

Tests génétiques et enjeux familiaux

Dr Caroline ROORYCK THAMBO
Madame Cécile ESCOBEDO
Service de Génétique Médicale
Service des cardiopathies congénitales
CHU de Bordeaux

Cardiogénétique au CHU de Bordeaux



-Site : Hôpital cardiologique Haut-Lévêque

-Depuis 2008: mise en place de consultations multidisciplinaires

➤ cardiologues, généticien, psychologue

- CC Cardiomyopathies :

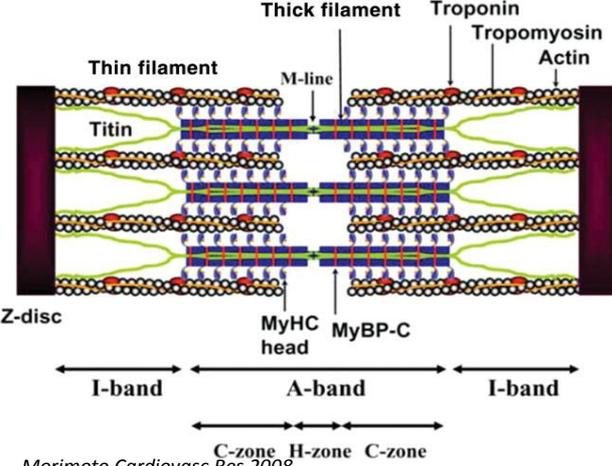
Patricia Réant, François Picard, Caroline Rooryck-Thambo, Cécile Escobedo

- CC Troubles du rythme héréditaires:

Frédéric Sacher et Caroline Rooryck-Thambo, Cécile Escobedo

- CC Myocardiopathies de l'enfant, cardiopathies congénitales:

Xavier Iriart, JB Thambo, Caroline Rooryck-Thambo, Cécile Escobedo

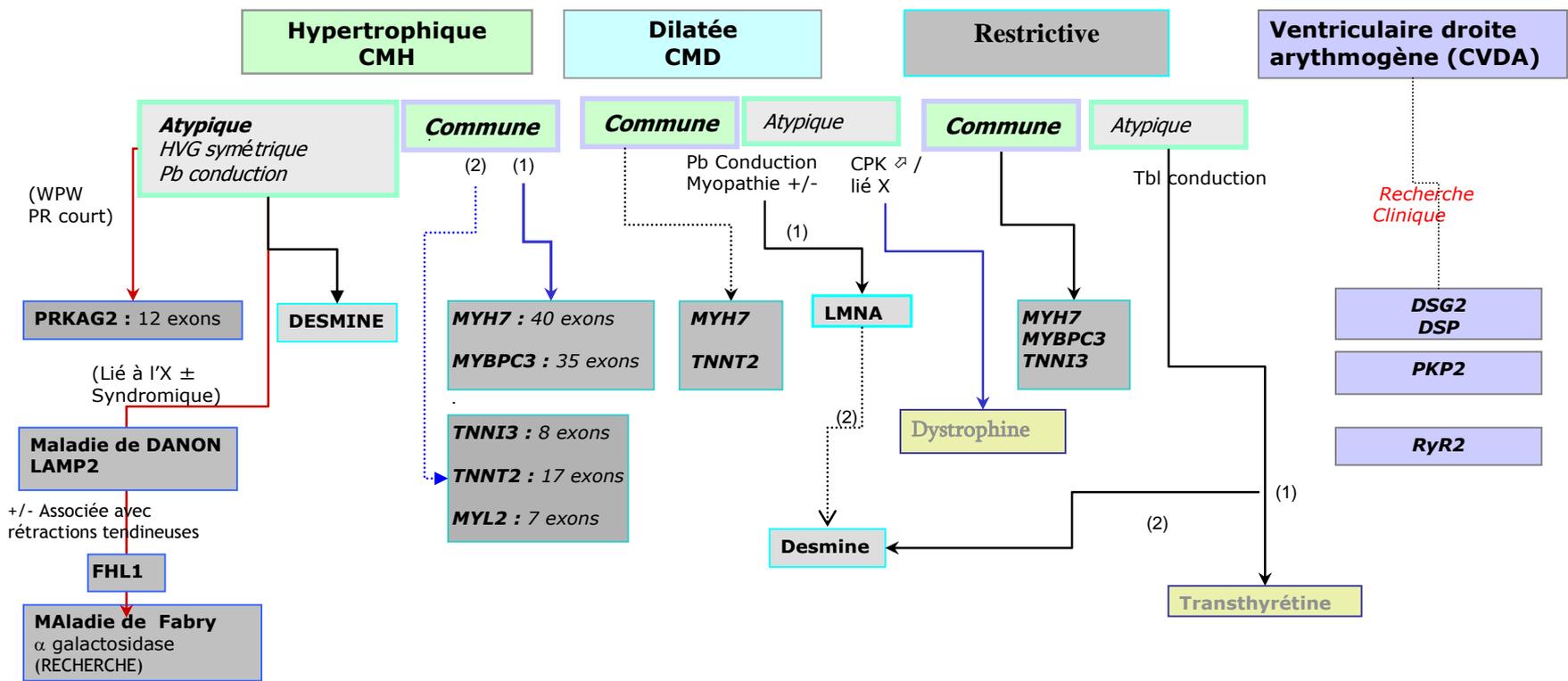


Cardiomyopathies hypertrophiques

- Prévalence: 1/500
- Maladie de transmission autosomique dominante
 - Risque de transmission de 50 % à chaque enfant
 - Pénétrance incomplète (âge) et expressivité variable
 - Grande variabilité clinique inter et intra familiale
 - Hétérogénéité génétique: >20 gènes identifiés en >20 ans
- 5 gènes principaux codant pour des protéines du sarcomère

- Causes génétiques identifiées dans 50 à 60% des cas
- Diagnostic présymptomatique chez le mineur dès l'âge de 10 ans

Cardiomyopathies Héréditaires



Labo analyse

Salpêtrière

Salpêtrière (Dr Pascale RICHARD)
Lyon (Dr Gilles MILLAT)

Cochin

Cochin

Salpêtrière (Dr V Fressart)
Grenoble (Dr N Monnier)

QT long congénital

- Transmission autosomique dominante: risque 50%
- Gènes principaux codant pour canaux potassiques /canal sodique
- Dépistage présymptomatique proposé dès la naissance « au sang du cordon »
- Liste de médicaments contre-indiqués (antibiotiques, antihistaminiques...)
 - Sites mis à jour : qtodrugs.org ou cardiogen.aphp.fr
- Mise en place d'un traitement par bêtabloquants chez les enfants mutés même asymptomatiques
 - Hospitalisation sur 1 à 2 jours
 - Holter ECG, Epreuve d'effort
- Suivi annuel

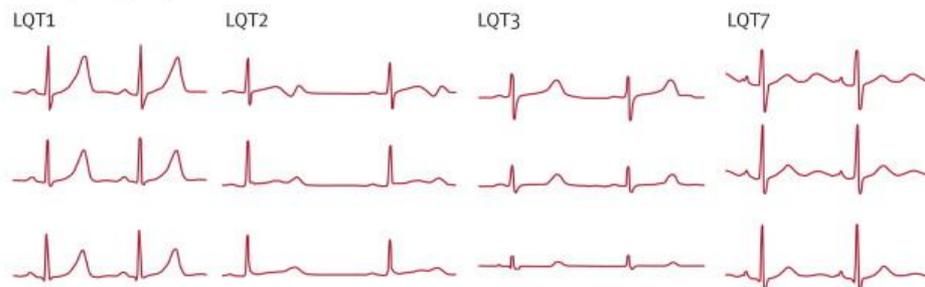
Syndrome du QT long congénital

- Type 1: KCNQ1
 - syncopes survenant à l'effort (natation++)
 - Onde T ample asymétrique
- Type 2: KCNH2
 - syncopes survenant après un stress sonore
 - Onde T double bosse
- Type 3: SCN5A
 - syncopes survenant au repos
 - Onde T tardive
- Type 7: Andersen-Tawil: KCNJ2
 - Paralysie périodique hypokaliémique
 - Retard croissance/développement
 - Dymorphie faciale /anomalie extrémités

Type	Current	Functional Effect	Frequency Among LQTS	ECG ^{12,13}	Triggers Lethal Cardiac Event ¹⁰	Penetrance*
LQTS1	K	↓	30%-35%		Exercise (68%) Emotional Stress (14%) Sleep, Repose (9%) Others (19%)	62%
LQTS2	K	↓	25%-30%		Exercise (29%) Emotional Stress (49%) Sleep, Repose (22%)	75%
LQTS3	Na	↑	5%-10%		Exercise (4%) Emotional Stress (12%) Sleep, Repose (64%) Others (20%)	90%

