

UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Interaction entre inhibiteurs de la pompe à protons et antivitamines K : revue de 67 cas

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 2 Octobre
2019
à 16h00 au Pôle Formation

Par Laura DELIGNE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

Assesseurs :

Madame le Professeur Annabelle DUPONT

Madame le Docteur Sophie GAUTIER

Madame le Docteur Célia DUMEZ

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

Avertissement

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

Sigles

AINS	Anti inflammatoire non stéroïdien
AVK	Antivitamine K
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM10	Classification Internationale des Maladies, 10 ^{ème} révision
CMD	Catégorie Majeure de Diagnostic
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
DMS	Durée Moyenne de Séjour
DP	Diagnostic Principal
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EP	Embolie pulmonaire
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjours
IC95	Intervalle de confiance à 95 %
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique (= hospitalisation de court séjour)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PSIP	<i>Patient Safety through Intelligent Procedures in medication</i>
PSY	Psychiatrie
RGO	Reflux Gastro Oesophagien
RSS	Résumé de Sortie Standardisé
SD	<i>Standard Deviation</i> (écart type)
SSR	Soins de Suite et de Réadaptation (= hospitalisation de moyen séjour)
TAA, T2A	Tarifcation A l'Activité
TVP	Thrombose Veineuse Profonde
VKOR	<i>Vitamine K Epoxide Reductase</i>
VKORC1	<i>Vitamine K Epoxide Reductase Complex 1</i>

Sommaire

Avertissement.....	2
Sigles.....	3
Sommaire	4
Introduction.....	6
1. La vitamine K.....	6
1.1 Métabolisme de la vitamine K.....	6
1.2 Indications	7
2. Antivitamines K.....	8
2.1 Pharmacodynamie des AVK.....	8
2.2 Pharmacocinétique.....	8
2.3 Indications	9
2.4 Modalités d'utilisation	9
2.5 Contre-indications.....	11
2.6 État des lieux de la consommation des AVK en France	11
2.7 Iatrogénie	11
2.7.1 Risques hémorragiques	11
2.7.2 Les autres effets indésirables	11
3. Les inhibiteurs de la pompe à protons.....	12
3.1 Indications	12
3.2 Contre-indications, précautions d'emploi et effets indésirables	12
3.3 Pharmacodynamie.....	13
3.4 Pharmacocinétique.....	13
4. Imputabilité des effets indésirables en pharmacovigilance.....	13
4.1 Méthode d'imputabilité française	13
4.1.1 L'imputabilité intrinsèque.....	14
4.1.2 L'imputabilité extrinsèque.....	14
4.2 Méthode de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)	17
5. Interactions entre AVK et IPP	18
6. Réutilisation des bases de données hospitalières	19
7. Objectif	20
Matériel et méthodes	21
1 Population	21

2. Données recueillies	21
3. Critère de jugement	22
4. Analyse statistique.....	23
Résultats.....	24
1. Population incluse	24
2. Description des séjours inclus	24
3. Imputabilité	27
Discussion	29
Conclusion.....	33
Liste des tables.....	34
Liste des figures	35
Références	36

Introduction

Ce travail de thèse s'intéresse aux interactions entre les inhibiteurs de la pompe (IPP) à protons et les antivitamines K (AVK) dans une revue de 67 cas.

Dans cette introduction, nous présenterons tout d'abord les différentes classes médicamenteuses impliquées :

- La vitamine K, qui permettra d'expliquer l'action des antivitamines K et qui représente également leur « antidote ».
- Les antivitamines K, qui sont des anticoagulants parfois impliqués dans des hémorragies iatrogènes.
- Les IPP, des antiacides qui sont suspectés d'interagir avec les AVK et d'augmenter le risque d'hémorragie sous AVK.

Puis nous évoquerons les méthodes d'imputabilité en pharmacovigilance existantes et celle utilisée lors de cette étude.

Ensuite, nous passerons en revue les connaissances actuelles sur les différentes interactions connues entre les AVK et les IPP.

Enfin, nous présenterons succinctement les bases de données hospitalières.

1. La vitamine K

La vitamine K est une vitamine liposoluble qui intervient dans les cascades de la coagulation sanguine et aussi dans le métabolisme des os [1].

Chez l'homme, la vitamine K provient essentiellement des végétaux, de l'alimentation (K1), et de la synthèse intestinale par la flore bactérienne (K2). Les besoins d'un adulte moyen sont de 50 à 100 µg/jour [2].

1.1 Métabolisme de la vitamine K

La vitamine K existe sous plusieurs formes : la forme K1 d'origine végétale, la forme K2 synthétisée par les bactéries de la flore intestinale et la forme K3 synthétisée industriellement [3].

La vitamine K sert de co-substrat pour la gamma-carboxylation de certaines protéines (dites « vitamines K dépendantes »). Cette étape de gamma-carboxylation utilise 4 composants : le précurseur de la protéine vitamine K dépendante incluant son propeptide, la vitamine K à l'état réduit ou hydroquinone, deux enzymes que sont la gamma glutamyl carboxylase et le complexe vitamine K epoxyde réductase (VKOR) [4,5].

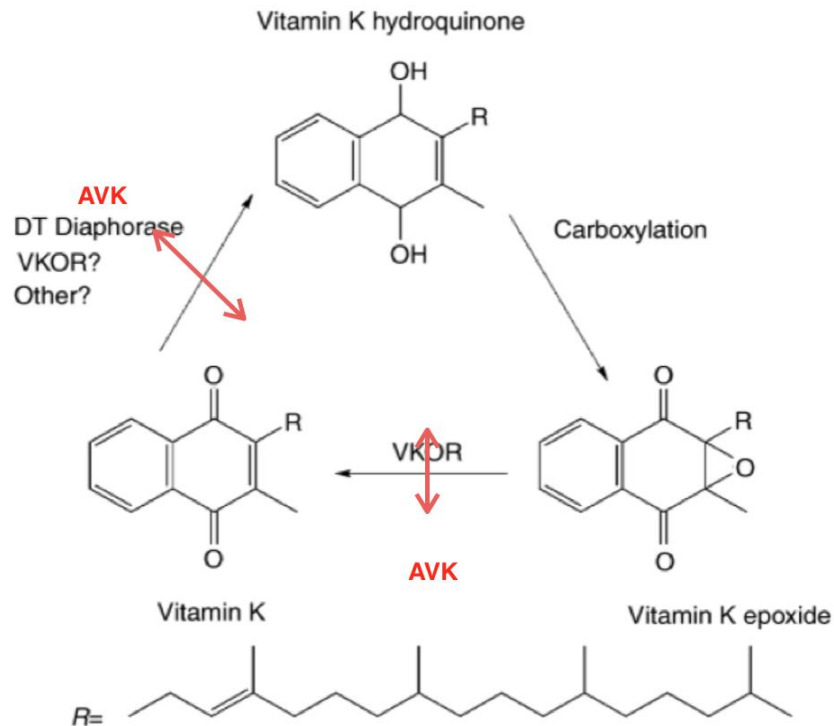


Figure 1 Le cycle de la vitamine K dans l'hépatocyte (d'après [4,5])

Ainsi, certaines protéines du système de coagulation sont vitamine K dépendantes : il s'agit des facteurs pro-coagulants II, VII, IX, X, et des inhibiteurs que sont les protéines C et S. Ils sont synthétisés dans les hépatocytes, en présence de vitamine K1 [6].

Les facteurs II, VII, IX, X sont impliqués dans les voies extrinsèque, intrinsèque et commune de la cascade de coagulation, qui déclenchent la formation de fibrine, « ciment » venant se mettre entre les plaquettes pour la formation d'un thrombus [6,7].

1.2 Indications

La vitamine K est utilisée en traitement et en prophylaxie des hémorragies par carence en vitamine K. Les carences d'apport sont principalement dues à une antibiothérapie à large spectre prolongée (destruction de la flore intestinale réalisant la synthèse de la vitamine K), à une alimentation parentérale exclusive non supplémentée en vitamine K, et chez les nouveau-nés dont les mères sont traitées pendant la grossesse par des inducteurs enzymatiques (certains antiépileptiques ou certains antituberculeux) [8].

Elle est également utilisée dans les cas de carences de résorption digestive. Pour être absorbée au niveau de l'intestin grêle, la vitamine K1 nécessite la présence de sels biliaires et de sucs pancréatiques. Les carences peuvent donc être secondaires aux obstructions ou aux fistules biliaires, aux atrésies des voies biliaires du nourrisson et du jeune enfant ou dans les syndromes de malabsorption (résection intestinale étendue, mucoviscidose, colite ulcéreuse, maladie de Crohn, dysentérie).

Les hypoprothrombinémies sont également une des indications à l'utilisation de la vitamine K, comme les hypoprothrombinémies induites par une intoxication par les raticides, d'autres hypoprothrombinémies d'origine médicamenteuse, lorsqu'il est établi qu'elles résultent d'une interférence avec le métabolisme de la vitamine K1.

2. Antivitamines K

Les antivitamines K (AVK) sont une famille de traitements anticoagulants. Ils sont répartis en deux groupes [9] :

- les dérivés de l'indane, dont fait partie la fluindione (PREVISCAN*), AVK le plus utilisé en France [10].
- les dérivés coumariniques, dont fait partie la warfarine (COUMADINE*), AVK le plus utilisé dans les pays anglo-saxons. La grande majorité des études sur les AVK sont donc faites avec la warfarine [11].

2.1 Pharmacodynamie des AVK

Les médicaments anti vitamine K interviennent dans le foie, dans la réduction de la vitamine K et empêchent la synthèse des facteurs vitamine K dépendants.

Les antivitamines K bloquent le cycle de la vitamine K à deux niveaux : au niveau de l'époxyde réductase VKOR puis au niveau de la réduction en hydroquinone. Ils conduisent à la synthèse de facteurs procoagulants non fonctionnels [3].

Après l'administration d'AVK, les facteurs dont les activités diminuent en premier sont ceux dont la demi vie est la plus courte (et à l'inverse les derniers sont ceux dont la demi-vie est la plus longue). Après l'arrêt du traitement par antivitamine K, l'action anticoagulante persiste 2 à 4 jours, la vitesse de correction dépend des capacités de synthèse, au niveau hépatique, des facteurs de coagulation II, VII, IX, X.

La difficulté du maniement des AVK est liée à une marge thérapeutique étroite de ces médicaments et à une grande variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement. À côté des facteurs démographiques ou environnementaux recensés depuis longtemps (âge avancé, comorbidités, pathologies intercurrentes aiguës, médicaments co-prescrits, et pour une faible part, apports alimentaires en vitamine K), des polymorphismes génétiques ont été identifiés expliquant une part importante de la variabilité individuelle de la réponse au traitement. Les uns concernent le gène de la sous-unité 1 de la vitamine K époxyde-réductase (VKORC1), cible pharmacologique de l'ensemble des AVK récemment identifiée. Les autres concernent le gène de l'isoforme 2C9 (CYP2C9) [12].

