



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Interactions entre les Antivitamines K et les Inhibiteurs de la pompe
à protons**

Présentée et soutenue publiquement le 06 Juillet 2018
à 18:00 au pôle recherche

Par Célia DUMEZ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric Boulanger

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Régis Bordet

Madame le Professeur Annabelle Dupont

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Emmanuel CHAZARD

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon Président de jury,

Monsieur le Professeur Eric Boulanger

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement –

Service de médecine interne et gériatrie, hôpital gériatrique « les bateliers » - CHRU
Lille

Vous me faites le grand honneur de juger mon travail et de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici la marque de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A mon assesseur,

Monsieur le Professeur Régis Bordet

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Pharmacologie fondamentale – Pharmacologie clinique

Pharmacologie hospitalière, hôpital Cl. Huriez - CHRU Lille

Laboratoire de pharmacologie - Faculté de Médecine – Pôle Recherche – LILLE

Directeur du DHURE, Faculté de médecine

Vous me faites le grand honneur de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et de ma profonde estime.

A mon assesseur,

Madame le Professeur Annabelle DUPONT

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Biologie médicale – Hématologie médicale

Pôle de biologie pathologie génétique – Secteur hémostase – CHRU Lille

Recherche Interface sang-vaisseaux et réparation cardiovasculaire – CHRU Lille

Vous me faites le grand honneur de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et de ma profonde estime.

A mon directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Emmanuel Chazard

Maître de Conférences des Universités

Biostatistiques, Informatique médicale et technologies de communication

Université de Lille

Praticien hospitalier

Service Méthodologie, Biostatistiques, Gestion de données, Archives du CHRU de
Lille.

Vous m'avez soutenu et aiguillé pour l'élaboration de cette thèse. Je souhaite vous remercier tout particulièrement pour votre présence tout au long de ce projet.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance :

A toutes les personnes qui ont permis l'élaboration de cette thèse et notamment,

A Pierre-Marie Wardyn, Interne en Santé Publique au CHRU de Lille, merci pour ton aide et tes compétences en santé publique qui m'ont été d'une grande aide.

A Alice pour sa relecture,

A mes proches,

A ma famille,

A mes parents pour leur soutien inconditionnel,

A mes grands-parents pour leur présence indispensable,

A ma cousine, pour son rôle dans ma vie,

A ma famille pour son Amour et pour celle que je suis aujourd'hui.

A mes amis,

A ceux de toujours, parce qu'ils sont là et qu'ils me supportent et me soutiennent depuis toutes ces années déjà,

A ceux de quelques « jours », pour tous ces moments de bonheur et de joie.

Merci pour cet instant « beautiful ».

Sigles

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS	Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARS	Agence Régionale de Santé
AVK	Antivitamine K
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CI	Confidence Interval (voir IC)
CIM	Classification Internationale des Maladies
CMD	Catégorie Majeure de Diagnostic
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DDI	Drug-Drug interaction (interaction médicamenteuse)
DMI	Dispositif Médical Implantable
DMS	Durée Moyenne de Séjour
EIM	Effet indésirable médicamenteux
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjours
IC	Intervalle de confiance
IGS2	Indice de Gravité Simplifié, deuxième version

INR	International Normalized Ratio of the prothrombin time (ratio international normalisé du taux de prothrombine)
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
ISA	Indice Synthétique d'Activité
LDL	Low Density Lipoproteins
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCC	Prothrombin Complex Concentrate (voir PPSB)
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PPI	Proton pump inhibitor (voir IPP)
PPSB	Complexe prothrombique humain
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RUM	Résumé d'unité médicale
TAA, T2A	Tarifcation A l'Activité
VKA	Vitamin K Antagonist (voir AVK)
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	World Health Organization (voir OMS)

Sommaire

Avertissement	2
Remerciements	3
Sigles	8
Sommaire	10
Préambule	12
Introduction	13
1 Les inhibiteurs de la pompe à protons	13
1.1 Propriétés pharmacologiques	13
1.2 Indications	14
1.3 Interactions	14
2 La vitamine K	15
2.1 Définition	15
2.2 Rôle biologique	15
2.3 Caractéristiques pharmacocinétiques	17
2.4 Utilisation	17
3 Les antivitamines K	18
3.1 Propriétés pharmacologiques	18
3.1.1 Propriétés pharmacodynamiques	18
3.1.2 Propriétés pharmacocinétiques	19
3.2 Epidémiologie des soins	19
3.3 Indications	20
3.4 Effets indésirables	21
3.4.1 Hémorragie	21
3.4.2 Autres	21
3.5 Interactions médicamenteuses connues	22
3.6 Surveillance et Éducation thérapeutique	23
3.6.1 Education thérapeutique et régime alimentaire	23
3.6.2 Surveillance	23
4 Les interactions entre AVK et IPP	24
4.1 Généralités sur les principaux types d'interactions médicamenteuses	24
4.1.1 Généralités sur les interactions pharmacodynamiques	24
4.1.2 Généralités sur les interactions pharmacocinétiques	25

4.2	Les possibilités d'interactions entre AVK et IPP	26
5	Les cadres d'études pharmacologiques	26
5.1	Analyse des déclarations de pharmacovigilance, Imputabilité	27
5.1.1	Définition	27
5.1.2	Critères à étudier	27
5.2	Analyses de disproportionnalité	31
5.3	Études épidémiologiques observationnelles	32
6	La réutilisation des bases de données hospitalières.....	34
6.1	Le PMSI, la T2A	34
6.2	La réutilisation de données massives (data reuse).....	35
7	Objectif.....	35
	Article en Anglais	36
1	Introduction	36
2	Material and methods.....	38
2.1	Design.....	38
2.2	Analysis	38
2.3	Statistical analysis	40
3	Results	41
3.1	Flowchart	41
3.2	Population and medical background.....	42
3.3	Statistical association	44
4	Discussion.....	45
	Discussion en Français.....	49
	Conclusion.....	52
	Liste des tableaux	53
	Liste des figures	54
	Références.....	55

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en Anglais. Le présent document suit donc le plan suivant :

- Une introduction longue en Français, qui poursuit deux objectifs :
 - o Présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique
 - o Présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en Anglais
- L'abstract en Anglais, tel qu'il a été soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en Anglais, tel qu'il a été soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une discussion en Français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en Anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en Anglais et en Français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

Introduction

1 Les inhibiteurs de la pompe à protons

1.1 Propriétés pharmacologiques

Les antisécrétoires ou inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) inhibent la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de l'estomac en bloquant l'enzyme $H^+K^+ATPase$, pompe à protons, responsable de la sécrétion de l'ion H^+ au pôle apical de la cellule [1].

Les IPP ont une action antisécrétoire puissante, dose-dépendante, avec un plateau atteint entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de traitement. L'effet se maintient au même niveau lors des traitements prolongés [1].

Les IPP contrôlent mal l'acidité nocturne. Ils maintiennent le pH gastrique au-dessus de 4 pendant 10 à 14 heures sur le nyctémère en fonction des principes actifs et de la posologie utilisée. Ils doivent être administrés en une prise avant le premier repas de la journée pour obtenir un effet antisécrétoire maximal [1].

La biodisponibilité des anti-sécrétoires administrés par voie orale, bien que moyenne en tout début de traitement, augmente rapidement en cours de traitement permettant un contrôle rapide et efficace de la sécrétion acide. La voie orale est donc recommandée en pratique quotidienne, en dehors de rares cas [2].

Les IPP sont des classes thérapeutiques très bien tolérées. Il n'y a pas d'effet rebond clinique à l'arrêt des traitements prolongés par IPP [2].

1.2 Indications

Les indications d'un traitement par IPP sont nombreuses. On peut citer le reflux gastro-œsophagien (RGO), associé ou non à une œsophagite, les ulcères gastroduodénaux, les lésions digestives hautes induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les lésions digestives induites par l'aspirine faible dose, la dyspepsie, les ulcérations et hémorragies digestives au cours des situations de stress, les hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse, et en cas d'éradication d'*Helicobacter Pylori* en association avec un antibiotique [3].

La prescription d'un antisécrétoire en association aux AINS ne se justifie que dans des situations de risques clairement identifiés :

- Patients de plus de 65 ans
- Antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal, compliqué ou non
- Association à un antiagrégant plaquettaire et/ou aux corticoïdes et/ou à un anticoagulant (tout en rappelant que ces associations doivent de principe être évitées) [3].

1.3 Interactions

Selon l'ANSM, les IPP interagissent de façon connue avec différentes classes de médicaments tels que l'Atazanavir, le Cyanocobalamine, et l'Itraconazole. Les antivitamines K (AVK) ne sont pas référencés en tant que médicaments entraînant une modification des effets des IPP [4].

Selon la base de données du médicament du gouvernement, l'oméprazole est un inhibiteur modéré du CYP2C19, principal enzyme de métabolisation de l'oméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des substances actives

métabolisées par le CYP2C19, la métabolisation peut être diminuée et l'exposition systémique de ces substances augmentée. Des exemples de tels médicaments sont la R-warfarine et les autres anti-vitamines K, le cilostazol, le diazépam et la phénytoïne [5].

2 La vitamine K

2.1 Définition

La vitamine K existe sous 3 formes. Elles ont en commun un noyau naphthoquinone et diffèrent par un radical R en position 3. Elles ont de ce fait des propriétés pharmacologiques communes, mais également des spécificités. De plus, les vitamines K1 et K2 sont d'origine naturelle, végétale pour la K1 (Figure 1), animale pour la K2 tandis que la vitamine K3 est produite uniquement de manière synthétique [6,7].



