

# ELECTRA



18<sup>èmes</sup> journées françaises  
pratiques de rythmologie  
& de stimulation cardiaque

5-6 DÉCEMBRE 2024

HOTEL VILLA MASSALIA,  
MARSEILLE | FRANCE

## COMITÉ D'ORGANISATION

Frédéric FOSSATI, Lille

Maxime GUENOUN, Marseille

Arnaud LAZARUS, Paris

Nicolas LELLOUCHE, Créteil

Jacques MANSOURATI, Brest

Jérôme TAÏEB, Aix-en-Provence

[CONGRES-ELECTRA.COM](http://CONGRES-ELECTRA.COM)



2004 - 2024

20  
ans

ELECTRA



# ELECTRA

## 5-6 DÉCEMBRE 2024

HOTEL VILLA MASSALIA,  
MARSEILLE | FRANCE

18<sup>èmes</sup> journées françaises  
pratiques de rythmologie  
& de stimulation cardiaque

[WWW.CONGRES-ELECTRA.COM](http://WWW.CONGRES-ELECTRA.COM)

2004 - 2024  
**20** ans  
ELECTRA

## Cardiogénétique Réglementation et sociétés savantes, financement des examens de génétique en France

Pr Karine Nguyen  
Génétique médicale  
CHU Marseille  
[karine.nguyen@ap-hm.fr](mailto:karine.nguyen@ap-hm.fr)

*Centre de compétence Maladie de Fabry*  
*Centre de compétence Neurogénétique*  
*Centre de référence Cardiomyopathies*  
*Centre de compétence troubles du rythme héréditaires*





## Liens d'intérêt

Missions d'expertise

Conférences

# Les maladies cardiaques dans le champ des maladies rares...

# Maladies rares pour les cardiologues, fréquentes pour les généticiens!

Moins de  
1/ 2000  
Enfants-adultes

>8000 maladies  
rares  
et ultra-rares

80% génétiques

Handicap, morbi-  
mortalité

Cardiomyopathies  
et Troubles du  
rythme héréditaires  
1/500

Maladies de  
l'adulte

Mendéliennes

Incurables mais  
actionnables

# Maladies Rares: une priorité de santé publique

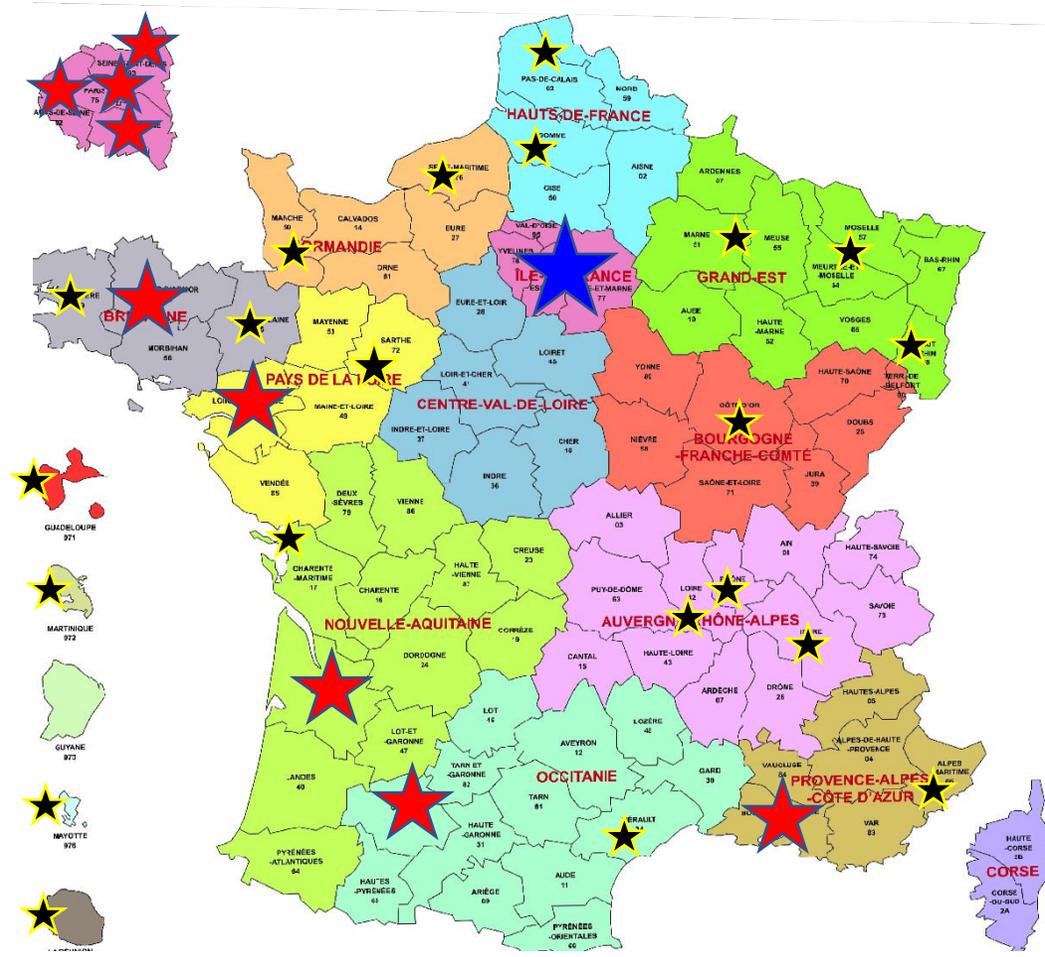
## *Organisation spécifique en France*

- ✓ **Plan Nationaux Maladies Rares** successifs depuis 2005
  - Financement spécifique MIG
  - Structuration des **23 Filières de santé MR**
  - **Centres de Référence/ Compétence Maladies Rares**
    - **Maillage territorial** > 2000 CR et CC
    - RCP nationales et regionales
  - **PNMR4 annoncé pour janvier 2025**
    - **Lutter contre errance diagnostique avec objectif réduit à 1 an**
    - **Simplifier le parcours de soins**
    - **Place centrale du diagnostic génétique**
    - **Accès aux innovations thérapeutiques**



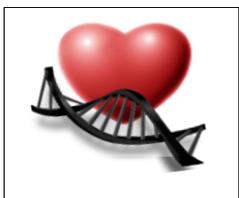
# Cardiomyopathies

## Labellisation 2023



-  Centre de Référence coordonnateur
-  Centres de Référence Constitutifs
-  Centres de Compétence

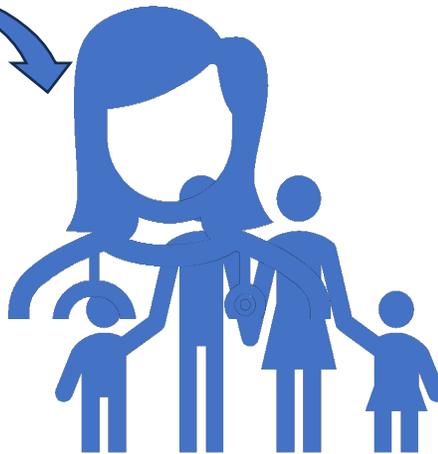
## Cardiologie/ Rythmologie



Centre de Référence  
Cardiomyopathies

Centre de Compétence  
Troubles du rythme

Tous les cardiologues  
hospitaliers et de ville  
(13, 83, 84, 04, 05, 06, Corse)



## Service de génétique

Autres collaborations  
Imageurs, neurologues,  
internistes  
Anatomo pathologistes  
cardio-pédiatres



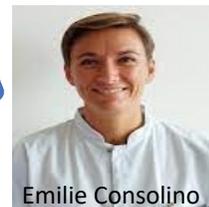
## Généticiens cliniciens



Pr Karine Nguyen



Dr Victor Morel



Emilie Consolino



JM Mazzella



Brigitte Jarret

## Conseillers en génétique

## Psychologue

Et équipe infirmière



## Généticiens moléculaires



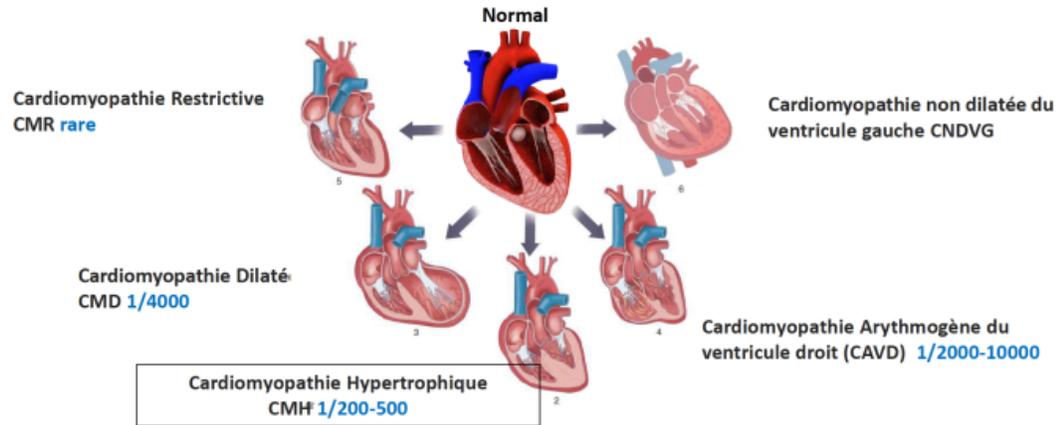
Dr Annachiara Desandre



Dr Patrice Bourgeois

# Principales pathologies en cardiogénétique

## LES CARDIOMYOPATHIES



### Patients ≥ 50 ans

Maladies coronaires, cardiomyopathie ischémique (Acute ischemia, Chronic ischemia, Scar-related VT, Ventricular remodeling)	75%–80%
Cardiomyopathies Dilatées (CMD)	15%–20%
Autres (hypertension artérielle, sténose aortique, myocardite, etc.)	5%–10%

