



Le conseil génétique en cardiologie

Les progrès récents de la génétique moléculaire dans les maladies cardiaques imposent un nouvel objectif au clinicien : apporter au patient et à sa famille l'information la plus pertinente, organiser l'enquête familiale, discuter la réalisation d'un test génétique, et utiliser les résultats pour optimiser la prise en charge de la famille.

Philippe CHARRON

MCU-PH, Centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires, département de cardiologie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Au sens étroit du terme, le conseil génétique apprécie la contribution de l'hérédité dans une maladie et détermine, après recueil de l'histoire familiale et analyse de l'arbre généalogique, le risque de récurrence chez des apparentés spécifiés. De façon plus large, il s'agit de prendre en compte l'origine génétique probable ou certaine de la maladie pour organiser et optimiser la prise en charge du patient et de sa famille ⁽¹⁻³⁾.

LA GÉNÉTIQUE CLINIQUE REVISITÉE PAR LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

Le conseil génétique débute par le recueil méticuleux de l'histoire familiale et la construction de l'arbre généalogique à la recherche d'un caractère héréditaire de la maladie, de son mode de transmission, et par conséquent du risque de récurrence au sein de la famille. Les pathologies cardiaques mendéliennes ont des modes de transmission divers ⁽⁴⁻⁹⁾, mais celles qui sont rencontrées chez l'adulte, l'adolescent et le grand enfant sont très largement à transmission autosomique dominante (*tableau*). Celle-ci est habituellement facilement reconnue (une transmission père/fils permet de l'affirmer), mais pas toujours. Parfois même, la présentation est inhabituelle devant un cas apparemment isolé, sans autre atteinte dans la famille. Cette situation est de plus en plus souvent observée dans les mal-

adies cardiaques héréditaires en raison d'un mécanisme particulier : la survenue d'une néo-mutation ou mutation de novo (la mutation est absente chez les deux parents, la paternité étant vérifiée). Ce phénomène est observé par exemple dans la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) et surtout dans certaines cardiopathies congénitales cono-troncales (syndrome CATCH-22). Le risque de récurrence dans la fratrie est alors considéré comme nul, mais le risque pour la descendance est de 50 %.

Évolution selon la pénétrance d'une mutation

L'une des informations essentielles à donner aux familles, et qui va guider l'enquête cardiologique chez les apparentés, concerne l'histoire naturelle de la maladie. Dans les maladies autosomiques récessives, ou liées à l'X, l'expression cardiaque est précoce. La « pénétrance » d'une mutation, c'est-à-dire le pourcentage de porteurs de mutation qui expriment la maladie cardiaque, est souvent complète (100 %) dès l'enfance. Dans les maladies autosomiques dominantes, la pénétrance est souvent incomplète, ou plus exactement elle augmente progressivement avec l'âge.

Trois phases : silencieuse, asymptomatique, clinique

La maladie évolue schématiquement en trois phases. La première est totalement silencieuse. L'enfant qui a hérité de la mutation a un examen cardiologique strictement normal. Cette phase s'étend sur un nombre d'années variable, allant souvent jusqu'à l'adolescence, et parfois bien au-delà (jusqu'à 40-50 ans). La deuxième phase est celle du début de l'expression clinique (apparition d'une cardiomyopathie dilatée [CMD] en

échographie par exemple) chez un individu qui reste encore asymptomatique. La période peut s'étendre sur plusieurs années et elle est également très variable selon les sujets. La troisième phase est celle de l'apparition des symptômes et/ou des complications. Habituellement, les patients ou apparentés ne sont identifiés qu'à ce dernier stade. Pour certaines maladies (comme le syndrome de Brugada ou la dysplasie ventriculaire droite arythmogène [DVDA]), la pénétrance est réellement incomplète dans le sens où certains porteurs de mutation ne développeront jamais la maladie.

