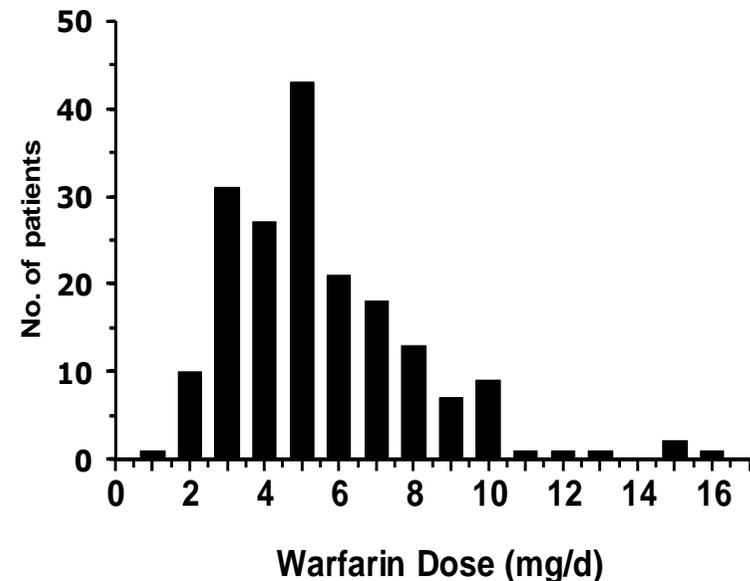
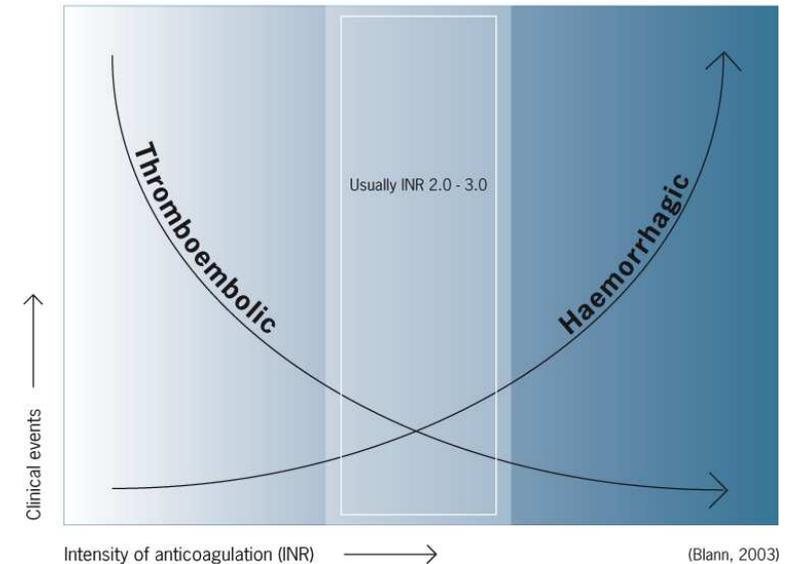


Risque hémorragique: déterminants génétiques et antidotes potentiels

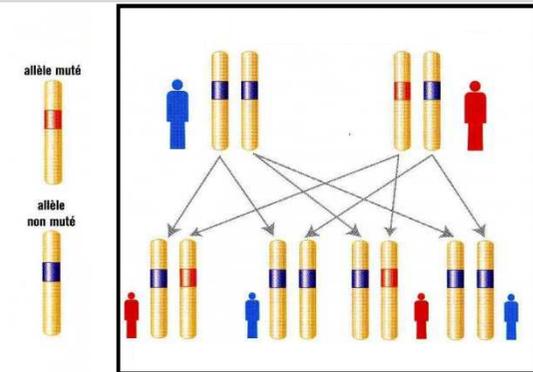
- **Quantification effets des AVK en mesurant l'INR**
 - Risque thromboembolique
 - Risque hémorragique
- **Personnalisation posologie suivant mesures itératives de l'INR**
 - Suivi de 186 patients objectif INR : 2-3
 - Posologie moyenne : 5,2 mg/j
 - Variation posologie d'un facteur 10 à 20



Risque hémorragique: déterminants génétiques et antidotes potentiels

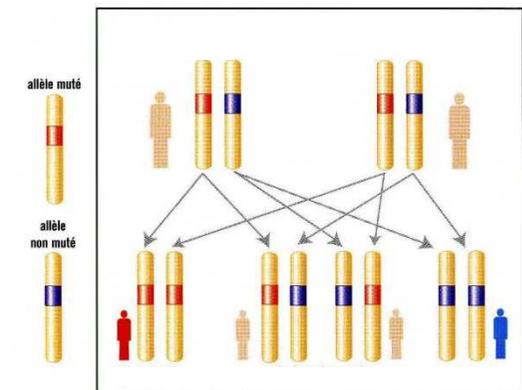
- **Trasmission Mendelienne**

- Chaque sujet possède 2 allèles de chaque gène
 - Origine paternelle
 - Origine maternelle