2.2 Pharmacocinétique

Les antivitamines K sont résorbés par voie digestive. La fixation aux protéines plasmatiques est très importante, supérieure à 95%. Seule la fraction libre est active et métabolisée. Elle a une biodisponibilité élevée, ce qui permet d'obtenir une concentration sanguine maximale environ 90 minutes après l'administration orale. Le pourcentage de la forme libre peut être augmenté et le métabolisme hépatique peut être accéléré par induction enzymatique. L'élimination se fait principalement par voie urinaire. Ces deux caractéristiques expliquant les nombreuses interactions médicamenteuses rencontrées avec ces médicaments [13].

De plus, en raison du risque immuno-allergique dans les six premiers mois du traitement, depuis le 1er décembre 2018, la prescription de fluindione est réservée uniquement au renouvellement [14]. La demi-vie d'élimination est variable : courte avec l'acénocoumarol (8-10h), longue avec la coumadine (35h) et la fluindione (30h) (voir Tableau 1). En théorie, les fluctuations des concentrations à l'équilibre sont plus

faibles lorsque la demi-vie est plus longue [15]. Dans tous les cas, la vitesse d'obtention d'un nouvel état d'équilibre est comprise entre 4 et 5 demi-vies après toute modification de posologie.

Il existe un passage des AVK dans le lait maternel.

Tableau 1 Liste des différents AVK commercialisés en France DCI et noms commerciaux

DCI	Nom de spécialité	Demi-vie	Délai d'action	Durée d'action
Warfarine	Coumadine	35-45 heures	36-72 heures	4 jours
Fluindione	Previscan	31 heures	36-72 heures	3-4 jours
Acénocoumarol	Sintron	8-11 heures	36-72 heures	2-4 jours

2.3 Indications

Les AVK sont indiqués dans la prévention ou le traitement des thromboses [8], notamment dans les cardiopathies emboligènes en prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme supraventriculaires, certaines valvulopathies mitrales, la prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués, et le traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires [16,17].

2.4 Modalités d'utilisation

Le traitement par antivitamine K doit être surveillé et adapté car leur efficacité est très fluctuante et varie en fonction de très nombreux facteurs. Leur activité biologique peut donc fluctuer tandis que la dose d'antivitamine K ingérée par le patient reste constante. Par conséquent, le risque de surdosage et donc d'accident hémorragique est important, de même que le risque de sous-dosage les rendant non-efficaces. Il est donc nécessaire d'avoir une surveillance très régulière de leur activité biologique afin d'adapter leur posologie.

Le temps de Quick est un dosage biologique à partir de sang périphérique. Il permet d'explorer les facteurs II, VII, X qui sont diminués par les antivitamines K, mais pas le facteur IX. Cependant, le temps de Quick est soumis à une importante variabilité inter-laboratoire en raison de la sensibilité du réactif (thromboplastine), rendant son usage pratique difficile [18].

L'INR (International Normalized Ratio) est un mode d'expression du temps de Quick, qui tient compte de la sensibilité du réactif (thromboplastine), afin de réduire les causes de variabilité inter-laboratoire [19].

$$INR = \left(\frac{TQ_{patient}}{TQ_{Témoins}} \right)^{ISI}$$

Figure 2 Méthode de calcul de l'INR d'après [20]

C'est donc l'INR qui est utilisé pour la surveillance de l'activité biologique des AVK, et donc l'équilibration du traitement par AVK. Il s'interprète de la manière suivante : en dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est de 1. Dans la majorité des situations où les AVK sont indiqués, l'INR doit être compris entre 2 et 3 avec une valeur cible à 2,5. Dans ces cas si l'INR est inférieur à 2, l'anticoagulation est insuffisante, ce qui justifie une augmentation de posologie. Si l'INR est supérieur à 3, il existe un excès d'anticoagulation, ce qui justifie une diminution de posologie [21].

Cette cible thérapeutique est indiquée en cas de traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), de traitement des embolies (EP), pour la prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués, des troubles du rythme supraventriculaire et des valvulopathies mitrales. En revanche, pour les prothèses valvulaires, la cible de l'INR dépend du type de prothèses, de leurs risques thrombogéniques et des facteurs de risque du patient [22]. L'INR cible est détaillé dans le Tableau 2.

Tableau 2 Cible de l'INR dans les prothèses valvulaires, en fonction de la prothèse et des facteurs de risque du patient

Risque thrombogénique intrinsèque de la prothèse :	Facteurs de risque liés au patient*	
	Aucun	≥ 1
- Faible : prothèses ayant fait la preuve de leur efficacité avec une anticoagulation modérée	2,5	3
- Elevé : prothèses d'ancienne génération, en particulier à bille	3,5	4
- Moyen : toutes les autres prothèses, y compris d'introduction récente	3	3,5

*Facteurs de risque liés au patient : position mitrale, tricuspide ou pulmonaire de la prothèse ; antécédents thrombo-emboliques ; grosse OG > 50 mm ; sténose mitrale quelque soit le degré ; FE < 35 % ; certains troubles du rythme auriculaire tels que fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale

Dans la majorité des traitements par antivitamine K, l'introduction se fait par un comprimé : 5 mg de warfarine (COUMADINE*), 20mg de fluindione (PREVISCAN*), 4mg d'acénocoumarol (SINTROM*).

Le premier contrôle de l'INR doit s'effectuer dans les 48 heures après la première prise d'antivitamine K, pour dépister une hypersensibilité individuelle : un INR supérieur à 2 annonce un surdosage à l'équilibre et doit faire réduire la posologie.

Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, pour apprécier l'efficacité anticoagulante. Les contrôles ultérieurs se font tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation du traitement. Une fois la dose efficace trouvée, on espace les contrôles jusqu'à un mois au maximum [23].

L'équilibre du traitement n'est parfois obtenu qu'après plusieurs semaines. Après un changement de posologie, le premier contrôle doit être fait 2 à 4 jours après une

modification de dose, les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation tous les 4 à 8 jours [21].

2.5 Contre-indications

Les antivitamines K sont contre indiqués dans les situations suivantes : les hypersensibilités aux AVK, l'insuffisance hépatique sévère, l'association au millepertuis à cause du risque thrombotique, l'association à l'acide acétylsalicylique à dose anti-inflammatoire, à dose antalgique ou antipyrétique, l'association avec le miconazole, l'allaitement.

Ils sont également déconseillés en cas de risque hémorragique, d'insuffisance rénale sévère avec une clairance inférieure à 30ml/min, de grossesse [22].

2.6 État des lieux de la consommation des AVK en France

Les ventes des AVK ont pratiquement doublé entre 2000 et 2012 puis ont commencé à décroître à partir de 2013, probablement suite à la commercialisation des anticoagulants oraux directs. La fluindione est de loin l'AVK le plus prescrit en France (80 % des utilisateurs d'AVK en 2013) [23].

Les sujets âgés de 75 ans et plus forment la tranche d'âge la plus exposée aux AVK, avec près de 12 % d'entre eux traités par un AVK en 2011.

2.7 Iatrogénie

2.7.1 Risques hémorragiques

Les médicaments antivitamines K sont la première cause d'iatrogénie médicamenteuse à cause de leur labilité pouvant induire un risque hémorragique, ayant des conséquences graves voire mortelles. Cette iatrogénie est donc un problème majeur de santé publique [24].

L'étude EMIR en 2007 sur les hospitalisations pour effets indésirables a montré que les AVK correspondaient toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation soit 12,3% des hospitalisations pour effet indésirable [25].

De nombreux médicaments et aliments sont susceptibles d'interagir avec les antivitamines K, et de les déséquilibrer [13]. Si un traitement doit être débuté, modifié ou interrompu, un dosage de l'INR doit être réalisé trois jours après le changement de posologie en prévention de ces déséquilibres.

2.7.2 Les autres effets indésirables

De très rares cas de nécrose cutanée localisée, peut-être en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou en son cofacteur (la protéine S), ont été rapportés au cours de traitement par AVK. Des nécroses cutanées peuvent aussi survenir quand les AVK sont réintroduits trop précocement après la survenue d'une thrombopénie immuno-allergique à l'héparine. Les dérivés coumariniques peuvent provoquer des éruptions cutanées allergiques à type d'urticaire et de prurit, réversibles après l'arrêt du traitement. De très rares cas de vascularite et d'atteinte hépatique ont également été décrits [23].

Les AVK peuvent provoquer également :

- des insuffisances rénales par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite

- une augmentation des transaminases voire une hépatite avérée
- des réactions cutanées (eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse),
- un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (« Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » syndrome).

Ces manifestations immuno-allergiques non dose-dépendantes sont des complications plus rares que les manifestations hémorragiques. A l'arrêt du traitement, on observe une guérison sans séquelle [22].

3. Les inhibiteurs de la pompe à protons

Les IPP sont un groupe de molécules dont l'action principale est une réduction de la production d'acidité gastrique.

Il existe cinq molécules différentes disponibles en France : Esoméprazole, Rabéprazole, Lanzoprazole, Oméprazole et Pantoprazole [26,27].

3.1 Indications

Les inhibiteurs de la pompe à protons ont trois indications principales qui sont le traitement du reflux gastroœsophagien (RGO) et de l'œsophagite, la prévention et le traitement des lésions gastroduodénales chez les patients à risque lors de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et le traitement de l'ulcère gastroduodéal [28].

Actuellement, de nombreuses prescriptions sont injustifiées [29], comme le traitement d'un syndrome dyspeptique sans RGO associé, ou la prévention de lésions gastroduodénales lors d'un traitement par AINS chez des patients non à risque (moins de 65 ans, pas de traitement anticoagulant, pas d'antiagrégant plaquettaire, pas de corticoïdes et sans d'antécédent d'ulcère).

3.2 Contre-indications, précautions d'emploi et effets indésirables

Il y a peu de contre-indications aux IPP : l'hypersensibilité à l'oméprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients.

Cependant, les IPP peuvent être à l'origine de nombreuses interactions pharmacocinétiques qui constituent des précautions d'emploi.

Les IPP ne doivent pas être administrés de façon concomitante avec le nelfinavir car ils diminuent l'efficacité du traitement antiviral.

