



Les tests génétiques peuvent-ils être utiles pour la prévention cardiovasculaire ?



Rev Med Suisse 2012; 8: 519-24

**M. Bochud
F. Fellmann
I. Guessous**

Drs Murielle Bochud et Idris Guessous
Unité de prévention communautaire
Institut de médecine sociale
et préventive

Dr Florence Fellmann
Service de génétique médicale
CHUV, 1011 Lausanne
Murielle.Bochud@chuv.ch
Florence.Fellmann@chuv.ch
Idris.Guessous@chuv.ch

Dr Idris Guessous
Unité d'épidémiologie populationnelle
HUG, 1211 Genève 14

Are genetic tests useful for cardiovascular prevention?

Recent progresses in genetics have opened new avenues to further our understanding of the pathophysiological mechanisms underlying cardiovascular disease, raising new expectations in the field of personalized medicine. Genetic tests may have a high predictive value for rare monogenic diseases. The situation is very different for common polygenic diseases, such as myocardial infarction, type 2 diabetes or stroke. The results from recent genome-wide association studies have provided useful information for research, but have not yet been proven to be clinically useful. It is therefore currently not recommended to conduct genetic testing to guide cardiovascular prevention neither in clinical nor in public health settings.

Les progrès récents en génétique sont utiles pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les maladies cardiovasculaires, ce qui a suscité l'espoir d'une médecine plus personnalisée. Les tests génétiques peuvent avoir une valeur prédictive élevée dans le cadre des maladies monogéniques rares. La situation est très différente pour les maladies polygéniques communes, comme l'infarctus du myocarde, le diabète de type 2 ou les accidents vasculaires cérébraux. Les résultats obtenus récemment dans les études d'association pangénomique sont utiles pour la recherche, mais leur utilité clinique n'est pas démontrée. Il n'est donc pas recommandé, à l'heure actuelle, d'utiliser des tests génétiques dans le but d'individualiser les mesures de prévention cardiovasculaire en clinique ou dans la population générale.

INTRODUCTION

La plupart des maladies et facteurs de risque cardiovasculaire ont une importante composante génétique, illustrée notamment par l'utilité clinique de l'histoire familiale d'événements cardiovasculaires précoces. Les progrès rapides dans le domaine de la génétique durant les dix dernières années ouvrent de nouvelles voies vers la compréhension des mécanismes physiopathologiques dans les maladies cardiovasculaires,¹ ainsi que des perspectives nouvelles en pharmacogénétique et en médecine personnalisée (figure 1). Bien que la valeur prédictive des tests génétiques soit élevée dans les maladies

monogéniques rares, la situation est très différente pour les maladies polygéniques communes, comme l'infarctus du myocarde, le diabète de type 2 ou les accidents vasculaires cérébraux. Le but de cet article est de faire le point sur l'utilité clinique des tests génétiques dans le cadre de la prévention cardiovasculaire.

UTILITÉ CLINIQUE D'UN FACTEUR DE RISQUE

L'utilité clinique d'un biomarqueur (ou facteur de risque) cardiovasculaire dépend de l'effet de ce biomarqueur sur la maladie. Pour qu'un biomarqueur soit cliniquement utile, il faut que l'effet soit suffisamment grand pour que sa mesure influence la classification du risque du patient et, par conséquent, les mesures préventives ou thérapeutiques à prendre.² Cependant, il est important de différencier l'effet d'un facteur de risque sur une maladie de la capacité de discrimination et de reclassification de ce facteur de risque.³ La capacité de reclassification, à savoir la capacité de changer le groupe à risque dans lequel se trouve un patient donné avec des conséquences sur la prise en charge de ce patient, est le critère le plus utile cliniquement.

