A CYP4F2*3	0,58
Perera et al (2011)	Afro-américain	Âge, poids TVP/EP	CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C9-18786T VKORC1-1173 C>T VKORC1-8191A	0,40
CHO, Hyun-Jung et al (2011)	Coréen(asiatique)	Âge, Surface corporelle (SC) l'état des statines	CYP2C9 *1, CYP2C9*3 VKORC1 1173 C>T	0.62
Shahin et al (2011)	Egyptien (Afrique)	Age, EP, statut de fumeur	CYP2C9 *2, CYP2C9 *3 CYP2C9 *4 CYP2C9 *5 CYP2C9* 8 VKORC1 1639 G >A APOE ε2	0,31
Botton et al (2011)	Blanc brésilien	Âge, poids Amiodarone, Carbamazépine, bêta-bloquants, Amlodipine, diurétiques	CYP2C9 *2, *3 Haplotype VKORC1 basé sur : VKORC1 -1639 G>A VKORC1 -1173 C>T VKORC1 3730G>A CYP4F2*3 F2 494C>T	0.63
Van Schie et al (2011) EU-PACT	Blanc	Age, sexe, taille, poids, amiodarone	CYP2C9 *2, CYP2C9 *3 VKORC1 1173 C>T	0,53
Zambon et al (2011)	Caucasien	Âge, surface corporelle	CYP2C9*2, CYP2C9*3 VKORC1-1639 G>A CYP4F2*3	0,65
Choi et al (2011)	Coréen(asiatique)	Âge, sexe, surface corporelle, INR	CYP2C9*3 VKORC1 1173 C>T CYP4F2*3 GGCX 8016G>A	0.35
Wei et al (2012)	Han chinois(asiatique)	Âge, Poids, Amiodarone, β- bloquant, thromboembolie antérieure,	CYP2C9*3 VKORC1 1173 C>T CYP4F2 *3	0.52
Cerezo-Manchado et al (2012)	Caucasien	Sexe, âge, surface corporelle	CYP2C9 *2, CYP2C9*3 VKORC1-1639 G>A CYP4F2 *3	0,50
Borobia et al (2012)	Caucasien	Âge, IMC, inducteurs enzymatique, utilisation de l'amiodarone	CYP2C9*1, CYP2C9*2, CYP2C9 *3 VKORC1 1639 G>A CYP4F2*3 APOE rs7412	0,61

Smires et al (2012)	Arabe Berbère Sahara	Plage d'INR cible	CYP2C9 2*, CYP2C9 *3 VKORC1 1639 G>A	0,36
Zhang et al (2012)	Han chinois(asiatique)	Age, Poids	CYP2C9 *3 VKORC1 -1639 G>A VKORC1-3730 G>A	0.374
Pavani et al (2012)	Indiens	Age, IMC, sexe, état de la thyroïde	CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C9*8, VKORC1*3, VKORC1*4, VKORC1 -1639G>A GGCX G8016A CYP4F2 *3	0.61
Rathore et al (2012)	Indiens	Poids, taille, sexe, Âge, surface corporelle, statut tabagique Indication pour la chirurgie	CYP2C9*2, CYP2C9*3 VKORC1-1639 G>A CYP4F2 1347 G>A GGCX 12970 C>G	0,414
ZHU et al (2012)	Han chinois(asiatique)	Âge, poids, nombre de globule blanc	CYP2C9*3 VKORC1 1173C>T	0.376
Pop et al (2013)	Europe du Sud-Est	Âge, IMC,	CYP2C9*2, CYP2C9*3 VKORC1-1639 G>A	0,411
Kumar et al (2013)	Indiens	Âge, état clinique, poids,	CYP2C9 2*, CYP2C9 3* VKORC1-1639 G>A VKORC1 9041 G > A VKORC 6484C>T VKORC 7566C>T GGCX (rs11676382) CYP4F2 *3	0,621
Mazzaccara et al (2013)	Caucasiens	Age, sexe	CYP2C9*2 ; CYP2C9*3 VKORC1-1639 G>A VKORC1 1173 C>T VKORC1 3730 G>A CYP4F2*3	0,584
Wolkanin-Bartnik et al (2013)	Polonais	Age, poids, apport en vitamine k, clairance de la créatinine.	CYP2C9 1*, CYP2C9 *2, CYP2C9 *3 VKORC1-1639 G>A	0,490
		Age, poids, clairance de la créatinine.	CYP2C9 1*, *2, *3 VKORC1-1639 G>A	0,455
Chen et al (2014)	Han chinois (asiatique)	Âge, surface corporelle, amiodarone, digoxine, INR cible, diabète	CYP2C9*3 VKORC1 9041 G > A CYP4F2*3	0,451
Kumar et al (2014)	Indiens	Age IMC	CYP2C9 2*, CYP2C9 3* VKORC1-1639 G>A VKORC1 9041 G > A GGCX (rs11676382) CYP4F2 *3	0.621

Sun-Mi Cho et al (2015)	Coréen(asiatique)	Age, poids,	<i>CYP2C9*1, CYP2C9*3 VKORC1 1173 C>T</i>	0.73
S. Hee et al (2015)	Coréen(asiatique)	Age,	<i>CYP2C9 *3 VKORC1 -1173 C>T CYP4F2 *3 UGT1A1 rs887829</i>	0,451
Lindi et al (2015)	Américains européens	Âge, surface corporelle, Co thérapie à l'amiodarone Maladie rénale chronique TEV, statut fumeur	<i>CYP2C9*2, CYP2C9 *3, CYP2C9 *5, CYP2C9 *6, CYP2C9 *11, Rs12777823 CLUSTER VKORC1 -1639 G>A CYP4F2*3</i>	AE 0,54
	Afro-américains			AA 0, 34
	Les deux race combinés	Âge, surface corporelle, Co thérapie à l'amiodarone Maladie rénale chronique, race, TEV, statut fumeur	<i>CYP2C9*2, CYP2C9 *3, CYP2C9 *5, CYP2C9 *6, CYP2C9 *11, Rs12777823 CLUSTER VKORC1 -1639 G>A CYP4F2*3</i>	0,48
Santos et al (2015)	Blanc Marron Le noir	Âge, sexe, poids, taille, race Amiodarone Inducteurs enzymatique	<i>CYP2C9*2, *3 VKORC1-1639 G>A</i>	0,40
C Hao et al (2015)	Han chinois	Âge, surface corporelle	<i>CYP2C9*1*3 VKORC1 1173 C>T</i>	0.44
Tzveova et al (2015)	Caucasien	Âge, poids, sexe, amiodarone, diagnostic	<i>CYP2C9 *2, CYP2C9 *3 VKORC1 -1639 G>A</i>	0,46
Tong et al (2016)	Hispanique	Age, poids, sexe, inducteur enzymatique, amiodarone, INR cible	<i>CYP2C9*2, *3 VKORC1-1639 G>A CYP4F2 1347C>T</i>	0,53
JIANG et al (2016)	Chinois	Age, taille	<i>CYP2C9*1*3 VKORC1-1639 G>A</i>	0,56
Alzubiedi et al (2016)	Afro-américains	Âge, poids, L'utilisation de l'amiodarone L'insuffisance cardiaque congestive (ICC)	<i>CYP2C9*1 CYP2C (rs12777823) VKORC1-1639 G>A CYP4F2 (rs2108622) VKORC1 (rs9923231)</i>	0,38
Gaikwad et al (2017)	Indiens	Age, diète	<i>CYP2C9*2, CYP2C9*3 VKORC1-1639 G>A</i>	0,67
Tong et al (2017)	Hispanique	Âge, poids, inducteur enzymatique, amiodarone, INR cible	<i>CYP2C9 1*, CYP2C9*2, CYP2C9*3 VKORC1-1639 G>A CYP4F2 *3 1297 C > T POR*28</i>	0,52

Abdelhak Elkhazraji et al (2018)	Arabe Berbère Sahara	Âge	<i>CYP2C9 *2, CYP2C9 3* en haplotype VKORC1 1173 C>T VKORC1-1639 G>A</i>	0,36
Ajmi et al (2018)	Arabe tunisien	Âge, poids, antibiotique	<i>CYP2C9*3, VKORC1 *3, VKORC1 *4, VKORC1 *intron1, CYP4F2*3 CALU rs1043550</i>	0,48
Galvez et al (2018)	Colombien	Âge, sexe	<i>CYP2C9*2, CYP2C9*3 VKORC1-1639 G>A</i>	0,44
Pei et al (2018)	Han chinois (asiatique)	Âge, surface corporelle	<i>VKORC1-1639 G>A CYP4F2 *3 CYP2C19 rs3814637</i>	0,57
Cho et al (2019)	Coréen(asiatique)	Âge, surface corporelle, sexe	<i>CYP2C9*1, CYP2C9 *3 VKORC1 -1173 C>T</i>	0,44
Nguyen et al (2020)	Coréen (asiatique)	Âge, poids, maladie des valves cardiaques, embolie pulmonaire, diabète sucré Médicament diminuant l'INR, médicament augmentant l'INR, médicament antiplaquettaire, inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, tabagisme actuel et régime alimentaire augmentant l'INR Insuffisance cardiaque congestive (ICC) et/ou cardiomyopathie	<i>CYP2C9*1/*3, CYP2C9*1/*13, CYP2C9*1/*14 CYP2C9*3/*3 VKORC1-1639 G>A PROS1 rs13062355</i>	0,59
Bader et al (2020)	Qatarien	Hypertension, insuffisance cardiaque, tabagisme	<i>CYP2C9*2, CYP2C9 *3 VKORC1-1639 G>A</i>	0,39
Rocco et al (2020)	Chilien (Amérique sud)	Âge, sexe, IMC, INR initial	<i>CYP2C9*2, CYP2C9*3 VKORC1-1639 G>A</i>	0,52
Khaleqsefat et al (2020)	Turc+++ blanc	Age, hypertension artérielle	<i>CYP2C91*, CYP2C9 *2, CYP2C9*3 VKORC1-1639 G>A</i>	0,39
Tomek et al (2020)	Caucasiens	Âge, poids, taille, utilisation de l'amiodarone	<i>CYP2C9*2, CYP2C9*3 Haplotypes VKORC1 (A/A, A/B, B/B)</i>	0,74

III. DISCUSSION

Au cours de cette méta-analyse, nous avons comparé l'ensemble des algorithmes pharmacogénétiques répondant aux critères d'inclusion, en fonction du coefficient de détermination (R^2) de chaque modèle prédictif, il permet d'évaluer la capacité prédictive de l'algorithme, la valeur du R^2 varie entre 0% (nul) et 100% (fort).

Tout d'abord en 2003, Gage et al (170) ont pu développer le premier algorithme pharmacogénétique à partir de données cliniques et génétiques d'une population combinée d'Afro-Américain et des Caucasiens, cette étude a rapporté une corrélation positive entre la surface corporelle, l'INR cible et la dose d'entretien de la warfarine, quant aux variants du gène *CYP2C9*, les allèles *CYP2C9*2* et *CYP2C9*3* étaient responsables d'une diminution de 10% des besoins en doses de warfarine. Ce modèle de régression multilinéaire explique, 37% de la variance de dose, une valeur relativement similaire à celle rapportée par Hillman (171)(33,7%) qui considère la comorbidité (diabète et remplacement de valve cardiaque) comme prédicteur significatif chez les Caucasiens.

Ensuite, en 2004 la contribution du *VKORC1* dans le métabolisme des AVKs a été fermement établie, ce qui a permis d'élargir le nombre de gènes inclus dans les modèles de prédiction, notamment dans celui de Tham (172) dont la prévisibilité est remarquablement élevée ($R^2 = 0,605$) par rapport aux deux modèles précédents. Contrairement à ce qui a été signalé par Gage, l'étude (171) a exclu l'effet de l'ethnicité de son modèle définitif tandis que, l'étude (172) l'a inclus mais, de manière implicite, de sorte que l'effet de chacun des haplotypes du gène *VKORC1* est caractéristique d'un groupe ethnique donné, par exemple l'haplotype H1 homozygote spécifique de la population chinoise, l'haplotype H7 présents davantage chez les Indiens et enfin les Malais sont porteurs des deux haplotypes à la fois .

Bien que, les algorithmes pharmacogénétiques de Scone (173) et Miao (176) incluent les mêmes variables cliniques et génétiques (l'âge, la taille et les génotypes *CYP2C9*, *VKORC1*) et exclue le sexe de leurs modèles finals, le pourcentage de contribution de chacune de ces variables diffère entre les deux études, le premier auteur (173) souligne que les deux gènes *CYP2C9* (*CYP2C9*1*, *CYP2C9*2*) et *VKORC1* (*VKORC1 1639G>A*) contribuent de façon égale (17.5%- 15.0% simultanément) à la variation de la dose d'entretien cependant,

Miao et al mettent en évidence l'immense influence de le SNP *VKORC1* 1639G>A (49,4%) par rapport aux variants alléliques *CYP2C9**1, *CYP2C9**3(1,7%). Ce résultat peut être attribuable à la faible fréquence des versions alléliques *CYP2C9**1, *CYP2C9**3 puis à l'absence de *CYP2C9**2 chez la population chinoise.