L'ENQUÊTE CARDIOLOGIQUE CHEZ LES APPARENTÉS

La réalisation d'examen cardiologiques non invasifs chez les apparentés d'un patient atteint d'une maladie cardiaque héréditaire constitue un objectif prioritaire pour un diagnostic et une prise en charge précoces améliorant le pronostic. Les implications thérapeutiques immédiates sont variables selon les pathologies. Parfois, le diagnostic de la maladie chez un apparenté asymptomatique justifie de commencer un traitement médicamenteux (inhibiteur de l'enzyme de conversion dans la CMD ou bêtabloquant dans le QT long congénital par exemple). Parfois, il conduit à donner une liste de médicaments contre-indiqués (dans le QT long ou le syndrome de Brugada). Parfois encore, il aboutit à la restriction de l'activité sportive, et aussi à approfondir le risque rythmique pour discuter un traitement préventif (dans la CMH et la DVDA par exemple). Dans tous les cas, le diagnostic permet de mettre en place une surveillance médicale régulière.

L'enquête cardiologique doit être menée chez les apparentés à risque significatif, en pratique chez tous les apparentés au premier degré quand la transmission est autosomique domi-

nante (du fait d'un risque théorique de 50 %). L'identification d'un nouveau patient au sein de la famille conduit à étendre l'enquête à tous ses apparentés au premier degré (enquête dite « en cascade »).

Du fait de l'expression cardiaque parfois retardée (en cas de pénétrance liée à l'âge), la normalité du bilan initial ne permet pas d'exclure la possibilité d'une mutation héritée avec expression cardiaque ultérieure. Cela justifie la poursuite d'une surveillance cardiologique, y compris à l'âge adulte. Dans la CMH par exemple, il est préconisé de réaliser au minimum un bilan cardiaque (échographie et ECG) chez les apparentés à partir de l'âge de 10-12 ans (à répéter tous les 12-18 mois), puis de le poursuivre à l'âge adulte (au moins tous les cinq ans)⁽⁹⁾.

DISCUTER LA RÉALISATION D'UN TEST GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

Bien que toujours confiné à quelques laboratoires très spécialisés, le test génétique est de plus en plus réalisé dans une perspective médicale en tant qu'outil supplémentaire dans l'arsenal du clinicien, et non plus seulement au titre de la recherche. Sa réalisation en pratique clinique est conditionnée par sa faisabilité et sa pertinence.

La faisabilité technique du test moléculaire est d'abord liée à la connaissance des gènes responsables de la maladie et à la difficulté de mise en évidence des mutations (elle-même conditionnée par la diversité des gènes/mutations en cause, la longueur des gènes, la sensibilité de la technique utilisée, l'existence de locus avec gènes non encore identifiés). La capacité à identifier une mutation chez un patient avec forme avérée de maladie cardiaque héréditaire apparaît donc variable selon la pathologie considérée. Elle peut être assez élevée