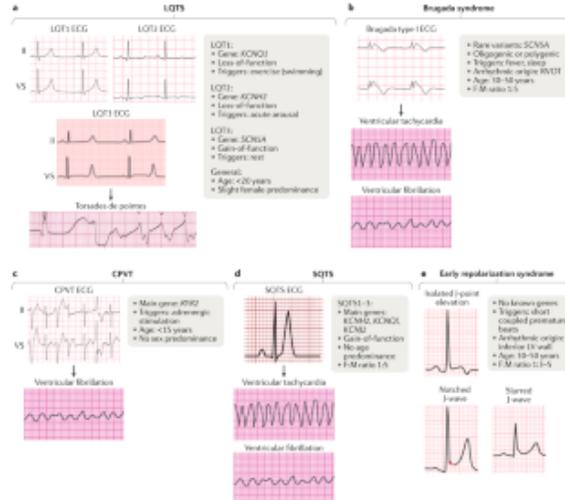
### Patients < 50 ans

Cardiomyopathie Hypertrophique (CMH)	5%–30%
Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (CAVD)	5%–25%
Myocardite	6%–10%
Maladies coronaires	5%–20%
Anomalies coronaires (incl. tunneled LAD)	2%–20%
Valvulopathies (MVP, congenital HD, aortic stenosis, etc.)	5%–10%
Cardiomyopathies dilatées (CMD)	2%–4%
Arythmies cardiaques (Brugada syndrome, LQTS, SQTS, CPVT, ...)	3%–5%
Autres	3%–20%

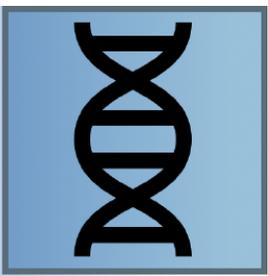
### Causes de Mort Subite Cardiaque chez les patients avant ou après 50 ans

(data from young patients mainly from US and European registries on SCD in athletes; (adapted from Israel 2014, Indian Heart J, 1:S10-7)

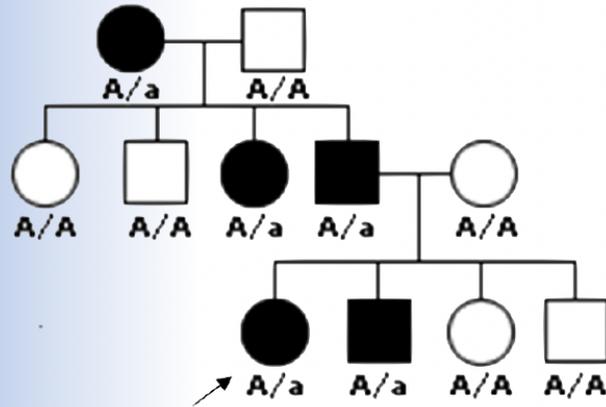
## LES ARYTHMIES HÉRÉDITAIRES



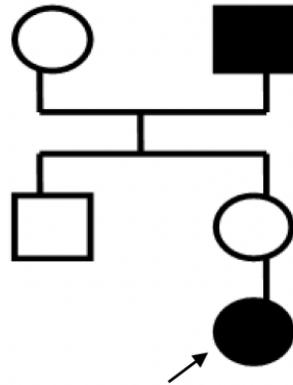
- Maladies de l'adulte potentiellement graves, évolutives vers l'IC, retardées avec longue période asymptomatique



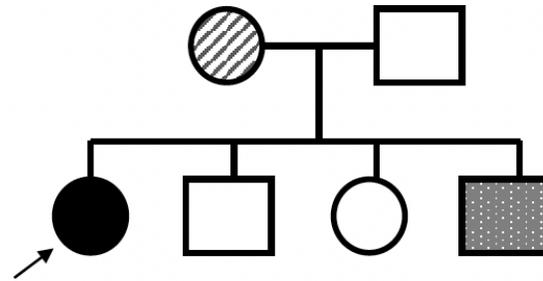
# MALADIES MONOGÉNIQUES AUTOSOMIQUES DOMINANTES À PÉNÉTRANCE INCOMPLÈTE ET EXPRESSIVITÉ VARIABLE



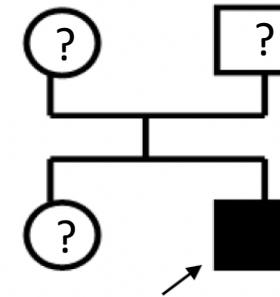
Transmission autosomique dominante: risque 50%



Pénétrance incomplète



Expressivité variable



Cas sporadiques nombreux  
50%- 70% des CM

Mutations *de novo*

- Hétérogénéité génétique et clinique
- Corrélations génotype-phénotype difficiles
- Possible modèle oligogénique ?, facteurs modificateurs?

## Major genes associated with inherited arrhythmias.

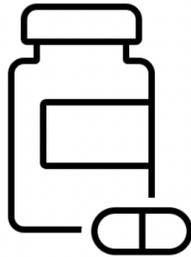
Disease	Genes
Long QT syndrome	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A</i>
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	<i>RYR2, CASQ2</i>
Brugada syndrome	<i>SCN5A</i>
Hypertrophic cardiomyopathy	<i>MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3</i>
Dilated cardiomyopathy	<i>TTN, DES, LMNA, RBM20</i>
Arrhythmogenic right ventricular dysplasia	<i>PKP2, PLN, JUP, DSG2, DSC2, DSP, DES</i>

**La génétique est devenue indispensable  
dans la prise en charge des patients en  
cardiologie!**



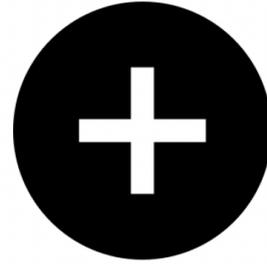
Pourquoi investiguer?

Pour le cas  
index



#### INTERÊT THÉRAPEUTIQUE

Fabry : Fabrazyme et Galafold  
TTR : Tafamidis  
CM syndromiques  
Syndrome du QT long



#### DIAGNOSTIC POSITIF DU CAS INDEX

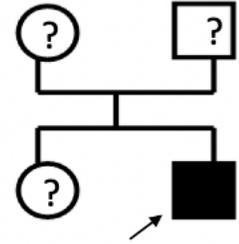


#### PRISE EN CHARGE ET PRÉVENTION

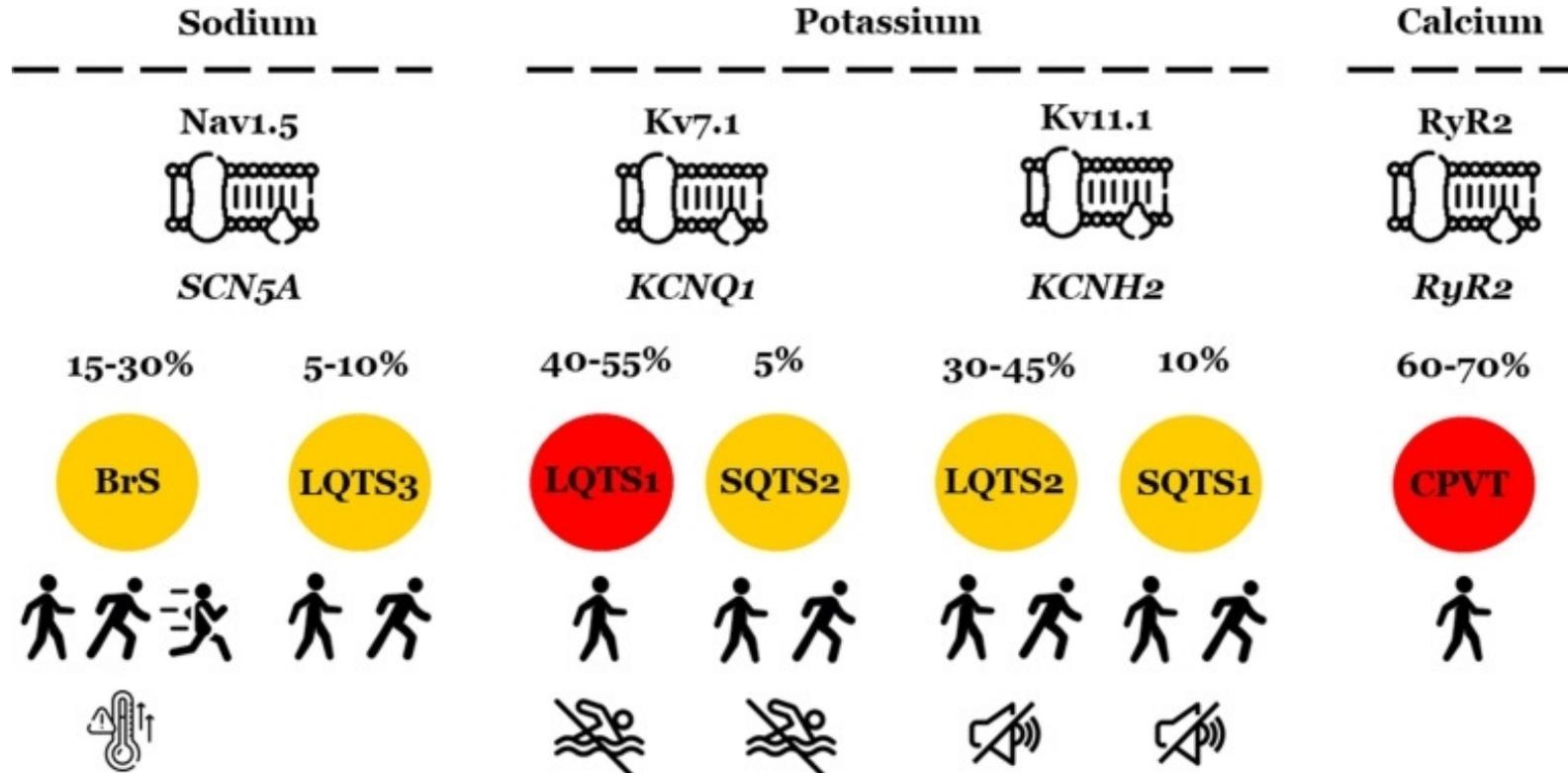
ICD implantation should be considered in HCM patients aged 16 years or more with an intermediate 5-year risk of SCD ( $\geq 4$  to  $< 6\%$ ), and with (a) significant LGE at CMR (usually  $\geq 15\%$  of LV mass); or (b) LVEF  $< 50\%$ ; or (c) abnormal blood pressure response during exercise test<sup>2</sup>; or (d) LV apical aneurysm; or

IIa

Mutations arythmogènes



# Genetics of main inherited arrhythmogenic syndromes



Sarquella-Brugada G, et al. A narrative review of inherited arrhythmogenic syndromes in young population: role of genetic diagnosis in exercise recommendations. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2024

## Intérêt de la génétique dans le pronostic rythmique



Pas d'intérêt d'après ESC2023.