Le modèle de régression multivariée de Carlquist (175) ne considérant que quatre variables indépendantes (*VKORC1*, *CYP2C9*, poids, l'âge), a été créé à partir d'une cohorte entièrement blanche. Contrairement aux conclusions des études antérieures (209) (183), les prédicteurs majeurs étaient les variants *CYP2C9**2, *CYP2C9** 3 (18,3%) suivis par le variant *VKORC* 1173 C>T (15,1), l'ensemble des facteurs génétiques et démographiques permet d'expliquer 44,6% de la variabilité interindividuelle de la dose de warfarine.

L'étude d'Aquilante (174) est caractérisée par la dominance du sexe masculin, l'âge avancé des patients et la diversification ethnique de la cohorte. Le modèle prédictif de cette étude montre une bonne corrélation entre la dose réelle et la dose prédite avec un coefficient de détermination $R^2=51,4\%$, c'était le premier algorithme qui analyse l'effet des gènes codants pour des facteurs de la cascade de coagulation : *facteur VII*, *facteur X* néanmoins, leurs contributions sont significativement faibles. À l'opposé des résultats conclus par Gage et ses collègues (180) qui ont exclu l'effet de l'apport alimentaire en vitamine K de leur modèle de régression, Aquilante l'a considéré comme une variable à effet minime.

On note que, la contribution du variant *VKORC1*(*VKORC* 6853G>C) dans la modulation de la réponse à la warfarine chez la population Afro-Américaine est non significative (178) contrairement aux données rapportées par Caldwell (177) et Schelleman (182) chez les Caucasiens et les Afro-américains respectivement.

Dans le cadre de l'étude prospective canadienne sur l'utilisation de la warfarine chez 132 Caucasiens, Michaud et ses collègues (181) ont élaboré deux algorithmes qui ont les mêmes valeurs du R^2 . Ils contiennent à la fois des données génétiques et phénotypiques. Le principal facteur prédictif du premier modèle était le gène *VKORC1* (21 %) suivi du rapport énantiomérique S/R à 14 heures (9,1 %), quant au second modèle, l'INR ajusté à la dose au jour 4 est le prédicteur le plus manifeste (30 %), alors que le taux de prédiction combiné des deux gènes *VKORC* et *CYP2C9* ne dépassait pas 6,1%. Le pouvoir prédictif de ces

algorithmes est avantageusement comparable à celui de Wells et ses collègues (191) ainsi qu'aux d'autres études antérieures (179) (173) (180) (177) menées sur des populations exclusivement ou principalement blanches.

L'IWPC (186) est l'une des six études (216) (183) (189) (180) (217) conçues pour une grande cohorte multicentrique ou monocentrique qui partagent les mêmes variables génétiques (*CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *VKORC1*1638G>A*), à l'exception de Limdi (216) qui a en plus des prédicteurs précédemment cités, il a inclus des gènes caractéristiques de la population afro-américaine dans son modèle (*CYP2C9 rs12777823*, *CYP2C9*5*, *CYP2C9*5*, *CYP2C9*11*) ainsi que le variant allélique *CYP4F2*3* courant chez les Caucasiens. En matière de performance, le modèle de Lenzini qui comprend onze facteurs cliniques et démographiques est le plus prédictif (63 %) ce qui prouve que plus le modèle prend en compte plusieurs prédicteurs plus la valeur du R² augmenté, en deuxième place on trouve le modèle de Wadelius (59 %), tandis que les algorithmes (180) (216) (186) avaient un coefficient de déterminations assez important (53 %-48 %-47 % respectivement) et enfin le modèle Brésilien de Santos (217) est le moins significatif (R²=40 %) (217).

Concernant les algorithmes issus des populations asiatiques, onze études ont un coefficient de détermination relativement supérieur à celui de l'étude multicentrique IWPC qui inclut des patients de descendance asiatique :

- Tout d'abord, les modèles de Miao (176) ; Tham (172), Ohno (184) et

Jiang (221) qui ont trois variables en commun (*VKORC1 1638 G>A*, *CYP2C9*3*, âge) mais différent par le quatrième déterminant (Miao et Tham : poids, Ohno : surface corporelle, Jiang : taille), ces algorithmes prédictifs permettent l'explication respectivement de 63 %, 60 %, 55 %, 56 % de la variation interindividuelle de la warfarine.

- Ensuite, les algorithmes de Pei (228) et CEN (187) concourent au profit des

personnes ayant subi un remplacement de la valve cardiaque ont respectivement un pouvoir prédictif très significatif (57 %, 56 %). Le premier modèle prend en compte les variables : *VKORC1*, *CYP4F2*, *CYP2C19*, âge, surface corporelle, quant au second modèle, il comporte les données suivantes : *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP4F2*, âge, poids, l'utilisation de l'amiodarone.

- En plus, les modèles les plus puissants de ce groupe ethnique sont ceux de

Sun-mi Cho (214) et Gu (188), avec des valeurs R^2 de 73 % et 72 % successivement. Le modèle de régression multiparamétrique de Sun-mi Cho considère les paramètres suivants : âge, poids, *VKORC1* et *CYP2C9*, pareillement le deuxième algorithme inclut les mêmes prédicteurs génétiques et démographiques que le modèle précédent en plus de deux variants *EPHX*, *CYP2C9 IVS3-65G>C* or, la taille des deux cohortes est relativement petite pour tirer des conclusions pertinentes et applicables à grande échelle.

- Une étude récente de Nguyen et ses collègues (230) a la particularité de

prendre en compte un nombre élevé de facteurs clinique (comorbidité, cothérapie) et démographiques ainsi que des variants génétiques qui n'ont été rapportés dans aucune des études précédentes (*CYP2C9*13*, *CYP2C9*14*, *PROS1 rs13062355*), ce modèle pharmacogénétique a un R^2 d'environ 59%, un pourcentage similaire (60%) a été trouvé dans l'étude coréenne (193) qui recrute 130 patients atteints de la fibrillation auriculaire, le modèle dérivé intègre cinq variables (âge, surface corporelle, statine, *CYP2C9*, *VKORC1*) ce résultat va à l'encontre de la théorie qui dit plus le nombre des variables indépendants inclut augmenté plus la performance du modèle s'améliore.

- 52 % de la variabilité de la dose de warfarine est expliqué par le modèle de

Wei et al (200), dont les prédicteurs importants sont : *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP4F2*, âge, poids, EP antérieurs, bêtabloquant, amiodarone.

Tandis que quatre modèles ont un pouvoir prédictif similaire à l'algorithme international IWPC :

- Deux algorithmes sont préconisés en postopératoire du remplacement de la

valve cardiaque, le premier modèle (215) prend en compte les déterminants génétiques et démographiques suivants : l'âge, *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP4F2*, *UGTA* alors que, le second modèle (212) omis l'effet du *UGTA* et considère davantage des facteurs non génétiques (âge, surface corporelle, amiodarone, digoxine, diabète, INR), le résultat de régression des deux études est successivement d'un R^2 de 48 %, 45 %.

- Des valeurs pareils de R^2 (44 %) sont attribuées au modèle élaboré à

partir d'une cohorte atteint de la FA (218) et un algorithme conçu pour des populations avec des indications différentes de la warfarine (229), ils partagent les mêmes prédicteurs (âge, surface corporelle, *CYP2C9*, *VKORC1*) excepté le sexe.

Et enfin, trois modèles de régression multiparamétriques sont moins prédictibles que l'algorithme IWPC :

- L'analyse rétrospective (199) d'une cohorte de 564 patients sous warfarine a permis la création d'un algorithme de dosage dont le coefficient de détermination est relativement faible (35%). Les données associées aux variations de la dose sont : âge, sexe, surface corporelle, INR, *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP4F2*, *GGCX*.

- L'étude de Zhu et al (207) montre que l'inclusion du nombre du globule

Blanc que possède le patient, dans le modèle final (âge, poids, *CYP2C9*, *VKORC1*) augmente la valeur R^2 de 0,6% (37%).

- Le modèle prédictif de Zhang et al (204) considère les variants (âge, poids, *CYP2C9*, *VKORC1*) et il a une valeur R^2 analogue au modèle précédent.

La quasi-totalité des études sus-citées affirment l'impact négatif de l'âge sur la dose d'entretien de la warfarine et de l'acénocoumarol à l'exception de deux études (231) (203) qui considèrent comme négligeables les contributions liées à l'âge, certaines attribuent cette corrélation négative au déclin des fonctions rénales et hépatiques (233), en revanche, le sexe masculin, le poids, la taille que certains auteurs substituent par la surface corporelle font partie des paramètres démographiques positivement corrélés aux besoins en warfarine et en acénocoumarol, probablement en raison de l'augmentation de la taille du foie chez les sujets obèses d'où la production excessive des enzymes hépatiques.

De même, l'ethnicité est un facteur clinique qui a suscité un débat sur la manière dont son impact doit être reflété dans les algorithmes de prédiction, on note que les algorithmes conçus sur des cohortes larges et ethniquement riches (180) (186) considère la race comme une variable clinique significative tandis que les modèles développés à partir des populations

d'ascendance homogène l'exclue de leur équation finale en raison de la similitude des marqueurs génétiques portés par les sujets du même groupe racial et par conséquent l'effet indépendant de la race n'améliora pas la prévisibilité de leur modèle pharmacogénétique, dans le même contexte Schelleman (182) a développé trois algorithmes à partir des données de la même cohorte, les deux premiers modèles étaient stratifiés selon la race ; un pour la population afro-américaine et l'autre pour les caucasiens, quant au dernier modèle, il combine les deux races. L'algorithme de dosage propre aux caucasiens (43 %) est plus prédictif que celui des afro-américains (28 %) tandis que le modèle qui combine les deux ethnies explique 31% de la variation de la dose de la warfarine, la diminution du R^2 du dernier algorithme est due aux gènes inclus dans le modèle (*CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *VKORC1 1173C>T*) qui sont plus fréquents chez Caucasiens que chez les Afro-Américains, ces résultats sont soutenus par une étude antérieure (216), où le R^2 du modèle attribué aux Afro-Américains est moins prédictif que celui des Américains d'origine européens (54 %) ainsi que, celui qui combine les deux ethnies (43 %) de la même cohorte, en revanche, il a permis d'expliquer plus de variance que le modèle de Schelleman (34 % vs 28 %) en raison de l'intégration des nouveaux gènes candidats caractéristiques de la population afro-américaine (*CYP2C9*5*, *CYP2C9*6*, *CYP2C9*11*, *FPGS*). Par ailleurs, l'exclusion des gènes spécifiques de la race Afro-Américaine du modèle linéaire multiple de Cavallari (190) diminue la prédictibilité de son algorithme pharmacogénétique (30 % contre 36 %).

Par ailleurs, différentes études ont analysé la contribution de l'INR à l'explication des différences de doses interindividuelles spécifiques à la warfarine et à l'acénocoumarol, dont quelques-unes révèlent une augmentation proportionnelle entre l'INR cible et la dose requise de l'acénocoumarol et de la warfarine simultanément (224) (212) (203) (199) (189) (181) (170) (170) (174). Ces données contredisent celles de Roco et ses collègues vis-à-vis de l'INR initial (232). Smires et ses collaborateurs ont considéré l'INR cible comme le seul prédicteur clinique de leur modèle, dont le R^2 partielle (20,1 %). Tandis que Lenzini rapportait que log INR était plus significatif que l'INR cible (12,3 % vs 0,8 %) (189).

Aux pays du grand Maghreb, trois études (226) (225) (203) ont analysé l'impact des facteurs génétiques et non génétiques sur les doses prescrites de l'acénocoumarol : les deux premières études ont été menées au Maroc, une par l'équipe des Smires et ses collègues sur une cohorte de 114 patients. Les déterminants génétiques considérés étaient *VKORC1 1639G>T*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* et l'unique déterminant clinique étant la plage de l'INR cible, l'autre étude réalisée par Elkhazraji et al (14). Sur une cohorte qui fait presque le double de l'étude précédente (217 patients), son modèle pharmacogénétique inclus en plus des deux variants génétiques cités par Smires et al. Un autre variant du gène *VKORC1 1173C>T* et l'âge. Les deux modèles prédictifs issus de ces études partagent le même coefficient de détermination $R^2=36\%$. Les rapports scientifiques de Elkhazraji et Smires ont conclu que la contribution du *CYP4F2* dans la variabilité interpatient est non significative contrairement aux résultats rapportés par l'étude tunisienne (226) ou le *CYP4F2* explique 3,5 % de la variabilité posologique de l'acénocoumarol et en association avec les autres prédicteurs présumés (âge, poids, antibiotique, *VKORC1*, *CYP2C9*, *CALU*) le modèle final avait un pouvoir prédictif (48 %) plus important que les deux études antérieures et relativement similaires à d'autres modèles pharmacogénétiques (220) (219) (232) (201).