L'oméprazole, comme tous les médicaments anti-sécrétoires gastriques acides, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine), en raison de l'hypo - ou achlorhydrie. De même, les IPP diminuent l'absorption du fer, du calcium, du magnésium qui seraient responsables d'anémie par carences martiale et en B12, d'hypomagnésémies, de fractures [30,31].

L'hypo - ou achlorhydrie entraînée par les IPP entraîne également une augmentation des infections notamment les pneumopathies aiguës communautaires par micro inhalation du contenu gastrique et les diarrhées à Clostridium difficile chez les patients traités par IPP [31,32].

L'utilisation d'IPP serait associée dans certaines études à un risque accru de démence due à une accumulation de protéine beta amyloïde [32,33].

Au total, les IPP s'avèrent être très bien tolérés et il est rare qu'un patient arrête ces médicaments en raison d'effets secondaires. Cependant, un nombre croissant de patients prennent chroniquement des IPP pour le RGO et un certain nombre d'autres affections persistantes courantes. Par conséquent, les effets indésirables potentiels à long terme font l'objet d'une attention croissante.

3.3 Pharmacodynamie

Le mécanisme d'action des IPP passe par une inhibition totale et irréversible de la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de l'estomac en bloquant l'enzyme H⁺/K⁺ ATPase responsable de la sécrétion de l'ion H⁺ au pôle apical de la cellule grâce à son activité de transport. La cible pharmacologique des IPP est située sur la face luminale des cellules pariétales.

3.4 Pharmacocinétique

Les IPP sont rapidement métabolisés par le foie avec une demi-vie sanguine de l'ordre de deux heures. Ces caractéristiques pharmacodynamiques concourent aussi à minimiser le risque d'éventuels effets secondaires. Ceux-ci se limitent à une interaction, d'importance relativement modeste, avec la biosynthèse de certaines isoformes du cytochrome P450, vraisemblablement à cause de la présence du cycle imidazolique dans la molécule. Il faut donc éviter en pratique d'associer les IPP avec des médicaments à base de phénytoïne, de théophylline et d'AVK dont l'élimination pourrait être ralentie [28].

Grâce à leur longue durée d'action, la lumière gastrique peut être maintenue plus de seize heures au-dessus de pH 4 avec une seule prise quotidienne [27].

Ces médicaments sont en général administrés par voie orale sous la forme de gélule à délitement intestinal pour éviter s'ils ne soient détruits par l'acidité gastrique.

4. Imputabilité des effets indésirables en pharmacovigilance

L'OMS en 1972 définit l'effet indésirable comme une réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

Les méthodes d'imputabilité visent à évaluer la probabilité qu'un ou plusieurs médicaments soient incriminés dans la survenue d'un événement indésirable. Elles sont une aide au diagnostic et à la prise de décision [35].

4.1 Méthode d'imputabilité française

En France, la méthode actuellement utilisée par les centres régionaux de pharmacovigilance est une méthode générale de type algorithmique, publiée en 1985 par Bégaud et al. [36,37]. Elle sépare l'imputabilité extrinsèque et intrinsèque.

4.1.1 L'imputabilité intrinsèque

Elle établit la relation de cause à effet entre un médicament et la survenue d'un événement indésirable sur trois critères chronologiques et quatre critères sémiologiques (Tableau 3) [38].

Les critères chronologiques évaluent la cohérence d'une imputabilité dans le temps. Il s'agit du délai de survenue (*challenge*), de l'évolution à l'arrêt du médicament (*dechallenge*) et du *rechallenge*, c'est-à-dire l'évolution après la réadministration du médicament [37].

Les critères sémiologiques sont l'explication pharmacodynamique, l'existence d'un facteur favorisant, le diagnostic différentiel et les examens complémentaires. Ils consistent à envisager l'ensemble des circonstances capables de provoquer l'événement.

Ces critères chronologiques et sémiologiques permettent de calculer respectivement un score d'imputabilité chronologique (Tableau 4) et un score d'imputabilité sémiologique (Tableau 5). A partir de ces 2 scores, on peut calculer un score d'imputabilité intrinsèque I (Tableau 6), qui va de « I0 » (imputabilité intrinsèque incompatible) à « I4 » (imputabilité très vraisemblable) [36,37].

4.1.2 L'imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque recherche des cas similaires dans la littérature.

Elle repose sur la connaissance bibliographique d'effets indésirables identiques attribués à un médicament donné. Elle est codée selon un score « B » (« bibliographique »), s'étalant de B 0 (aucune mention antérieure de cet effet indésirable) à B 3 (effet notoire, largement décrit) [32].

Tableau 3 Les critères chronologiques et sémiologiques de la méthode de Bégaud et al d'après [37]

CRITERES CHRONOLOGIQUES	
Délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse	Très suggestif (ex : choc anaphylactique après quelques minutes)
	Incompatible (effet apparu avant la prise de médicament, délai insuffisant pour que l'événement apparaisse)
	Compatible (les autres cas)
Evolution de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament	Suggestive (régression à l'arrêt)
	Non concluante (régression retardée, favorisée par un traitement, recul insuffisant, évolution inconnue, médicament poursuivi, lésions irréversibles ou décès...)
	Non suggestive (absence de régression d'un événement réversible, régression malgré la poursuite du médicament...)
Nouvelle administration du médicament (<i>rechallenge</i>)	Positive
	Non faite
	Négative
CRITERES SEMIOLOGIQUES	
Explication pharmacodynamique	
Facteur favorisant	
Diagnostic différentiel possible	
Examen complémentaire de laboratoire prouvant la cause médicamenteuse (ex : l'INR>5 chez un malade présentant une hémorragie sous antivitamine K)	

Tableau 4 Définition du score d'imputabilité chronologique d'après [37]

R+ : rechallenge positif, R0 : rechallenge non fait ou non concluant, R- : rechallenge négatif, C3 : chronologie vraisemblable, C2 : chronologie plausible, C1 : chronologie douteuse, C0 : chronologie incompatible

	Délai de survenue	Très suggestif			Compatible			Incompatible
		R+	R0	R-	R+	R0	R-	
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	C0	C0

Tableau 5 Définition du score d'imputabilité sémiologique entre fonction des 4 critères d'après [37]
S : sémiologie, vraisemblable (S3), plausible (S2), douteuse (S1) L+ : test de laboratoire positif, L0 : test de laboratoire non fait, L- : test de laboratoire négatif

	Test spécifique	Explication pharmacodynamique ou facteur favorisant			Autres situations		
		L+	L0	L-	L+	L0	L-
Diagnostics différentiels	Non	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Oui	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Tableau 6 Association des critères chronologiques et sémiologiques en score d'imputabilité d'après [37]
C : chronologie, vraisemblable (C3), plausible (C2), douteuse (C1) ou excluant le rôle du médicament (C0)
S : sémiologie, vraisemblable (S3), plausible (S2), douteuse (S1)
I : imputabilité intrinsèque, très vraisemblable (I4), vraisemblable (I3), plausible (I2), douteuse (I1), exclue (I0)

	Chronologie	Sémiologie		
		S1	S2	S3
Chronologie	C0	I0	I0	I0
	C1	I1	I1	I3
	C2	I1	I2	I3
	C3	I3	I3	I4

4.2 Méthode de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

Il existe d'autres méthodes dont celle proposée par l'OMS, plus globale et qui ne sépare pas l'imputabilité extrinsèque de l'imputabilité intrinsèque comme dans la méthode française [39].

Il s'agit essentiellement d'une évaluation combinée prenant en compte les aspects clinico-pharmacologiques du cas. La pharmacovigilance étant particulièrement concernée par la détection d'effets indésirables inconnus et inattendus, d'autres critères tels que les connaissances antérieures et les probabilités statistiques jouent un rôle moins important dans cette méthode.

Tableau 7 Catégories d'imputabilité de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale d'après [40]

Imputabilité	Critères requis
Certaine	Événement (clinique ou biologique) survenu dans un délai plausible après l'introduction du médicament, et non lié à une maladie intercurrente, ni à un autre médicament ou produit chimique Évolution médicalement et pharmacologiquement pertinente après l'arrêt du médicament Entité clinique définie ou phénomène pharmacologique reconnu, récidivant après la réintroduction, le cas échéant
Probable	Événement survenu dans un délai acceptable après l'introduction du médicament et vraisemblablement non imputable à une maladie intercurrente, ni à un autre médicament ou produit chimique Évolution cliniquement pertinente après l'arrêt du médicament
Possible	Événement survenu dans un délai acceptable après l'introduction du médicament Autres explications (maladie, autre médicament) possibles Évolution après l'arrêt du médicament, incertaine, voire inconnue
Improbable	Événement survenu dans un délai rendant le lien causal improbable, mais non impossible D'autres maladies ou médicaments peuvent constituer des explications plausibles
Conditionnelle/inclassée	Événement déclaré comme effet indésirable Données complémentaires en attente, les données disponibles ne permettant pas d'évaluer le lien de causalité
Non évaluable/inclassable	Effet indésirable potentiel Impossibilité de se prononcer faute de données suffisantes ou en raison de données contradictoires, qu'on ne peut compléter ou vérifier

L'imputabilité certaine correspond à un événement clinique ou biologique survenant dans un délai compatible avec la prise de médicament et ne pouvant être expliqué par une maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique. La régression de l'effet doit coïncider avec l'arrêt du médicament. L'événement doit être expliqué par un mécanisme pharmacologique ou répondre logiquement à une réadministration (*rechallenge*) si nécessaire.

L'imputabilité probable concerne un événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament et ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse. L'évolution clinique est favorable à l'arrêt du médicament (*dechallenge*). Le *dechallenge* peut être partiel ou complet, c'est-à-dire que le médicament peut être arrêté ou sa dose réduite. En revanche, le *dechallenge* ne concerne toujours qu'un couple médicament-effet indésirable médicamenteux à la fois. L'information sur la réadministration n'est pas nécessaire pour répondre à la définition du *dechallenge* [40].

L'imputabilité possible correspond à un événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament et pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance

médicamenteuse ou chimique. L'information se rapportant à l'arrêt du médicament manque ou bien elle est peu claire.

Les distinctions essentielles entre «probable» et «possible» sont que :

- il peut exister une autre explication tout aussi probable pour l'événement
- et /ou qu'il n'y a aucune information ou incertitude quant à ce qui s'est passé après l'arrêt.

L'imputabilité improbable correspond à un événement avec un délai d'apparition après la prise du médicament qui rend la relation de cause à effet improbable ou alors car une autre explication est plus probable. L'implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d'un médicament est à l'origine d'une explication plausible [40].

Dans le cadre de notre étude, c'est cette méthode que nous avons employée.