Les meilleurs prédicteurs du risque cardiovasculaire sont les facteurs qui ne peuvent pas être modifiés (par exemple : âge, sexe, antécédents personnels d'infarctus du myocarde, etc.).^{4,5} Pour des facteurs de risque continu, comme la pression artérielle ou le taux de cholestérol total circulant, les médecins utilisent fré-

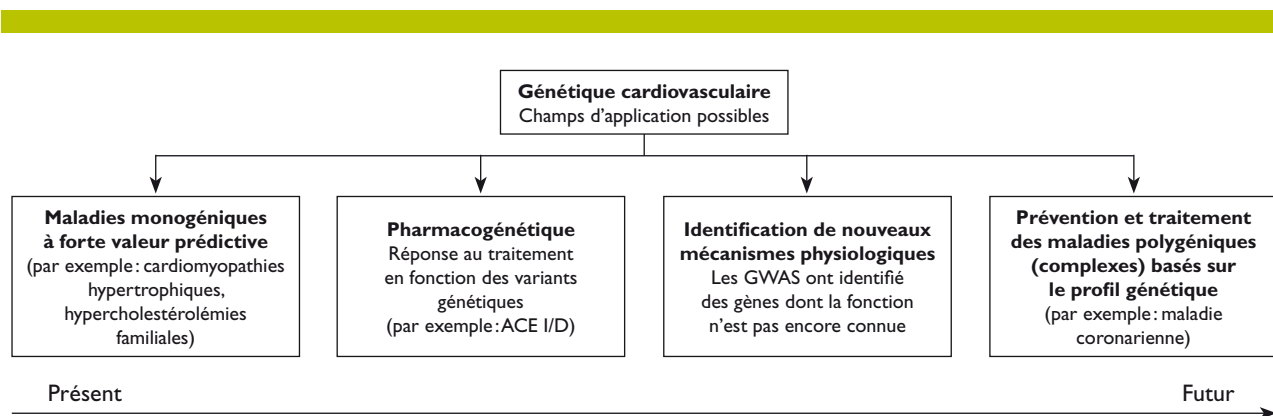


Figure 1. Champs d'application de la génétique cardiovasculaire
(Adaptée de réf.³³).

ACE I/D : Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism.
GWAS: Genome wide association study.

quement des seuils pour différencier la présence (par exemple: l'hypertension) de l'absence (par exemple: la normotension) de ce facteur. Etant donné la nature continue du risque associé à ces facteurs de risque cardiovasculaire, une telle dichotomisation n'est pas idéale. Les facteurs de risque cardiovasculaire modifiables devraient être baissés chez toute personne à haut risque.⁴

MALADIES OU FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE POLYGÉNIQUES À FAIBLE VALEUR PRÉDICTIVE GÉNÉTIQUE

Qu'en est-il des déterminants génétiques? La vaste majorité des variants génétiques sont des *single nucleotide polymorphisms* (SNP), à savoir des modifications d'une seule paire de bases d'ADN. La plupart des SNP se répartissent en trois génotypes dans la population. La plupart des variants génétiques, associés à ce jour aux facteurs de risque et à la maladie cardiovasculaire de type polygénique (par exemple: de très nombreux gènes à faible effet sont impliqués), ont un effet infime⁶⁻⁸ (par exemple: moins d'un mmHg sur la pression artérielle).⁶ Comme il existe de très nombreux variants génétiques avec un effet additif,¹ les chercheurs ont créé des scores génétiques prenant compte de tous les variants identifiés dans une situation donnée.⁶ A ce jour, ces scores génétiques n'ont pas démontré leur utilité clinique, ce qui contraste avec l'histoire familiale d'infarctus du myocarde précoce par exemple.⁹ L'absence d'utilité clinique des tests génétiques est notamment claire pour le diabète de type 2,¹⁰ la maladie coronarienne,^{7,11} l'hypertension artérielle⁶ et les accidents vasculaires cérébraux.¹²

