



ELECTRA

5-6 DÉCEMBRE 2024

HOTEL VILLA MASSALIA,
MARSEILLE | FRANCE

18^{èmes} journées françaises
pratiques de rythmologie
& de stimulation cardiaque

WWW.CONGRES-ELECTRA.COM

2004 - 2024

20
ans
ELECTRA

Dépistage familial en pratique

Estelle GANDJBAKHCH
CHU Pitié Salpêtrière, Paris



A quoi sert le bilan familial??



Pathologie cardiaque héréditaire avérée, probable, possible



- Dépister les apparentés atteints / à risque
- Mettre en place des mesures thérapeutiques précoces: sport, traitement médicamenteux, stratification du risque

Diagnostic incertain de pathologie cardiaque héréditaire



- Préciser/confirmer un diagnostic incertain
- Recherche une cause génétique devant une cause génétique suspectée (exemple après MS)

Identification d'un VSI



- Faire des études de ségrégation familiale

A quoi sert le bilan familial??



Pathologie cardiaque héréditaire avérée, probable, possible



- Dépister les apparentés atteints/à risque
- Mettre en place des mesures thérapeutiques précoces: sport, traitement médicamenteux, stratification du risque

Diagnostic incertain de pathologie cardiaque héréditaire



- Préciser/confirmer un diagnostic incertain
- Recherche une cause génétique devant une cause génétique suspectée (exemple après MS)

Identification d'un VSI



- Faire des études de ségrégation familiale

Considérations générales

- Pathologies à **pénétrance incomplète, expression retardée liée à l'âge et expressivité variable** y compris dans une même famille
- Un bilan initial normal n'exclut pas un développement plus tardif → il faut **poursuivre la surveillance des apparentés du 1^{er} degré au long cours**
- Il est recommandé de faire **un 1^{er} bilan cardiaque** en complément du test génétique (variant classe 4, corrélation génotype/phénotype, possibilité de 2^{ème} variant dans la famille)

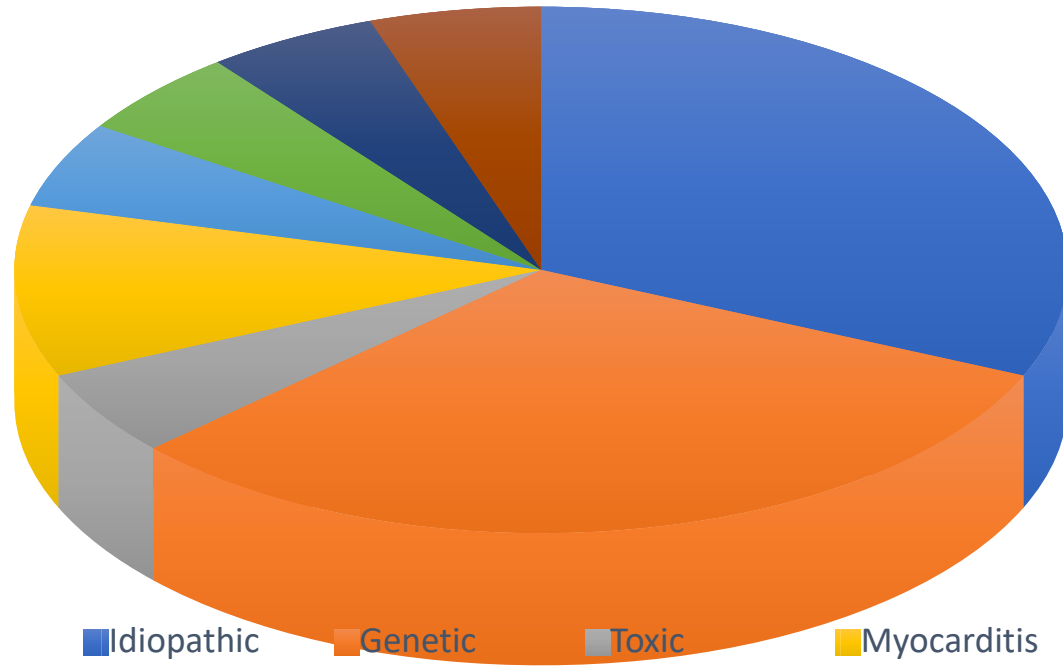
Considérations générales du dépistage génétique des apparentés

- L'identification d'un **variant causal** permet de faciliter le **dépistage des apparentés à risque**: poursuite de la surveillance chez les porteurs / arrêt de la surveillance chez les non porteurs dont le bilan cardiaque est normal
- **Limites du bilan génétique** : un bilan génétique négatif n'exclut pas une cause héréditaire
→ continuer la surveillance
- Le test génétique est soumis à la **réglementation** (loi de Bioéthique)
 - le test génétique pre-symptomatique ne peut être réalisé que par un **spécialiste en génétique**
 - **Il faut s'assurer du caractère pathogène/probablement pathogène du variant identifié dans la famille**
 - Le test présymptomatique ne peut être réalisé que si il a une **implication directe** sur la prise en charge (surveillance, sport, traitement) pas juste « pour savoir » → recommandé à partir du moment où on recommande de commencer la surveillance chez l'enfant