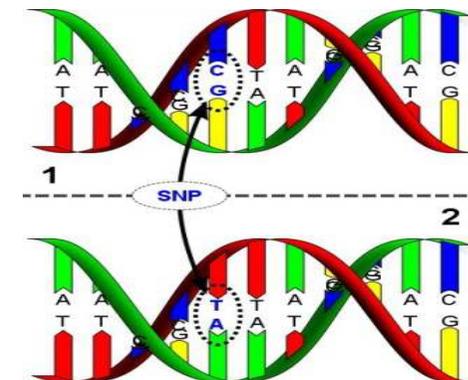


- **SNP : Single Nucleotide Polymorphism**

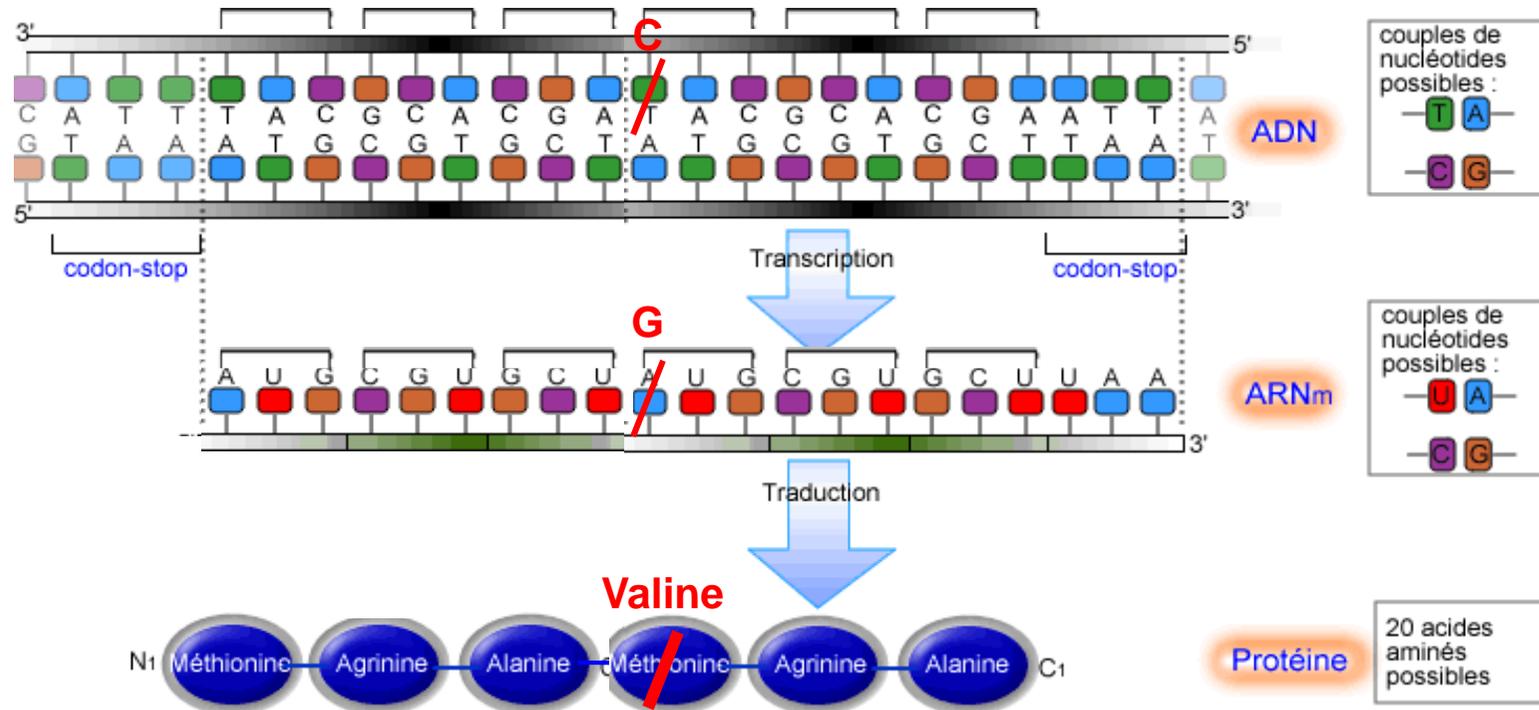
- Variation d'1 seule paire de base
 - Variant allélique différent (polymorphisme génétique)
- Représente 90% des variations génétiques humaines
- Variation d'un individu à l'autre : 3 à 8 millions de base sur un total de 3 milliards



- SNP sur : promoteur, TATAbox, intron, exon...
- Augmentation ou diminution expression
- Production protéine plus/moins active ou inactive...



Risque hémorragique: déterminants génétiques et antidotes potentiels



- Différents types de mutation
 - Mutation faux-sens (possibilité modification séquence protéique)
 - Mutation non-sens (apparition codon stop : protéine tronquée)
 - Mutation silencieuses
 - mutation synonyme (redondance du code génétique)
 - mutation sur séquence non codante ou intronique

