

## Variabilité de réponse aux thiénoypyridines (clopidogrel, Plavix® et prasugrel, Efient®) : intérêt d'une étude pharmacogénétique

Le clopidogrel (Plavix®), associé à l'aspirine, est la thiénoypyridine de référence, dans la prévention des SCA (syndromes coronariens aigus) et dans le cadre d'interventions coronariennes. Il s'agit d'une thiénoypyridine de seconde génération (par opposition à la ticlopidine qui présente plus d'effets indésirables). De nombreuses publications montrent l'existence d'une absence de réponse biologique (inhibition plaquettaire limitée ou absente) et/ou d'une absence de réponse clinique (récidive de SCA et thromboses sur stent) pour les doses classiques (300 mg en dose de charge puis 75 mg/j en entretien). Le taux constaté de mauvais répondeurs est en moyenne de 30 %. Le prasugrel (Efient®), plus récemment développé, a le même mécanisme d'action que le clopidogrel, mais son degré d'inhibition plaquettaire est plus important.

### Pharmacodynamie et pharmacocinétique des thiénoypyridines

Le clopidogrel est une prodrogue qui est transformée au niveau hépatique en métabolite actif (dérivé thiol du clopidogrel) par l'enzyme CYP2C19. Ce métabolite inhibe la liaison de l'agent pro-agrégant plaquettaire ADP à son récepteur plaquettaire P2Y12 et ce, de manière irréversible.

### Variabilité de réponse aux thiénoypyridines imputables à des facteurs non génétiques (figure 1) :

- **l'IMC,**
- **le contexte clinique :** le caractère aigu de l'angioplastie, la complexité et l'étendue des lésions coronaires,
- **le type de stent,**
- **l'existence d'une comorbidité** (notamment diabète, FEVG < 40 %),
- **des médicaments susceptibles d'inhiber ou de potentialiser le métabolisme hépatique du clopidogrel** (notamment statines, anticalciques et anti-acides de type inhibiteurs de la pompe à protons),

- **nombre de plaquettes « jeunes » circulantes** dites plaquettes réticulées et turn-over plaquettaire : ces plaquettes présentent une réponse augmentée à l'ADP et peuvent donc faire varier l'intensité de réponse au clopidogrel.

### Variabilité de réponse aux thiénoypyridines imputables à des facteurs génétiques (figure 1) :

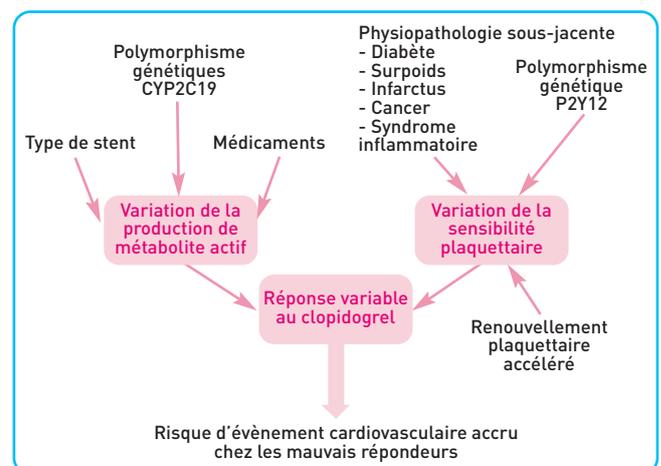


Figure 1 : facteurs génétiques et environnementaux intervenant dans la variabilité du clopidogrel

- **polymorphismes du CYP2C19** (15 % de la variabilité pour l'allèle 2) : l'allèle \*1 correspond à l'allèle de référence, les sujets \*1\*1 étant dits « métaboliseurs rapides ». Plusieurs allèles mutés sont décrits : l'allèle\*2 et l'allèle \*3 qui sont responsables, chez les sujets porteurs, d'une baisse de fonction enzymatique et donc d'une diminution du clopidogrel actif formé. Les sujets hétérozygotes \*1\*2 et \*1\*3 sont des métaboliseurs intermédiaires, les sujets \*2\*2, \*2\*3 et \*3\*3, des métaboliseurs lents. Ces profils mutés se caractérisent par une diminution de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par rapport aux sujets \*1\*1 et donc un risque augmenté de récurrences de SCA et de thromboses sur stent. A l'inverse, un autre polymorphisme est décrit comme étant associé à une augmentation de l'inhibition plaquettaire par augmentation de synthèse du métabolite actif : il s'agit de l'allèle \*17, responsable d'une hyper-réponse au clopidogrel et donc potentiellement d'un risque hémorragique accru

(métaboliseurs dits ultrarapides). La répartition de ces allèles est variable selon l'éthnie (tableau 1).

