

L'ATHÉROSCLÉROSE : une maladie complexe

H. KULBERTUS (1), P. LANCELLOTTI (2)

RESUME : L'athérosclérose est une maladie complexe résultant de l'interaction entre des facteurs de risque environnementaux (alimentation, tabagisme, sédentarité, stress) et un profil génétique propice. L'analyse des facteurs génétiques a connu une évolution récente. Un nombre considérable de variants génétiques ont été identifiés qui s'associent aux différents phénotypes de l'athérosclérose et à ses facteurs de risque. Chacun d'entre eux n'a, isolément, qu'une influence quantitativement modeste; la synergie de l'ensemble contribue pourtant, de façon considérable, non encore précisément quantifiée, à l'étiologie de l'athérosclérose. Le profil génétique peut aussi notablement influencer la réponse individuelle aux thérapeutiques couramment appliquées chez le patient athérosclérotique. La génétique et la pharmacogénétique sont appelées à jouer un rôle considérable dans la prévention et le traitement personnalisé de l'athérosclérose et de ses complications.

MOTS-CLÉS : *Athérosclérose - Variant génétique - Études d'association au niveau du génome entier - Pharmacogénétique*

ATHEROSCLEROSIS : A COMPLEX DISEASE

SUMMARY : Atherosclerosis is a complex disease resulting from an interaction between environmental risk factors (diet, smoking habit, lack of exercise, stress) and a favourable genetic profile. In the recent past, the analysis of the genetic factors involved has considerably progressed. A significant number of genetic variants associated with the various phenotypes of atherosclerosis or its risk factors have been identified. Each, taken individually, only exerts a modest influence, but as a group, they play a significant role, albeit as yet not precisely quantified, in the aetiology of atherosclerosis. The individual response to various therapies prescribed in atherosclerosis can also be significantly influenced by genetic factors. In the next future, genetics and pharmacogenetics will represent major determinants of our approach to the prevention and individualized treatment of atherosclerosis and its complications.

KEYWORDS : *Atherosclerosis - Genetic variant - Genome wide association studies - Pharmacogenetics*

Que l'athérosclérose soit à classer parmi les maladies complexes ne fait, aujourd'hui, aucun doute. Cette pathologie résulte, en effet, de l'interaction entre un profil génétique propice et un environnement particulier.

Au cours des décennies, des preuves se sont accumulées qui démontrent, de façon convaincante, qu'une histoire familiale de pathologie cardiovasculaire athérosclérotique implique un risque accru d'accident cardiovasculaire parmi la descendance et la fratrie (1). Elles confèrent à l'athérosclérose un caractère héréditaire. On sait aujourd'hui que l'association entre gènes et athérosclérose est complexe et la composante héréditaire des affections cardiovasculaires est évaluée entre 40 et 60% dans la plupart des populations (2).

Les recherches effectuées au cours du dernier demi-siècle ont bien élucidé le rôle des facteurs de risque environnementaux classiques que sont le tabagisme, l'alimentation, et l'absence d'exercice physique. Nous n'y reviendrons pas. L'approche des influences génétiques reste, de nos jours encore, plus laborieuse, mais connaît une explosion qui bouleversera d'ici peu notre façon de penser la clinique.

GÉNÉTIQUE ET ATHÉROSCLÉROSE

Certaines maladies mendéliennes (monogéniques) sont à l'origine de formes précoces d'athérosclérose. Un exemple fréquemment cité est celui de l'hypercholestérolémie familiale (3), laquelle peut résulter de mutations du gène du récepteur des LDL, du gène de l'apolipoprotéine B-100 et du gène d'une protéine récemment identifiée, la convertase subtilisine/kexine type 9. Cette dernière favorise la dégradation post-transcriptionnelle du récepteur des LDL. Les sujets porteurs de cette maladie présentent des dépôts de cholestérol au niveau de la peau, des tendons et des parois artérielles; ils ont un cholestérol LDL très élevé et développent une maladie coronaire soit dans la deuxième (formes homozygotes), soit dans la quatrième ou cinquième décennie (formes hétérozygotes). La maladie de Tangier (4), due à des mutations du gène ABCA1 responsables d'une diminution sévère du cholestérol HDL, et la progérie de Hutchinson-Guilford (5) liée à des mutations du gène LMNA entraînant un vieillissement prématuré, sont, elles aussi, génératrices d'athérosclérose prématurée; elles sont toutefois beaucoup moins fréquentes.