Stratification de risque prend en compte la génétique

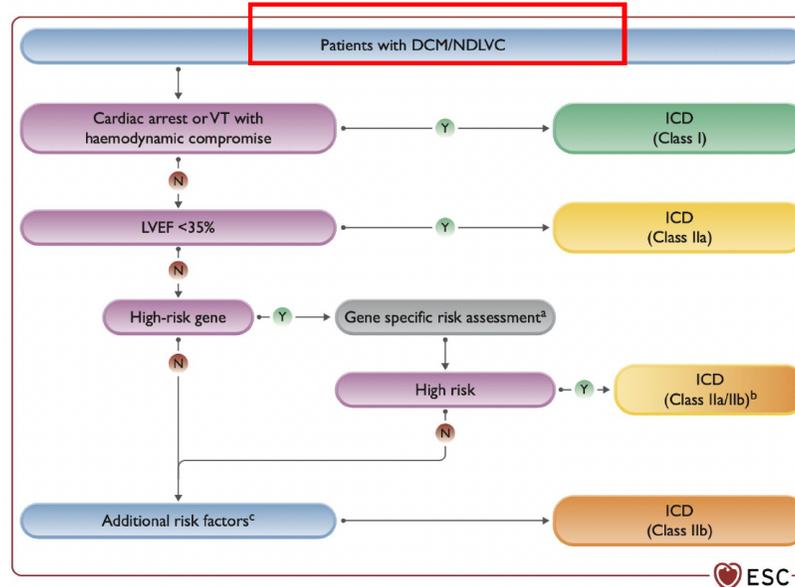


Ne prend pas en compte la génétique mais le score serait plus fiable chez les patients PKP2



## Risque rythmique

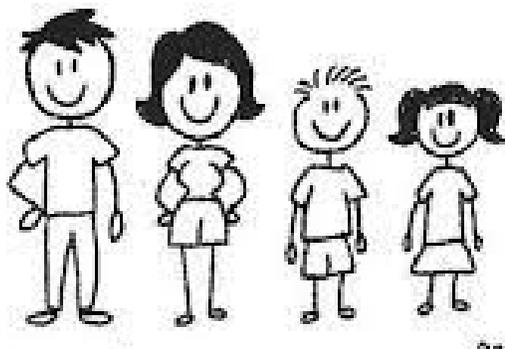
### DCM : risk stratification



**Table 21 High-risk genotypes and associated predictors of sudden cardiac death**

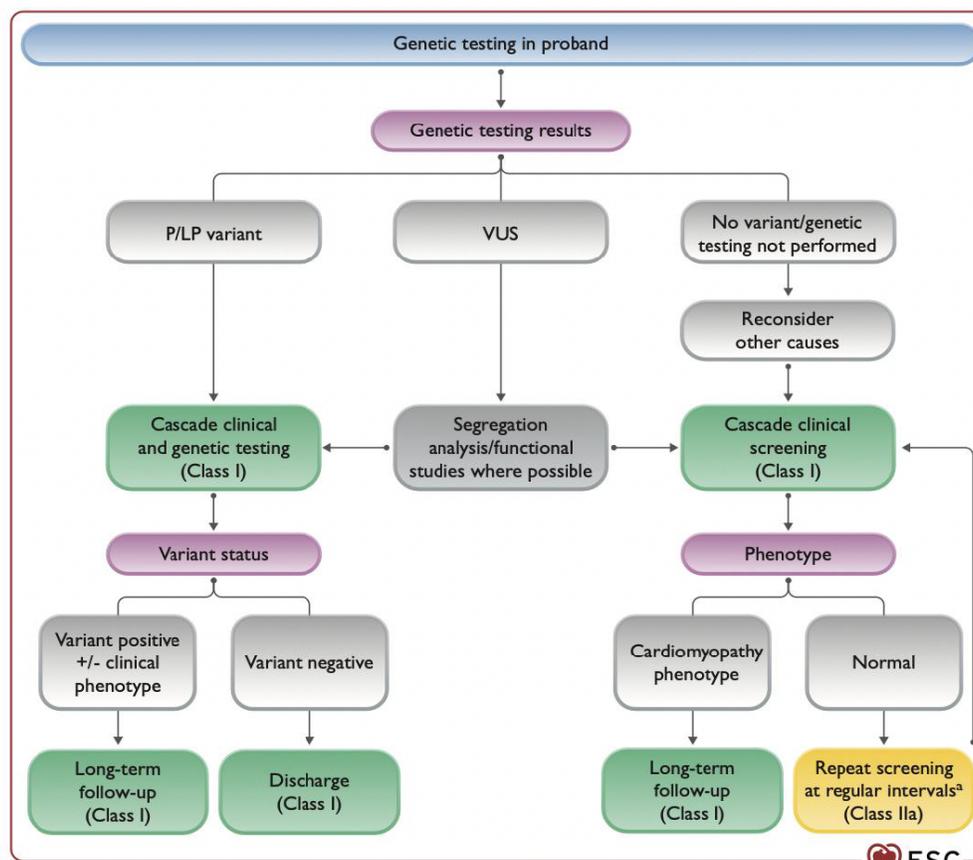
Gene	Annual SCD rate	Predictors of SCD
<i>LMNA</i> <sup>185,186,438,541,865,878,879</sup>	5–10%	Estimated 5-year risk of life-threatening arrhythmia using <i>LMNA</i> risk score ( <a href="https://lmna-risk-vta.fr">https://lmna-risk-vta.fr</a> )
<i>FLNC</i> -truncating variants <sup>866,867,880</sup>	5–10%	LGE on CMR LVEF < 45%
<i>TMEM43</i> <sup>868,881</sup>	5–10%	Male Female and any of the following: LVEF < 45%, NSVT, LGE on CMR, >200 VE on 24h Holter ECG
<i>PLN</i> <sup>542,882,883</sup>	3–5%	Estimated 5-year risk of life-threatening arrhythmia using <i>PLN</i> risk score ( <a href="https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny">https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny</a> ) LVEF < 45% LGE on CMR NSVT
<i>DSP</i> <sup>185,186</sup>	3–5%	LGE on CMR LVEF < 45%
<i>RBM20</i> <sup>869</sup>	3–5%	LGE on CMR LVEF < 45%