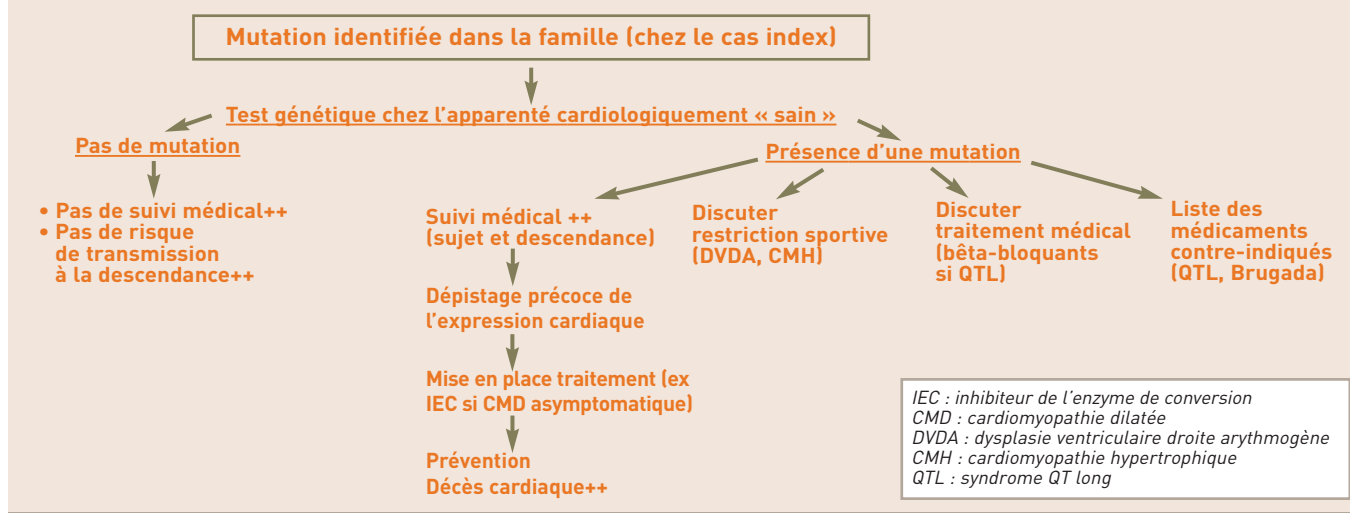
TABEAU LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES MENDÉLIENNES LES PLUS FRÉQUENTES ET LES PRINCIPAUX GÈNES IMPLIQUÉS

Pathologies	Mode de transmission	Principaux gènes
Cardiomyopathie dilatée (CMD)	AD AD (+ TC ou myopathie) Lié à l'X (± myopathie)	MYH7 (chaîne lourde β de la myosine) LMNA (lamines A/C) Dystrophine
Cardiomyopathie hypertrophique (CMH)	AD AD (+ WPW)	MYBPC3 (protéine C cardiaque), MYH7, TNNT2, TNNI3, MYL2, TPM1 PRKAG2
Cardiomyopathie restrictive (RCM)	AD AR	TTR (transthyrétine), desmine, TNNI3 (troponine I) HFE
Dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA)	AD AR (maladies de Naxos/Carvajal)	Plakophiline-2, desmoplakine, desmoglécine-2 Plakoglobine, desmoplakine
Non compaction du myocarde	AD Lié à l'X	ZASP G4.5
Syndrome du QT long	AD AR (+ surdité)	KvLQT1, HERG, SCN5A KCNQ1
Syndrome de Brugada	AD	SCN5A
Syndrome du QT court	AD	HERG, KvLQT1, Kir2.1
Hypercholestérolémie familiale	AD	Récepteur LDL, apolipoprotéine B
Cardiopathies congénitale CATCH-22	AD	Microdélétion 22q11
Maladie de Marfan	AD	Fibrilline-1, récepteur-2 TGFβ2

AVANCÉES PRATIQUES

Le conseil génétique en cardiologie

SCHÉMA ENJEUX MÉDICAUX DU TEST GÉNÉTIQUE PRÉDICTIF



(de 50 à 70 % dans la CMH ou le QT long), ou assez faible (environ 20 % dans le syndrome de Brugada ou dans la CMD). Le processus d'identification de la mutation chez le propositus d'une famille considérée est donc long (plusieurs mois en général) et incertain. En revanche, lorsque la mutation est caractérisée chez le propositus, la détermination du statut génétique des apparentés dans cette famille est alors très rapide (quelques jours ou semaines).

La pertinence du test est considérée du point de vue médical. Les situations sont diverses et les quatre principales sont détaillées plus bas : le test à visée diagnostique, pronostique, prédictive, prénatale. La pertinence est également considérée du point de vue du consultant, dont le but est plus souvent en rapport avec un « droit de savoir » et un mal-être lié à une incertitude (*Puis-je transmettre ma maladie à mes enfants ?*). La pratique du test génétique doit s'entourer de précautions pour préserver le consultant de répercussions négatives éventuelles (*encadré*). Le test génétique pose en effet des problèmes spécifiques, touchant l'individu dans sa nature intime et dans ses

liens avec sa famille. C'est pourquoi des textes de lois régissent la pratique des tests génétiques en France (loi de bioéthique révisée le 6 août 2004, décret du 23 juin 2000).

