

# Effet du dosage de la warfarine guidé par le génotype pour les patients subissant une arthroplastie : essai clinique GIFT

Sophie Lanthier<sup>1-3</sup>, Pharm.D. M.Sc., Vérina Sieu<sup>1,4,5</sup>, Pharm.D., M.Sc., Karima Zerrouk<sup>1,5,6</sup>, Pharm.D., M.Sc.

<sup>1</sup>Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Résidente au moment de la rédaction, Hôpital Charles-Le Moyne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre, Longueuil (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre, Hôpital Charles-Le Moyne, Longueuil (Québec) Canada;

<sup>4</sup>Résidente au moment de la rédaction, Hôpital de la Cité-de-la-Santé, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, Laval (Québec) Canada;

<sup>5</sup>Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

<sup>6</sup>Résidente au moment de la rédaction, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 29 mai 2018; accepté après révision par les pairs le 5 novembre 2018

**Titre :** Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty: the GIFT randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1115-24<sup>1</sup>.

**Auteurs :** Gage BF, Bass AR, Lin H, Woller C, Stevens SM, Al-Hammadi N et coll. pour les investigateurs de l'étude GIFT.

**Commanditaires :** L'étude a été financée par le National Heart, Lung, and Blood Institute et les analyses statistiques, par the National Center for Advancing Translational Sciences. Centers for Medicare & Medicaid Services a financé le génotypage et une partie de l'échographie duplex. GenMarkDx a prêté la plate-forme de génotypage eSensor. Le Centers for Medicare & Medicaid Services et GenMarkDx n'ont pas influencé la conception ni le déroulement de l'étude. Le National Institutes of Health n'a pas participé à la collecte, à la gestion, ni à l'analyse ou à l'interprétation des données. Le National Institutes of Health a cependant guidé le protocole et le déroulement de l'étude.

**Cadre de l'étude :** La warfarine demeure une option importante dans le traitement et la prévention de plusieurs événements thrombotiques malgré l'avènement des anticoagulants oraux directs<sup>2,3</sup>. Sa posologie doit être personnalisée, puisqu'il existe une grande variabilité interindividuelle de la relation dose-réponse<sup>2</sup>. Une étude a trouvé que 60 % de la variabilité de la dose pourrait s'expliquer par des polymorphismes du cytochrome p450 (CYP) 2C9 et du complexe vitamine K époxyde réductase (VKORC), par l'âge et la surface corporelle<sup>3</sup>. Par ailleurs, un usage non optimal peut augmenter les risques de nombreuses complications, telles que la thrombose, des saignements et la mortalité<sup>4</sup>. Des polymorphismes liés au métabolisme de la warfarine, particulièrement sur le CYP2C9 et le VKORC1, ont été mis en cause pour expliquer cette variabilité<sup>5</sup>. Plusieurs études ont tenté de déterminer l'impact d'un dosage établi selon la pharmacogénétique sur la prévention des événements cliniques mentionnés ci-dessus, mais leurs résultats sont mitigés<sup>6,7</sup>. Bien que ce type de dosage ait été associé à une diminution du risque de saignements majeurs, certaines études n'ont pas pu en démontrer la supériorité<sup>8</sup>.

**Protocole de recherche :** Il s'agit d'une étude contrôlée multicentrique à répartition aléatoire et à double insu. L'étude utilise un plan factoriel 2 x 2 incluant le type de dosage et le ratio normalisé international (RNI) visé. Les sujets étaient répartis aléatoirement par un système informatique selon un ratio 1:1 dans le groupe dont le dosage était guidé par le génotype ou dans celui cliniquement guidé. Le RNI visé était de 1,8 ou de 2,5. Les participants étaient stratifiés par site, par type d'arthroplastie (hanche ou genou) et par ethnicité. Bien que la répartition des traitements ait été effectuée à double insu, les doses de warfarine étaient connues.

**Patients :** Les sujets devant subir une arthroplastie élective de la hanche ou du genou étaient admissibles s'ils étaient âgés de plus de 65 ans, avec une espérance de vie de plus de six mois. Les patients étaient exclus si leur génotype était connu, s'ils avaient des doses usuelles connues de warfarine d'une thérapie antérieure, une contre-indication à la warfarine, une histoire d'inobservance, un plan de traitement incluant un anticoagulant différent, une thrombophilie connue, un désordre de la coagulation, un saignement majeur dans les deux années précédentes (excluant les traumatismes), un RNI de base de 1,35 ou plus ou une indication additionnelle pour la warfarine telle que la fibrillation auriculaire.

