

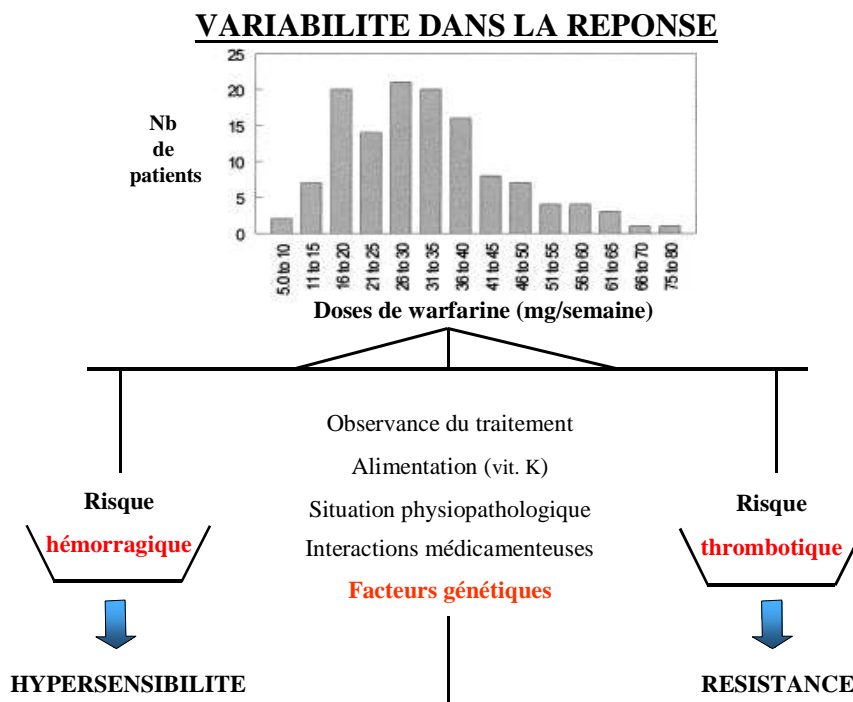
Paris, le 07 avril 2005

Information presse

Mieux prescrire les anticoagulants grâce au génotype des patients

La réponse aux médicaments est très variable d'un individu à l'autre, à la fois en termes d'efficacité et d'effets secondaires. C'est le cas de la prescription d'anticoagulants oraux du type anti-vitamine K, sujette à de nombreux accidents. Les travaux de l'unité Inserm 490 dirigée par Philippe Beaune et publiés dans *Blood* viennent de montrer que deux polymorphismes génétiques des patients suffisent à expliquer 50% des variabilités dans la réponse. Grâce à des tests ADN simples, on peut espérer adapter au mieux la prescription de ces anticoagulants et les rendre plus sûrs.

Les anticoagulants oraux de type warfarine ou acenocoumarol (AC) sont les médicaments les plus largement prescrits en prévention et en traitement des troubles thromboemboliques veineux et artériels. Or, toute la difficulté de la gestion d'un traitement anticoagulant repose sur la réponse extrêmement variable des patients à la dose prescrite. A quantité égale, on risque des hémorragies chez certains, tandis que la même dose sera insuffisante pour d'autres et donc à risque de thrombose. Ces anticoagulants oraux ont été récemment rendus responsables d'un certain nombre d'effets secondaires graves ayant nécessité une hospitalisation.



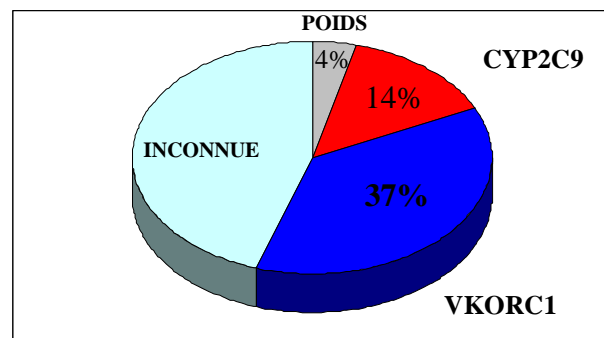
Source
Philippe
Beaune.
U490 Inserm.

Si cette différence dans la réponse pharmaco-toxicologique est liée de manière certaine à des facteurs environnementaux, des facteurs génétiques propres aux individus ont également été mis en évidence.