Les formes communes d'athérosclérose sont, par contre, multifactorielles et dépendent de plusieurs gènes dont chacun, pris isolément, n'a qu'un effet relativement modeste et qui agissent en collaboration avec des gènes modificateurs et/ou, surtout, des facteurs environnementaux.

(1) Professeur émérite, Université de Liège.

(2) Professeur de clinique, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

MÉTHODOLOGIE DES ÉTUDES DE GÉNÉTIQUE APPLIQUÉE À L'ATHÉROSCLÉROSE

Plusieurs méthodologies différentes ont été utilisées pour aborder l'étude des variants génétiques impliqués dans la genèse de l'athérosclérose (6, 7).

La première fut l'approche de type gène-candidat. Il s'agit d'études cas-contrôles comparant, parmi des patients souffrant d'athérosclérose et des sujets témoins, la proportion de porteurs de variations génétiques au niveau de gènes-candidats, c'est-à-dire de gènes influençant des facteurs de risque connus (gènes influençant la pression artérielle, le métabolisme lipidiques, etc.), ou supposés jouer un rôle dans la genèse de l'athérosclérose. D'emblée, on peut dire que cette approche comporte le désavantage majeur d'introduire des hypothèses *a priori*.

Plus récemment, grâce au décryptage complet du génome humain, à la mise à disposition d'une carte haplotypique à l'échelle du génome et à l'élaboration de nouvelles techniques, des études au niveau du génome entier furent entreprises. Cette approche est libre de toute hypothèse de départ. Elle balaie le génome dans une recherche systématique de polymorphismes bialléliques (ou SNP, pour Single Nucleotide Polymorphism) marqueurs et tente d'identifier de nouvelles associations avec certaines affections. Selon Persu et Vikkula (7), malgré le nombre impressionnant de marqueurs utilisés dans ces études, il faut souligner qu'«ils ne représentent jamais qu'une petite partie des 3 milliards de paires de base du génome humain. Néanmoins, en raison de l'existence de «blocs haplotypiques», les SNPs étudiés peuvent aussi nous renseigner sur de nombreux autres variants situés à proximité, qui leur sont préférentiellement associés».

Au cours des dernières années, plusieurs études d'association au niveau du génome ont été réalisées afin de localiser les variants génétiques habituels intervenant dans la susceptibilité à la maladie coronarienne et dans la vulnérabilité aux conditions environnementales qui influencent son apparition (2). D'emblée, il apparut que, de façon habituelle, la magnitude de l'effet de chaque SNP pris individuellement est limitée et que l'investigation de très larges échantillons de population serait indispensable pour établir des cartes génétiques fiables. Cette conclusion inspira un grand mouvement de collaboration et la création de consortiums d'unités de recherches mettant en commun leurs ressources et leurs résultats. Un des programmes les plus importants à cet égard est appelé HapMap (8). HapMap est un catalogue des variations généti-

ques les plus fréquentes chez l'humain. Il décrit la nature des variantes, leur emplacement dans la séquence d'ADN et leur distribution au sein d'une population et entre les populations dans différentes parties du monde. Le projet n'utilise pas l'information recueillie pour établir des corrélations entre des variantes précises et des maladies. Il vise plutôt à fournir aux chercheurs l'information qui leur permettra d'établir des liens entre les variations génétiques et les risques de contracter certaines pathologies.

SURVOL DE LA LITTÉRATURE RÉCENTE SUR LA GÉNÉTIQUE DE L'ATHÉROSCLÉROSE

Tous ces efforts ont engendré une littérature abondante couvrant des recherches à très large échelle. Des articles comme ceux de Samami et al (9) ou de O'Donnel et Nabel (10), en font un excellent rappel. On peut y lire que beaucoup parmi les SNP associés à l'athérosclérose et ses facteurs de risque impliquent des éléments connus de longue date comme participant à la pathogénie de l'affection (Tableau I); d'autres sont, *a priori*, plus imprévus et font entrevoir des voies nosogéniques jusqu'ici insoupçonnées.

