

Pharmacogénétique et variabilité de réponse aux antivitamines-K (AVK)

Les AVK sont d'utilisation délicate, contraignante pour le prescripteur et le patient et sont la première cause d'accidents iatrogéniques (complications hémorragiques essentiellement). Ceci s'explique par une marge thérapeutique étroite (cible INR de 2 à 3 le plus souvent, de 3 à 4,5 en cas de prothèses mécaniques à haut risque thrombotique) et par une importante variabilité inter- et intra-individuelle. Cette notion de variabilité est d'ailleurs stipulée sur les notices et monographies des molécules AVK : « en raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie d'antivitamine K est strictement individuelle »*. Cette variabilité de réponse se manifeste biologiquement (difficulté de stabilisation de l'INR, fluctuations importantes, INR hors zone thérapeutique) et/ou cliniquement (hémorragies mineures ou majeures, certaines nécessitant une hospitalisation et plus rarement, résistance avec inefficacité du traitement et récurrences thrombotiques). Différents déterminants physiopathologiques, environnementaux et génétiques sont à l'origine de cette variabilité et en représentent selon les études environ 60 %. A noter qu'une part de la variabilité de sensibilité aux AVK n'est pas encore comprise et probablement d'origine épigénétique (environ 40 % de la variabilité totale).

*Pour rappel, les doses moyennes administrées à l'état d'équilibre sont pour Coumadine®, Sintrom® et Previscan® de 5, 4 et 20 mg/j.

Pharmacodynamie et pharmacocinétique des AVK

La vitamine K intervient au niveau hépatique en tant que cofacteur d'une gamma-carboxylase dans la maturation des protéines vitamine-K dépendantes II, VII, IX, X (et protéines C et S). Une fois utilisée, la vitamine K est recyclée sous forme de vitamine K réduite grâce à la protéine VKORC1 (vitamine-K epoxyde reductase complex, gène VKORC1). Les AVK entrent en compétition avec la vitamine K vis-à-vis de cette VKOR et la vitamine K non réduite ne pourra être réutilisée pour une nouvelle maturation des facteurs vitamine-K dépendant, induisant ainsi leur diminution d'activité (figure 1).

Les AVK sont métabolisés et inactivés au niveau hépatique, notamment par hydroxylation induite par l'enzyme CYP2C9. Leur élimination est essentiellement rénale et plus minoritairement fécale.

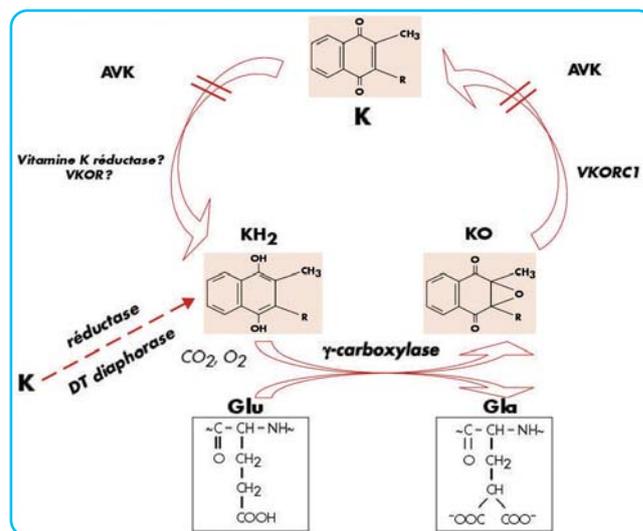


Figure 1 : cycle de la vitamine K

Variabilité de réponse aux AVK imputables à des facteurs non génétiques (figure 2) :

- **l'âge** : la sensibilité aux AVK et le risque hémorragique augmentent avec l'âge et ce plus particulièrement après 65 ans ;
- **le sexe** : les femmes nécessitent le plus souvent une posologie plus faible que les hommes ;
- **le poids/l'IMC** : une diminution ou une augmentation de réponse aux AVK est observée chez les sujets de poids extrêmes, nécessitant un ajustement posologique ;
- **les pathologies associées (comorbidités)** : sont décrits comme influençant la réponse aux AVK, l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, les épisodes infectieux aigus (risque de surdosage). Dans un contexte tumoral, la variabilité individuelle de coagulabilité associée à de possibles interactions entre l'AVK et la chimiothérapie anticancéreuse nécessitera une surveillance accrue de l'INR ;