**Interventions :** D'abord, les sujets étaient génotypés pour différents polymorphismes VKORC1, CYP2C9 et CYP4F2. Une application était ensuite utilisée afin de déterminer la dose de warfarine à administrer durant les 11 premiers jours de traitement. Cette application considère certaines variables pour déterminer la dose de warfarine des patients du groupe cliniquement guidé (comme l'âge et l'insuffisance hépatique) en fonction du RNI assigné. D'autre part, l'algorithme de

Pour toute correspondance : Sophie Lanthier, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre, Hôpital Charles-Le Moyne, 3120, boulevard Taschereau, Longueuil (Québec) J4V 2H1, CANADA; Téléphone : 450 466-5000 poste 2406; Courriel : sophie.lanthier.ciassmc16@sss.gouv.qc.ca

l'application incorpore les polymorphismes pour déterminer la dose de warfarine des patients du groupe guidé par le génotype. La mesure du RNI a été effectuée tous les jours chez les patients hospitalisés pour la première semaine et deux fois par semaine pour les autres patients. Après 11 jours de traitement, les cliniciens peuvent ensuite modifier la dose de warfarine selon les RNI obtenus et selon leur jugement clinique.

**Points évalués :** L'objectif primaire de l'étude visait à évaluer la sécurité d'une thérapie à base de warfarine, guidée par le génotype pour des patients subissant une arthroplastie du genou ou de la hanche, comparativement à une thérapie cliniquement guidée. La sécurité de deux cibles du RNI, soit 1,8 et 2,5, était également évaluée. À noter que cette étude ne présente que les résultats relatifs au génotypage, les résultats portant sur la sécurité des cibles de RNI feront l'objet d'une publication ultérieure. L'objectif primaire composite (événements cliniques majeurs) prenait en compte les saignements majeurs, un RNI d'au moins 4, une thrombose veineuse symptomatique ou asymptomatique ou la mort. Tous les éléments de l'objectif primaire étaient évalués tous les 30 jours, sauf la thrombose veineuse, évaluée tous les 60 jours. L'évaluation des objectifs secondaires portait sur la survenue d'effets indésirables, la dose de warfarine considérée comme thérapeutique, le pourcentage de temps pendant lequel le patient avait un RNI thérapeutique et l'objectif primaire composite après 90 jours.

**Résultats :** Au total, 1650 sujets ont été répartis aléatoirement, soit 831 patients dans le groupe guidé par le génotype et 819 patients dans le groupe cliniquement guidé. Les deux groupes étaient comparables au début de l'étude, avec un âge moyen de 72,1 ans. Parmi les patients, 91 % étaient d'origine caucasienne et 63,6 % étaient des femmes. La distribution des génotypes était similaire entre les deux groupes. La majorité des patients (74 %) ont subi une arthroplastie du genou.

L'incidence d'événements cliniques majeurs parmi les patients ayant subi une arthroplastie a diminué de manière significative dans le groupe guidé par le génotype (différence absolue : 3,9 %; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 0,7-7,2 %,  $p = 0,02$ ). L'évaluation séparée de chaque composante de l'objectif primaire n'a montré aucune différence significative dans les saignements majeurs (différence absolue : 0,8 %; IC 95 % : -0,2-1,8 %,  $p = 0,06$ ) et les thromboembolies veineuses (différence absolue : 0,7 %; IC 95 % : -1,3-2,8 %,  $p = 0,48$ ). Cependant, il y avait significativement moins de patients atteignant un RNI  $\geq 4$  dans le groupe guidé par génotype après 30 jours (différence absolue : 2,8 %; IC 95 % : 0,1-5,6 %,  $p = 0,04$ ). La réduction des RNI égal ou supérieur à 4 était surtout perçue durant la première semaine de traitement. Quant aux objectifs secondaires, le pourcentage de temps où le RNI se situait dans l'intervalle thérapeutique (PTTR) variait de façon statistiquement significative. (différence absolue : 3,4 %; IC 95 % : 1,1- 5,8,  $p = 0,004$ ). Aucun participant n'est décédé durant l'étude.

