



Les scores de risque polygénique font l'objet de recherches approfondies dans différents domaines de la médecine.

Utilité clinique des scores de risque polygénique

Introduction

La médecine préventive se base sur l'évaluation du risque de développer des maladies chroniques, et ce afin de mettre en place des mesures d'atténuation du risque en question : adaptation du régime alimentaire et du mode de vie ou interventions médicales, par exemple.

De la même manière, lors de la souscription d'un contrat d'assurance, nous évaluons pour chaque proposant son niveau de risque de développer une maladie chronique susceptible de raccourcir son espérance de vie, afin de déterminer sa classe de risque.

En médecine tout comme en tarification d'assurance, les différentes techniques d'évaluation du risque sont bien connues. Elles tiennent généralement compte des éléments suivants :

- Caractéristiques démographiques (âge, sexe, etc.)
- Mode de vie (IMC, tabagisme, consommation d'alcool, exercice physique, etc.)
- Facteurs de risque cliniques (pression artérielle, bilan sanguin et biomarqueurs)

Vous noterez qu'il n'est pas question dans cette liste de tests génétiques de routine. L'émergence des scores de risque polygénique, qui visent à prédire les risques de maladies courantes chez l'adulte, tend à y remédier et, à

terme, à perfectionner les techniques d'évaluation du risque déjà existantes.

Quelques mots de génétique

Nos gènes servent de matrice pour la production de molécules appelées protéines, les éléments de base de notre organisme. Dans le cas d'une maladie monogénique, un seul gène (parmi les plus de 20 000 que compte notre génome) est muté. À noter cependant : la présence d'une mutation chez un sujet ne signifie pas forcément qu'il va développer la maladie.

Bien que l'on soit aujourd'hui en mesure d'identifier les gènes responsables de la plupart des maladies monogéniques, la grande majorité des maladies génétiques sont en réalité multifactorielles, c'est-à-dire que leur apparition est due à plusieurs gènes défectueux. L'hypothèse maladie commune/variant commun postule que « si une maladie héréditaire est courante dans la population, alors les facteurs génétiques qui contribuent à l'apparition de la maladie sont également courants ».¹

On estime que sur un total de plus de 3 milliards de paires de bases d'ADN contenues dans un noyau cellulaire, environ 3 millions diffèrent d'un individu à l'autre. Si la plupart de ces différences, aussi appelées « polymorphismes d'un seul nucléotide » (SNP), semblent sans conséquence, un petit nombre sont ce que l'on

¹ Voir El-Fishawy P. (2013) Common Disease-Common Variant Hypothesis. In: Volkmar F.R. (eds) Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders. Springer, NY

appelle des polymorphismes fonctionnels. Les chercheurs déterminent le rôle de chaque SNP en comparant les séquences génétiques des individus présentant un trait ou une maladie (phénotype) donnés à celles d'individus qui n'en présentent pas. Les SNP présents chez les patients avec ce phénotype mais absents du groupe témoin sont considérés comme « associés » au phénotype en question, tandis que le degré d'association est appelé « taille d'effet ». Ces « études d'association pangénomique » (aussi appelées GWAS, pour Genome Wide Association Studies en anglais) ont identifié des centaines de milliers de SNP associés à divers phénotypes. Bien que ces études soient menées depuis maintenant plus de 15 ans, une disponibilité croissante des données ainsi qu'une amélioration des capacités de traitement ont permis d'accélérer les avancées de la recherche dans ce domaine.

Les scores de risque polygénique (SRP), qui sont la somme pondérée du nombre de variantes de risque pour une maladie donnée, transformée en un score très transparent correspondant à une distribution normale, contribuent également à faciliter l'exploitation des GWAS. En substance, les SRP sont des sortes de modèles de débit/crédit pour les profils génétiques : le SRP le plus élevé correspondant au risque relatif le plus élevé de développer la maladie ou le trait en question au cours de sa vie. Les SRP semblent ainsi être l'une des méthodes les plus simples d'illustrer le risque génétique. Cette méthode est en outre facile à transposer sur le modèle traditionnel de classification des risques en assurance : la majorité de la population présente un risque moyen (taux standard), et les personnes qui se trouvent aux deux extrémités de la courbe présentent respectivement le risque le plus faible et le risque le plus élevé (risques préférentiels ou aggravés). Bien que la capacité à prédire la probabilité d'être atteint d'une maladie augmente à mesure que l'on identifie davantage de SNP associés au phénotype de la maladie et que le SRP se rapproche du 90^{ème} percentile, le développement de la maladie dépend malgré tout d'un grand nombre d'autres facteurs. En effet, les maladies communes et complexes semblent résulter de nombreuses variantes génomiques ayant une petite taille d'effet, influencées par un certain nombre de facteurs

environnementaux souvent modifiables, tels que l'alimentation, le sommeil, le stress ou le tabagisme. En d'autres termes, la génétique n'est donc pas déterministe.

