LE DEPISTAGE FAMILIAL

Annabelle Rajalu / Guénola Coste

l'institut du thorax

Nantes, France

Horizons cardiovasculaires – Samedi 18 Mai 2019

La structure : 3 équipes

Centre de Référence des maladies rythmiques héréditaires

Pr Vincent Probst

Valérie Cotard / IRC

Annabelle Rajalu / IRC

Emilie Conan / IRC

Emmanuelle Bourcereau / IRC

Carole Goutsmedt / ARC

Centre de Compétence cardiomyopathies

Pr Jean-Noël Trochu

Emilie Conan / IRC

Sophie Clero / IRC

Valvulopathies

Pr Thierry Letourneau

Marie Marrec / IRC

Guenola Coste / IRC

Aurélie Thollet
Coordinatrice projet

Noémie Bourgeais
Secrétaire médicale

l'institut du thorax

Le Centre de référence des maladies rythmiques héréditaires

Centre de Référence des maladies rythmiques héréditaires

Pr Vincent Probst

Valérie Cotard / IRC

Annabelle Rajalu / IRC

Emilie Conan / IRC

Emmanuelle Bourcereau / IRC

Carole Goutsmedt / ARC

Brugada
Repol précoce
TVC
Mort subite

QT long
TVC
Mort subite

Laminopathie

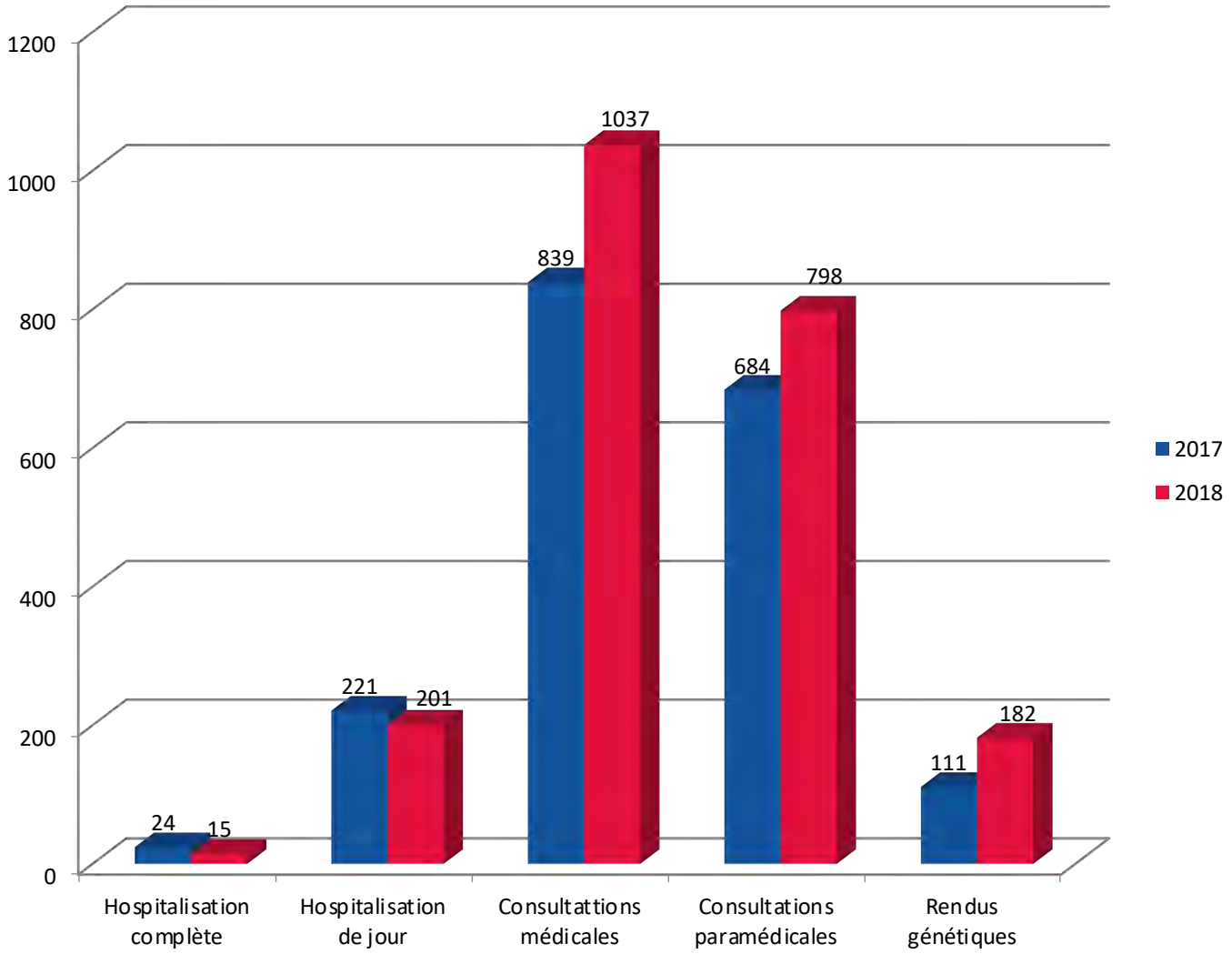
DAVD
FA

BAV
Suivi

Maladies cardiaques rares = prévalence < 1/2000
Canalopathies et cardiomyopathies
Risques = Troubles du rythme
Mort subite

l'institut du thorax

Activité du centre de référence 2017-2018



l'institut du thorax

Le Centre de compétences cardiomyopathies

Centre de Compétence cardiomyopathies

Pr Jean-Noël Trochu

Emilie Conan / IRC

Sophie Clero / IRC

- CMH = la plus fréquente des maladies cardiaques héréditaires
  une des causes les plus fréquemment retrouvées en cas de mort subite du sportif de haut niveau
- CMD
- Amylose

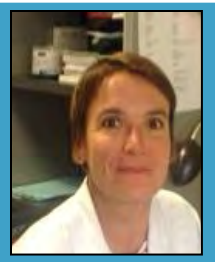
l'institut du thorax

L’équipe valvulopathies

Valvulopathies

Pr Thierry Letourneau

Marie Marrec / IRC



Guenola Coste / IRC

- Rétrécissement aortique
- Prolapsus valvulaire mitral

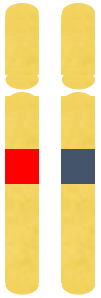
Objectifs d'une enquête familiale

- Dépister les **personnes à risque** de faire un évènement rythmique grave
- Mise en place de **mesures de prévention et de soins**
- Identifier les **facteurs génétiques** impliqués