## Grille d'évaluation critique d'un article

<b>LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?</b>
<b>Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire dans les groupes de traitement ?</b> OUI. Les sujets étaient aléatoirement répartis selon un ratio 1:1. La répartition a été effectuée par un système informatique et stratifiée selon le site, le type d'arthroplastie et l'ethnicité.
<b>Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ?</b> OUI. En ce qui a trait à l'analyse primaire, tous les sujets répartis aléatoirement et ayant reçu au moins une dose de warfarine étaient inclus. Ainsi, 97 % des patients du groupe guidé par le génotype (808 sur 831 patients) et 96 % des patients du groupe cliniquement guidé (789 sur 819 sujets) ont été inclus dans l'analyse de l'intention de traiter. Certains sujets qui n'avaient pas subi d'échographie duplex ont été classés comme n'ayant pas développé de thrombose veineuse. Cette erreur de classement aurait pu mener à une sous-estimation de l'incidence de thrombose veineuse profonde (TVP). Elle est par ailleurs similaire entre les groupes.
<b>Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ?</b> OUI. Il y a seulement eu une perte au suivi à 30 jours. De plus, le pourcentage de sujets n'ayant pas eu d'échographie duplex est similaire entre les deux groupes (4,5 % et 4,2 %) et minime. Bien que le nombre de patients n'ayant pas reçu l'intervention selon leur répartition aléatoire soit similaire entre les deux groupes, ils présentaient des caractéristiques différentes de la population à l'étude. Ils avaient tendance à être fumeurs, à subir une arthroplastie de la hanche et avaient un RNI cible de 2,5.
<b>Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ?</b> L'analyse est effectuée selon une « intention de traiter (ITT) modifiée ». Ainsi, tous les patients répartis aléatoirement et ayant reçu au moins une dose de warfarine ont été inclus. Bien que sept patients aient été exclus, ce nombre demeure non significatif.
<b>Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ?</b> OUI et NON. La répartition des groupes avait été faite à l'insu des sujets et du personnel. Quant aux doses, elles étaient connues, ce qui aurait pu révéler aux cliniciens le groupe d'attribution des patients en fonction de la fréquence des ajustements de doses. De plus, des doses significativement plus basses, associées à certains génotypes, auraient pu éliminer l'aveugle.
<b>Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?</b> OUI. Les caractéristiques des patients au début de l'étude étaient similaires entre les groupes.
<b>Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ?</b> Les auteurs rapportent que les deux groupes étaient traités de façon identique, outre les recommandations relatives à la dose de warfarine à recevoir.
<b>QUELS SONT LES RÉSULTATS ?</b>
<b>Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?</b> L'incidence de l'objectif primaire, soit les événements indésirables majeurs (saignement majeur dans les 30 jours, RNI d'au moins 4 dans les 30 jours, décès dans les 30 jours et thromboembolie veineuse dans les 60 jours) était de 10,8 % dans le groupe guidé par le génotype et de 14,7 % dans le groupe cliniquement guidé (différence absolue : 3,9 %; IC 95 % : 0,7-7,2 %; $p = 0,02$ ). Cependant, parmi les objectifs primaires mesurés individuellement, seule l'atteinte d'un RNI d'au moins 4 était statistiquement significative. Ainsi, environ 26 patients devraient recevoir le traitement expérimental en prévention d'un événement.
<b>Quelle est la précision de l'effet évalué ?</b> Les résultats sont considérés comme peu précis comme en témoignent certains IC 95 % relativement larges et qui incluent la valeur nulle.
<b>LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE ?</b>

**Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients ?** NON. D'abord, le dosage de warfarine effectué dans les 11 premiers jours de traitement était déterminé par un algorithme (WarfarinDosing.org)<sup>9</sup>. Ceci est peu représentatif de la pratique actuelle, où le dosage de la warfarine est généralement déterminé par un clinicien et non par une application. De plus, bien que l'inclusion des patients de plus de 65 ans soit représentative de la population qui subit habituellement ce type de chirurgie, l'étude a une faible validité externe. Les résultats demeurent non applicables à plusieurs populations, car les sujets non caucasiens y sont peu représentés. L'étude exclut les patients prenant déjà de la warfarine pour des conditions chroniques, comme la fibrillation auriculaire. L'effet perçu peut être surestimé par l'exclusion de patients dont l'adhésion pouvait être compromise. Enfin, les résultats de l'étude semblent davantage applicables aux chirurgies du genou qu'à celles de la hanche, puisque ces dernières sont moins représentées dans l'étude.

