Journées lyonnaises de rythmologie – Vendredi 3 février 2017

IMPORTANCE ET ROLE DU DEPISTAGE GENETIQUE DANS LES CARDIOPATHIES HEREDITAIRES

Dr Samuel Chauveau, Médecin rythmologue
Mme Floriane Perrin, Psychologue
Mme Carole Bluteau, infirmière coordinatrice
Mme Elodie Morel, Conseillère en génétique

Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaire, Hôpital cardiologique Louis Pradel, 28 avenue Doyen Lépine, 69677 Bron cedex

Les maladies rythmiques héréditaires font partie des maladies rares :

Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (CAVD)

Cardiomyopathie dilatée (CMD)

Tachycardie ventriculaire catécholinergique

Syndrome de Brugada
(Surélévation du point J)

Cardiomyopathie hypertrophique (CMH)

Mort subite inexpliquée

Syndrome de repolarisation précoce

Syndrome du QT court

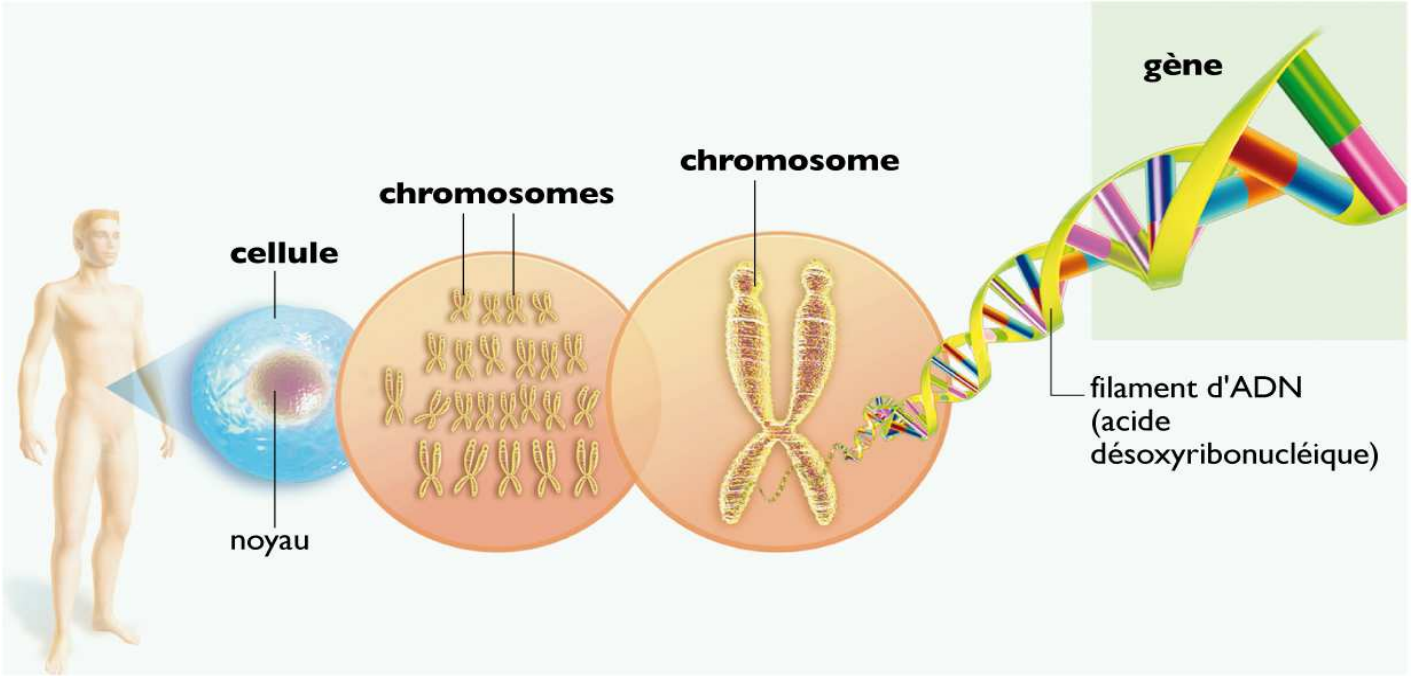
Syndrome du QT long

Laminopathie

Dysfonction sinusale

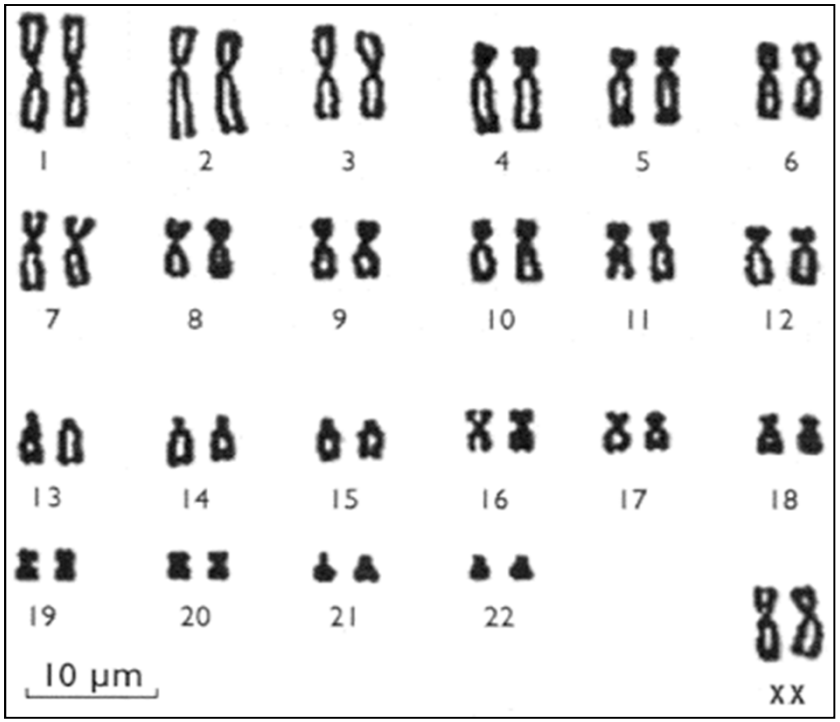
La grande majorité des maladies rares a une origine génétique: 80 % des maladies rares sont des maladies génétiques.

Une maladie génétique résulte du dysfonctionnement d'un ou plusieurs gènes



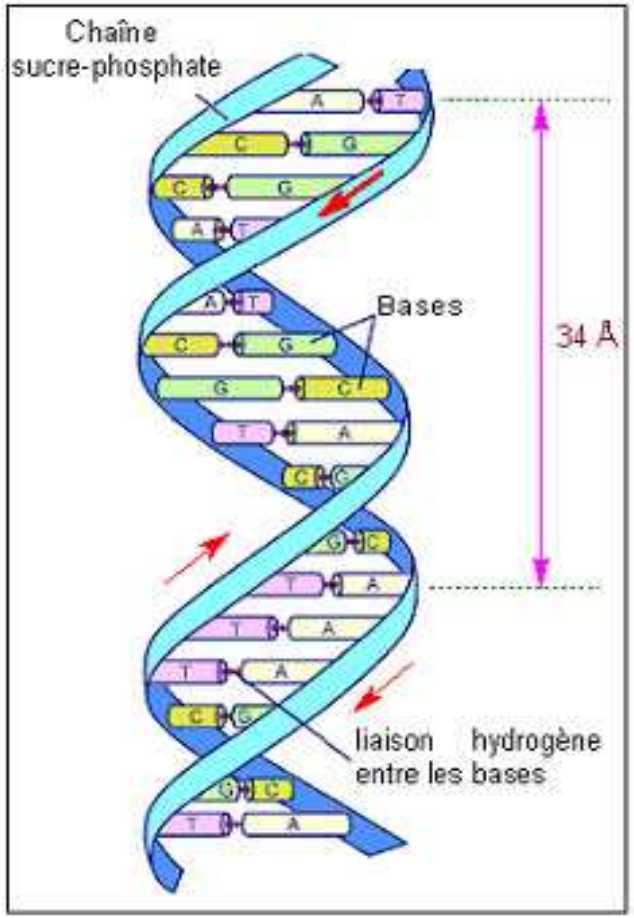
Protéine

Fonctions de la cellule



On dénombre entre 25 000 à 30 000 gènes chez l'être humain.