Scores de risque polygénique et maladies coronariennes

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie génétique dite « autosomique dominante », généralement liée à une mutation du gène du récepteur des lipoprotéines de basse densité (LDLR).² Bien que d'autres mutations monogéniques aient été constatées, environ 15% des cas d'hypercholestérolémie familiale semblent être dus à des mutations monogéniques de prévalence indéterminée, ou à l'interaction de plusieurs gènes (maladie polygénique). Environ une personne sur 250 dans le monde développe une HF³, et l'on estime que ces individus présentent jusqu'à 3,9 fois plus d'événements cardiovasculaires au cours de leur vie que des patients atteints d'hypercholestérolémie non familiale dont le profil de risque est similaire.⁴ Bien que ce risque puisse être largement atténué par une intervention précoce et agressive sur les facteurs de risque cardiovasculaire, le défi majeur reste de l'identifier à temps, en gardant à l'esprit que l'exposition à des lipoprotéines de basse densité élevées commence in utero pour les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale.⁵

Les 5% de sujets ayant les scores de risque polygénique de maladies coronariennes les plus élevés présentent un odds ratio (rapport des cotes) équivalent pour la coronaropathie et pour les maladies monogéniques. Le SRP semble identifier un sous-ensemble d'individus à risque de coronaropathie différent de celui identifié par le séquençage monogénique, et il ne présente en outre qu'une très faible corrélation avec les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels.⁶ Étant donné qu'environ 15% des premières crises cardiaques ne s'inscrivent dans le contexte d'aucun des principaux facteurs de risque cardiovasculaire habituels⁷, le SRP ne pourrait-il pas nous aider à identifier les personnes à risque suffisamment tôt pour pouvoir atténuer le risque de crise cardiaque ? Environ 2% des patients ayant subi une première crise cardiaque présentent une mutation monogénique, alors

² Voire Chial, H. (2008) Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. Nature Education

³ Voire Henderson, Raymond et al. "The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia." Journal of biomedical science vol. 23 39. 16 Apr. 2016

⁴ Voire Guillermo Villa, et al., Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia, European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes, Volume 3, Issue 4, (2017)

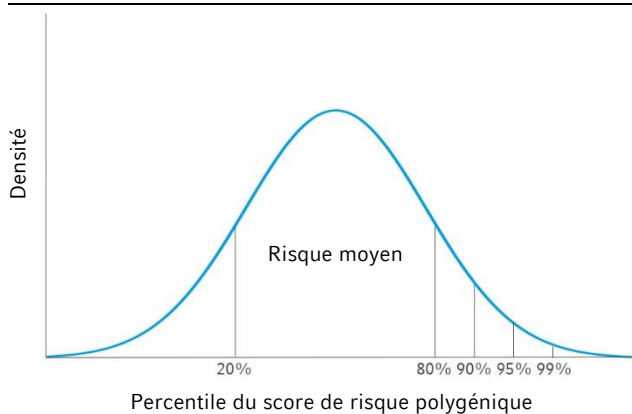
⁵ Voire Gidding S.S., et al. (2015) The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association.

⁶ Voire Biobank UK; Genome-wide polygenic scores to stratify risk for common diseases. (2018)

⁷ Voire Canto, John G et al. "Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction." JAMA vol. 306,19 (2011)

que 17% d'entre eux obtiennent un SRP dans les 5% les plus élevés : la marge de manœuvre est donc importante. Le hazard ratio (rapport de risque) pour la coronaropathie chez les 20% de patients présentant les SRP les plus élevés sont environ 4 fois plus élevés que chez les 20% présentant les SRP les plus bas. Ce schéma ayant été constaté pour un grand nombre de maladies, le SRP pourrait donc bien révolutionner les protocoles de dépistage et de traitement tels que nous les connaissons.⁸

Fig. 1 : Impact clinique d'un score de risque polygénique élevé dans le cas des maladies coronariennes⁹