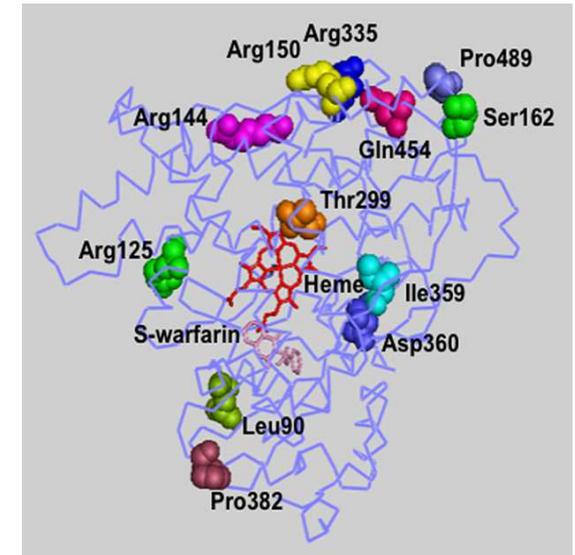
Risque hémorragique: déterminants génétiques et antidotes potentiels

• CYP2C9

- 24 variants alléliques
 - <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2c9.htm>

<u>Variants alléliques</u>	<u>Fréquence allélique</u>	<u>Activité</u>
CYP2C9*1	0,79-0,86	100 %
CYP2C9*2 (430C>T)	0,08-0,19	12 %
CYP2C9*3 (1075A>C)	0,06-0,1	5 %

Population Caucasienne



• VKORC1 (Vitamine K époxyde réductase)

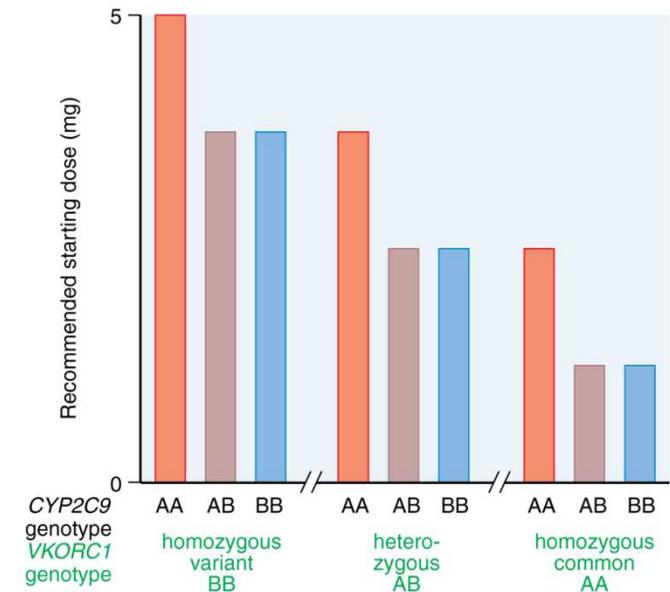
- 3 exons : 163 AA
- Gène promoteur : Mutation 1639G>A : **↘ expression**
 - Population Caucasienne : G/G : 32% ; G/A : 50% ; A/A : 18%
 - Allèle muté : Hypersensibilité aux AVK
- Cas rare de résistance aux AVK



Risque hémorragique: déterminants génétiques et antidotes potentiels

- **Détermination posologie initiation warfarine**

- Suivant données génétiques CYP2C9 et VKORC1
- Accès à des algorithmes comprenant :
 - Age, sexe, IMC
 - Fumeur O/N, insuffisance hépatique
 - INR de base, INR cible
 - Coexposition :
 - amiodarone, statine, -azolés, sulfamethoxazole
- VKORC1
- CYP2C9



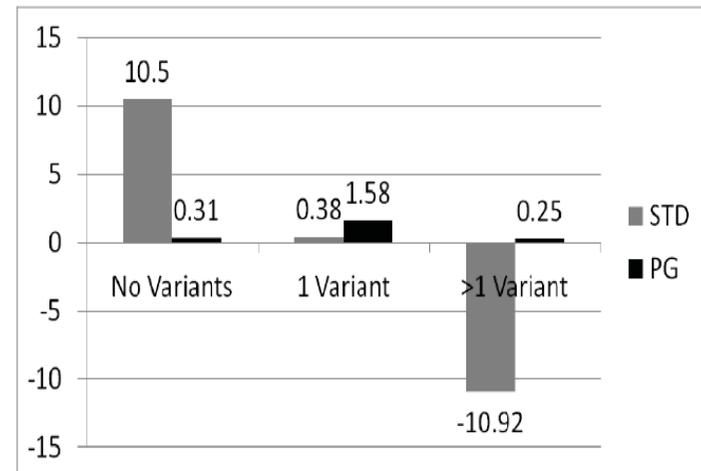
The screenshot shows the WARFARINDOSING website interface. The page title is "WARFARINDOSING" with the URL "www.WarfarinDosing.org". The main content area is titled "Required Patient Information" and contains several input fields for patient data: Age, Sex, Ethnicity, Race, Weight (lbs or kgs), Height (feet and inches or cms), Smokes, Liver Disease, Indication, Baseline INR, Target INR, Amiodarone/Cordarone Dose (mg/day), Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor, Any azole (eg. Fluconazole), and Sulfamethoxazole/Septtra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim. Below this is the "Genetic Information" section, which lists several genotypes: VKORC1-1639/3673, CYP4F2 V433M, GGXX rs11676382, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C9*5, and CYP2C9*6. Each genotype has a dropdown menu with the option "Not available/pending". At the bottom right, there is a red button labeled "ESTIMATE WARFARIN DOSE".