La limite principale de la méthode de l'OMS est qu'il existe une variabilité inter observateur [40]. Ces avantages sont qu'elle est facile d'emploi et qu'elle est internationalement acceptée.

5. Interactions entre AVK et IPP

Dans la littérature, certaines études montrent une augmentation de l'activité des AVK en présence d'IPP.

En effet, dans l'étude de Holbrook et al. qui a étudié 120 médicaments et aliments, l'oméprazole a un niveau de causalité hautement probable d'augmentation de l'activité de la warfarine [13]. Mais le pantoprazole et le rabéprazole ont un niveau de causalité hautement probable de ne pas avoir d'effet sur l'activité de la warfarine [13].

Dans l'étude de Teichert et al, l'ésoméprazole et le lansoprazole ont significativement augmenté le risque de l'augmentation l'activité anticoagulante de l'acenocoumarol. Mais pour l'oméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole, l'augmentation du risque était non significative [41]. Les résultats diffèrent dans l'étude de Hata et al, seul le lansoprazole provoquerait une augmentation de l'activité de la warfarine [42].

Les résultats de ces études suggèrent une surveillance accrue pendant le traitement par AVK lorsque le patient est traité de manière concomitante par IPP.

D'autres études ne mettent pas en évidence d'interaction entre les IPP et les AVK et ne conseillent pas de mettre en place de surveillance particulière lors de l'introduction d'un IPP chez un patient sous AVK [43,44]. L'augmentation de l'activité anticoagulante des AVK est non significative (pas d'augmentation significative de l'INR) [45] et n'a aucune incidence clinique (pas d'augmentation du risque hémorragique) [46,47].

Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé d'études rapportant une diminution de l'activité des AVK en cas d'interaction avec les IPP.

En supposant que l'interaction entre les IPP et les AVK se traduise par une augmentation de l'activité des AVK, plusieurs hypothèses sont possibles.

Tout d'abord, chez les porteurs de variations du gène CYP2C9, l'interférence avec le métabolisme de l'AVK est modifiée par la co-médication d'IPP et le génotype de VKORC1. La connaissance préalable du profil génétique et la connaissance d'éventuels problèmes graves de surdosage associés à la co-administration d'un IPP pourraient contribuer à une pharmacothérapie de l'AVK plus sûre et personnalisée chez Brunner-Ziegler S et al [48].

L'inhibition compétitive du CYP2C9 par les IPP sur la clairance de la coumarine a été mentionnée comme un mécanisme possible, étant donné que les deux groupes de médicaments sont métabolisés par cette enzyme [41].

Une deuxième hypothèse expliquerait le risque de surdosage par la modification du pH gastrique par les IPP. En effet, les IPP augmentent le pH pour le rendre plus basique. Le pH acide de l'estomac peut ainsi passer de 3 à 8. L'absorption des AVK à partir du liquide gastrique neutre ou basique est plus rapide par rapport à celle mesurée à partir d'un milieu initialement acide. Une étude de Julkuren RJ [49] observe en effet une accumulation importante de warfarine dans la paroi gastrique chez le rat.

6. Réutilisation des bases de données hospitalières

La réutilisation automatisée des données hospitalières peut parfois difficilement expliquer un événement indésirable médicamenteux en prenant en compte toutes les autres causes potentielles (pathologies, médicaments, thérapeutique instaurée). C'est pourquoi, il est intéressant de réaliser des études de réutilisation comportant une phase d'annotation humaine des données. C'est ce que nous ferons dans cette étude. Durant ce travail, nous avons utilisé les bases de données hospitalières du dossier médical informatisé notamment les données du programme de médicalisation des systèmes d'information.

Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) est un outil de description et de mesure médico-économique de l'activité hospitalière et les ressources des établissements. Ce recueil s'inscrit dans la logique des dispositions des articles L.6113-7 et L.6113-8 du code de la santé publique, qui s'appliquent aux établissements de santé, publics et privés, en matière d'analyse de leur activité [50].

Introduit en France dans le milieu des années 80 par Jean de Kervasdoué, alors responsable de la Direction des Hôpitaux, son objectif était de définir l'activité des établissements et de calculer l'allocation budgétaire [51].

Le PMSI est obligatoire depuis la loi du 31 juillet 1991 portant sur la réforme hospitalière, qui oblige les établissements de santé à procéder à l'évaluation et à l'analyse de leur activité. Il a été généralisé dans le secteur hospitalier public en 1994 et dans le secteur hospitalier privé en 1996. D'abord utilisé en court séjour MCO (Médecine, chirurgie et obstétrique), le PMSI est maintenant utilisé pour les soins de suite et de réadaptation (PMSI SSR), l'hospitalisation à domicile (PMSI HAD) et la psychiatrie (PMSI PSY ou RIMP).

Les établissements de santé publics et privés, ayant une activité autorisée en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO), quel que soit leur mode de financement, sont tenus de réaliser, pour chaque patient pris en charge en hospitalisation, par extraction depuis le système d'information de l'établissement de santé, un recueil d'informations portant sur l'activité de soins et sur sa facturation. L'enregistrement de l'activité est réalisé sous la forme d'un résumé de sortie standardisé (RSS). Les séjours sont analysés en fonction de critères techniques et démographiques (âge, sexe, diagnostic...) et sont tous associés à un Groupe Homogène de Maladie (GHM). Le PMSI permet de disposer de données sur les types et le volume des pathologies hospitalisées.

Les données du PMSI (pour le champ « Médecine Chirurgie Obstétrique » (MCO)) incluent principalement les diagnostics du patient codés selon la Classification

Internationale des Maladies version 10 (CIM-10) [52], les actes médicaux thérapeutiques et diagnostiques codés selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) [53] et certaines informations démographiques. Un des intérêts de ces données de facturation réside dans l'existence d'un numéro anonyme unique par patient permettant de suivre le parcours de soins des patients [54].

Depuis 2005, le PMSI est utilisé pour la mise en œuvre de la tarification à l'activité (T2A), système de rémunération des hôpitaux basé sur leur activité.

Le reste du dossier médical informatisé est constitué d'informations administratives et médicales nominatives qui forment une base de données. Il contient généralement :

- les données du PMSI décrites plus haut,
- les résultats de biologie médicale (l'hématologie biologique, la biochimie clinique, la microbiologie médicale et l'immunopathologie),
- les prescriptions ou administrations médicamenteuses selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC),
- les courriers (le plus souvent en texte libre), notamment les comptes rendus d'actes et les lettres de sortie, le dossier d'anesthésie,
- le consentement écrit du patient,
- le dossier de soins infirmiers,
- les informations relatives aux soins dispensés par les autres professionnels de santé,
- les correspondances échangées entre professionnels de santé.

7. Objectif

L'objectif de ce travail était d'étudier le risque de surdosage en AVK en cas d'association avec un IPP.

Pour cela, nous avons mené une étude observationnelle de cohorte rétrospective sur une population de patients du centre hospitalier de Denain en observant les modifications d'activité des antivitamines K grâce à l'INR puis en analysant les données recueillies lors d'une revue de cas.

Matériel et méthodes

1 Population

Tous les patients admis au centre hospitalier de Denain de 2007 à 2014 ont été inclus. Les données ont été régulièrement collectées pour les soins normaux des patients. S'agissant d'une étude de réutilisation de données, une autorisation du comité de protection des personnes (CPP) n'a pas été nécessaire, et une autorisation de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a été obtenue dans le cadre du projet européen *Patient Safety through Intelligent Procedures in medication* (PSIP).

Nous avons mené une étude de cas par réutilisation du dossier médical électronique. Les données suivantes étaient disponibles :

- données démographiques et administratives (ex : âge, sexe ...)
- diagnostics codés à l'aide de la CIM-10 (ex : « K703 » = « Cirrhose alcoolique »)
- actes médicaux diagnostiques ou thérapeutiques codés en CCAM (ex : « FELF011 » = « Transfusion de concentré de globules rouges d'un volume inférieur à une demimasse sanguine »)
- résultats d'analyses de biologie médicale (ex : INR=3.5 le 12/02/2018 à 06h25)
- médicaments administrés codés en ATC (ex : « C01BD01 » = « Amiodarone »)
- documents en texte libre, tels les courriers de sortie et comptes rendus d'actes opératoires, de certains examens complémentaires, et d'accouchements.

L'exposition d'intérêt a été définie comme la prise simultanée d'un IPP (ésoméprazole, lansoprazole, pantoprazole ou oméprazole) et d'un AVK (fluindione, warfarine, ou acénocoumarol).

A noter que nous avons considéré les séjours d'hospitalisation, un patient pouvant être inclus plusieurs fois s'il a fait plusieurs séjours en hospitalisation. Ces séjours sont alors analysés indépendamment les uns des autres.

Parmi la cohorte entière, 127 patients ont été tirés au sort pour réaliser l'étude de cas.

2. Données recueillies

Ce travail étant complémentaire d'un autre travail de réutilisation « brute » de données [55], il consiste à analyser des données toutes vérifiées et recueillies par un médecin. Les données brutes, disponibles sur toute la cohorte, ont déjà fait l'objet d'une analyse automatisée qui ne sera pas présentée ici.

Les séjours tirés au sort ont été annotés manuellement par un médecin. Pour chaque séjour en hospitalisation, les données recueillies étaient la dénomination commune internationale et la posologie quotidienne de l'IPP et de l'AVK, les valeurs d'INR, et les facteurs connus pour interférer avec les AVK comme l'âge et le sexe du patient, la prise concomitante d'héparine, d'amoxicilline/acide clavulanique, de paracétamol, de fluoroquinolones, de statines, d'amiodarone, de fluconazole et/ou de vitamine K, ou certains facteurs généraux comme une infection, une insuffisance hépatique, une

insuffisance rénale, et/ou une dénutrition. Ces données étaient recueillies rétrospectivement pour tout le séjour hospitalier, en tenant compte de la chronologie. L'analyse des dossiers médicaux et l'étude des traitements des patients pouvant interférer avec les AVK s'est faite notamment avec l'éclairage d'une revue de la littérature de référence sur les interactions entre AVK et 120 médicaments, publiée par Holbrook et al [13].

3. Critère de jugement

Le critère de jugement était l'imputabilité des IPP dans la survenue au cours des séjours d'un surdosage significatif en AVK, défini comme un INR supérieur ou égal à 5. Ce seuil a été choisi car il est associé à un risque accru de saignement [56].