La situation paraît très complexe et, au cours des années 2010 et 2011, de grandes études à l'échelle du génome ont, par exemple, identifié 95 loci génétiques associés au métabolisme lipidique; plus de 30 loci associés au diabète de type II; plus de 30 à l'index de masse corporelle et à l'obésité; plus de 30 à nouveau à la maladie coronarienne clinique, plus de 30 à la pression artérielle et l'hypertension, et d'autres encore à l'attitude tabagique, aux facteurs de coagulation, à la fonction plaquettaire, etc. O'Donnel et Nabel, dans une interview à the heart.org (11) expriment toutefois une prudence notoire en affirmant que, s'il existe aujourd'hui une nouvelle encyclopédie de découvertes génétiques relatives aux affections cardiovasculaires, chacun de ses chapitres doit maintenant en être écrit de façon plus précise.

Au départ, beaucoup ont pensé que ces données nouvelles permettraient, entre autres, d'imaginer des méthodes originales pour prédire, avec une précision accrue, l'apparition de la maladie athéroscléreuse au cours de l'existence d'un individu. Il semble de plus en plus que les recherches récentes ne confirmeront vraisemblablement pas cette conjecture dans le futur immédiat. Elles conduiront pourtant, sans doute, à des développements au moins aussi intéressants.

O'Donnel et Nabel (10) indiquent ainsi que, dès à présent, certaines de ces découvertes ont permis d'envisager des voies biologiques nou-

TABLEAU I. GÈNES ASSOCIÉS AUX AFFECTIONS ATHÉROSCLÉROTIQUES HUMAINES (MALADIE CORONARIENNE, INFARCTUS DU MYOCARDE, ARTÉRIOPATHIE PÉRIPHÉRIQUE, ATHÉROSCLÉROSE CAROTIDIENNE ET ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL)
(D'APRÈS ROY H., BHARDWAJ SH ET YLA-HERTTULA S. MOLECULAR GENETICS OF ATHEROSCLEROSIS. *HUMAN GENETICS*, 2009, **125**, 467-491).

Mécanisme physiopathologique en cause	Gènes de susceptibilité
Métabolisme des lipides et du cholestérol Métabolisme des LDL Métabolisme du HDL Métabolisme des triglycérides Lipoprotéine(a)	LDLR, LDLRAP1, LRP, LRP6, APOB, APOE, PCSK9, CYP7A1, SREBP-2/SCAP, USF1, PSRC1, CELSR2 LCAT, apoA-1, ABCA1, SR-B1, PON, LIPC, CETP LPL, apoA5, ABCA1, SR-B1, PON, LIPC, CETP Apo(a)
Dysfonction endothéliale	NOS3, MnSOD, KDR
Stress oxydatif	CYBA, MPO, EC-SOD, GPX1, GST, UCP2
Inflammation	Interleukines : IL-1, IL-1Ra, IL-6, IL-10 Molécules d'adhérence : sélectines, ICAM-1, VCAM-1, PECAM Chimioquinas et récepteurs de chimiokines : CX3CR1, CCR5, CCR2, CXCL12, RANTES, MCP-1 Eicosanoïdes : ALOX5, ALOX5AP, LTA4H, LTC4S, PTGS1, PTGS2, L-PGDS Autres : Connexine 37, MEF2A, TLR, CRP, TNFS4, MHC2TA
Remodelage vasculaire	TGF-β1, MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-12
Thrombose artérielle	Système hémostatique : fibrinogène, prothrombine, facteur V, facteur V, facteur VII, facteur XIII, thrombomoduline Système fibrinolytique : PAI-1, TAFI, t-PA Récepteurs de la surface plaquettaire : glycoprotéine IIb/IIIa, Ia/IIa, Ib
Régulateurs du cycle cellulaire	CDKN2A, CDKN2B
Régulateurs des cellules progénitrices vasculaires	CXCL12, GATA2
Divers	PPARγ, PPARα, thrombospondines, enzyme de conversion de l'angiotensine, récepteur de l'angiotensine II de type I, angiotensinogène, MTHFR, PDE4D, ANRIL, VAMP8, HNRPUL1, KIF6

velles, parfois insoupçonnées, pouvant participer à l'étiologie de l'athérosclérose.