Risque hémorragique: déterminants génétiques et antidotes potentiels

- **Posologie par pharmacogénétique (n=504) vs classique (n=1866)**

(Anderson et al. 2012)

- **Nombre de jours passés en dehors de l'INR cible**
 - Durant le 1^{er} mois : 31% versus 42% ; $p < 0,001$
 - Durant les 3^{er} mois : 30% versus 42% ; $p < 0,001$
- **Nombre d'évènements indésirables graves**
 - Durant les 3^{er} mois : 4,5% versus 9,4% ; $p < 0,001$
 - RR ajusté : 0,44 [0,28-0,70] ; $p < 0,001$

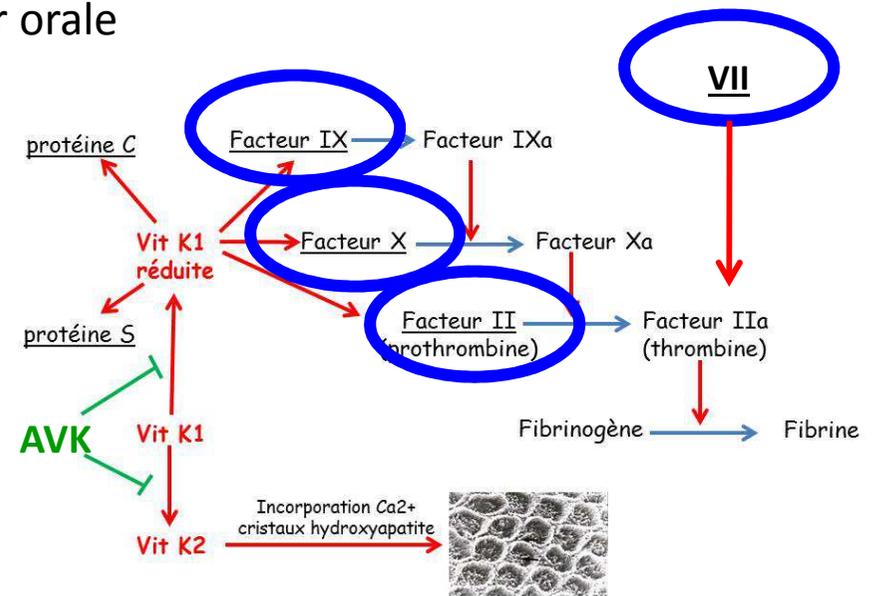


- **Mise en place activité nouvelle de Pharmacogénétique au CHU de Toulouse mai 2013**
 - **Indication AVK dans remplacement valvulaire**

Risque hémorragique: déterminants génétiques et antidotes potentiels

• Surdosage et antidotes AVK

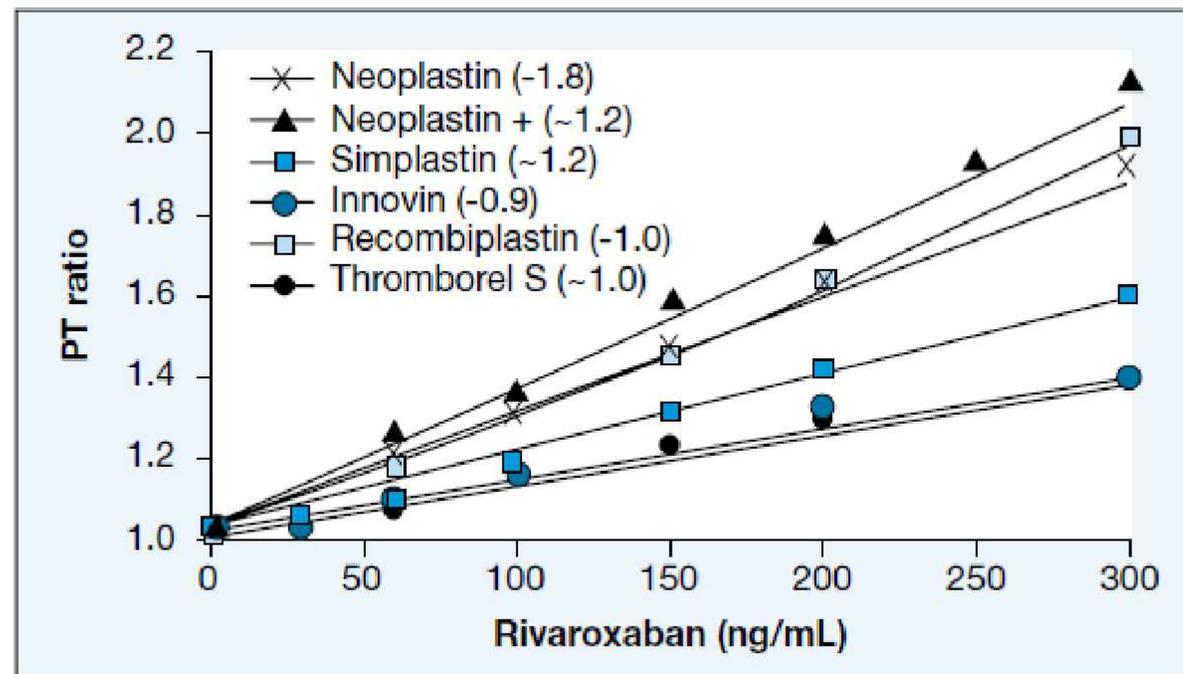
- 600 000 patients traités (≈1% population)
- 17 000 hospitalisations/an complications hémorragiques
- Antidote surdosage (selon HAS)
 - Absence de saignement :
 - Arrêt traitement + Vitamine K voir orale
 - Si saignements hémorragique :
 - Arrêt antivitamine K
 - Vitamine K (orale voir IV)
 - PPSB (Octaplex®, Kaskadil®)
 - » Prothrombine : II
 - » Proconvertine : VII
 - » Facteur Stuart : X
 - » Anti-hémophilique B : VII



→ Pharmacogénétique essentiellement utile à l'initiation du traitement

Risque hémorragique: déterminants génétiques et antidotes potentiels

- Les NOACs
- Evaluation effet sur hémostasie, complexe...
 - Allongement dépend du saignement dépend du réactif !



