

MALADIE CORONAIRE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE : APPROCHE GÉNOTYPIQUE DU TRAITEMENT

P. LANCELLOTTI (1), A. ANCION (2)

RÉSUMÉ : L'approche phénotypique du traitement de la maladie coronaire et de l'insuffisance cardiaque, élaborée dans les grandes études prospectives randomisées, a contribué à améliorer significativement le pronostic vital des patients. Néanmoins, il a été montré que certains polymorphismes génétiques peuvent contribuer à altérer l'effet du traitement (antiagrégant plaquettaire, bêta-bloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) chez le patient coronarien et/ou insuffisant cardiaque. Comme certaines études le suggèrent, l'approche génotypique devrait permettre de personnaliser le traitement afin de mieux en garantir l'efficacité et la sécurité.

MOTS-CLÉS : *Maladie coronaire - Insuffisance cardiaque - Polymorphisme génétique - Risque cardiovasculaire - Médecine personnalisée*

**CORONARY ARTERY DISEASE AND HEART FAILURE:
A GENOTYPE-BASED THERAPEUTIC APPROACH**

SUMMARY : Phenotypic approach of the treatment of coronary artery disease and heart failure used in prospective randomized trials has contributed to significantly improve patient prognosis. However, gene polymorphisms have been shown to be able to alter treatment efficacy with anti-platelets, beta-blockers or ACE-inhibitors in these settings. As suggested by several studies, therapeutic approaches based on genotype should contribute to personalize treatments with better efficacy and safety.

KEYWORDS : *Coronary artery disease - Heart failure - Gene polymorphism - Cardiovascular risk - Personalized medicine*

INTRODUCTION

Le pronostic de la maladie coronaire et de l'insuffisance cardiaque, qui en est la conséquence finale, s'est significativement amélioré dans les pays industrialisés au cours des dernières décennies. Cette évolution favorable est la conséquence d'une meilleure prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire modifiables (tabagisme, alimentation, sédentarité,...) et de la prescription de médicaments qui, testés dans de larges études randomisées, ont démontré un bénéfice en termes de morbi-mortalité. Néanmoins, des variantes génétiques individuelles peuvent exister au sein d'une large cohorte de patients et, en conséquence, ne pas garantir, à un individu donné, l'efficacité et/ou la sécurité du médicament prescrit. Une meilleure prise en charge implique alors une personnalisation du traitement. La pharmacogénétique permet d'anticiper la réponse d'un individu à un traitement donné (1-3). Cette approche n'est pas nécessairement évidente vu la complexité de la physiopathologie de la maladie athéromateuse. Néanmoins, elle est en cours d'évaluation pour plusieurs médicaments utilisés dans

le traitement de la maladie coronaire et de l'insuffisance cardiaque. Son application dans le cadre d'un traitement antiagrégant avec le clopidogrel en est un des exemples de recherche la plus aboutie. La pharmacogénétique met également en évidence une hétérogénéité dans la réponse au traitement par bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou hypolipémiants. L'influence de certains variants génétiques sur la réponse aux statines, les médicaments hypocholestérolémiants de loin les mieux étudiés dans les essais cliniques et les plus prescrits dans la vie réelle, a été envisagée dans un autre article de ce numéro (4).

ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

L'utilisation des antiagrégants plaquettaires a été largement validée dans le traitement de la maladie coronaire. La bithérapie associant aspirine et clopidogrel est le traitement recommandé après un syndrome coronarien aigu et/ou l'implantation d'une endoprothèse coronaire afin de prévenir la survenue d'un nouvel événement cardiovasculaire (5). Néanmoins, l'expérience a montré que le niveau de protection n'était pas uniforme avec la survenue d'un nouvel infarctus ou d'une thrombose d'endoprothèse coronaire chez certains individus (6). Rapidement, il est devenu évident que le niveau d'inhibition de la fonction plaquettaire par le clopidogrel était variable d'un individu à l'autre et que cette hétérogénéité était d'origine génétique (7).

(1) Professeur d'Imagerie fonctionnelle en Echocardiographie, GIGA Cardiovascular Sciences, Clinique des Valvulopathies, Université de Liège, Responsable du Service des Soins Intensifs Cardiologiques, Service de Cardiologie, CHU.

(2) Médecin spécialiste en Cardiologie, Service de Soins intensifs cardiologique, CHU de Liège.