SRP - CAD	Groupe de référence	Odds Ratio	IC à 95%
20% les plus élevés	80% restants	2,55	2,43-2,67
10% les plus élevés	90% restants	2,89	2,74-3,05
5% les plus élevés	95% restants	3,34	3,12-3,58
1% les plus élevés	99% restants	4,83	4,25-5,46
0,5% les plus élevés	99,5% restants	5,17	4,34-6,12

D'autres résultats, en revanche, sont plus mitigés. Les auteurs d'une étude de 2020¹⁰ publiée dans la revue JAMA ont constaté que le score de risque polygénique utilisé dans l'étude de Khera et al.¹¹ n'a pas amélioré la

stratification du risque de maladie coronarienne chez les populations caucasiennes d'âge moyen par rapport aux scores de risque clinique traditionnels, ce qui suggère que l'utilité clinique des SRP s'estompe avec l'âge.

Scores de risque polygénique et psychiatrie

Compte tenu des architectures polygéniques des troubles psychiatriques, les scores de risque polygénique semblent être en mesure d'influencer, voire de fondamentalement transformer notre perception des troubles psychiatriques, ainsi que la manière dont nous les catégorisons.¹² Ces scores ont en effet suscité un grand intérêt en psychiatrie, principalement en raison de l'absence de biomarqueurs fiables dans ce domaine. Mis à part les antécédents familiaux, il n'existe aujourd'hui aucun marqueur clinique ou de laboratoire permettant de prédire le risque d'incidence de troubles psychiatriques chez une population saine.

De récentes études en psychiatrie ont néanmoins commencé à explorer les potentiels bénéfiques de l'utilisation des SRP. Elles ont ainsi mis en évidence deux domaines de développement :

1. L'estimation du risque latent de divers troubles psychiatriques chez des individus en bonne santé : des données montrent que chez une population générale d'étudiants, un score SRP élevé pour la schizophrénie et la névrose peut permettre d'identifier les personnes présentant un risque accru de développer de l'anxiété et une dépression.¹³
2. La prévision des évolutions de la santé mentale des personnes ayant déjà reçu un diagnostic psychiatrique : il a été démontré que les scores de risque polygénique du trouble bipolaire et de la schizophrénie permettent de prédire l'évolution clinique probable des personnes atteintes de toxicomanie.¹⁴

⁸ Voire Inouye, Michael et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in nearly 500,000 adults: implications for early screening and primary prevention. bioRxiv 250712

⁹ Voire Khera, Amit V et al. "Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations." Nature genetics vol. 50,9 (2018)

¹⁰ Voire Mosley JD et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. JAMA (2020)

¹¹ Voire Khera AV et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized with Early-Onset Myocardial Infarction. Vol 139 (2019)

¹² Voire Anderson JS et al. Polygenic risk scoring and prediction of mental health outcomes. Current Opinion in Psychology (2019)

¹³ Voire Docherty AR et al. Polygenic prediction of the phenome across ancestry, in emerging adulthood. Psychological Medicine 8/2018

¹⁴ Voire Reginsson GW et al. Polygenic Risk Scores for Schizophrenia and Bipolar Disorder associate with Addiction. Addiction Biology Vol 23

Scores de risque polygénique et cancer du sein

Différentes études^{15, 16} ont démontré que les femmes dont le score de risque polygénique pour le cancer du sein se trouvait dans les 1% les plus élevés présentent un risque à vie de développer un cancer du sein presque équivalent à celui des femmes présentant des mutations monogéniques à haut risque telles que les mutations BRCA1 et BRCA2. Ces femmes à haut risque polygénique devraient donc bénéficier des mêmes stratégies intensives de réduction des risques que si elles étaient porteuses d'une mutation BRCA.

Les scores de risque polygénique peu élevés pour le cancer du sein peuvent également servir à identifier les femmes d'âge moyen asymptomatiques pour lesquelles le dépistage mammographique, comportant un certain nombre de risques associés de faux positif et de traitements inutiles, n'est pas indispensable.¹⁷

Les scores de risque polygénique comme prédicteurs de mortalité, toutes causes confondues

Quelques études ont cherché à mettre en évidence des variantes génétiques associées à la durée de vie.^{18, 19} Wright et al. ont par exemple identifié onze loci (position d'un gène ou d'une mutation sur un chromosome) fortement associés à la durée de vie des pères et quatre loci fortement associés à la durée de vie des mères.²⁰ Sans surprise, un certain nombre de ces loci sont aussi fortement associés à des maladies qui réduisent l'espérance de vie. Selon leurs estimations, seulement 10% des variations d'espérance de vie observées sont dues à des variantes génétiques. Cela n'augure rien de bon pour le développement de scores de risque polygénique fiables en matière de mortalité, toutes causes confondues.