Samama Ann Biol Clin 2009

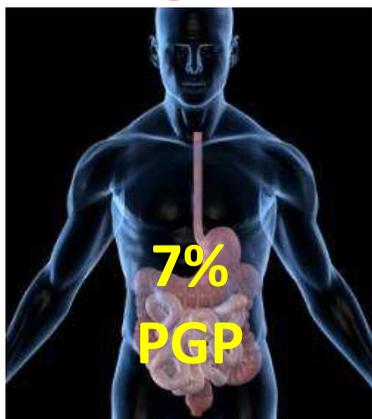
Possibilité de dosage des concentrations circulantes

(spectrométrie de masse)

Risque hémorragique: déterminants génétiques et antidotes potentiels

Éléments de Pharmacocinétiques des NOACs

Dabigatran



Tmax : 1-3 h
t_{1/2} : 12-14h

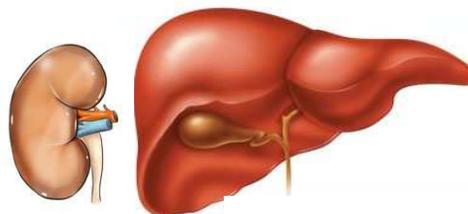


80 %
PGP

Rivaroxaban



Tmax : 2-4 h
t_{1/2} : 9-13h



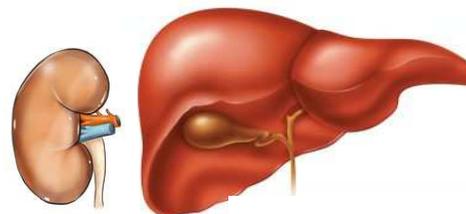
66 %
PGP
BCRP

28 %
CYP3A4/5
CYP2J2

Apixaban



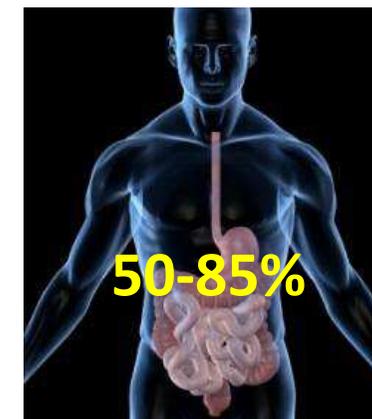
Tmax : 1-3 h
t_{1/2} : 8-15h



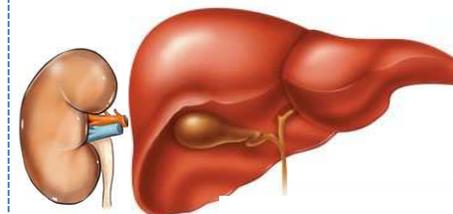
25 %
PGP

28 %
CYP3A4/5
PGP

edoxaban



Tmax : 1-2 h
t_{1/2} : 6-11h



≈ 40 %
PGP

28 %
CYP3A3/5
PGP

Risque hémorragique: déterminants génétiques et antidotes potentiels

- **Pharmacogénétique**

- **PGP**

- Gène ABCB1

- **Exon 21 2677 G>T/A** mais fonctionnalité non clairement identifiée
- Nombreuses publications sur ce gène mais absence d'indication de routine validée

- **CYP3A4**

- Absence de mutation avec impact cliniquement significatif

- **CYP3A5** (*Blanco et al. 2002, Thervet et al., 2010*)

- **CYP3A5 6986A>G**

	Fréquence Caucasiens	Fréquence Africains	Activité
– CYP3A5*1/*1	1,2 %	48,4%	100%
– CYP3A5*1/*3	16,8%	45,2%	80-100%
– CYP3A5*3/*3	79 %	6,4%	Très faible

- **Effets cliniques significatifs sur variabilité métabolisation ???**

Risque hémorragique: déterminants génétiques et antidotes potentiels

- **Surdosage et antidotes NOACs**

- Patients NOAC avec saignement (E.S.C. dans fibrillation atriale)

- **Saignement mineur :**

- Attendre....