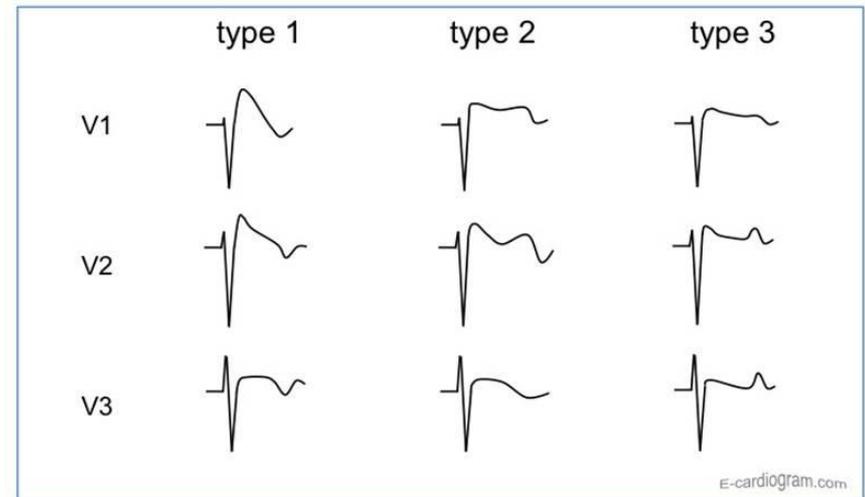
Rev Esp Cardiol. 2007;60:739

A ECG from genotyped patients



Syndrome de Brugada

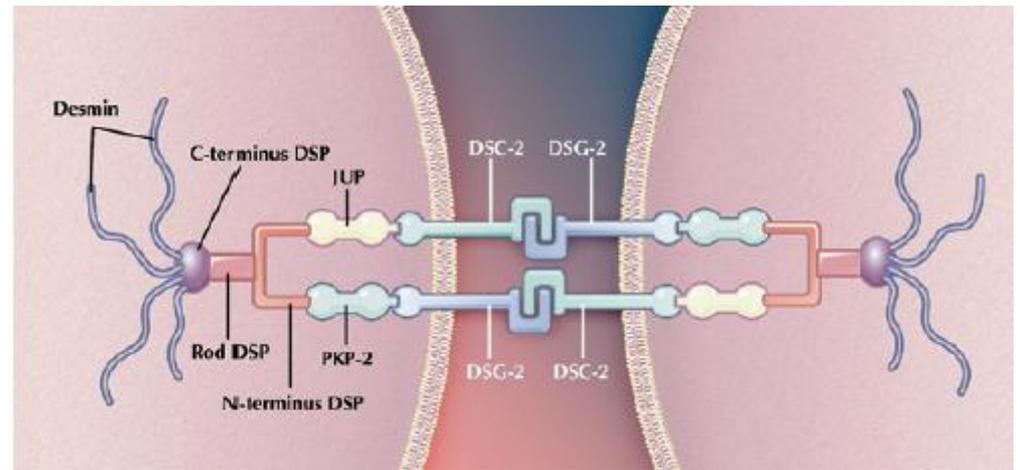
- Sus-décalage du segment ST dans les dérivations précordiales droites (V1 à V3) associé à des troubles du rythme ventriculaire sévères
- Age moyen diagnostic : 40 ans
- Sexe ratio: 10 H/1 F
- Un gène SCN5A: rendement 20%, AD
- Sur 100 patients avec un aspect de Brugada à l'ECG, seuls 5 feront un accident rythmique
- Conseil génétique et attitude thérapeutique délicats+++



Liste de médicaments contre-indiqués++
brugadadrugs.org

Lutter contre la fièvre++

Dysplasie ventriculaire droite arythmogène



- Prévalence 1/5000
- Mort subite = première manifestation clinique dans plus de 50% des cas
- Critères Dg: ECG, Echocardiographie, Scintigraphie, PTV, angiographie, IRM
- Formes familiales monogéniques AD: 30%
- 8 gènes: Plakophilin 2, desmoglein 2, desmoplakin, desmocollin 2, plakoglobin, TGF β 3, RyR2, TMEM43
- Rendement mutations 40%, Pénétrance incomplète: 50%, oligogénisme?
- **Diagnostic présymptomatique dès 10-12 ans**

Consultation cardio-psycho -génétique

- Consultation multidisciplinaire, plus longue: 45 mn
- Explications sur la maladie, les traitements..
- Explication de la transmission génétique
- Arbre généalogique, identification des sujets à risque
- Recueil du consentement éclairé
- Touche à l'identité de la personne
- Renvoie à la transmission biologique mais également à l'histoire transgénérationnelle

Diagnostic présymptomatique

- **Patient présymptomatique:** absence de signes cliniques + absence d'anomalies sur examens cardiologiques complémentaires
- « La consultation doit être effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une **équipe pluridisciplinaire** rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe doit se doter d'un **protocole type** de prise en charge et être **déclarée au ministre** chargé de la santé selon des modalités fixées par arrêté du ministre chargé de la santé. »
(Décret n° 2000-570 du 23 juin 2000)
- **Cas des mineurs:** « le test ne peut être prescrit que si le mineur ou sa famille peuvent bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates » (Art. R145-15-5)
- Le test moléculaire est proposé:
 - Dès la naissance pour le QT long
 - Vers l'âge de 10-12 ans dans les CMH, CMD, ARVD
- Si test positif:
 - confidentialité du résultat écrit
 - bilan cardiologique initial et surveillance régulière
 - Mode de vie: sport

Protocole diagnostique présymptomatique

Identification d'une mutation chez le cas index
Identification des personnes à risque



1ère consultation d'information (cardiologue, généticien)
Entretien avec la psychologue

Période de réflexion



Arrêt procédure
(temporaire ou définitif)

2ème consultation (cardiologue, généticien, psychologue)
Premier prélèvement

Deuxième prélèvement



3ème consultation : rendu du résultat
(cardiologue, généticien, psychologue)



Suivi (cardiologique si test positif et psychologique)

Diagnostic présymptomatique

Qui peut faire un test présymptomatique ? (Ce que dit la loi)

Le test présymptomatique : une démarche individuelle ?