Pour les  
apparentés :  
conseil  
génétique

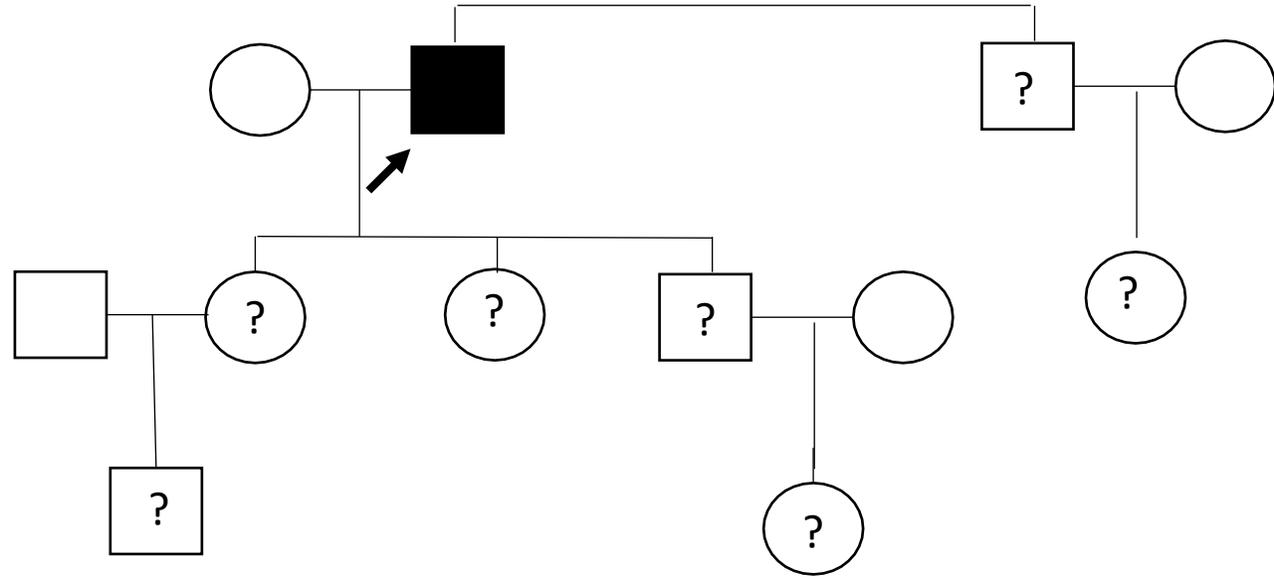
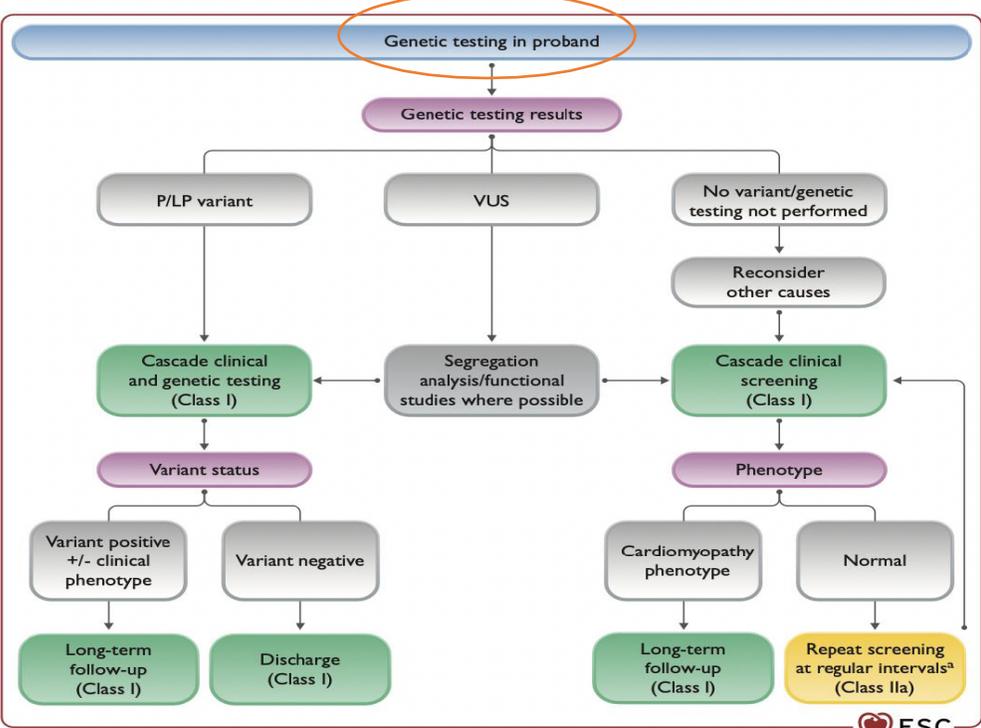


Risque à priori

Bénéfice clinique en terme de prévention de la mort subite

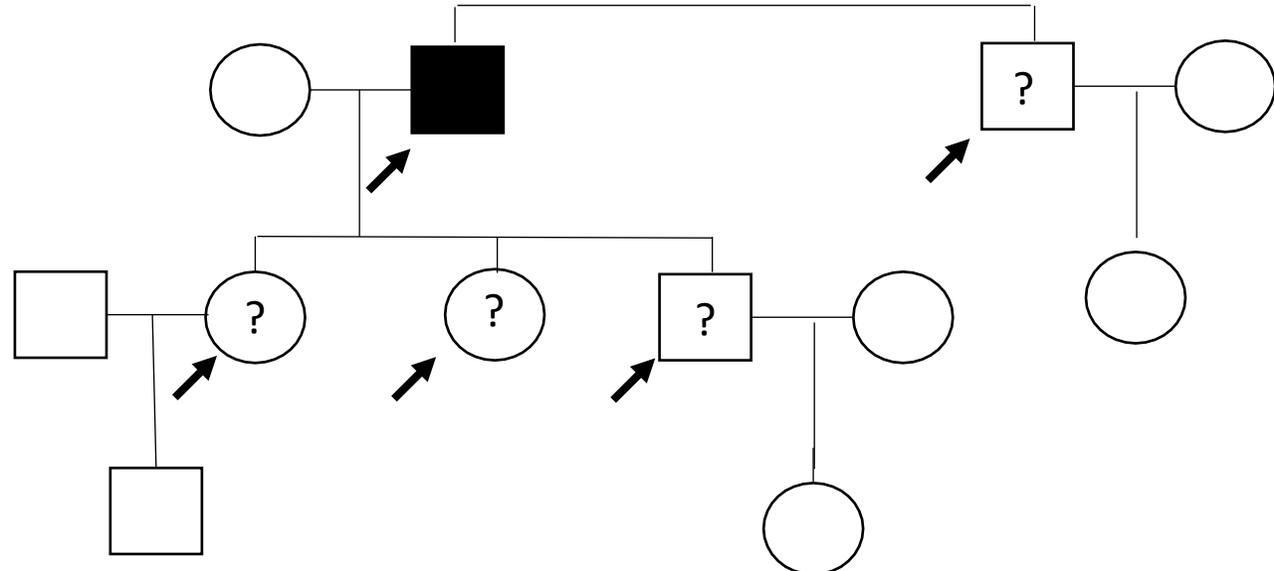
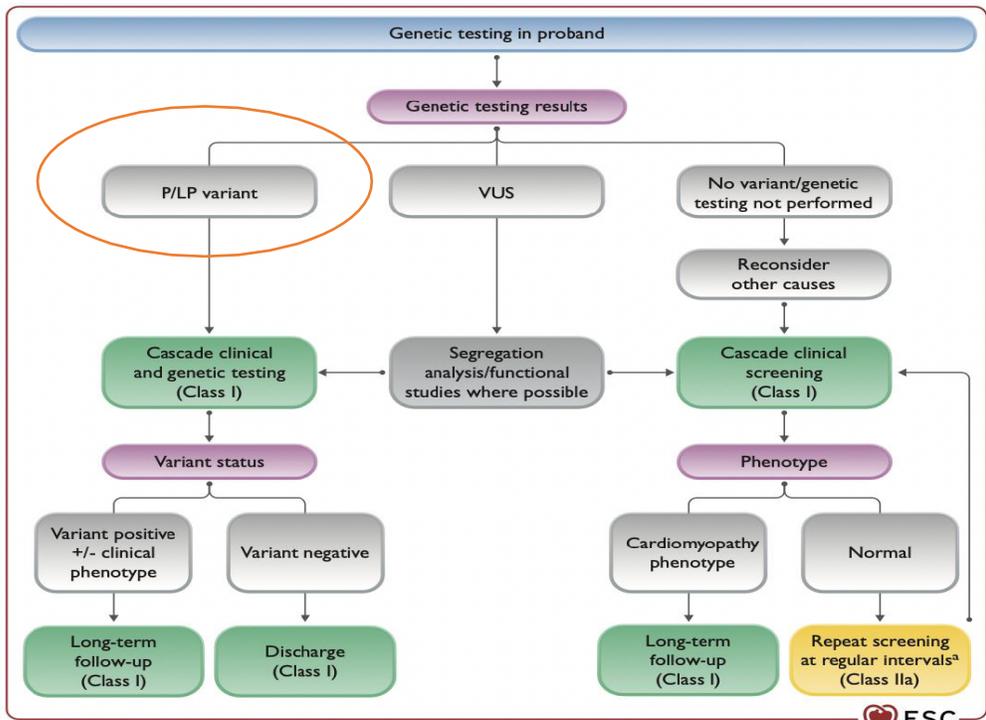