Figure 1 Structure de la vitamine K1 (d'après [6])

2.2 Rôle biologique

La vitamine K est un cosubstrat indispensable à la carboxylation des protéines vitamine K dépendantes. Cela correspond à l'étape de maturation post-traductionnelle indispensable à leur activité. La carboxylation en γ des résidus acides glutamiques des protéines vitamine K dépendantes, se fait sous la dépendance d'une γ -glutamyl-carboxylase, au niveau du réticulum endoplasmique. Les résidus glutamates des protéines vitamine K dépendantes ainsi carboxylés traversent l'appareil de golgi ou

2.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

Chez l'homme, la vitamine K provient essentiellement de l'alimentation. Une faible proportion est synthétisée par la flore bactérienne intestinale. Les besoins sont de l'ordre de 60 à 100 microgrammes par jour chez l'adulte [6].

L'absorption digestive de la vitamine K nécessite la présence de sels biliaires et pancréatiques. Absorbée avec les chylomicrons, elle est libérée par le foie, s'associe aux VLDL (very low density lipoproteins) et est distribuée aux tissus par les LDL (low density lipoproteins). Sa concentration dans le plasma est faible, de l'ordre de 0,5 microgramme/l. Le tissu le plus riche en vitamine K1 est le foie et la vitamine K2 est principalement présente au niveau des artères et des localisations extrahépatiques [6].

2.4 Utilisation

La vitamine K est administrée sous forme de vitamine K1. Elle est indiquée dans les troubles hémorragiques liés à une déficience :

- Chez le nouveau-né, l'hypovitaminose K est physiologique et donc l'administration de vitamine K est systématique
- En cas de troubles hépatiques ou pancréatiques entraînant une absence de sels biliaires dans l'intestin
- En cas de surdosage en AVK et d'intoxication par les raticides à base d'AVK pour antagoniser leurs effets [6].

3 Les antivitamines K

Les antivitamines K proviennent de deux grandes classes de molécule : la fluindione (Préviscan*) et la coumarine (warfarine : Coumadine*, acenocoumarol : Sintrom*)

3.1 Propriétés pharmacologiques

3.1.1 Propriétés pharmacodynamiques

Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K [6]. Ils bloquent le cycle de la vitamine K au niveau de l'oxydation-réduction de celle-ci, la rendant ainsi inactive. Ils bloquent la VKORC1, empêchant la réduction de vitamine K époxyde (KO) en vitamine K, puis au niveau de la deuxième étape de réduction en inhibant la réduction de la vitamine K en vitamine KH₂. Ils inhibent de ce fait l'activité de la vitamine K et empêchent la formation de protéine vitamine K dépendante activée dont les facteurs de la coagulation [6,8].

Ainsi, les AVK ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation [9].

Administrés per os, les AVK induisent une hypoprothrombinémie dans les 36 à 72 heures. La demi-vie des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K varie de 6 h (facteur VII, protéine C) à 2 ou 3 jours (facteurs X, II). Après administration d'AVK, les premiers facteurs dont les activités diminuent sont ceux dont la demi-vie est la plus courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi-vie est la plus longue. C'est pourquoi l'équilibre d'un traitement par AVK demande plusieurs jours [9].

Les durées indiquées peuvent être prolongées, en particulier chez le sujet âgé [9].

3.1.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les AVK ont une résorption quasi intégrale par le tractus digestif, c'est pourquoi une administration orale est possible. Leur fixation aux protéines plasmatiques est très importante (supérieur à 95%) et leur élimination se fait principalement par métabolisme hépatique [8].

La demi-vie d'élimination est variable : courte avec l'acenocoumarol (8-10h), longue avec la coumadine (36h-42h) et la fluindione (30h) [8].

L'obtention d'un effet antithrombotique dû aux AVK dépend principalement du facteur II (prothrombine) qui a une demi-vie de 60-72h. Cela entraîne une nécessité de traitement par AVK d'une durée minimale de 6 jours [10].

La majorité des études cliniques disponibles avec la classe des AVK ont été effectuées avec la warfarine [11]. La warfarine est absorbée rapidement par le tube digestif. Dans le plasma, elle est fortement liée à l'albumine (à 97%). Seule la fraction libre est active et métabolisée. Elle a une biodisponibilité élevée ce qui permet d'obtenir une concentration sanguine maximale en environ 90min après l'administration orale. Le pourcentage de la forme libre peut être accru et le métabolisme hépatique peut être accéléré par induction enzymatique. L'élimination est urinaire sous forme de produit pur ou d'un métabolite dégradé. A noter que la warfarine traverse le placenta. Il existe un passage dans le lait maternel [10].

3.2 Epidémiologie des soins

L'utilisation des anticoagulants n'a pas cessé d'augmenter au cours des dernières années, avec un doublement des ventes des anticoagulants oraux entre 2000 et 2012

en France, et une croissance plus marquée depuis 2011. Au cours de l'année 2013, on estime que 3,12 millions de patients ont reçu au moins un anticoagulant [12].

L'exposition aux anticoagulants augmente avec l'âge : 13,7% des sujets âgés de 65 ans et plus ont été exposés au moins une fois à un anticoagulant en 2013 (13,4% en 2011) [12].

3.3 Indications

Les AVK sont indiqués dans le traitement préventif de la thrombose ou de l'embolie systémique, notamment dans les situations à risque suivantes : cardiopathies emboligènes (fibrillation auriculaire paroxystique, valvulopathies mitrales rhumatismales, prothèses valvulaires), infarctus du myocarde et syndrome des anticorps antiphospholipides (en cas de thrombose). Ils sont également indiqués dans le traitement curatif des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires [12]. Ces indications sont détaillées dans le Tableau 1.

Tableau 1 Les AVK commercialisés en France et leurs indications (d'après [12])

Famille Pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Indications
Dérivés Coumarinique	Acénocoumarol	Sintrom* 4mg Comprimé quadrisécable	Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (ACFA, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales et les prothèses valvulaires. Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde. Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.
		Minisintrom* 1mg Comprimé sécable	
	Warfarine	Coumadine* 2mg Comprimé sécable	
		Coumadine* 5mg Comprimé sécable	
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	Préviscan* 20mg, Comprimé sécable	

3.4 Effets indésirables

3.4.1 Hémorragie

L'enquête ENEIS (1 et 2) a mis en évidence que les anticoagulants, dont les AVK, arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37% en 2004 et 31% en 2009 des événements indésirables graves rapportés liés au médicament) [13].

L'étude EMIR en 2007 avait montré que les AVK correspondaient toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3%) [14].

On estime à environ 5 000 le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK par an [12].

3.4.2 Autres

De très rares cas de nécroses cutanées localisées, étant peut-être en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou en son cofacteur (la protéine S), ont été rapportées au cours de traitement par AVK. Elles peuvent aussi survenir quand les AVK sont réintroduits trop précocement après la survenue d'une thrombopénie immunoallergique à l'héparine [12].

Les dérivés coumariniques ont comme principal effet secondaire des éruptions cutanées allergiques réversibles lors de l'arrêt du traitement. De très rares cas de vascularite et d'atteinte hépatique ont également été décrits [12].

Les dérivés de l'indanedione peuvent entraîner des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire. Le tableau clinique peut associer différents symptômes :

- Œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire, cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire

- Insuffisance rénale
- Augmentation des transaminases voire hépatite avérée
- Rarement vascularite cutanée, stomatite
- Eczéma, éruption cutanée ; fièvre, hyperéosinophilie qui peuvent être isolées ou constituer le premier signe du développement d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (« Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » syndrome) [12].

Ces effets secondaires de type immunoallergique sont non dose-dépendant et sont plus rares que ceux de type hémorragique. Ils disparaissent à l'arrêt du traitement et contre-indiquent définitivement les AVK [12].

3.5 Interactions médicamenteuses connues

Selon la société française de cardiologie (SFC), les interactions médicamenteuses qu'il faut le plus prendre en compte sont les suivantes :

- Celles créant un risque hémorragique éventuellement grave et étant de ce fait contre-indiquée :
 - Interactions de niveau de preuve 1 : Phénylbutazone, Miconazole
 - Autres interactions : Tétracyclines et dérivés
- Celles nécessitant un contrôle de l'INR avec ajustement des doses d'AVK pour éviter une hypocoagulabilité excessive :
 - Interactions de niveau de preuve 1 : Erythromycine, Oméprazole, Clofibrate, Fluconazole, Isoniazide, Amiodarone, Cimétidine, Alcool, Propanolol
 - Autres interactions : Cisapride, Cotrimoxazole, Métronidazole, Chloramphénicol, Propafénone, Allopurinol
- Celles créant une diminution de l'efficacité des AVK :

- Interactions de niveau de preuve 1 : Cholestyramine, Griséofulvine, Rifampicine, Barbituriques, Chlordiazépine, Sucralfate, Carbamazépine
- Autres interactions : Aliments riches en vitamine k (choux, feuilles vertes) ou s'opposant à l'action des AVK (avocat) [15].

Comme on peut le voir, la SFC reconnaît une interaction probable entre les AVK et l'oméprazole. Cette notion d'interaction médicamenteuse des AVK avec l'oméprazole, ou de tout autre IPP, n'est pas référencé dans la majorité des référentiels utilisés en France (Vidal, le thesaurus des médicaments [4] ou dans la base de donnée publique du médicament).

3.6 Surveillance et Éducation thérapeutique

3.6.1 Education thérapeutique et régime alimentaire

Durant un traitement par AVK, l'apport en vitamine K du régime alimentaire doit être régulier, afin de ne pas perturber l'équilibre de l'INR, mais aucun aliment est contre-indiqué. Les aliments les plus riches en vitamine K sont les choux (frisés, choux de Bruxelles, choux blancs, brocolis), les épinards et les asperges [6,9].