D'autre part, trois algorithmes ont été conçus pour les populations du Moyen-Orient sous traitement par la warfarine, tout d'abord le modèle de Shahin (194) développé à partir d'une jeune cohorte d'origine égyptienne qui ont subi un remplacement de la valve cardiaque, les facteurs génétiques prises en compte sont : *VKORC1*, *CYP2C9*, et les facteurs cliniques et démographiques inclus été : âge, EP, tabagisme et à l'opposé des résultats antérieurs (185) (195) (191) (187) Shahin a estimé que la contribution du *CYP4F2* est non significative. Ensuite l'algorithme de Bader et ses collègues qui considèrent le tabagisme, l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque comme prédicteurs cliniques assez importants en complémentarité avec les facteurs génétiques (*VKORC1*, *CYP2C9*), et enfin l'étude Iranienne qui a créé un modèle multiparamétrique qui tient compte des déterminants suivants : âge, hypertension artérielle, *VKORC1*, *CYP2C9*. Les trois algorithmes avaient une valeur R^2 (31 %, 39 %, 39 % respectivement) inférieur à celle du modèle multi-ethnique IWPC, le modèle WARG et comparable aux résultats trouvés chez les Afro-américains (178) (222).

Kumar et al (220) ont développé un modèle de prédiction de dosage pour l'acénocoumarol et un autre modèle pour la warfarine à partir de deux cohortes relativement jeunes et à prédominance féminine avec des indications similaires (prévention thromboembolique postopératoire en chirurgie cardiaque) et de la même origine ethnique (sud de l'Inde), l'algorithme de l'acénocoumarol comprend les données suivantes : âge, IMC, *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP4F2*, *GGCX* alors que l'algorithme de la warfarine prend en compte les facteurs du modèle précédent en plus de trois facteurs clinico- démographiques (poids, taille, état clinique). Les deux modèles multiparamétriques permettent d'expliquer une grande partie de la variabilité interindividuelle, respectivement de 62,1 % et 62 %. Chez la même population Sud-Indienne, un autre algorithme de dosage de l'acénocoumarol qui a la même valeur R^2 que le modèle de Kumar (61 %) comprend les variants *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP4F2*, *GGCX*, âge, IMC, sexe, état de la thyroïde. À l'Ouest de l'Inde, Gaikwad a élaboré un modèle de prédiction avec seulement deux marqueurs génétiques le *VKORC1* et le *CYP2C9* et deux facteurs démographiques, l'âge et la diète). À la différence des études antérieures, le prédicteur génétique majeur de cette étude est le *CYP2C9* (42 %), tandis qu'au Nord de l'Inde, Rathore a proposé un modèle pharmacogénétique qui comporte les variables âge, poids, taille, sexe, tabagisme, indications pour la chirurgie, *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP4F2*, *GGCX*. Le modèle a fourni un niveau de prédiction moyennement satisfaisant (41 %). Les algorithmes conçus pour les populations du sud et ouest de l'Inde se sont avérés plus prévisibles que les modèles EU-PACT, IWPC et similaires aux résultats obtenus pour les Caucasiens (185) (195) (198).

Peu d'études ont suggéré des algorithmes spécifiques à la population Afro-américaine, y compris deux études. La première étude Jordanienne qui a utilisé les données de 163 patients de l'IWPC et a présenté un modèle prédictif d'une valeur R^2 proportionnellement similaire à celle de l'algorithme de Momary et Limdi stratifié selon la race Afro-américaine. Les variables appliquées dans ce modèle pharmacogénétique sont : le poids, l'âge, amiodarone, ICC, *VKORC1*, *CYP2C9*. L'étude américaine de Perera qui inclut le poids, l'âge, TVP, EP, *VKORC1*, *CYP2C9* dans leur algorithme avait un coefficient relativement faible (40 %) malgré l'incorporation des marqueurs génétiques caractéristiques de cette ethnie (*CYP2C9 - 18786T*, *VKORC1-8191*). Il peut y avoir d'autres variables qui doivent être détectées afin d'améliorer la prédictibilité des algorithmes propres aux Afro-américains.

L'étude néerlandaise EU-PACT a été la première à valider un algorithme pour prédire la dose d'entretien et la dose de charge d'acénocoumarol, Van-Schie a déduit un modèle pharmacogénétique à partir d'une cohorte caucasienne de 471 patients dont l'âge est légèrement élevé. L'algorithme considère peu de facteurs génétiques et non génétiques (Age, sexe, poids, taille, amiodarone, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *VKORC1 1173C>T*) et ne nécessite pas de données après initiation du traitement à l'opposé des algorithmes antérieurs (174) (189) (181). Le modèle a fait preuve d'une bonne corrélation entre la dose prédite et la dose réelle (53 %).

En 2016, Tong et ses collègues ont proposé un algorithme pharmacogénétique de l'acénocoumarol qui considère les facteurs génétiques (*CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *VKORC1 1639 G>A*, *CYP4F2*3*) et les données clinico- démographiques (âge, poids, inducteurs enzymatiques, amiodarone, INR cible). Le modèle a permis d'expliquer presque la moitié de la variabilité interindividuelle (53 %). Un an après, la même équipe a élaboré un autre algorithme qui en plus des prédicteurs du modèle précédent. Ils ont inclus l'effet du sexe, et du variant *POR*28* dont la contribution était minime (0,5 %). Toutefois, les deux modèles de Tong et al avaient le même pouvoir prédictif (53 % vs 52 %), probablement du fait que la deuxième cohorte comprend un plus grand nombre de patients que la première cohorte ; en plus, les variables qui ont été ajoutées à l'algorithme n'étaient pas très contributifs. Une autre étude espagnole de 973 patients suivis pour TVP ou EP a élaboré un algorithme qui comporte les mêmes marqueurs génétiques que le premier modèle de Tong en plus des facteurs non génétiques : âge, sexe, surface corporelle. Le modèle a présenté une performance comparable à celle des deux modèles précédents ainsi que celle du modèle de Van-Schie (50 %). Enfin, l'algorithme de Borobia qui a un coefficient de détermination très important (61 %), prend en compte les variables suivants : *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *VKORC1 1639 G>A*, *CYP4F2*3*, *APOE*, l'âge, l'IMC, inducteur enzymatique, amiodarone.

Le modèle pharmacogénétique de Pop est un algorithme basique de performance acceptable. Il inclut les marqueurs génétiques les plus cités dans la littérature (*CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *VKORC1 1639 G>A*) et des informations démographiques très accessibles (IMC, âge), alors que l'étude polonaise de Wolkanin-Bartnik a inclus de nouveaux facteurs dans son

algorithme notamment la clairance de la créatinine et l'apport en vitamine K. Ce dernier augmente les performances du modèle prédictif de 45,5 % à 49 %. L'algorithme de Tzveova et al issu d'une petite cohorte Bulgare a inclus plus de variables (*CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *VKORC1 1639 G>A*, *CYP4F2*3*, l'âge, poids, le sexe, l'utilisation de l'amiodarone, diagnostic). Le pouvoir prédictif de ce modèle est moins apprécié par rapport à celui rapporté par des études antérieures (46 %) (213) (202) (196).

Malgré les hautes performances des algorithmes statistiques italiens (185) (198) (210) qui partagent à peu près la même valeur R^2 (61 %, 65 %, 58 % respectivement) du modèle final, ils se divergent quant au taux de contribution de chaque variable. L'algorithme élaboré au Sud de l'Italie qui prend en compte les prédicteurs génétiques et non génétiques (*CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *VKORC1 1639 G>A*, *VKORC 1173C>T*, *VKORC3730 G>A*, *CYP4F2*3*, l'âge, le sexe); l'effet du SNP *VKORC1 1639 G>A* est considéré comme dominant et les deux autres SNP du même gène sont considérés comme marginaux, pendant qu'une autre étude Italienne à l'Ouest n'a pas considéré l'effet du *VKORC1 1639 G>A* et le SNPs *VKORC 1173C>* est le principal prédicteur du modèle final qui inclut aussi bien les variants *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *VKORC3730 G>A*, *CYP4F2*3*, l'âge, poids. En outre, le modèle prédictif de Zambon au nord de l'Italie n'a considéré que le SNP *VKORC1 1639 G>A* en plus des autres variants *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP4F2*3*, l'âge, surface corporelle. On note que les trois algorithmes présentent un pouvoir de prédiction comparable à celui du WARG et largement supérieur à celui de l'algorithme international IWPC sur un échantillon majoritairement caucasien, cela peut être dû au fait que les algorithmes de Borgiani, de Mazzaccara, de Zambon considèrent plus de facteurs que le modèle IWPC.

L'étude colombienne de Galvez et al qui ne considère que quatre variants (*CYP2C9*, *VKORC1*, l'âge, le sexe) n'a permis d'expliquer que 44 % de la variabilité de la dose de la warfarine, l'effet du variant *CYP4F2* n'est pas significatif pour cette cohorte. Toujours dans l'Amérique du Sud, Rocco a suggéré un algorithme de dose de l'acénocoumarol guidé par les génotypes *CYP2C9*, *VKORC1* et les données clinico- démographiques des patients chiliens (l'âge, le sexe, IMC, INR initial), le coefficient de détermination attribué à ce modèle est relativement important (52 %).

Le modèle le plus prédictif de notre méta-analyse est celui de Tomek et al ($R^2=74\%$) réalisé à partir d'un petit échantillon de 175 patients Tchèques traité par la warfarine. L'équipe a privilégié l'analyse du groupe haplotype des différents SNPs du gène *VKORC1*. Ceci a permis d'expliquer aussi bien la variabilité posologique du warfarine chez les patients de phénotype résistant (haplotype groupe B) non considéré par d'autres études. Leur modèle de régression multilinéaire comprend l'âge, la taille, l'utilisation de l'amiodarone, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, les groupes haplotype (*AA/AB/BB*). Botton et ses collègues ont développé un algorithme qui contient des haplotypes basés sur trois variants du gène *VKORC1* (*VKORC1 1639 G>A*, *VKORC 1173C>T*, *VKORC3730 G>A*) en association avec d'autres facteurs génétiques : *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP4F2*3*, *F2 494C>T* et des facteurs démographiques : l'âge, le poids et la Comédications : amlodipine, amiodarone, carbamazépine, bêtabloquants. Afin de comparer la contribution de l'analyse haplotypique par rapport à l'analyse des SNPs, Botton et al ont représenté le même modèle mais, cette fois-ci, sans inclure les haplotypes du *VKORC1*, ils ont observé une diminution de 2,8 % du R^2 total (60,2 % vs 63 %). Ce modèle haplotypique est plus performant que celui des modèles non haplotypiques proposés par d'autres études Brésiliennes (217) (179) et comparables à celles des algorithmes conçus pour les caucasiens (202) (198). Ceci peut être dû au fait que les Brésiliens inclus dans cette étude sont d'ascendance européenne.

L'intérêt primordial de l'application de la pharmacogénétique est de personnaliser les doses prescrites des AVKs et la génération des avantages significatifs tels qu'une réduction du temps nécessaire pour atteindre la dose adéquate, en particulier en cas de résistance au traitement, diminution des épisodes hémorragiques fréquents chez les patients à profil phénotypique sensible, ce qui assurera une bonne prise en charge des patients, un abaissement du nombre de ré-hospitalisations et des visites aux urgences ce qui impactera le coût lié aux effets indésirables de cette classe thérapeutique. Or, les algorithmes élaborés expliquent seulement 51 à 59 % de la variation inter-individuelle des AVKs et par conséquent d'autres études doivent être réalisées pour révéler environ 50 % de cette variation dissimulable, dont les facteurs incriminés sont probablement d'autres gènes candidats non dévoilés jusqu'à présent, des facteurs épigénétiques ou des paramètres cliniques non considérés auparavant. En plus, la majorité des algorithmes publiés ne sont pas validés et

leurs capacités à prédire plus que ceux basés sur des approches cliniques restes à discuter, et des études randomisées devraient être menées pour déterminer l'utilité et l'avantage d'incorporer le génotypage dans un modèle prédictif lorsque les données de l'INR seront disponibles. En plus, certains facteurs dont l'effet est minime sont difficiles à évaluer correctement et objectivement, car ils sont rapportés par les patients, ce qui peut nuire à leurs fiabilités, à savoir les apports alimentaires en vitamine K, la quantité du café consommé et le tabagisme.

L'application des algorithmes pharmacogénétiques est limitée à l'ajustement et l'affinement des doses d'entretien et non à l'initiation du traitement. Peu d'études s'intéressent à la déduction des doses de charge à partir des doses de maintien notamment, l'étude d'Avery (197) et l'étude de Van-Schie (196).

L'application de cette approche pharmacologique dans les pays connaissant une forte proportion d'immigration limite la crédibilité de ces algorithmes prédictifs en raison des brassages génétiques que connaissent ces pays, d'où la nécessité d'élaborer des modèles applicables à une échelle internationale.