Cardiomyopathies

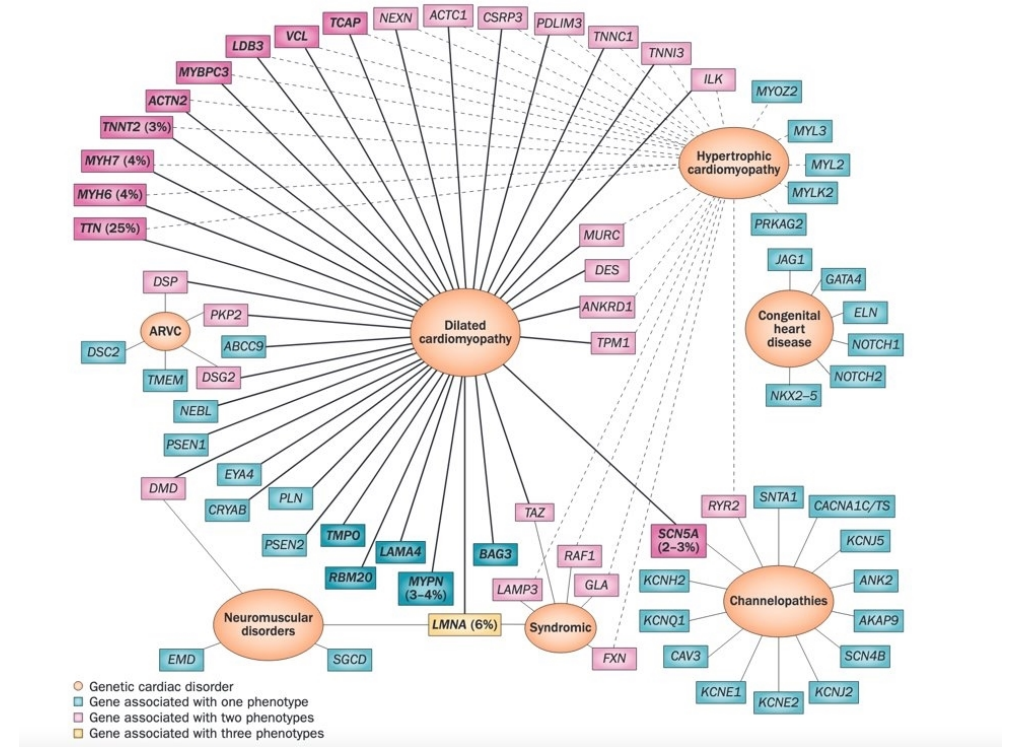
DCM/LVND



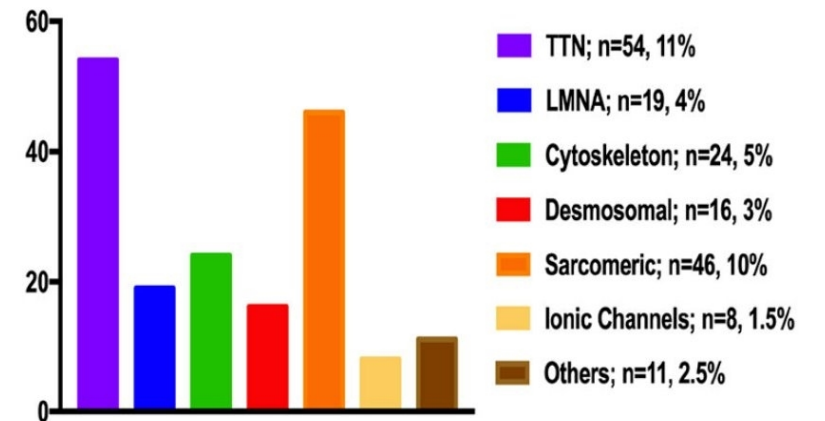
■ Idiopathic ■ Genetic ■ Toxic ■ Myocarditis
■ Sarcoidosis ■ Peripartum ■ Arrhythmia ■ Others

variants génétiques pathogènes/probablement pathogènes :

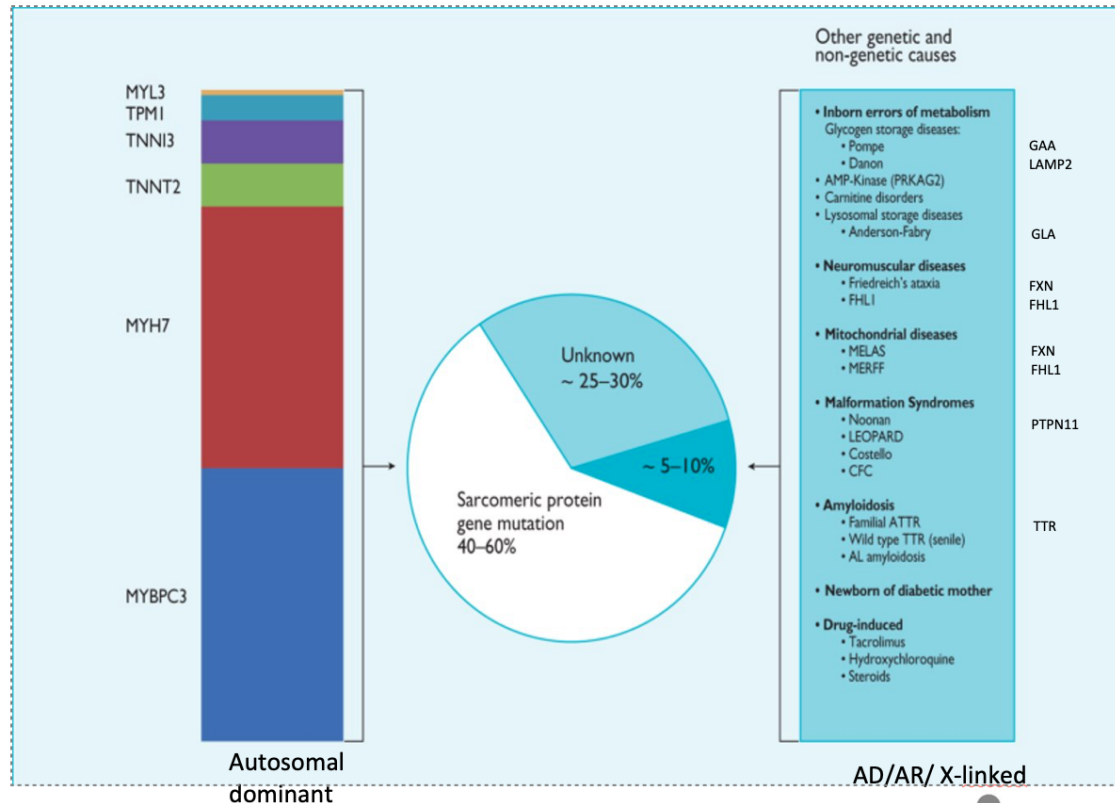
- jusqu'à 40 % des patients atteints de CMD
- entre 10 et 15 % dans les CMD induites par la chimiothérapie, alcooliques ou péripartum



