



Quand Internet aide à gérer les AVK

Warfarindosing.org, site Internet gratuit en anglais, destiné aux professionnels de santé, c'est un bon exemple des nouvelles potentialités du Web : proposer aux médecins de suivre une conduite pharmacologique fondée sur des algorithmes, et aux patients d'évaluer leur connaissance avec un didacticiel.

Traitement de référence de la maladie thromboembolique veineuse, des valvulopathies et de l'ACFA, les anti-vitamines K (AVK) sont de maniement difficile en raison de leur variabilité inter- et intra-individuelle. L'initiation du traitement est une période délicate durant laquelle l'INR est souvent déséquilibré, exposant à un risque hémorragique accru. À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur la façon de débiter un traitement par AVK.

CALCULER EN LIGNE LA DOSE ESTIMÉE

Warfarindosing.org, propose son aide pour l'initiation d'un traitement warfarine (commercialisé en France sous le nom de Coumadine®). Fondé par une équipe pluridisciplinaire menée par le Dr Brian Gage, du Barnes-Jewish Hospital du Washington University Medical Center de Saint-Louis (États-Unis), et soutenu par les NIH (National Health Institute), ce site permet de calculer en ligne, *via* un algorithme pharmacogénétique validé, la dose de warfarine à l'instauration du traitement et jusqu'à équilibre. Entrez les données d'un patient *lambda*; le site calcule pour vous la dose estimée de warfarine à l'équilibre thérapeutique, ainsi que celle de la première prise, et vous propose un suivi personnalisé, avec possibilité d'ajuster l'estimation grâce aux valeurs ultérieures d'INR. Enfin, il permet la comparaison avec les doses estimées par un autre algorithme pharmacogénétique, développé par l'International Warfarin Prescription Consensus¹ à partir de données de plus de quatre mille patients à travers le monde.

FACTEURS PRIS EN COMPTE: VERS UNE PERSONNALISATION GÉNÉTIQUE

Les facteurs pris en compte sont cliniques d'une part (âge, ethnie, surface corporelle,

hépatopathie, INR cible, coprescriptions médicamenteuses, consommation de tabac) et génétiques d'autre part. En effet, des découvertes récentes ont montré qu'un polymorphisme touchant un seul nucléotide (*single nucleotide polymorphism*, SNP) est impliqué dans la réponse thérapeutique à la warfarine. Il existe trois SNPs principaux, tous trois intégrés dans cet algorithme. Deux concernent la sous-famille IIC du cytochrome P450, système enzymatique responsable du métabolisme hépatique de la warfarine: les variants CYP2C9*2 et CYP2C9*3. Le dernier concerne la sous-unité 1 du complexe Vitamine K Epoxide Réductase (VKORC1), cible d'action de la warfarine. La présence de l'un de ces variants augmente la sensibilité à la warfarine, i.e. diminue la dose nécessaire pour atteindre l'équilibre thérapeutique. — En France, la recherche des SNPs influençant la réponse à la warfarine ne fait actuellement pas partie de la pratique clinique courante.

Une étude prospective observationnelle multicentrique² a permis l'élaboration de cet algorithme à partir de données de plus de mille patients aux États-Unis (cohorte de dérivation, $n = 1015$), testé par la suite sur une cohorte de validation ($n = 292$). Au total, cet algorithme a permis d'expliquer 53 à 54 % de la variabilité de dose de warfarine dans les deux cohortes (*versus* 17 à 22 % pour l'algorithme tenant compte des données cliniques uniquement, $p < 0,001$).

SUBSTITUTION WARFARINE/COUMADINE

Une autre information en ligne indique comment utiliser la coumadine en substitution d'un autre traitement,³ sujet qui peut prêter à débat. Dans le cadre du réseau de soins Rivarance, Ludovic Drouet, hématologue à Lariboisière (Paris) expose les arguments en faveur du choix de la coumadine: ceux de l'*evidence based medi-*

cine (la plupart des grands essais ont été faits avec la coumadine); le fait que les indanediones (dont la Pindione® et le Préviscan®) ont plus d'effets secondaires (ce qui a valu à la Pindione d'être retirée du marché); que la présentation de la Coumadine® en 2 et 5 mg permet une prescription en mg et un ajustement des doses plus fréquemment identiques tous les jours (donc moins d'erreurs). Pour les sujets hypersensibles, le Préviscan® ne permet pas de descendre en dessous d'un quart de comprimé avec des adaptations de doses qui entrent des variations quotidiennes trop importantes exposant le patient à un risque de surdosage grave en cas d'erreur sur le jour de la prise.

ÉDUCATION DES PATIENTS

Enfin, signalons la nécessité de fournir à chaque patient son carnet de suivi du traitement AVK, notamment celui rédigé par l'Afssaps et disponible dans toutes les pharmacies. Ce carnet invite les patients disposant d'un accès à l'Internet à évaluer leurs connaissances avec un didacticiel, validé par l'Afssaps, en ligne sur le site automesure.com.⁴ ■

Charlotte Rachline*
Nicolas Postel-Vinay**

*Robert Debré, Paris

**HEGP et automesure.com, Paris

1. The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009; 360: 753-64.
2. Gage B, Eby C, Johnson J, et al. Use of Pharmacogenetic and Clinical Factors to Predict the Therapeutic Dose of Warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2008.
3. www.fmcidnan.org/article-19752877.html
4. www.automesure.com/Pages/antiqiz.html