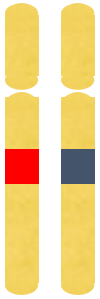
l'institut du thorax

Maladie Héréditaire Autosomique Dominante

Parent atteint
porteur de l'anomalie génétique
« hétérozygote »



Parent sain



50%

50%

Enfant atteint
Hétérozygote

Enfant sain

=> **50% de risque** de transmettre l'anomalie génétique à la descendance **quel que soit le sexe de l'enfant**

l'institut du thorax

Il était une fois…

Diagnostic clinique maladie cardiaque héréditaire

Mise en place des mesures de prévention et de soins

Analyse génétique (environ 6 mois pour résultat) (panel de gènes)

L'information de la parentèle pour initier le dépistage

l'institut du thorax

Comment se déroule le dépistage des apparentés ?

➢ L'information à la parentèle:

- *Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la Bioéthique*

- « La personne concernée est informée, **avant** la réalisation de l'examen de ses caractéristiques génétiques, de **l'obligation** qui pèse sur elle, au cas où une **anomalie génétique grave** serait diagnostiquée, d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés dès lors que des **mesures de prévention et de soins** peuvent leur être proposées. »

➢ Par qui ?

- **Le patient**
- **Le médecin**

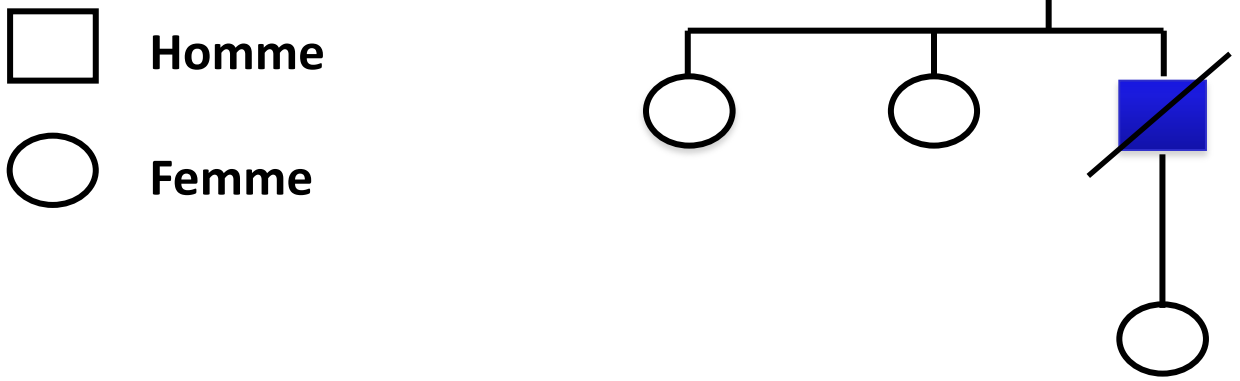
En cas de **refus** d'informer :=> attention, **responsabilité civile engagée**;
=> le mentionner dans le dossier

l'institut du thorax

Dépistage familial

- Pour qui ?

Les apparentés du 1er degré du cas index dans un premier temps : parents, enfants, frères, sœurs