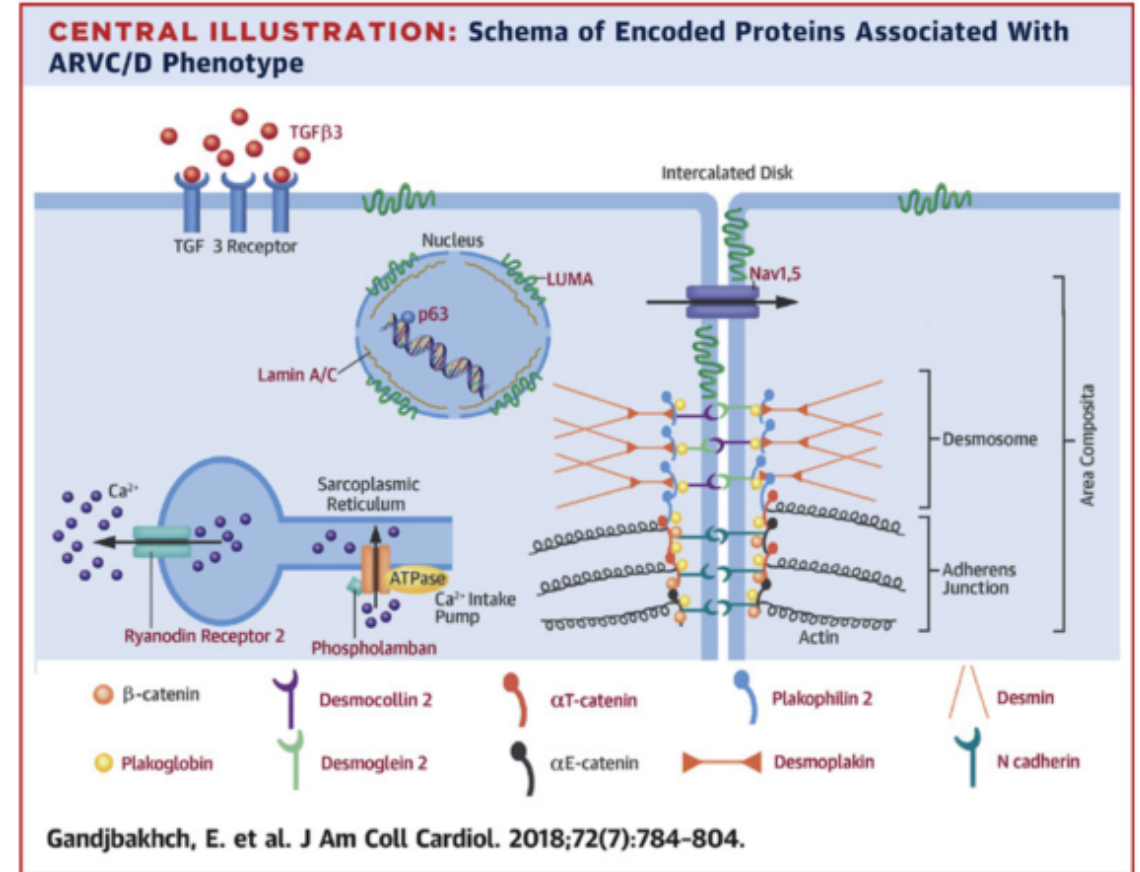
Distribution of Variants

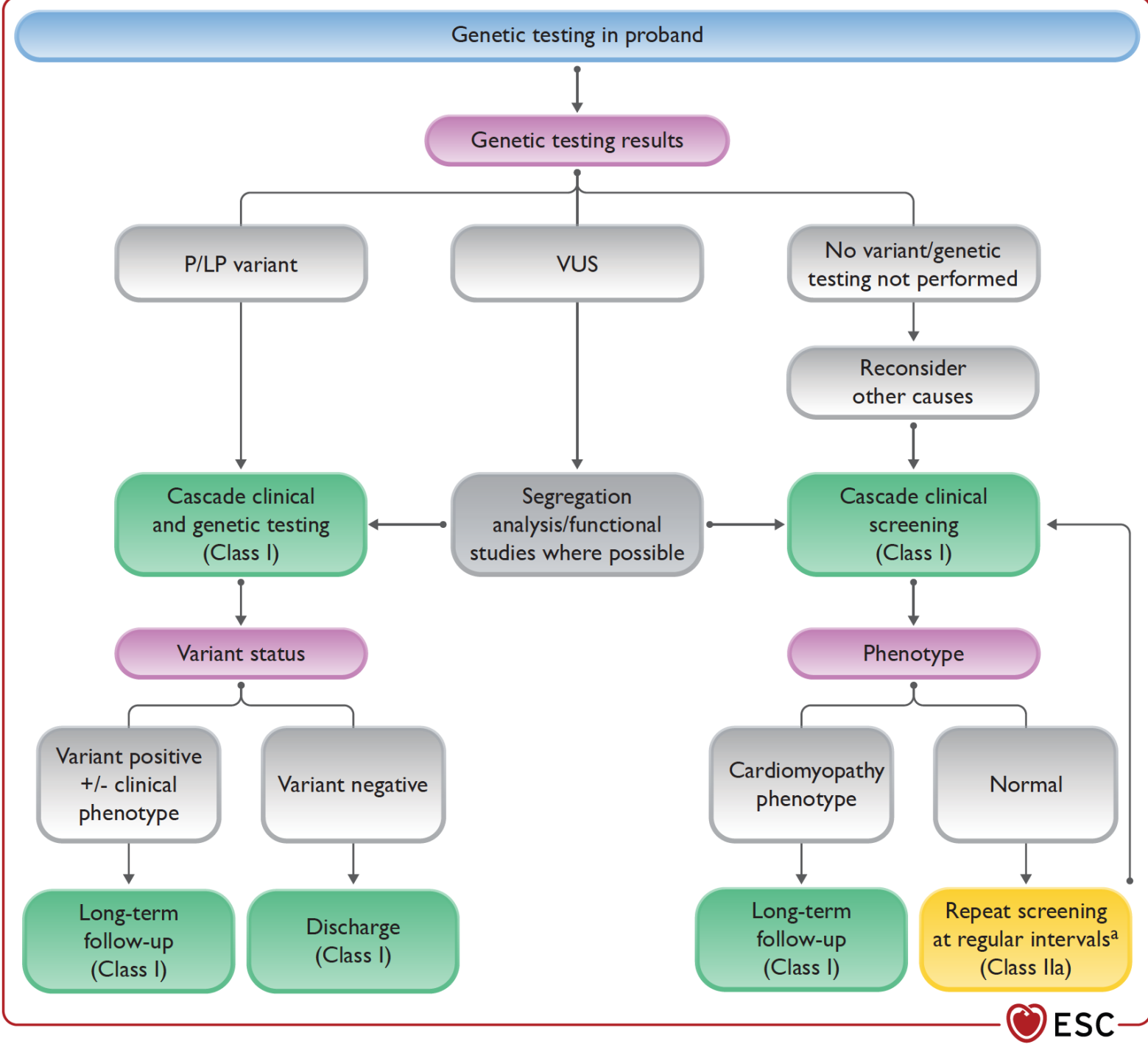


HCM/ARVC



Veselka, Anavekar & Charron. Lancet 2017
ESC guidelines 2016





Apparentés du 1^{er} degré

En général à **partir de 10 ans**
 (sauf si cas précoces dans la famille)

Tous les **1- 3 ans** jusqu'à 60 ans
 Tous les **3-5 ans** à partir de 60 ans

En cas de cardiomyopathie isolée après un **bilan familial exhaustif des apparentés du 1^{er} degré** et si **bilan génétique négatif**: on peut envisager d'arrêter la surveillance à 50 ans

Quels examens pour la surveillance??

ECG, ETT +/- tests additionels selon la pathologie

CVDA/CA: holter +++ +/- test d'effort

IRM: évaluation initiale +/- suivi (CVDA/ CA)

In families with cardiomyopathy in which a disease-causing variant has been identified, contrast-enhanced CMR should be considered in genotype-positive/phenotype-negative family members to aid diagnosis and detect early disease.^{10,122,126,128,129,135–143,145,153–159}

In cases of familial cardiomyopathy without a genetic diagnosis, contrast-enhanced CMR may be considered in phenotype-negative family members to aid diagnosis and detect early disease.^{10,128}