« Chez une personne asymptomatique (ne présentant aucun signe de la maladie) mais présentant des antécédents familiaux, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle » (Art R145-15-5).

Le test présymptomatique chez le mineur ?

« Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur que si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates » (Art. R145-15-5).

Ce test n'est indiqué que si la maladie peut se déclarer pendant l'enfance et/ou si des mesures médicales utiles peuvent être apportées à l'enfant.

L'équipe est toutefois là pour répondre aux questions d'un enfant ou d'un adolescent à risque.

L'équipe de génétique médicale à votre écoute

Pr. Didier LACOMBE
Chef de service

Dr. Cyril GOIZET
Neurogénétique

Dr. Marie-Ange DELRUE
Dr. Fanny MORICE-PICARD
Génétique Clinique

Dr. Caroline ROORYCK-THAMBO
Cardiogénétique

Mme Cécile ZORDAN
Conseillère en génétique

Mme Blandine BABILONI
Mme Cécile ESCOBEDO
Mme Emmanuelle TAUPIAC
Mme Eva TOUSSAINT
Psychologues

Mme Guénola RACAPE
Infirmière Puéricultrice Coordinatrice

Mme Danielle LAFOUCRIERE
Infirmière Neurogénétique Coordinatrice



Vous voulez faire un test génétique présymptomatique ?

Quelques informations pour mieux comprendre

SERVICE DE GENETIQUE MEDICALE
Hôpital Pellegrin - CHU Bordeaux
Place Amélie Raba Léon
33076 BORDEAUX CEDEX

Secrétariat Génétique clinique :
05.57.82.03.63
05.56.79.59.52

Secrétariat Cardiogénétique :
05.57.65.61.10

Diagnostic présymptomatique

Qu'est ce qu'un test génétique présymptomatique ?

Lorsqu'une maladie génétique héréditaire est diagnostiquée dans votre famille, vous pouvez demander un test génétique présymptomatique. Il permet de déterminer si vous êtes vous-même porteur de la mutation responsable de la maladie alors que vous ne présentez aucun signe à ce jour.

Que révèle-t-il ?

Si la mutation génétique responsable de la maladie :

- n'est pas retrouvée chez vous : il n'y a plus aucun risque pour vous ni pour vos enfants concernant cette maladie.
- est retrouvée chez vous : vous êtes à risque de développer cette maladie et de la transmettre à vos enfants.

L'utilité d'un protocole dans la durée ?

Il vous apporte une connaissance sur votre statut génétique, qui aura des conséquences tant médicales que sociales et psychologiques, quelque soit le résultat du test génétique. Pour cela, un accompagnement pluridisciplinaire est indispensable (médecin, conseillère en génétique, psychologue, infirmière...).

Les étapes du protocole



Pourquoi différentes étapes ?

- Phase d'information : Elle permet de vérifier que vous êtes un sujet à risque, de vous informer sur la maladie, le test génétique, la procédure et ses conséquences.
- Phase de préparation : Ces entretiens avec les différents intervenants sont destinés à faire mûrir votre réflexion, à vous aider à envisager toutes les conséquences de votre décision et à vous aider à envisager le futur en fonction du résultat pour vous-même et votre famille.

Savoir ou ne pas savoir ?

Informé correctement de l'intérêt du test, sur ses limites et ses conséquences, vous pouvez choisir de recourir ou non au test. Vous conservez le droit de savoir ou de ne pas savoir jusqu'au rendu de résultat.

Exemples de maladies génétiques concernées :

* Neurogénétique :

- Maladie de Steinert
- Maladie de Charcot-Marie-Tooth
- Myopathie facio-scapulo-humérale...

* Cardiogénétique :

- Cardiomyopathies génétiques
- QT long congénital...

* Autres :

- Syndrome de l'X fragile...

Intérêt du protocole de DPS en plusieurs temps

- Distinction entre être porteur d'un gène et être malade

Penser « ce qui va arriver » peut devenir « ce qui est ».

Equilibre fragile voire confusion entre réalité et imaginaire.

- Le test pré symptomatique vient mettre en évidence ce qui échappe au patient : la preuve d'une maladie sans aucun signe visible de cette maladie

- Il ne faut pas que le gène soit la cause de tout : puissance de la génétique et de ses certitudes, de ce qui est inscrit dans le corps
- Mobiliser chez les Sujets (et en particulier chez les enfants) une réflexion profonde sur leur statut, leur liberté de savoir ou de ne pas savoir

- Il faut donc revenir sur la façon dont le Sujet s'est construit, tenter d'évaluer son risque de façon personnelle et subjective.
- Anticiper les conséquences de la révélation de son résultat génétique
Quels changements?
(niveau d'angoisse, culpabilité, sport, grossesse, assurances, emprunts, scolaire, professionnel....)