Un exemple récent illustrant bien ce propos est l'association génétique très robuste d'un locus sur le chromosome 9p21 avec le risque de maladie coronarienne.⁷ Cette association a été découverte en 2007. Malgré de très nombreuses études réalisées depuis lors, nous ne savons toujours pas précisément, en 2011, pourquoi ce locus est associé à la maladie coronarienne.¹ Bien qu'il soit possible que cette découverte aboutisse un jour à de nouvelles me-

sures thérapeutiques et/ou préventives pour la maladie coronarienne, beaucoup d'incertitudes persistent. Il est clair, en revanche, que le génotypage de ce locus pour prédire le risque futur de maladie coronarienne chez une personne donnée n'a aucune utilité clinique.^{7,8} Ceci n'empêche malheureusement pas certaines compagnies (par exemple: deCODEme, 23andMe and Navigenics) de proposer des tests génétiques (basés sur ce locus) directement accessibles sur internet pour prédire le risque de maladie coronarienne. Une enquête du bureau américain d'audit, d'évaluation et d'investigation du Congrès des Etats-Unis (Government Accountability Office) a montré que les résultats des tests génétiques directement accessibles aux consommateurs sur internet pouvaient être contradictoires d'une compagnie à l'autre et que les pratiques de ces compagnies n'étaient pas irréprochables sur le plan éthique (www.gao.gov/products/gao-10-847t, accès le 28 novembre 2011). Dans tous les cas, l'accès direct des consommateurs à des tests génétiques par internet pose le problème important du contournement du système de santé.

MALADIES CARDIOVASCULAIRES MONO OU OLIGOGÉNIQUES À FORTE VALEUR PRÉDICTIVE GÉNÉTIQUE

Contrairement aux maladies cardiovasculaires de type polygénique pour lesquelles les tests génétiques ont une faible utilité clinique,¹ celle des tests génétiques est beaucoup plus grande pour les maladies rares dues à un ou quelques gènes ayant chacun des effets majeurs. Bien qu'il soit tentant de séparer ainsi clairement les maladies monogéniques de leurs contreparties polygéniques, la réalité sous-jacente est probablement celle d'un continuum entre ces deux groupes. Parmi les maladies monogéniques à forte valeur prédictive génétique, on peut citer les hypercholestérolémies familiales (dues le plus souvent à des mutations dans les gènes *LDLR*, *APOB* ou *PCSK9*). Les formes récessives (c'est-à-dire qu'il faut porter deux copies de la mutation pour développer la maladie) sont exceptionnelles (environ 1/1 000 000) et très sévères. Il s'agit le plus souvent



d'affections transmises selon un mode autosomique dominant (c'est-à-dire qu'une seule copie de la mutation suffit pour développer la maladie) avec une pénétrance complète.¹³ Les formes hétérozygotes d'hypercholestérolémie familiale sont fréquentes et affectent environ 1/500 individus dans les populations d'origine européenne.¹³ Malgré le risque cardiovasculaire très élevé associé, la plupart des individus à risque ne sont pas identifiés, ni traités ou sont traités de façon inadéquate. Il n'existe, à l'heure actuelle, aucune recommandation pour un dépistage génétique généralisé des hypercholestérolémies familiales.¹³ Les recommandations de dépistage en cascade (*cascade screening*) des apparentés à risque sont basées sur des rapports coût-bénéfice prouvés, mais restent actuellement insuffisamment appliquées.¹⁴

Parmi les autres maladies monogéniques cardiovasculaires, on trouve les cardiomyopathies hypertrophiques, transmises selon un mode autosomal dominant, et pour lesquelles des mutations dans treize gènes différents ont été décrites, notamment des gènes impliqués dans la formation des sarcomères.¹⁵ Leur prévalence est d'environ 1 sur 500 dans la population générale. Un essai randomisé et contrôlé de prévention de la cardiomyopathie hypertrophique basée sur un test génétique précoce est en cours et les résultats seront connus en 2013 : l'idée est d'explorer si un traitement précoce de diltiazem chez les porteurs de certaines de ces mutations pourrait permettre de prévenir la survenue d'une cardiomyopathie hypertrophique ou d'en ralentir la progression (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00319982>). Une revue systématique de tous les syndromes monogéniques dans le domaine cardiovasculaire (par exemple : syndrome du QT long, cardiomyopathies dilatées familiales, dysplasie du ventricule droit arythmogène, etc.) n'est pas possible dans le cadre de cet article. La suspicion clinique d'une forme monogénique de maladie cardiovasculaire nécessite une consultation spécialisée en génétique médicale.