IIa	B
IIb	C

© ESC 2023

Cardiac MRI should also be considered in relatives with normal cardiac function who carry causative genetic variants associated with increased risk of SCD (e.g. *FLNC*, *DES*, *DSP*, *PLN*, *LMNA*, *TMEM43*, *RMB20*)

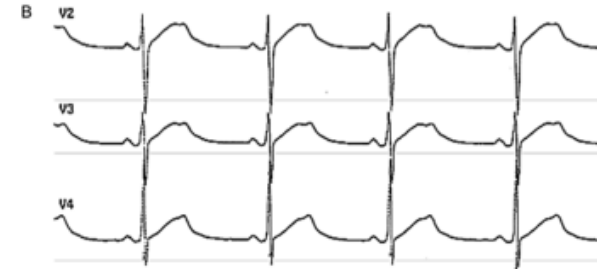


Canalopathies



QT long

Formes pédiatriques ++

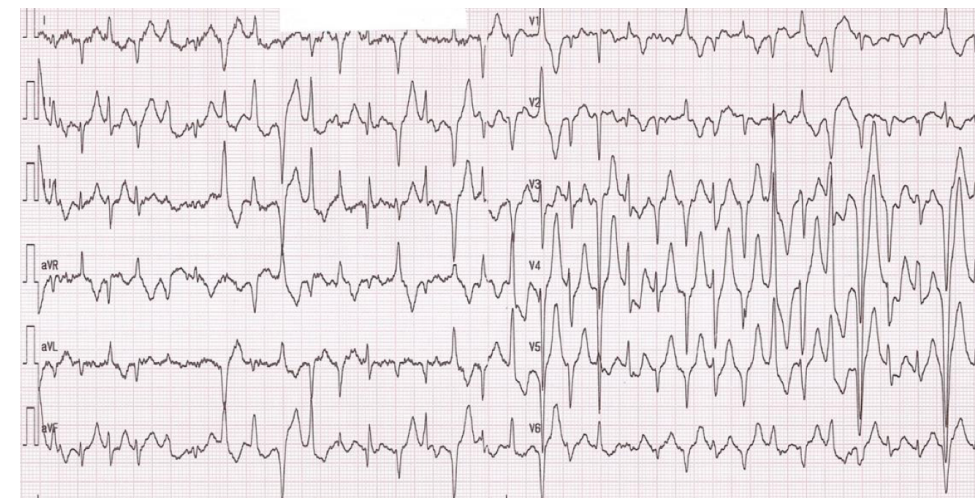


QT long

- dépistage **dès la naissance** si variant causal identifié avec analyse génétique sur sang de cordon
- **ECG, holter avec mesure QT, TE avec mesure QT 4^{ème} minute +/- test pharmaco**
- **Variant génétique connu:** suivi tous les 6-12 mois enfant et 1-2 ans adultes chez les porteurs asymptomatiques, traitement précoce
- **Variant génétique non identifié:** suivi tous les 2 ans

TVC

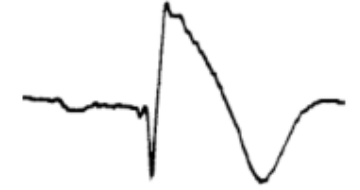
Formes pédiatriques ++



TVC

- généralement à partir de l'âge de 18 mois à 2 ans
- **ECG, test d'effort ++** (quand possible), **holter ECG avec effort +/- test pharmacologique** avec suivi au long cours pour les apparentés si variant causal non identifié
- Même rythme de surveillance que pour le SQTl
- Traitement précoce pour les porteurs de variant