3.6.2 Surveillance

La réalisation d'un bilan biologique est impérative afin de contrôler l'efficacité de l'AVK. Celle-ci est contrôlée par l'International Normalized Ratio (INR). C'est un système établi par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) qui permet une standardisation du dosage du taux de prothrombine dans tous les laboratoires [16–20]. Ce dosage est en général effectué tout d'abord 1 fois au bout de la 3^{ème} prise puis à 48h selon les modifications des traitements puis tous les 15 jours et enfin 1 fois par mois si celui-ci est équilibré.

En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est de 1. Dans la majorité des situations, le traitement vise à atteindre un INR compris entre 2 et 3. Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique [21].

4 Les interactions entre AVK et IPP

4.1 Généralités sur les principaux types d'interactions médicamenteuses

Nous présenterons ici les deux grandes familles d'interactions médicamenteuses, indépendamment du cas particulier des AVK et des IPP.

4.1.1 Généralités sur les interactions pharmacodynamiques

Elles sont observées lorsque les médicaments ou substances ont des propriétés thérapeutiques ou des effets indésirables complémentaires. Elles sont dues à des actions mécaniques directes ou indirectes au niveau des récepteurs, des systèmes effecteurs ou des fonctions physiologiques. Ce type d'interaction ne modifie pas la concentration plasmatique des médicaments [22].

Ils existent trois types d'interactions :

- Synergie : les effets des substances s'additionnent. Les médicaments ont des activités pharmacologiques identiques
- Antagonisme : une molécule réduit les effets de l'autre ou les annule
- Potentialisation : une substance augmente les effets d'une autre, alors que les médicaments ont des propriétés pharmacologiques différentes [22,23].

4.1.2 Généralités sur les interactions pharmacocinétiques

Elles peuvent intervenir aux différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme :

- **Absorption** : un médicament peut modifier l'absorption d'un autre en modifiant l'acidité gastrique, en entraînant la formation de complexes (plus ou moins absorbés) ou en modifiant l'activité de protéine transmembranaire, entraînant la modification de la concentration ou de la durée de vie du médicament, de sa biodisponibilité et donc son absorption
- **Diffusion** dans l'organisme : lors de cette étape, un médicament A peut modifier la fixation aux protéines plasmatiques du médicament B. Cela modifiera la concentration en forme libre soit active ou en forme liée soit inactive et donc modifiera la concentration efficace du médicament dans l'organisme
- **Métabolisme** : Le médicament va stimuler de façon compétitrice ou inhibitrice (principalement) une enzyme (généralement CYP) qui va cataboliser le médicament B et donc modifier son activité
- **Élimination** : des interactions peuvent intervenir lors des deux étapes de l'élimination rénale : lors de la filtration glomérulaire ou lors de l'excrétion tubulaire active, et également en cas de modification du pH urinaire [24,25].

Il convient de préciser que le risque d'interaction est augmenté en cas de pathologies associées (insuffisance rénale, hépatique...), notamment chez le sujet âgé, et lorsque plusieurs autres traitements sont associés (parfois indispensable) [4].

4.2 Les possibilités d'interactions entre AVK et IPP

Deux mécanismes ont été décrits. Tous deux relèvent chacun d'un type d'interaction, et induisent une augmentation de l'effet thérapeutique des AVK par la prise concomitante d'IPP.

Le premier mécanisme est expliqué ainsi : les IPP modifient le pH gastrique, ils le rendent neutre ou basique. Une étude, chez les rats, a montré une accélération de l'absorption des AVK lorsque le pH était modifié de cette façon [26]. C'est une première explication possible à cette interaction.

Teichert et al. [27], met en évidence un deuxième mécanisme lié à l'inhibition compétitive dû au CYP2C19. Cette inhibition enzymatique retarderait la dégradation des AVK en métabolites inactifs. Cette inhibition serait différente selon le polymorphisme du CYP2C19. Le CYP2C19 homozygote I359L aurait une inhibition compétitive plus importante avec la warfarine [28]. L'activité biologique des AVK augmenterait donc, ce qui favoriserait la survenue d'une hémorragie.

5 Les cadres d'études pharmacologiques

Lorsqu'un médicament est suspecté d'induire un effet indésirable médicamenteux (EIM), et en particulier lorsqu'on suspecte l'interaction entre deux médicaments, il est possible de confirmer ou d'infirmer cette suspicion à l'aide de différents types d'études.

5.1 Analyse des déclarations de pharmacovigilance, Imputabilité

5.1.1 Définition

Tout EIM doit être obligatoirement déclaré par le professionnel de santé au centre régional de pharmacovigilance, que cet EIM soit inattendu et/ou grave, car à partir du moment où un évènement significatif modifie la prise en charge du patient, celui-ci mérite d'être signalé. Ce signalement est une obligation légale selon la loi du 29 décembre 2011 [29].

Ces déclarations font ensuite l'objet d'une analyse pharmacologique. L'analyse se limite donc à un individu qui est à la fois un cas (il présente l'évènement d'intérêt) et un exposé (il a reçu le médicament incriminé). Il s'agit d'une analyse individuelle pour une notification donnée, qui ne peut prétendre estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par ce médicament dans une population. L'analyse vise à établir l'imputabilité, c'est-à-dire le lien possible de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable [29].

Selon l'OMS, l'imputabilité est définie et recherchée selon 3 critères fondamentaux :

- La relation chronologique entre l'administration du médicament et l'évènement indésirable
- La probabilité médicale ou pharmacologique (signes et symptômes, test de laboratoires, données pathologiques, mécanismes)
- Présence ou absence d'autres causes [30].

5.1.2 Critères à étudier

La recherche d'imputabilité est une démarche de type probabiliste, elle se base sur l'évaluation d'un lien de causalité possible entre un effet indésirable et un médicament

en séparant l'imputabilité intrinsèque de l'imputabilité extrinsèque. Elle utilise la méthode de Bégaud. L'imputabilité est recherchée à deux égards : l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque [31,32].

5.1.2.1 Imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque cherche à mettre en lien un effet indésirable observé et le médicament pris par le patient parmi tous ses médicaments, à un moment donné. Cela se fait grâce à l'établissement d'un score chronologique et sémiologique qui aident à définir la probabilité de cette imputabilité [32].

Les critères chronologiques (C) sont :

- Le délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise du médicament
- L'évolution à la suite de l'arrêt du médicament
- La nouvelle survenue ou non de l'effet lors d'une réintroduction éventuelle [32].

Ces critères permettent d'obtenir un score chronologique (Tableau 2) [32].

Tableau 2 Score chronologique (d'après [32])

Administration du médicament		Délai suggestif			Délai compatible			Délai incompatible
		R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Réadministration du médicament		R+	R0	R-	R+	R0	R-	C0
Evolution	Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
	Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Les critères sémiologiques (S) sont au nombre de 4 :

- L'apparition de signes cliniques évocateurs
- Des facteurs favorisants bien validés du couple effet indésirable/médicament
- L'absence ou la présence d'autres étiologies non médicamenteuses
- La réalisation d'examens complémentaires spécifiques qui confirme ou infirme la relation entre le médicament et l'effet indésirable. Parfois, un tel examen n'existe pas [32].

L'association des quatre critères ci-dessus aboutit à un score sémiologique (Tableau 3) [32].

Tableau 3 Score sémiologique (d'après [32])

Sémiologie / Facteur favorisant		Sémiologie évocatrice et facteur favorisant validé			Sémiologie évocatrice ou facteur favorisant validé			Sémiologie non évocatrice		
		L+	L0	L-	L+	L0	L-	L+	L0	L-
Examen spécifique		L+	L0	L-	L+	L0	L-	L+	L0	L-
Autre expli- cation	Absente	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Non cherchée	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
	Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

Une table de décision finale conduit à définir l'imputabilité intrinsèque (I) en croisant le score chronologique et sémiologique [32].

Cette imputabilité intrinsèque est définie selon des chiffres et non plus des adjectifs comme auparavant, car ceux-ci peuvent être source de confusion (Tableau 4) [32].

Tableau 4 Score d'imputabilité intrinsèque (d'après [32])

Chronologie Sémiologie	C0	C1	C2	C3
S0	10	10	10	10
S1	10	11	12	14
S2	10	12	13	15
S3	10	14	15	16

5.1.2.2 Imputabilité extrinsèque

Elle est le dernier critère qui permet de définir l'imputabilité. Elle correspond à la notoriété de l'effet d'indésirable avec le médicament et constitue par le biais de la catégorisation des données bibliographiques disponibles pour le couple médicament/effet indésirable, le score d'imputabilité extrinsèque [31].

Le score d'imputabilité extrinsèque est défini selon les critères suivants :

- B4 : Correspond à un effet attendu : effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)
- B3 : C'est la notion d'un effet référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de référence (Martindale : the extra pharmacopoeia, Meyler's side effect of drugs) et/ou des bases de données (Embase, Excerpta Medica, Medline...)
- B2 : C'est l'effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (avec une sémiologie relativement différente ou publié

avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimique ou données purement expérimentales)

- B1 : Correspond à un effet non publié conformément aux définitions de B3 ou B2 [32].

5.2 Analyses de disproportionnalité

Les EIM déclarés individuellement, comme nous l'avons vu dans la section précédente, sont également enregistrés et constituent de ce fait une base de données. Pour chaque EIM, on dispose non seulement de la description de l'effet observé, mais également d'un renseignement exhaustif de tous les médicaments pris par le patient, qu'ils soient en relation ou non avec l'EIM. Cette base de données peut à son tour être réutilisée pour réaliser des analyses de disproportionnalité.

Les différentes méthodes utilisables dans ce cas comportent entre autres les études cas-non cas, les études dites du proportionnal reporting ratio (PRR) et la méthode multi-item gamma Poisson Shrinker (MGPS). Les études de disproportionnalité sont utilisées soit lors de la détection automatisée de signaux dans une base de données soit pour investiguer une hypothèse issue de l'analyse pharmacologique ou de l'analyse de données observées chez des patients exposés et faisant suspecter un risque médicamenteux [33].