LE TEST GÉNÉTIQUE DIAGNOSTIQUE

Affirmer le diagnostic de l'une des pathologies cardiaques considérées ici ne nécessite habituellement pas de preuve moléculaire. Dans quelques cas, cependant, le test peut être utile. Il peut s'agir de patients avec anomalies modérées pouvant faire discuter un cœur d'athlète (le diagnostic différentiel avec une CMH ou une CMD est crucial), ou d'anomalies difficiles à interpréter comme un QT long régressif après arrêt d'un médicament en cause. Ailleurs, la situation est celle d'un patient avec une cardiopathie avérée mais apparemment « sporadique » et donc sans certitude sur l'origine mendélienne (par exemple dans la CMD ou la DVDA). Plus rarement, il s'agit d'un patient avec un phénotype (expression clinique) complexe pouvant faire évoquer une maladie rare avec implications thérapeutiques (exemple d'une maladie de Fabry devant une CMH).

Les principes généraux du test génétique

- Information éclairée préalable (avant même d'avoir réalisé tout prélèvement sanguin, et par une équipe habilitée pour le test prédictif)
- Autonomie (décision qui revient in fine au consultant lui-même)
- Recueil par écrit du consentement (et attestation de recueil par le médecin)
- Liberté (respect du droit de savoir, et du droit de ne pas savoir)
- Analyse moléculaire dans un laboratoire habilité
- Résultat donné à la personne concernée, en consultation individuelle
- Confidentialité (respect du secret médical vis-à-vis des tiers : notamment sa famille, l'employeur, les compagnies d'assurances) ■

D'après les recommandations de la Société française de génétique humaine (www.sfgh.net).

LE TEST GÉNÉTIQUE PRONOSTIQUE

La nature du gène ou de la mutation peut parfois rendre compte, au moins en partie, de la variabilité du phénotype, notamment du risque de complications. Le test moléculaire pourrait ainsi permettre de mieux stratifier le pronostic des patients en identifiant les sous-groupes à haut et bas risque, et donc d'optimiser la stratégie thérapeutique (avec discussion précoce de défibrillateur par exemple). De telles corrélations phénotype/génotype ont parfois été rapportées en cardiologie. Dans la CMH, les porteurs de certaines mutations (du gène de la troponine T notamment) ont un risque très élevé de mort subite. Dans la CMD, les porteurs de mutation du gène LMNA

ont un risque particulier de troubles conductifs sévères et d'arythmies ventriculaires. Dans le QT long, les porteurs de mutation du gène SCN5A sont moins souvent répondeurs aux bêtabloquants. Les données disponibles sont cependant souvent préliminaires et demandent à être confirmées.

LE TEST GÉNÉTIQUE PRÉDICTIF

Quand la mutation est identifiée chez le cas-index d'une famille donnée, alors un test génétique prédictif peut être proposé aux apparentés asymptomatiques ayant un bilan cardiologique normal, pour déterminer leur statut génétique et orienter ainsi la prise en charge (*schéma*). La démarche concerne surtout les maladies autosomiques dominantes, du fait de l'expression cardiaque volontiers retardée. En l'absence de mutation, le risque de transmission aux descendants est nul. La surveillance cardiologique de celui-ci et de ses descendants devient inutile. Chez l'apparenté porteur de la mutation, la poursuite d'une surveillance cardiologique est impérative. D'autres mesures peuvent parfois être discutées à ce stade précoce : remise d'une liste de médicaments contre-indiqués (dans le QT long et le syndrome de Brugada), restriction d'alcool dans la CMD, restriction sportive dans la CMH ou la DVDA, plus rarement traitement médicamenteux (bêtabloquant dans le QT long). À l'inverse, l'impact psychologique du test ne doit pas être négligé^(2,3). L'annonce d'une mutation peut conduire à une angoisse importante, liée à la quasi-certitude de développer la maladie et au risque de la transmettre. Conformément aux dispositions légales, les enjeux médicaux et psychologiques doivent être largement abordés avec le consultant au sein d'une équipe pluridisciplinaire, préalablement au test, et habituellement en ménageant un temps de réflexion avant que celui-ci prenne sa décision vis-à-vis du test. Chez l'enfant, les enjeux sont plus complexes encore, et la législation est plus restrictive.