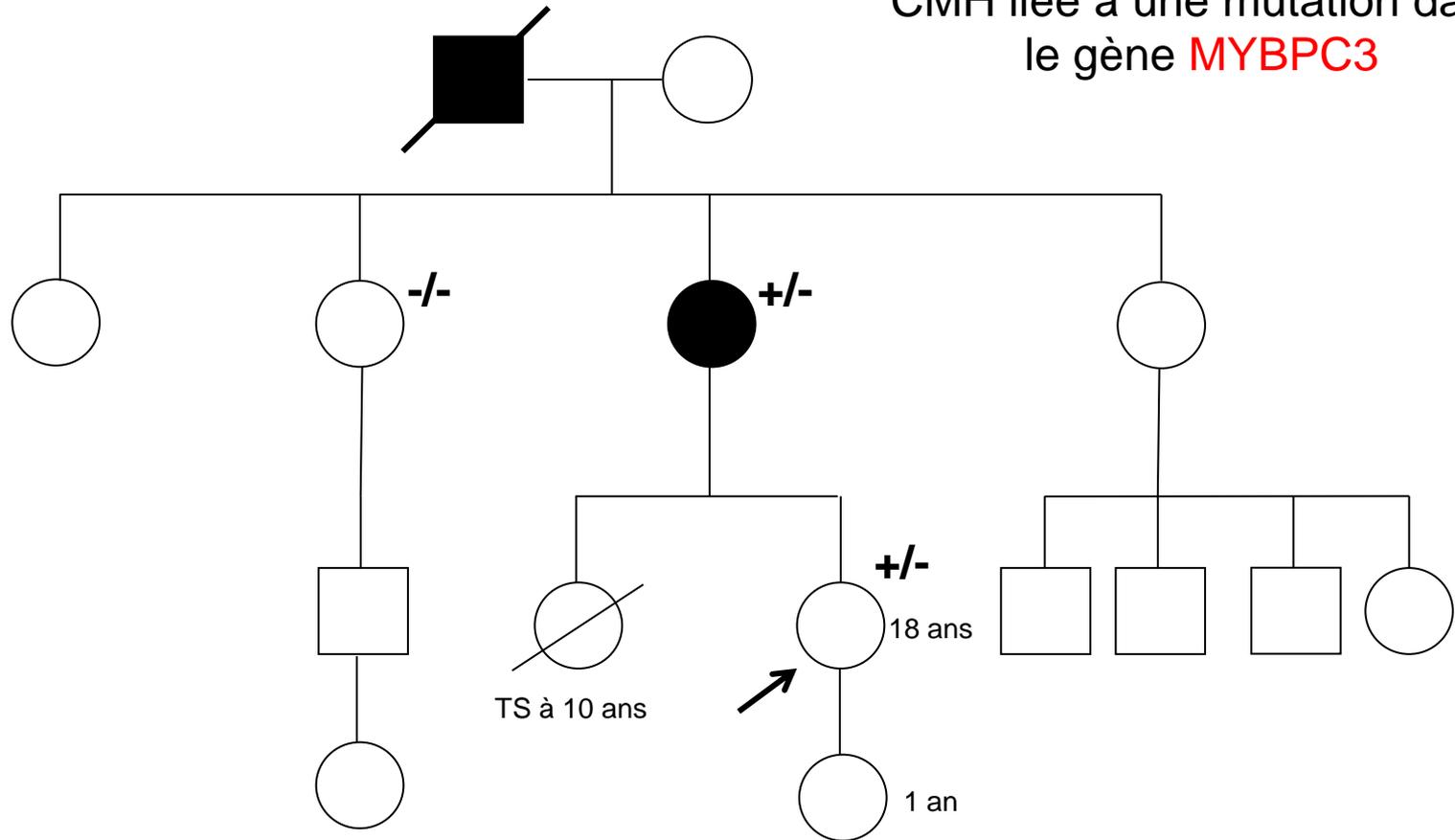
- pour vaincre l'inconnu et augmenter le sentiment de contrôle et de maîtrise les parents peuvent sur investir, surprotéger

- Evaluer les représentations, le vécu en lien avec la maladie

- traumatismes liés aux conséquences directes de la maladie cardiaque et de sa pec
- traumatismes liés à l'histoire familiale

Le cas de Juliette

Forme plutôt « modérée » de CMH liée à une mutation dans le gène **MYBPC3**



« Savoir à tout prix »