Brugada



Formes pédiatriques rares ++

Architecture génétique complexe (formes polygéniques) → génétique contributive que dans 25% des cas (*SCN5A*) et parfois discordances genotype/phenotype

Nécessité d'une **confirmation clinique** avec ECG +/- test ajmaline (un apparenté porteur de la mutation familiale ne doit pas être considéré, si son ECG est normal, comme atteint du SB)

Surveillance

ECG à partir de l'âge de 1 an à répéter tous les 3 à 4 ans

Test ajmaline

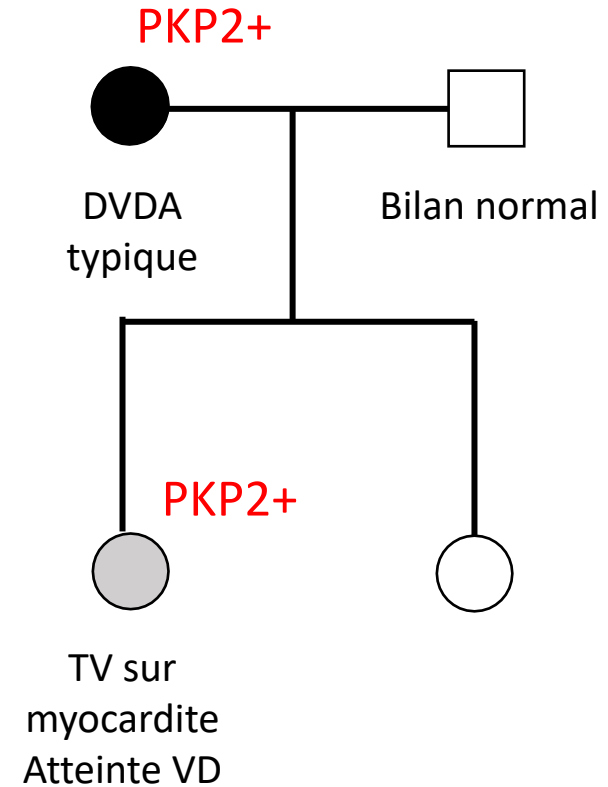
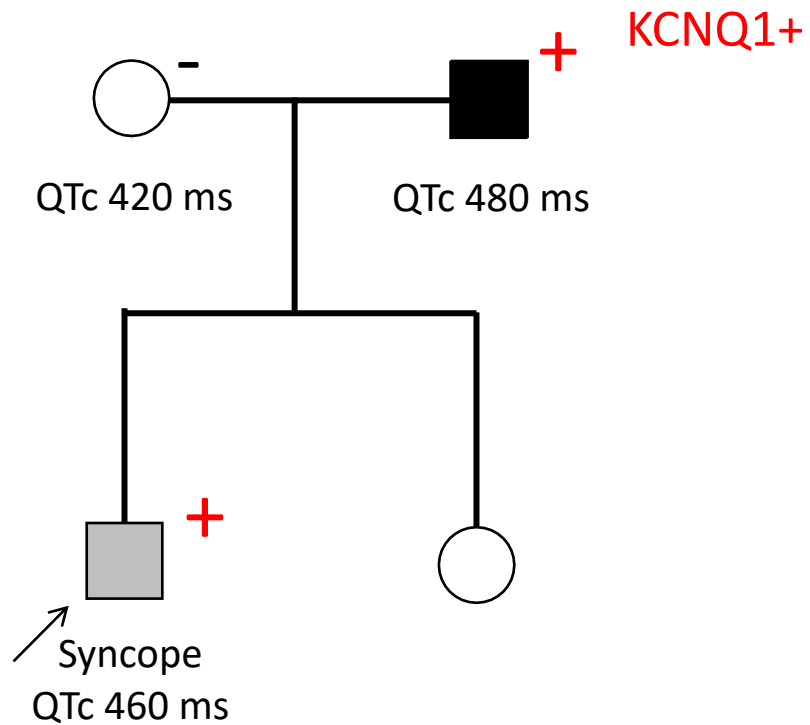
A partir de 15 ans (faux négatifs avant +++)

Ajmaline (pas flécaine +++++)



Bilan familial dans le cadre de diagnostic douteux

Exemple QT long/ cardiomyopathie arythmogène





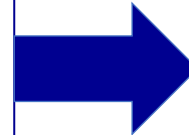
Mort subite



Apport diagnostique du screening clinique et génétique des apparentés (CASPER)

**398 apparentés de 212 victimes de MS
inexpliquée**

- ECG
- Test d'effort
- ETT
- SA ECG
- Test Ajmaline en cas d'ECG suspect de BrS
- ECG/ER ou si MS nocturne
- test épinephrine en cas de MS d'effort avec test d'effort non contributif
- IRM si cardiomyopathie suspectée