L'ensemble des gènes sont répartis sur les chromosomes : 22 paires de chromosomes autosomes (n° 1 à22) présents à la fois chez les filles et les garçons et 1 paire de chromosome sexuel (XX chez les filles ; XY chez les garçons).



Variation génétique = différence dans la séquence d'ADN à une position donnée. Il en résulte une information erronée dans la fabrication des protéines. De ce fait, les protéines sont absentes, déficientes ou insuffisantes

Plusieurs classifications des variations génétiques :

Mutation : Conséquences physiologiques, impliquée dans la maladie.
Polymorphisme : Un gène est dit polymorphe lorsqu'il existe, dans une population, sous plusieurs formes chez au moins 5% des individus. Pas d'implication dans la maladie
Variation

- **potentiellement pathogène** : la variation est certainement impliquée dans la maladie.
- **pathogénicité incertaine** : la variation pourrait être impliquée dans la maladie mais sans certitude.
- **bénine** : Pas d'implication dans la maladie
- **de signification inconnue** : on ne connait pas l'impact de la variation dans la maladie,

Importance du dépistage familial pour :

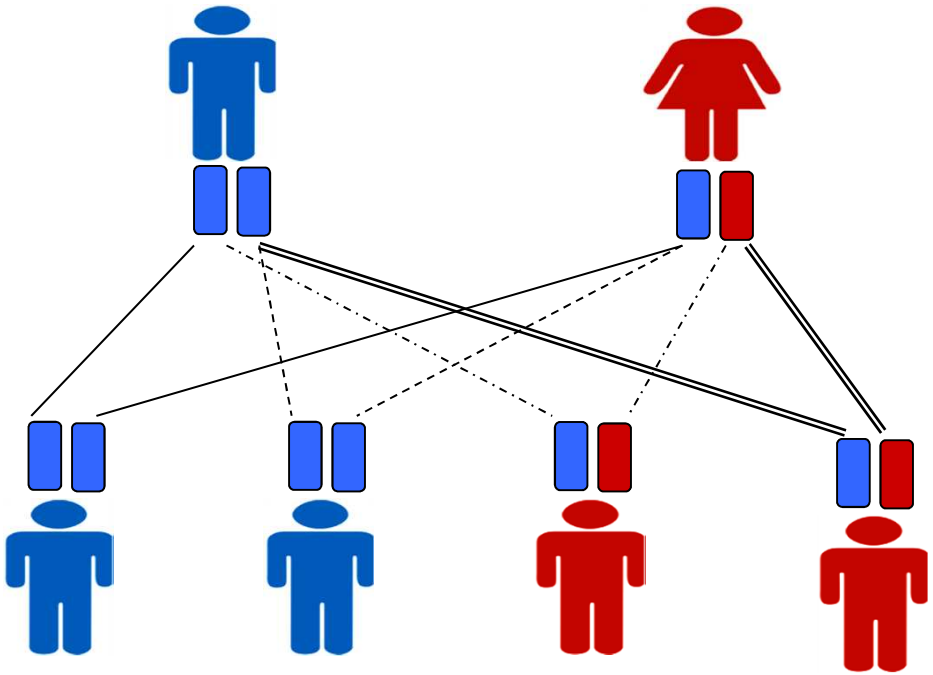
- **Une prise en charge précoce**
- **Mieux comprendre l'impact des variations génétiques dans la maladie**

Chaque personne a 2 exemplaires de chaque gène : l'un vient du père, l'autre de la mère.

La majorité des maladies cardiaques héréditaires de notre centre de référence sont des maladies à transmission autosomiques dominantes : un seul exemplaire du gène est suffisant pour développer la maladie.