Ce type d'étude analyse la non-indépendance entre l'exposition à un médicament et un type d'EIM. Elle cherche à identifier une association statistique entre un médicament et un type d'EIM [34].

Elle peut permettre de mettre en évidence le plus précocement possible après la commercialisation d'un médicament des signaux de pharmacovigilance concernant

des effets indésirables médicamenteux non connus ou sous-estimés, sous réserve néanmoins que des cas aient été déclarés [34].

Les principaux avantages des études de disproportionnalité sont qu'elles permettent l'étude d'effets indésirables rares, elles incluent des profils de patients très divers et rendent donc compte de l'utilisation du médicament en vie réelle [33].

Leurs inconvénients sont qu'il existe une sous-notification des EIM et que cette sous-notification est variable (selon entre autres le notificateur, l'effet et le médicament). Cela peut entraîner des biais limitant la sensibilité de la détection de signaux par cette méthode. En outre, ces méthodes sont incapables d'estimer l'incidence d'un effet indésirable [33,35].

5.3 Études épidémiologiques observationnelles

Comme pour tout problème de santé, il est également possible de mettre en place de véritables études épidémiologiques. A l'inverse des essais thérapeutiques, ces études sont observationnelles, au sens où l'exposition de certains patients au médicament n'a pas été imposée dans le cadre de l'étude, mais a été décidée dans le cadre du soin normal de ces patients.

Les études épidémiologiques observationnelles sont des études de type cas/témoin, exposé/non exposé ou des cohortes.

Les études cas/témoins consistent à recruter d'une part des personnes présentant l'événement de santé d'intérêt, et d'autre part un groupe de personnes comparables, mais ne présentant pas l'événement de santé (ou témoins). L'exposition aux facteurs environnementaux considérés, dont le médicament d'intérêt, ainsi que le niveau des facteurs de confusion potentiels, sont estimés chez chacun des sujets [36].

Dans les études de cohorte prospective, les sujets sont répartis en groupes en fonction de leur exposition et l'événement n'est pas survenu au moment où cette répartition est faite. Les sujets sont ensuite suivis dans le temps, et la survenue de l'événement d'intérêt est tracée. Les avantages de ce type d'étude sont qu'elles réunissent les conditions nécessaires au calcul direct du risque relatif. L'exposition au facteur de risque étudié étant connue avant l'apparition de la maladie, il y a moins de biais et d'information manquante par rapport aux études cas/témoins. Les principaux inconvénients sont liés à leur caractère prospectif, cela entraîne un long délai d'obtention des résultats et donc un coût élevé. De plus, il faut habituellement des effectifs importants suivis pendant longtemps entraînant un risque de perdus de vue, de changement dans l'exposition et de modifications des critères diagnostiques sur la période étudiée [37–39].

Des études de cohorte rétrospective peuvent notamment être réalisées par réutilisation de données. Ces études peuvent par exemple réutiliser les données numériques de prescription de médicament et les données d'hospitalisation collectées dans le cadre du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Ces études de cohorte historique réalisées par réutilisation de données ont un fort niveau de preuve et sont plus rapides et moins onéreuses que les cohortes prospectives. Cependant, des informations peuvent manquer, ce qui peut entraîner des biais d'information. De plus, comme l'ensemble des études épidémiologiques, ce type d'étude ne permet pas d'évaluer l'imputabilité [35].

6 La réutilisation des bases de données hospitalières

6.1 Le PMSI, la T2A

Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) est un programme de recueil d'informations structurées sur les séjours hospitaliers.

Depuis la loi du 31 juillet 1991 portant sur la réforme hospitalière, les établissements de santé publics et privés doivent procéder à l'analyse de leur activité médicale et transmettre aux services de l'État et à l'Assurance maladie « les informations relatives à leurs moyens de fonctionnement et à leur activité » : articles L. 6113-7 et L. 6113-8 du code de la santé publique. À cette fin, ils doivent « mettre en œuvre des systèmes d'information qui tiennent compte notamment des pathologies et des modes de prise en charge » : c'est la définition même du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) [40].

Il permet de ce fait de générer la première base de données permanente et médicalisée nationale. En effet, il permet de disposer de données sur les types et le volume des pathologies hospitalisées. Cette base de données médicalisée peut également servir de support à la mise en place de tableaux de bord stratégiques, moyennant quelques aménagements, qui constituent un outil d'aide aux décisions stratégiques des directions [41].

Sur le plan économique, par son pendant financier, il permet de définir les budgets alloués à chaque centre hospitalier. Chaque tarif de séjour est défini en fonction du GHM (Groupe Homogène de malades) qui correspond à un tarif national défini chaque année par le ministère de la Santé par le biais de la T2A (tarification à l'activité) [41].

Sur le plan pratique, lors de la sortie du patient d'une hospitalisation, l'établissement code l'activité médicale par des résumés d'unité médicale (RUM). Chaque RUM contient des informations administratives, des diagnostics codés selon la Classification internationale des maladies (CIM-10) et des actes codés selon la Classification commune des Actes médicaux (CCAM). Les RUM sont ensuite chaînés par un algorithme de groupage qui affecte un GHM au séjour et de ce fait un tarif [41].

6.2 La réutilisation de données massives (data reuse)

Dans notre système de soins, l'utilisation de l'informatique a permis un essor majeur de la collection des données de santé. Ce stockage de données est possible et encadré, entre autres, par le PMSI. Ces données peuvent ensuite, selon conditions, être utilisées par les chercheurs pour mener des études de recherche observationnelle. La réutilisation de ces données cliniques est de ce fait un domaine à croissance rapide. Cette réutilisation est reconnue comme essentielle pour réaliser des études permettant d'améliorer la gestion des soins de santé, de réduire les coûts de santé et également pour mener des recherches cliniques efficaces [42,43].

7 Objectif

L'objectif stratégique de ce travail est d'étudier la possible interaction médicamenteuse entre les antivitamines K et les inhibiteurs de la pompe à protons.

Afin de contribuer à cet objectif, l'objectif opérationnel de ce travail est de réaliser une étude observationnelle de cohorte historique, en réutilisant les données informatisées du Centre Hospitalier de Denain, afin d'observer l'impact des IPP en vie réelle sur l'activité biologique des AVK.

Article en Anglais

1 Introduction

Vitamin K antagonists (VKAs) are widely-used anticoagulants [11]. They inhibit hepatic vitamin-K reductase. As a consequence, the synthesis of the active form of some coagulation factors (II, VII, IX and X) is made impossible [6].

VKAs are used for the prevention of thromboembolic disease in patients suffering from heart disease with embolic phenomena, or patients with prosthetic valves, and for the treatment of thromboembolic disorders [11].

Until 2009, VKAs were the only oral medicine that could be used for those indications. Since 2009, direct oral anticoagulants are also available. For that reason, in 2013, VKA consumption started decreasing [44].

The anticoagulant activity of VKAs not only depends on the ingested dose, but also on multiple factors, such as alimentation, drugs, or diseases, such as hepatocellular insufficiency and undernutrition [11]. Those variations are due to multiple pharmacokinetic and pharmacodynamics interactions [45,46]. For that reason, the physiological response to a given dose is unpredictable [6].

Among the sources of effect variations, drug-drug interactions (DDIs) hold an important place. Some DDI increase the VKA activity and may induce haemorrhages (e.g. millepertuis, acetylsalicylic, miconazole), as some others reduce VKA activity and may be responsible for thromboembolic events (e.g. ribavirin, mercaptopurine) [11].

Due to those unpredictable variations, the anticoagulation activity has to be monitored. This is enabled by monitoring the International Normalized Ratio of the prothrombin time (INR) [16,17]. The INR has been established by the World Health Organisation (WHO) and the International Committee on Thrombosis and Haemostasis [18–20]. Under the INR system, all results are standardized and patients can follow their anticoagulation everywhere. INR values above 4 denote over-anticoagulation, and values above 6 are associated with increased risk of serious bleeding [47,48].

Proton Pump Inhibitors (PPIs) can be used for the treatment of gastroesophageal reflux, gastric ulcers, and high digestive haemorrhages. Their side effects are controversial [49–51], and they are then frequently used [52].

In two case reports [53,54], PPIs were reported increasing VKA biological activity, which resulted in an INR increase, and in an haematuria in one case. This relationship has also been studied in observational studies. On one hand, 3 prospective cohort studies demonstrated that PPI were associated with an increase of VKA activity with elevated INR [27,55,56]. On the other hand, a RCT [57] and an observational self-controlled study [58] did not find any INR increase under PPI.

These studies report contradictory evidence regarding VKA and PPI interaction. This debate could take profit from secondary use of hospital routinely collected data [59]. Data reuse enables to conduct historical cohorts, which render real-life risk, instead of theoretical risk linked with DDI. They reach a high level of proof, but they cannot help establish the accountability [35].

The objective of this study is to reuse data from electronic health records (EHRs), to evaluate the interaction between PPI and VKA in real life situation.

2 Material and methods

2.1 Design

All the patients admitted in the Denain community hospital (North of France) from 2007 to 2014 were included. Data were routinely collected for the normal care of the patients.

We conducted an observational, retrospective cohort, by secondary use of EHRs. The following data were available: demographic and administrative data, diagnoses encoded using ICD-10 [60], medical procedures encoded in CCAM [61], laboratory results, drugs encoded in ATC [62], and free-text reports.

All the patients having at least one administration of VKA and a hospital stay of more than two days were included. There was no exclusion criteria.

2.2 Analysis

The exposure of interest was defined as having a PPI (esomeprazole, lansoprazole, or omeprazole). Other covariates were also studied: age, gender, BMI, non-steroidal anti-inflammatory drugs, vitamin K ingestion, infections, hepatic insufficiency, and malnutrition. Those covariates are known to interfere with VKA [8,27,55,63–65].