L'imputabilité des IPP a été classée selon la méthode proposée par l'OMS, qui est facile à utiliser et internationalement acceptée. Celle-ci est basée sur la relation chronologique entre l'instauration du médicament (IPP) et l'événement indésirable (surdosage conséquent en AVK), la probabilité médicale ou pharmacologique et l'existence d'autres causes. L'imputabilité a été classée en 4 niveaux, après interprétation circonstanciée des critères énoncés plus haut :

- Certaine : le surdosage significatif en AVK survenait au minimum un jour après la prise d'IPP (*challenge*), en l'absence de maladie intercurrente (sepsis, insuffisance hépatique, dénutrition) [57] ou de prise concomitante d'un autre traitement (héparinothérapie, paracétamol, amoxicilline/acide clavulanique, levofloxacine, diltiazem, amiodarone, tramadol, fluconazole, vitamine K) [13,58]. La baisse de l'INR coïncidait avec l'arrêt de l'IPP (*dechallenge*). L'INR remontait après réintroduction de l'IPP (*rechallenge*).
- Probable : Le surdosage en AVK survenait au moins un jour après la prise de d'IPP (*challenge*), et ne pouvait pas être expliqué par d'autres pathologies ou par la prise des traitements sus cités. L'évolution était favorable après l'arrêt de l'IPP (*dechallenge*).
- Possible : Le surdosage en AVK survenait au minimum un jour après la prise d'IPP (*challenge*). Il pouvait cependant être notamment expliqué par d'autres pathologies ou par la prise des traitements sus cités. L'information se rapportant à l'arrêt du médicament manquait ou bien elle était peu claire.
- Improbable : Le délai d'apparition de l'événement clinique ou biologique antérieur à la prise du médicament rendait la relation de cause à effet improbable. L'implication d'une maladie sous-jacente ou la prise concomitante d'un médicament constituait une explication plausible.

Cette démarche est résumée par l'arbre décisionnel présenté en Figure 3.

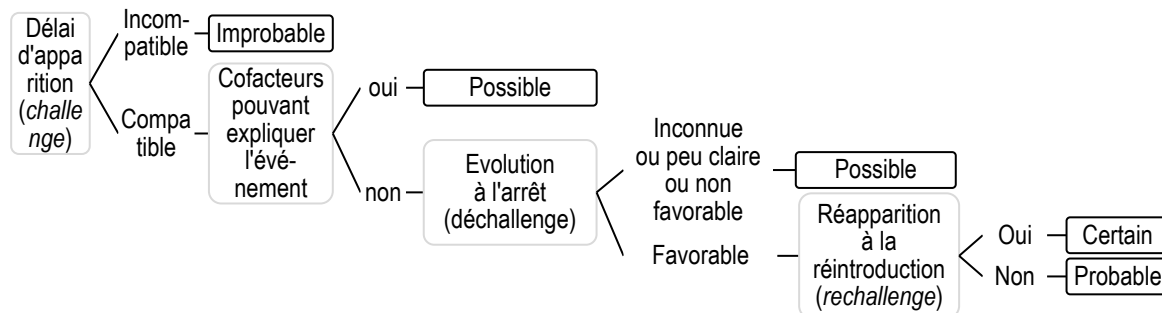


Figure 3. Arbre décisionnel utilisé pour le classement de l'imputabilité

4. Analyse statistique

Des statistiques univariées ont été calculées pour les variables d'intérêt. Les variables continues sont présentées sous forme de moyennes et d'écart-types (SD, *standard deviation*). Les distributions asymétriques sont rapportées avec les médianes, premiers et troisièmes quartiles. Les intervalles de confiance à 95% (IC95) ont été calculés à l'aide du théorème de la limite centrale. Les variables discrètes sont exprimées en fréquences et en pourcentages. Les IC95 ont été calculés en utilisant la distribution binomiale. Le test du khi-deux ou le test exact de Fisher ont été réalisés pour comparer les variables qualitatives. Le test t de Welch et l'analyse de variance (ANOVA) ont été utilisés pour comparer les moyennes. Les tests étaient bilatéraux et les p valeurs étaient considérées comme significatives en-dessous de 0,05.

Certaines données étaient manquantes : 47,8% des séjours n'avaient aucune valeur de préalbumine. Nous avons considéré que les valeurs n'étaient pas manquantes au hasard, et pouvaient au contraire dénoter un état nutritionnel normal. Nous avons donc imputé ces valeurs manquantes par des valeurs normales. Les autres variables étaient toujours disponibles. Les analyses ont été réalisées avec R.

Résultats

1. Population incluse

La Figure 4 représente le flow chart de notre étude. Nous avons étudié 127 séjours concernant des patients traités par AVK et IPP ayant eu au moins une fois un INR supérieur ou égal à 5 au cours du séjour. Nous avons exclu 26 séjours avec des prises d'IPP et d'AVK qui n'étaient pas concomitantes, 16 séjours avec des données manquantes ou discordantes (3 séjours avec des données discordantes : 1 pour la durée du séjour et 2 pour les dosages d'INR) et 18 séjours avec une élévation de l'INR pré-hospitalière.

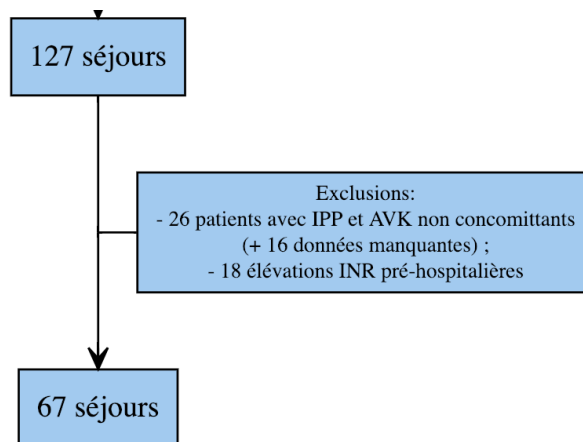


Figure 4 Flowchart

2. Description des séjours inclus

Sur 67 séjours, 37 concernaient des femmes (55,2%). Notre population concernait essentiellement des patients âgés, avec un âge médian de 81 ans (Q1-Q3 : [76 ; 85] ; voir Figure 5).

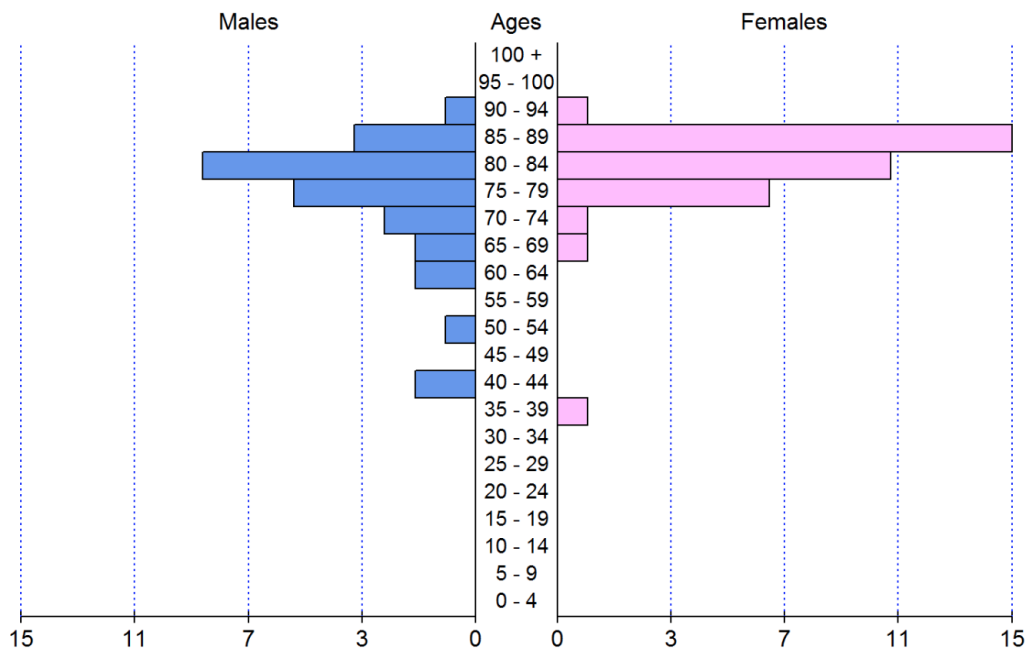


Figure 5 Pyramide des âges de l'échantillon analysé

Concernant l'origine pré-hospitalière du patient, 8 (11,9%) venaient directement du domicile, 54 (80,6%) du domicile avec un passage par le service d'accueil des urgences, 3 (4,49%) ont été transférés depuis une unité de soins de courte durée, 1 (1,49%) a été transféré depuis une unité de soins dont l'origine n'a pas été précisée et 1 (1,49%) a été muté depuis une unité de soins de suite ou de réadaptation.

La durée médiane de séjour était de 13 jours (Q1-Q3 : [10 ; 21,5]).

Lors de leur sortie après l'hospitalisation, 38 personnes sont rentrées à leur domicile (56,7%), 11 sont décédées (16,4%), 9 (13,4%) ont été mutées vers une unité de soins de suite ou de réadaptation, 4 (5,97%) ont été transférées vers une unité de soins de suite ou de réadaptation, 2 (2,99%) vers une structure d'hébergement médicosociale, 1 (1,49%) vers une unité de soins de courte durée, 1 (1,49%) vers une unité de longue durée et 1 (1,49%) en hospitalisation à domicile.

Concernant les principales pathologies présentées par ces patients, 28 (41,8%) patients sont atteints de fibrillation atriale, 13 (19,4%) sont atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique et 2 (2,99%) ont une insuffisance hépatocellulaire. 9 (13,4%) patients ont présenté un sepsis pendant leur hospitalisation, tout l'effectif a été analysé.

Le présent paragraphe décrit les médicaments administrés aux patients. Tous les patients étudiés sont sous IPP. En particulier :

- 42 patients (62,7%) sont sous Esoméprazole (24 soit 57,1% avec une simple dose, 18 soit 42,9% avec une double dose),
- 18 patients (26,9%) sont sous Pantoprazole (9 soit 50% avec une simple dose, 9 soit 50 avec une double dose),
- 5 patients (7,46%) sont sous Oméprazole (1 soit 20% avec une demi-dose, 3 soit 60% avec une simple dose, 1 soit 20% avec une double dose),
- 2 patients (2,99%) sont sous Lansoprazole (1 soit 50% une simple dose, 1 soit 50% une double dose).

Tous les patients étudiés sont sous AVK, et en particulier :

- 61 (91,0%) sont sous Fluindione,
- 5 (7,46%) sont sous Acénocoumarol
- 1 (1,49%) est sous Warfarine.

