

Apport de la génétique médicale dans le champ des cardiomyopathies

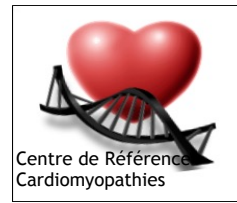


Amicale des Cardiologues de la Côte d'Azur
Journée d'actualités thérapeutiques

Samedi 14 septembre 2024

Karine NGUYEN, CHU de Marseille

karine.nguyen@ap-hm.fr



Les maladies cardiaques dans le champ des maladies rares...

Maladies rares pour les cardiologues fréquentes pour les généticiens!

Moins de
1 / 2000
Enfants-adultes

>8000 maladies
rares
et ultra-rares

80% génétiques

Handicap,
morbi-mortalité

CMH 1/500

Maladies de
l'adulte

Mendéliennes

Incurables mais
actionnables

Maladies Rares: une priorité de santé publique en France

Plans Nationaux Maladies Rares

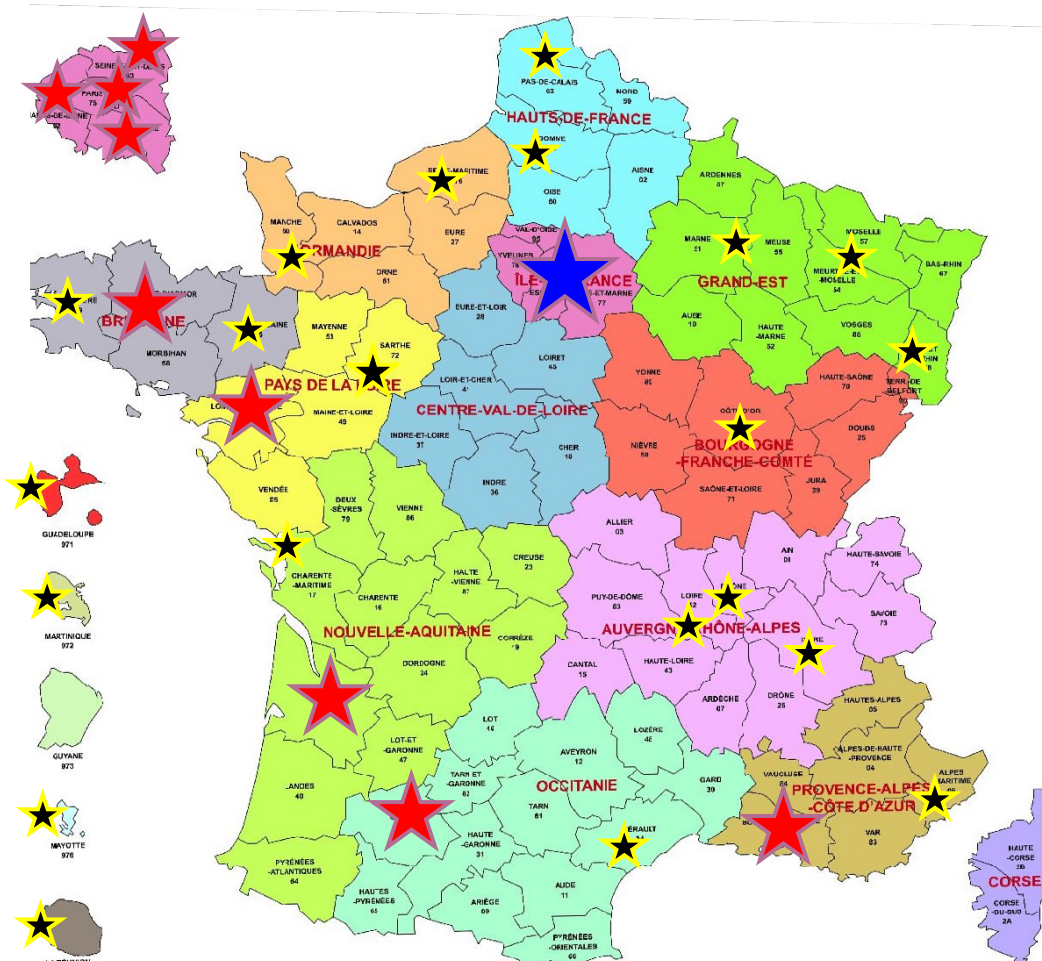





MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ

MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR,
DE LA RECHERCHE
ET DE L'INNOVATION



Cardiomyopathies Labellisation 2023



-  Centre de Référence coordonnateur
-  Centre de Référence Constitutif
-  Centre de Compétence

