

GÉNÉTIQUE ET NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE : VERS UNE MÉDECINE PERSONNALISÉE ?

par **Samy HADJADJ, Eva FEIGERLOVA, Xavier FIGUEL, Florence TORREMOCHA, Stéphanie LAUGIER-ROBIOLLE et Richard MARECHAUD** (Poitiers)

- *Les données familiales suggèrent une ressemblance familiale des complications rénales associées au diabète. Les recherches initiales ont ciblé des gènes candidats permettant de mettre en évidence la susceptibilité individuelle à la néphropathie. Le polymorphisme d'insertion délétion du gène de l'ACE a été suggéré comme associé à la néphropathie du diabète de type 1 en utilisant plusieurs approches complémentaires. Les stratégies modernes fondées sur les approches de génomique ont été mises en œuvre de façon plus récente. Malgré plusieurs milliers de sujets considérés, peu de gènes ont été découverts. La question actuelle est de comprendre la traduction de ces résultats dans l'intérêt du patient, tant d'un point de vue pronostique que dans la réponse thérapeutique. A ce jour, a-t-on vraiment progressé vers la personnalisation de la prise en charge de la néphropathie diabétique par l'utilisation des données génomiques ?*

Mots-clé : génomique ; biomarqueur ; néphropathie diabétique ; étude pangénomique d'association ; sorbine.

I. INTRODUCTION - RESSEMBLANCE FAMILIALE ET ATTEINTE RÉNALE

Le diabète sucré se caractérise par une hyperglycémie associée au développement des complications microvasculaires, notamment rénales. Il existe une ressemblance familiale vis-à-vis des complications rénales, avec un risque d'autant plus fort pour un sujet diabétique de type 1 (DT1) d'avoir une néphropathie que son germain (frère/sœur) a une atteinte rénale. Les premiers travaux en ce sens datent de la fin des années 1980 [1] et sont confirmés par des analyses plus récentes issues de données populationnelles [2]. Ainsi le risque de néphropathie diabétique (ND) est augmenté de 2,5 à 4 fois plus en cas de présence d'atteinte rénale chez un germain diabétique de type 1 qu'en cas de protection rénale.

Les données chez les sujets diabétiques de type 2 (DT2) sont établies de façon moins précise. Il existe une héritabilité des traits liés à la fonction rénale (créatinine plasmatique, albuminurie, ...) [3, 4].

Des études familiales ont aussi suggéré la ségrégation du trait « néphropathie diabétique ». Ces résultats sont issus d'une approche multi-générationnelle de la néphropathie diabétique à partir de familles bostoniennes avec DT2, d'une part [5] et d'analyse de l'excrétion urinaire d'albumine dans des familles d'Indiens Pima de l'Arizona, d'autre part [6].

De plus, l'analyse de familles de DT1, étudiant les similarités entre deux individus diabétiques de la même fratrie, montre que les marqueurs de la structure glomérulaire histologique (le « volume fractionnel mésangial ») sont peu ressemblants entre les différentes familles mais sont très proches entre les deux membres atteints au sein de la même famille, quel que soit le profil fonctionnel, fonction rénale ou albuminurie [7]. Ainsi, il existe un argument en faveur d'une ressemblance intra-familiale non seulement des éléments fonctionnels mais aussi des marqueurs histologiques associés à la néphropathie diabétique.

Une question concerne la transmission familiale de phénotypes particuliers en relation avec la néphropathie. Des données montrent une mortalité cardio-vasculaire accrue chez les parents de sujets DT1 avec ND par comparaison aux parents de sujets DT1 sans ND [8, 9]. De même, il existe un risque de ND d'autant plus fort que le nombre de parents hypertendus est plus important, dans des populations d'indiens Pima, mais aussi dans des familles danoises [10, 11].

Outre la relation avec le risque cardio-vasculaire et l'hypertension, il existe aussi une association avec l'insulino-résistance [12]. Dans des études de familles danoises, l'hypertension, mais aussi le DT2 augmentent le risque de ND du DT1 [13]. Cette donnée est d'autant plus vérifiée que les DT1 présentent une histoire maternelle plutôt que paternelle de DT2 [14].

II. NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE ET APPROCHE GÈNE CANDIDAT

De nombreux gènes candidats ont été évalués pour la ND [15]. Nous centrons ici le propos sur les études d'association entre les polymorphismes insertion / délétion (I/D) du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE). Ce gène candidat a été sélectionné pour plusieurs raisons :

- il existe une ségrégation familiale des concentrations d'ACE [16], expliquée par le polymorphisme I/D ;
- le DT1 est connu pour augmenter significativement la concentration circulante et tissulaire de cette protéine [17] ;
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont un effet de limitation de la micro-albuminurie, voire d'amélioration de la fonction rénale, au-delà du simple effet antihypertenseur [18].

Dans ce contexte, Marre et al. ont les premiers comparé la fréquence allélique du polymorphisme I/D chez des sujets DT1 avec ou sans protéinurie, montrant que le génotype I/I est associé à un moindre risque de néphropathie [17]. Ces données ont été moins clairement généralisées dans une étude de grande échelle dans le DT2 [19]. Plusieurs méta-analyses ont cependant confirmé cette association [15, 20].

D'autres approches cliniques intéressantes sont venues confirmer cette association :

- Sur le plan transversal, d'abord, dans une approche de sévérité. Considérant la rétinopathie diabétique proliférante comme preuve de risque microvasculaire majeur, une étude collaborative francophone a analysé la sévérité de l'atteinte rénale. Il a été observé que le génotype I/I est plus fréquent chez les sujets DT1 non néphropathes alors que la néphropathie avancée est plus fréquente chez les sujets D/D [21]. L'allèle D semble donc bien un allèle de risque de ND, chez les sujets DT1.

- Ultérieurement, une approche longitudinale a montré que le génotype I/I est associé à un effet protecteur du risque d'apparition d'une micro-albuminurie, voire de l'évolution vers un stade de néphropathie plus grave (figure 1) [22].

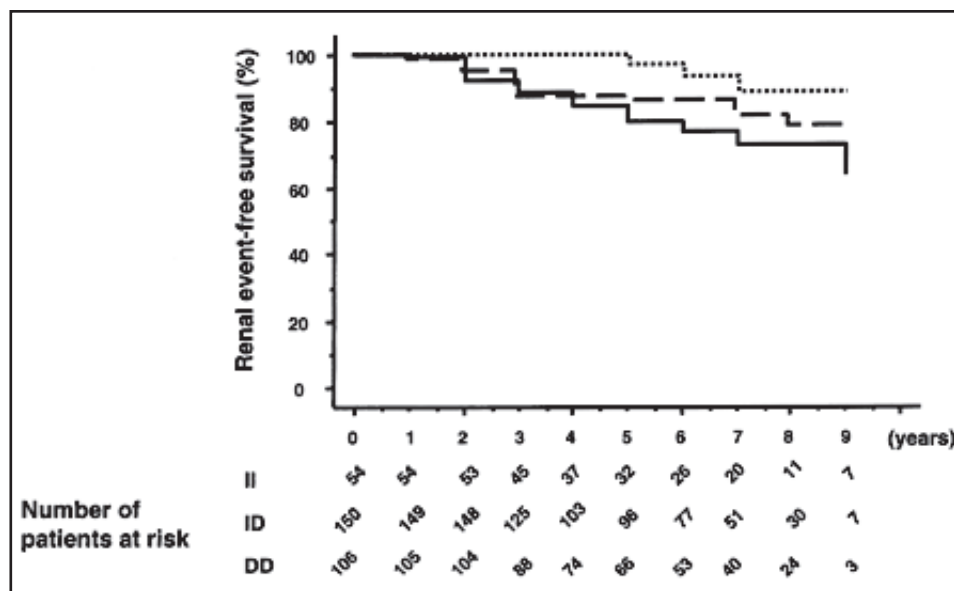


Figure 1. - Risque de progression de la sévérité de l'atteinte rénale associée au DT1 selon le polymorphisme I/D de l'ACE (d'après [22]) - Les sujets I/I sont représentés par des pointillés, les sujets I/D par un trait discontinu, et les sujets D/D par un trait plein.