Existe-t-il un score de risque polygénique permettant de prédire l'espérance de vie d'un individu ?

¹⁵ Voir footnote 2

¹⁶ Voir Mavaddat N et al. Polygenic Risk Scores for Prediction for Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *The American Journal of Human Genetics* (2019)

¹⁷ Voir footnote 2

¹⁸ Voir Wright KM et al. A Prospective Analysis of Genetic Variants Associated with Human Lifespan. *G3 : Genes, Genomes, Genetics* (2019)

¹⁹ Voir Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *eLife* 2019;

Plutôt que d'étudier les scores de risque polygénique de mortalité toutes causes confondues par le biais de variantes génétiques présumées sur toute la durée de vie, les auteurs d'une étude assez singulière publiée en septembre 2020 dans l'*American Journal of Human Genetics* ont mis au point un score de risque polygénique composite de mortalité toutes causes confondues, intégrant des scores de risque polygénique pour 13 maladies courantes et 12 facteurs de risque établis.²¹ Ces maladies et facteurs de risque sont connus pour avoir une certaine composante génétique, et il a été démontré qu'ils sont également fortement associés à la mortalité. Ces analyses ont été effectuées sur un vaste ensemble de données issues de la Biobanque britannique. Les données de mortalité ont quant à elles été obtenues à partir des registres de décès et de cancer rattachés à la Biobanque.

Dans l'ensemble, leurs scores de risque polygénique par sexe pour la mortalité toutes causes confondues n'ont présenté qu'une capacité prédictive plutôt limitée. Les scores les plus bas ainsi que les plus élevés pourraient nous être d'une plus grande utilité, dans la mesure où ils permettraient d'identifier les personnes présentant des risques de mortalité toutes causes confondues significativement élevés et significativement bas. Les différences d'espérance de vie entre les 5% de personnes ayant obtenu les scores les plus élevés et les plus bas ont été estimées à 4,79 ans pour les femmes, et 6,75 ans pour les hommes. En comparaison, Timmers et al. ont constaté une différence de SRP de 5 ans entre les déciles supérieurs et inférieurs, indépendamment du sexe.²² De tels résultats ne manquent bien évidemment pas d'intérêt pour les actuaires et les souscripteurs d'assurance vie, notamment sur les marchés des assurances vie préférentielles.

Conclusion

Les scores de risque polygénique n'en sont qu'à leurs balbutiements, mais ils font malgré tout l'objet de recherches approfondies dans différents domaines de la médecine. Dans l'ensemble, la capacité de prédiction actuelle de ces scores pour l'incidence de traits phénotypiques semble plutôt limitée, avec néanmoins une

²⁰ Voir Wright KM et al. A Prospective Analysis of Genetic Variants Associated with Human Lifespan. *G3 : Genes, Genomes, Genetics* (2019)

²¹ Voir Meisner A et al. Combined Utility of 25 Disease and Risk Factor Polygenic Risk Scores for Stratifying Risk of All-Cause Mortality. *The American Journal of Human Genetics* (2020)

²² Voir Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *eLife* 2019;8:e39856 pp. 1-40

valeur clinique accrue pour les personnes se situant dans les déciles les plus élevés et les plus bas. Des études récentes suggèrent qu'en présence de mutations monogéniques, les SRP modifient sensiblement la pénétrance des variantes génétiques communes à faible risque et des variantes génétiques rares à haut risque, par une action commune permettant de déterminer le risque global.²³ Les scores de risque polygénique pour la mortalité, toutes causes confondues, ont généré des résultats pouvant retenir l'attention des actuaires et des souscripteurs, bien que l'accès à ces nouveaux outils génomiques risque d'être considérablement limité par les restrictions législatives et réglementaires en vigueur dans de nombreux pays et régions du monde.

Auteurs



Gareth Matthews

Responsable souscriptions
Tel : +44 20 3206-1707
gareth.matthews@hannover-re.com



Nico Van Zyl

VP, Directeur médical
Tel : +1 720 279 5050
nico.vanzyl@hramerica.com

Suivez-nous sur LinkedIn pour vous tenir au courant en permanence des dernières informations sur la vie et la santé.