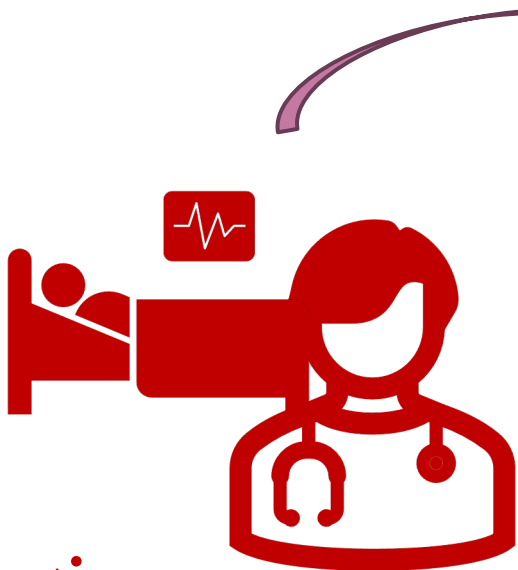
CRMR Cardiomyopathies



Centre de Référence
Cardiomyopathies



Pr Gilbert Habib
Et son équipe



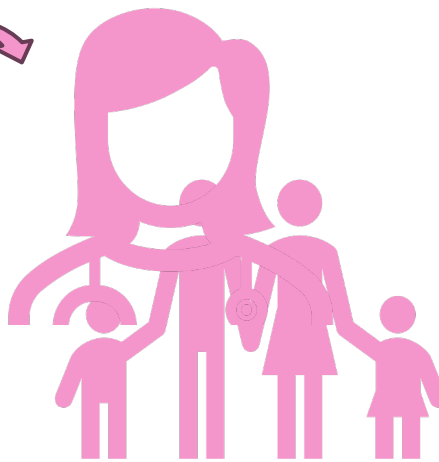
Cardiologie

Rythmologie

Pr Jean-Claude Deharo
Et son équipe

**Pole Imagerie
IRM**

Autres collaborations
Neurologues, internistes,
néphrologues
anato pathologistes
cardio-pédiatres



**Service de
génétique**



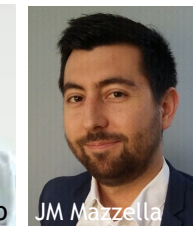
Pr Karine Nguyen



Dr Victor Morel



Emilie Consolino



JM Mazzella



Brigitte Jarret

Psychologue

Et équipe infirmière



**Généticien
moléculaire**

Analyses génétiques



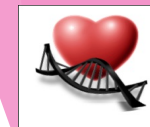
1

Biogénopôle INSTALLATION M2GM

3

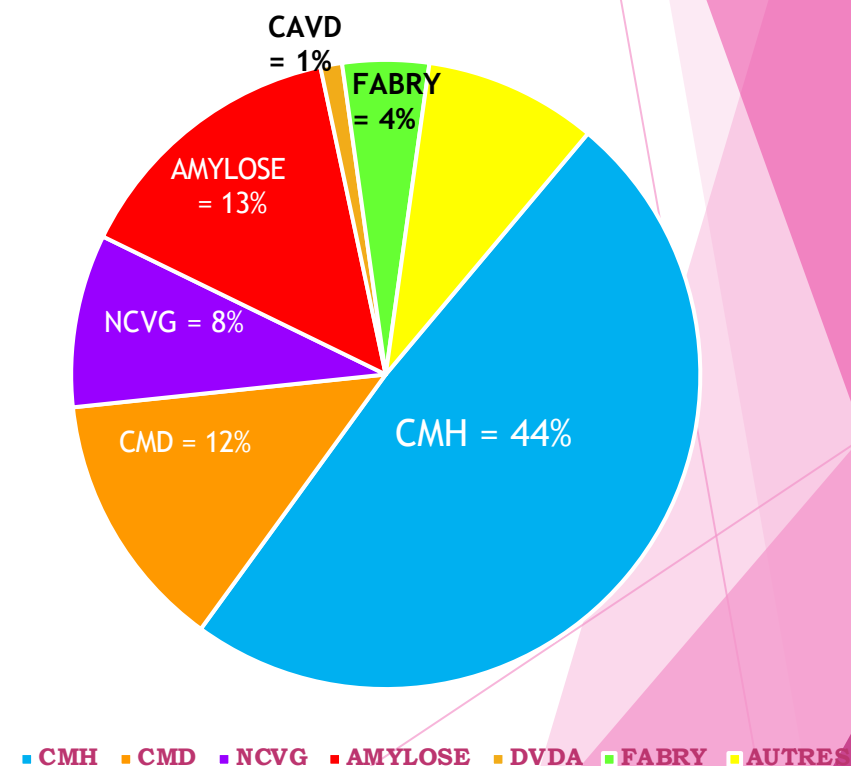
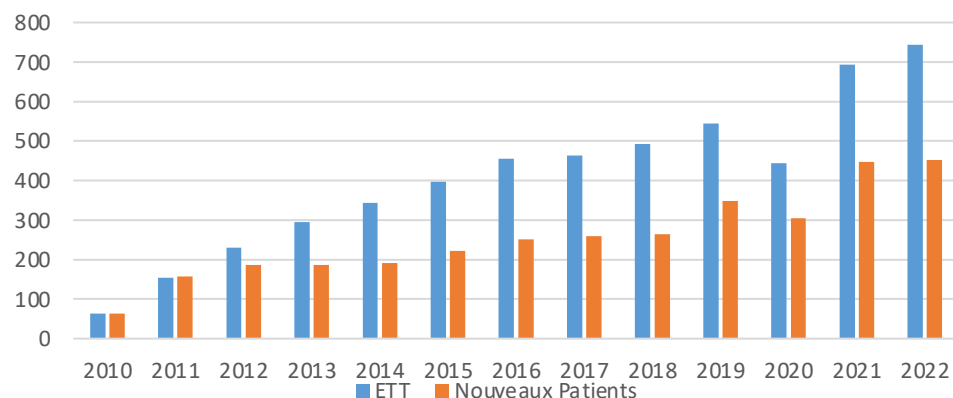
CENTRE DE REFERENCE DES CARDIOMYOPATHIES