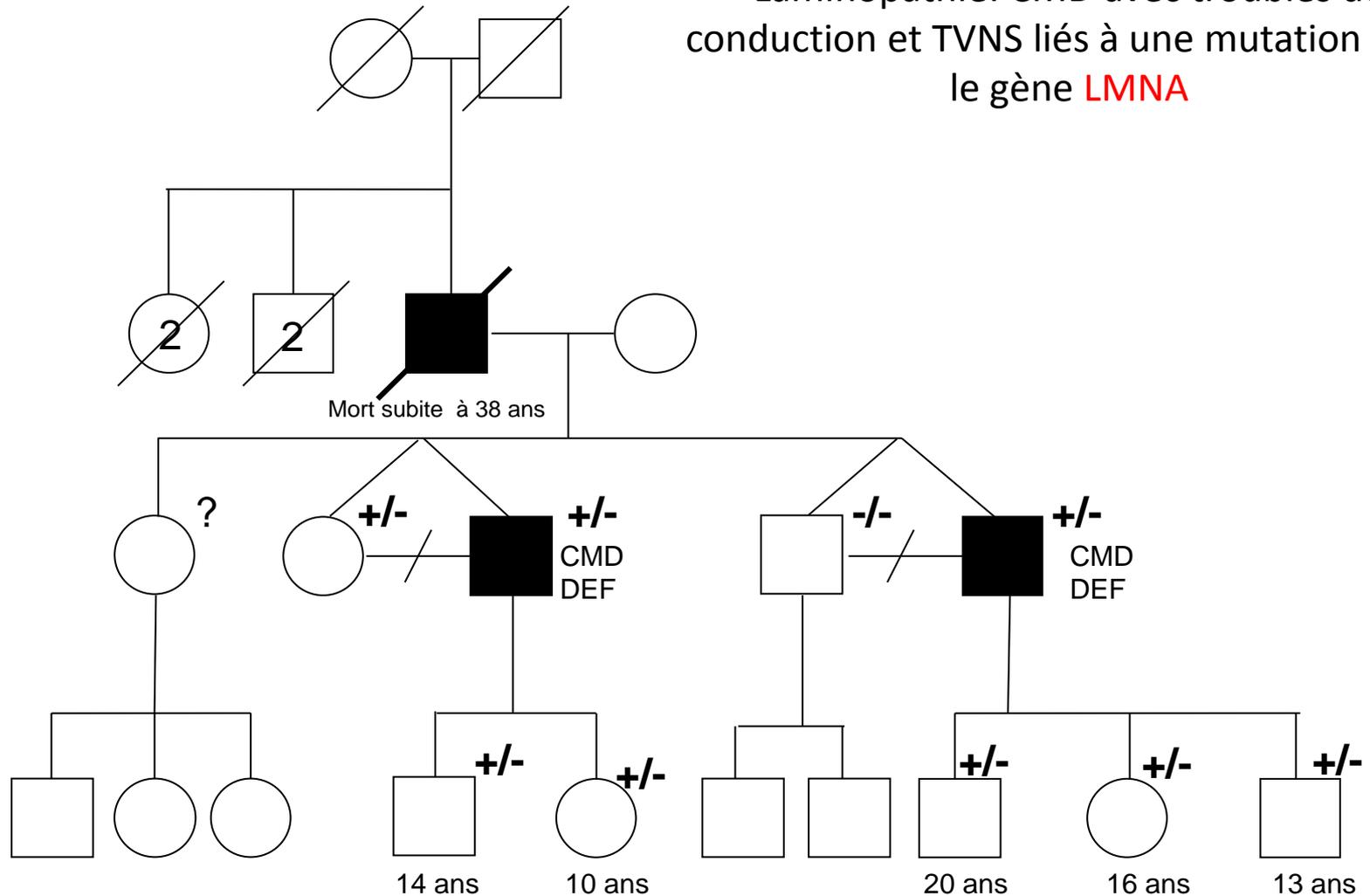
Surtout quand ne pas avoir su a été lourd en conséquence

- Le cas de Mme F

-maladie: secret de famille

Famille A

Laminopathie: CMD avec troubles de conduction et TVNS liés à une mutation dans le gène **LMNA**