LE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Certains couples souhaitent réaliser un diagnostic prénatal (analyse du statut génétique du fœtus en début de grossesse par une amniocentèse ou biopsie de trophoblaste) pour envisager une interruption médicale de grossesse en cas de mutation.

La législation précise que la démarche ne peut s'envisager que si l'affection recherchée est « d'une particulière gravité et reconnue comme incurable au moment du diagnostic ». Les enjeux sont complexes dans les maladies cardiaques héréditaires, car l'expression cardiaque peut être très tardive (CMD ou CMH), ou parfois incertaine (pénétrance faible dans le Brugada ou la DVDA), ou bien l'évolution variable avec un risque absolu modéré de décès (CMH), ou bien il peut exister un traitement simple et efficace (bêtabloquant dans le QT long). Le diagnostic prénatal est donc discuté au cas par cas, au sein d'une équipe pluridisciplinaire. Il est rarement retenu en fin de compte, en dehors des myopathies de Duchenne et de Steinert, ou encore dans les cardiopathies congénitales conotruncales avec microdélétion 22q11. Les solutions alternatives doivent être expliquées (telles que l'adoption, la procréation avec don de gamètes, le diagnostic préimplantatoire, le choix de prendre le risque d'avoir un enfant). ♦ 412940

POUR TOUTE INFORMATION PRATIQUE

<http://www.orpha.net> (site Web de l'Inserm fournissant diverses informations médicales sur les maladies génétiques, et les consultations spécialisées, Orphanet).

Maladies rares info services. Tél. : 08 10 63 19 20 (Centre national d'information sur les maladies rares).

RÉFÉRENCES

1. Fraser FC. *Genetic Counselling*. *Am J Hum Genet* 1974;26:636-61.
2. Godard B, Kaariainen H, Kristofferson U, et al. Provision of genetic services in Europe : current practices and issues. *Eur J Hum Genet* 2003;11(suppl.2):S13-S48.
3. Charron P. *Cinical genetics in Cardiology*. *Heart* 2006;92:1172-6.
4. Hughes SE, McKenna WJ. *New insights into the pathology of inherited cardiomyopathy*. *Heart* 2005;91:257-64.
5. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. *American college of cardiology/European society of cardiology clinical expert consensus documents on hypertrophic cardiomyopathy*. *Eur Heart J* 2003;24:1965-91.
6. Burkett EL, Hersberger RE. *Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:969-81.
7. Shah M, Akar FG, Tomaselli GF. *Molecular basis of arrhythmias*. *Circulation* 2005;112:2517-29.
8. Boileau C, Jondeau G, Mizuguchi T, et al. *Molecular genetics of Marfan syndrome*. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:194-200.
9. Leren TP. *Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia*. *Clin Genet* 2004;66:483-7.

ABONNEZ-VOUS OU RÉABONNEZ-VOUS EN LIGNE SUR :



The advertisement features a green and blue background. On the left, there is a thumbnail of a magazine titled 'LE CONCOURS medical' with the subtitle 'FORMATION PROFESSIONNELLE CONTINUE'. The magazine cover shows a close-up of a human eye and lists several topics: 'ENTRETIEN', 'MISES AU POINT', and 'Journées francophones de pathologie digestive'. In the center, the website logo 'egora.fr' is displayed in a large, white, stylized font. Below the logo, the tagline 'l'Internet des professionnels de santé' is written in white. On the right side, the text 'Huveaux France' and the website address 'www.huveaux.fr' are shown in white.