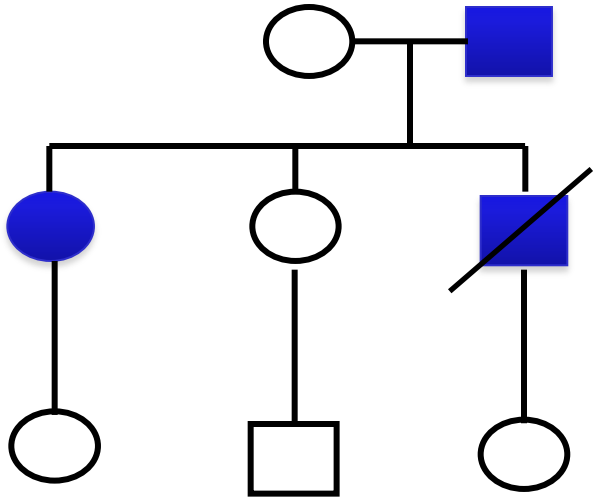


l'institut du thorax

Dépistage familial

Homme

Femme

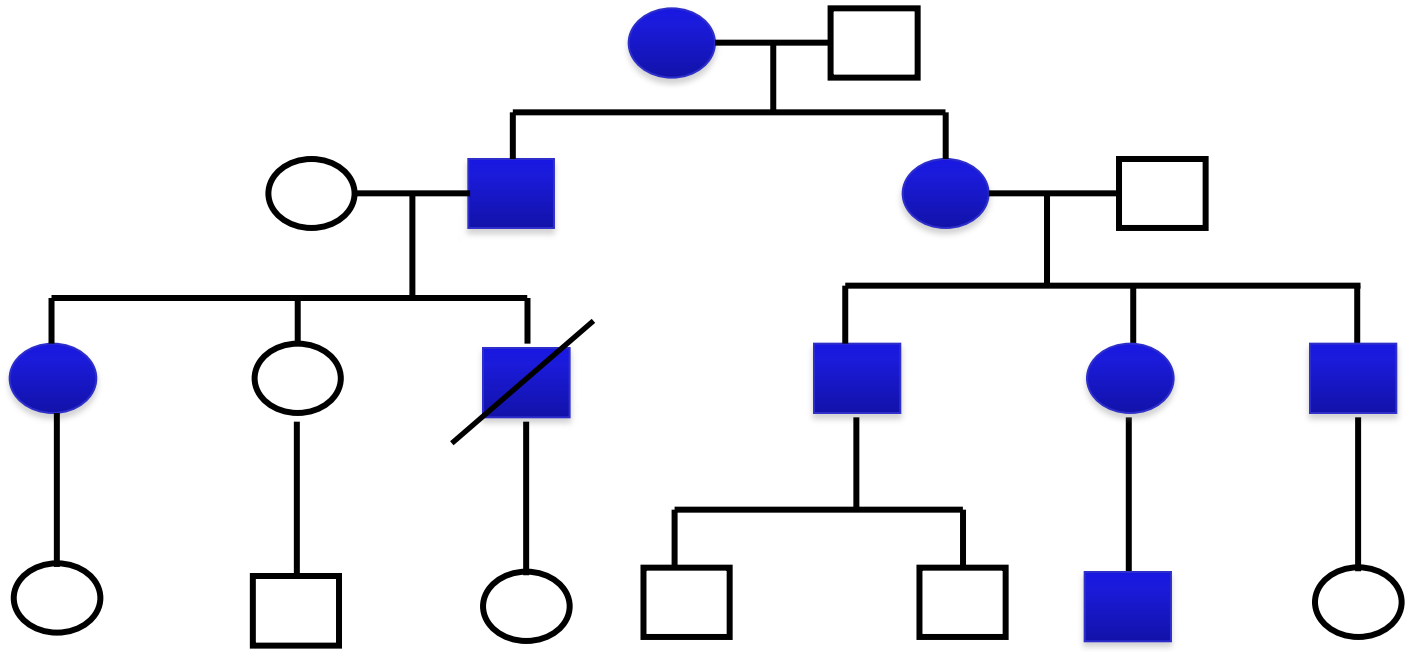


l'institut du thorax

Dépistage familial en cascade

Homme

Femme



l'institut du thorax

Comment se déroule le dépistage des apparentés ?

Organisation **au centre de référence** des maladies rythmiques héréditaires :

➢Passage du relais aux IRC pour :

-Compléter l'information à la parentèle

-Coordonner le dépistage familial

-Programmer consultations / orienter vers centres du réseau

l'institut du thorax

En quoi consiste le dépistage ?

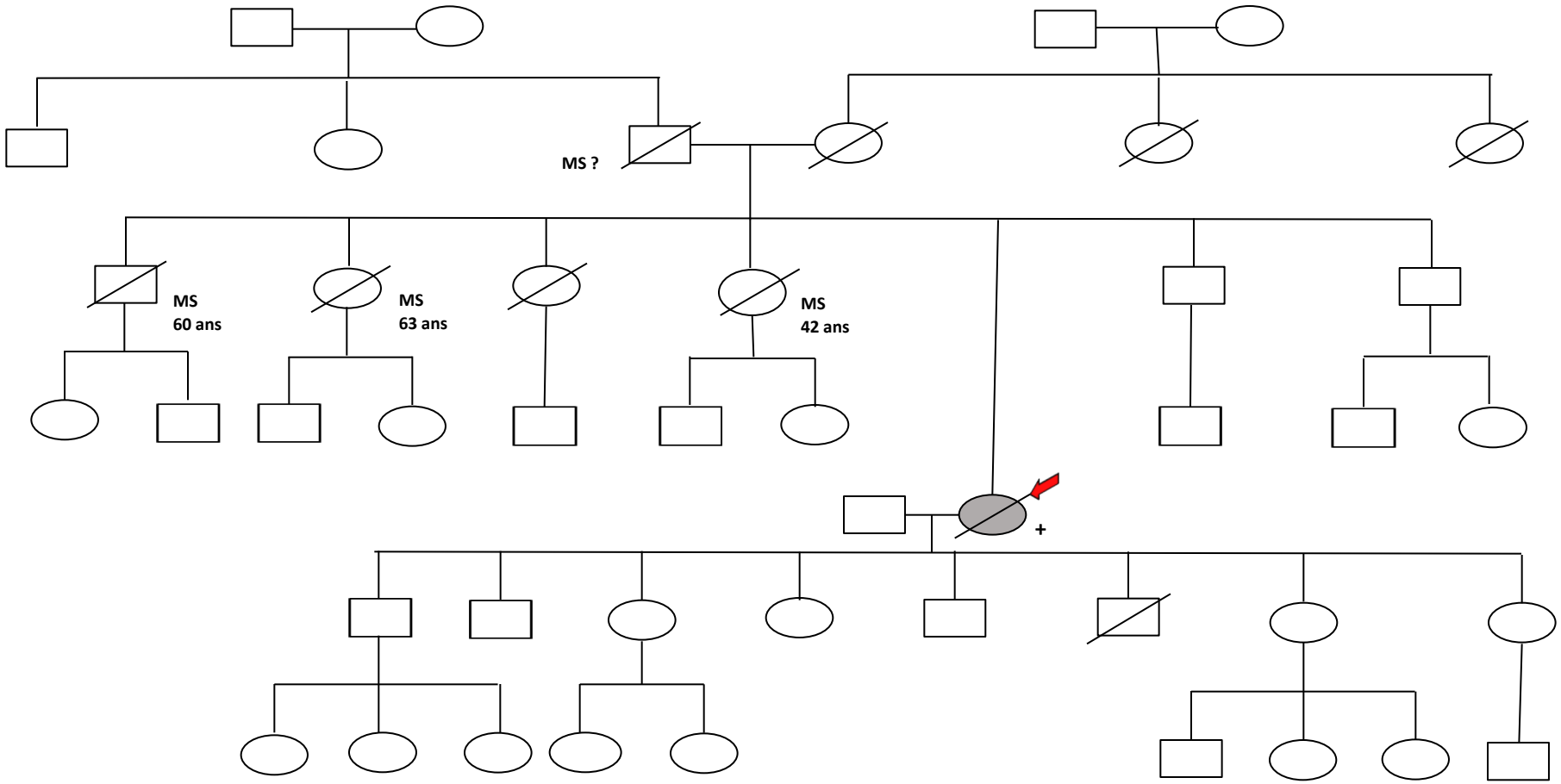
- Diagnostic en pré-symptomatique : quand anomalie génétique responsable de la pathologie identifiée

- Dépistage clinique : dans l'attente des résultats de génétique du cas index / limites du diagnostic génétique : rentabilité plus ou moins importante en fonction de la pathologie

  ECG et ECG HA
  Épreuve d'effort
  Test à l'ajmaline
  Test à l'adrénaline
  Echographie cardiaque
  Peut être complété par d'autres examens en fonction du contexte et des premiers examens