Les travaux de Philippe Beaune et de ses collègues de l'unité Inserm 490 « Toxicologie moléculaire », en collaboration avec le Centre d'Investigation Clinique St Antoine et publiés dans *Blood* ont tenté de mesurer l'impact des variations génétiques de deux enzymes, l'une du métabolisme de l'anticoagulant, l'autre de sa cible (la vitamine K), dans la réponse à l'acénocoumarol, un anti-vitamine K largement prescrit. Une dose unique a été administrée à 270 volontaires sains chez lesquels l'effet pharmacologique a été mesuré et l'ADN analysé.

L'équipe a étudié les polymorphismes de ces deux gènes, le cytochrome P450 2 C9 (CYP2C9), enzyme principale responsable du métabolisme hépatique des anticoagulants oraux, et le gène VKORC1, cible des anti-vitamines K et montré que seuls deux polymorphismes génétiques, l'un dans le CYP2C9 et l'autre dans le VKORC1 étaient associés à la réponse pharmacologique des patients. De plus, l'équipe a démontré qu'à eux seuls, ces variations dans l'ADN des patients permettaient d'expliquer 50% de la variabilité de la réponse.

Variabilité dans la réponse pharmacologique de l'acénocoumarol



$CYP2C9*3 + VKORC1 G-1639A = 50\%$ de la variabilité

Une simple étude génétique (génotypage) de ces deux polymorphismes permettrait de rendre la prescription d'acénocoumarol plus sûre en prédisant un risque de surdose avant la mise en place du traitement. On pourrait ainsi réduire de manière conséquente le nombre d'accidents actuels. L'utilisation de cette nouvelle approche de la prescription d'acénocoumarol sera prochainement validée dans l'unité de pharmacogénétique de l'Hôpital Européen Georges Pompidou.

▪ Source

“Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity”

Laurent Bodin(1), Celine Verstuyft(2), David-Alexandre Tregouet(3), Annie Robert(4), Liliane Dubert, Christian Funck-Brentano(2), Patrice Jaillon(2), Philippe Beaune(1), Pierre Laurent-Puig(1), Laurent Becquemont(2) et Marie-Anne Lorient(1).

- (1) Inserm, UMRS 490, « Toxicologie moléculaire ».
- (2) Centre d'Investigation Clinique St Antoine. Paris
- (3) Inserm U 525 « Génétique épidémiologique et moléculaire des pathologies cardiovasculaires » CIC Hôpital Jeanne d'Arc. Toul
- (4) Laboratoire d'Hématologie, Hôpital St Antoine. Paris

***Blood* Publication avancée en ligne du 24 mars 2005**

Disponible en format PDF dans sa version complète au bureau de presse Inserm
presse@tolbiac.inserm.fr

▪ **Contact chercheur**

Philippe Beaune

Inserm, UMRS 490

Laboratoire de Biochimie
Toxicologie Moléculaire
Centre universitaire des Saints-Pères
45 rue des Saints-Pères
75270 Paris cedex 06
Tel: 01 42 86 38 43 82
philippe.beaune@univ-paris5.fr

Hôpital Européen Georges Pompidou
20 rue Leblanc
75908 Paris cedex 15
Tel: 01 56 09 38
philippe.beaune @hop.egp.aphp.fr

▪ **Contact presse**

Anne Mignot

Tel. 01 44 23 60 73

presse@tolbiac.inserm.fr



Paris, le 07 avril 2005

▪ Engagement de l'unité 490 dans la pharmacogénétique

En collaboration avec d'autres laboratoires et des services cliniques, l'unité de toxicologie moléculaire (Inserm UMR S490) s'est engagée depuis de nombreuses années dans l'étude des variations génétiques des enzymes du métabolisme et du transport des médicaments et de leur influence dans la réponse aux médicaments.

Récemment, l'unité dirigée par Philippe Beaune a pu montrer, avec plusieurs exemples concrets, le rôle de ces polymorphismes génétiques dans la réponse à trois catégories de médicaments pour lesquels la réponse pharmaco-toxicologique est difficile à prédire :

- les **anticancéreux**
- les **immuno-suppresseurs**
- les **anticoagulants oraux**

Les polymorphismes génétiques des enzymes de la réponse aux médicaments (métabolisme et transport, cibles des médicaments ainsi que les gènes responsables de la réaction de l'organisme) sont à l'évidence des facteurs importants dans la variabilité inter-individuelle de la réponse aux traitements. Leur analyse est maintenant simple, rapide et accessible aux laboratoires hospitaliers ; il est donc nécessaire et urgent de mettre sur pied des études de validation de cette approche pharmacogénétique afin qu'elle puisse être intégrée dans la pratique clinique.