Malgré les recommandations claires de la Food and Drug (235) Administration des États-Unis au niveau de l'étiquetage de la warfarine sur l'importance d'inclure des données du génotypage dans la détermination de la dose initiale, cette approche thérapeutique n'a pas encore été introduite dans la routine en milieu hospitalier, car la restauration d'une telle routine thérapeutique nécessite des équipes médicales et des statisticiens formés en cette approche médicale ainsi que des logiciels informatiques spécifiques.



Conclusion



Malgré l'émergence des nouveaux anticoagulants oraux directs, les antivitamines K (AVK) reste le traitement de référence pour les maladies thromboemboliques, néanmoins, la déduction de la dose efficace avec le moins d'effets indésirables est un défi majeur pour les cliniciens compte tenu de la variabilité inter et inter-individuelle de la réponse aux AVK. Cette variabilité est due à des facteurs clinico- démographiques et des facteurs génétiques dont l'effet est prédominant. Afin de prédire les risques hémorragiques ou d'inefficacité du traitement, plusieurs recherches ont étudié les gènes impliqués dans le métabolisme (CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2) des AVK ainsi que celle intervenant dans le cycle de la vitamine K (VKORC1).

En conclusion, l'assemblage des morceaux de ce puzzle génétique a permis d'avoir une image plus nette sur les causes cachées derrière l'iatrogénie médicamenteuse de cette classe thérapeutique. Ainsi de passer de l'illustration génétique appliquée à la pratique médicale. Ayant comme objectifs ; la personnalisation des prescriptions, l'obtention des algorithmes prédictifs des doses d'équilibre visant un INR cible, sans sous-estimer l'intérêt pharmaco économique. Bien entendu, l'intérêt du génotypage ne se bornera pas aux traitements par les anticoagulants oraux. Mais, pourra aussi servir à mieux prescrire d'autres classes médicamenteuses



Perspective



Les doses d'AVK requise pour un INR thérapeutiques cible sont étroitement liées aux différents SNP dont les principaux sont : CYP2C9 et VKORC1. Combinés à des facteurs cliniques, ces marqueurs génétiques expliquent une grande partie de la variabilité de la dose. La variation de la posologie requise selon les ethnies est largement due aux différentes fréquences alléliques des polymorphismes en cause.

Au Maroc, une nouvelle étude de grande envergure bien conçue est en cours pour fournir une utilité clinique et une validité pour le traitement personnalisé à l'acenocoumarol, ce travail est le fruit d'une collaboration entre le laboratoire d'hématologie et d'immunohématologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat et le laboratoire de biotechnologie médicale de la faculté de médecine et de pharmacie à RABAT.

Ce présent travail vise à générer, autant que possible des informations génétiques utiles et pertinentes sur les gènes impliqués dans la variabilité de la réponse des AVKs, ainsi qu'à créer une base d'information pour les différents algorithmes pharmacogénétiques de prediction publiés. Ces résultats peuvent être utile pour le processus de validation de ce modèle prédictif conçu pour la population marocaine.



Résumés



RÉSUMÉ

Titre : Méta-analyse des algorithmes pharmacogénétiques de prédiction des doses de la warfarine et de l'acenocoumarol et analyse des gènes impliqués dans la variabilité de la réponse aux antivitamines K

Auteur : Intissar ELMHARI

Mots clés : Antivitamines K, Warfarine, Acénocoumarol, CYP2C9, VKORC1, pharmacogénétique, INR, algorithme.

Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants oraux utilisés dans le traitement et la prévention des maladies thrombo-emboliques. En raison de la marge thérapeutique étroite et les variations inter et inter-individuelles, ils sont considérés comme la première cause des accidents iatrogènes.

Notre travail consiste à étudier les gènes impliqués dans cette variation de réponse. Ce sont soit des gènes à effets majeurs (CYP2C9, VKORC1) dont on a analysé les différentes mutations et les aspects cliniques et phénotypiques résultants, la même procédure analytique a été menée sur les gènes à effets mineurs (CYP4F2, CYP2C19, EPHX, CALU, GGCX, ORM, CYP3A4, PROC, PROS, CYP1A2, ABCB1, FIV, FII).

Afin de personnaliser les doses prescrites et faire face à cette variabilité de réponse, plusieurs algorithmes de prédiction ont été proposés, on a étudié leurs méthodes de développement ainsi que leurs modalités de validation.

La deuxième partie de notre travail de thèse a été consacrée à une méta-analyse des différents algorithmes prédictifs de la warfarine et de l'acenocoumarol développés par les techniques de régression et publiés dans les deux bases de données Google scholar et PubMed. On a comparé la performance des différents modèles selon leurs coefficients de détermination ainsi que les facteurs génétiques et non génétiques considérés.

ABSTRACT

Title : Meta-analysis of pharmacogenetic algorithms for predicting the doses of warfarin and acenocoumarol and analysis of the genes involved in the variability of the response to vitamin K antagonists

Author : Intissar ELMHARI

Keywords : Vitamin K antagonists, Warfarin, Acenocoumarol, CYP2C9, VKORC1, Pharmacogenetics, INR, algorithm.

Vitamin K antagonists (AVK) are oral anticoagulants used in the treatment and prevention of thromboembolic diseases. Due to the narrow therapeutic window and the inter- and inter-individual variations, they are considered to be the first cause of iatrogenic accidents.

Our work consists in studying the genes involved in this response variation. These are either genes with major effects (CYP2C9, VKORC1) whose different mutations and the resulting clinical and phenotypic aspects were analyzed, the same analytical procedure was carried out on the genes with minor effects (CYP4F2, CYP2C19, EPHX, CALU, GGCX, ORM, CYP3A4, PROC, PROS, CYP1A2, ABCB1, FIV, FII).

In order to personalize the prescribed doses and deal with this response variability, several prediction algorithms have been proposed, their development methods and their validation methods have been studied.

The second part of our thesis work was devoted to a meta-analysis of the different predictive algorithms of warfarin and acenocoumarol developed by regression techniques and published in the two Google scholar and PubMed databases. We compared the performance of the different models according to their coefficients of determination as well as the genetic and non-genetic factors considered.

ملخص

العنوان: التحليل التلوي لخوارزميات علم الوراثة الدوائية للتنبؤ بجرعات الوارفارين وأسينوكومارول وتحليل الجينات المشاركة في تباين الاستجابة لمضادات فيتامين ك

المؤلف: انتصار المحري

الكلمات الرئيسية: مضادات فيتامين ك، الوارفارين، وأسينوكومارول، CYP2C9، VKORC1، علم الوراثة الدوائية، INR، الخوارزمية

مضادات فيتامين ك (AVK) هي مضادات تخثر عن طريق الفم تستخدم في علاج أمراض الانسداد التجلط والوقاية منها، نظرًا للنافذة العلاجية الضيقة والاختلافات بين الأفراد، فإنها تعتبر السبب الأول للحوادث العلاجية المنشأ.

يتكون عملنا من دراسة الجينات المشاركة في هذا التباين في الاستجابة. هذه إما جينات ذات تأثيرات كبيرة (CYP2C9)، (VKORC1) تم تحليل طفراتها المختلفة والجوانب السريرية والظاهرية الناتجة، وتم إجراء نفس الإجراء التحليلي على الجينات ذات التأثيرات الطفيفة (CYP4F2)، (CYP2C19، EPHX، CALU، GGCX، ORM، CYP3A4، PROC، PROS، CYP1A2، ABCB1، FIV، FII)

من أجل تخصيص الجرعات الموصوفة والتعامل مع هذا التباين في الاستجابة، تم اقتراح العديد من خوارزميات التنبؤ، وتمت دراسة طرق تطويرها وطرق التحقق من صحتها.

تم تخصيص الجزء الثاني من عمل أطروحتنا للتحليل التلوي للخوارزميات التنبؤية المختلفة للوارفارين وأسينوكومارول التي طورته تقنيات الانحدار وتم نشرها في قاعدتي بيانات عالم Google و PubMed. قمنا بمقارنة أداء النماذج المختلفة وفقًا لمعاملات التحديد الخاصة بها بالإضافة إلى العوامل الوراثية وغير الجينية التي تم أخذها في الاعتبار.



Références Bibliographiques



- [1] www.ansm.fr. *Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)*. Février 2013.
- [2] VIDAL. [En ligne] 2021. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/avk-traitement-par-1511.html#prise-en-charge>.
- [3] schéma commun des antivitamines k. s.l. : AFSSAPS, 2011.
- [4] POP, Tudor R., CHIRILĂ, Daciana N., et BUZOIANU, Anca D. Pharmacogenetics of oral anticoagulant therapy. *Human and Veterinary Medicine*. 2013. Vol. 5, 1, pp. 9-13.
- [5] Membres de la Commission de l'ANSM. réunion du 26 novembre 2013.
- [6] MOREAU, Caroline, LORIOT, Marie-Anne, et SIGURET, Virginie. Les antagonistes de la vitamine K: de leur découverte à la pharmacogénétique. *Annales de Biologie Clinique*. 2012. Vol. 70, 5, pp. 539-551.
- [7] LINDER, Mark W. Genetic mechanisms for hypersensitivity and resistance to the anticoagulant Warfarin. *Clinica chimica acta*. 2001, Vol. 308, 1-2, pp. 9-15.
- [8] The President's Council of Advisors on Science and Technology (PCAST). *Priorities for Personalized Medicine*. 2008.
- [9] GONÇALVES, Anthony, MORETTA, Jessica, EISINGER François, et al. Médecine personnalisée et cancer du sein: médecine anticipatoire, évaluation pronostique et ciblage thérapeutique. *Bulletin du cancer*. 2013, Vol. 100, 12, pp. 1295-1310.
- [10] SCHOFIELD, Frank W. A brief account of a disease in cattle simulating hemorrhagic septicaemia due to feeding sweet clover. *The Canadian Veterinary Journal*. 1984. Vol. 25, 12, p. 453.
- [11] KARATZAS, Nicholas B. Coumarins, a Class of Drugs with a Unique Contribution to Medicine: The Tale of Their Discovery. *Hellenic J. Cardiol.* s.l. : Second Department of Cardiology, "Hygeia" Hospital, Athens, Greece, 2014. Vol. 55, pp. 89-91.

- [12] LINK, Karl Paul. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*. 1959. Vol. 19, 1, pp. 97–107.
- [13] Rahmani, Raphaëlle. Prescription des Anticoagulants Oraux en médecine générale. Étude de pratiques. 2014.
- [14] ELKHAZRAJI, Abdelhak. Pharmacogénétique de l'Acenocoumarol: Les gènes impliqués dans la variabilité de la réponse et proposition d'un algorithme prédictif de la dose pour la population marocaine. 2019.
- [15] HIRSH, Jack, DALEN, James E., ANDERSON, David R., et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001. Vol. 119, 1, pp. 8S-21S.
- [16] WITTKOWSKY, Ann K. Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. *Seminars in vascular medicine*. 2003. Vol. 3, 3, pp. 221-230.
- [17] AB GHANI, Azizah. Pharmacogenetics in warfarin therapy. 2013.
- [18] UFER, Mike. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists. 2005. Vol. 44, 12, pp. 1227-1246.
- [19] THIJSEN, Henk H., FLINOIS, Jean-Pierre, et BEAUNE, Phillippe H. Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. *Drug metabolism and disposition*. 2000. Vol. 28, 11, pp. 1284-1290.
- [20] STEHLE, Simone, KIRCHHEINER, Julia, LAZAR, Andreas, et al. Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Clinical pharmacokinetics*. 2008. Vol. 47, 9, pp. 565-594.
- [21] BECQUEMONT, Laurent. Evidence for a pharmacogenetic adapted dose of oral anticoagulant in routine medical practice. *European journal of clinical pharmacology*. 2008. Vol. 64, 10, pp. 953-960.

- [22] HIRSH, Jack, DALEN, James E., ANDERSON, David R., et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001. Vol. 119, 1, pp. 8S-21S.
- [23] BEINEMA, Maarten, BROUWERS, Jacobus RBJ, SCHALEKAMP, Tom, et al. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. 2008. Vol. 100, 12, pp. 1052-1057.
- [24] Nirmish Shah, Thomas L. Ortel, Sam Schulman. Vitamin K Antagonists: Biochemistry, Pharmacology, and Management. [En ligne] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.8.2.html>.
- [25] AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ, et al. Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamine K (AVK). Principales informations concernant les indications et la surveillance du traitement par les professionnels de santé: Afssaps. 2009.
- [26] DU MÉDICAMENT, Agence Nationale de Sécurité, et al. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2018. pp. 31-35.
- [27] D.Vital Durand, C.Le Jeunne. guide pratique des médicaments. [éd.] 1021. dorosz. 2015.
- [28] MEIJER, Piet, KYNDE, Karin, VAN DEN BESSELAAR, Antonius MHP, et al. International normalized ratio (INR) testing in Europe: between-laboratory comparability of test results obtained by Quick and Owren reagents. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2018. Vol. 56, 10, pp. 1698-1703.
- [29] DORGALALEH, Akbar, DANESHI, Maryam, RASHIDPANAHI, Jamal, et al. An overview of hemostasis. *Congenital Bleeding Disorders*. 2018. pp. 3-26.
- [30] FLANDERS, Michele M., CRIST, Ronda, et RODGERS, George M. Comparison of five thrombin time reagents. *Clinical chemistry*. s.l. : 49, 2003. 1, pp. 169-172.
- [31] POLLER, L. International Normalized Ratios (INR): the first 20 years. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004. Vol. 2, 6, pp. 849-860.