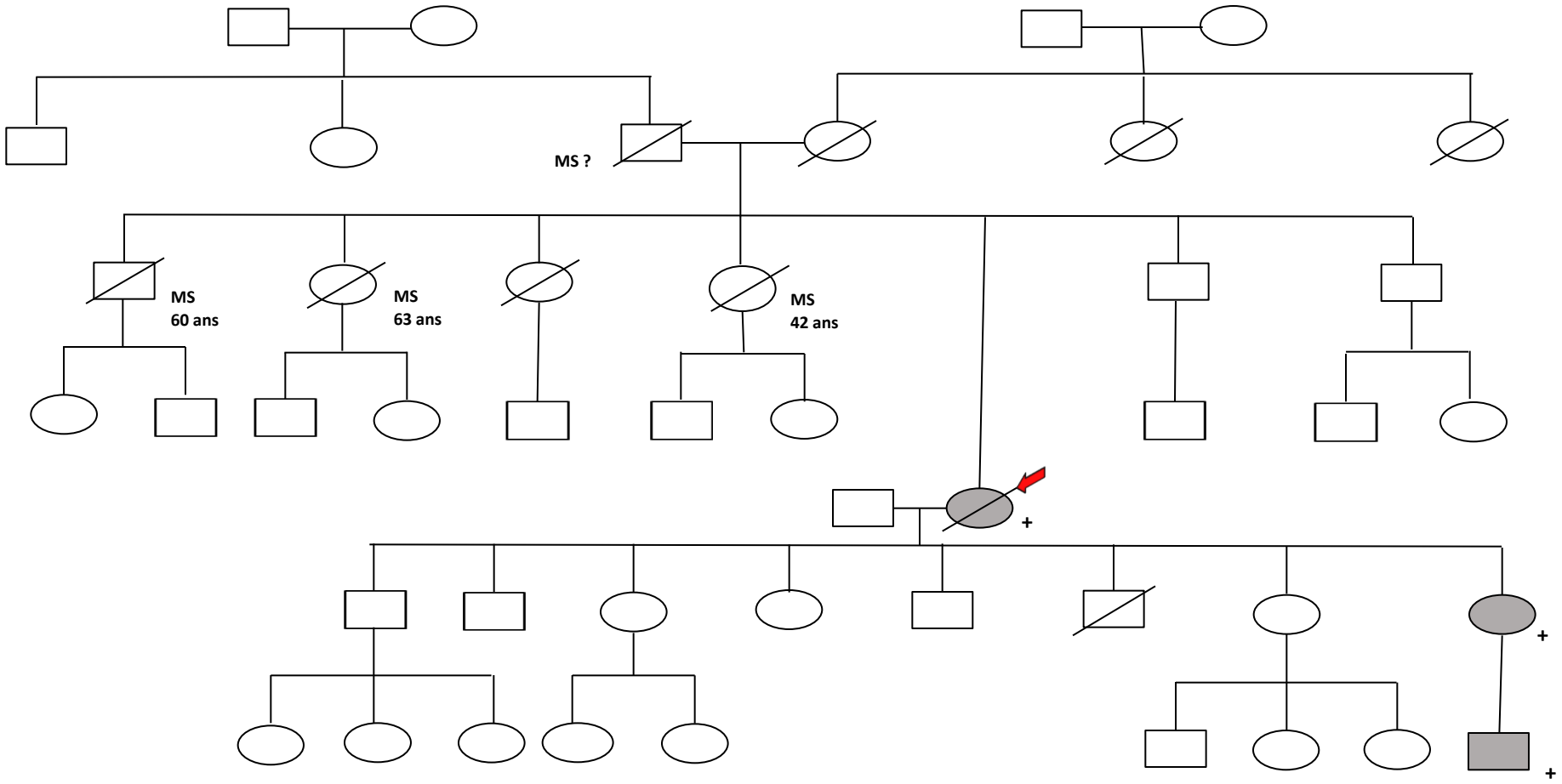
l'institut du thorax

Exemple de dépistage familial



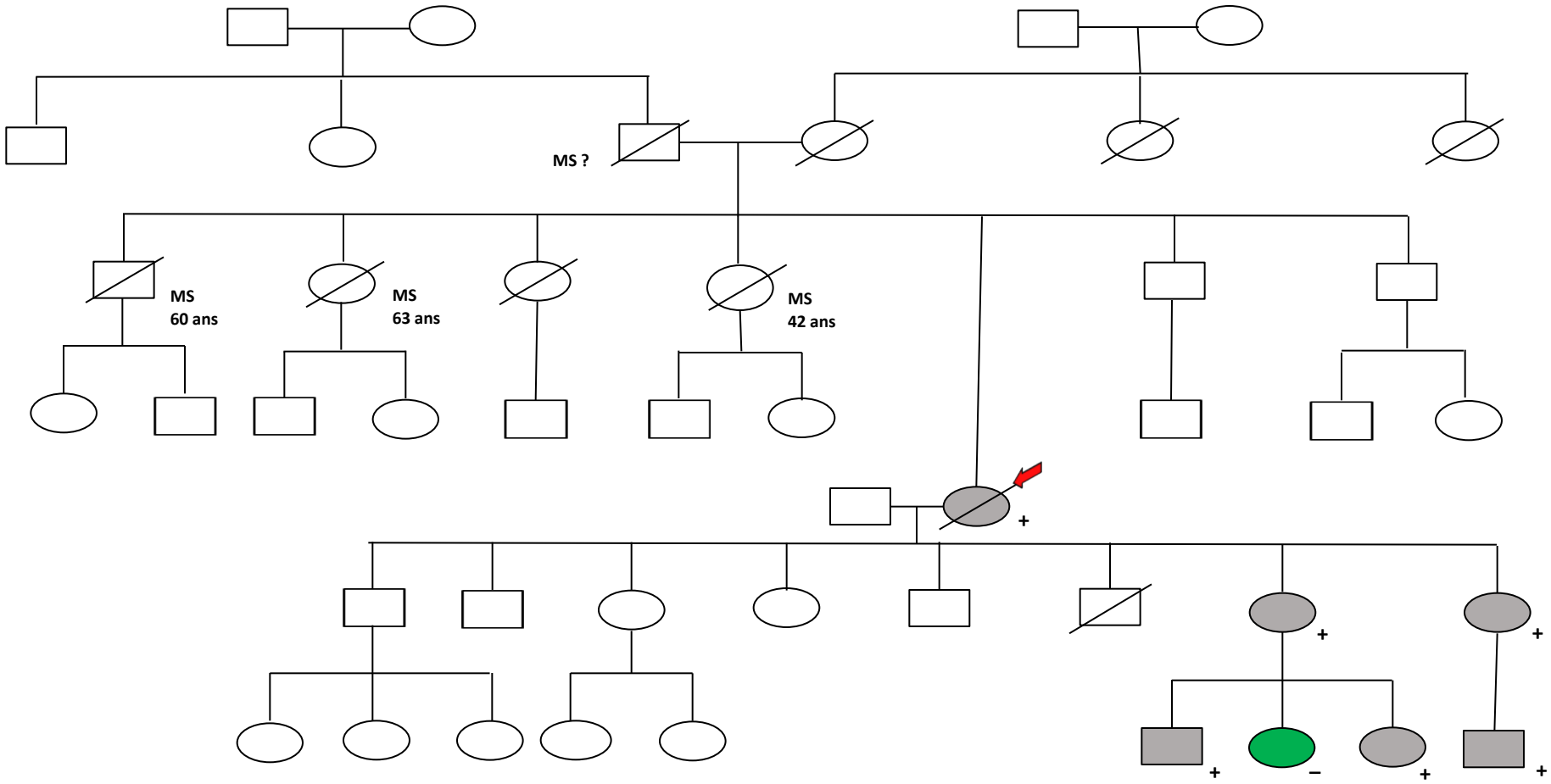
l'institut du thorax

Exemple de dépistage familial



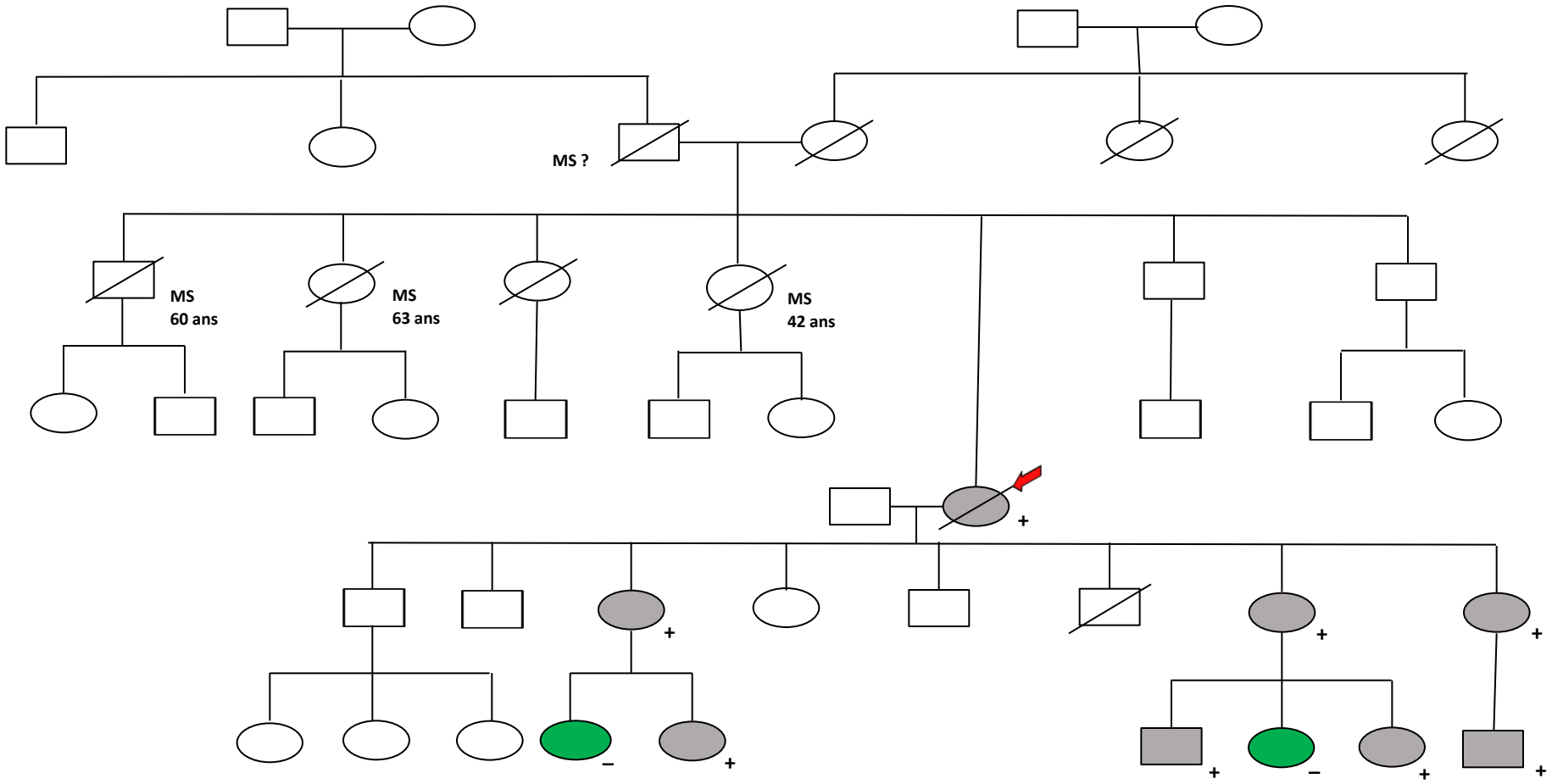
l'institut du thorax

Exemple de dépistage familial



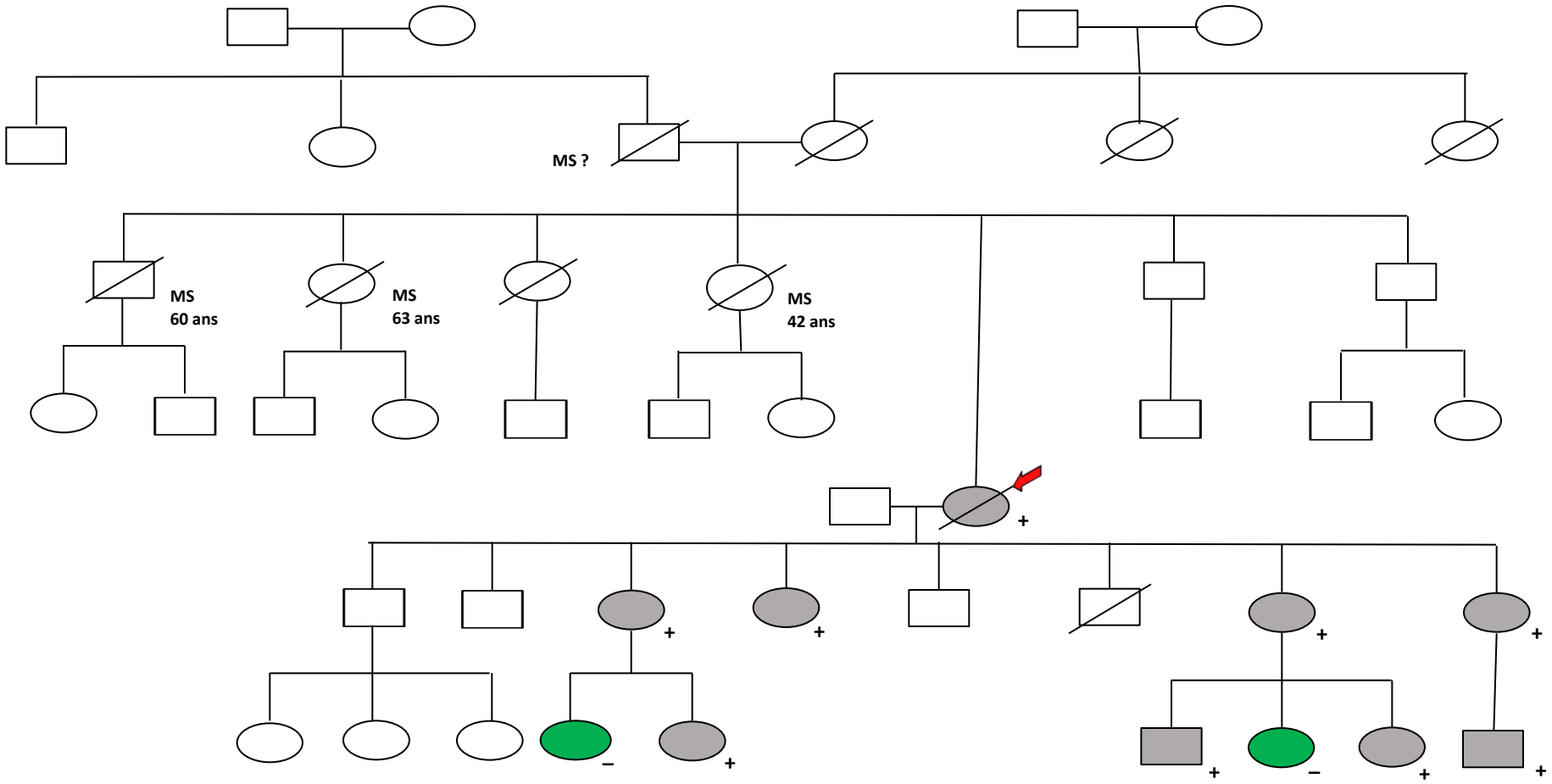
l'institut du thorax