Ainsi, plusieurs groupes de recherche ont mis en exergue l'association existant entre des polymorphismes intéressant la région chromosomique 9p21, les maladies cardiovasculaires et la coronaropathie précoce. Ces polymorphismes peuvent entraîner une augmentation du risque d'athérosclérose coronarienne allant jusqu'à 40 p. 100, indépendamment de tout autre facteur de risque connu, comme l'hypercholestérolémie et le diabète. Leur influence s'exercerait peut-être par une action sur la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses dont on connaît le rôle dans cette affection ou par l'activation de gènes qui régulent l'inflammation, par exemple, en encodant l'interferon-γ des cellules endothéliales vasculaires humaines (10).

Une autre observation intéressante est que le gène encodant la sortiline contient un variant qui

crée un site de liaison pour un facteur de transcription qui, une fois lié à ce site, agit sur une voie hépatique jusqu'ici inconnue, de la régulation du cholestérol LDL plasmatique (10).

INTERACTIONS GÈNES-ENVIRONNEMENT ET ATHÉROSCLÉROSE

Le fonctionnement de cette machinerie génétique est très complexe; ainsi, des données stimulantes ont-elles notamment révélé différents types d'interactions possibles, d'une part, entre gènes et environnement et, d'autre part, directement entre gènes.

Une interaction gène-environnement se définit par l'observation d'«un effet différent d'une exposition environnementale donnée sur le risque de développer une affection chez des personnes présentant différents génotypes» ou «d'un effet différent d'un génotype donné sur le risque de développer une affection chez des per-

sonnes exposées à différentes conditions environnementales».

Nous n'en citerons que l'un ou l'autre exemple. Dans une publication d'octobre dernier, Do et al (12) ont étudié quatre SNP du locus 9p21 dans la population enrôlée dans l'essai INTERHEART. Chacun des SNP augmentait de plus ou moins 20% le risque d'infarctus du myocarde. Toutefois, le risque de présenter un infarctus chez les porteurs des mutations était influencé par le régime diététique que suivaient les patients. Les faits étaient particulièrement frappants lorsque l'on considérait le SNP désigné rs2383206. Les sujets porteurs de ce SNP, s'ils consommaient une alimentation inadéquate, pauvre en fruits et légumes, étaient soumis à un risque d'infarctus nettement supérieur à celui de leurs congénères se nourrissant de façon similaire, mais non porteurs du SNP rs2383206. Par contre, qu'ils soient ou non porteurs de ce SNP, les consommateurs d'un régime riche en fruits et en légumes avaient tous un risque d'infarctus comparable. Ces résultats suggèrent que les effets délétères du SNP rs2383206 sur les affections cardiovasculaires sont atténués par une diète riche en fruits et en légumes.

Un autre article publié par un groupe de Rotterdam (13) a investigué l'interaction gène-environnement au niveau du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion (ACE) et le tabagisme étaient, dans leur population, les principaux déterminants de l'activité plasmatique de l'enzyme de conversion ($r^2 = 0,28$). Une association positive fut mise en évidence entre l'allèle D du polymorphisme I/D et l'épaisseur de l'intima-media carotidienne (IMT); cette association, toutefois, fut exclusivement observée chez les fumeurs actuels. Elle ne se retrouvait pas chez les non- ou chez les ex-fumeurs, confirmant ainsi l'interaction possible entre facteurs génétiques et environnementaux.

INTERACTIONS GÈNE-GÈNE (OU «ÉPISTASIS») ET ATHÉROSCLÉROSE

Des interactions gène-gène, aussi appelées «épistasie», se rencontrent également. L'une d'entre elles est remarquablement illustrée dans l'analyse des relations qui existent entre, d'une part, les polymorphismes du gène de l'enzyme de conversion (ACE) et, d'autre part, ceux du gène du récepteur à l'angiotensine II de type 1 (AGTR1). À partir d'une cohorte de 1.162 patients atteints de coronaropathie démontrée, Ye et al (14) ont observé, par une analyse de variance, qu'il existait une interaction signifi-

ficative entre les génotypes ACE et AGTR1 ($p < 0,033$). L'analyse détaillée démontre qu'une association entre le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion et le score angiographique des lésions coronaires existe bien, comme on pouvait en faire l'hypothèse, notamment à partir des résultats cités plus haut; cette association n'est pourtant présente que chez les seuls patients porteurs de l'allèle C du polymorphisme du gène AGTR1+1166A > C; elle est, par contre, absente chez ceux qui n'en sont pas porteurs.