- **l'état nutritionnel/l'alimentation** : une alimentation équilibrée et variée est nécessaire pour les patients sous AVK. Il a même été démontré qu'une supplémentation en vitamine K pouvait stabiliser l'INR chez les patients présentant des fluctuations importantes (si apport de vitamine K, INR plus souvent dans la zone thérapeutique 28 % vs 15 %) ;
- **la prise de médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques (liste non exhaustive)** : millepertuis, anticonvulsifs, azathioprine, rifampicine (diminution de l'effet anticoagulant par augmentation du métabolisme hépatique) ; allopurinol, amiodarone, androgènes, antidépresseurs de type IRRS, antibiotiques de type fluoroquinolones, macrolides, céphalosporines (augmentation de l'effet anticoagulant).

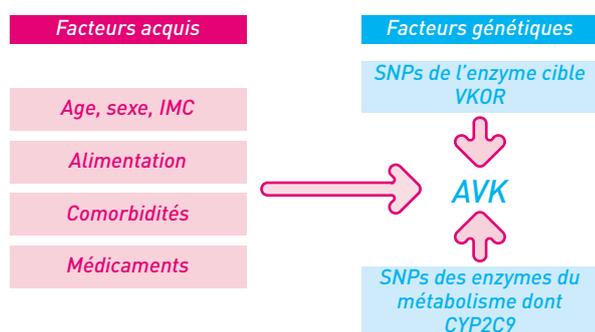


Figure 2 : facteurs génétiques et environnementaux intervenant dans la variabilité des AVK [d'après Siguret *et al.*].

Variabilité de réponse aux AVK imputables à des facteurs génétiques (figure 2 et tableau 2) :

De multiples mutations ont été décrites mais 2 représentent 30 à 50 % (selon les études) de la variabilité aux AVK : il s'agit de mutations des gènes codants la *vitamine K-epoxide reductase complex* VKORC1 et l'enzyme-cytochrome CYP2C9.

- **polymorphismes de VKORC1 et réponse aux AVK (25 % de la variabilité)** : la protéine VKORC1 est la cible thérapeutique des AVK. Le polymorphisme 1639 G/A (rs9923231) est associé à l'activité de transcription du gène *VKORC1* : ainsi les sujets mutés A (hétérozygotes GA ou homozygotes AA) présentent une diminution de l'activité transcriptionnelle de VKORC1 et donc une diminution du recyclage physiologique de la vitamine K : ceci entraîne une hypersensibilité et une posologie plus faible est alors requise (diminution de 25 % chez les hétérozygotes, de 50 % environ chez les homozygotes). Ces sujets présentent rapidement à l'installation du traitement, une augmentation de l'INR et un risque de fluctuations et d'INR > 4 plus important que les sujets « sauvages ».

À l'inverse, il existe des mutations rares dans la région codante du gène *VKORC1* responsables de résistance aux AVK (nécessité de doses très élevées d'AVK avant décrochage de l'INR). Ces mutations restent pour la plupart ponctuelles (V29L, D36Y, V45A, V66M, L128R...).

- **polymorphismes de CYP2C9 et réponse aux AVK (10 à 25 % de la variabilité)** : le cytochrome 2C9 intervient dans le métabolisme et l'inactivation des AVK. L'allèle CYP2C9*1 représente l'allèle sauvage de référence (activité normale de base

du CYP2C9). Les allèles *2 (Arg144Cys) et *3 (Ile359Leu) correspondent à des allèles mutés et à une diminution de l'activité de ce cytochrome : le métabolisme et l'inactivation hépatique des AVK est donc limitée entraînant une accumulation de la molécule et une hypersensibilité au traitement. De même que pour le polymorphisme 1639G/A du *VKORC1*, les sujets mutés hétérozygotes (*1*2 ou *1*3) et homozygotes/hétérozygotes composites (*2*2, *3*3, *2*3) nécessiteront une posologie plus faible d'AVK. À noter que les sujets *3 présentent une hypersensibilité plus importante que les sujets *2 (diminution de posologie pouvant aller jusqu'à 75 % chez les homozygotes *3*3 *versus* jusqu'à 54 % chez les *2*2).