Exemple de dépistage familial



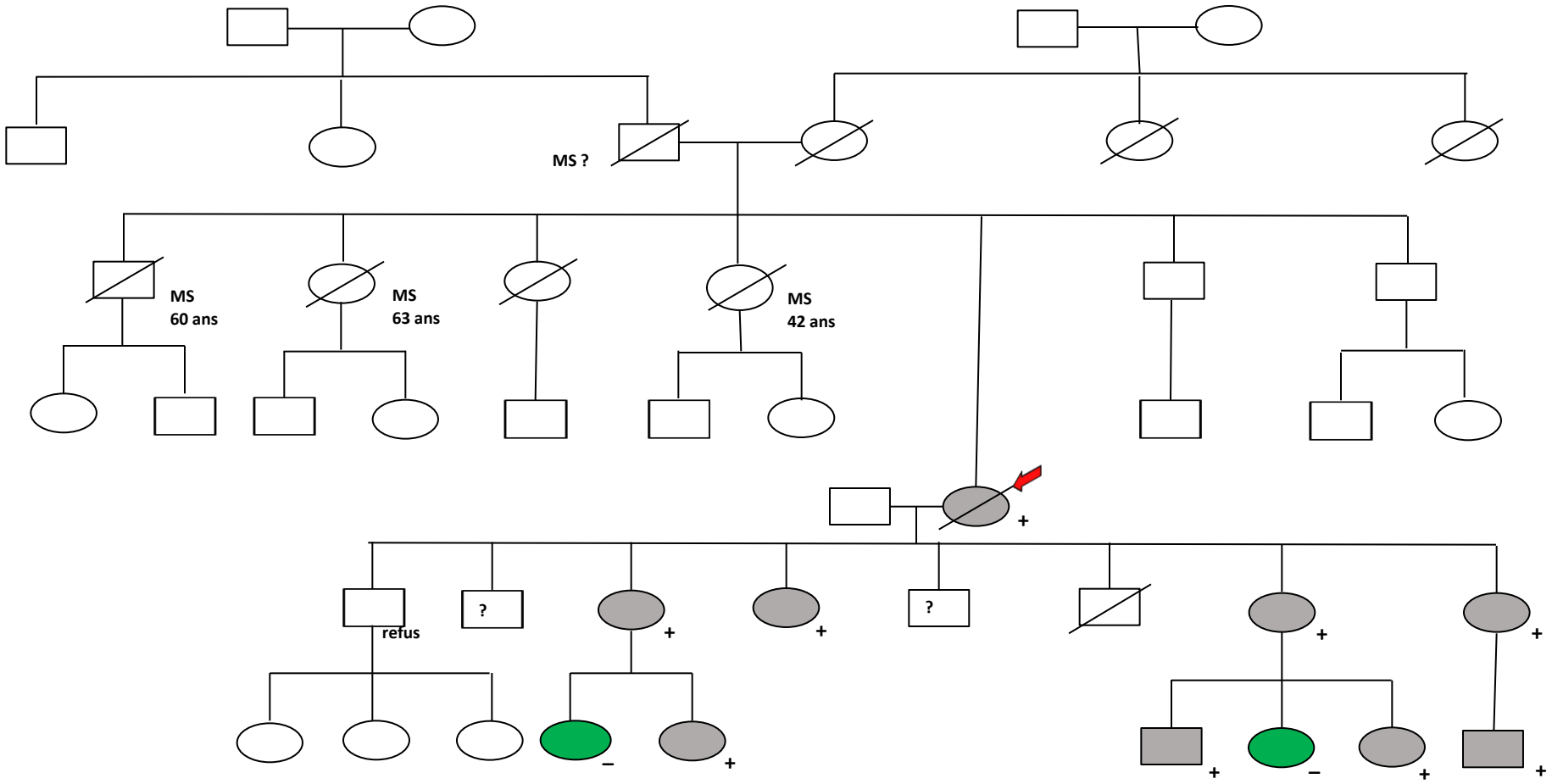
l'institut du thorax

Exemple de dépistage familial



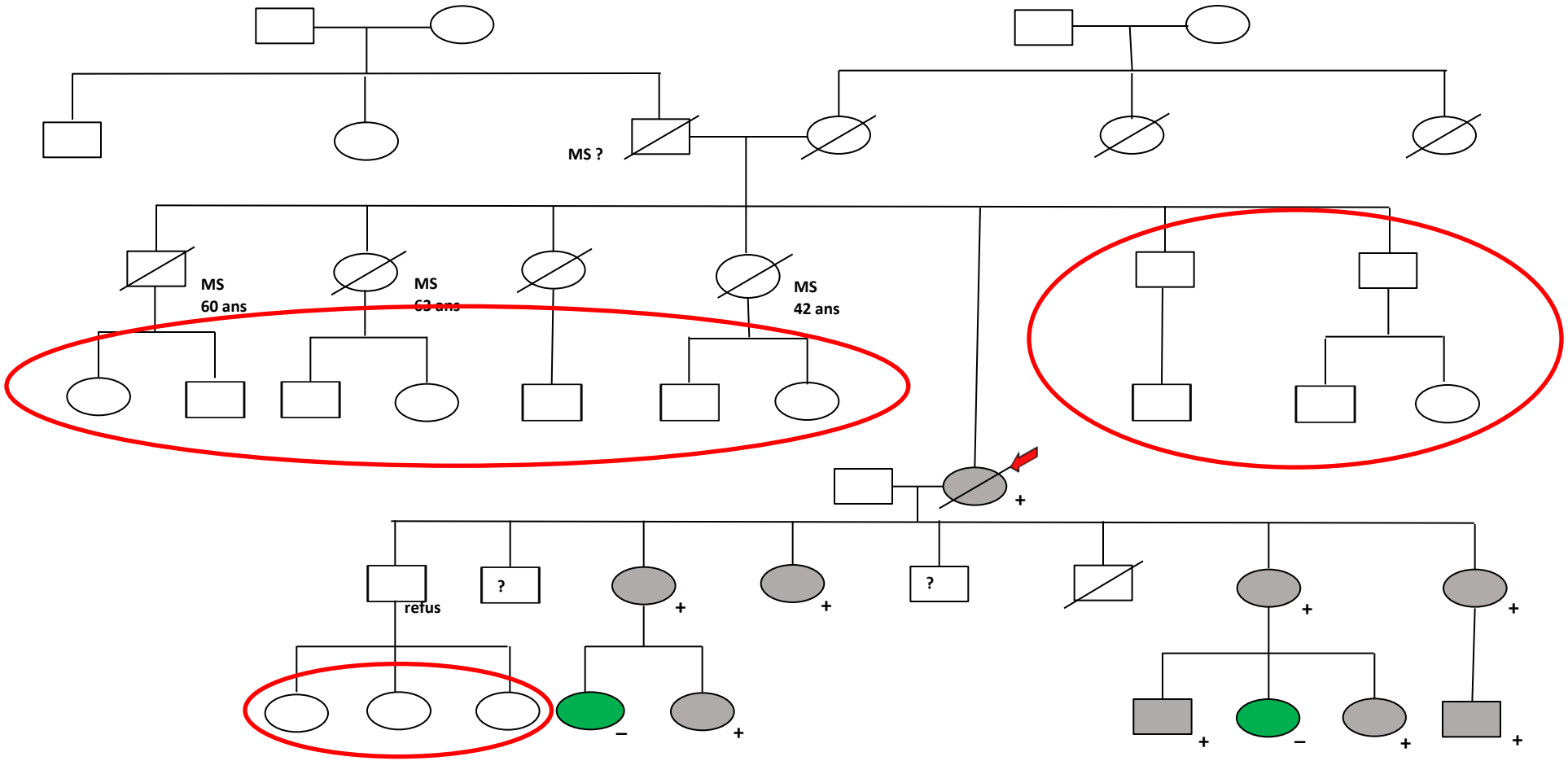
l'institut du thorax

Exemple de dépistage familial



l'institut du thorax

Exemple de dépistage familial



l'institut du thorax

Ce qu'il faut retenir

- Importance de l'information de la parentèle
- Complémentarité du dépistage familial clinique et génétique
- Même sans info génétique, protection possible des personnes à risque
- En parallèle de cette prise en charge clinique à but diagnostic, projets de recherche en cours pour les familles pour lesquelles pas d'information génétique

l'institut du thorax

Dépistage familial dans le cadre des valvulopathies

- **Rétrécissement Aortique Calcifié** (3 % des sujets âgés) modification progressive de la structure de la valve aortique qui va progressivement se calcifier.

- **Bicuspidie aortique - dilatation aorte ascendante :** (1-2 %) congénitale.

- **Prolapsus de la valve mitrale (MVP)** : prévalence 2 à 5% .