Recommandations  
filière  
CARDIOGEN



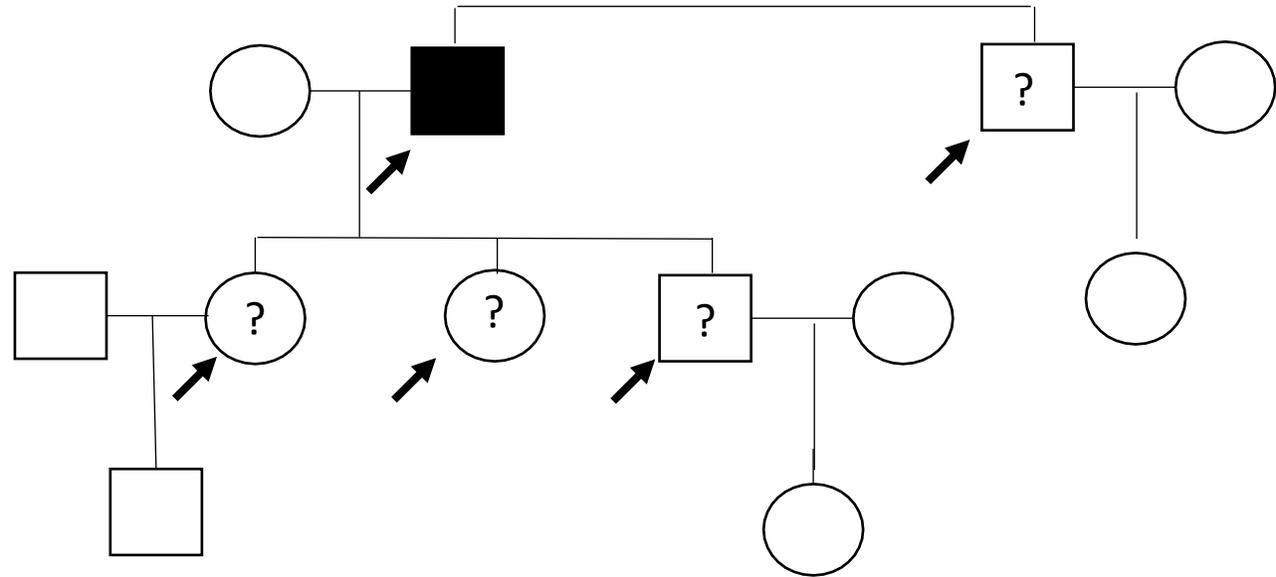
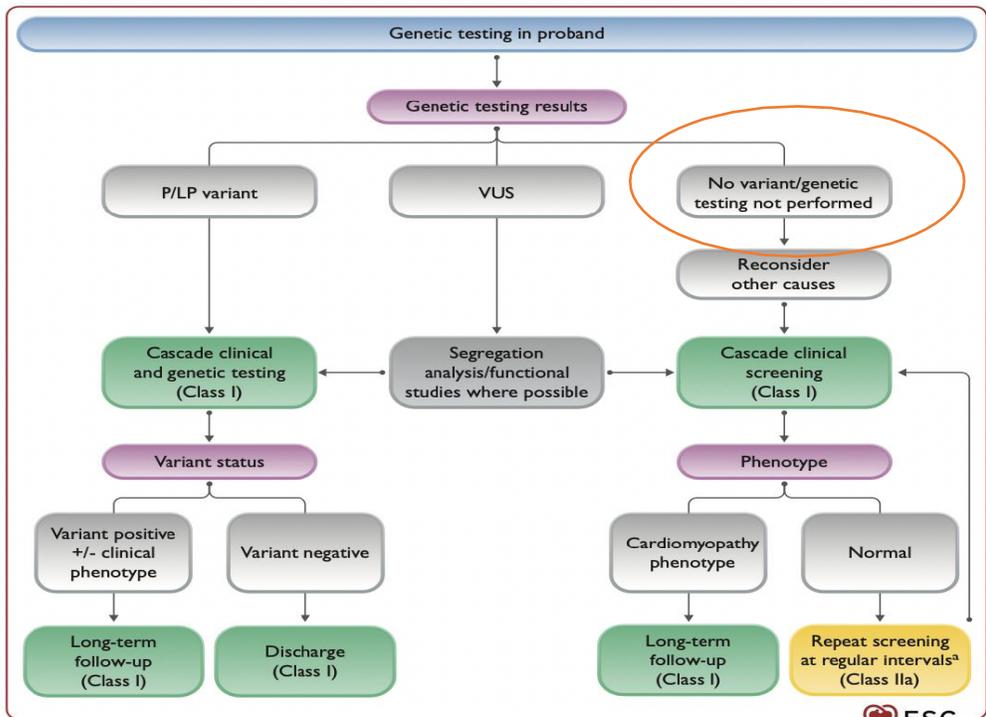
Il faut commencer par le cas index !

Recommandations  
filiale  
CARDIOGEN



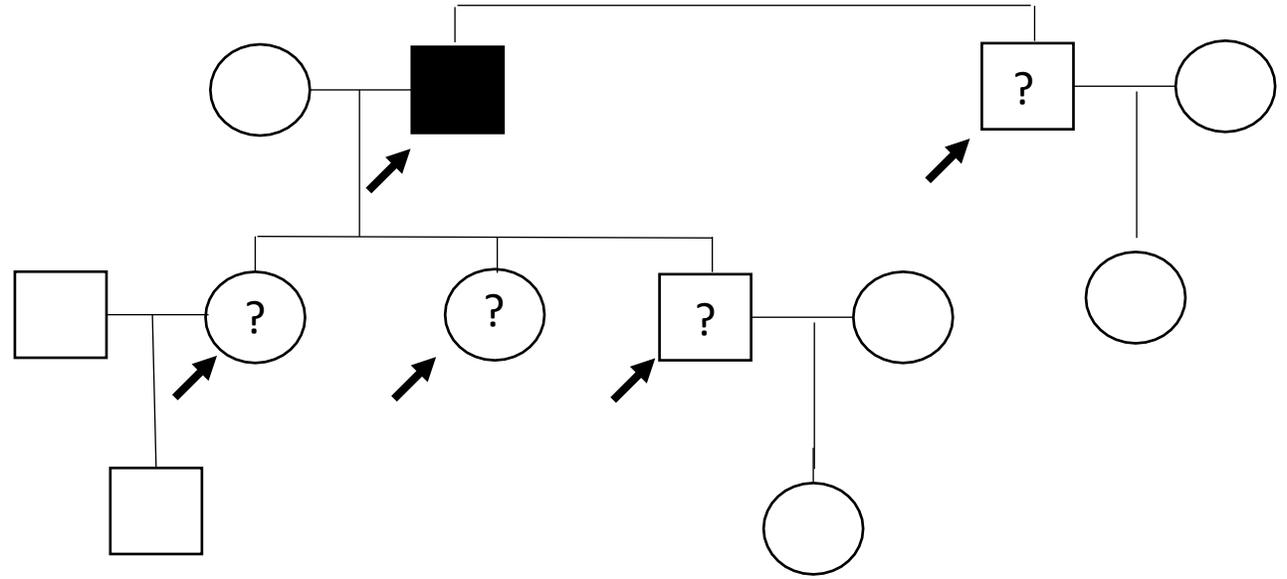
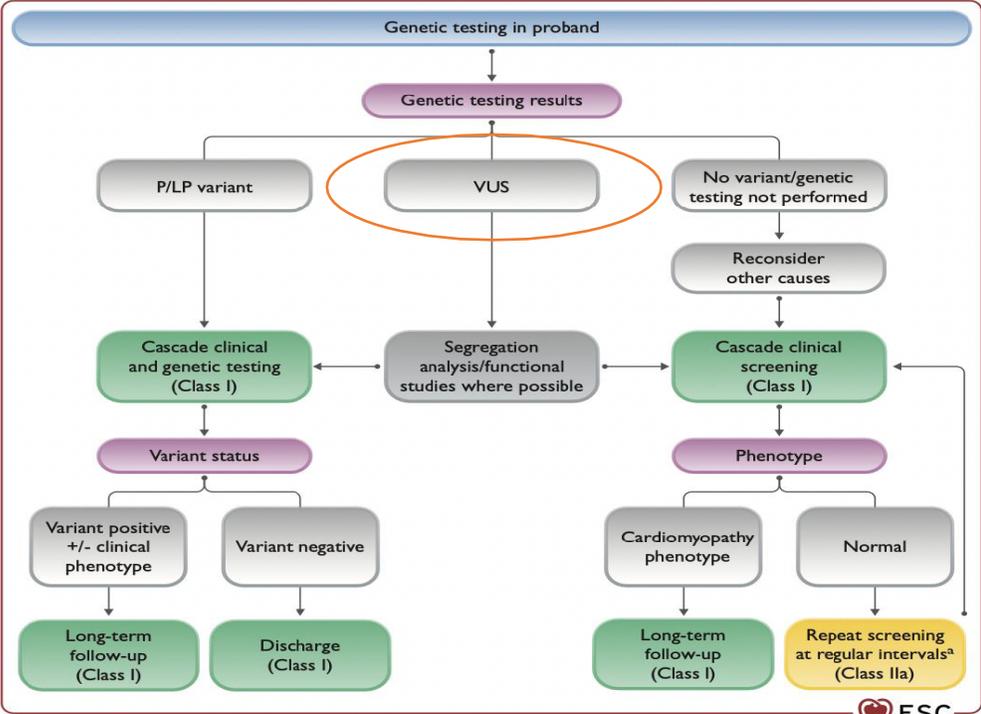
Âge ? Selon la pathologie...pas trop tôt  
En cascade de génération en génération