- **Saignement modéré :**

- Compression mécanique

- Remplissage vasculaire

- Transfusion sanguine

- **Saignement très sévère :**

- PPSB

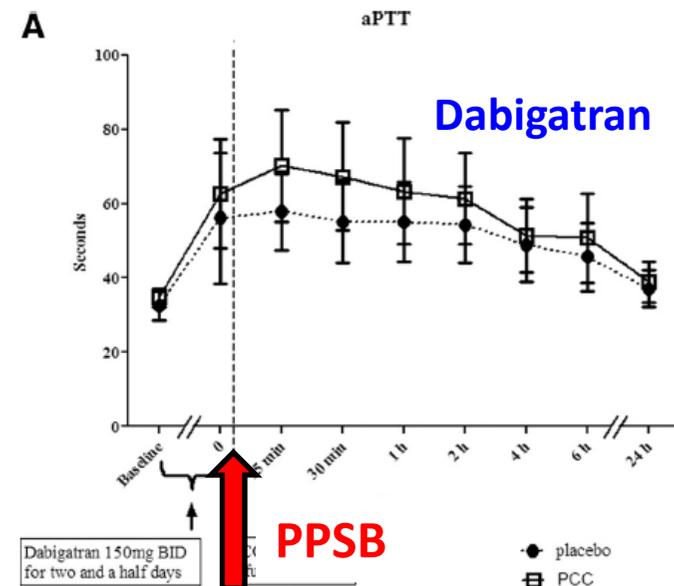
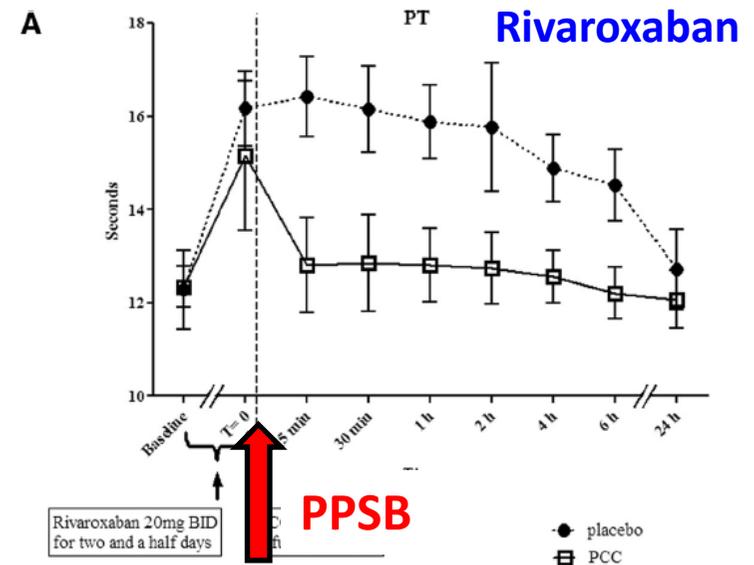
- rFVII

- Hémodialyse

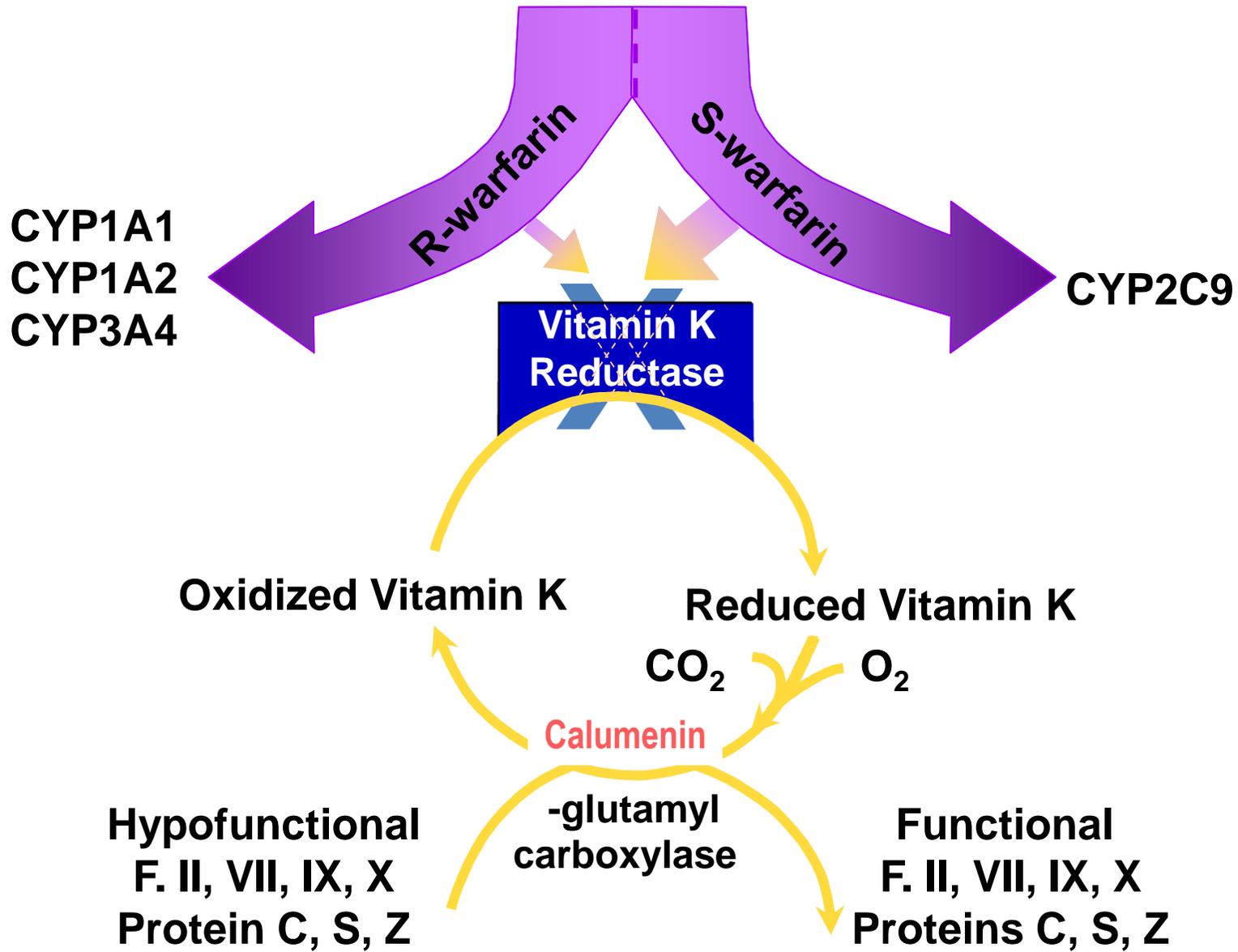
Risque hémorragique: déterminants génétiques et antidotes potentiels