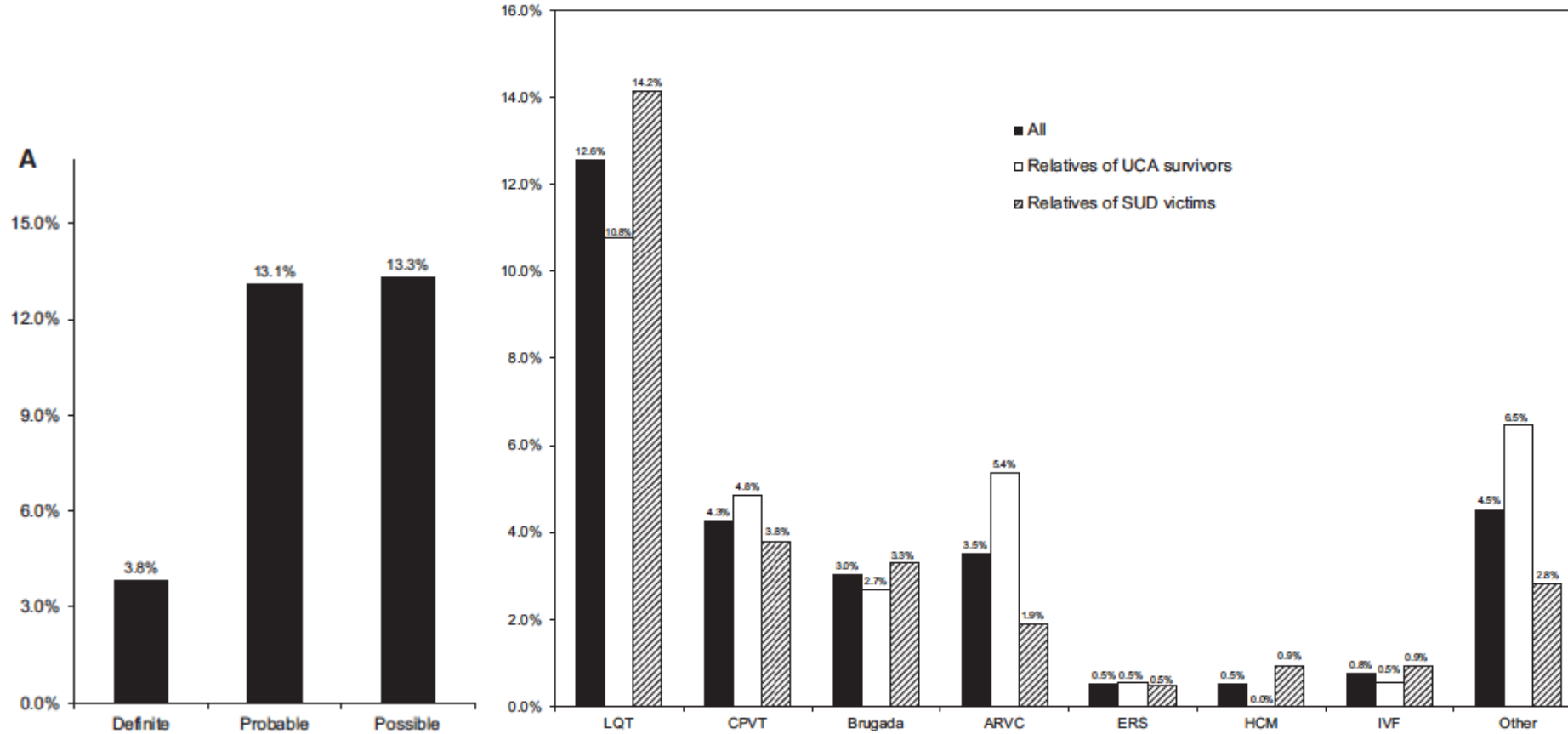
**Identification d'une cause possible chez 120 apparentés (30%)
Dont 17% avec un diagnostic avéré/probable**

Mutation chez seulement 5% apparentés testés (criblage ciblé)

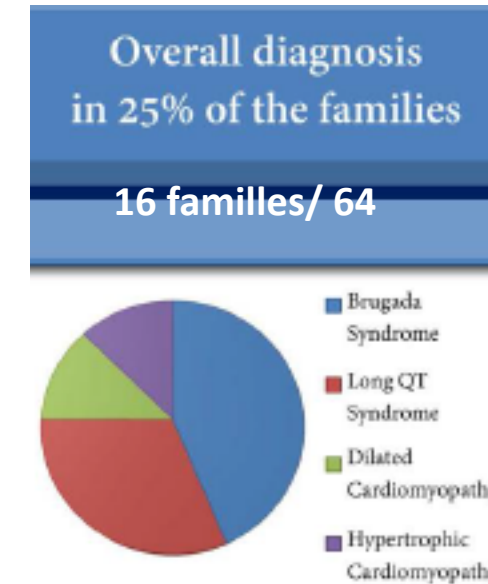
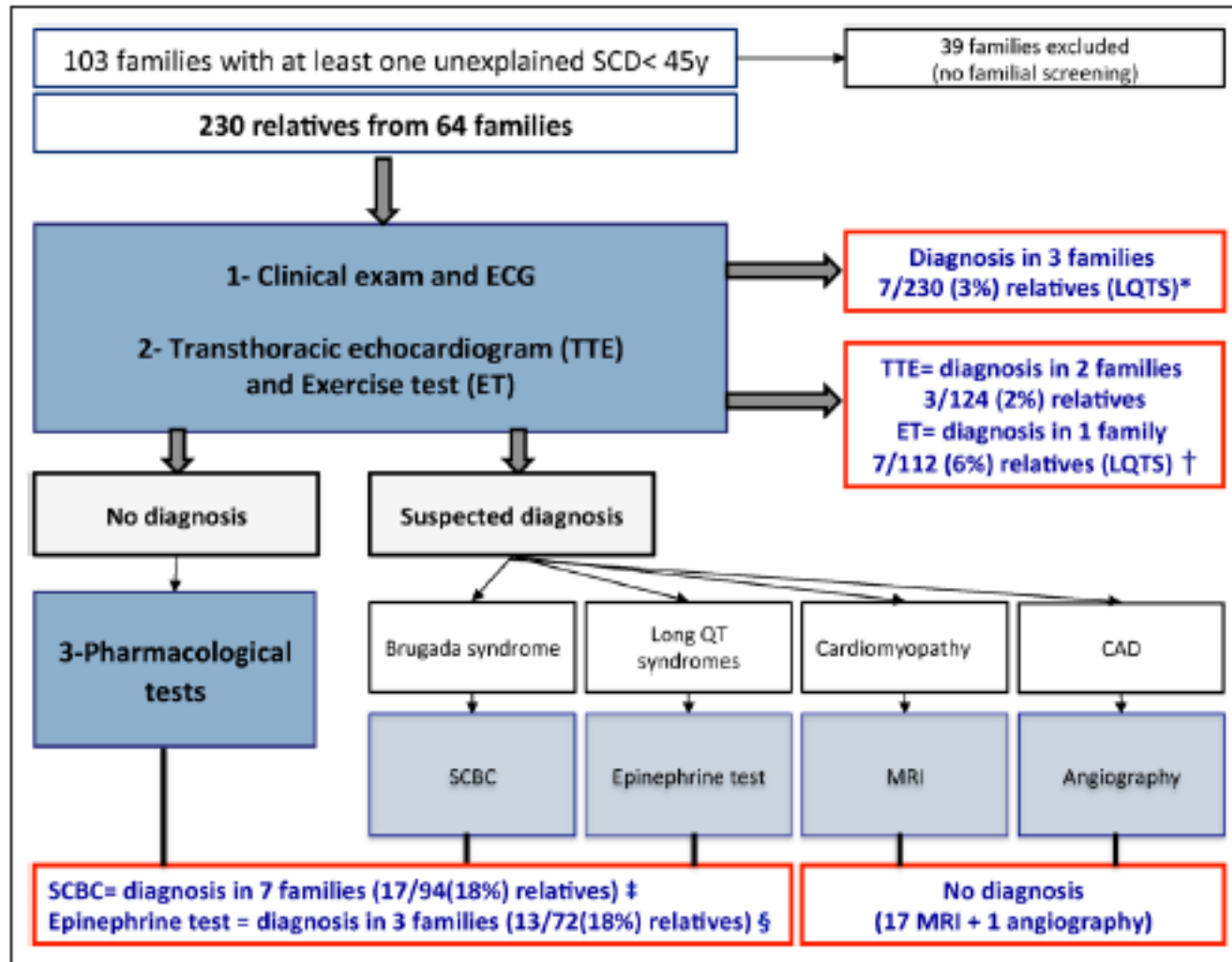
+