Cas 1 : Union d'un porteur et d'un non porteur

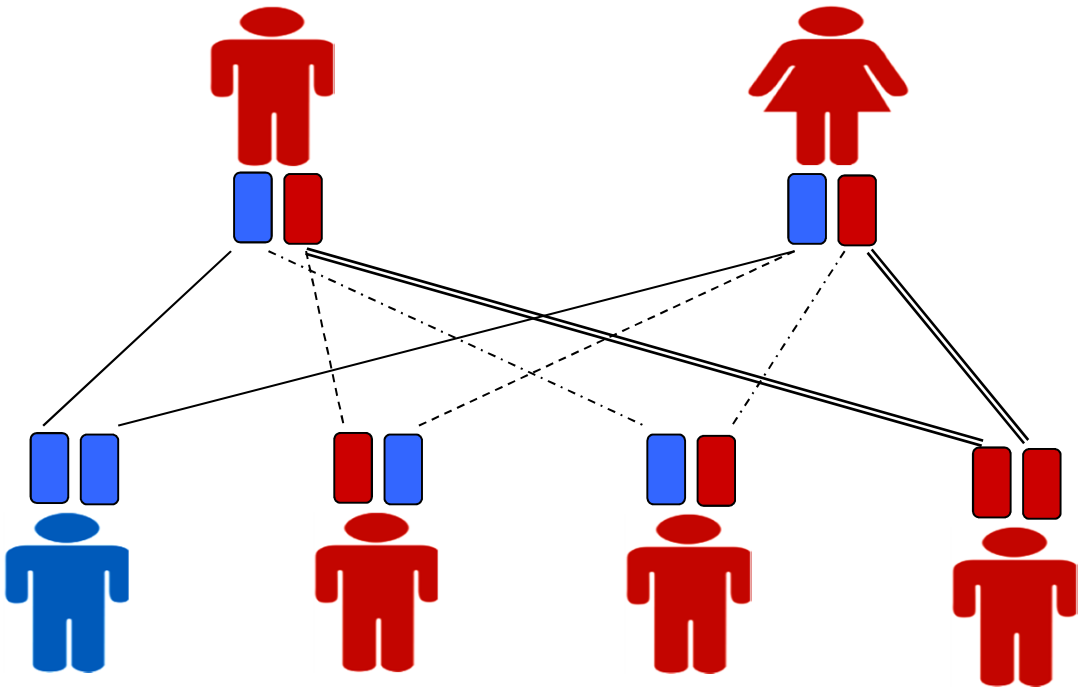
Le risque pour ce couple d'avoir un enfant porteur de l'allèle atteint est de ½



Cas 2 : Union de deux porteurs

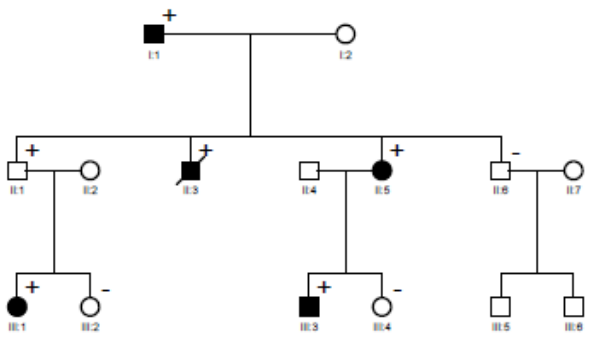
Un tel couple a:

- 3 risques sur 4 d'avoir un enfant porteur de l'allèle atteint pour lequel il y a un risque de 1/4 d'avoir un porteur homozygote et un risque de 1/2 d'avoir un porteur hétérozygote,
- 1/4 d'avoir un enfant non porteur .