Les données sont moins parlantes dans le DT2. Pourtant, une étude très intéressante de 2002, montre que les sujets présentant le génotype D/D ont une épaisseur de la membrane basale glomérulaire plus importante et un volume fractionnel mésangial (rapport mésangium/taille du glomérule, témoin de glomérulosclérose) plus élevé que les sujets de génotypes I/D ou I/I [23].

La question de la pertinence biologique est majeure dans les études de bio-marqueurs en général et d'association génétique en particulier. Un modèle murin exprimant, sous contrôle des promoteurs normaux du gène de l'ACE, un nombre différent de copies du gène a montré que, chez des souris diabétiques avec 3 copies du gène ACE, l'on observait le développement d'atteintes rénales suggérant une ND [24]. Ces données expérimentales suggèrent donc une plausibilité biologique forte.

III. NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE ET APPROCHE PAN-GÉNOMIQUE

L'amélioration des techniques de génotypage, couplées à la meilleure définition des haplotypes, a permis d'échapper à la nécessité d'avoir à déterminer systématiquement toutes les variations génétiques ou toutes celles des SNP (polymorphismes mono-nucléotidiques). De plus, l'utilisation de puces permet un nombre important de génotypages simultanés. L'arrivée de ces techniques a permis de mieux comprendre les déterminants génétiques des complications associées au diabète. L'approche pan-génomique, sans a

priori, permet d'espérer mettre en évidence des gènes impliqués, non suspectés par une approche habituelle de type système-candidat.

Ce type d'étude requiert un très grand nombre de sujets. Ainsi, l'arrivée de ces études pan-génomiques a favorisé la mise en place de consortiums combinant des cohortes de patients déjà constituées. Dans le DT1, les premières études, publiées en 2009, sont issues de l'étude de cohortes Nord-Américaines. Dans ces études, l'implication de plusieurs gènes, comme *FRMD3* ou *CARS*, a été mise en évidence par la découverte de fréquences différentes de polymorphismes mononucléotidiques SNPs entre les cas avec néphropathie et les témoins. Il est à noter qu'aucune stratégie système-candidat ne les avait antérieurement fait suspecter. Le risque associé à un allèle délétère est relativement faible, de l'ordre de 3 à 30 %. L'étude de sujets DT2 asiatiques a confirmé le rôle possible de ces SNPs dans la ND [25]. L'étude pan-génomique d'un autre consortium, international, GENIE, avec plus de 6000 personnes dans la première phase et plus de 5000 dans la phase de confirmation, a permis d'approfondir l'implication génétique dans la ND associée au DT1. Les sujets ont été classés comme cas (DT1 et ND) ou comme témoins (DT1 de longue durée d'évolution sans ND). Des gènes dont l'implication dans la ND n'était pas connue ont été proposés comme associés à l'atteinte rénale : *ERBB4* d'une part et *AFF3* d'autre part [26]. La pertinence biologique de ces nouveaux marqueurs est complexe à établir. Le gène *AFF3* semble avoir un rôle dans la fibrose rénale [26]. Récemment, il a été montré une association de polymorphismes de *AFF3* avec le taux de triglycérides [27], facteur de risque de microangiopathie dans le DT1 [28]. Le gène *ERBB4* code pour un récepteur de la famille des « epidermal growth factors » et est impliqué dans le développement neural, cardiaque ou mammaire, mais aussi dans le développement rénal. Les recherches sur la biologie de ce gène dans la ND sont encore à réaliser.

Tout récemment, la même démarche pan-génomique a été conduite de façon combinée sur des cohortes de grande taille en Europe et aux États-Unis. Dans la première phase de cette étude, ce sont des sujets DT1 Danois et Français qui ont été analysés. Plusieurs polymorphismes ont été trouvés associés au phénotype ND. La confirmation de ces observations sur des sujets Américains DT1, cas et témoins pour la ND, a vu un gène candidat nettement émerger, le gène de la sorbine, protéine impliquée dans les fibres de stress cellulaire. Une confirmation supplémentaire a été obtenue sur des cohortes Britanniques et Irlandaises. En revanche, la fréquence allélique des SNPs de la sorbine est très différente chez les sujets Finlandais et, dans cette population-là, le polymorphisme du gène de la sorbine n'était pas différent entre les sujets DT1 avec ou sans ND [29]. De façon intéressante, l'approche génomique a été couplée à une approche transcriptomique. Chez des sujets DT2, les ARN transcrits ont été analysés au niveau des tissus glomérulaires et tubulaires obtenus par biopsie rénale. Il s'est avéré que la sorbine est associée à la sévérité de l'atteinte rénale évaluée par le débit de filtration glomérulaire [29]. On voit donc que la combinaison de différentes stratégies « omiques » (ici, génomique et transcriptomique) génère des résultats nouveaux.