The outcome was defined as having at least one INR value equal or greater than 5 after study enrolment. This threshold is associated with an increased risk of bleeding [48]. Patients were followed up until their discharge from hospital.

The statistical individuals were inpatient stays. A patient being admitted several times was considered as independent inpatient stays. By means of an expert chart review,

the inpatient stays were classified into 7 groups, in order to properly take into account time constraints (complete tree is presented on Figure 3).

- Groups A & B comprehended patients who were exposed to VKAs, but not exposed to PPIs.
 - o Patients with outcome were classified in group A
 - o Patients without outcome were classified in group B
- Groups F & G comprehended patients who were exposed to PPIs and VKAs, but not in the same time.
 - o Patients with outcome were classified in group F
 - o Patients without outcome were classified in group G
- Groups C, D & E comprehended patients who were exposed to PPIs and VKAs in the same time.
 - o Patients with an outcome occurring the day after the medication (VKA & PPI) was taken, or if the medication was taken for two consecutive days even if VKA was skipped once, were classified in group C
 - o Patient having an outcome that was incompatible with exposure were classified in group D
 - o Patients without outcome were classified in group E

Wider groups could be then defined:

- Group C included exposed patients with outcome
- Groups E & D included exposed patients without outcome
- Groups A & F included non-exposed patients with outcome
- Groups B & G included non-exposed patients without outcome

2.3 Statistical analysis

Univariate statistics were calculated for the variables of interest. Continuous variables are presented as means and standard deviations (SD). Asymmetric distributions are reported with median, first and third quartiles. The 95% Confidence Intervals (95CI) were calculated using the central limit theorem. Discrete variables are expressed as frequencies and percentages. The 95CI were calculated using the binomial distribution. The chi-square test or Fisher's exact test was performed to compare categorical variables. The Welch two samples T-test and the analysis of variance (ANOVA) were used to compare means. Tests were 2-sided, and p values were considered significant under 0.05. All p values under 1.10^{-10} are reported as "p=0".

We performed a logistic regression in order to identify the factors associated with the INR increase. The following covariates were tested: sex, age, VKA&IPP / heparin / NSAI administration, prealbumin, creatinine, and diagnosis of hepatic insufficiency / alcohol consumption / sepsis. All the variables were included in the regression, and a stepwise procedure was used to select covariates. The logistic regression attempted to predict the risk of INR increase. Only the final model is presented, including adjusted odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals. Quantitative variables were discretized when the effect was not linear.

Some data were missing: 3.65% of stays didn't have any creatinine value, 3.74% for INR, and 78.6% for prealbumin. We considered the values were normal. Other variables were always available. The analysis were performed using R [66].

3 Results

3.1 Flowchart

Figure 3 and Figure 4 respectively present the flowchart, and the composition of groups A-G. In the end, 3560 inpatient stays were included. Finally, 169 patients were exposed and presented the outcome, 1226 patients were exposed and did not present the outcome, 420 patients weren't exposed and presented the outcome, and 1745 patients were not exposed and did not present the outcome.

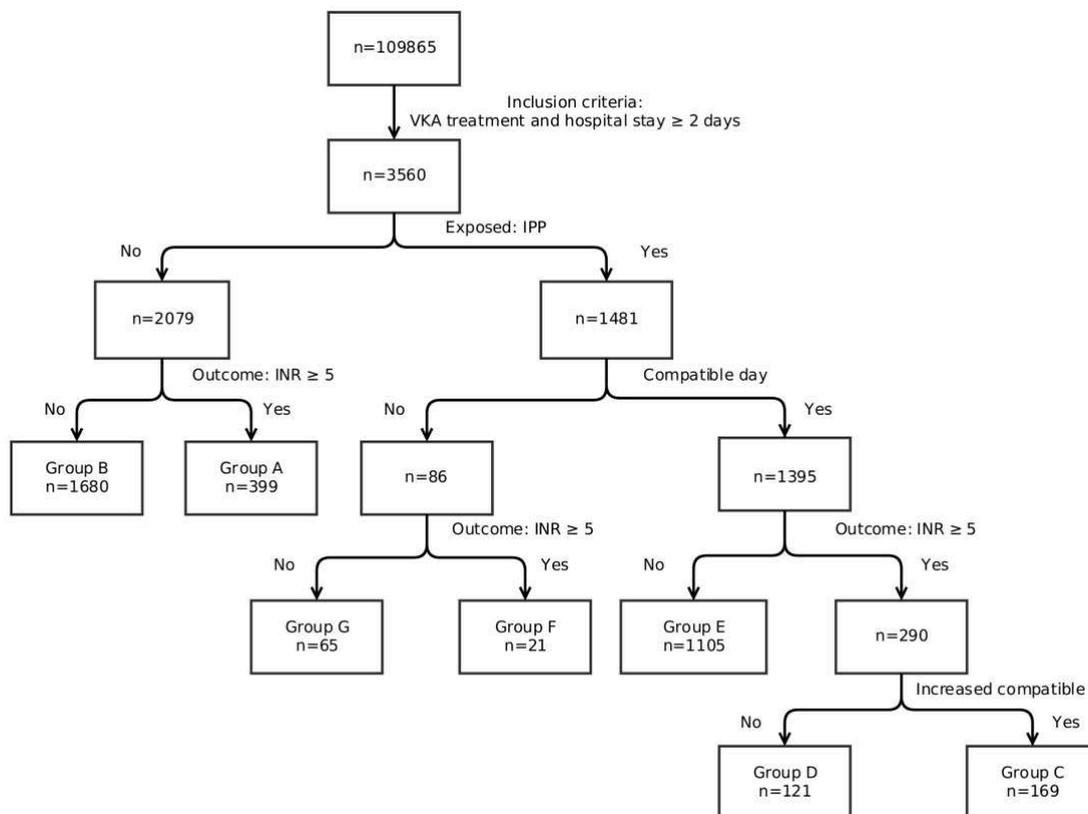


Figure 3 Flowchart

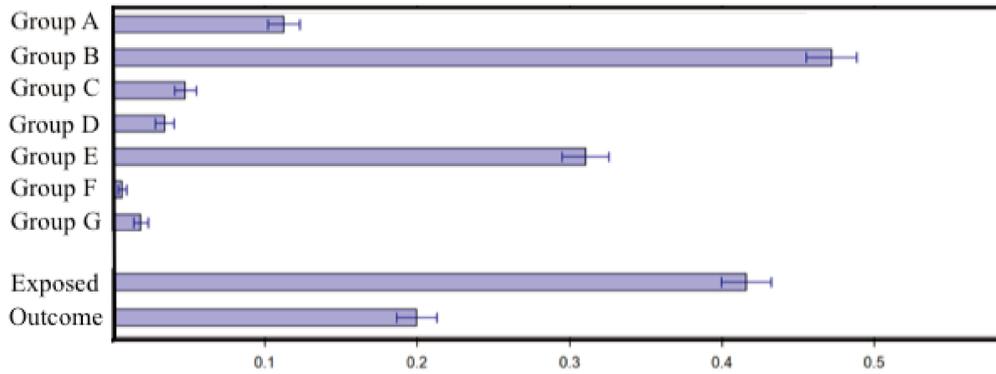


Figure 4 Proportion of groups

3.2 Population and medical background

In the study, 1449 people are men (40.7%). The median age is 78 years [71; 83]. Most part of the population is 70 years old or older (78.5%) (Figure 5).

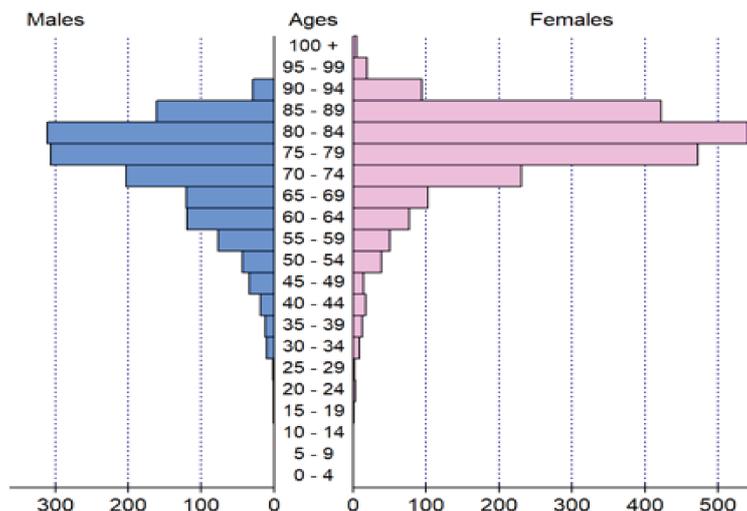


Figure 5 Age Pyramid

Most of patients were admitted through the emergency department (2948 admissions, 82.8%), 476 came directly from home (13.4%), and 136 were transferred from another hospital (2.98%). The average length of stay was eight days [5; 14]. Among the patients, 155 died in the hospital (4.35%). At the end of stay, 2630 patients were

discharged to home (73.9%), 517 were transferred in rehabilitation care (14.5%), and 184 were transferred in acute care (5.17%).

Regarding drugs, 1481 patients were treated by PPIs (41.6%). 411 subjects who have been taking vitamin K (11.5%) and 4 who have been treated with non-steroidal anti-inflammatory drug (0.11%).

Regarding diseases, 1137 patients had a vascular pathology (31.9%), 944 patients had a respiratory disease (26.5%), 7 patients had a sepsis (0.20%), 7 patients had a hepatocellular insufficiency (0.20%), and, 193 patients used alcohol (5.43%).

The median prealbumin level was 0.14g/l [Q1; Q3], and the median creatinine level was 10mg/dl [Q1; Q3].

During the whole study, 710 patients had an INR above 5 (19.9%). Among them, 311 received PPIs (21%), while 399 did not receive PPIs (19.2%) (or not in the same time).