- [32] The British comparative thromboplastin: the use of the national thromboplastin reagent for uniformity of laboratory control of oral anticoagulants and expression of results. ACP Broadsheet. 1970. Vol. 71, pp. 1-6.
- [33] KIRKWOOD, T. B. L. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. Thrombosis and haemostasis. 1983. Vol. 49, 3, pp. 238-244.
- [34] VALADIER, JACQUELINE, TOUITOU, ELSA, GUI, FLORIAN, et al. Evaluation des performances d'une nouvelle thromboplastine avec un ISI à 1 : la STA-NeoPTimal (Stago). SPECTRA BIOLOGIE. 2008. 237, p. 67.
- [35] DELAVENNE, Xavier. Apports des modèles non linéaires à effets mixtes dans l'étude de la variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique des médicaments antithrombotiques. Médecine humaine et pathologie. 2011.
- [36] WEINSHILBOUM, Richard. Inheritance and Drug Response. New England Journal of Medicine. 2003. Vol. 348, 6, pp. 529-537.
- [37] COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS, et al. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2002.
- [38] BiogeniQ. twitter. [En ligne] 16 Mars 2017. <https://twitter.com/BiogeniQ>.
- [39] GARROD, Sir Archibald Edward. The inborn factors in disease: an essay. Clarendon Press. 1931.
- [40] MEYER, Urs A. Pharmacogenetics—five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nature Reviews Genetics. 2004. Vol. 5, 9, pp. 669-676.
- [41] KALOW, Werner. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. The pharmacogenomics journal. 2006. Vol. 6, 3, pp. 162-165.
- [42] Pharmacogenomics: historical perspective and current status. Methods in Molecular Biology. 2005. Vol. 311, pp. 3-15.

- [43] ERIKSSON, Niclas et WADELIUS, Mia. Prediction of warfarin dose: why, when and how? *Pharmacogenomics*. 2012. Vol. 13, 4, pp. 429-440.
- [44] DALY, Ann K. Pharmacogenetics: a general review on progress to date. *British medical bulletin*. 2017. Vol. 124, 1, pp. 65-79.
- [45] SHUKLA, Tanuj, REDDY, Sandeep C., KORRAPATTI, Sindhupriya, et al. A novel VKORC1 promoter mutation found causing warfarin resistance, along with -1639G>A promoter mutation - A pilot study on the genetic variation in patients on warfarin therapy in South India - Scientific Figure on ResearchGate. 2013.
- [46] HENRIOT, Elie. La variabilité génétique: contexte et recommandations pratiques pour le pharmacien d'officine. . 2017.
- [47] LEE, Craig R., GOLDSTEIN, Joyce A., et PIEPER, John A. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics and genomics*. 2002. Vol. 12, 3, pp. 251-263.
- [48] HIGASHI, Mitchell K., VEENSTRA, David L., KONDO, L. Midori, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *Jama*,. 2002. Vol. 287, 13, pp. 1690-1698.
- [49] AFILAL, Driss, BASSELM, Mohamed Amine, BRAKEZ, Zahra, et al. Genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes CYP2C9 and CYP2C19 in Moroccan population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*,. 2017, Vol. 21, 5, pp. 298-304.
- [50] CAVALLARI, L. H., LANGAEE, T. Y., MOMARY, K. M., et al. Genetic and clinical predictors of warfarin dose requirements in African Americans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*,. 2010. Vol. 87, 4, pp. 459-464.
- [51] GAGE, Brian F. et LESKO, Lawrence J. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. *ournal of thrombosis and thrombolysis*. 2008. Vol. 25, 1, pp. 45-51.

- [52]** KIDD, Robert S., CURRY, Timothy B., GALLAGHER, Susan, et al. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African–American exhibiting toxicity to phenytoin. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2001. Vol. 11, 9, pp. 803-808.
- [53]** TAI, Guoying. Structural determinants of CYP2C9's genetic variability, substrate specificity and dioxygen cleavage. 2006.
- [54]** TAKANASHI, Kenji, TAINAKA, Hitoshi, KOBAYASHI, Kaoru, et al. CYP2C9 Ile359 and Leu359 variants: enzyme kinetic study with seven substrates. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2000. Vol. 10, 2, pp. 95-104.
- [55]** SANO, Eri, LI, Weihua, YUKI, Hitomi, et al. Mechanism of the decrease in catalytic activity of human cytochrome P450 2C9 polymorphic variants investigated by computational analysis. *Journal of computational chemistry*. 2010. Vol. 31, 15, pp. 2746–2758.
- [56]** WYPASEK, Ewa, BRANICKA, Agnieszka, AWSIUK, Magdalena, et al. Genetic determinants of acenocoumarol and warfarin maintenance dose requirements in Slavic population: a potential role of CYP4F2 and GGXX polymorphisms. *Thrombosis research*. 2014. Vol. 134, 3, pp. 604–609.
- [57]** HIRATSUKA, Masahiro. Genetic polymorphisms and in vitro functional characterization of CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 allelic variants. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2016. Vol. 39, 11, pp. 1748-1759.
- [58]** NIINUMA, Y., SAITO, T., TAKAHASHI, M., et al. Functional characterization of 32 CYP2C9 allelic variants. *The pharmacogenomics journal*. 2014. Vol. 14, 2, pp. 107–114.
- [59]** RETTIE, Allan E., WIENKERS, Larry C., GONZALEZ, Frank J., et al. Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9. *Pharmacogenetics and Genomics*,. 1994. Vol. 4, 1, pp. 39-42.
- [60]** RETTIE, Allan E., HAINING, Robert L., BAJPAI, Manoj, et al. A common genetic basis for idiosyncratic toxicity of warfarin and phenytoin. *Epilepsy research*. 1999. Vol. 35, 3, pp. 253-255.

- [61]** DU, Huihui, WEI, Zhiyun, YAN, Yucai, et al. Functional characterization of human CYP2C9 allelic variants in COS-7 Cells. *Frontiers in pharmacology*. 2016. Vol. 7, p. 98.
- [62]** DICKMANN, Leslie J., RETTIE, Allan E., KNELLER, M. Byron, et al. Identification and functional characterization of a new CYP2C9 variant (CYP2C9*5) expressed among African Americans. *Molecular Pharmacology*. 2001. Vol. 60, 2, pp. 382–387.
- [63]** HANATANI, Tadaaki, FUKUDA, Tsuyoshi, ONISHI, Sachi, et al. No major difference in inhibitory susceptibility between CYP2C9.1 and CYP2C9.3. *European journal of clinical pharmacology*. 2003. Vol. 59, 3, pp. 233–235.
- [64]** ROST, Simone, FREGIN, Andreas, IVASKEVICIUS, Vytautas, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. 2004. Vol. 427, 6974, pp. 537-541.
- [65]** LI, Tao, CHANG, Chun-Yun, JIN, Da-Yun, et al. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. 2004. Vol. 427, 6974, pp. 541-544.
- [66]** MOYER, Thomas P., O'KANE, Dennis J., BAUDHUIN, Linnea M., et al. Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience. In : *Mayo Clinic Proceedings*. s.l. : Elsevier, 2009. Vol. 84, 12, pp. 1079-1094.
- [67]** WALL, Jeffrey D. et PRITCHARD, Jonathan K. Haplotype blocks and linkage disequilibrium in the human genome. *Nature Reviews Genetics*. 2003. Vol. 4, 8, pp. 587-597.
- [68]** MUELLER, Jakob C. Linkage disequilibrium for different scales and applications. *Briefings in bioinformatics*. 2004. Vol. 5, 4, pp. 355–364.
- [69]** CHING, A. D. A., CALDWELL, Katherine S., JUNG, Mark, et al. SNP frequency, haplotype structure and linkage disequilibrium in elite maize inbred lines. *BMC genetics*. 2002. Vol. 3, 1, pp. 1-14.

- [70] RIEDER, Mark J., REINER, Alexander P., GAGE, Brian F., et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *New England Journal of Medicine*. 2005. Vol. 352, 22, pp. 2285-2293.
- [71] GEISEN, Christof, WATZKA, Matthias, SITTINGER, Katja, et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. *Thrombosis and haemostasis*. 2005. Vol. 94, 10, pp. 773-779.
- [72] OSMAN, Abdimajid. Studies on warfarin treatment with emphasis on inter-individual variations and drug monitoring. 2007.
- [73] WANG, Danxin, CHEN, Huizi, MOMARY, Kathryn M., et al. Regulatory polymorphism in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) affects gene expression and warfarin dose requirement. *Blood*. 2008. Vol. 112, 4, pp. 1013-1021.
- [74] HARIKRISHNAN, S., KOSHY, Linda, SUBRAMANIAN, Ram, et al. Value of VKORC1 (– 1639G> A) rs9923231 genotyping in predicting warfarin dose: A replication study in South Indian population. *Indian heart journal*. 2018. Vol. 70, pp. S110-S115.
- [75] Becquemont, L. Pharmacogenetics.fr. [En ligne] www.pharmacogenetics.fr.
- [76] D'ANDREA, Giovanna, D'AMBROSIO, Rosa Lucia, DI PERNA, Pasquale, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*. 2005. Vol. 105, 2, pp. 645–649.
- [77] WANG, Danxin, CHEN, Huizi, MOMARY, Kathryn M., et al. Regulatory polymorphism in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) affects gene expression and warfarin dose requirement. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008. Vol. 112, 4, pp. 1113-1119.
- [78] PATILLON, Blandine. Différenciation génétique des populations humaines pour les gènes de la réponse aux médicaments. *Génétique des populations*. 2014.

- [79]** FLOCKHART, David A., O'KANE, Dennis, WILLIAMS, Marc S., et al. Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin. *Genetics in Medicine*. 2008. Vol. 10, 2, pp. 139-150.
- [80]** CAVALLARI, L. H., LANGAEE, T. Y., MOMARY, K. M., et al. Genetic and clinical predictors of warfarin dose requirements in African Americans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2010. Vol. 87, 4, pp. 459–464.
- [81]** GOODSTADT, Leo et PONTING, Chris P. Vitamin K epoxide reductase: homology, active site and catalytic mechanism. *Trends in biochemical sciences*. 2004. Vol. 29, 6, pp. 289-292.
- [82]** Loebstein, Ronen, et al. A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. *Blood*. 2007, Vol. 109, 6, pp. 2477-2480.
- [83]** D'ANDREA, Giovanna, D'AMBROSIO, Rosa, et MARGAGLIONE, Maurizio. Oral anticoagulants: Pharmacogenetics: Relationship between genetic and non-genetic factors. *Blood reviews*. 2008, Vol. 22, 3, pp. 127-140.
- [84]** HARRINGTON, Dominic J., UNDERWOOD, Sarah, MORSE, Colin, et al. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. *Thrombosis and haemostasis*. 2005. Vol. 93, 01, pp. 23-26.
- [85]** LEFEBVRE, Sébastien, BENOIT, Etienne, et LATTARD, Virginie. Comparative biology of the resistance to vitamin K antagonists: An overview of the resistance mechanisms. *Anticoagulation Therapy*. Intech Open. 2016.
- [86]** TIE, J.-K. et STAFFORD, Darrel W. Structural and functional insights into enzymes of the vitamin K cycle. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016. Vol. 14, 2, pp. 236–247.
- [87]** TIE, Jian-Ke et STAFFORD, Darrel W. Structure and function of vitamin K epoxide reductase. *Vitamins & Hormones*. 2008. Vol. 78, pp. 103-130.

- [88]** ROST, Simone, FREGIN, Andreas, HÜNERBERG, Mirja, et al. Site-directed mutagenesis of coumarin-type anticoagulant-sensitive VKORC1. 2005. Vol. 94, 10, pp. 780-786.
- [89]** WAJIH, Nadeem, SANE, David C., HUTSON, Susan M., et al. Engineering of a recombinant vitamin K-dependent γ -carboxylation system with enhanced γ -carboxyglutamic acid forming capacity evidence for a functional cxxc redox center in the system. *Journal of Biological Chemistry*. 2005. Vol. 280, 11, pp. 10540-10547.
- [90]** JIN, Da-Yun, TIE, Jian-Ke, et STAFFORD, Darrel W. The conversion of vitamin K epoxide to vitamin K quinone and vitamin K quinone to vitamin K hydroquinone uses the same active site cysteines. *Biochemistry*. 2007. Vol. 46, 24, pp. 7279-7283.
- [91]** LI, Weikai, SCHULMAN, Sol, DUTTON, Rachel J., et al. Structure of a bacterial homologue of vitamin K epoxide reductase. *Nature*. 2010. Vol. 463, 7280, pp. 507-512.
- [92]** RISHAVY, Mark A., USUBALIEVA, Aisulu, HALLGREN, Kevin W., et al. Novel insight into the mechanism of the vitamin K oxidoreductase (VKOR): electron relay through Cys43 and Cys51 reduces VKOR to allow vitamin K reduction and facilitation of vitamin K-dependent protein carboxylation. *Journal of Biological Chemistry*. s.l. : ASBMB, 2011. Vol. 286, 9, pp. 7267-7278.
- [93]** CHATRON, Nolan. VKORC1 et résistance aux antivitamines K: étude par modélisation moléculaire. 2017.
- [94]** LIANG, Ruijuan, WANG, Chunling, ZHAO, Hong, et al. Influence of CYP4F2 genotype on warfarin dose requirement—a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 2012. Vol. 130, 1, pp. 38-44.
- [95]** CALDWELL, Michael D., AWAD, Tarif, JOHNSON, Julie A., et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008. Vol. 111, 8 , pp. 4106–4112.