Pour le DT2, de telles approches n'ont pas encore été largement mises en œuvre. Il existe, cependant, un grand consortium international (CKD Gene Consortium) qui rapporte des résultats dans la population générale ou la population à risque. En mettant en commun des informations d'études pan-génomiques issues de nombreuses cohortes, les auteurs ont essayé de trouver les SNPs associés à différents traits en relation avec l'atteinte rénale (Insuffisance rénale, en tenant compte de diverses définitions ; estimation du débit de filtration glomérulaire ; concentration de créatinine sérique ...). Cette étude a mis en

évidence le gène de l'uromoduline dans le risque d'insuffisance rénale ou d'altération du débit de filtration glomérulaire [30].

Toutefois, à ce jour, ces résultats n'ont pas encore été convertis en information cliniquement utile pour le diagnostic et l'amélioration du pronostic. Il faut donc encore un peu de temps avant de pouvoir traduire les résultats issus de ces travaux de recherche en données cliniques pertinentes pour le patient. Pour dire les choses autrement, qu'a-t-on vraiment découvert ? Des informations sans applications pratiques chez les patients, ou des caractéristiques génétiques permettant de personnaliser la prise en charge dans le domaine des complications rénales du diabète ? D'autres exemples indiquent cependant l'intérêt d'une telle approche. Par exemple, les stratégies de mise en évidence de variants de susceptibilité aux traitements par antivitamines K ont permis de proposer des algorithmes plus efficaces de gestion de ce type de traitement à marge thérapeutique étroite [31]. De plus, en terme de développement des médicaments, les systèmes candidats ayant un « substrat génétique identifié » ont plus de chance de conduire à trouver des médicaments efficaces [32].

IV. CONCLUSION

La génétique de la néphropathie diabétique s'est enrichie de nombreuses connaissances, d'abord fondées sur des approches gènes candidats, puis plus récemment, sur des approches pan-génomiques. Nous sommes actuellement à une étape-clé où la pertinence clinique des gènes candidats identifiés par ces approches pan-génomiques doit être testée afin de passer du stade de la recherche à un bénéfice pour les patients. En adaptant l'approche de RS Vasan, qui vise à définir les critères de validation d'un biomarqueur pour les maladies cardio-vasculaires [33], il apparaît que, dans notre domaine, des progrès ont été faits mais qu'il reste de nombreux éléments de validation à établir (*tableau 1*).

Tableau 1. - **Correspondance entre les caractéristiques du marqueur (colonne de gauche) et l'état actuel de la connaissance (colonne de droite).**

Par exemple, les données sur les nouveaux biomarqueurs issus de la génétique tels les SNPs de AFF3 sont à considérer ici : pas de difficulté technique de détermination, une association très récemment mise en avant avec les triglycérides (facteur de risque de ND), mais tout est à établir par ailleurs en terme d'utilisation clinique ou thérapeutique (on n'a pas de données pour mieux cerner le pronostic rénal individuel ou pour décider de choix thérapeutique appuyé sur les SNPs de AFF3).

CARACTÉRISTIQUES DU BIOMARQUEUR GÉNOMIQUE	RÉPONSE
Le dosage est-il standardisé ?	OUI
La technique est-elle reproductible, précise ?	OUI
La distribution est-elle connue en population générale ?	OUI*
Les distributions anormales sont-elles établies ?	OUI (SNP à risque)
Le biomarqueur est-il associé aux facteurs de risque connus de ND ?	À ÉTABLIR
Le biomarqueur identifie-t-il des mécanismes nouveaux de la maladie ?	À ÉTABLIR
Le biomarqueur a-t-il une signification diagnostique et pronostique ?	À ÉTABLIR
Les « facteurs confondants » ont-ils été éliminés ?	OUI
Le biomarqueur est-il un nouveau facteur de risque de ND ?	À ÉTABLIR
Le biomarqueur a-t-il un impact sur les options thérapeutiques ?	À ÉTABLIR
Le biomarqueur modifie-t-il la pratique diagnostique, pronostique, thérapeutique ?	À ÉTABLIR
Quelle est la caractéristique « coût-efficacité » du biomarqueur ?	À ÉTABLIR

* Des grandes bases de données sont disponibles issues du projet mondial (Human Genome Project).