For patients who underwent an INR increase above 5, the mean INR value was 7.48 (7.44 for group A, 7.35 for group C, 7.76 for group D, and 7.64 for group F).

We observed that 40 patients suffered from clinically relevant bleeding episodes, and among them 19 were not treated with PPIs. Among the remaining 21 patients, 2 belonged to group C, 4 to group D, 14 to group E and 1 to group G. Then, among 40 clinically relevant bleeding episodes, 21 were actually exposed to VKA and PPI.

We observed that 36 patients had at least one dose of vitamin K, and among them 28 were under vitamin K with an INR above 5. Among the 28 patients, 19 were treated with VKA and PPI, 10 belonged to group C, 7 to group D, 2 to group F. Then, among 36 patients treated with vitamin K, 19 were actually exposed to VKA and PPI.

We observed that 8 patients suffered from clinically relevant bleeding episodes and were treated with vitamin K. All of them were also treated with PPIs, 2 belonged to

group C, 2 to group D, and 4 to group E. Among them, 3 died during the hospitalization, 2 belonged to group B, and 1 to group D. Then, among 8 patients suffered from clinically relevant bleeding episodes and treated with vitamin K, 8 were also treated with PPIs and 3 died.

We observed that 155 patients who died during the hospital stay and among them, 91 had an INR above 5. Among the 91 patients, 32 patients were treated with PPIs, 19 belonged to group C, 10 to group D, and 3 to group F. Then, among 155 patients who died during the hospital stay, 91 had an INR above 5 and 32 were treated with PPIs.

We observed that 1 patient was treated with Prothrombin complex concentrate (PCC). He was also treated with VKAs, PPIs, and vitamin K. We observed that he suffered from clinically relevant bleeding episodes but without an increase of INR. This subject belonged to group E. Then, one patient was treated with VKAs, PPIs, Vitamin K and PCC, suffered from clinically relevant bleeding episodes but without an INR above 5.

3.3 Statistical association

Regarding exposure and outcome, the unadjusted odds ratio was 1.12, and the unadjusted risk ratio was 1.09.

The logistic regression returned adjusted odds ratios (Figure 6).

The following variables were protective factors (adjusted OR and 95% CI): PPI exposure (0.525 [0.431; 0.64]) and male sex (0.766 [0.632; 0.928]).

The following variables were risk factors: low prealbumin level (values from 0.07g/l to 0.10g/l: OR=1.93 [1.34; 2.79], values under 0.07g/l: OR=3.7 [2.29; 5.97]), high creatinine levels (values from 15 to 25mg/l: OR=1.29 [1; 1.67], values over 25mg/l:

OR=1.85 [1.27; 2.68]), heparin administration (OR=2.03 [1.09; 3.81]), and high age (OR=1.13 [1.03; 1.23] every 10 years, with a linear effect).

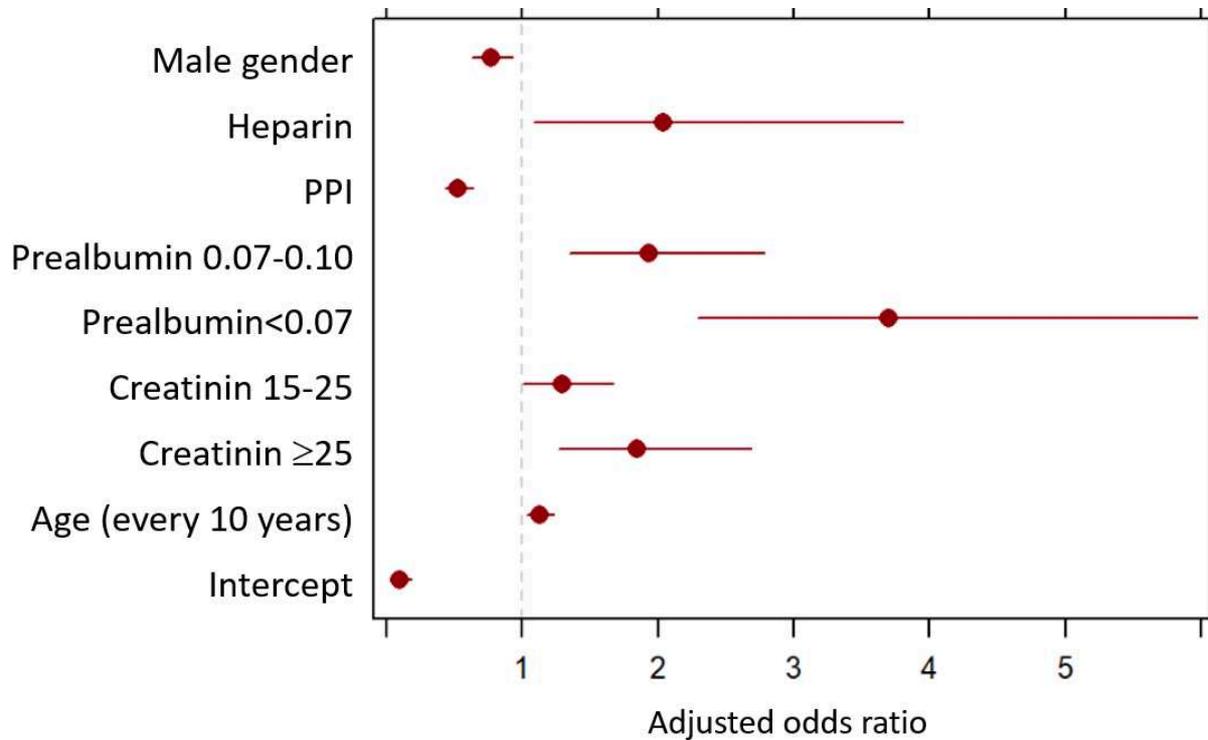


Figure 6 Results of the logistic regression

4 Discussion

The purpose of this study was to analyze the effect of using PPI on the anticoagulant effect of VKA. To achieve this goal, we followed two groups of patients: one with only VKA and the other one with VKA and PPI at the same time. We noted the incidence of overanticoagulation effect due to VKA with the outcome $INR \geq 5$ in both groups.

We observed that the co-administration of PPI in patients under VKAs was associated with a decreased risk of $INR \geq 5$ (adjusted OR=0.525 [0.431; 0.64]). As, on the contrary, the non-adjusted OR was 1.12, this result highlights the importance of covariates that are statistically associated with the administration of PPI (female sex, increased age,

administration of heparin, and renal insufficiency). We could observe that undernutrition (capture by the low levels of prealbumin), female sex, heparin, and age were independent risk factors, which was already known [11,27,67]. The renal insufficiency (captured by the creatinine level) was also significantly associated. The results of this association are not well known but several studies show that, in the case of a renal insufficiency, the anticoagulation with VKA needs to be initiated with a lower dosage. A close monitoring is also necessary due to the decreased stability of anticoagulation and the increased risk of clinically relevant bleeding episodes [68–70]. Some studies showed an increased VKA activity under PPIs [27,54,56] or some did not capture any effect [55,57,58].

A prospective cohort [27] showed an association between $\text{INR} \geq 6$ with treatment by acenocoumarol during at least 3 months and esomeprazole versus not, a case report between acenocoumarol and omeprazole [54] and a cross over cohort with only 21 subjects who studied warfarin and omeprazole [56].

The discrepancy between our results and previous results may have several explanations.

It is possible that previous studies have suffered from biases due to confounding factors. For instance, in our data, patients under PPIs were significantly older, had significantly lower values of prealbumin, and significantly higher values of creatinine.

It is also possible that physicians were aware of the potential risk with PPIs, and may have adapted the drug management consequently. This could have minored the risk. This result also highlights that the real-life risk associated with drug-drug interactions not only depends from the intrinsic activity of the drugs, but also the knowledge of the

physicians. This could induce differences in medication management, which could lead to unpredictable empirical risk.

The studies published before analyzed derivatives of coumarin [27,54,56]. In our study, we mainly studied exposure to fluindione, which is a derivative of indanedione, and that is the most commonly used in France. The side effects of these two classes are not the same [44], and the interaction with PPI may also differ.

We can also discuss about the time period of medication by VKA. In the literature, most studies chose to select patients with VKA for at least a month of treatment with a stable INR or 3 months with treatment [27,58,71]. From a pharmacological point of view, the efficient activity of VKA begins between 36 and 72 hours and the first factor of coagulation decreases in 12 hours [44]. However in the literature, there is no clear recommendation or knowledge regarding the delay between the first VKA intakes and the first effective anticoagulant effect. The INR stable and so the anticoagulation is defined generally after 3 months of treatment with VKA [71].

In our study we do not know for how long patients used the VKA medication, if the medication was taken at home or during hospital stay. Since we do not know for how long people took anticoagulant, we cannot know if the effect existed prior to the hospitalisation.

We could also improve the "time compatible" parameter. We chose to consider that only one day with both treatments was enough to notice the anticoagulant effects. Even though the PPI starts working from day one, it reaches its maximum efficiency after 3 days.

In conclusion, this study does not highlight any risk of INR increase for patients under VKAs and PPIs, versus patients under VKAs only. It highlights the importance of other

risk factors, such as the age, the sex, the undernutrition, the heparin administration, and the renal insufficiency.

Discussion en Français

Le but de cette étude a été d'analyser l'effet des IPP sur l'effet anticoagulant dû aux AVK. Pour ce faire, nous avons suivi deux groupes de patients : 1 groupe traité uniquement par AVK et l'autre traité par AVK et IPP de façon concomitante. Nous avons ensuite mesuré l'incidence d'un effet anticoagulant augmenté grâce à l'objectif principal qui est $INR \geq 5$ et cela dans les deux groupes.