Le dosage de la warfarine guidé par le génotype aurait été intéressant si la warfarine était la seule option disponible pour cette indication. Dans un contexte où les anticoagulants oraux directs sont disponibles et étant donné que la littérature scientifique soutient de plus en plus leur efficacité et leur sécurité, il est peu probable que le dosage par le génotype devienne un standard de pratique.

**Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération ?** OUI et NON. Bien que tous les événements inclus dans l'objectif composite soient pertinents (saignements majeurs, RNI d'au moins 4, TVP et mort), ils n'ont pas le même impact sur un sujet. L'évaluation d'un seul de ces paramètres à la fois, en tant qu'objectif primaire, aurait permis une mesure plus précise. Ce type d'analyse permettrait aussi d'assurer une puissance adéquate pour mieux calculer l'effet associé à chaque type d'événement. Enfin, le ratio coût-efficacité associé à l'intervention reste à déterminer.

**Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ?** OUI. Cependant, les résultats de l'objectif primaire observés dans l'étude GIFT et favorisant la génomique sont surtout attribuables à un RNI d'au moins 4. Ceci influence l'effet global de l'objectif composite et rend l'objectif primaire statistiquement significatif. Or il n'est pas clair si cela a un impact réel sur les patients, puisque les autres composantes de la variable n'ont pas atteint une différence significative. De plus, bien que le PTTR se soit amélioré de façon statistiquement significative dans le groupe guidé par génotype, cette différence de 3,5 % demeure négligeable.

## Discussion

Dans le cadre de l'étude GIFT, les investigateurs avançaient l'hypothèse que le dosage guidé par la pharmacogénomique diminue l'incidence de RNI de 4 et plus, de saignements majeurs, de thrombose veineuse et de décès. On constate une diminution de l'incidence de ces événements indésirables de 14,7 % à 10,8 % dans le groupe guidé par le génotype. Cependant, la majorité de l'effet observé dans l'objectif composite est attribuable à la mesure d'un RNI de 4 et plus. Les autres résultats de l'objectif composite, qui représentent des objectifs cliniques, n'ont pas atteint une signification statistique lorsque mesurés seuls.

La méthodologie à répartition aléatoire demeure une force de cette étude. Les groupes étudiés sont relativement comparables et les objectifs étudiés, pertinents. De plus, la taille de l'échantillon est importante. Cependant, l'étude comporte aussi quelques limites. L'objectif est constitué de variables composites qui ne sont pas équivalentes en termes de gravité des conséquences qu'elles engendrent. L'obtention d'un RNI au-dessus de quatre n'a pas la même valeur clinique qu'un décès. Or l'effet observé présentement semble surtout lié au RNI.

Il serait donc pertinent de mener une étude ayant une puissance statistique suffisante pour détecter des différences au niveau d'un objectif primaire unique et clinique, telle que la mortalité ou les saignements, pour évaluer l'effet de stratégies guidées par le génotype sur la pratique. Par ailleurs, il faut noter que le niveau de preuves attendu pour démontrer l'efficacité de la génomique est élevé en raison des coûts importants de ce type d'analyse, un prix pouvant atteindre plusieurs centaines de dollars par test<sup>10,11</sup>.

La répartition des participants selon un plan 2 x 2 est adéquate seulement lorsque les objectifs testés dans le plan ne s'influencent pas mutuellement. Ici, une interaction serait présente entre le RNI visé et l'utilisation ou non de la génomique. En effet, le fait de viser un RNI plus élevé ou plus bas peut influencer le nombre d'événements correspondant à l'autre variable factorielle.

La validité interne de cette étude comporte aussi une limite. Un biais d'information est possible, puisque les doses de warfarine n'étaient pas administrées à l'aveugle, ce qui permettait aux

investigateurs de deviner le groupe auquel appartenait chaque patient. Cependant, le comité d'adjudication à l'aveugle mis en place a permis de contrôler ce biais. Quant à la validité externe, les résultats obtenus s'appliquent uniquement aux patients ayant entrepris un traitement à la warfarine pour une arthroplastie. Cette restriction exclut donc une partie importante des patients prenant la warfarine pour d'autres indications et pouvant courir des risques cardiovasculaires différents. De plus, les patients sont majoritairement caucasiens, ce qui limite l'application des résultats, puisque le génotype varie selon l'ethnicité<sup>12</sup>.