MÉCANISME DE LA «RÉSISTANCE» AU CLOPIDOGREL

Le clopidogrel est une pro-drogue inactive qui est activée par plusieurs enzymes dont le CYP2C19. La pharmacogénétique a permis d'identifier plusieurs variantes génétiques du CYP2C19. La plus fréquente est le CYP2C19*2, caractérisé par une activité enzymatique plus faible qui est responsable d'une diminution de l'activation du clopidogrel avec une atténuation de l'inhibition de la fonction plaquettaire. L'allèle CYP2C19*2 a été associé à une augmentation du risque de décès, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral ainsi que de thrombose d'endoprothèse coronaire (8). La diminution de l'activité enzymatique est dépendante du nombre d'allèles atteints. Inversement, la variante génétique CYP2C19*17, moins fréquente, a été associée à une augmentation de l'activité enzymatique responsable d'une plus grande inhibition de l'activité plaquettaire qui a été corrélée à un risque accru de saignement et une meilleure protection antithrombotique (9).

IMPLICATION CLINIQUE

Les résultats des études semblent relier le risque de survenue d'un événement ischémique au niveau d'inhibition de l'activité plaquettaire. Ce constat suggère l'importance d'identifier les individus «résistants» au clopidogrel, ce qui permettrait d'envisager d'emblée une alternative thérapeutique (6). Il pourrait s'agir de la prescription de prasugrel dont l'activité n'est pas influencée par le niveau d'activité enzymatique du CYP2C19, ou d'une augmentation de la dose de clopidogrel qui assurerait un niveau adéquat d'inhibition de l'activité plaquettaire, notamment dans les situations à risques (endoprothèse coronaire médicamenteuse, syndrome coronarien aigu) (10, 11). Cependant, cette dernière option n'est efficace que chez les patients hétérozygotes pour la variante CYP2C19*2.

En 2008, une étude montrait, pour la première fois, qu'une adaptation de la dose de clopidogrel basée sur un génotypage individuel améliorait le pronostic des patients soumis à une angioplastie coronaire avec l'implantation d'une endoprothèse, en dehors d'un contexte de syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST (12). Une étude récente a montré qu'un test génétique par un simple frot-tis buccal, réalisé au lit du patient, permettait d'identifier rapidement les patients porteurs de

la variante génétique incriminée du CYP2C19 avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 99,4 % par rapport au séquençage ADN (13).

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE

La réduction du risque de survenue d'un événement cardiovasculaire par le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, grâce à la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, a été initialement démontrée dans l'insuffisance cardiaque (14, 15). Elle a ensuite été démontrée dans le contexte du post-infarctus et de la maladie coronaire stable (16, 17). Cependant, l'amplitude de la réduction du risque de survenue d'un événement cardiovasculaire varie selon les individus. Le bénéfice attendu est d'autant plus grand que le profil de risque (phénotype) est élevé. Toutefois, il semble également être influencé par le génotype du patient. Certaines variantes génotypiques peuvent être responsables d'une diminution du bénéfice procuré par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, voire aggraver le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire. Dans l'étude EUROPA, qui évaluait le bénéfice d'un traitement par périndopril (8 mg/jour) sur la survenue d'un événement cardiovasculaire chez des patients avec une maladie coronaire stable, une absence de bénéfice, voire un effet néfaste, du traitement après 5 ans a pu être mise en évidence chez 27 % des patients porteurs de polymorphismes au niveau du gène du récepteur de l'angiotensine de type 1 et du récepteur de la bradykinine de type 1, même si, globalement, les résultats de l'étude étaient significativement en faveur de la prescription du périndopril à haute dose (18).

BÊTA-BLOQUANTS

Dans la décompensation cardiaque, de larges études randomisées ont montré, de manière incontestable, que la prescription d'un bêta-bloquant diminue significativement le nombre d'hospitalisations et la mortalité (19, 20). Ces bénéfices sont obtenus par la diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, effet qui contribue à alléger le travail myocardique. Néanmoins, il a été mis en évidence qu'il existait des polymorphismes génétiques qui pouvaient modifier l'action des bêta-bloquants. Par exemple, il a été observé

une réduction plus importante de fréquence cardiaque et de pression artérielle en cas de traitement par métoprolol chez les patients porteurs de la variante génétique CYP2D6*4, responsable d'une absence d'activité enzymatique du CYP2D6 hépatique impliquée dans la métabolisation du métoprolol (21-23). Par contre, cette modification de la réponse n'a pas été observée en cas de prescription d'aténolol ou de carvedilol dont la métabolisation ne dépend pas du CYP2D6 (24). Concernant les récepteurs bêta-adrénergiques codés par le gène ADRB1, des études ont montré qu'un traitement par bêta-bloquant chez les patients insuffisants cardiaques porteurs de la variante Arg 389 était, en général, associé à une plus grande réduction de fréquence cardiaque et de pression artérielle ainsi qu'à un allongement de la survie par rapport aux porteurs de la variante Gly 389 (25, 26).