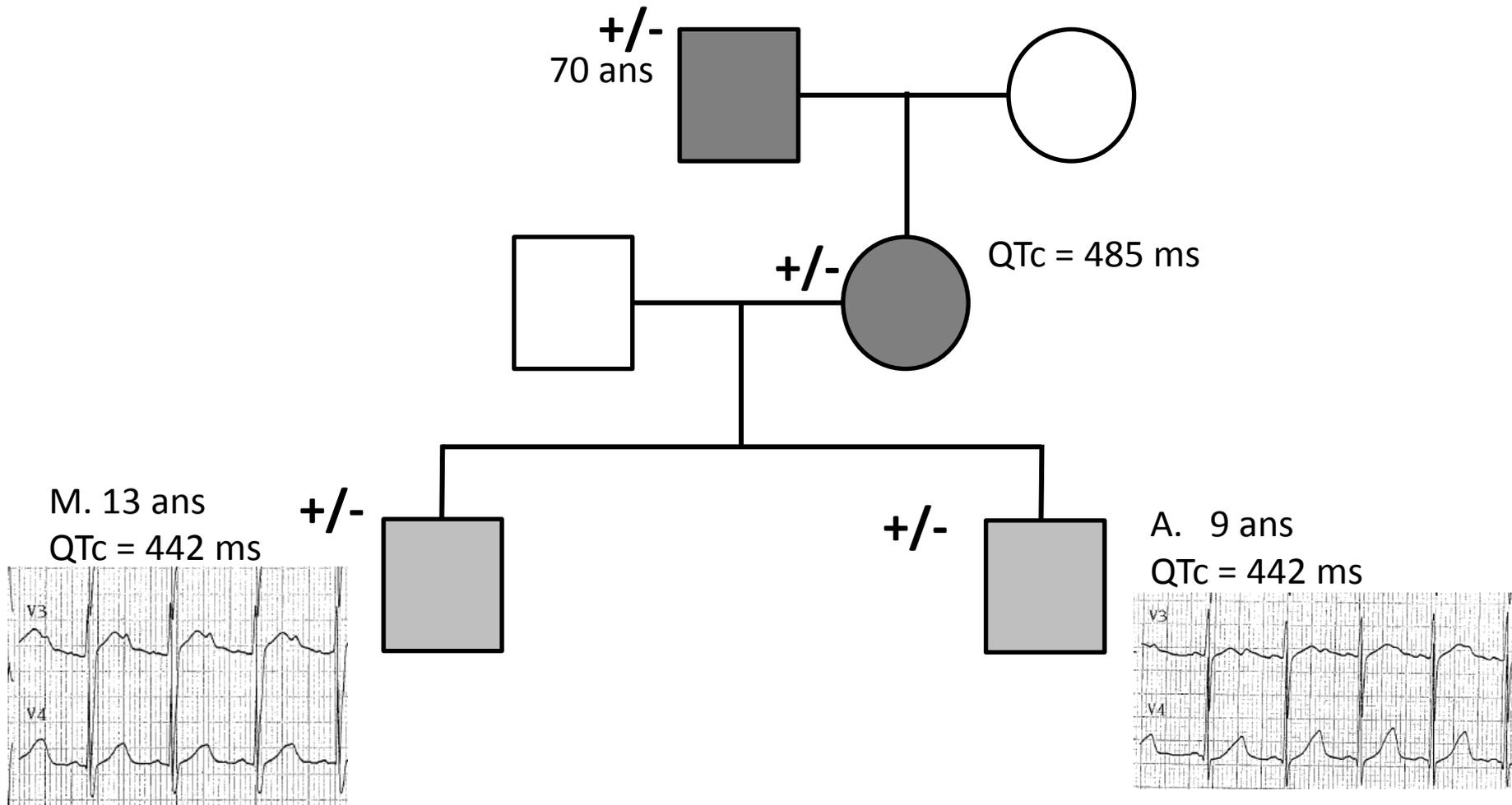
- Famille A:

- Représentations négatives liées au défailances cardiaques très actives chez la mère (rejetante, se sent trahie)
- couple en souffrance: dans quel mesure la maladie n'est pas venue révéler problématique du couple?
- « Tout tourne autour de la maladie cardiaque et on ne s'occupe plus des autres problèmes »

« on ne veut rien savoir »

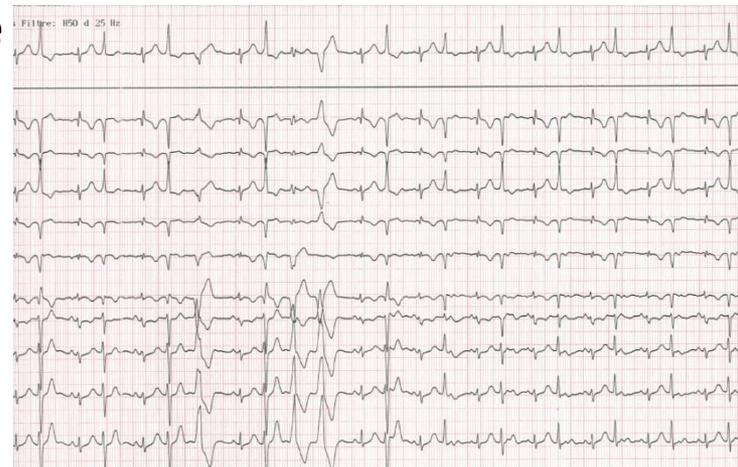
- Le cas de la famille J

Famille syndrome du QT long avec mutation dans le gène KCNH2 (QT long de type 2)