UTILITÉ DE LA PHARMACOGÉNÉTIQUE DANS LA PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE

La pharmacogénétique consiste à décrire et à déterminer le rôle des variations génétiques dans la réponse à un médicament. Cette science n'est pas nouvelle. Dans les années 1940, le risque d'hémolyse liée aux traitements antimariques était associé à un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) secondaire à une mutation sur le chromosome X (gène *G6PD*).¹⁶ L'intérêt de la pharmacogénétique a toutefois augmenté dans le contexte du séquençage complet du génome humain. La pharmacogénétique est du reste souvent présentée comme une des premières applications cliniquement utiles des études de types GWAS (Genome wide association study) ;¹⁷ l'information sur les variations génétiques pourrait guider la prise en charge thérapeutique et permettre d'augmenter l'efficacité et/ou de réduire les risques d'effets secondaires des médicaments.

Le nombre de publications dans le domaine de la pharmacogénétique a considérablement augmenté ces dernières années,¹⁸ mais qu'en est-il des évidences concernant

la pharmacogénétique cardiovasculaire ? Cette question a notamment fait l'objet d'une discussion d'experts aux Pays-Bas en 2010.¹⁹ Les sections ci-dessous discutent certaines évidences en se limitant aux traitements majeurs de préventions (primaire et secondaire) des maladies cardiovasculaires.

Aspirine, antiagrégant, anticoagulant

La résistance à l'aspirine ainsi qu'à d'autres antiagrégants comme le clopidogrel est un phénomène relativement fréquent (près de 25% des personnes traitées) et est associée à une augmentation du risque de récurrences d'événements cardiovasculaires sous traitements. Les études réalisées dans le but d'identifier des variations génétiques pouvant prédire le risque de résistance à l'aspirine n'ont pas été couronnées de succès.²⁰ A l'inverse, des variants du gène *CYP2C19* (par exemple : le *CYP2C19*2*) ont été associés à la résistance au clopidogrel ainsi qu'à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires.²¹ L'utilité clinique d'un génotypage *CYP2C19* lors de l'introduction d'un traitement par clopidogrel n'a pas été démontrée. Rappelons ici, qu'en 2009, la Food and Drug Administration (FDA) a introduit un avertissement concernant l'impact des variations du *CYP2C19* sur le métabolisme du clopidogrel.

CYP2C9 et *VKORC1* ont été associés à la variabilité interindividuelle de la réponse à la warfarine.²² Plusieurs études suggèrent une utilité clinique du génotypage *CYP2C9* et *VKORC*, en plus des algorithmes standards, dans le suivi de patients traités par warfarine.^{23,24} Forte de ces résultats, la FDA a révisé la notice d'emballage de la warfarine en 2010 pour y recommander : 1) l'utilisation de tests génétiques *CYP2C9* et *VKORC* et 2) des doses spécifiques selon les génotypes.²⁴ C'est, à ce jour, à notre connaissance, l'unique application cliniquement utile en pharmacogénétique cardiovasculaire.

Statines

Des variants génétiques localisés dans les gènes *CETP* et *APOE* ont été associés à l'efficacité des statines ainsi qu'aux risques de myopathies et de rhabdomyolyses. L'étude REGRESS a montré que le polymorphisme du gène *CETP* modifiait l'efficacité de la pravastatine. Comparés aux porteurs *TaqIB-B1*, les hommes avec une maladie coronarienne traités par statines et porteurs du polymorphisme *TaqIB-B2* présentaient une augmentation de près de 60% de la mortalité cardiovasculaire et de 30% de la mortalité globale.²⁵ Des polymorphismes dans le gène *APOE* ont été associés à l'efficacité des statines dans une première étude de GWAS mais cela n'a pas été confirmé dans une autre étude GWAS plus récente.^{26,27}

La pharmacogénétique des effets secondaires liés aux statines a suscité beaucoup d'intérêt, surtout dans le contexte de vente de statines sans ordonnance.²⁸ Un variant du gène *SCLOIB1* est associé au risque de myopathie secondaire aux traitements par statines.²⁹ Cette association semble être spécifique à la simvastatine. Toutefois, l'utilité clinique de l'information génétique dans la décision d'introduire un traitement de simvastatine n'a pas été démontrée.