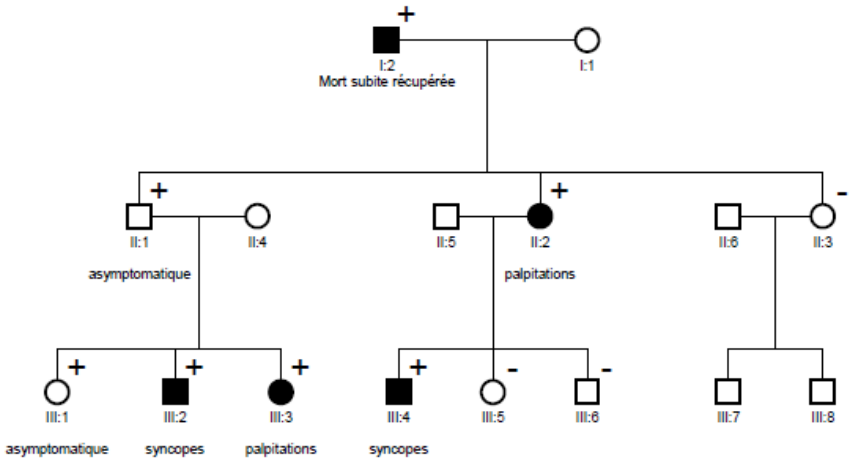


Pénétrance: c'est la probabilité d'être atteint par la maladie quand on a le génotype à risque.

La pénétrance d'une maladie est complète quand tous les individus porteurs de la variation génétique sont malades. On parle de pénétrance incomplète lorsque tous les porteurs du génotype à risque ne sont pas malades. La pénétrance peut être incomplète si la maladie dépend de l'environnement, de l'expression d'un autre gène, Elle peut aussi être due à l'expression +/- tardive de la maladie.



Expressivité:
Dans une même famille, des personnes ayant hérité de la même mutation peuvent parfois présenter des symptômes cliniques différents. On dit alors que la maladie a une expressivité variable.



Information à la parentèle - Décret 2013-527

Jusqu'à présent, il appartenait à chaque personne concernée par un examen génétique d'informer les membres de sa famille ou non. Désormais, l'obligation d'informer s'impose dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent être proposées.

Lors de la signature du consentement éclairé, le patient accepte que soit informé les membres de sa famille en cas d'identification d'une anomalie pathogène ou potentiellement pathogène.
Lors du rendu des résultats, 3 situations de présentent :

- Le patient décide d'informer lui-même ses apparentés et pourra, s'il le souhaite, être accompagné dans cette démarche.

- le patient demande expressément au médecin de se charger de l'information aux apparentés dont il transmet les coordonnées. Le médecin devra adresser un courrier recommandé , les invitant à consulter en génétique, sans information sur l'identité du patient, l'anomalie ou les risques associés.

- Le patient ne veut pas informer ses apparentés. Le médecin devra consigner ce refus dans le dossier médical et le patient devra confirmer cette décision de façon écrite et signée. Il engage alors sa responsabilité civile.

C'est pourquoi, lors de chaque rendu de résultat, le patient doit compléter et signer une attestation de rendu de résultat génétique attestant de sa décision quant à l'information de la parentèle.

Le dépistage génétique des enfants asymptomatiques peut se faire à partir de l'âge de 10ans, sauf pour le QTL où il peut être fait dès la naissance.

Les maladies cardiaques héréditaires traitées ici ne font pas parti des pathologies rentrant dans les critères d'accès au dépistage prénatal et au dépistage préimplantatoire.
Cependant, en fonction de l'histoire familiale et du vécu de la maladie, des demandes peuvent être formulées. Le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal donnera l'accord ou non.

Nous restons à votre disposition !

Pour toute question concernant des informations sur la génétique, les résultats génétiques, l'impact d'une mutation, l'intérêt du dépistage familial, …
→ vous pouvez contacter Mme Elodie Morel, conseillère en génétique au 04.72.35.73.81 // elodie.morel01@chu-lyon.fr

Pour toute question concernant la procédure à suivre pour organiser le dépistage familial et génétique des membres de votre famille, votre prise en charge clinique,
→ vous pouvez contacter Mme Carole Bluteau, infirmière coordinatrice au 04.72.35.69.66 // carole.bluteau@chu-lyon.fr

Pour toute demande d'ordre psychologique,
→ vous pouvez contacter Mme Floriane Perrin, psychologue au 04.72.11.80.64 // floriane.perrin@chu-lyon.fr

Pour toute demande de consultation médicale,
→ vous pouvez contacter Mme Julie Sébastian, secrétaire médicale au 04.72.35.76.89 // julie.sebastian@chu-lyon.fr