Un autre exemple d'interaction gène-gène est illustré par des travaux effectués sur la souris apoE0/0 (15). Deux études (16, 17) ont antérieurement identifié des gènes dont l'inactivation par «knock-out», atténue de façon significative l'athérosclérose qui devrait normalement se développer chez cette souris fortement hyperlipémique. Il s'agit du gène de la lipoxigénase 12/15 des leucocytes et du gène ap2 qui code un transporteur d'acides gras. Ces deux travaux démontrent sans conteste qu'une perte de fonction au niveau de l'un ou l'autre de ces deux loci peut partiellement annuler le pouvoir athérogénique d'une hypercholestérolémie sévère.

PHARMACOGÉNÉTIQUE ET ATHÉROSCLÉROSE

Un dernier aspect qu'il nous faut mentionner des découvertes récentes dans le domaine des affections athéromateuses est celui de la pharmacogénétique; elle implique l'étude des variants génétiques altérant la réponse aux médicaments administrés dans cette affection. Par exemple, des variants intéressant les gènes CYP2C9 et VKORC1 peuvent rendre compte de la grande fluctuation des réponses individuelles à l'administration de la warfarine (18, 19) à tel point que, dès août 2007, la FDA modifiait la notice américaine de ce médicament en y indiquant que ces variantes génétiques devaient être prises en considération dans la détermination de la posologie initiale.

De même, le variant du gène codant pour le cytochrome P450 CYP2C19, le CYP2C19*2 a été identifié comme étant fortement lié à une résistance au clopidogrel, ce qui a, de nouveau, justifié une réaction de la FDA, laquelle recommande l'adaptation des doses chez les patients qui en sont porteurs (20). D'autres mutations concernant le gène du récepteur β_1 -adrénergique (ADRB1) ont été impliquées dans le mode de réponse aux β -bloquants, notamment dans l'insuffisance cardiaque (21); d'autres encore, concernant le gène SLCO1B1, interviendraient dans les myopathies et les myalgies compliquant la prise de statines (22). Le domaine de

la pharmacogénétique explose réellement et influencera sûrement demain la majorité de nos prescriptions.

CONCLUSION

Le développement récent des investigations liées à la génétique dans le domaine cardiovasculaire est saisissant. Quoique l'on n'en soit encore qu'aux prémices de cette nouvelle approche et de ces technologies, quasi chaque jour des publications apparaissent qui font état de résultats originaux dans ce domaine. À l'heure actuelle, même si nombre d'entre elles exigent encore d'être reproduites et confirmées, ces acquisitions récentes nous ont déjà beaucoup appris, parfois sur des sujets inattendus, comme lorsque l'association d'une mutation avec la présence d'une affection donnée fait conjecturer, pour cette dernière, des processus pathogéniques jusqu'ici insoupçonnés.

Une meilleure connaissance des fondements génétiques des maladies cardiovasculaires et, en particulier, de l'athérosclérose, contribuera à l'amélioration de notre approche à l'égard de la maladie, de sa prévention et de son traitement. Dès 2007, l'American Heart Association et différents de ses Conseils affirmaient (23) : «Nous sommes au seuil d'une ère nouvelle en génétique moléculaire et l'intégration des fruits de la génomique dans la pratique clinique et la santé publique interviendra, sans doute, dans un proche avenir. Cette transformation a été comparée à la révolution produite en son temps par l'informatique. La génétique moléculaire médicale en est aujourd'hui, dans son développement, au stade où en était l'informatique au temps des ordinateurs volumineux, encombrants et lents : on devine bien le potentiel que promettent ces techniques, mais leur usage quotidien et généralisé n'est pas encore tout à fait à notre portée. Nous reconnaissons que beaucoup de recherche reste indispensable avant que la génétique trouve sa place en clinique pratique».

Pourtant, dès 2007, lors des Scientific Sessions de l'American Heart Association à Orlando, deCODE Genetics, une compagnie biopharmaceutique islandaise, spécialisée dans l'application de la génétique à la création de médicaments, offrait aux participants son test pour la reconnaissance du variant 9P21. Les kits-échantillons furent épuisés en une demi-journée! À cette occasion, nombre d'experts ont exprimé leur crainte devant un emploi inapproprié de tels tests, mais d'autres estiment que, pour un individu, savoir qu'il est enclin à développer une maladie coronarienne peut le stimuler à respecter

consciencieusement les recommandations prophylactiques drastiques que ses médecins, avertis, ne manqueront pas de lui prodiguer. De plus, comme nous l'avons signalé plus haut, les indications spécifiques énoncées, entre autres, par la FDA concernant l'administration de certains médicaments en fonction des données génétiques (aujourd'hui, quelque 10% des notices de médicaments approuvés par la FDA comportent déjà une référence à la génomique) constituent, à n'en pas douter, un premier pas vers la médecine personnalisée dont chacun s'accorde à dire qu'elle est assurément la médecine de demain (24).