**Test génétique ciblé en cas de phénotype positif:
Bs: *SCN5A*, ARVC: *PKP2-DSP*, CPVT: *RYR2*, LQT: 5 genes**

Etiologie identifiées chez les apparentés des cas index avec MS inexpliquée : CASPER



Expérience de Nantes



Expérience de Nantes

Apport diagnostic screening apparentés = 25%
Apport diagnostic test génétique = 9%

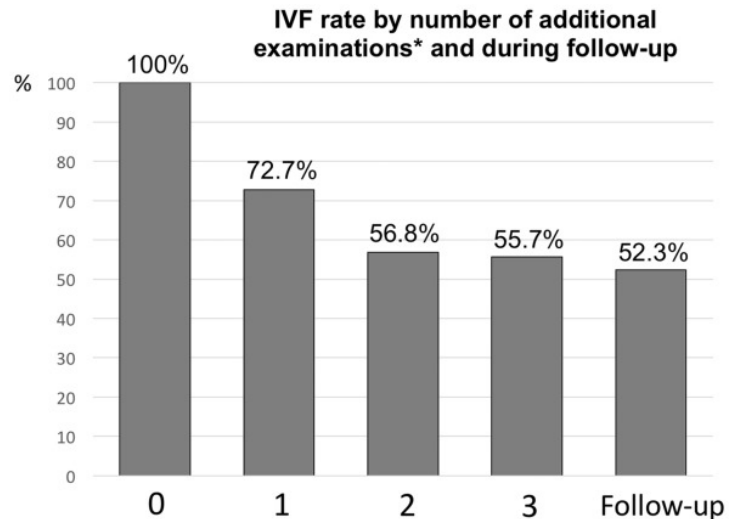
Test génétique dans 31/64 familles

	Family	Gene	Genomic Position	Refseq	Variant (Nucleotide)	Variant (Protein)	Description	Proband	Diagnosis After Clinical Screening	No. of Mutated Patients Per Family/ Patient Tested	Reference
mutation	1	LMNA	g.156105901C>T	NM_170707.3	c.1146C>T	p.Gly382Gly	Mutation	N	Laminopathy	6/10	17,22
	2	MYH7	g.23895023G>C	NM_000257.3	c.2167C>G	p.Arg723Gly	Mutation	Y	HCM	1/3	18,23
	3	MYH7	g.23886504C>A	NM_000257.3	c.4377G>T	p.Lys1459Asn	Mutation	Y	LQTS	2/3	5,24
	4	SCN5A	g.38648200C>T	NM_198056.2	c.1100G>A	p.Arg367His	Mutation	Y	IVF	1/1	19,25
	5	KCNQ1	g.2593244G>A	NM_000218.2	c.685G>A	p.Gly229Ser	Mutation	Y	LQTS	3/6	No
	6	DSC2	g.28662391T>G	NM_024422.4	c.1078-2A>C		Mutation	Y	IVF	3/3	No
	DSG2		g.29111190G>A	NM_001943.4	c.1255G>A	p.Asp419Asn	VUS			1/3	No
VSI	7	RYR2	g.237780691C>T	NM_001035.2	c.5821C>T	p.Arg1941Cys	VUS	Y	IVF	2/6	No
	8	ACTN2	g.236882226A>G	NM_001103.3	c.274A>G	p.Met92Val	VUS	Y	NCLV	2/3	No
	9	DSC2	g.28662353C>T	NM_024422.4	c.1114G>A	p.Glu372Lys	VUS	Y	IVF	2/4	No
	10	KCNH2	g.150649751G>A	NM_000238.3	c.1319C>T	c.Pro440Leu	VUS	Y	IVF	1/2	20,26
	11	DSP	g.7576571G>A	NM_004415.3	c.2675G>A	p.Arg892His	VUS	Y	BrS	2/4	No
		MYH7	g.23902781C>A	NM_000257.3	c.161G>T	p.Arg54Leu	VUS			2/4	No
		MYL3	g.46901094G>C	NM_000258.2	c.352C>G	p.Leu118Val	VUS			2/4	No
	12	CACNA1C	g.2602470C>T	NM_199460.3	c.1031C>T	p.Thr344Ile	VUS	Y	IVF	1/1	No
		ACTN2	g.236911002A>G	NM_001103.3	c.1442A>G	p.Asp481Gly	VUS			1/1	No
	13	LMNA	g.156108453A>C g.156108454G>C	NM_170707.3	c.1873A>C c.1874G>C	p.Ser625Pro	VUS	Y	HCM	1/1	No
DSC2		g.28648084G>A	NM_024422.4	c.2603C>T	p.Ser868Phe	VUS	1/1			21,27	