Bêtabloquants

Une revue systématique de la littérature suggère que le variant influençant le plus l'efficacité des bêtabloquants est le polymorphisme Arg389Gly du gène *ADRB1*. Cependant, la diversité des classes de bêtabloquants évaluées dans les études ne permet pas d'identifier clairement la proportion de la variation de l'efficacité du traitement bêtabloquant qui est attribuable aux facteurs génétiques.¹⁹

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Le gène le plus fréquemment étudié dans le cadre pharmacogénétique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) est le gène *ACE*. Curieusement, les résultats de ces différentes études suggèrent qu'une association entre les polymorphismes *ACE* (y compris le *ACE insertion/deletion*) et la réponse thérapeutique aux IECA est peu probable.^{30,31} Par contre, l'étude PERGENE, dont l'objectif était la pharmacogénétique associée à la réponse thérapeutique aux IECA, a identifié, sur douze gènes candidats, deux gènes (*AGTR1* et *bradykinine type I receptor*) significativement associés à la réponse au périmopril.³² Le variant *ACE I/D* n'était pas associé à la réponse thérapeutique aux IECA dans cette étude. Les résultats prometteurs concernant les gènes *AGTR1* et *bradykinine type I receptor* doivent encore être répliqués dans une cohorte indépendante.

Le **tableau 1** résume les niveaux de preuves des associations et des utilités cliniques en pharmacogénétique cardiovasculaire pour les traitements discutés.

CONCLUSION

Les progrès récents en génétique ont permis de faire avancer nos connaissances sur les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les maladies et facteurs de risque cardiovasculaires. Un long travail de recherche reste à faire pour que ces résultats aboutissent à de nouveaux traitements et/ou à de nouvelles mesures préventives. L'utilité clinique des tests génétiques visant à prédire le risque cardiovasculaire dans le cadre des maladies polygéniques

Tableau 1. Utilité clinique en pharmacogénétique cardiovasculaire

(Adapté de réf.¹⁹).

Classes de traitements	Domaines	Niveaux de preuves	
		Associations	Utilité clinique
Anticoagulants	Dosage	+++	+++
Statines	Risque de myopathie	+++	?
	Dosage	-	?
Aspirine	Résistance	+	?
Clopidogrel	Résistance	+++	?
IECA	Efficacité	-	?
Bêtabloquants	Efficacité	+	?

+++ : élevé; + : faible; - : mauvais; ? : inconnu; IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

communes est nulle à l'heure actuelle. En dehors du cadre des maladies monogéniques rares, le seul domaine dans lequel l'utilité clinique semble prometteuse est la pharmacogénétique. ■

Implications pratiques

- > Dans le cadre des facteurs de risque et maladies cardiovasculaires de type polygénique, les recommandations actuelles sont de ne pas faire de test génétique pour guider le traitement et la prévention en raison de l'absence d'utilité clinique de ces tests
- > La situation est différente pour les maladies cardiovasculaires rares à caractère monogénique pour lesquelles une consultation spécialisée en génétique médicale est nécessaire
- > Le domaine le plus prometteur, en termes d'utilité clinique, est celui de la pharmacogénétique cardiovasculaire avec le génotypage *CYP2C9* et *VKORC* pour guider le traitement anti-coagulant (warfarine)