Recommandations  
filère  
CARDIOGEN



Surveillance clinique à long terme selon recommandations

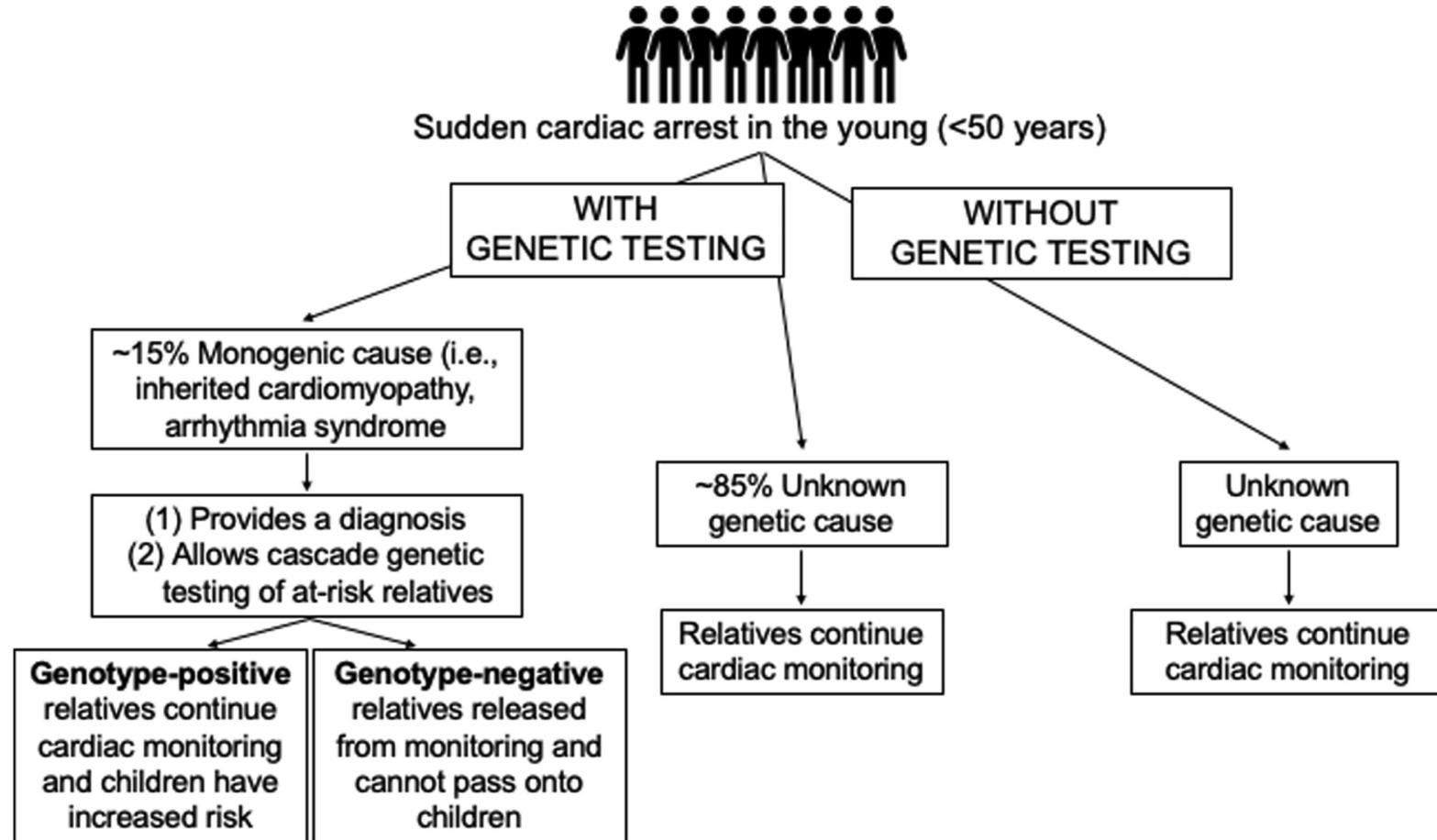
Recommandations  
filière  
CARDIOGEN



Enquête familiale  
Dépistage cardio  
Si d'autres sujets atteints, corrélér la mutation avec la clinique

# Role of genetic testing in sudden cardiac arrest

- Mort subite récupérée
- Autopsie moléculaire

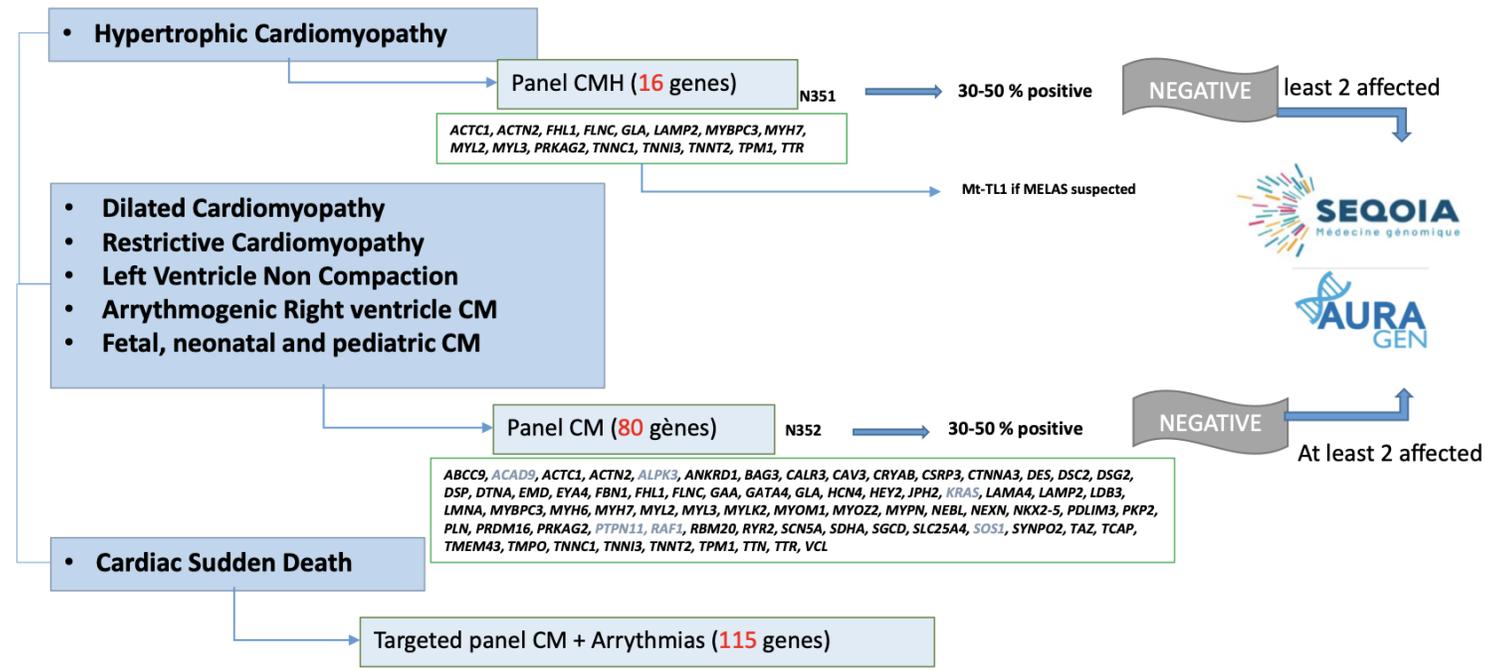




Comment  
investiguer?

Test génétique à visée diagnostique  
recommandé

## Strategies for molecular Diagnosis (National network CARDIOGEN)

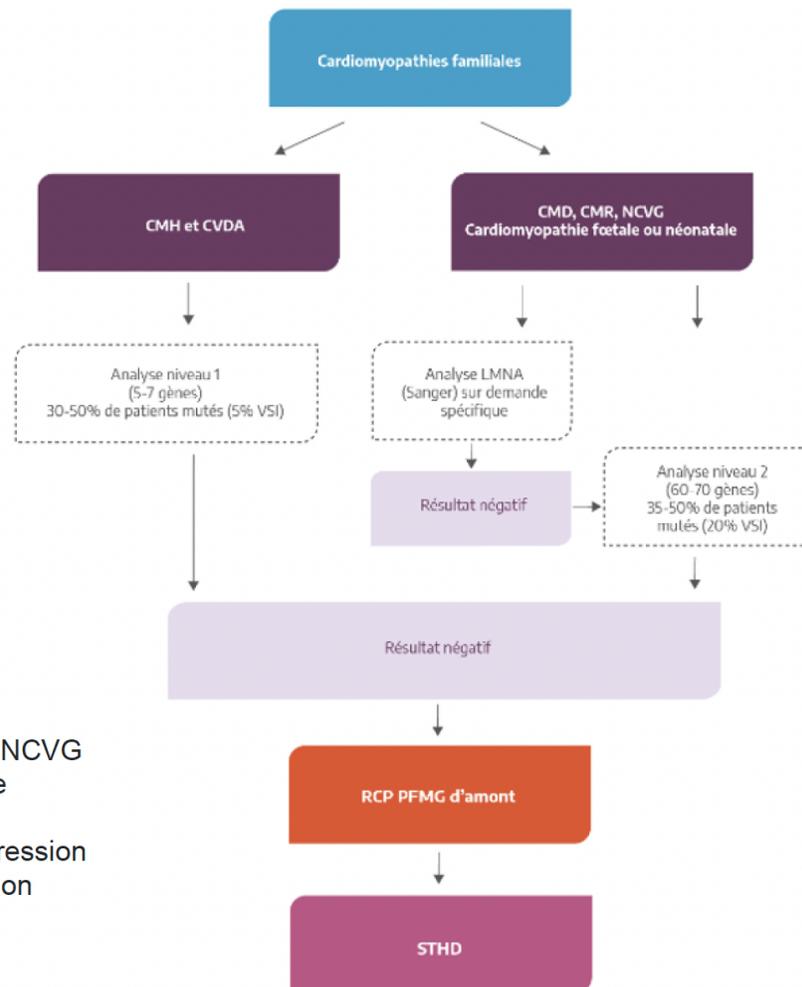


### ANALYSE MOLECULAIRE CHEZ LE PROBAND

Gènes majeurs par séquençage à haut débit (Cotation : N351)

- Syndrome du QT long congénital /Jerwell: *KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, CACNA1C, CALM1,2,3.*
- Syndrome de QT court : *CACNA1C, KCNQ1, KCNH2, KCNJ2, CACNB2*
- Syndrome de Brugada : *SCN5A*
- Troubles de conduction : *SCN5A, LMNA, NKX2.5, TRPM4*
- Tachycardie Ventriculaire Cathécholinergique (TVC) : *RYR2, CASQ2, KCNJ2, CALM1,2,3, TRDN*
- Arythmie ventriculaire droite (DVDA) : *PKP2, DSG2, DSC2, DSP, LMNA, TMEM43, CDH2, FLNC, DES, PLN, RYR2, HCN4, TNNT2, RBM20*
- Trouble du rythme Supra Ventriculaire : *KCNQ1; SCN5A; LMNA; NKX2-5; HCN4; GJA1; GJA5; CASQ2; RYR2 KCNJ5; CACNA2D1*
- Mort subite et FVI : panel 71 gènes impliqués dans les troubles du rythme cardiaque

# Plan France Médecine Génomique 2025



## Critères d'inclusion

- Forme familiale de cardiomyopathie (**au moins deux atteints vivants**) : CMD ou CMH ou CAVD ou CMR ou NCVG
- Inclusion possible de 3 ou 4 sujets vivants de la famille incluant au moins 2 atteints avec cardiomyopathie
- Possibilité d'inclure un **cas sporadique précoce** (expression en anténatal/néonatal) avec parents sains après exclusion d'une maladie métabolique.



RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

Légifrance

Le service public de la diffusion du droit

# Lois de Bioéthique

Depuis 1994

- Définissent le cadre légal des activités de génétique médicale
- S'appuient largement sur les recommandations des comités d'éthique et des sociétés savantes

2013:



# Lois de Bioéthique



L.1131-1 à 7 du Code de Santé Publique et  
L.16-10 et 13 du Code Civil



**Prescripteur:** médecin généticien ou spécialiste en lien avec une équipe de génétique clinique, conseiller en génétique sous délégation de tâche d'un médecin généticien



**Rendu:** en consultation par le prescripteur



**Personne asymptomatique:** équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques et protocole type de prise en charge



**Mineur:** autorisé que si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates



**Information à la parentèle:** obligatoire depuis 2013, dès lors qu'une anomalie génétique grave susceptible de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins, était diagnostiquée

# Maladies Rares: financement de la génétique

## ✓ DGOS: Mission d'intérêt Général

- ✓ Financement des consultations MR sur bilan d'activité
- ✓ Financement des actes de biologie génétique: RIHN
  - ✓ N+1: 40% reversé à l'hôpital
- ✓ Facturation par les laboratoires académiques et privés aux prescripteurs
- ✓ Activité coûteuse non rentable, financé par le budget des hôpitaux
- ✓ Réflexion sur le financement: suppression du RIHN et passage à la nomenclature de certains actes de génétique, sous certaines conditions de prescription?
- ✓ ABM et HAS



# Cotation des actes de génétique moléculaire constitutionnelle inscrits sur la liste des RIHN

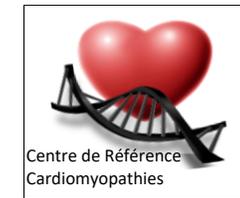


**ASSOCIATION DES PRATICIENS DE GENETIQUE MOLECULAIRE (ANPGM)**

Code acte RIHN V2017	Libellé de l'acte RIHN	Note de commentaire	
<b>N351</b>	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb (cas index)	Comprend le forfait "accueil cas index" (BHN 370), le forfait analytique > 20 kb et < 100 kb (BHN 4000) et le forfait "interprétation" (BHN 1200). Le détail de ces forfaits est précisé dans le document de l'ANPGM en Annexe du RIHN. Concerne un nombre limité de maladie héréditaires pour lesquelles cet examen est nécessaire au diagnostic (cf. arbres décisionnels de l'ANPGM)	<b>1 503,90 €</b>
<b>N352</b>	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb (cas index)	Comprend le forfait "accueil cas index" (BHN 370), le forfait analytique NGS > 100 kb et < 500 kb (BHN 6000) et le forfait "interprétation" (BHN 1800). Le détail de ces forfaits est précisé dans le document de l'ANPGM en Annexe du RIHN. Concerne un nombre limité de maladie héréditaires pour lesquelles cet examen est nécessaire au diagnostic (cf. arbres décisionnels de l'ANPGM)	<b>2 205,90 €</b>
<b>N353</b>	<b>Forfait recherche chez apparenté d'une mutation identifiée par NGS</b>		<b>194,40 €</b>

# Quelques messages

- Génétique indispensable et recommandée dans la prise en charge des cardiomyopathies et troubles du rythme héréditaires
- Bénéfice médical pour les malades et les apparentés
- Conseil génétique spécialisé indispensable
- Ne permet pas le diagnostic dans tous les cas
- Réviser le diagnostic, mettre à jour les résultats d'analyse négative
- Connaissances et technologies d'analyse très évolutives: bientôt le séquençage de génome entier et le DNN génomique...



## Génétique clinique

Victor Morel

Emilie Consolino

Jean-Michael Mazzella

Brigitte Jarret

M2GM



Annachiara Desandre

Patrice Bourgeois

MMG

Stephane Zaffran

Et son équipe



Tous les cardiologues  
correspondants de la région

CRMR coordonnateur

Philippe Charron

Et son équipe

Tous nos collaborateurs biologistes

Pascale Richard

Gilles Millat

...

Cardiologie

Gilbert Habib

Claire Lucas

Grégoire Stolpe

Elsa Conte

Hélène Martel

Marina Agen

...

Rythmologie

Jean Claude Deharo

Jerome Hourdain

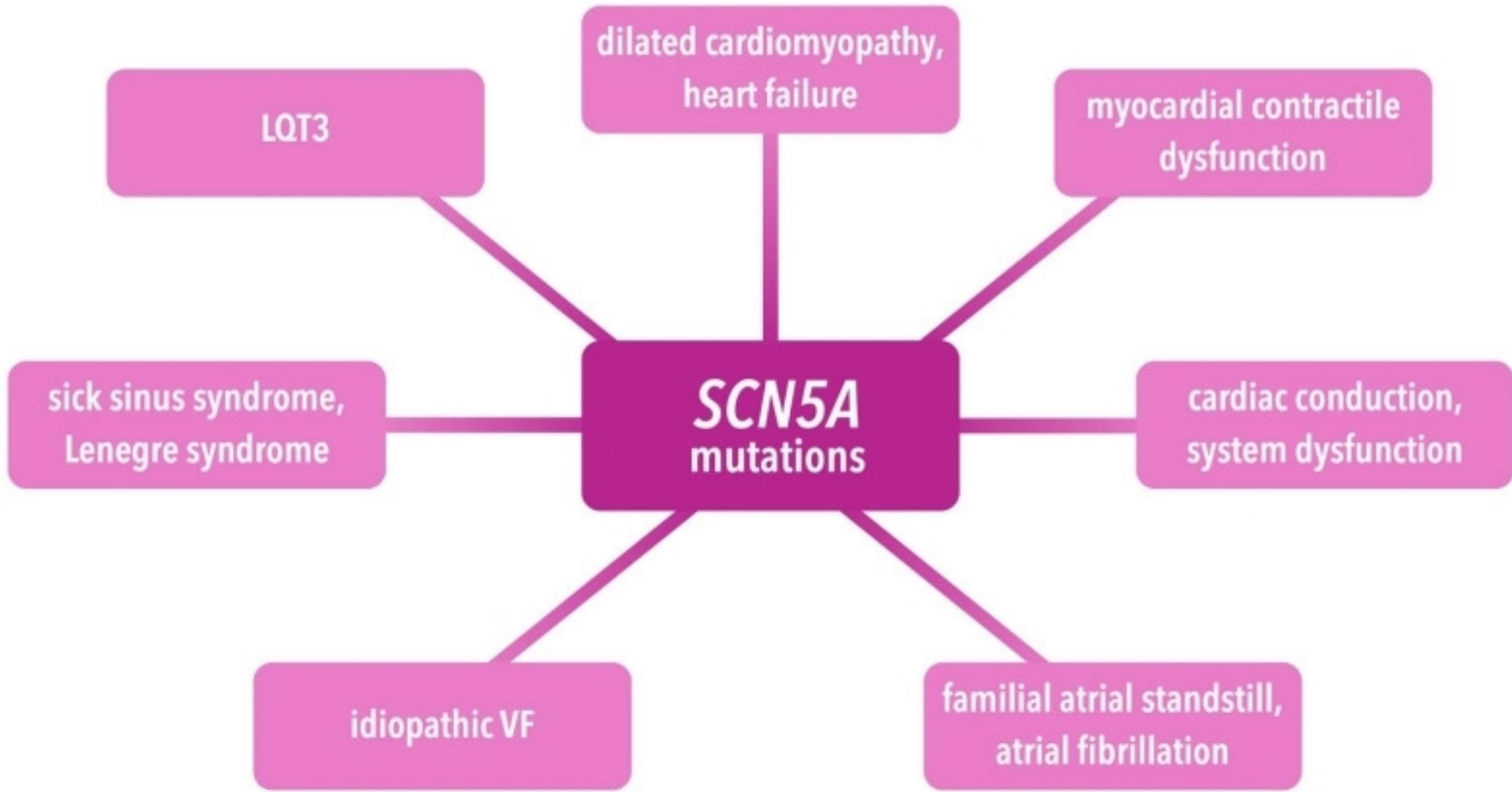
Linda Koutbi

...