16 familles avec diagnostic: mutation dans 4/16 = 25% (+ VSI dans 19%)

48 familles FVI: mutation dans 2 (4%) (+ VSI dans 8%)

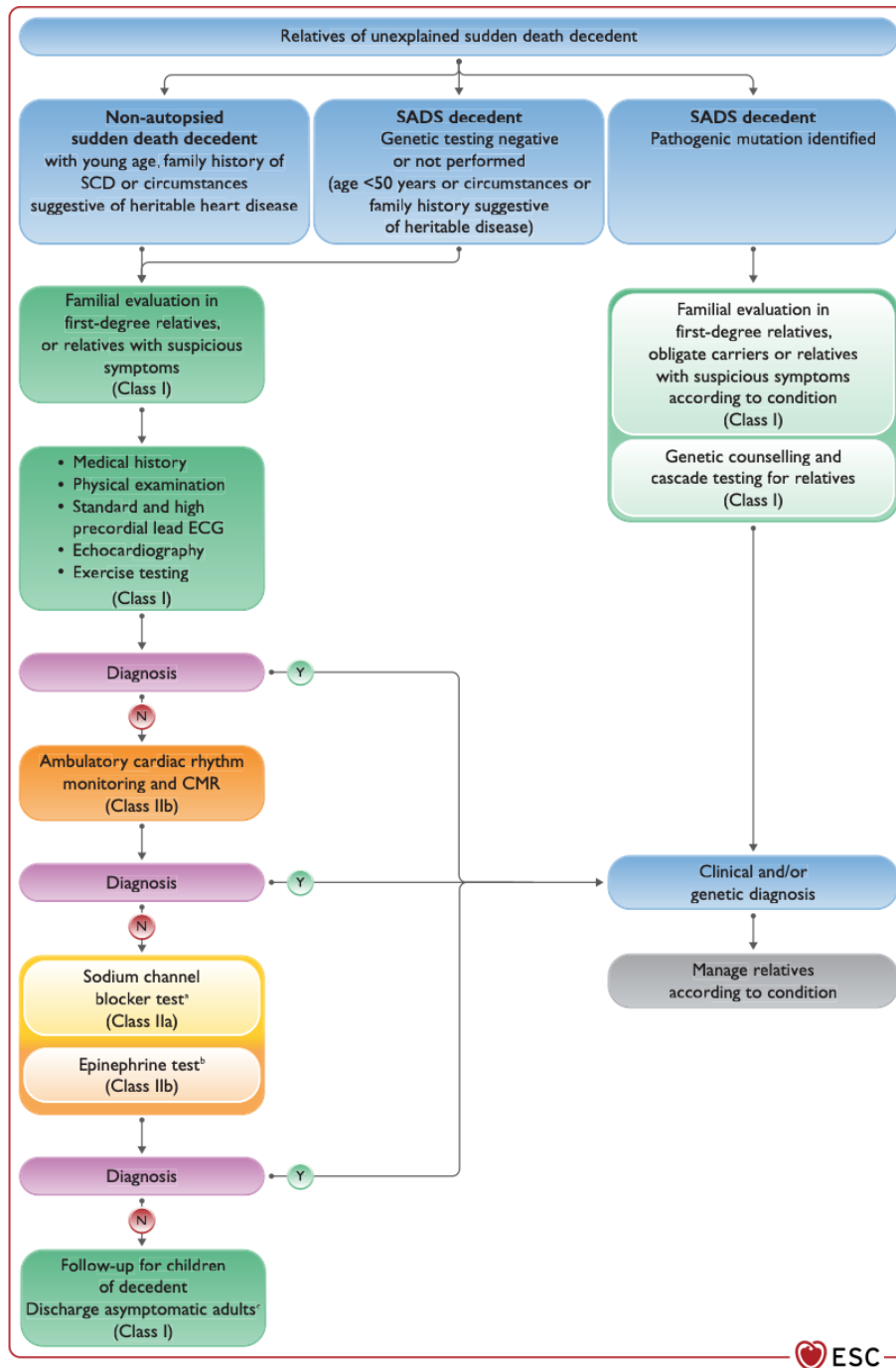
Registre francilien



New Diagnoses (N)	NA	24	14	1	3
IVF (N)	88	64	50	49	46

IVFs ($n = 49$), n (%)

Coronary angiography	47 (95.9)
Cardiac MRI	40 (81.6)
Provocative testing	
Ergonovine	19 (38.8)
Ajmaline	21 (42.9)
Isoprenaline	10 (20.4)
Adenosine	2 (4.1)
Adrenaline	0 (0)
Electrophysiological study	12 (24.5)
Genetic testing	9 (18.4)
Holter-ECG	6 (12.2)
Right ventricular angiography	5 (10.2)
Exercise testing	4 (8.2)
Signal averaged ECG	2 (4.1)
Coronary CT	1 (2.0)
Cardiac scintigraphy (for ARVC)	1 (2.0)
Cardiac biopsy	0 (0)



MS chez cas index < 50 ans ou histoire familiale suggestive

Screening des apparentés ++:
 ECG, ETT, test d'effort (I)
 Tests pharmacologiques (IIa)
 (ajmaline +/- adrenaline)
 IRM-holter (IIb) selon orientation

Suivi des enfants
Pas de suivi des adultes si bilan normal et test génétique négatif si fait

Take home message

But du conseil génétique = expliquer le risque de transmission et expliquer la surveillance des apparentés ++++++

Un premier bilan normal n'exclut pas un risque dans le futur → surveillance au long cours ++++

La surveillance ne peut être arrêtée que si un variant causal/probablement est identifié dans la famille et que l'apparenté en question n'est pas porteur et a un bilan cardiaque initial normal