À cette heure, ce travail nécessite encore des développements importants. Les avancées de la biologie combinées aux travaux des cliniciens devront éclairer la signification précise des SNPs identifiés :

- la connaissance d'un SNP identifié améliore-t-elle le pronostic en pratique clinique ? (essai prospectif comparant la stratégie de prise en charge actuelle et celle basée sur les SNPs) ;
- le SNP permet-il de retenir un traitement plutôt qu'un autre ? (essai de développement d'un « test compagnon », fondé sur la valeur du biomarqueur) ;
- le coût de la détermination du SNP est-il compensé par une amélioration du soin ? (étude médico-économique).

Il nous faut absolument participer à ce travail, aujourd'hui dans les mains des cliniciens et non plus des généticiens, pour mieux identifier les risques et bénéfices de ces nouveaux marqueurs issus de la génétique et pour ainsi proposer aux patients des stratégies prédictives et préventives.

**Service Médecine Interne, Endocrinologie, Diabétologie,
Maladies métaboliques - CHU de Poitiers - Rue de la Milétrie
86000 Poitiers**

Adresse pour la correspondance : Service Médecine Interne, Endocrinologie, Diabétologie, Maladies métaboliques - CHU de Poitiers - Rue de la Milétrie - 86000 Poitiers
E-mail : samy.hadjadj@chu-poitiers.fr

GENOMICS OF DIABETIC NEPHROPATHY : TOWARDS PERSONALIZED
MEDICINE ?

by **Samy HADJADJ, Eva FEIGERLOVA, Xavier PIGUEL,
Florence TORREMOCHA, Stéphanie LAUGIER- ROBIOLLE**
and **Richard MARECHAUD** (Poitiers - France)

ABSTRACT

Familial data suggest a segregation of renal diabetes complications, suggesting genetic susceptibility. Initially, researchers targeted candidate genes, to address the relationship between familial segregation and diabetic nephropathy. In this context, the ACE insertion/deletion polymorphism was suggested as an important genetic factor for diabetic nephropathy, particularly in type 1 diabetes. More recent approaches have been used, based on genome-wide association studies. Despite several thousands of included participants, only few contributing genes were discovered.

The current question is thus how these findings can be translated into clinical practice, in term of prognostic factors or prediction of treatment response. To date, we can question if we really improved in personalized medicine in the field of diabetic nephropathy.