- [96]** WIGLE, Theodore J., JANSEN, Laura E., TEFT, Wendy A., et al. Pharmacogenomics guided-personalization of warfarin and tamoxifen. *Journal of personalized medicine*. 2017. Vol. 7, 4, p. 20.
- [97]** RETTIE, Allan E. et TAI, Guoying. The pharmacogenomics of warfarin. 2006. Vol. 6, 4, p. 223.
- [98]** KLOSE, Theresa S., BLAISDELL, Joyce A., et GOLDSTEIN, Joyce A. Gene structure of CYP2C8 and extrahepatic distribution of the human CYP2Cs. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 1999. Vol. 13, 6, pp. 289-295.
- [99]** LÄPPLE, Florian, VON RICHTER, Oliver, FROMM, Martin F., et al. Differential expression and function of CYP2C isoforms in human intestine and liver. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2003. Vol. 13, 9, pp. 565-575.
- [100]** DEMORAIS, Sonia MF, SCHWEIKL, Helmut, BLAISDELL, Joyce, et al. Gene structure and upstream regulatory regions of human CYP2C9 and CYP2C18. *Biochemical and biophysical research communications*. 1993. Vol. 194, 1, pp. 194-201.
- [101]** RUFF, Christian T. et SABATINE, Marc S. Genomics-Guided Antithrombotic Therapy for Acute Coronary Syndromes. In : *Genomic and Precision Medicine*. Academic Press. 2018. pp. 147-161.
- [102]** DE MORAIS, S. M., WILKINSON, Grant R., BLAISDELL, Joyce, et al. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *Journal of Biological Chemistry*. 1994, Vol. 269, 22, pp. 15419-15422.
- [103]** GOLDSTEIN, Joyce A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *British journal of clinical pharmacology*. 2001. Vol. 52, 4, pp. 349-355.
- [104]** HIROTA, Takeshi, EGUCHI, Shunsuke, et IEIRI, Ichiro. Impact of genetic polymorphisms in CYP2C9 and CYP2C19 on the pharmacokinetics of clinically used drugs. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2013. Vol. 28, 1, pp. 28-37.

- [105]** TINNIÈRE, Germain. Place actuelle des examens de pharmacogénétique et analyse du génotype CYP2C19 chez des patients traités par voriconazole au CHU de Rouen. 2014.
- [106]** HAMMED, Abdessalem. Résistance de cible aux antivitamines KR: analyse des conséquences catalytiques de différentes mutations de VKORC1 et: étude du rôle d'une nouvelle enzyme, la VKORC1L1. 2014.
- [107]** King CR, Deych E, Milligan P, Eby C, Lenzini P, Grice G, Porche-Sorbet RM, Ridker PM, Gage BF. Gamma-glutamyl carboxylase and its influence on warfarin dose. *Thrombosis and haemostasis*. 2010, Vol. 104, 10, pp. 750-754.
- [108]** Rieder, MJ, Reiner, AP et Rettie, AE. γ -Glutamyl carboxylase (GGCX) tagSNPs have limited utility for predicting warfarin maintenance dose. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007, Vol. 5, 11, pp. 2227-2234.
- [109]** HUANG, Sheng-Wen, XIANG, Dao-Kang, HUANG, Ling, et al. Influence of GGCX genotype on warfarin dose requirements in Chinese patients. *Thrombosis research*. 2011, Vol. 127, 2, pp. 131-134.
- [110]** LIANG, Yundan, CHEN, Zhiyu, GUO, Gang, et al. Association of genetic polymorphisms with warfarin dose requirements in Chinese patients. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2013, Vol. 17, 12, pp. 932-936.
- [111]** KIMURA, Rina, MIYASHITA, Kotaro, KOKUBO, Yoshihiro, et al. Genotypes of vitamin K epoxide reductase, γ -glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thrombosis research*. 2007. Vol. 120, 2, pp. 181–186.
- [112]** WADELIUS, Mia, CHEN, L. Y., DOWNES, K., et al. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. *The pharmacogenomics journal*. 2005, Vol. 5, 4, pp. 262-270.

- [113] CAVALLARI, Larisa H., PERERA, Minoli, WADELIUS, Mia, et al. Association of the GGCX (CAA) 16/17 repeat polymorphism with higher warfarin dose requirements in African Americans. *Pharmacogenetics and genomics*. 2012, Vol. 22, 2, p. 152.
- [114] HAO, Zhenyu, JIN, Da-Yun, CHEN, Xuejie, et al. γ -Glutamyl carboxylase mutations differentially affect the biological function of vitamin K-dependent proteins. *Blood*. 2021. Vol. 137, 4, pp. 533-543.
- [115] HARTSFIELD JR, J. K., SUTCLIFFE, M. J., EVERETT, E. T., et al. Assignment1 of microsomal epoxide hydrolase (EPHX1) to human chromosome 1q42. 1 by in situ hybridization. *Cytogenetic and Genome Research*. 1998. Vol. 83, 1-2, pp. 44–45.
- [116] LOEBSTEIN, Ronen, VECSLER, Manuela, KURNIK, Daniel, et al. Common genetic variants of microsomal epoxide hydrolase affect warfarin dose requirements beyond the effect of cytochrome P450 2C9. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2005. Vol. 77, 5, pp. 365–372.
- [117] LIU, Hong-Qiang, ZHANG, Chang-Po, ZHANG, Chang-Zhen, et al. Influence of two common polymorphisms in the EPHX1 gene on warfarin maintenance dosage: a meta-analysis. *BioMed research international*. 2015. Vol. 2015.
- [118] VOORA, D., KOBOLDT, D. C., KING, C. R., et al. A polymorphism in the VKORC1 regulator calumenin predicts higher warfarin dose requirements in African Americans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2010. Vol. 87, 4, pp. 445-451.
- [119] GONZALEZ-CONEJERO, R., CORRAL, J., ROLDAN, V., et al. The genetic interaction between VKORC1 c1173t and calumenin a29809g modulates the anticoagulant response of acenocoumarol. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007. Vol. 5, 8, pp. 1701–1706.
- [120] XING, Qinghe, GAO, Rui, LI, Huafang, et al. Polymorphisms of the ABCB1 gene are associated with the therapeutic response to risperidone in Chinese schizophrenia patients. 2006. pp. 987-993.

- [121] HOFFMEYER, SOOHPJAITIMU, BURK, Oliver, VON RICHTER, Oliver, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000. Vol. 97, 7, pp. 3473-3478.
- [122] TAVARES, Letícia C., MARCATTO, Leiliane R., SOARES, Renata AG, et al. Association between ABCB1 polymorphism and stable warfarin dose requirements in Brazilian patients. *Frontiers in pharmacology*. 2018. Vol. 9, p. 542.
- [123] BORST, P. et ELFERINK, R. Oude. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annual review of biochemistry*. 2002. Vol. 71, 1, pp. 537-592.
- [124] D'ANDREA, Giovanna, D'AMBROSIO, Rosa, et MARGAGLIONE, Maurizio. Oral anticoagulants: Pharmacogenetics: Relationship between genetic and non-genetic factors. *Blood reviews*. 2008. Vol. 22, 3, pp. 127-140.
- [125] SNPedia. [En ligne] 5 November 2019. <https://www.snpedia.com/index.php/APOE>.
- [126] VISSER, Loes E., TRIENEKENS, Paul H., DE SMET, Peter AGM, et al. Patients with an ApoE ϵ 4 allele require lower doses of coumarin anticoagulants. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2005. Vol. 15, 2, pp. 69-74.
- [127] KOHNKE, Hugo, SÖRLIN, Kristina, GRANATH, Göran, et al. Warfarin dose related to apolipoprotein E (APOE) genotype. *European journal of clinical pharmacology*. 2005. Vol. 61, 5, pp. 381-388.
- [128] VISSER, Loes E., TRIENEKENS, Paul H., DE SMET, Peter AGM, et al. Patients with an ApoE ϵ 4 allele require lower doses of coumarin anticoagulants. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2005. Vol. 15, 2, pp. 69-74.
- [129] GeneCards. [En ligne] <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=F2>.
- [130] WADELIUS, Mia, CHEN, Leslie Y., ERIKSSON, Niclas, et al. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. *Human genetics*. 2007. Vol. 121, 1, pp. 23-34.

- [131] D'AMBROSIO, Rosa Lucia, D'ANDREA, Giovanna, CAPPUCCI, Filomena, et al. Polymorphisms in factor II and factor VII genes modulate oral anticoagulation with warfarin. *Haematologica*,. 2004. Vol. 89, 12, pp. 510-1516.
- [132] ATTIA, F. M., MIKHAILIDIS, D. P., et REFFAT, S. A. Prothrombin gene G20210A mutation in acute deep venous thrombosis patients with poor response to warfarin therapy. *The open cardiovascular medicine journal*. 2009. Vol. 3, p. 147.
- [133] MAHMOUDI, R., KALLEL, C., SAID, F. B., et al. Factor VII polymorphism R353Q in Tunisian population. *IMMUNOANALYSE ET BIOLOGIE SPECIALISEE*. 2004. Vol. 19, 1, pp. 66-70.
- [134] MLYNARSKY, Liat, BEJARANO-ACHACHE, Idit, MUSZKAT, Mordechai, et al. Factor VII R353Q genetic polymorphism is associated with altered warfarin sensitivity among CYP2C9* 1/* 1 carriers. *European journal of clinical pharmacology*. 2012. Vol. 68, 5, pp. 617-627.
- [135] SHAUL, Chanan, BLOTNICK, Simcha, DEUTSCH, Liat, et al. The impact of R353Q genetic polymorphism in coagulation factor VII on the initial anticoagulant effect exerted by warfarin. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2019. Vol. 75, 3, pp. 343-350.
- [136] FOSTER, Donald C., YOSHITAKE, Shinji, et DAVIE, Earl W. The nucleotide sequence of the gene for human protein C. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1985. Vol. 82, 14, pp. 4673-4677.
- [137] biomnis. [En ligne] 2012. https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PROTEINE_S.pdf.
- [138] SCHMIDEL, Dyann K., TATRO, Alicia V., PHELPS, Lisa G., et al. Organization of the human protein S genes. *Biochemistry*. 1990. Vol. 29, 34, pp. 7845-7852.
- [139] JI, Misuk, YOON, Sang Nam, LEE, Woonchang, et al. Protein S deficiency with a PROS1 gene mutation in a patient presenting with mesenteric venous thrombosis following total colectomy. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 2011. Vol. 22, 7, pp. 619-621.

- [140]** WANG, Lian Sheng, SHANG, Jing Jing, SHI, Shu Ya, et al. Influence of ORM1 polymorphisms on the maintenance stable warfarin dosage. *European journal of clinical pharmacology*. 2013. Vol. 69, 5, pp. 1113-1120.
- [141]** OMIM. [En ligne] <https://www.omim.org/entry/138600>.
- [142]** BARRATT, Daniel T. et SOMOGYI, Andrew A. Role of pharmacogenetics in personalised imatinib dosing. *Transl Cancer Res*. 2017. Vol. 6, S10, pp. S1541-S1557.
- [143]** LUO, Zhumin, LEI, Hong, SUN, Yang, et al. Orosomucoid, an acute response protein with multiple modulating activities. *Journal of physiology and biochemistry*. 2015. Vol. 71, 2, pp. 329-340.
- [144]** Orosomucoid, an acute response protein with multiple modulating activities. *Journal of physiology and biochemistry*. 2015. Vol. 71, 2, pp. 329-340.
- [145]** WANG, Lian Sheng, SHANG, Jing Jing, SHI, Shu Ya, et al. Influence of ORM1 polymorphisms on the maintenance stable warfarin dosage. *European journal of clinical pharmacology*. 2013. Vol. 69, 5, pp. 1113-1120.
- [146]** HAGINAKA, Jun. Recent progresses in protein-based chiral stationary phases for enantioseparations in liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*. 2008. Vol. 875, 1, pp. 12–19.
- [147]** HASHIMOTO, Hisashi, TOIDE, Kenji, KITAMURA, Ryuji, et al. Gene structure of CYP3A4, an adult-specific form of cytochrome P450 in human livers, and its transcriptional control. *European journal of biochemistry*. 1993. Vol. 218, 2, pp. 585-595.
- [148]** NELSON, David R. Cytochrome P450 Nomenclature, 2004. In : *Cytochrome P450 protocols*. Humana Press. 2006. pp. 1-10.