BIBLIOGRAPHIE

1. Galton J.— The genetics of atherosclerosis. *Proceedings of the Nutrition Society*, 1987, **46**, 337-343.
2. Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S.— Molecular genetics of atherosclerosis. *Hum Genet*, 2009, **125**, 467-491.
3. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown, MS.— Familial Hypercholesterolemia. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York, NY. McGraw-Hill. 2001, 2863-2913.
4. Nofer JR, Remaley AT.— Tangier disease : still more questions than answers. *Cell Mol Life Sci*, 2005, **62**, 2150-2160.
5. Merideth MA, Gordon LB, Clauss S, et al.— Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 592-604.
6. Persu A, Vikkula M.— Génétique et maladies cardiovasculaires athéromateuses in «Athérosclérose-Athéromatose», Kulbertus H et van Mieghem W Eds, *TransMed Medical Communications*, 2006, 69-84.
7. Persu A, Vikkula M.— Etudes d'association à l'échelle du génome : une révolution dans la génétique de l'athéromatose ? in «Athérosclérose-Athéromatose», Kulbertus H et van Mieghem W Eds. *TransMed Medical Communications*, 2008, 50-60.
8. International HapMap Project. <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>.
9. Samami NJ, Erdmann J, Hall AS, et al.— Genomewide association analysis of coronary artery disease. *NEJM*, 2007, **357**, 443-453.
10. O'Donnel Chr, Nabel EG.— Genomics of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 2098-2109.
11. Nainggolan L.— New review puts "explosion" of CVD genomics into context. the Heart.org, Nov 30, 2011. <http://www.theheart.org/article/1322387/print.do>.
12. Do R, Xie C, Zhang X, et al.— The effect of chromosome 9p21 variants on cardiovascular disease may be modified by dietary intake : evidence from a case/control and a prospective study. *PLoS Med*, 2011, **10**, e1001106, doi: 10.1371/journal.pmed.1001106.
13. Sayed-Tabatabaei FA, Schut AFC, Hofman A, et al.— A study of gene-environment interaction on the gene for angiotensin converting enzyme : a combined functional and population based approach. *J Med Genet*, 2004, **41**, 99-103.

14. Ye S, Dhillon S, Seear R, et al.— Epistatic interaction between variations in the angiotensin I converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genes in relation to extent of coronary atherosclerosis. *Heart*, 2003, **89**, 1195-1199.
15. Attie AD.— Atherosclerosis modified. *Circ Res*, 2001, **89**, 102-104.
16. Cyrus T, Witzum JL, Rader DJ, et al.— Disruption of the 12/15-lipoxygenase gene diminishes atherosclerosis in apo-E deficient mice. *J Clin Invest*, 1999, **103**, 1597-1604.
17. Makowski L, Boord JB, Maeda K, et al.— Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoproteinE against atherosclerosis. *Nat Med*, 2001, **7**, 699-705.
18. Schwartz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al.— Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 9991-1008.
19. Gage BF, Lesko LJ.— Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. *J Thromb Thrombolysis*, 2008, **25**, 45-51.
20. Ellis KJ, Stouffer GA, McLeod HL, Lee CR.— Clopidogrel pharmacogenomics and risk of inadequate platelet inhibition : US FDA recommendations. *Pharmacogenomics*, 2009, **10**, 1799-1817.
21. Shin J, Johnson JA.— Pharmacogenetics of β -blockers. *Pharmacotherapy*, 2007, **27**, 874-887.
22. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, et al.— SLC6A4 variants and statin-induced myopathy a genomewide study. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 789-799.
23. Arnett DK, Baird AE, Barkely RA, et al; (A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group).— Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Circulation*, 2007, **115**, 2878-2901.
24. Hamburg MA, Collins FS.— The path to personalized medicine. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 301-304.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. H. Kulbertus, Professeur émérite, CHU de Liège,
Belgique.
Email : hkulbertus@ulg.ac.be