CONCLUSIONS

Il est incontestable que l'approche phénotypique des traitements testés dans les grandes études randomisées concernant la maladie coronaire et l'insuffisance cardiaque a largement contribué à améliorer le pronostic de ces pathologies. Néanmoins, nous avons la preuve qu'il existe des variantes génétiques individuelles qui contribuent à modifier l'efficacité de ces traitements qui, dans certains cas, peuvent devenir inopérants, voire néfastes. La pharmacogénétique ouvre la voie à l'élaboration de traitements personnalisés. Cependant, il est illusoire d'envisager de tester à large échelle, de manière prospective et randomisée, tous les médicaments sur la base du patrimoine génétique des patients. Il paraît plus raisonnable d'envisager d'utiliser une approche pharmacogénétique au sein de sous-groupes ciblés pour aboutir à une prescription plus personnalisée, améliorant significativement le pronostic de la maladie à l'échelle individuelle.

BIBLIOGRAPHIE

- Voora D, Ginsburg GS.— Clinical application of cardiovascular pharmacogenetics. *J Am Coll Cardiol*, 2012, **60**, 9-20.
- Mestroni L, Begay R, Graw SL, et al.— Pharmacogenetics of heart failure. *Curr Opin Cardiol*, 2014, **29**, 227-234.
- Weeke P, Roden DM.— Applied pharmacogenomics in cardiovascular medicine. *Annu Rev Med*, 2014, **65**, 81-94.
- Scheen AJ, Descamps OS.— Approche personnalisée du traitement des dyslipidémies. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 292-298.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al.— Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 494-502.
- Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, et al.— Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **50**, 1822-1834.
- Shudiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al.— Association of cytochrome P450 2C19 genotype with antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*, 2009, **302**, 849-857.
- Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al.— Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2009, **360**, 363-375.
- Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al.— Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*, 2010, **121**, 512-518.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.— The TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 2001-2015.
- Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al.— Benefit of a 600 mg loading dose of clopidogrel on platelet reactivity and clinical outcomes in patients with non-ST elevation coronary syndrome undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48**, 1339-1345.
- Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al.— Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol*, 2008, **51**, 1404-1411.
- Roberts JD, Wells GA, Le May MR, et al.— Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet*, 2012, **379**, 1705-1711.
- Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1987, **316**, 1429-1435.
- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*, 1991, **325**, 293-302.
- Rutherford J, Pfeffer M, Moye L et al. — Effects of captopril on ischaemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *Circulation*, 1994, **90**, 1731-1738.
- Fox KM. — The European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease; randomized double-blind, placebo-controlled multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, **362**, 782-788.

18. Van der Leeuw J, Oemrawsingh RM, Van der Graaf Y, et al.— Prediction of absolute risk reduction of cardiovascular events with perindopril for individual patients with stable coronary artery disease – Results from EUROPA. *Int J Cardiol*, 2015, **182**, 194-199.
19. CIBIS-II Investigators and Committees.— The cardiac insufficiency Bisoprolol II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet*, 1999, **353**, 9-13.
20. MERIT-HF Study Group.— Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999, **353**, 2001-2007.
21. Rau T, Heide R, Bergmann K, et al.— Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment. *Pharmacogenetics*, 2002, **12**, 465-472.
22. Raud T, Wuttke H, Michels LM, et al. – Impact of the CYP2D6 genotype on clinical effects of metoprolol: a prospective longitudinal study. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, **85**, 269-272.
23. Nozawa T, Taguchi M, Tahara K, et al.— Impact of CYP2D6 genotype on metoprolol plasma concentration and beta-adrenergic inhibition during long-term treatment : a comparison with bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005, **46**, 713-720.
24. Oldham HG, Clarke SE.— In vitro identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of R(+)- and S(-)-carvedilol. *Drug Metab Dispos*, 1997, **25**, 970-977.
25. White HL, de Boer BA, Maqbool A, et al.— An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study. *Eur J Heart Fail*, 2003, **5**, 463-468.
26. De Groote P, Lamblin N, Helbecque N, et al.— The impact of beta-adrenergic receptor gene polymorphisms on survival in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2005, **7**, 966-973.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof P. Lancellotti, Université de Liège, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.
Email : plancellotti@chu.ulg.ac.be