- **PPSB, antidote NOACs ?**

- Erenberg et al, Circulation 2011 (n=12)
- Rivaroxaban
 - Peut-être...
- Dabigatran
 - Peut-être pas...

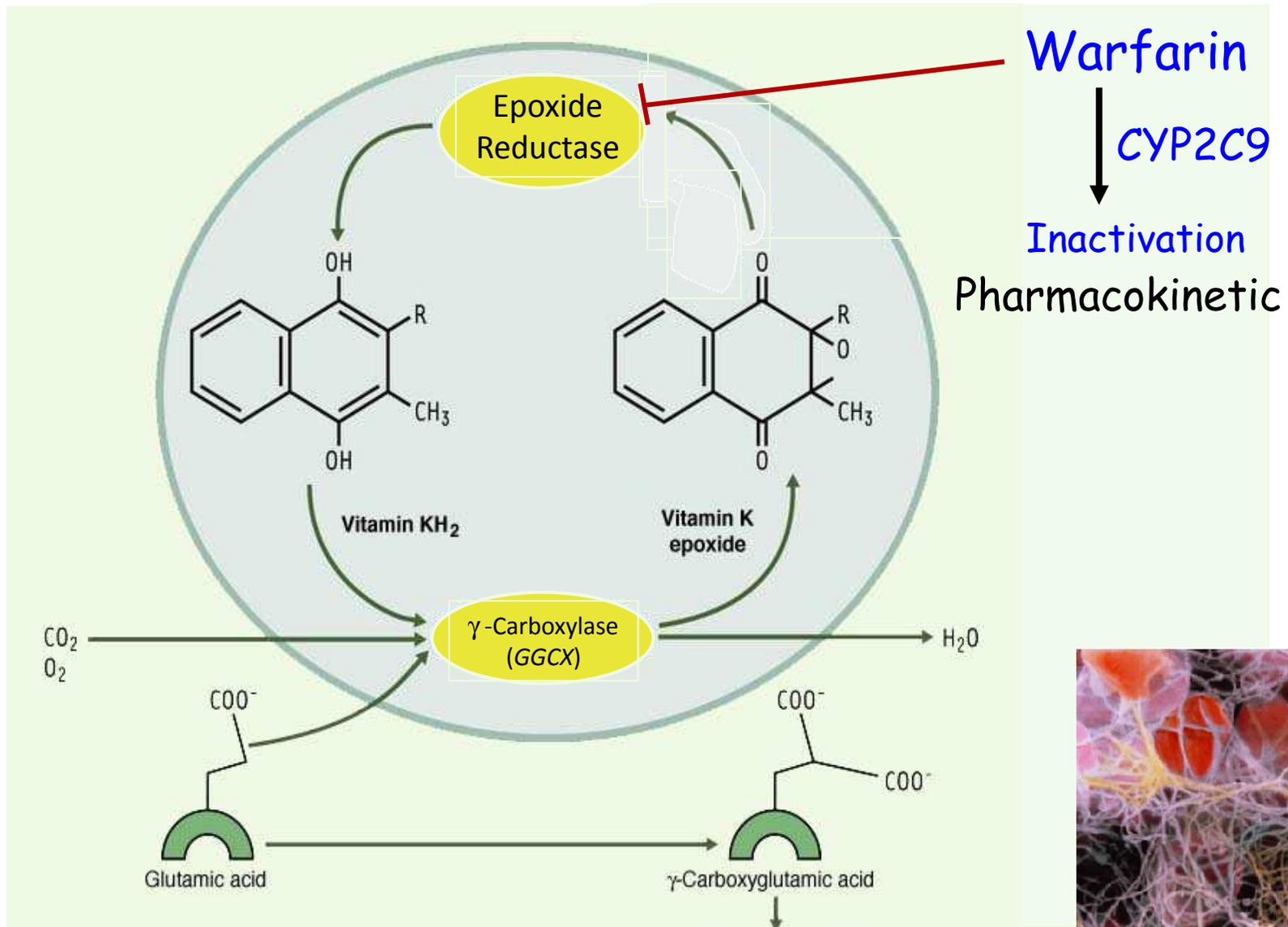


Warfarin

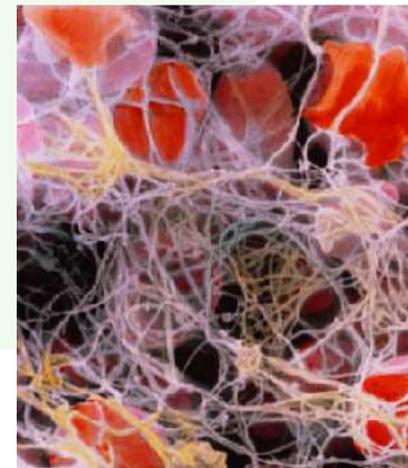


- Dabigatran :
 - aucun antidote spécifique
 - Inducteur PGP : \searrow conc. Plasmatique du médicament
 - verapamil, amiodarone, quinidine, clarithromycine
 - CI : kétoconazole
 - Inhibiteur PGP : \nearrow conc. Plasmatique du médicament