Ces polymorphismes répondent à une répartition variable selon l'origine ethnique (tableau 2). Ainsi, la recherche des allèles *2/*3 du CYP2C9 est, par exemple, d'intérêt limité chez les sujets afroantillais (ce sont les allèles CYP2C9*5,*6,*8 et *11 qui sont intéressants dans cette population). Quant au *VKORC1*, la fréquence d'homozygotes 1639AA est de 15 % chez les caucasiens et de 80 % chez les asiatiques, ce qui explique la différence de dose moyenne quotidienne administrée (6 mg *versus* 3,5 mg).

Allèle	White (n=3062)	Asian (n=1063)	Black (n=645)
CYP2C9*2	0.13	0	0.03
CYP2C9*3	0.07	0.04	0.02
Allèle	White (n=2426)	Asian (n=883)	Black (n=643)
VKORC1: -1639G>A (rs9923231)	0.39	0.91	0.11

Tableau 2 : répartition allélique CYP2C9 et VKORC1 selon l'ethnie d'après Johnson *et al* (2011).

NB : d'autres variants ayant une influence sur l'effet des AVK ont également été décrits (CYP4F2, CALU, GGX).

Conduite à tenir et ajustement des posologies d'AVK en fonction des critères génétiques et non génétiques

Les principaux facteurs de variabilité démographiques, clinico-biologiques et thérapeutiques peuvent expliquer l'origine d'une résistance ou une hypersensibilité au traitement. Des logiciels avec algorithmes (*warfarindosing* ou *pharmgkb.org*) prennent en compte plusieurs de ces facteurs et proposent ainsi une posologie personnalisée. Les paramètres génétiques pris en compte dans ces différents algorithmes sont *a minima* le *VKORC1* et le *CYP2C9*.

Aux Etats-Unis, la notice de la warfarine fait d'ailleurs précisément mention de l'influence de ces 2 mutations et des posologies ont été proposées dans le cadre de l'*International warfarin pharmacogenetics consortium for CYP2C9 and VKORC1 genotypes* et validées par la FDA (tableau 3). La FDA recommande en effet aux USA une recherche génétique *VKORC1* et *CYP2C9* avant toute instauration de traitement AVK afin d'établir la dose initiale idéale.

En France, en revanche, il n'existe pas aujourd'hui de recommandation pour un dépistage systématique de ces mutations génétiques avant mise sous traitement, la question du bénéfice pour le patient étant encore en attente de résultats d'études prospectives et pharmacoéconomiques. Ces tests pharmacogénétiques restent pour l'instant réservés en France aux 3 situations suivantes :

- **suspicion d'hypersensibilité aux AVK** : INR élevé > 4 dès les premiers jours d'instauration du traitement, posologies nécessaires faibles à l'état d'équilibre ;
- **suspicion de résistance aux AVK** : INR normal ou peu élevé malgré des posologies importantes ;
- fluctuations d'INR et difficulté d'équilibre inexpliquée.

Tableau 3 : doses quotidiennes de Coumadine® (mg/j) selon les variants CYP2C9 et VKORC1 (recommandations FDA) d'après Johnson et al (2011)

VKORC1: -1639>A	CYP2C9*1/*1	CYP2C9*1/*2	CYP2C9*1/*3	CYP2C9*2/*2	CYP2C9*2/*3	CYP2C9*3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2
AA	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2	0.5-2	0.5-2

Reproduced from updated warfarin (Coumadin) product label.

A retenir

En cas d'hypersensibilité ou de résistance aux AVK, il est possible désormais, après avoir vérifié la prise du médicament, les médicaments associés ou tout autre facteur potentiellement interférant, de réaliser une étude génétique (génotypes CYP2C9 et VKORC1), afin d'adapter au mieux chez chaque patient la posologie à administrer (médecine personnalisée).

A savoir : des polymorphismes impliqués dans la sensibilité de réponse aux nouveaux anticoagulants oraux anti-IIa et anti-Xa directs ont également été découverts et notamment un variant de l'enzyme CYP3A4/5 impliqué dans le métabolisme du rivaroxaban.

Bibliographie

Siguret V. et al. 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(6) :389-99.

Johnson et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline fore CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(4):625-9.

Moreau C. et al. Les antagonistes de la vitamine K : de leur découverte à la pharmacogénétique. *Ann Biol Clin* 2012; 70(5) :539-51.

Larisa et al. Role of pharmacogenomics in the management of traditional and novel oral anticoagulants *Pharmacotherapy* 2011;31(12) :1192-207.

Laurence Pellegrina, *Biologiste, Biomnis Lyon* 2014.