Numéros de notre Newsletter médicale ReCent relatifs à ce sujet

[🔗 Tests génétiques : sont-ils tous équivalents ?](#)

[🔗 Génomique personnelle](#)

hr | equarium

[🔗 Découvrez quelles solutions en matière génétique sur hr | equarium.](#)

²³ Voire Fahed, A.C., et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. Nat Commun 11, 3635 (2020).

Bibliographie

Anderson JS et al. Polygenic risk scoring and prediction of mental health outcomes. *Current Opinion in Psychology* 2019, 22 pp. 77-81

Biobank UK; Genome-wide polygenic scores to stratify risk for common diseases. Retrieved from <http://www.ukbiobank.ac.uk/wp-content/uploads/2018/07/1125-Kathiresan-small-1.pdf>, Retrieved on 2 September 2020.

Canto, John G et al. "Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction." *JAMA* vol. 306,19 (2011): 2120-7. doi:10.1001/jama.2011.1654

Chial, H. (2008) Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. *Nature Education* 1(1):192

Docherty AR et al. Polygenic prediction of the phenome across ancestry, in emerging adulthood. *Psychological Medicine* 8/2018 Vol 48 (11) pp. 1814-1823

El-Fishawy P. (2013) Common Disease-Common Variant Hypothesis. In: Volkmar F.R. (eds) *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1698-3_1998

Fahed, A.C., Wang, M., Homburger, J.R. et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nat Commun* 11, 3635 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17374-3>

Gidding S.S., Champagne M.A., de Ferranti S.D., et al. (2015) The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 132:2167-2192.

Guillermo Villa, Bruce Wong, Lucie Kutikova, Kausik K. Ray, Pedro Mata, Eric Bruckert, Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia, *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, Volume 3, Issue 4, October 2017, Pages 274-280,

Henderson, Raymond et al. "The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia." *Journal of biomedical science* vol. 23 39. 16 Apr. 2016, doi:10.1186/s12929-016-0256-1

Inouye, Michael et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in nearly 500,000 adults: implications for early screening and primary prevention. *bioRxiv* 250712; doi: <https://doi.org/10.1101/250712>

Khera, AV et al. "Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations." *Nature genetics* vol. 50,9 (2018): 1219-1224. doi:10.1038/s41588-018-0183-z

Khera AV et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized with Early-Onset Myocardial Infarction. *Circulation* 2019 Vol 139 pp. 1593-1602

Mavaddat N et al. Polygenic Risk Scores for Prediction for Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *The American Journal of Human Genetics* January 3, 2019, Vol 104 pp. 21-34

Meisner A et al. Combined Utility of 25 Disease and Risk Factor Polygenic Risk Scores for Stratifying Risk of All-Cause Mortality. *The American Journal of Human Genetics* September 3, 2020 Vol 107, pp. 1-14

Melzer D et al. The genetics of human ageing. *Nature Reviews Genetics* 11/5/2019 Vol 21(2) pp 88-101

Mosley JD et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. *JAMA* February 18, 2020 Volume 323, Number 7 pp. 627-635

Reginsson GW et al. Polygenic Risk Scores for Schizophrenia and Bipolar Disorder associate with Addiction. *Addiction Biology* Vol 23 (1) pp. 485-492

Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *eLife* 2019;8:e39856 pp. 1-40

Wright KM et al. A Prospective Analysis of Genetic Variants Associated with Human Lifespan. *G3 : Genes, Genomes, Genetics* September 2019 Vol 9 pp. 2863-2878

Les informations contenues dans le présent document ne constituent en aucun cas des conseils professionnels de nature juridique, comptable, fiscale ou autre. Bien que Hannover Rück SE se soit efforcée de présenter dans ce document des informations qu'elle juge fiables, complètes et actualisées, la société n'émet aucune déclaration ou garantie, explicite ou implicite, concernant l'exactitude, le caractère complet ou l'actualité de ces informations. Par conséquent, Hannover Rück SE et ses filiales, administrateurs, dirigeants ou collaborateurs ne seront en aucun cas tenus responsables à l'égard de qui que ce soit concernant toute décision ou mesure prise à la lumière des informations fournies dans ce document ou concernant tous dommages qui y seraient liés.

© Hannover Rück SE. Tous droits réservés. Hannover Re est la marque de service déposée de Hannover Rück SE