

Compte-rendu

# Huit pour le prix d'un ? Un dépistage polygénique cardiovasculaire prêt pour la clinique

## Mots-clés

Score polygénique, PRS, prévention cardiovasculaire, risque, implémentation  
Development and Validation of a Clinical Polygenic Risk Report in U.S.-Based Health Systems for 8 Cardiovascular Conditions

A. Misra et al., JACC, 29.04.2026

DOI : [10.1016/j.jacc.2026.03.035](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2026.03.035)

## Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCV), premières causes de morbi-mortalité mondiale, ont une héritabilité substantielle. Contrairement aux formes monogéniques causées par un seul variant génétique à fort effet (p. ex. hypercholestérolémie familiale), l'essentiel du risque génétique se répartit sur des centaines à des millions de variants communs de très faible effet mais qui, lorsqu'ils sont combinés, peuvent entraîner un risque important. Un score polygénique de risque (Polygenic Risk Score, PRS) les agrège en un seul chiffre situant l'individu sur la distribution du risque génétique populationnel. Issu d'un génotypage unique et fixé dès la naissance, il identifie dès le jeune âge des individus à risque héréditaire majoré, avant même que les facteurs de risque modifiables (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, tabac) ne se développent et ne deviennent informatifs pour les algorithmes cliniques de risque. Plusieurs PRS ayant été développés pour une même maladie avec des stratifications parfois discordantes, cette étude développe et valide des PRS « intégrés » pour 8 conditions cardiovasculaires.

## Méthode

Développement et validation externe de PRS sur biobanques : développement dans All of Us (n = 245'394 ; cohorte américaine ethniquement diverse), validation dans la Mass General Brigham Biobank (MGBB, n = 53'306). Pour chacun des 8 traits - coronaropathie (CAD), fibrillation auriculaire (FA), diabète de type 2 (DT2), maladie thromboembolique veineuse (MTEV), anévrisme de l'aorte thoracique (AAT), hypertension artérielle extrême, hypercholestérolémie sévère et lipoprotéine(a) élevée - tous les PRS publiés ont été extraits du PGS Catalog puis combinés par PRSmix (régression élastique) en un score intégré unique, ajusté pour l'ascendance génétique. Catégories par percentiles : élevé (91-100e), au-dessus de la moyenne (76-90e), moyen (26-75e, référence), bas (0-25e) ; pour les traits rares (AAT, MTEV) : élevé (81-100e), moyen (21-80e), bas (0-20e). **Issues primaires** : odds ratios (OR) pour la prévalence de chaque condition par catégorie de PRS, hazard ratios (HR) pour les événements incidents en suivi prospectif, et net reclassification index (NRI) à l'ajout du PRS aux scores cliniques (PCE, PREVENT, CHARGE-AF).

## Résultats

Dans la MGBB (âge moyen 53 ans, 56 % de femmes), le PRS stratifiait le risque des 8 traits (OR risque élevé vs moyen) : Lp(a) 4.1.0, hypercholestérolémie 4.1, CAD 3.7, DT2 3.1, FA 3.0 ; indice de concordance (C-index) de 0.60 (MTEV, AAT, HTA) à 0.87 (Lp(a)). En prospectif (suivi médian 7.6 ans), un PRS élevé doublait le risque d'événement incident pour FA (HR 2.32), DT2 (HR 2.10) et CAD (HR 2.08), y compris chez les < 50 ans, et améliorait la reclassification des sujets à risque intermédiaire (NRI 0.17 PCE ; 0.18 PREVENT). Au total, 71 % des participantes avaient un risque  $\geq 3x$  la moyenne pour au moins une condition. La prise en charge des sujets à PRS élevé était

sous-optimale (Lp(a) dosée chez 4 % ; 68 % avec TA  $\geq$  140/90 mmHg non traités ; 58 % avec LDL  $\geq$  4,1 mmol/l non traités). La discrimination s'atténuait dans les populations non-Européennes (CAD : OR 3.9 vs 2.5 chez les sujets d'ascendance africaine).

## Discussion

Première démonstration à large échelle qu'un panel polygénique multi-traits, issu d'un génotypage unique et peu coûteux, identifie un risque cardiovasculaire majoré bien avant l'expression clinique. Points forts : cohorte incluant des participantes d'ethnies diverses, validation externe robuste, transparence méthodologique, test commercialement disponible. Limites : étude d'association et de reclassement, sans essai randomisé montrant qu'une intervention guidée par le PRS améliore les issues ; performance modeste pour plusieurs traits (C-index  $\sim$ 0,60) ; moindre discrimination dans les populations non-Européennes (conséquence directe de la sur-représentation des cohortes européennes dans les études d'association génétique dont sont dérivés les PRS) posant un vrai enjeu d'équité ; absence de seuil de risque consensuel et incertitudes sur le coût-bénéfice et le risque de surmédicalisation.

## Conclusion

Cette étude illustre la puissance des grandes cohortes populationnelles et hospitalières avec données génétiques pour développer de nouveaux outils de prévention. Un PRS intégré pour 8 conditions cardiovasculaires est désormais cliniquement disponible et permet une stratification du risque génétique à grande échelle. Avant une intégration plus large, des essais randomisés doivent démontrer qu'un dépistage polygénique modifie réellement les comportements, les prescriptions et, surtout, les événements cliniques.

Date de publication	Auteurs
22.06.2026	Benoit Delabays