Nous avons observé le fait que l'administration concomitante d'IPP et d'AVK était associée à une diminution du risque d'un $INR \geq 5$ (OR ajusté=0.525 [0.431; 0.64]). A l'inverse, l'Odds-ratio non ajusté était égal à 1,12. Ce résultat met en lumière l'importance des covariables qui sont significativement associées à l'administration d'IPP (le sexe féminin, l'âge, l'administration d'héparine, et l'insuffisance rénale). Nous avons pu observer que la dénutrition (représentée dans notre étude par le bas niveau de la préalbumine), le sexe féminin, l'héparine et l'âge étaient des facteurs de risque indépendants qui étaient déjà connus [11,27,67]. L'insuffisance rénale (représentée par le dosage de la créatinine) était également significativement associée : cette association n'est pas très connue, mais plusieurs études effectuées depuis quelques années montrent le fait que lors d'une insuffisance rénale, l'anticoagulation par AVK a besoin d'être initiée à un plus faible dosage, avec une surveillance plus rapprochée parce qu'elle est associée à une diminution de la stabilité de son effet anticoagulant et une augmentation du risque d'évènement clinique hémorragique.

Quelques études ont montré une élévation de l'activité des AVK lorsqu'ils étaient associés aux IPP [27,54,56] et d'autres n'ont pas montré cet effet [55,57,58].

En effet, une étude de type cohorte prospective a montré une association entre un INR supérieur à 6 et l'utilisation de l'acenocoumarol, durant au moins 3 mois, de façon concomitante à l'ésooméprazole versus non [27], un cas témoin rapporte une association entre une élévation de l'INR et l'utilisation de l'acenocoumarol associée à l'oméprazole [54] et un autre, une étude de cohorte par cross-over a vu une association entre un effet anticoagulant augmenté et un traitement par warfarine associé à l'oméprazole [56].

La discordance entre nos résultats et les précédents peut avoir différentes explications.

Il est possible que les études précédentes souffraient de biais dus aux facteurs de confusion. Par exemple, dans notre étude, les patients sous IPP étaient significativement plus âgés, avaient un dosage de préalbumine plus bas et une valeur de créatinine significativement plus élevée.

Il est également possible que les praticiens étaient au courant du risque potentiel lié à l'utilisation des IPP et qu'ils aient de ce fait adapté l'usage des médicaments en conséquence. Cela a pu minorer le risque. Ce résultat met en lumière que le risque en vie réelle lié aux interactions médicamenteuses ne dépend pas uniquement de l'activité intrinsèque des médicaments, mais également des connaissances des praticiens sur le sujet. Cela peut entraîner une attitude différente face à la prise en charge médicamenteuse et donc aboutir à un risque empirique imprédictible.

Les études citées au-dessus analysaient principalement des dérivés de la coumarine [27,54,56]. Dans notre étude, nous analysons surtout la fluindione qui est un dérivé de l'indanedione qui est plus fréquemment utilisée en France. Nous savons que les effets secondaires de ces 2 sous-classes d'AVK sont différents [44]. Cela peut peut-être

expliquer une interaction différente entre les IPP et la fluidione, et de ce fait le résultat différent de notre étude.

Nous pouvons aussi discuter de la durée de traitement par les AVK. Dans la littérature, la plupart des études sélectionnent les patients qui ont reçu un traitement par AVK depuis au moins 1 mois avec un INR stable ou 3 mois de traitement [27,58]. En effet, nous savons que d'un point de vue pharmacologique l'efficacité maximale des AVK commence entre 36 et 72 heures de traitement, mais aussi que la première diminution du premier facteur de la coagulation lors de l'utilisation des AVK a lieu dans les douze premières heures [44]. Cependant dans la littérature, il n'existe pas de recommandation ou de connaissance claire concernant le délai entre les premières prises d'AVK et le premier effet efficace anticoagulant. Un INR stable et donc une anticoagulation efficace et stable est généralement défini à 3 mois de traitement par AVK [71].

Dans notre étude, nous ne savons pas depuis combien de temps les patients utilisent les AVK. Nous ne savons pas non plus si le traitement a débuté durant l'hospitalisation ou s'il provient du domicile. Puisque nous ne savons pas depuis combien de temps les patients sont traités par ses AVK nous ne pouvons pas savoir si l'effet anticoagulant existe depuis longtemps.

Un autre délai qui pourrait être amélioré est la période appelée « compatible day ». Nous avons choisi de considérer qu'un seul jour avec les deux traitements devait être suffisant pour voir un effet, mais même si les IPP sont efficaces au bout d'un jour, l'effet maximal est obtenu au bout de 3.

Conclusion

En conclusion, cette étude ne met en lumière aucun risque d'élévation de l'INR pour les patients traités de façon concomitante par AVK et IPP versus AVK seul. Elle met en lumière l'importance de certains facteurs de risque, tel que l'âge, le sexe, la dénutrition, l'administration d'héparine et l'insuffisance rénale.

Liste des tableaux

Tableau 1 Les AVK commercialisés en France et leurs indications (d'après [12])	20
Tableau 2 Score chronologique (d'après [32]).....	28
Tableau 3 Score sémiologique (d'après [32])	29
Tableau 4 Score d'imputabilité intrinsèque (d'après [32])	30

Liste des figures

Figure 1 Structure de la vitamine K1 (d'après [6])	15
Figure 2 Le cycle de la vitamine K (d'après ([7])	16
Figure 3 Flowchart	41
Figure 4 Proportion of groups.....	42
Figure 5 Age Pyramid	42
Figure 6 Results of the logistic regression	45

Références

- [1] Charles PC, Jean-François PB, Isabelle MD, Frédéric DD, Michel DG, Laurence DG, et al. Recommandations De Bonne Pratique Les Anti-Sécrétoires Gastriques Chez L'adulte Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Argumentaire Nov 2007 2007:59.
- [2] Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. Lett L'Hépto-Gastroentérologue 2007;X:8.
- [3] Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. HAS; 2009.
- [4] Agence nationale de sécurité du médicament. Thesaurus des interactions médicamenteuses 2016.
- [5] Résumé des caractéristiques du produit Omeprazole. Base Données Publique Médicam 2013. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66181042&typedoc=R#RcpInteractions> (accessed April 13, 2017).
- [6] Siguret V. Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra- individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K 2006;12:11.
- [7] Stafford DW. The vitamin K cycle. J Thromb Haemost n.d.;3:1873–8. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01419.x.
- [8] Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. Chest 2001;119:8S-21S. doi:10.1378/chest.119.1_suppl.8S.
- [9] Résumé des caractéristiques du produit Coumadine. Base Données Publique Médicam 2018. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63245753&typedoc=R> (accessed February 6, 2017).
- [10] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012;141:e44S-e88S. doi:10.1378/chest.11-2292.
- [11] Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med 2005;165:1095–106. doi:10.1001/archinte.165.10.1095.
- [12] Actualisation du rapport sur les anticoagulants en France : Etat des lieux en 2014 et recommandations de surveillance. Agence Natl Sécurité Médicam Prod Santé 2014. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-du-rapport-sur-les-anticoagulants-en-France-Etat-des-lieux-en-2014-et-recommandations-de-surveillance-Point-d-information> (accessed January 21, 2018).
- [13] MICHELLE P, QUENON J-L. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. DREES 2005:16.
- [14] Castot A. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une

étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K 2008:3.

[15] Recommandation de la Société française de cardiologie concernant les indications et la surveillance du traitement anticoagulant. *Arch Mal CŒUR Vaiss* 1997;90.

[16] Hirsh J. Solving the mystery of excessive warfarin-induced. *Thromb Haemost* 2014;112:853–6. doi:10.1160/TH14-05-0433.

[17] Eichinger S. Reversing vitamin K antagonists: making the old new again. *ASH Educ Program Book* 2016;2016:605–11. doi:10.1182/asheducation-2016.1.605.

[18] ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. International Committee for Standardization in Haematology and International Committee on Thrombosis and Haemostasis. | *Journal of Clinical Pathology* n.d. <http://jcp.bmj.com.doc-distant.univ-lille2.fr/content/38/2/133.long> (accessed April 29, 2018).

[19] Greaves RF. A Guide to Harmonisation and Standardisation of Measurands Determined by Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry in Routine Clinical Biochemistry. *Clin Biochem Rev* 2012;33:123–32.

[20] Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost* 1983;49:238–44.

[21] Les anti-vitamines K, schéma commun. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé; 2008.

[22] Drug interaction an overview n.d. <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/drug-interaction> (accessed June 7, 2018).

[23] Kashuba. Mechanisms of Drug Interactions I Absorption, Metabolism, and Excretion. *Infect. Dis. Drug Interact. Infect. Dis.*, vol. X. Springer, 2005.

[24] Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci* 2013;18:601–10.

[25] Cascorbi I. Drug Interactions—Principles, Examples and Clinical Consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:546–56. doi:10.3238/arztebl.2012.0546.

[26] Julkunen RJ. The absorption of warfarin from the rat stomach in situ. *Med Biol* 1976;54:260–3.

[27] Teichert M, van Noord C, Uitterlinden AG, Hofman A, Buhre PN, De Smet PAGM, et al. Proton pump inhibitors and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. *Br J Haematol* 2011;153:379–85. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08633.x.

[28] Kirchheiner J, Brockmöller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:1–16. doi:10.1016/j.clpt.2004.08.009.

[29] Centre régional pharmacovigilance. CRPV : Que faut-il déclarer? *Cent Régional Pharmacovigil Nord-Pas--Calais* 2014. <http://pharmacovigilance-npdc.fr/que-declarer/> (accessed May 29, 2018).

[30] Tebaa. Methode d'imputabilité de l'OMS 2008. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/3imputabiliteoms.pdf (accessed April 13, 2017).

[31] Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en

pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Thérapie* 2016;71:171–8. doi:10.1016/j.therap.2016.02.009.

[32] Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie* 2011;66:517–25. doi:10.2515/therapie/2011073.