- [149]** Lane S, Al-Zubiedi S, Hatch E, Matthews I, Jorgensen AL, Deloukas P, Daly AK, Park BK, Aarons L, Ogungbenro K, Kamali F, Hughes D, Pirmohamed M. The population pharmacokinetics of R- and S-warfarin: effect of genetic and clinical factors. . Br J Clin Pharma. 2012. Vol. 73(1), 66-76.
- [150]** QIU, Xiao-yan, JIAO, Zheng, ZHANG, Ming, et al. Association of MDR1, CYP3A4* 18B, and CYP3A5* 3 polymorphisms with cyclosporine pharmacokinetics in Chinese renal transplant recipients. European journal of clinical pharmacology. 2008. Vol. 64, 11, pp. 1069-1084.
- [151]** HU, Y.-F., TU, J.-H., TAN, Z.-R., et al. Association of CYP3A4* 18B polymorphisms with the pharmacokinetics of cyclosporine in healthy subjects. Xenobiotica. 2007, Vol. 37, 3, pp. 315-327.
- [152]** ZHANG, Wei, CHANG, Yan-Zi, KAN, Quan-Cheng, et al. CYP3A4* 1G genetic polymorphism influences CYP3A activity and response to fentanyl in Chinese gynecologic patients. European journal of clinical pharmacology. 2010. Vol. 66, 1, pp. 61-66.
- [153]** GAO, Yuan, ZHANG, Li-rong, et FU, Qiang. CYP3A4* 1G polymorphism is associated with lipid-lowering efficacy of atorvastatin but not of simvastatin. European journal of clinical pharmacology. 2008. Vol. 64, 9, pp. 877-882.
- [154]** ZHOU, Shu-Feng, WANG, Bo, YANG, Li-Ping, et al. Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. Drug metabolism reviews. 2010. Vol. 42, 2, pp. 268–354.
- [155]** JONES, Karen L. G-3858-A Genetic Polymorphism in the 5'-Flanking Region of the CYP1A2 Gene in a Randomly Selected Population.
- [156]** LIU, Rui, CAO, Jian, ZHANG, Qian, et al. Clinical and genetic factors associated with warfarin maintenance dose in northern Chinese patients with mechanical heart valve replacement. Medicine. 2017. Vol. 96, 2.

- [157]** NAGATA, Kiyoshi et YAMAZOE, Yasushi. Genetic polymorphism of human cytochrome P450 involved in drug metabolism. Drug metabolism and pharmacokinetics. 2002. Vol. 17, 3, pp. 167-189.
- [158]** SACHSE, Christoph, BROCKMÖLLER, Jürgen, BAUER, Steffen, et al. Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. British journal of clinical pharmacology. 1999. Vol. 47, 4, pp. 445-449.
- [159]** NAKAJIMA, Miki, YOKOI, Tsuyoshi, MIZUTANI, Mayumi, et al. Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene: effect on the CYP1A2 inducibility in humans. The Journal of biochemistry. 1999. Vol. 125, 4, pp. 803-808.
- [160]** KUMAR, Vaibhav et GARG, M. L. Predictive analytics: a review of trends and techniques. International Journal of Computer Applications. 2018. Vol. 182, 1, pp. 31-37.
- [161]** SHIKER, Mushtak AK. Multivariate statistical analysis. British Journal of Science. 2012. Vol. 6, 1, pp. 55-66.
- [162]** KUHN, Max, JOHNSON, Kjell, et al. Applied predictive modeling. Vol. 26, p. 13.
- [163]** WALJEE, Akbar K., HIGGINS, Peter DR, et SINGAL, Amit G. A primer on predictive models. Clinical and translational gastroenterology. 2014. Vol. 5, 1, p. e44.
- [164]** HAN, Kyunghwa, SONG, Kijun, et CHOI, Byoung Wook. How to develop, validate, and compare clinical prediction models involving radiological parameters: study design and statistical methods. Korean journal of radiology. 2016. Vol. 17, 3, pp. 339-350.
- [165]** RIOU, Bruno. Biomarqueurs en pratique quotidienne: utiles et futiles. 2015.

- [166]** HAN, Kyunghwa, SONG, Kijun, et CHOI, Byoung Wook. How to develop, validate, and compare clinical prediction models involving radiological parameters: study design and statistical methods. *Korean journal of radiology*. 2016. Vol. 17, 3, pp. 339-350.
- [167]** SAUNDERS, Luke J., RUSSELL, Richard A., et CRABB, David P. The coefficient of determination: what determines a useful R2 statistic? *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012. Vol. 53, 11, pp. 6830-6832.
- [168]** LIU, Rong, LI, Xi, ZHANG, Wei, et al. Comparison of nine statistical model based warfarin pharmacogenetic dosing algorithms using the racially diverse international warfarin pharmacogenetic consortium cohort database. *PloS one*. 2015. Vol. 10, 8, p. e0135784.
- [169]** ELKHAZRAJI, Abdelhak. Pharmacogénétique de l'Acenocoumarol: Les gènes impliqués dans la variabilité de la réponse et proposition d'un algorithme prédictif de la dose pour la population marocaine. 2019.
- [170]** Gage, B. F., Eby, C., Milligan, P. E., Banet, G. A., Duncan, J. R., & McLeod, H. L. (2003). Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin. *Thrombosis and Haemostasis*. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin. *Thrombosis and haemostasis*. 2004. Vol. 91, 01, pp. 87-94.
- [171]** HILLMAN, Michael A., WILKE, Russell A., CALDWELL, Michael D., et al. Relative impact of covariates in prescribing warfarin according to CYP2C9 genotype. *Pharmacogenetics and Genomics*,. 2004. Vol. 14, 8, pp. 539-547.
- [172]** THAM, Lai-San, GOH, Boon-Cher, NAFZIGER, Anne, et al. . A warfarin-dosing model in Asians that uses single-nucleotide polymorphisms in vitamin K epoxide reductase complex and cytochrome P450 2C9. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*,. 2006. Vol. 80, 4, pp. 346-355.

- [173] SCONCE, Elizabeth A., KHAN, Tayyaba I., WYNNE, Hilary A., et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*. 2005. Vol. 106, 7, pp. 2329-2333.
- [174] AQUILANTE, Christina L., LANGAEE, Taimour Y., LOPEZ, Larry M., et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2006. Vol. 79, 4, pp. 291-302.
- [175] CARLQUIST, John F., HORNE, Benjamin D., MUHLESTEIN, Joseph B., 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. *journal of thrombosis and thrombolysis*. 2006. Vol. 22, 3, pp. 191-197.
- [176] MIAO, Liyan, YANG, Jian, HUANG, Chenrong, et al. Contribution of age, body weight, and CYP2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. *European journal of clinical pharmacology*,. 2007. Vol. 63, 12, pp. 1135-1141.
- [177] CALDWELL, Michael D., BERG, Richard L., ZHANG, Kai Qi, et al. Evaluation of genetic factors for warfarin dose prediction. *Clinical medicine & research*. 2007. Vol. 5, 1, pp. 8-16.
- [178] MOMARY, Kathryn M., SHAPIRO, Nancy L., VIANA, Marlos AG, et al. Factors influencing warfarin dose requirements in African-Americans. 2007. Vol. 8, 11, pp. 1535-1544.
- [179] PERINI, J. A., STRUCHINER, C. J., SILVA-ASSUNÇÃO, E., et al. Pharmacogenetics of warfarin: development of a dosing algorithm for Brazilian patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*,. 2008. Vol. 84, 6, pp. 722-728.
- [180] GAGE, B. F., EBY, C., JOHNSON, J. A., et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008. Vol. 84, 3, pp. 326-331.

- [181]** MICHAUD, V., VANIER, M.-C., BROUILLETTE, D., et al. Combination of phenotype assessments and CYP2C9-VKORC1 polymorphisms in the determination of warfarin dose requirements in heavily medicated patients. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 2008. Vol. 83, 5, pp. 740-748.
- [182]** SCHELLEMAN, Hedi, CHEN, Jinbo, CHEN, Zhen, et al. Dosing algorithms to predict warfarin maintenance dose in Caucasians and African Americans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*,. 2008. Vol. 84, 3, pp. 332-339.
- [183]** WADELIUS, Mia, CHEN, Leslie Y., LINDH, Jonatan D., et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009. Vol. 113, 4, pp. 784-792.
- [184]** OHNO, Masako, YAMAMOTO, Akiko, ONO, Ayumu, et al. Influence of clinical and genetic factors on warfarin dose requirements among Japanese patients. *European journal of clinical pharmacology*,. 2009. Vol. 65, 11, pp. 1097-1103.
- [185]** BORGIANI, Paola, CICCACCI, Cinzia, FORTE, Vittorio, et al. CYP4F2 genetic variant (rs2108622) significantly contributes to warfarin dosing variability in the Italian population. *Pharmacogenomics*. 2009. Vol. 10, 2, pp. 261-266.
- [186]** CONSORTIUM, INTERNATIONAL WARFARIN PHARMACOGENETICS. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *New England Journal of Medicine*. 2009. Vol. 360, 8, pp. 753-764.
- [187]** CEN, Han-Jing, ZENG, Wu-Tao, LENG, Xiu-Yu, et al. CYP4F2 rs2108622: a minor significant genetic factor of warfarin dose in Han Chinese patients with mechanical heart valve replacement. *British journal of clinical pharmacology*. 2010. Vol. 70, 2, pp. 234-240.
- [188]** GU, Qiang, KONG, Yan, SCHNEEDE, Jörn, et al. VKORC1-1639G> A, CYP2C9, EPHX1 691A> G genotype, body weight, and age are important predictors for warfarin maintenance doses in patients with mechanical heart valve prostheses in southwest China. *European journal of clinical pharmacology*. 2010. Vol. 66, 12, pp. 1217-1227.

- [189]** LENZINI, P., WADELIUS, Mia, KIMMEL, S., et al. Integration of genetic, clinical, and INR data to refine warfarin dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*,. 2010. Vol. 87, 5, pp. 572-578.
- [190]** CAVALLARI, L. H., LANGAEE, T. Y., MOMARY, K. M., et al. Genetic and clinical predictors of warfarin dose requirements in African Americans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2010. Vol. 87, 4, pp. 459-464.
- [191]** WELLS, P. S., MAJEED, H., KASSEM, S., et al. A regression model to predict warfarin dose from clinical variables and polymorphisms in CYP2C9, CYP4F2, and VKORC1: Derivation in a sample with predominantly a history of venous thromboembolism. *Thrombosis research*. 2010. Vol. 125, 6, pp. e259-e264.
- [192]** PERERA, M. A., GAMAZON, E., CAVALLARI, L. H., et al. The missing association: sequencing-based discovery of novel SNPs in VKORC1 and CYP2C9 that affect warfarin dose in African Americans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*,. 2011. Vol. 89, 3, pp. 408-415.
- [193]** CHO, Hyun-Jung, ON, Young-Keun, BANG, Oh Young, et al. Development and comparison of a warfarin-dosing algorithm for Korean patients with atrial fibrillation. *Clinical therapeutics*. 2011. Vol. 33, 10, pp. 1371-1380.
- [194]** SHAHIN, Mohamed Hossam A., KHALIFA, Sherief I., GONG, Yan, et al. Genetic and nongenetic factors associated with warfarin dose requirements in Egyptian patients. *Pharmacogenetics and genomics*. 2011. Vol. 21, 3, p. 130.
- [195]** BOTTON, Mariana Rodrigues, BANDINELLI, Eliane, ROHDE, Luis Eduardo Paim, et al. Influence of genetic, biological and pharmacological factors on warfarin dose in a Southern Brazilian population of European ancestry. *British journal of clinical pharmacology*. 2011. Vol. 72, 3, pp. 442-450.
- [196]** VAN SCHIE, Rianne MF, WESSELS, Judith AM, LE CESSIE, Saskia, et al. Loading and maintenance dose algorithms for phenprocoumon and acenocoumarol using patient characteristics and pharmacogenetic data. *European heart journal*,. 2011. Vol. 32, 15, pp. 1909-1917.