Key-words: genomics ; biomarkers ; diabetic nephropathy ; genome wide association study ; sorbin.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J** Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *The New England journal of medicine* 1989; **320**: 1161-1165. - 2. **Harjutsalo V, Katoh S, Sarti C, Tajima N, Tuomilehto J** Population-based assessment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; **53**: 2449-2454. - 3. **Forsblom CM, Kanninen T, Lehtvirta M, Saloranta C, Groop LC** Heritability of albumin excretion rate in families of patients with type II diabetes. *Diabetologia* 1999; **42**: 1359-1366. - 4. **MacCluer JW, Scavini M, Shah VO, et al.** Heritability of measures of kidney disease among Zuni Indians: the Zuni Kidney Project. *Am J Kidney Dis* 2010; **56**: 289-302. - 5. **Fogarty DG, Hanna LS, Wantman M, Warram JH, Krolewski AS, Rich SS** Segregation analysis of urinary albumin excretion in families with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; **49**: 1057-1063. - 6. **Imperatore G, Knowler WC, Pettit DJ, Kobes S, Bennett PH, Hanson RL** Segregation analysis of diabetic nephropathy in Pima Indians. *Diabetes* 2000; **49**: 1049-1056. - 7. **Fioretto P, Steffes MW, Barbosa J, Rich SS, Miller ME, Mauer M** Is diabetic nephropathy inherited? Studies of glomerular structure in type 1 diabetic sibling pairs. *Diabetes* 1999; **48**: 865-869. - 8. **Earle K, Walker J, Hill C, Viberti G** Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine* 1992; **326**: 673-677. - 9. **Tarnow L, Rossing P, Nielsen FS, Fagerudd JA, Poirier O, Parving HH** Cardiovascular morbidity and early mortality cluster in parents of type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes care* 2000; **23**: 30-33. - 10. **Fagerudd JA, Tarnow L, Jacobsen P, et al.** Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998; **47**: 439-444. - 11. **Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC** Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; **33**: 438-443. - 12. **Yip J, Mattock M, Sehti M, Morocutti A, Viberti G** Insulin resistance in family members of insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 1993; **341**: 369-370. - 13. **Fagerudd JA, Pettersson-Fernholm KJ, Gronhagen-Riska C, Groop PH** The impact of a family history of Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus on the risk of diabetic nephropathy in patients with Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; **42**: 519-526. - 14. **Hadjadj S, Duengler F, Torremocha F, et al.** Maternal history of type 2 diabetes is associated with diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2007; **33**: 37-43. - 15. **Mooyaart AL, Valk EJ, van Es LA, et al.** Genetic associations in diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabetologia* 2011; **54**: 544-553. - 16. **Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F** An insertion deletion polymorphism in angiotensin I conversion enzyme accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; **86**: 1343-1346. - 17. **Marre M, Bernadet P, Gallois Y, et al.** Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 1994; **43**: 384-388. - 18. **Hallab M, Gallois Y, Chatelier G, Rohmer V, Fressinaud P, Marre M** Comparison of reduction in microalbuminuria by enalapril and hydrochlorothiazide in normotensive patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1993; **306**: 175-182. - 19. **Hadjadj S, Gallois Y, Alhenc-Gelas F, et al.** Angiotensin-I-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and high urinary albumin concentration in French Type 2 diabetes patients. *Diabet Med* 2003; **20**: 677-682. - 20. **Fujisawa T, Ikegami H, Kawagushi Y, et al.** Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia* 1998; **41**: 47-53. - 21. **Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, et al.** Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: Genetique de la Néphropathie Diabétique (GENEDIAB) study group. *J Clin Invest* 1997; **99**: 1585-1595. - 22. **Hadjadj S, Belloum R, Bouhanick B, et al.** Prognostic value of angiotensin-I converting enzyme I/D polymorphism for nephropathy in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**: 541-549. - 23. **Solini A, Dalla Vestra M, Saller A, Nosadini R, Crepaldi G, Fioretto P** The angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; **51**: 251-255. - 24. **Huang W, Gallois Y, Bouby N, et al.** Genetically increased angiotensin I-converting enzyme level and renal complications in the diabetic mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; **98**: 13330-13334. - 25. **Maeda S, Araki S, Babazono T, et al.** Replication study for the association between four Loci identified by a genome-wide association study on European American subjects with type 1 diabetes and susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2010; **59**: 2075-2079. - 26. **Sandholm N, Salem RM, McKnight AJ, et al.** New susceptibility loci associated with kidney disease in type 1 diabetes. *PLoS Genet* 2012; **8**: e1002921. - 27. **Li C, Bazzano LA, Rao DC, et al.** Genome-wide linkage and positional association analyses identify associations of novel AFF3 and NTM genes with triglycerides: the GenSalt study. *J Genet Genomics* 2015; **42**: 107-117. - 28. **Hadjadj S, Duly-Bouhanick B, Bekherraz A, et al.** Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2004; **30**: 43-51. - 29. **Germain M, Pezzolesi MG, Sandholm N, et al.** SORBS1 gene, a new candidate for diabetic nephropathy: results from a multi-stage genome-wide association study

in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2015; **58**: 543-548. - **30. Kottgen A, Pattaro C, Boger CA, et al.** New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nature genetics* 2010; **42**: 376-384. - **31. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al.** A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *The New England journal of medicine* 2013; **369**: 2294-2303. - **32. Nelson MR, Tipney H, Painter JL, et al.** The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nature genetics* 2015; **47**: 856-860. - **33. Vasan RS** Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; **113**: 2335-2362.

TRENTE-SIXIÈMES
JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 25 ET SAMEDI 26 NOVEMBRE 2016

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)