[33] Faillie J-L. Les études cas–non cas : principe, méthodes, biais et interprétations. *Thérapie* 2017. doi:10.1016/j.therap.2017.08.006.

[34] Sommet A. From pharmacovigilance to risk management plans - De la pharmacovigilance à la gestion des risques. *Mise Au Point* 2007;21:6.

[35] Chazard. Data mining et identification des effets indésirables médicamenteux n.d. http://www.chazard.org/emmanuel/pdf_cours/chazard_phase4.pdf (accessed April 13, 2017).

[36] Nowak E, Oger E, Mottier D. Études d'observation : cas-témoins et cohorte 2008;14:10.

[37] Université Sorbonne. Méthodologie des études épidémiologiques n.d. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biostats/poly/POLY.Chp.15.4.html> (accessed May 29, 2018).

[38] INSERM. Méthodes d'étude épidémiologique n.d. <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=31> (accessed May 28, 2018).

[39] Arnaud C. Methodologie général de la recherche epidemiologique : les enquetes epidemiologiques n.d.:9.

[40] Présentation | Publication ATIH n.d. <https://www.atih.sante.fr/mco/presentation> (accessed May 29, 2018).

[41] Faure E. Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). CaduceeNet n.d. <http://www.caducee.net/DossierSpecialises/systeme-information-sante/pmsi.asp> (accessed May 28, 2018).

[42] Tilman L. Recherche et utilisation des données médicales : un cadre inadéquat ? *Cah Droit Sci Technol* 2015:89–98. doi:10.4000/cdst.403.

[43] Meystre SM, Lovis C, Bürkle T, Tognola G, Budrionis A, Lehmann CU. Clinical Data Reuse or Secondary Use: Current Status and Potential Future Progress. *Yearb Med Inform* 2017;26:38–52. doi:10.15265/IY-2017-007.

[44] Bon usage des médicaments antivitamin K (AVK). ANSM; 2012.

[45] D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005;105:645–9. doi:10.1182/blood-2004-06-2111.

[46] The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. - PubMed - NCBI n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/?term=15947090> (accessed April 29, 2018).

[47] Penning-van Beest FJ, van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BH. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:569–74.

[48] Cannegieter, Rosendaal. Optimal Oral Anticoagulant Therapy in Patients with

Mechanical Heart Valves | NEJM 1995;333.

- [49] Internists' Perceptions of Proton Pump Inhibitor Adverse Effects and Impact on Prescribing Practices: Results of a Nationwide Survey n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pmc/articles/PMC5827896/#R14> (accessed April 29, 2018).
- [50] Laine L, Nagar A. Long-Term PPI Use: Balancing Potential Harms and Documented Benefits. *Am J Gastroenterol* 2016;111:913–5. doi:10.1038/ajg.2016.156.
- [51] Esplugues J. Safety of proton pump inhibitors. PubMed - NCBI n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17198667/> (accessed April 29, 2018).
- [52] Boucherie, Rouby. Proton pump inhibitors prescriptions in France: Main trends from 2006 to 2016 on French health insurance database. *Thérapie* 2018. doi:10.1016/j.therap.2018.03.001.
- [53] Enderle C, Müller W, Grass U. Drug interaction: Omeprazole and Phenprocoumon. *BMC Gastroenterol* 2001;1:2. doi:10.1186/1471-230X-1-2.
- [54] García B, Lacambra C, Garrote F, García-Plaza I, Solis J. Possible potentiation of anticoagulant effect of acenocoumarol by omeprazole. *Pharm World Sci* 1994;16:231–2. doi:10.1007/BF01871262.
- [55] Influence of proton pump inhibitors and VKORC1 mutations on CYP2C9-mediated dose requirements of vitamin K antagonist therapy: a pilot study - Brunner-Ziegler - 2014 - British Journal of Haematology - Wiley Online Library n.d. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13082/abstract?systemMessage=Pay+Per+View+on+Wiley+Online+Library+will+be+unavailable+on+Saturday+15th+April+from+12%3A00-09%3A00+EDT+for+essential+maintenance.++Apologies+for+the+inconvenience.> (accessed April 13, 2017).
- [56] Sutfin tamara. Stereoselective interaction of omeprazole with warfarin in healthy men n.d. <http://sci-hub.cc/10.1097/00007691-198903000-00010> (accessed April 13, 2017).
- [57] de Hoon JNJM, Thijssen HHW, Beysens AJMM, Van Bortel LMAB. No effect of short-term omeprazole intake on acenocoumarol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:399–401. doi:10.1046/j.1365-2125.1997.00600.x.
- [58] Henriksen DP, Stage TB, Hansen MR, Rasmussen L, Dankier P, Pottegård A. The potential drug–drug interaction between proton pump inhibitors and warfarin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:1337–40. doi:10.1002/pds.3881.
- [59] Meystre SM, Lovis C, Bürkle T, Tognola G, Budrionis A, Lehmann CU. Clinical Data Reuse or Secondary Use: Current Status and Potential Future Progress. *Yearb Med Inform* 2017;26:38–52. doi:10.15265/IY-2017-007.
- [60] ICD-10 Version:2016 n.d. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en/> (accessed April 29, 2018).
- [61] Aide au Codage CCAM en ligne n.d. <https://www.aideaucodage.fr/ccam> (accessed April 29, 2018).
- [62] WHOCC - ATC/DDD Index n.d. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accessed April 29, 2018).
- [63] D'Andrea G, D'Ambrosio R, Margaglione M. Oral anticoagulants: Pharmacogenetics: Relationship between genetic and non-genetic factors. *Blood Rev* 2008;22:127–40. doi:10.1016/j.blre.2007.11.004.

- [64] Glasheen JJ, Fugit RV, Prochazka AV. The risk of overanticoagulation with antibiotic use in outpatients on stable warfarin regimens. *J Gen Intern Med* 2005;20:653–6. doi:10.1111/j.1525-1497.2005.0136.x.
- [65] Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204S-233S. doi:10.1378/chest.126.3_suppl.204S.
- [66] R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011.
- [67] Gurwitz JH. Aging and the Anticoagulant Response to Warfarin Therapy. *Ann Intern Med* 1992;116:901. doi:10.7326/0003-4819-116-11-901.
- [68] Kooiman J, van Rein N, Spaans B, van Beers KAJ, Bank JR, van de Peppel WR, et al. Efficacy and safety of vitamin K-antagonists (VKA) for atrial fibrillation in non-dialysis dependent chronic kidney disease. *PloS One* 2014;9:e94420. doi:10.1371/journal.pone.0094420.
- [69] Kleinow ME, Garwood CL, Clemente JL, Whittaker P. Effect of Chronic Kidney Disease on Warfarin Management in a Pharmacist-Managed Anticoagulation Clinic. *J Manag Care Pharm* 2011;17:523–30. doi:10.18553/jmcp.2011.17.7.523.
- [70] Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol JASN* 2009;20:912–21. doi:10.1681/ASN.2008070802.
- [71] Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012;141:e152S-e184S. doi:10.1378/chest.11-2295.

AUTEUR : Nom : DUMEZ

Prénom : Célia

Date de Soutenance : 06/07/2018

Titre de la Thèse : Interactions entre les Antivitamines K et les Inhibiteurs de la pompe à protons.

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Santé Publique

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : acenocoumarol, warfarine, fluindione, antivitamine K, vitamin K antagonist, inhibiteur de la pompe à protons, proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, esomeprazole, interaction médicamenteuse, drug-drug interaction, VKA, PPI, INR, AVK, IPP

Contexte : Les Antivitamines K (AVK) et les Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments utilisés de manière courante en médecine. Les médecins sont alertés des dangers potentiels des antivitamines k et de leurs principales interactions médicamenteuses connues. Différentes études ont été réalisées sur les interactions entre les AVK et les IPP secondairement à des retours pharmacologiques, mais celles-ci sont contradictoires. L'objectif de cette étude est d'étudier en vie réelle l'impact des IPP sur l'activité biologique des AVK.

Matériel et Méthodes : Nous avons réalisé une étude de type cohorte historique. La population de l'étude est représentée par la population hospitalisée pendant plus de 2 jours dans l'hôpital de Denain étant traitée par des antivitamines k. Nous avons recherché un effet sur l'anticoagulation dû aux AVK lorsqu'un traitement par IPP était associé. Pour cela nous avons suivi deux groupes, un avec AVK et IPP versus AVK seul et nous avons monitoré l'incidence d'un INR ≥ 5 dans chaque groupe. Nous avons effectué un test statistique par méthode du chi 2 puis régression logistique à la recherche de facteurs de confusions.

Résultats : 3560 patients ont été étudiés. Il existe une diminution du risque d'une anticoagulation augmentée sous AVK lorsque le patient est également traité par IPP dans cette étude (OR=0.525 IC95% [0.431; 0.64]). Nous avons également retrouvé des variables associées à une modification de l'effet anticoagulant des AVK tel que l'âge (OR=1.13 IC95% [1.03; 1.23]), le sexe masculin (OR=0.766 IC95% [0.632; 0.928]), la dénutrition (OR=1.93 IC95% [1.34; 2.79]), l'insuffisance rénale chronique (OR=1.29 IC95% [1; 1.67]) et le traitement par héparine (OR=2.03 IC95% [1.09; 3.81]).

Conclusion : Cette étude ne met en avant aucun risque d'élévation de l'INR pour les patients traités de façon concomitante par AVK et IPP versus AVK seul. Elle met néanmoins en lumière l'importance de certains facteurs de risque, tel que l'âge, le sexe, la dénutrition, l'administration d'héparine et l'insuffisance rénale.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric Boulanger

Asseseurs : Monsieur le Professeur Régis Bordet ; Madame le Professeur Annabelle Dupont, Monsieur le Docteur Emmanuel Chazard