Type	Nomenclature	Fréquence allélique	Fréquence des porteurs d'au moins une copie de l'allèle muté
<b>Perte de fonction</b>			
	*2	15%	28%
	*3	< 1%	-
	*4	1%	2%
	*5	< 1%	-
	*6	< 1%	-
<b>Gain de fonction</b>			
	*17	23%	41%

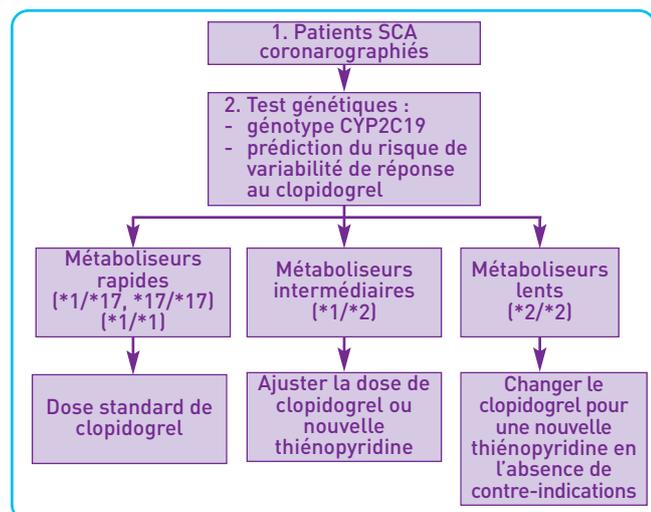
**Tableau 1 : répartition allélique CYP2C19 dans la population caucasienne**

- polymorphismes T744C du P2RY12 (récepteur cible des thiénopyridines) : l'haplotype H1 (T744) est celui de référence, présentant une fonction normale du P2RY12. L'haplotype H2 (C744) en revanche, présente un gain de fonction plaquettaire et entraîne donc une baisse de réponse au clopidogrel. L'impact de ce polymorphisme reste encore incertain selon les publications.

## Conduite à tenir et ajustement des posologies de clopidogrel en fonction des critères génétiques et non génétiques

L'identification de critères génétiques et cliniques (approche clinicogénomique) permet notamment d'identifier les patients à haut risque de thrombose sur stent en cas d'angioplastie (pour certains, risque identifié multiplié par 8) (registre ONASIST : approche prédictive individuelle).

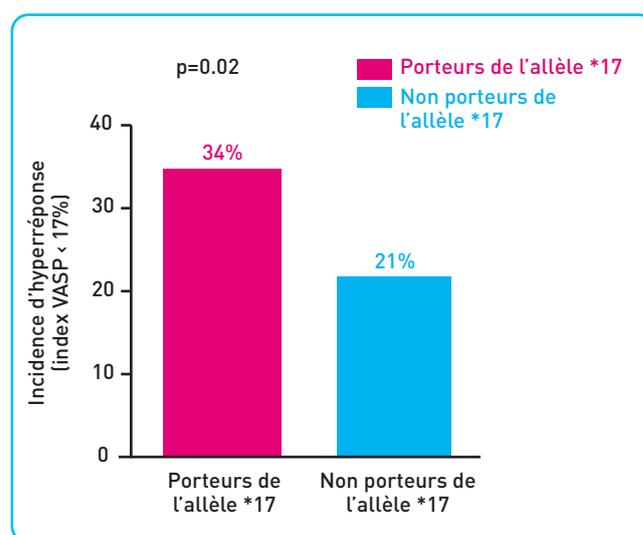
Les possibilités thérapeutiques sont les suivantes (figure 2) :



**Figure 2 : conduite à tenir en fonction du variant CYP2C19**

- ajustement de la posologie avec augmentation des doses : passage à 600 voire 900 mg en dose de charge de clopidogrel, puis 150 mg en entretien. Cette augmentation de posologie est statistiquement efficace chez les sujets métaboliseurs intermédiaires mais inefficace chez les sujets métaboliseurs lents (résistance complète).

- changement de molécule et passage à la thiénopyridine prasugrel (Efient®) : le prasugrel présente le même mécanisme d'action que le clopidogrel, mais son degré d'inhibition plaquettaire est plus important. Son efficacité est donc supérieure en cas de non réponse au clopidogrel et ce, même pour les génotypes homozygotes ou hétérozygotes composites métaboliseurs lents. Il est à noter que le prasugrel ne doit être prescrit qu'associé à l'aspirine (dose de 75 mg à 325 mg). Cependant, le prasugrel reste à utiliser avec prudence en raison d'un risque hémorragique plus élevé qu'avec le clopidogrel, notamment pour les sujets de plus de 75 ans et pesant moins de 60 kg. Ainsi, en cas d'allèle \*17, le risque hémorragique augmente en cas de prise de prasugrel (figure 3).



**Figure 3 : réponse au prasugrel selon le variant CYP2C19\*17 (hyperréponse définie par un test VASP < 17 %)**

### A retenir

De nombreux travaux ont démontré un lien entre la résistance biologique aux thiénopyridines et la survenue d'événements cliniques. La détermination des polymorphismes du CYP2C19 permet d'adapter les doses de clopidogrel pour optimiser le degré d'inhibition plaquettaire. En cas d'échec, l'exploration peut permettre de guider la suite du traitement antiplaquettaire, notamment de prédire le risque hémorragique si le prasugrel est utilisé.

### Bibliographie

Collet JP, Drouet L. Il existe une variabilité de réponse aux antiplaquettaires à prendre en compte. *STV* 2009 ;21 :361-72.

Grosdidier C, Quilici J, Loosveld M, et al. Effect of CYP2C19\*2 and \*17 Genetic Variants on Platelet Response to Clopidogrel and Prasugrel Maintenance Dose and Relation to Bleeding Complications. *Am J Cardiol* 2013;111:985-90.

Laurence Pellegrina, Biologiste, Biomnis Lyon 2014.