L'exclusion des patients inobservants augmente la probabilité de différences statistiquement significatives. Cependant, cette exclusion affecte la généralisation des résultats à la population puisque, dans un contexte clinique réel, l'inobservance est présente. Cependant, il faut noter que peu de patients correspondaient à ce critère d'exclusion (n = 17). Le risque que ce critère affecte les résultats de l'étude est donc faible.

Bien que les polymorphismes soient connus pour affecter le métabolisme de la warfarine, deux essais contrôlés à répartition aléatoire ayant évalué l'impact d'un dosage basé sur la pharmacogénétique ont obtenus des résultats discordants<sup>13,14</sup>. D'une part, l'étude EU-PACT de Pirmohamed et coll. a évalué le PTTR auprès de 455 sujets sous anticoagulant pour de la fibrillation auriculaire ou une thromboembolie veineuse<sup>13</sup>. Les sujets étaient répartis aléatoirement dans un groupe qui avait reçu un dosage initial guidé par le génotype (cinq premiers jours de traitement) ou un groupe recevant trois doses de charges (trois premiers jours de traitement). Après le début de ce traitement, les doses subséquentes étaient déterminées par le clinicien, selon les pratiques standards locales. L'objectif primaire, soit le PTTR, a été calculé pendant les 12 premières semaines de traitement.

Pirmohamed et coll. émettent l'hypothèse que le dosage guidé par le génotype améliore le contrôle du RNI, puisque leur étude a démontré un meilleur PTTR pour ce groupe (67,4 % comparativement à 60,3 %; différence ajustée : 7 %; IC 95 % : 3,3-10,6;  $p < 0,001$ )<sup>11</sup>. Par ailleurs, l'étude américaine COAG n'a pas trouvé d'avantages à intégrer les données génétiques en plus des données cliniques dans l'algorithme de dosage de la warfarine<sup>15</sup>. Cette étude comportait 1015 patients

qui amorçaient un traitement à la warfarine (indications non précisées). Pendant les cinq premiers jours du traitement, ils étaient aléatoirement répartis dans deux groupes. Dans l'un des groupes, l'algorithme de dosage tenait compte de l'âge des patients puis les doses des jours 4 et 5 étaient déterminées selon les algorithmes cliniques locaux. Dans l'autre groupe, l'algorithme de dosage tenait compte des variables cliniques en plus des données génétiques. L'objectif primaire était de mesurer le PTTR pendant les quatre premières semaines de traitement. À quatre semaines, aucune différence significative entre les deux groupes n'apparaissait (45,2 % comparativement à 45,4 %; différence absolue : -0,2 %; IC 95 % : -3,4-3,1;  $p = 0,91$ )<sup>15</sup>.

Plusieurs autres études mentionnées par les auteurs de GIFT rapportent aussi des résultats non significatifs<sup>7,16,17</sup>. Toutefois, ces études peuvent difficilement être comparées à l'étude GIFT, puisqu'elles évaluaient un objectif primaire différent, soit le PTTR, alors que GIFT évaluait l'incidence d'événements majeurs. Par ailleurs, l'âge moyen est supérieur à celui d'autres essais cliniques, tels que EU-PACT et COAG, ce qui pourrait en partie expliquer la fréquence plus élevée des thromboembolies<sup>13,15</sup>.

L'étude GIFT demeure peu applicable au contexte québécois, notamment, en raison de la méthode d'ajustement des doses choisie pour le groupe comparateur. Les doses de warfarine de ces patients étaient déterminées par un algorithme provenant d'une application qui prenait en compte un faible nombre d'informations, telles que l'âge, le statut tabagique ainsi que certaines interactions. Au Québec, cette façon de faire ne représente pas la pratique clinique, où un clinicien aurait déterminé les doses à administrer à son patient. L'algorithme de traitement généré par warfarindosing.org, utilisé dans l'étude GIFT, a été validé pour des patients qui entreprennent un traitement à la warfarine, mais uniquement dans le but d'observer si l'ajout d'information génomique modifiait la variabilité de la dose comparativement à un algorithme tenant compte uniquement de facteurs cliniques<sup>9,18</sup>. Il est donc difficile d'évaluer si le jugement du clinicien est supérieur ou inférieur aux décisions cliniques générées par l'algorithme.

