



**Institut national
de la santé et de la recherche médicale**

Paris, le 28 avril 2001

Premières applications de la pharmacogénétique au traitement de pathologies cardiovasculaires

Les premiers résultats d'un essai clinique mené par l'Unité Inserm 508, en collaboration avec des médecins cardiologues du CHRU de Lille, viennent de montrer que des patients génétiquement prédisposés à une récurrence d'accident coronarien après angioplastie, ne tirent pas bénéfice d'un traitement fréquemment prescrit dans le cadre de cette pathologie. Ce travail constitue un des tous premiers exemples d'applications de la pharmacogénétique.

Les insuffisances coronariennes, telles que l'infarctus du myocarde et l'angine de poitrine, sont provoquées par l'obstruction des artères coronaires, les vaisseaux sanguins qui irriguent le cœur. Ces accidents coronariens sont couramment traités par angioplastie, une intervention qui consiste à déboucher les vaisseaux au moyen d'une sonde introduite par voie transcutanée. Cependant, un certain nombre de patients développent dans les six mois suivants, une complication appelée resténose. Cette complication se caractérise par un nouveau rétrécissement des vaisseaux débouchés, exposant le patient à une récurrence d'accident coronarien. Pour lutter contre ce phénomène de resténose, les cardiologues insèrent dans le vaisseau débouché, au moment de l'angioplastie, une minuscule prothèse métallique en forme de tube, le « stent ».

Il y a quatre ans, Philippe Amouyel et son équipe démontraient que les patients porteurs d'une forme particulière (génotype DD) d'un gène – le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) – avaient 4 fois plus de risque que les non porteurs, de développer une resténose après angioplastie, malgré la pose de « stent ». Or ces patients prédisposés génétiquement (environ 1 individu sur 3) présentent dans leur sang, des taux d'enzyme de conversion (produit du gène de l'ECA) plus élevés. D'où l'idée que des traitements inhibant cette enzyme – traitements couramment utilisés pour lutter contre l'hypertension artérielle – pourraient réduire le risque de resténose chez ces sujets.

Les travaux publiés par les chercheurs de l'Inserm dans *The Lancet*, montrent qu'il n'en est rien. De manière inattendue, Philippe Amouyel et ses collaborateurs révèlent que ces inhibiteurs de l'ECA accentuent même le risque de resténose chez ces patients.

Pour parvenir à cette conclusion, les scientifiques ont mis en place un essai clinique incluant 91 patients coronariens ayant bénéficié d'une angioplastie avec « stent » et porteurs du génotype DD du gène de l'ECA.

Le travail des chercheurs de l'unité Inserm 508 a consisté à comparer les réponses de ces patients répartis en deux groupes distincts : un premier groupe (46 personnes) traité au

quinapril, molécule inhibitrice du produit du gène de l'ECA, et un second groupe (45 personnes), dit contrôle, recevant un placebo. Chaque patient a été suivi pendant 6 mois.

Contre toute attente, une amplification du processus de resténose a été observée chez les patients traités avec la molécule inhibitrice. La réduction du diamètre des artères coronaires est plus marquée dans le groupe traité au quinapril que dans le groupe contrôle : le diamètre passe en effet de 2,81mm, après l'intervention, à 2,06mm, 6 mois plus tard dans le groupe-contrôle, alors que, parti de 2,93mm, il n'est plus que de 1,82mm à la fin de l'essai chez les patients traités au quinapril.

Pour tenter d'expliquer ces résultats, les auteurs suggèrent une possible intervention d'événements inflammatoires, provoqués par la pose de « stent » et accentués par l'administration d'inhibiteurs du produit du gène de l'ECA.

En conclusion, les chercheurs attirent l'attention du monde médical sur l'effet inattendu qu'exercent ces molécules - régulièrement prescrites dans le traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque, ou après infarctus du myocarde - sur les patients porteurs du génotype DD du gène de l'ECA ayant bénéficié d'une angioplastie avec pose de « stent ». Ils soulignent néanmoins l'importance de confirmer ces premiers résultats par une étude de plus grande envergure. Les données alors recueillies aideront à mieux prendre en charge les porteurs de « stent » - aujourd'hui plus d'un million à travers le monde - en fonction de certaines de leurs caractéristiques génétiques.

Pour l'heure, les résultats de cet essai montrent l'utilité du recours au génotypage des patients sur le point de subir une angioplastie. A la lumière de ce test génétique, la prescription d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion à des patients porteurs du génotype DD du gène de l'ECA, pourrait être rediscutée. **Il s'agit là d'une des premières applications de la pharmacogénétique à la prévention des pathologies cardiovasculaires.**

Des photographies représentant des radiographies de lésions coronaires et des processus de resténose sont disponibles auprès du bureau de l'image de l'Inserm, tél 01 47 07 00 98.

□ Pour en savoir plus

• Source

« Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. »

Thibaud Meurice (1), Christophe Bauters (1) (2), Xavier Hermant (2), Valérie Codron (2), Eric VanBelle (1), Eugène P. Mc Fadden (3), Jean-Marc Lablanche (1), Michel E. Bertrand (1), Philippe Amouyel (1) (2)

(1) Centre hospitalier universitaire de Lille, Place de Verdun, 59037 Lille cedex, France

(2) Unité Inserm 508, Institut Pasteur de Lille, 1 rue Calmette, 59019 Lille cedex, France

(3) Hôpital cardio-vasculaire, BP Lyon-Montchat, 69394 Lyon 03, France

The Lancet, vol. 357, n°265, pp. 1321-1324, 28 avr il 2001

• Contact chercheur

Philippe Amouyel

Unité Inserm 508 « épidémiologie des maladies chroniques : impact des interactions gène-environnement sur la santé des populations »

Tel : 03 20 87 77 10 / 06 86 43 23 34

Fax : 03 20 87 78 94

E-mail : philippe.amouyel@pasteur-lille.fr