 - Rifampicine, Millepertuis, carbamazepine, tenofovir

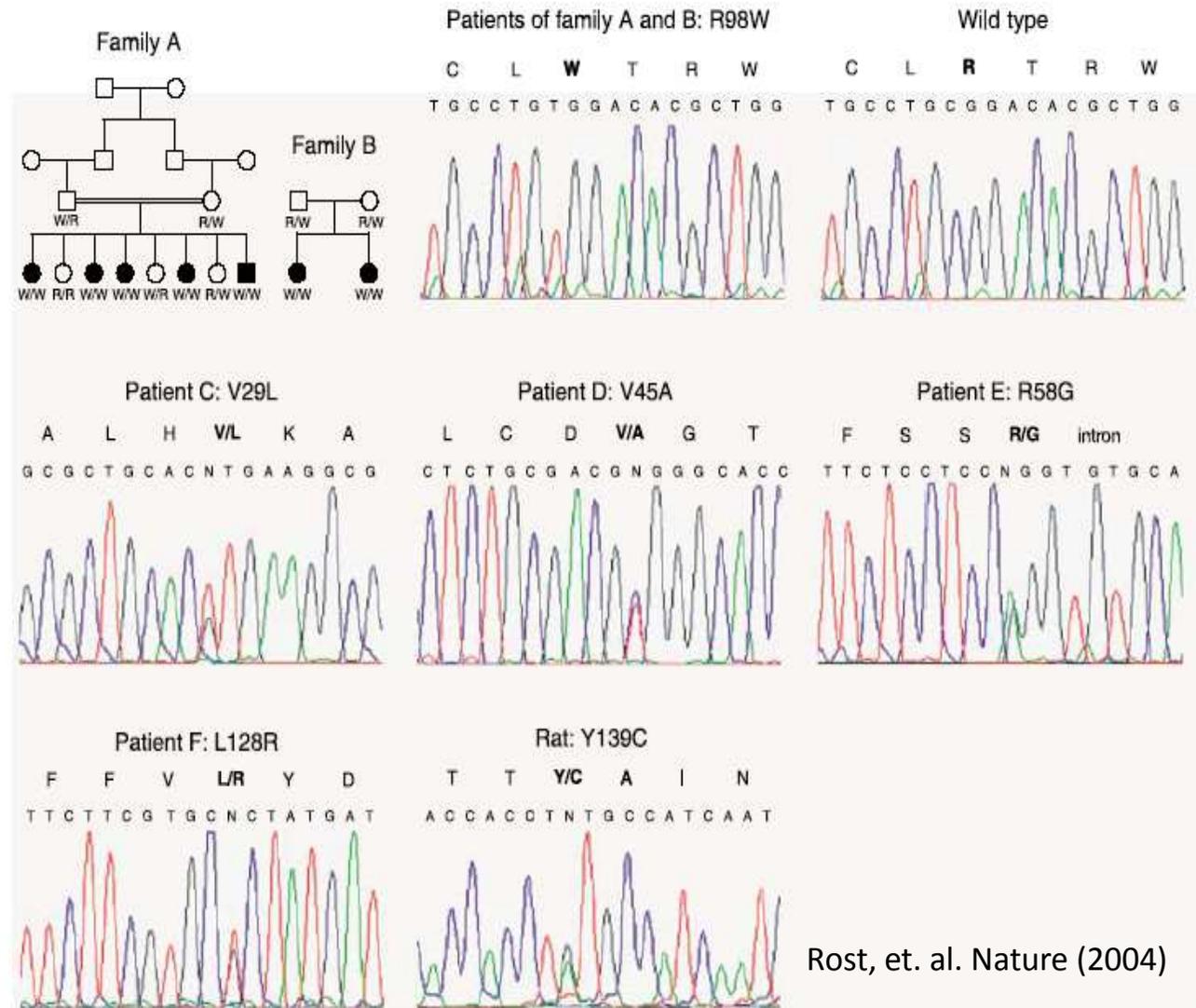
Warfarin inhibits the vitamin K cycle



Vitamin K-dependent clotting factors (FII, FVII, FIX, FX, Protein C/S/Z)



Warfarin Resistance *VKORC1* Polymorphisms



- Rare non-synonymous mutations in *VKORC1* causative for warfarin resistance (15-)
- **NO** non-synonymous mutations found in 'control' chromosomes (n = ~400)