- [197]** AVERY, P. J., JORGENSEN, A., HAMBERG, Anna-Karin, et al. A proposal for an individualized pharmacogenetics-based warfarin initiation dose regimen for patients commencing anticoagulation therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*,. 2011. Vol. 90, 5, pp. 701-706.
- [198]** ZAMBON, Carlo-Federico, PENGIO, Vittorio, PADRINI, Roberto, et al. VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genetic-based algorithm for warfarin dosing: an Italian retrospective study. *Pharmacogenomics*. 2011. Vol. 12, 1, pp. 15-25.
- [199]** CHOI, Jung Ran, KIM, Jeong-Oh, KANG, Dae Ryong, et al. Proposal of pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithm in Korean patients. *Journal of human genetics*,. 2011. Vol. 56, 4, pp. 290-295.
- [200]** WEI, Meng, YE, Fei, XIE, Dujiang, et al. A new algorithm to predict warfarin dose from polymorphisms of CYP4F2, CYP2C9 and VKORC1 and clinical variables: derivation in Han Chinese patients with non valvular atrial fibrillation. *Thrombosis and haemostasis*,. 2012. Vol. 107, 06, pp. 1083-1091.
- [201]** CEREZO-MANCHADO, Juan J., ROSAFALCO, Mario, ANTÓN, Ana, et al. Creating a genotype-based dosing algorithm for acenocoumarol steady dose. *thrombosis and haemostasis*,. 2013. Vol. 109, 1, pp. 146-153.
- [202]** BOROBIA, Alberto M., LUBOMIROV, Rubin, RAMÍREZ, Elena, et al. An Acenocoumarol Dosing Algorithm Using Clinical and Pharmacogenetic Data. *PloS one*. 2012. Vol. 7, 7, p. e41360.
- [203]** SMIRES, F. Z., MOREAU, C., HABBAL, R., et al. Influence of genetics and non-genetic factors on acenocoumarol maintenance dose requirement in Moroccan patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*,. 2012. Vol. 37, 5, pp. 594-598.
- [204]** ZHANG, Wei, ZHANG, Wei-Juan, ZHU, Jin, et al. Genetic polymorphisms are associated with variations in warfarin maintenance dose in Han Chinese patients with venous thromboembolism. *Pharmacogenomics*. 2012. Vol. 13, 3, pp. 309-321.

- [205]** PAVANI, Addepalli, NAUSHAD, Shaik Mohammad, MISHRA, Ramesh C., et al. Retrospective evidence for clinical validity of expanded genetic model in warfarin dose optimization in a South Indian population. *Pharmacogenomics*,. 2012. Vol. 13, 8, pp. 869-878.
- [206]** RATHORE, Saurabh Singh, AGARWAL, Surendra Kumar, PANDE, Shantanu, et al. Therapeutic dosing of acenocoumarol: proposal of a population specific pharmacogenetic dosing algorithm and its validation in north Indians. *PLoS One*. 2012. Vol. 7, 5, p. e37844.
- [207]** JIN, Z. H. U., ZHENG, Wen-jie, ZHANG, Wei-juan, et al. White blood cells contribute to patient-specific warfarin dose for Han Chinese. *Chinese medical journal*. 2012. Vol. 125, 11, pp. 1960-1963.
- [208]** POP, Tudor Radu, VESA, Ștefan Cristian, TRIFA, Adrian Pavel, et al. An acenocoumarol dose algorithm based on a South-Eastern European population. *European journal of clinical pharmacology*. 2013. Vol. 69, 11, pp. 1901-1907.
- [209]** KUMAR, Dhakchinamoorthi Krishna, SHEWADE, Deepak Gopal, LORIOT, Marie-Anne, et al. Effect of CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 and GGCX genetic variants on warfarin maintenance dose and explicating a new pharmacogenetic algorithm in South Indian population. *European journal of clinical pharmacology*. 2014. Vol. 70, 1, pp. 47-56.
- [210]** MAZZACCARA, Cristina, CONTI, Valeria, LIGUORI, Rosario, et al. Warfarin anticoagulant therapy: a Southern Italy pharmacogenetics-based dosing model. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, 8, p. e71505.
- [211]** WOLKANIN-BARTNIK, Jolanta, POGORZELSKA, Hanna, SZPERL, Malgorzata, et al. Impact of genetic and clinical factors on dose requirements and quality of anticoagulation therapy in Polish patients receiving acenocoumarol: dosing calculation algorithm. *Pharmacogenetics and genomics*,. 2013. Vol. 23, 11, pp. 611-618.

- [212] CHEN, Jinxing, SHAO, Liying, GONG, Ling, et al. A pharmacogenetics-based warfarin maintenance dosing algorithm from Northern Chinese patients. PLoS One. 2014. Vol. 9, 8, p. e105250.
- [213] KUMAR, Dhakchinamoorthi Krishna, SHEWADE, Deepak Gopal, LORIOT, Marie-Anne, et al. An acenocoumarol dosing algorithm exploiting clinical and genetic factors in South Indian (Dravidian) population. 71 European journal of clinical pharmacology,. 2015. 2, pp. 173-181.
- [214] CHO, Sun-Mi, LEE, Kyung-Yul, CHOI, Jong Rak, et al. Development and comparison of warfarin dosing algorithms in stroke patients. Yonsei medical journal. 2016. Vol. 57, 3, pp. 635-640.
- [215] AN, Sook Hee, CHANG, Byung Chul, LEE, Kyung Eun, et al. Influence of UDP-Glucuronosyltransferase Polymorphisms on Stable Warfarin Doses in Patients with Mechanical Cardiac Valves. Cardiovascular therapeutics. 2015. Vol. 33, 6, pp. 324-328.
- [216] LIMDI, Nita A., BROWN, Todd M., YAN, Qi, et al. Race influences warfarin dose changes associated with genetic factors. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2015. Vol. 126, 4, pp. 539-545.
- [217] SANTOS, Paulo Caleb Junior Lima, MARCATTO, Leiliane Rodrigues, DUARTE, Nubia Esteban, et al. Development of a pharmacogenetic-based warfarin dosing algorithm and its performance in Brazilian patients: highlighting the importance of population-specific calibration. Pharmacogenomics. 2015. Vol. 16, 8, pp. 865-876.
- [218] HAO, C., JIA-BIN, T., YOU, L. Ü., et al. Development and Comparison of a Warfarin-Dosing Algorithm in Chinese Han Patients with Atrial Fibrillation. J Cardiovasc Dis Diagn. 2015. Vol. 3, 202, p. 2.
- [219] TZVEOVA, Reni, DIMITROVA-KARAMFILOVA, Antoaneta, SARAIEVA, Radoslava, et al. Estimation and validation of acenocoumarol dosing algorithms in Bulgarian patients with cardiovascular diseases. Personalized Medicine. 2015. Vol. 12, 3, pp. 209-220.

- [220] TONG, Hoi Y., DÁVILA-FAJARDO, Cristina Lucía, BOROBIA, Alberto M., et al. A new pharmacogenetic algorithm to predict the most appropriate dosage of acenocoumarol for stable anticoagulation in a mixed Spanish population. PloS one. 2016. Vol. 11, 3, p. e0150456.
- [221] JIANG, Nian-Xin, GE, Jun-Wei, XIAN, Yu-Qiong, et al. Clinical application of a new warfarin-dosing regimen based on the CYP2C9 and VKORC1 genotypes in atrial fibrillation patients. Biomedical reports. 2016. Vol. 4, 4, pp. 453-458.
- [222] ALZUBIEDI, Sameh et SALEH, Mohammad I. Pharmacogenetic-guided warfarin dosing algorithm in African-Americans. Journal of cardiovascular pharmacology,. 2016. Vol. 67, 1, pp. 86-92.
- [223] GAIKWAD, Tejasvita, GHOSH, Kanjaksha, AVERY, Peter, et al. Warfarin dose model for the prediction of stable maintenance dose in indian patients. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2018. Vol. 24, 2, pp. 353-359.
- [224] TONG, Hoi Y., BOROBIA, Alberto M., MARTÍNEZ ÁVILA, José Carlos, et al. Influence of two variants of CYP450 oxidoreductase on the stable dose of acenocoumarol in a Spanish population. Pharmacogenomics. 2017. Vol. 18, 8, pp. 797-805.
- [225] Elkhazraji A, Bouaiti EA, Boulahyaoui H, Nahmtchougli CP, Zahid H, Bensaid M, Ibrahimi A, Messaoudi N. Effect of CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, and GGXX gene variants and patient characteristics on acenocoumarol maintenance dose: Proposal for a dosing algorithm for Moroccan patients. . Drug Discov Ther. 2018. Vol. 12, 2, pp. 68-76.
- [226] AJMI, Marwa, OMEZZINE, Asma, ACHOUR, Slim, et al. Influence of genetic and non-genetic factors on acenocoumarol maintenance dose requirement in a Tunisian population. European journal of clinical pharmacology. 2018. Vol. 74, 6, pp. 711-722.

- [227] GALVEZ, Jubby Marcela, RESTREPO, Carlos Martin, CONTRERAS, Nora Constanza, et al. Creating and validating a warfarin pharmacogenetic dosing algorithm for Colombian patients. *Pharmacogenomics and personalized medicine*,. 2018. Vol. 11, p. 169.
- [228] PEI, Lin, TIAN, Xiaoyi, LONG, Yan, et al. Establishment of a Han Chinese-specific pharmacogenetic-guided warfarin dosing algorithm. . *Medicine*. 2018. Vol. 97, 36.
- [229] CHO, Eun Hye, LEE, Kyunghoon, YANG, Mina, et al. Development and Validation of a Novel Warfarin Dosing Algorithm for Korean Patients With VKORC1 1173C. *Annals of laboratory medicine*. 2020. Vol. 40, 3, pp. 216-223.
- [230] NGUYEN, Van Lam, NGUYEN, Hoang Dat, CHO, Yong-Soon, et al. Comparison of multivariate linear regression and a machine learning algorithm developed for prediction of precision warfarin dosing in a Korean population. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021. Vol. 19, 7, pp. 1676-1686.
- [231] BADER, Loulia, MAHFOUZ, Ahmad, KASEM, Mohammed, et al. The effect of genetic and nongenetic factors on warfarin dose variability in Qatari population. *The pharmacogenomics journal*,. 2020. Vol. 20, 2, pp. 277-284.
- [232] ROCO, Angela, NIETO, Elena, SUÁREZ, Marcelo, et al. A pharmacogenetically guided acenocoumarol dosing algorithm for Chilean patients: A discovery cohort study. *Frontiers in Pharmacology*. 2020. Vol. 11, p. 325.
- [233] KHALEQSEFAT, Esmat, KHALAJ-KONDORI, Mohammad, BONYADI, Mortaza Jabarpour, et al. The Contribution of VKORC1 and CYP2C9 Genetic Polymorphisms and Patients' Demographic Characteristics with Warfarin Maintenance Doses: A Suggested Warfarin Dosing Algorithm. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*. 2020. Vol. 19, 3, p. 77.
- [234] TOMEK, Aleš, RŮŽIČKOVÁ, Tereza, KAPLAN, Vojtěch, et al. Pharmacogenetic algorithm for predicting daily dose of warfarin in Caucasian patients of Czech origin. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*,. 2020. Vol. 36, 2, pp. 123-128.

- [235] SHENDRE, Aditi, DILLON, Chrisly, et LIMDI, Nita A. Pharmacogenetics of warfarin dosing in patients of African and European ancestry. *Pharmacogenomics*. 2018. Vol. 19, 17. 1357-1371.
- [236] Godbillon, J., et al. Pharmacokinetics of the enantiomers of acenocoumarol in man. *British journal of clinical pharmacology*. 1981, Vol. 12, 5, pp. 621-629.
- [237] Guoying Tai 1, Frederico Farin, Mark J Rieder, Albert W Dreisbach, David L Veenstra, Christophe L M J Verlinde, Allan E Rettie. In-vitro and in-vivo effects of the CYP2C9*11 polymorphism on warfarin metabolism and dose. *Pharmacogenet Genomics*. . 2005 . Jul;15(7):475-81. .
- [238] Ghani, Azizah Ab. Pharmacogenetics in warfarin therapy. University of Liverpool : s.n., 2013. P:9.
- [239] Gage BF, Eby C, Johnson JA et al. use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin.pharmacol.Ther*. 2008. 84(3), 326–331 .
- [240] YAN, Xiaojuan, YANG, Feng, ZHOU, Hanyun, et al. Effects of VKORC1 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose requirement in a Chinese Han population. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2015. Vol. 21, p. 3577.
- [241] Williams, Pamela A., et al. Crystal structure of human cytochrome P450 2C9 with bound warfarin. *Nature*. 24 July 2003, Vol. 424, 6947, p. 464.

Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit 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 public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
 - 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 méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

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 بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.
- أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفّع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد





المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 56

سنة: 2022

التحليل التلوي لخوارزميات علم الوراثة الدوائية للتنبؤ بجرعات الوارفارين وأسينوكومارول وتحليل الجينات المشاركة في تباين الاستجابة لمضادات فيتامين ك

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2022

من طرف

السيدة انتصار المحري

المزودة في 05 يونيو 1991 بالدار البيضاء

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مضادات فيتامين ك: الوارفارين وأسينوكومارول؛ الخوارزمية؛
علم الوراثة الدوائية؛ CYP2C9؛ VKORC1

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيدة نزهة المسعودي
مشرف	أستاذة في علم الدم وعلم الدم المناعي السيد حفيظ زاهيد
عضوة	أستاذ في علم الدم وعلم الدم المناعي السيد عز الدين أبراهيمي
عضو	أستاذ في علم الأحياء الجزيئي السيد رشيد حاذيف
مساعد مشرف	أستاذ في علم الدم وعلم الدم المناعي السيد عبد الحق الخزرجي طبيب في علم الأحياء الجزيئي