Paris, le 07 avril 2005

▪ Engagement de l'Inserm dans la recherche en pharmacogénétique

Dans le cadre de sa réflexion dans le domaine du médicament et de la vectorisation et afin de structurer et d'organiser le domaine prioritaire de la pharmacogénétique, l'Inserm a lancé en 2004 un appel d'offre qui a permis de créer 4 réseaux nationaux mixtes de pharmacogénétique, financés à 100% par l'Inserm et susceptibles d'intéresser des partenaires caritatifs et financiers.

- Les projets retenus au 1^{er} octobre 2004 par un comité d'experts internationaux sont les suivants :

Responsables du projet	Appartenance	Intitulé du projet	Montant du financement Inserm	Durée du projet
LAURENT-PUIG Pierre	Inserm U490 Laboratoire de Toxicologie 45 rue des Saints Pères 75006 PARIS	Réseau pharmacogénétique des anticancéreux (EPAC)	50 k€	1 an renouvelable
THERVET Eric	Hôpital Saint Louis 1 avenue Claude Vellefaux 75010 PARIS	Pharmacogénétique et traitements immunosuppresseurs	50k€	1 an renouvelable
JACQZ-AIGRAIN Evelyne	Hôpital Robert Debré 48 boulevard Serurier 75019 PARIS	Pharmacogénétique et pharmacovigilance	25k€	1 an renouvelable
LEBOYER Marion	Service de psychiatrie adulte Hôpital Albert Chenevier 40 rue de Mesly 94000 Créteil	Réseau pharmacogénétique des psychotropes (RPP)	25k€	1 an renouvelable

▪ Texte de l'appel d'offre Inserm 2004

Inserm



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Action thématique concertée Médicament et vectorisation

Appel à formation de réseaux de pharmacogénétique 2004

Dans le cadre de sa réflexion dans le domaine du médicament et de la vectorisation, l'Inserm met en place un programme pour soutenir la formation de **réseaux** de **pharmacogénétique**. Un premier état des lieux de la discipline fait apparaître qu'une approche pluridisciplinaire est indispensable.

Dans cette perspective, l'Inserm lance un appel d'offres pour la formation de réseaux pluridisciplinaires (clinique, génétique, pharmacologie, pharmacocinétique, statistique, méthodologie...). Ils devront permettre le développement de la pharmacogénétique dans un domaine thérapeutique défini et la mise sur pied de projets scientifiques pluridisciplinaires. Ils devront pouvoir également être confrontés **aux centres d'intérêt de financeurs potentiels**.

LA PHARMACOGENETIQUE

La pharmacogénétique est prise ici dans l'acception restreinte de l'étude des **facteurs génétiques** de la **réponse** aux **médicaments** (efficacité, toxicité, effets secondaires).

LES RESEAUX

Un état des lieux préalable de la discipline a fait apparaître des champs thérapeutiques dans lesquels de fortes capacités de recherche permettraient le développement de projets de recherche compétitifs, productifs et susceptibles d'intéresser de potentiels financeurs. D'autre part cet état des lieux a révélé un déficit d'association entre chercheurs de compétences complémentaires, limitant par là même les projets proposés. Cet appel d'offres souhaite donc favoriser l'association de ces compétences complémentaires dans les domaines thérapeutiques identifiés par la création de **réseaux** qui devront répondre aux conditions suivantes :

- **Associer plusieurs équipes de formations différentes, pour aboutir à des projets compétitifs, et de compétences complémentaires, dans un domaine de pharmacogénétique, pour en faire bénéficier le réseau et pour mettre sur pied des projets pluridisciplinaires de pharmacogénétique.**
- **Associer un fonctionnement de réseau avec la présentation d'un ou plusieurs projets scientifiques que seul le réseau permettrait de réaliser.**
- **Se positionner dans l'un des champs thérapeutiques suivants :**
 - **Anti-cancéreux**
 - **Immuno-suppresseurs**
 - **Médicaments psychotropes**
 - **Médicaments du système cardiovasculaire**
 - **Pharmacovigilance**

Ces réseaux seront financés pour une période d'un an renouvelable deux fois.

Date limite : 26 avril 2004