Bibliographie

- 1 ** O'Donnell CJ, Nabel EG. Genomics of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2011;365:2098-109.
- 2 Tzoulaki I, Siontis KC, Ioannidis JP. Prognostic effect size of cardiovascular biomarkers in datasets from observational studies versus randomised trials: Meta-epidemiology study. *BMJ* 2011;343:d6829.
- 3 Pencina MJ, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-72; discussion 207-12.
- 4 Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: Their existence under scrutiny. *BMJ* 2002;324:1570-6.
- 5 ** Wald NJ, Simmonds M, Morris JK. Screening for future cardiovascular disease using age alone compared with multiple risk factors and age. *PLoS One* 2011;6:e18742.
- 6 Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011;478:103-9.
- 7 Palomaki GE, Melillo S, Bradley LA. Association between 9p21 genomic markers and heart disease: A meta-analysis. *JAMA* 2010;303:648-56.
- 8 * Ioannidis JP. Prediction of cardiovascular disease outcomes and established cardiovascular risk factors by genome-wide association markers. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:7-15.
- 9 Paynter NP, Chasman DI, Pare G, et al. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA* 2010;303:631-7.
- 10 Talmud PJ, Hingorani AD, Cooper JA, et al. Utility of genetic and non-genetic risk factors in prediction of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* 2010;340:b4838.
- 11 * Paynter NP, Chasman DI, Buring JE, et al. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. *Ann Intern Med* 2009;150:65-72.
- 12 Lanktree MB, Dichgans M, Hegele RA. Advances in genomic analysis of stroke: What have we learned and where are we headed? *Stroke* 2010;41:825-32.
- 13 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
- 14 Ned RM, Sijbrands EJ. Cascade screening for familial hypercholesterolemia (FH). *PLoS Curr* 2011;3:RRN1238.
- 15 Wang L, Seidman JG, Seidman CE. Narrative review: Harnessing molecular genetics for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2010;152:513-20.
- 16 Motulsky AG. Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. *J Am Med Assoc* 1957;165:835-7.
- 17 Guessous I, Gwinn M, Khoury MJ. Genome-wide association studies in pharmacogenomics: Untapped potential for translation. *Genome Med* 2009;1:46.



- 18** Guessous I, Gwinn M, Yu W, et al. Trends in pharmacogenomic epidemiology: 2001-2007. *Public Health Genomics* 2009;12:142-8.
- 19** * Verschuren JJ, Trompet S, Wessels JA, et al. A systematic review on pharmacogenetics in cardiovascular disease: Is it ready for clinical application? *Eur Heart J* 2011; epub ahead of print.
- 20** Goodman T, Ferro A, Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: A comprehensive systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:222-32.
- 21** Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: A meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821-30.
- 22** Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, et al. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *PLoS Genet* 2009;5:e1000433.
- 23** Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009;360:753-64.
- 24** Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med* 2011;364:1144-53.
- 25** Regieli JJ, Jukema JW, Grobbee DE, et al. CETP genotype predicts increased mortality in statin-treated men with proven cardiovascular disease: An adverse pharmacogenetic interaction. *Eur Heart J* 2008;29:2792-9.
- 26** Thompson JF, Hyde CL, Wood LS, et al. Comprehensive whole-genome and candidate gene analysis for response to statin therapy in the Treating to New Targets (TNT) cohort. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:173-81.
- 27** Zintzaras E, Kitsios GD, Triposkiadis F, Lau J, Raman G. APOE gene polymorphisms and response to statin therapy. *Pharmacogenomics J* 2009;9:248-57.
- 28** Guessous I, Rodondi N, Paccaud F. Over-the-counter statins: Benefit or harmful? *Rev Med Suisse* 2005;1:2447-8, 2451-2.
- 29** Link E, Parish S, Armitage J, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008;359:789-99.
- 30** Arnett DK, Boerwinkle E, Davis BR, et al. Pharmacogenetic approaches to hypertension therapy: Design and rationale for the Genetics of hypertension associated treatment (GenHAT) study. *Pharmacogenomics J* 2002;2:309-17.
- 31** Harrap SB, Tzourio C, Cambien F, et al. The ACE gene I/D polymorphism is not associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition. *Hypertension* 2003;42:297-303.
- 32** Bruggts JJ, Isaacs A, Boersma E, et al. Genetic determinants of treatment benefit of the angiotensin-converting enzyme-inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010;31:1854-64.
- 33** Ho E, Bhindi R, Ashley EA, Figtree GA. Genetic analysis in cardiovascular disease: A clinical perspective. *Cardiol Rev* 2011;19:81-9.
- * **à lire**
** **à lire absolument**