  Différents phénotypes : - FED : dégénérescence fibroélastique

  - Maladie de Barlow : dégénérescence myxoïde

- **PHRC interrégional** (avec Rennes et Brest) complète le PHRC national de 2007 « Caractérisation Génétique et Phénotypique du PVM de type Barlow »

l'institut du thorax

Dépistage clinique : en pratique

➢ **<u>Recrutement cas index (propositus)</u> :**

- en consultation d'échographie cardiaque
- en hospitalisation BPO HDS 2ème N, UMCA
- Par les cardiologues de ville

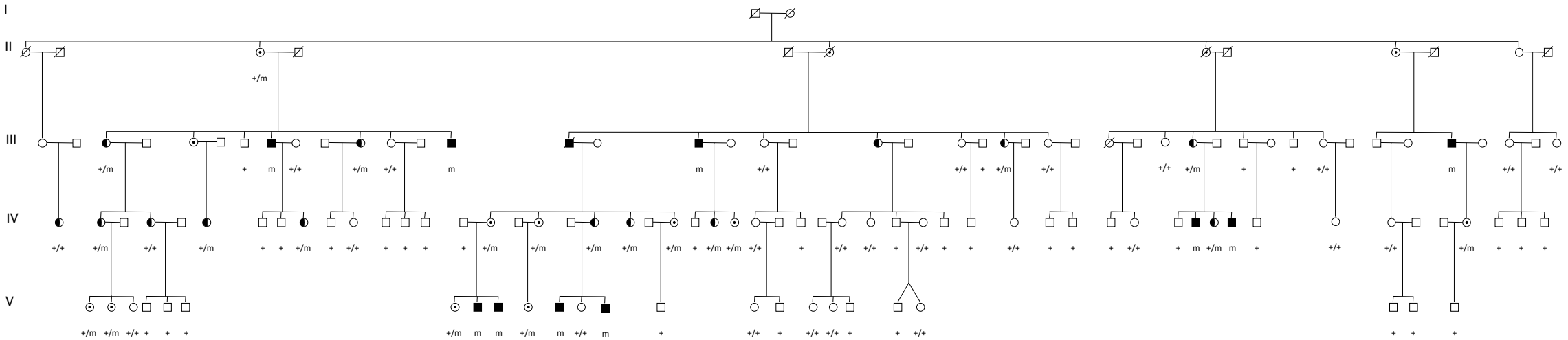
➢ **<u>Inclusion</u>**

- Échographie détaillée (VIVID 9)
- examens cliniques (signes cliniques spécifiques (envergure, palais ogival, fente palatine, signe du pouce, hyperlaxité…)
- ECG et T.A.
- prélèvement ADN (information + consentement)
- arbre généalogique.

➢ **<u>Organisation des RV des apparentés</u>**

l'institut du thorax

Exemple d'un dépistage familial dans le cadre de la recherche



- 9 hommes atteints de prolapsus valvulaire mitral
- 17 femmes non atteintes mais transmettrices obligatoires

Identification du gène de la Filamine A

Circulation. 2007 Jan 2;115(1):40-9. Epub 2006 Dec 26.

Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy.

Kyndt F[1], Gueffet JP, Probst V, Jaafar P, Legendre A, Le Bouffant F, Toquet C, Roy E, McGregor L, Lynch SA, Newbury-Ecob R, Tran V, Young I, Trochu JN, Le Marec H, Schott JJ.

l'institut du thorax

De la recherche à l'identification de gènes

- **1996 : 2 cousins hospitalisés à Nantes en post chirurgie valvulaire**

- **1998 : 1er locus de PVM à « transmission liée à l'X »**
décrit par l'équipe nantaise à partir d'une grande famille de 318 membres; atteinte valvulaire associée à une hémophilie A mineure

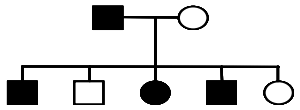
- **2005 : identification du 1er gène responsable de PVM par l'équipe nantaise : FILAMINE A**

- **24/08/2015 :** Publication par l'équipe nantaise dans « Nature genetics » de nouveaux gènes impliqués dans les PVM (gènes codant pour la tensine, la dyxine et une molécule d'adhésion cellulaire)

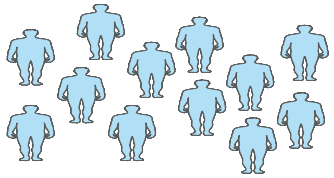
- **14/04/2018 :** Publication dans EurHeartJ « New insights into mitral valve dystrophy: a Filamin-A genotype-phenotype and outcome study »

l'institut du thorax

Unité Inserm UMR 1087-CNRS UMR 6291



Dépistage familial

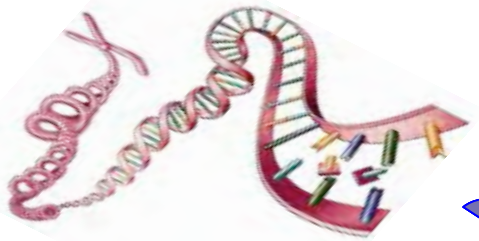


Dépistage systématique chez les patients

Equipe de génétique

2

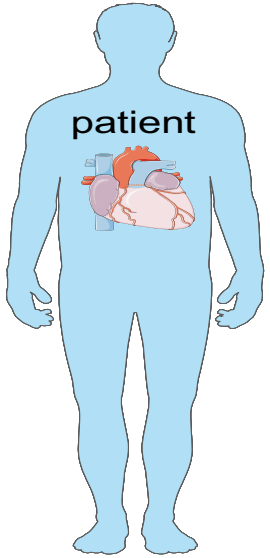
sang



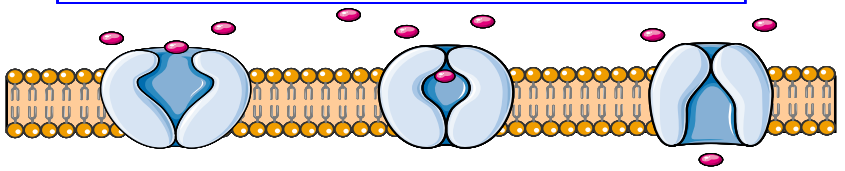
Mutation dans un gène

3

1



Equipe de physiologie cellulaire et moléculaire



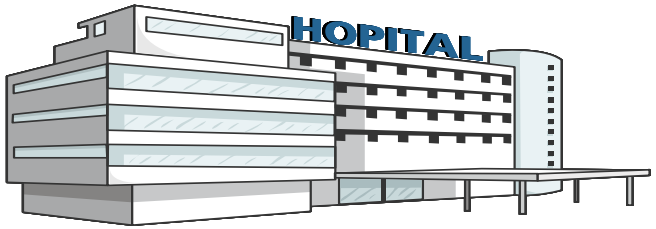
Etude de l'impact de la mutation identifiée sur la protéine

7

Prise en charge adaptée

6

Service de diagnostic génétique



5

Equipe modèles animaux transgéniques

4

Validation de l'implication du gène identifié

l'institut du thorax

Merci de votre attention

l'institut du thorax