En ce moment, au Québec, le jugement clinique et le RNI sont utilisés pour amorcer un traitement à la warfarine et pour ajuster les doses. Actuellement, les tests génétiques ne sont pas couramment disponibles pour ajuster les doses de warfarine. Certaines compagnies effectuent la caractérisation du cytochrome CYP2C19, mais ce type d'ajustement de la dose de la warfarine ne se fait pas dans la pratique<sup>19</sup>.

Par ailleurs, la place de la warfarine dans le traitement de diverses pathologies sera probablement redéfinie dans les années à venir. De nouveaux agents actuellement en développement pourraient présenter un profil plus avantageux. Par exemple, le tecarfarin est un nouvel antagoniste de la vitamine K qui n'est pas métabolisé par les CYP450. Cette molécule a démontré, jusqu'à maintenant, une efficacité similaire à la warfarine. Des agents comme celui-ci pourraient potentiellement remplacer la warfarine dans le futur.<sup>20</sup>

## Conclusion

En conclusion, l'étude GIFT est un essai clinique à répartition aléatoire démontrant que le dosage de la warfarine basé sur le génotypage du CYP2C9, du VKORC1 et du CYP4F2 est supérieur à celui cliniquement guidé en ce qui a trait à l'incidence de l'objectif composé primaire. Cette supériorité est surtout attribuable à une diminution des RNI supérieurs ou égaux à quatre. La validité externe de cette étude a aussi plusieurs limites. Avant que le dosage basé sur le génotypage devienne une pratique courante, d'autres essais cliniques sont nécessaires pour confirmer l'impact réel de telles interventions. De plus, une évaluation pharmacoeconomique serait pertinente pour vérifier si ces interventions présentent un bon rapport coût-efficacité.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs remercient les responsables ainsi que Simon De Denus qui les a aidés à la rédaction et à la révision de l'article. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

## Références

1. Gage BF, Bass AR, Lin H, Woller SC, Stevens SM, Al-Hammadi N et coll. Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty: the GIFT randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1115-24.
2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl.):160S-198S.
3. Herman D, Peternel P, Stegnar M, Breskvar K, Dolzan V. The influence of sequence variations in factor VII, gamma-glutamyl carboxylase and vitamin K epoxide reductase complex genes on warfarin dose requirement. *Thromb Haemostasis* 2006;95:782-7.
4. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA* 2016;316:2115-25.
5. Dean L. Warfarin Therapy and the Genotypes CYP2C9 and VKORC1. [en ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84174/> (site visité le 2 février 2018).
6. Wang ZQ, Zhang R, Zhang PP, Liu XH, Sun J, Wang J et coll. Pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithm decreases time to stable anticoagulation and the risk of major hemorrhage: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015;65:364-70.
7. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, Barallon R, Kolovou G, Kolovou V et coll. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med* 2013;369:2304-12.
8. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Woller SC, Samuelson KM, Mansfield JW et coll. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation* 2012;125:1997-2005.
9. Washington university in St-Louis. Warfarin dosing. [en ligne] <http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx> (site visité le 2 février 2018).
10. Ioannidis JPA, Khoury MJ. Evidence based medicine and big genomic data. *Hum Mol Genet* 2018;27:R2-R7.
11. Verbelen M, Weale ME, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? *Pharmacogenomics J* 2017;17:395-402.
12. Ross KA, Bigham AW, Edwards M, Gozdzik A, Suarez-Kurtz G, Parra EJ. Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements. *J Hum Genet* 2010;55:582-9.
13. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T et coll. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013;369:2294-303.
14. Joo J, Geller NL, French B, Kimmel SE, Rosenberg Y, Ellenberg JH. Prospective alpha allocation in the clarification of optimal anticoagulation through genetics (COAG) trial. *Clin Trials* 2010;7:597-604.
15. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF et coll. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med* 2013;369:2283-93.
16. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP et coll. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007;116:2563-70.
17. Stergiopoulos K, Brown DL. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014;174:1330-8.
18. Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM et coll. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:326-31.
19. Spartan Bioscience Inc. Spartan Rx. [en ligne] <https://www.spartanbio.com/rx> (site visité le 2 mai 2018).
20. Dimitropoulos G, Rahim SMZ, Moss AS, Lip GYH. New anticoagulants for venous thromboembolism and atrial fibrillation: what the future holds. *Expert Opin Investig Drugs* 2018;27:71-86.