En outre, certains patients se sont vu administrer d'autres traitements susceptibles d'interagir avec les AVK : 20 patients (29,9%) ont eu du paracétamol, 19 (28,4%) ont eu une combinaison d'amoxicilline et d'acide clavulanique, 18 (26,9%) ont eu de l'héparine, 16 (23,9%) ont eu de l'amiodarone, 5 (7,46%) ont eu du diltiazem, 3 (4,48%) ont eu du tramadol, 3 (4,48%) ont eu du fluconazole, 3 (4,48) ont eu une fluoroquinolone et 1 (1,49%) a reçu une statine.

Le présent paragraphe décrit le bilan biologique des patients. Le niveau médian de la préalbumine chez les patients est de 0,12g/L [0,09 ;0,17]. Sur les 35 chez lesquels nous avons des données, 10 (28,6%) avaient une hypo-préalbuminémie. Si on considère que les patients sans mesure de la préalbuminémie ont une valeur normale, alors la proportion d'hypo-préalbuminémie est de 14,9%. Le taux médian de créatinine chez les patients est de 10,7mg/dl [8 ;16]. En comparant le taux au seuil de 15mg/dl, 22 patients (32,8%) pouvaient être considérés comme insuffisants rénaux.

Les résultats suivants concernent l'apparition de l'événement d'intérêt, c'est-à-dire la survenue d'un INR supérieur ou égal à 5. Par définition, dans cette étude tous les patients ont présenté l'événement. Sur les 67 patients analysés, à la lecture du courrier de sortie, au moins 2 (3,51%) ont présenté un surdosage symptomatique (1 hématome de la cuisse, 1 épistaxis). Par la suite, 28 patients (41,8%) ont reçu de la vitamine K et 6 ont été transfusés (8,96%). Il est à noter que, parmi ces 34 patients, 4 ont simultanément été transfusés et traités avec de la vitamine K. Les patients se sont vu administrer une dose de vitamine K allant de 2 à 20 mg, avec une médiane à 10 mg [5,00 ; 10,0].

Parmi les patients ayant une élévation de l'INR, les patients ayant reçu au moins une dose de vitamine K ont un INR significativement plus élevé que les patients n'en ayant pas reçu (8,81 versus 6,61, $p=0,0018$; voir Figure 6).

Les IPP ont été arrêtés dans 16 cas (23,9%) après le surdosage.

Lorsque l'AVK a été initié durant le séjour, il est possible de mesurer le délai entre le début du traitement par AVK et la survenue d'un INR supérieur ou égal à 5. Sur 32 patients analysés, le délai médian d'apparition de l'événement est de 4 jours [3; 6]. De même, si l'on mesure ce délai à compter du début de l'administration de l'IPP, sur 35 patients, le délai médian est de 7 jours [5 ; 9].

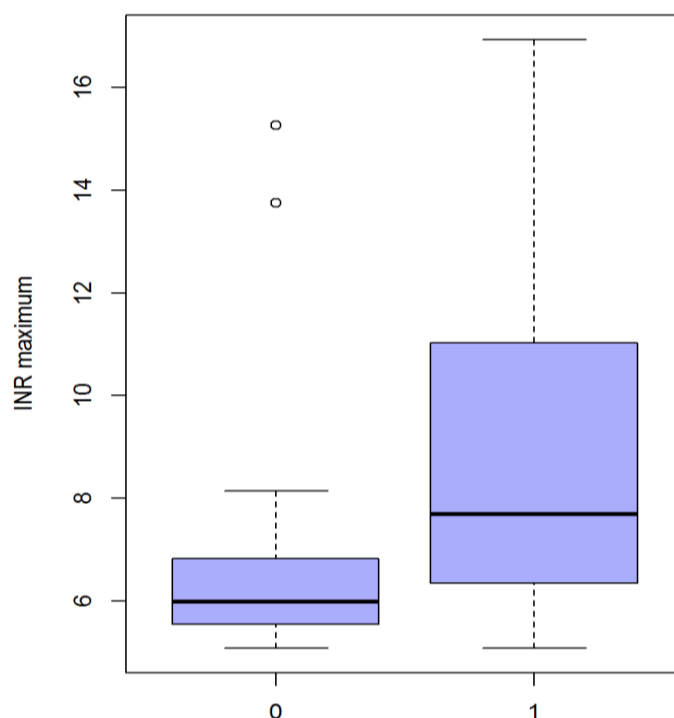


Figure 6 INR maximal observé. Gauche : séjours sans administration de vitamine K ; droite : séjours avec administration de vitamine K ($p=0,0018$)

3. Imputabilité

Le principal résultat de cette étude est l'analyse d'imputabilité. Les séjours ont été classés comme suit :

- 0 séjour (0%) avec une imputabilité certaine, en l'absence de cas de *rechallenge* observé
- 10 séjours (14,9%) avec une imputabilité probable en l'absence de co facteurs et de *dechallenge*
- 57 séjours (85,1%) avec une imputabilité possible
- 0 séjour (0%) avec une imputabilité improbable, ces séjours ayant été exclus au préalable car les prises d'AVK et d'IPP n'étaient pas concomitantes.

Les IPP ont été arrêtés dans 16 cas après le surdosage : dans 6 cas chez les patients avec une imputabilité possible et dans tous les cas chez les patients avec une imputabilité probable. Mais chez les patients avec une imputabilité possible, l'arrêt de l'IPP n'entraînait pas de diminution de l'INR chez 1 patient (16,7%) ou alors pouvait être plus probablement expliquée par la prise de vitamine K chez 5 patients (83,3%).

Dans les cas d'imputabilité probable, le surdosage en AVK survenait au moins un jour après la prise de d'IPP. L'évolution était favorable après l'arrêt de l'IPP.

Dans les cas d'imputabilité possible, le surdosage en AVK survenait au minimum un jour après la prise de d'IPP.

Chez les patients avec une imputabilité possible, le surdosage en AVK pouvait être expliqué par une ou plusieurs prise(s) de traitement autre dans 24 cas (42,1%), par une ou des pathologie(s) associée(s) dans 18 cas soit 31,6% (insuffisance rénale dans 4 cas, sepsis dans 5 cas, association insuffisance rénale et sepsis dans 4 cas,

association insuffisance rénale et dénutrition dans 2 cas, dénutrition dans 1 cas, insuffisance hépatique dans 1 cas association insuffisance rénale et insuffisance hépatique dans 1 cas) et dans 13 cas (22,8%) par l'association traitement/pathologie. Deux cas (3,5%) n'avaient pas de cofacteurs pouvant influencer l'activité des AVK.

Discussion

L'objectif de cette étude était d'analyser l'effet des IPP sur l'activité anticoagulante des AVK grâce au suivi de l'INR chez des patients hospitalisés. Afin de répondre à cet objectif, nous avons analysé les séjours des patients hospitalisés traités de manière concomitante par AVK et IPP et dont l'INR était supérieur ou égal à 5. Après avoir exclu les patients dont la prise d'AVK et IPP n'était pas concomitante, nous avons étudié l'imputabilité grâce à la méthode de l'OMS.

Nous avons observé que 57 patients sur les 67 avaient une imputabilité possible et 10 patients avaient une imputabilité probable que le surdosage en AVK soit lié à l'interaction avec les IPP. Les cas improbables avaient *de facto* été exclus avant l'analyse car soit les prises d'AVK et d'IPP n'étaient pas concomitantes, soit l'augmentation d'INR était pré-hospitalière.

Pour atteindre le niveau d'imputabilité « probable », il faut une diminution de l'INR à l'arrêt du traitement IPP (*dechallenge*). Tous nos patients ont un INR supérieur ou égal à 5 dans notre étude, or dans la prise en charge des surdosages en AVK, il est nécessaire d'arrêter au moins temporairement l'AVK voire d'administrer de la vitamine K [59]. On ne peut donc pas expliquer la baisse de l'INR seulement par l'arrêt de l'IPP mais plus probablement par la diminution des AVK. On peut objecter que ce critère de *dechallenge*, s'il est adapté pour des effets indésirables liés à un seul médicament, semble peu adapté aux effets d'une interaction entre 2 médicaments, en particulier lorsque cette interaction est pharmacocinétique, dose-dépendante, et peut être résolue par une simple adaptation de dose.

Nous avons pu observer que la dénutrition (représentée dans notre étude par le bas niveau de la préalbuminémie), l'insuffisance hépatocellulaire, le sepsis, l'insuffisance rénale, l'administration d'héparine, de paracétamol, d'acide clavulanique/amoxicilline, de fluconazole, de diltiazem, d'amiodarone, de statine ou de fluoroquinolone étaient des facteurs de risque d'interaction avec les AVK et qu'il fallait les prendre en compte lors de l'analyse. La présence de tels facteurs amène très souvent à classer en « possible » des cas qui étaient éligibles au niveau « probable ».

Nous ne connaissons pas le délai d'introduction du traitement par AVK chez tous les patients, mais seulement pour 36 patients sur 67. Pour les autres nous ne savons pas si le traitement a débuté lors l'hospitalisation ou s'il était déjà présent au domicile. Puisque nous ne savons pas depuis combien de temps les patients sont traités par AVK nous ne pouvons pas savoir si l'effet anticoagulant existe depuis longtemps.

De plus, nous avons décidé d'étudier les données des patients qui avaient les deux traitements pendant au minimum un jour. Cette attitude arbitraire a été choisie en l'absence d'explication claire du mécanisme de l'interaction, et de données suffisantes sur la pharmacocinétique des IPP, à mettre en regard. On notera que, en termes de protection de la muqueuse gastrique, le traitement par IPP est efficace au bout de 24 heures et que l'efficacité maximale est obtenue après 4 jours de traitement [60]. Le lien entre le délai d'efficacité thérapeutique et l'entrée en action de potentielles interactions pharmacocinétiques n'est cependant pas systématique.

Une autre limite de notre étude était l'absence de standardisation de la fréquence de réalisation des INR. En effet, après l'introduction des IPP, les mesures d'INR n'ont pas été faites à des périodes définies à l'avance, par exemple 2 jours après l'introduction du nouveau traitement, ici les IPP. En effet pour certains patients, le surdosage a pu

survenir plusieurs jours avant la constatation par l'INR si celui-ci n'avait pas été réalisé depuis plusieurs jours. Cette imprécision de mesure est le propre des études de réutilisation de données, contrairement aux essais cliniques prospectifs.