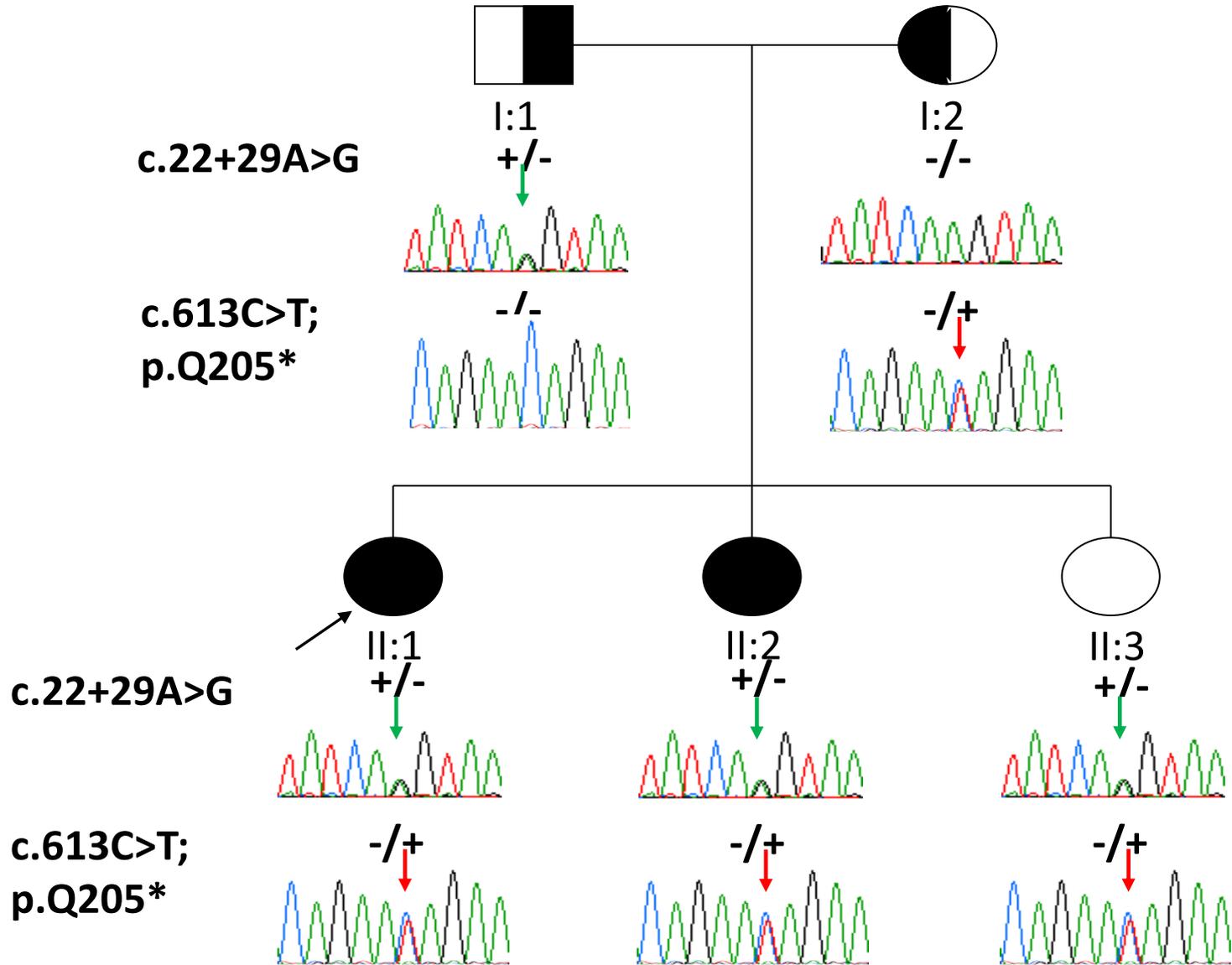


Famille B. Arythmie familiale non identifiée?

- Fille de 5,5 ans: syncope. Bilan cardiologique normal
- Fille de 4,5 ans : mort subite récupérée
 - ECG: ESV multiples polymorphes, Test Isoprénaline positif
 - Recherche génétique : Séquençage Haut Débit 42 gènes
 - Implication d'un nouveau gène: la **triadine**
 - Transmission autosomique récessive: les parents hétérozygotes sont indemnes
- **DIAGNOSTIC de Tachycardie Ventriculaire Polymorphe Catécholergique**
- Troisième fille du couple: **dépistage présymptomatique**



Nouvelle famille avec mutation dans le gène *TRDN*



Traitement des 3 sœurs par beta-bloquants (nadolol 50mg/m²)

Conclusion

- Intérêt du dépistage génétique familial
- Si résultat négatif:
 - Bénéfice immédiat de diminution du niveau d'anxiété
 - Arrêt de surveillance cardiologique
- Si résultat positif: surveillance cardiologique et suivi psychologique
- Quelque soit le résultat: MAD dans le temps
- Peut venir questionner la filiation et l'affiliation