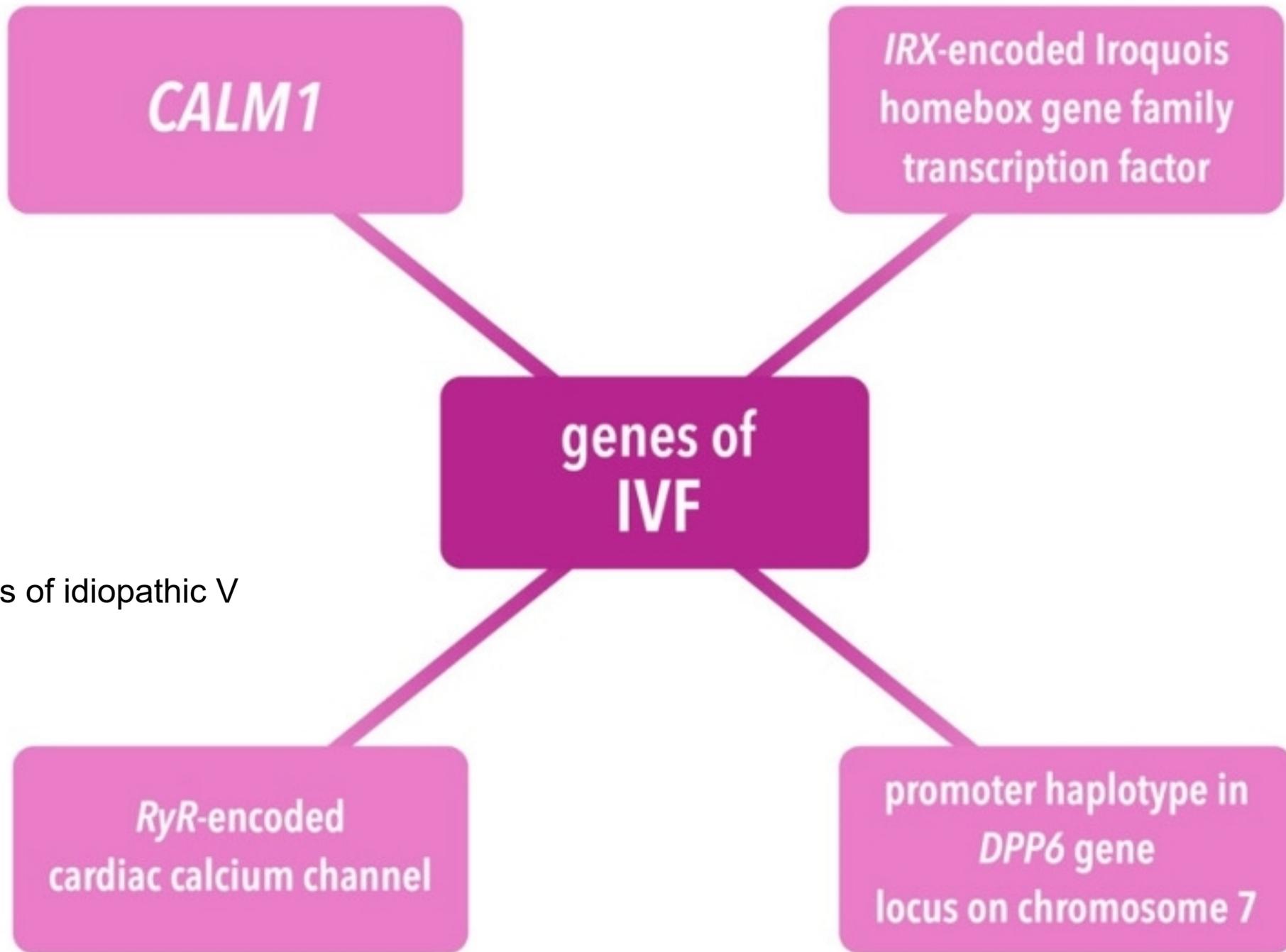
Tous nos partenaires industriels

Inherited forms of cardiac arrhythmias mostly are rare diseases (prevalence <1:2000) and considered to be either “primary electrical heart disorders” due to the absence of structural heart abnormalities or “cardiac ion channel disorders” due to the myocellular structures involved. Precise knowledge of the electrocardiographic features of these diseases and their genetic classification will enable early disease recognition and prevention of cardiac events including sudden cardiac death.

The genetic background of these diseases is complex and heterogeneous. In addition to the predominant “private character” of a mutation in each family, locus heterogeneity involving many ion channel genes for the same familial arrhythmia syndrome is typical. Founder pathogenic variants or mutational hot spots are uncommon. Moreover, phenotypes may vary and overlap even within the same family and mutation carriers. For the majority of arrhythmias, the clinical phenotype of an ion channel mutation is restricted to cardiac tissue, and therefore, the disease is nonsyndromic.



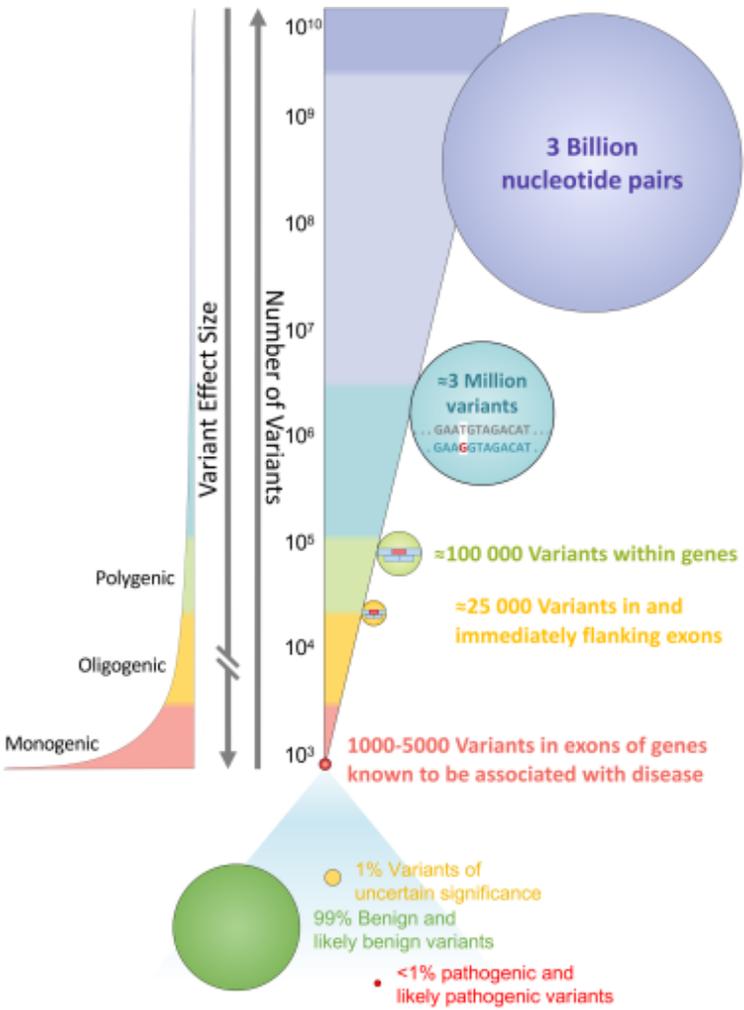
Cardiac conditions besides BrS are associated with SCN5A mutations



Genes of idiopathic V

# Challenges in applying a genotype-first approach to Mendelian cardiovascular diseases

## Variant allele frequency and effect size association



CHALLENGES	POTENTIAL SOLUTIONS
<p><b>DIFFICULTIES IN VARIANT INTERPRETATION</b></p> <p>Variant interpretation is a major challenge. The current framework for variant interpretation is developed for patients with disease and there is limited data to guide variant interpretation in a genotype-first model.</p>	<p><b>EMERGING TOOLS TO AID VARIANT INTERPRETATION</b></p> <p>Expert-defined gene-tailored variant interpretation tools, along with functional genomics, automated tools for guideline-based variant adjudication, and AI models will improve variant interpretation.</p>
<p><b>(VERY) LOW DISEASE PENETRANCE</b></p> <p>Most predicted pathogenic and known pathogenic variants show low disease penetrance at population level, and there is a clear need for better tools to aid in prediction of phenotype and outcome.</p>	<p><b>IDENTIFICATION &amp; PRIORITIZATION OF HIGH-RISK VARIANTS</b></p> <p>Pioneer work on actionable genes, and further work on combining variant effect with omics and quantitative endophenotypes when available can help prioritize potential target variants.</p>
<p><b>INSUFFICIENT COST-BENEFIT ANALYSES</b></p> <p>Costs and health care utilization and tradeoff between early preventive measures and the harms due to the surveillance and potential overtreatment are under-investigated.</p>	<p><b>FURTHER RESEARCH &amp; ONGOING TRENDS</b></p> <p>Further work on cost-benefit analysis, particularly considering the declining costs of genetic testing and the increasingly adopted value-based healthcare model, will help fill these gaps.</p>
<p><b>PRIVACY &amp; SECURITY CONCERNS</b></p> <p>Data security, privacy, potential misuse, and weaponization are among the challenges that genomic biobanks could potentially face, and these issues are valid concerns for participants.</p>	<p><b>CONTINUOUS IMPROVEMENT OF RISK MANAGEMENT</b></p> <p>Continuous assessment of potential risks considering the perspectives of all stakeholders with subsequent adaptations of risk management practices to prevent data theft and unauthorized use.</p>
<p><b>LEGAL AND REGULATORY ISSUES</b></p> <p>There is a need for laws that provide extensive protection to subjects, prohibiting the use of genetic information in the provision of health insurance or employment hiring, firing, or pay.</p>	<p><b>MULTIDISCIPLINARY INCLUSIONARY PARTNERSHIPS</b></p> <p>Close collaboration of all stakeholders, including patients, physicians, genetic counselors, insurers and policy makers will help develop appropriate laws that prohibit genetic discrimination.</p>
<p><b>COMMUNICATION CHALLENGES</b></p> <p>Communication with the public regarding genetics requires particular attention to inform and engage the public in emerging population health programs.</p>	<p><b>COMMUNICATION CENTERED ON PATIENT'S NEEDS</b></p> <p>More research is needed to guide communication best practices focused on key aspects of modern medicine, such as respect for patients and their decisions, and considering patient's needs.</p>
<p><b>ETHICAL ISSUES &amp; PSYCHOSOCIAL IMPACT</b></p> <p>Returning genomic screening results raises psychosocial, ethical, and financial challenges for both investigators and patients.</p>	<p><b>STUDIES FOCUSED ON MENDELIAN CARDIOVASCULAR DISEASE</b></p> <p>Limited evidence suggests genotype-first screening does not have a negative impact on psychological factors or outcomes but studies for Mendelian cardiovascular diseases are lacking.</p>
<p><b>CLINICAL BENEFIT NOT PROPERLY INVESTIGATED</b></p> <p>The lack of robust data demonstrating a potential impact of a genotype-first model on patient outcomes is a major gap.</p>	<p><b>FOCUS PRIMARILY ON ACTIONABLE GENES</b></p> <p>A stepwise approach by initially applying a genotype-first approach to Mendelian conditions with high penetrance, clinical actionability, and a positive impact on public health may fill this gap.</p>