La plupart des études analysaient principalement la warfarine, dérivé coumarinique, l'AVK le plus utilisé dans les pays anglo-saxons. Dans notre travail, nous avons surtout analysé la fluindione, qui est l'AVK le plus utilisé en France. Sur les 67 patients analysés, seul un était traité par warfarine. Les effets secondaires de ces deux dérivés d'AVK sont différents. La principale étude [13] qui nous a permis d'analyser les différents traitements interférant avec les IPP est réalisée avec la warfarine et pas avec la fluindione. Il existe probablement des différences entre les interactions médicamenteuses de ces deux traitements AVK qui n'ont pas pu être prises en compte lors de l'analyse des données. Malheureusement, la France étant le seul pays à commercialiser la fluindione, notre étude est difficilement extrapolable à des études faites en dehors de la France. Ces différences de publications étant essentiellement géographiques, il est courant de généraliser le propos à l'ensemble des AVK.

Dans la littérature, l'insuffisance rénale était également significativement associée à un risque de surdosage et donc d'une augmentation de l'activité des AVK [61–63]. A partir d'une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min, il est nécessaire d'adapter la posologie du traitement AVK. Dans notre étude, il a été impossible de prendre en compte la clairance car nous connaissions la créatininémie mais nous ne connaissions pas le poids des patients et donc ne pouvions pas calculer la clairance. Seuls deux patients étaient dans la racine de groupe homogène de malades « 11M06 : Insuffisance rénale, sans dialyse ». De manière arbitraire, le dosage de créatinine pris en compte dans notre étude a été de 15 mg/L pour déterminer une insuffisance rénale mais ce n'est pas aussi précis et fiable que le calcul de la clairance [47].

Les résultats des études sont contradictoires. Certaines montrent une augmentation de l'activité des AVK [41,64] lors de la prise concomitante avec les IPP et d'autres ne retrouvent pas cet effet [45–47,65]. En effet, une étude de cohorte par cross-over sur 35 patients sous warfarine ayant reçu une dose quotidienne de 20 mg d'oméprazole n'a pas retrouvée d'augmentation significative d'INR [46]. Une seconde étude par cross over avec administration d'oméprazole en concomitance avec la warfarine, l'oméprazole a un faible effet significatif sur l'activité anticoagulante de la warfarine mais qui n'a probablement pas d'importance clinique [47]. Un cas témoin [65] avec mille cinquante-sept patients ayant reçus de l'acénocoumarol par voie orale à long terme associé à de l'oméprazole ont été sélectionnés. Il n'a pas été retrouvé d'interaction entre l'oméprazole et l'acénocoumarol. Une autre étude prospective d'une cohorte de 8 hommes également par cross over analysant l'oméprazole et l'acénocoumarol ne retrouve pas non plus de modification de l'INR [45].

La discordance entre nos résultats et les précédents peut avoir différentes explications. Tout d'abord les traitements étudiés dans la littérature et dans notre étude ne sont pas les mêmes. En effet, les patients de notre étude sont principalement sous fluindione et sous ésoméprazole contrairement aux études citées ci-dessus. Dans notre étude nous ne savons pas depuis combien de temps les patients utilisent les AVK. De plus, dans la littérature, les études incluent des patients qui sont traités par un AVK depuis au moins 2 mois voire 3 mois [41,66–68] avant l'introduction d'un traitement par IPP ou bien qui ont un INR stable depuis au moins trois semaines [47].

En effet, nous savons que d'un point de vue pharmacologique l'efficacité maximale des AVK commence entre 36 et 72 heures de traitement. 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. Il serait utile de réaliser une étude prospective en réalisant pour tous les patients des INR à des périodes définies à l'avance.

L'étude réalisée par Célia Dumez [69] sur la même cohorte de patients ne mettait en lumière aucun risque statistique d'élévation de l'INR pour les patients traités de façon concomitante par AVK et IPP versus AVK seul. L'administration concomitante d'IPP et d'AVK était associée à une diminution du risque d'élévation de l'INR (OR ajusté=0.525 [0.431; 0.64]). Cette étude mettait cependant en évidence l'importance de certains facteurs de risque, tels que l'âge, le sexe, la dénutrition, l'administration d'héparine et l'insuffisance rénale. Nous discuterons plus bas la relation entre ses résultats et les nôtres.

Dans notre étude, contrairement à l'analyse automatisée de données brutes, presque la moitié des séjours de départ ont été exclus (60 séjours exclus sur 127), car l'analyse humaine a permis d'éliminer les séjours dont la prise d'AVK et d'IPP n'était soit pas concomitante, soit avec des données manquantes. Cette exclusion n'avait pas été possible lors de l'analyse automatisée. De même, le seul moyen de savoir si le surdosage était pré-hospitalier ou non était de lire les courriers médicaux, ce qu'il était impossible de faire avec une analyse automatisée.

Notre étude, répondant à une étude précédente de réutilisation automatisée de données [69], souligne un point important : il semble que la réutilisation automatisée élude le problème de l'interprétation des données. La revue des cas un à un par un médecin a notamment permis :

- Une interprétation plus fine des données (par exemple, interpréter quand un traitement était continu ou non, notamment en cas d'administration d'AVK 2 jours tous les 3 jours, ou interpréter si un traitement était débuté durant ou avant le séjour)
- Une prise en compte des courriers en texte libre (par exemple, la revue de cas nous a permis d'éliminer des séjours dont les données brutes et les données des courriers étaient discordantes notamment sur les durées de séjours ou les valeurs d'INR)
- Une interprétation de l'imputabilité au regard non seulement de la présence des facteurs investigués (ici, IPP et AVK), mais également par la prise en compte non planifiée de facteurs susceptibles d'interagir, et diminuant donc le lien causal des facteurs investigués (par exemple la prise de vitamine K, l'insuffisance rénale...)

Ces quelques exemples illustrent la supériorité d'une interprétation humaine dans une étude de réutilisation de données, par rapport au calcul automatisé réalisé par une machine.

Inversement, il est important de noter qu'il peut exister une relation de cause à effet entre un facteur et un événement, sans pour autant qu'il existe d'augmentation du risque de cet événement, car en vie réelle, les patients qui ne présentent pas ce facteur peuvent très bien présenter une multitude d'autres facteurs susceptibles de déclencher l'événement. Cette considération illustre combien les notions de causalité et de risque peuvent être déconnectées. Cette considération montre à la fois l'intérêt des études en vie réelle (elles calculent un sur-risque par rapport à la population, et non par rapport à des patients idéaux sous placebo), mais aussi leur difficulté d'interprétation. Le modèle de prévention des effets indésirables, actuellement basé sur une notion de causalité et de risque par rapport à un patient sous placebo, pourrait être ré-envisagé

en comparaison à des patients « normaux » mais non « idéaux », tous plus ou moins sujets à des risques non-nuls.

Conclusion

En conclusion, cette étude ne met pas en évidence d'imputabilité « certaine » pour les patients traités par IPP et AVK de manière concomitante mais seulement des imputabilités « possible » et « probable ». Si elle souligne le lien de cause à effet possible entre l'interaction IPP-AVK et le surdosage en AVK, le pendant statistique de cette étude montre un risque plutôt diminué par rapport aux autres interactions habituellement rencontrées en vie réelle. Cette étude souligne également la forte influence de nombreux cofacteurs sur ce risque.

En l'état actuel des connaissances, il semble approprié de surveiller l'INR chez les patients traités par AVK lors de l'introduction d'un IPP.

Liste des tables

Tableau 1 Liste des différents AVK commercialisés en France DCI et noms commerciaux	9
Tableau 2 Cible de l'INR dans les prothèses valvulaires, en fonction de la prothèse et des facteurs de risque du patient.....	10
Tableau 3 Les critères chronologiques et sémiologiques de la méthode de Bégaud et al d'après [37]	15
Tableau 4 Définition du score d'imputabilité chronologique d'après [37] R+ : rechallenge positif, R0 : rechallenge non fait ou non concluant, R- : rechallenge négatif, C3 : chronologie vraisemblable, C2 : chronologie plausible, C1 : chronologie douteuse, C0 : chronologie incompatible	16
Tableau 5 Définition du score d'imputabilité sémiologique entre fonction des 4 critères d'après [37] S : sémiologie, vraisemblable (S3), plausible (S2), douteuse (S1)L+ : test de laboratoire positif, L0 : test de laboratoire non fait, L- : test de laboratoire négatif	16
Tableau 6 Association des critères chronologiques et sémiologiques en score d'imputabilité d'après [37] C : chronologie, vraisemblable (C3), plausible (C2), douteuse (C1) ou excluant le rôle du médicament (C0) S : sémiologie, vraisemblable (S3), plausible (S2), douteuse (S1) I : imputabilité intrinsèque, très vraisemblable (I4), vraisemblable (I3), plausible (I2), douteuse (I1), exclue (I0)	16
Tableau 7 Catégories d'imputabilité de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale d'après [40].....	17

Liste des figures

Figure 1 Le cycle de la vitamine K dans l'hépatocyte (d'après [4,5])	7
Figure 2 Méthode de calcul de l'INR d'après [20]	10
Figure 3. Arbre décisionnel utilisé pour le classement de l'imputabilité	23
Figure 4 Flowchart.....	24
Figure 5 Pyramide des âges de l'échantillon analysé.....	25
Figure 6 INR maximal observé. Gauche : séjours sans administration de vitamine K ; droite : séjours avec administration de vitamine K (p=0,0018)	27

Références

- [1] Greer FR. Vitamin K the basics—What's new? *Early Hum Dev* 2010;86:43–7. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.01.015.
- [2] Valeurs nutritionnelles de référence : l'EFSA publie des conseils sur la vitamine K. *Eur Food Saf Auth* 2017. <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/170522-1> (accessed January 14, 2019).
- [3] Siguret V. Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K. *Hématologie* 2006;12:389–99. doi:10.1684/hma.2006.0081.
- [4] Stafford DW. The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost JTH* 2005;3:1873–8. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01419.x.
- [5] Tie J-K, Stafford DW. Functional Study of the Vitamin K Cycle Enzymes in Live Cells. *Methods Enzymol* 2017;584:349–94. doi:10.1016/bs.mie.2016.10.015.
- [6] Carmeliet P. Clotting Factors Build Blood Vessels. *Science* 2001;293:1602–4. doi:10.1126/science.1064981.
- [7] Preissner KT, Nawroth PP, Kanse SM. Vascular protease receptors: integrating haemostasis and endothelial cell functions. *J Pathol* 2000;190:360–72. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<360::AID-PATH574>3.0.CO;2-8.
- [8] Résumé des Caractéristiques du Produit n.d. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0192846.htm> (accessed November 21, 2016).
- [9] WHOCC - ATC/DDD Index n.d. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05AD01 (accessed December 11, 2016).
- [10] Résumé des caractéristiques du produit - PREVISCAN 20 mg, comprimé quadrisécable - Base de données publique des médicaments n.d. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68133651&typedoc=R> (accessed January 14, 2019).
- [11] Résumé des caractéristiques du produit - COUMADINE 2 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments n.d. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64631925&typedoc=R> (accessed January 14, 2019).
- [12] Daly AK, King BP. Contribution of CYP2C9 to variability in vitamin K antagonist metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006;2:3–15. doi:10.1517/17425255.2.1.3.
- [13] 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.
- [14] Traitement par antivitamines K (AVK) : nouvelles informations - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

- et des produits de santé n.d. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-antivitamines-K-AVK-nouvelles-informations-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (accessed January 14, 2019).
- [15] 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.
- [16] Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Oral Anticoagulation (16.11.2018). Dtsch Ärztebl n.d. <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=202524> (accessed January 14, 2019).
- [17] Société française de cardiologie. Prescription et surveillance des antithrombotiques Accidents des anticoagulants n.d.
- [18] Kagawa K. [Prothrombin time and its standardization]. *Rinsho Byori* 2002;50:779–85.
- [19] Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost* 1983;49:238–44.
- [20] Shikdar S, Bhattacharya PT. International Normalized Ratio (INR). StatPearls Publishing; 2019.
- [21] ANSM. Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) - Mise au point n.d.
- [22] Antagonistes de la vitamine K : utilisation pratique - EM Premium n.d. <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1180238/resultatrecherche/3> (accessed January 14, 2019).
- [23] Actualisation du rapport sur les anticoagulants en France : Etat des lieux en 2014 et recommandations de surveillance - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé n.d. <https://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 14, 2019).
- [24] Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *J Mal Vasc* 2008;33:S70–1. doi:10.1016/j.jmv.2008.07.036.
- [25] Castot - Hospitalisations dues aux effets indésirables des .pdf n.d.
- [26] Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte n.d.
- [27] AFSSAPS. Recommandation de bonne pratique les antisécrétoires gastriques chez l'adulte n.d.
- [28] Lewin M. Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique : mode d'action et intérêt thérapeutique. *médecine/sciences* 1995;11:62. doi:10.4267/10608/2161.
- [29] Près de 16 millions de personnes ont eu une prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en 2015 en France - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé n.d. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d->

information/Pres-de-16-millions-de-personnes-ont-eu-une-prescription-d-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-IPP-en-2015-en-France-Point-d-Information (accessed May 21, 2019).

- [30] Ito T, Jensen RT. Association of Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:448–57. doi:10.1007/s11894-010-0141-0.
- [31] Wilhelm SM, Rjater RG, Kale-Pradhan PB. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:443–51. doi:10.1586/17512433.2013.811206.
- [32] Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;123:114–21. doi:10.1111/bcpt.13023.
- [33] Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:419–28. doi:10.1007/s00406-014-0554-0.
- [34] Résumé des Caractéristiques du Produit n.d. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0267955.htm> (accessed January 14, 2019).
- [35] Bannwarth B. Critères d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Rev Rhum Monogr* 2010;77:173–5. doi:10.1016/j.monrhu.2010.02.007.
- [36] Michael. Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégaud. Cent Régional Pharmacovigil Nord-Pas--Calais 2014. <http://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/> (accessed December 12, 2016).
- [37] 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.
- [38] Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance: de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. */data/revues/00405957/v71i2/S0040595716000287/* 2016.
- [39] Tebaa A. METHODE D'IMPUTABILITE DE L'OMS n.d.:18.
- [40] The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment n.d.
- [41] 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.
- [42] Hata M, Hayasaka M, Sezai A, Niino T, Yoda M, Unosawa S, et al. Proton Pump Inhibitors May Increase the Risk of Delayed Bleeding Complications after Open Heart Surgery if Used Concomitantly with Warfarin. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:274–7. doi:10.1055/s-2008-1038378.

- [43] Henriksen DP, Stage TB, Hansen MR, Rasmussen L, Damkier 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.
- [44] Gschwind L, Rollason V, Lovis C, Boehlen F, Bonnabry P, Dayer P, et al. Identification and weighting of the most critical “real-life” drug–drug interactions with acenocoumarol in a tertiary care hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:617–27. doi:10.1007/s00228-012-1358-7.
- [45] 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.
- [46] Unge P, Svedberg LE, Nordgren A, Blom H, Andersson T, Lagerström PO, et al. A study of the interaction of omeprazole and warfarin in anticoagulated patients. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:509–12.
- [47] Sutfin T, Balmer K, Boström H, Eriksson S, Höglund P, Paulsen O. Stereoselective Interaction of Omeprazole with Warfarin in Healthy Men: The Drug Monit 1989;11:176–84. doi:10.1097/00007691-198903000-00010.
- [48] Brunner-Ziegler S, Jilma B, Magirr D, Sunder-Plassmann R, Giurgea G-A, Hammer A, et al. Influence of proton pump inhibitors and VKORC1 mutations on CYP2C9-mediated dose requirements of vitamin K antagonist therapy: a pilot study. *Br J Haematol* 2014;167:547–53. doi:10.1111/bjh.13082.
- [49] Julkunen RJ. The absorption of warfarin from the rat stomach in situ. *Med Biol* 1976;54:260–3.
- [50] Emmanuel Chazard. PMSI, T2A et facturation hospitalière n.d.
- [51] Guide méthodologique MCO 2018 | Publication ATIH n.d. <https://www.atih.sante.fr/guide-methodologique-mco-2018> (accessed January 17, 2019).
- [52] WHO. Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes 10eme version [en ligne] 2008. <https://icd.who.int/browse10/2008/fr#/Z29.1> (accessed June 8, 2019).
- [53] Social Security. French comon classification of medical procedures - CCAM n.d. <http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php> (accessed September 21, 2017).
- [54] Domin J-P. Le Programme de médicalisation des systèmes d’information (PMSI). De l’indicateur de comptabilité hospitalière au mode de tarification (1982-2012). *Hist Médecine Santé* 2013;69–87. doi:10.4000/hms.355.
- [55] Dumez C. Interactions entre les Antivitamines K et les Inhibiteurs de la pompe à protons. Thèse d’exercice Médecine. Université de Lille, 2018.
- [56] Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJM, Vandembroucke JP, Briet E. Optimal Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Mechanical Heart Valves. [Httpdxdoiorgressources-Electron-Lillefr101056NEJM199507063330103](http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199507063330103) 2009. doi:10.1056/NEJM199507063330103.

- [57] Beuscart R, Hackl W, Nøhr C. Detection and Prevention of Adverse Drug Events: Information Technologies and Human Factors. IOS Press; 2009.
- [58] 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.
- [59] Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier HAS Avril 2008 n.d.
- [60] Résumé des caractéristiques du produit - OMEPRAZOLE SANDOZ CONSEIL 20 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments n.d. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68995940&typedoc=R> (accessed January 26, 2019).
- [61] Martín-Pérez M, Gaist D, Abajo FJ de, Rodríguez LAG. Predictors of Over-Anticoagulation in Warfarin Users in the UK General Population: A Nested Case–Control Study in a Primary Health Care Database. *Thromb Haemost* 2019;119:066–76. doi:10.1055/s-0038-1676519.
- [62] Moustafa F, Stehouwer A, Kamphuisen P, Sahuquillo JC, Sampéris Á, Alfonso M, et al. Management and outcome of major bleeding in patients receiving vitamin K antagonists for venous thromboembolism. *Thromb Res* 2018;171:74–80. doi:10.1016/j.thromres.2018.09.049.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] Vreeburg EM, De Vlaam-Schluter GM, Trienekens PH, Snel P, Tytgat GN. Lack of effect of omeprazole in oral acenocoumarol anticoagulant therapy. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:991–4.
- [66] Henriksen DP, Stage TB, Hansen MR, Rasmussen L, Damkier 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.
- [67] Enderle C, Müller W, Grass U. Drug interaction: Omeprazole and Phenprocoumon. *BMC Gastroenterol* 2001;1:2. doi:10.1186/1471-230X-1-2.
- [68] 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.
- [69] Célia Dumez. Interactions entre les antivitamines K et les inhibiteurs de la pompe à protons n.d.

AUTEUR : Nom : DELIGNE

Prénom : Laura

Date de Soutenance : 02/10/2019

Titre de la Thèse : Interaction entre inhibiteurs de la pompe à protons et antivitamines K : revue de 67 cas

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Santé Publique

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : Inhibiteur de la pompe à proton, antivitamine K, vitamine K, AVK, IPP, Fluindione, Warfarine, Esoméprazole, imputabilité, pharmacovigilance, surdosage, INR, interaction médicamenteuse

Résumé :

Contexte : Les Antivitamines K (AVK) et les Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments couramment utilisés en médecine. Les effets indésirables et les nombreuses interactions possibles des AVK sont largement étudiés. Les études déjà réalisées concernant les interactions possibles entre AVK et IPP apportent des résultats contradictoires. L'objectif de cette étude est d'étudier l'interaction possible AVK-IPP en vie réelle, par le suivi de l'INR chez des patients hospitalisés.

Matériel et Méthodes : Nous avons mené une étude épidémiologique de cohorte historique avec étude de cas par réutilisation des données du dossier médical informatisé. La cohorte incluait des patients tirés au sort parmi les patients hospitalisés pendant plus de 2 jours dans l'hôpital de Denain et traités de manière concomitante par AVK et IPP et ayant un $INR \geq 5$. Nous avons recueilli dans les dossiers différents éléments dont les cofacteurs susceptibles d'interférer avec les AVK. Nous avons évalué l'imputabilité entre l'association AVK-IPP et l'élévation de l'INR.

Résultats : 67 cas ont été analysés. Sur 32 patients pour lesquels l'AVK a été introduit durant le séjour, le délai médian d'apparition de l'événement est de 4 jours [3; 6]. De même, sur 35 patients pour lesquels l'IPP a été introduit durant le séjour, le délai médian est de 7 jours [5 ; 9]. Au terme de l'étude d'imputabilité, 0 séjour (0%) avaient une imputabilité certaine, 10 séjours (14,9%) une imputabilité probable (en l'absence de *rechallenge*), 57 séjours (85,1%) une imputabilité possible (en l'absence de *dechallenge* ou en présence d'autres cofacteurs importants), 0 séjour (0%) une imputabilité improbable.

Conclusion : Cette étude met en évidence le lien de cause à effet possible entre l'interaction IPP-AVK et le surdosage en AVK sans pour autant pouvoir l'affirmer. Cependant, en l'absence de sur-risque statistique, et du fait de l'importance des autres facteurs d'élévation de l'INR, le risque de surdosage en AVK lié aux IPP n'est pas forcément le plus à craindre en vie réelle.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel Chazard

Assesseurs : Madame le Professeur Annabelle Dupont

Madame le Docteur Sophie Gautier

Madame le Docteur Célia Dumez