Activité

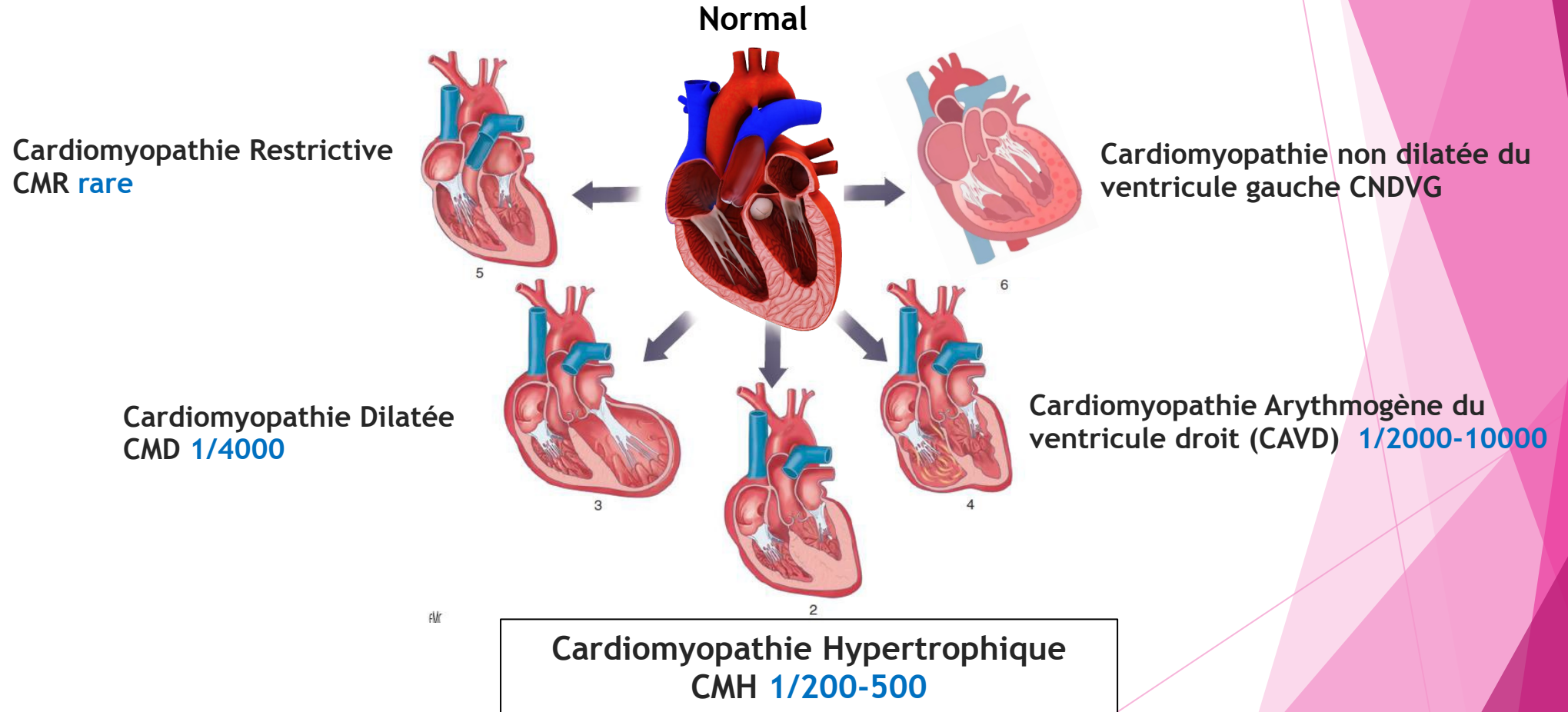


Depuis Avril 2010, l'activité du centre augmente
5320 Visites dont 3336 nouveaux patients

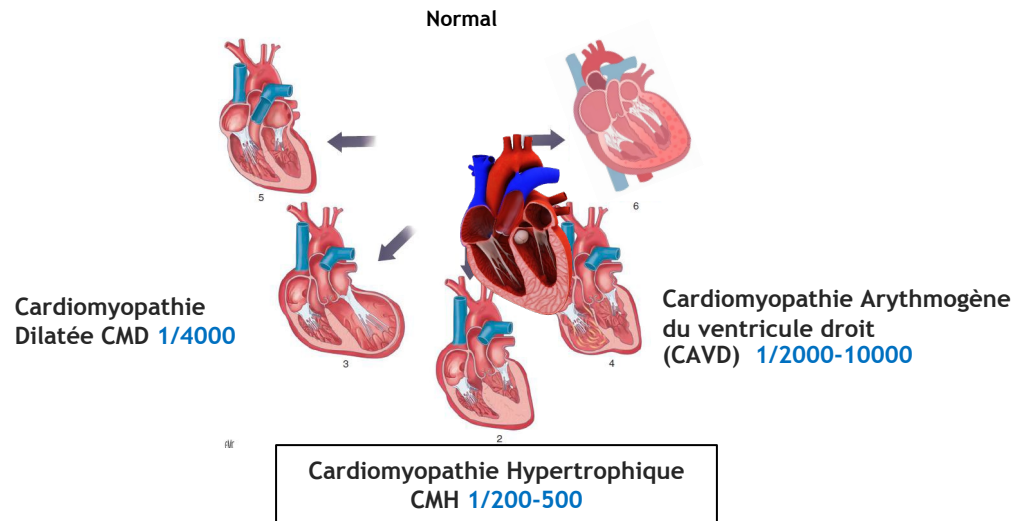
Activite du CCC depuis 2010



Cardiomyopathies



Cardiomyopathies hypertrophiques



Patients ≥ 50 ans

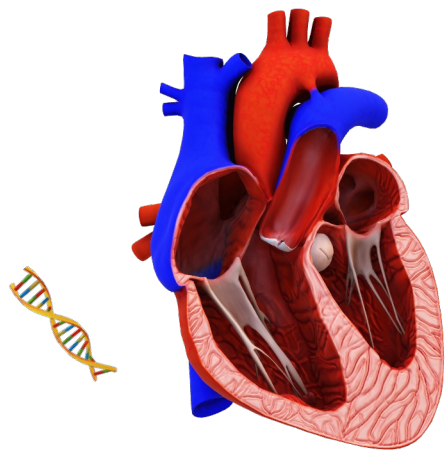
Maladies coronaires, cardiomyopathie ischémique (Acute ischemia, Chronic ischemia, Scar-related VT, Ventricular remodeling)	75%–80%
Cardiomyopathies Dilatées (CMD)	15%–20%
Autres (hypertension artérielle, sténose aortique, myocardite, etc.)	5%–10%

Patients < 50 ans

Cardiomyopathie Hypertrophique (CMH)	5%–30%
Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (CAVD)	5%–25%
Myocardite	6%–10%
Maladies coronaires	5%–20%
Anomalies coronaires (incl. tunneled LAD)	2%–20%
Valvulopathies (MVP, congenital HD, aortic stenosis, etc.)	5%–10%
Cardiomyopathies dilatées (CMD)	2%–4%
Arythmies cardiaques (Brugada syndrome, LQTS, SQTS, CPVT, ...)	3%–5%
Autres	3%–20%

Causes de Mort Subite Cardiaque chez les patients avant ou après 50 ans

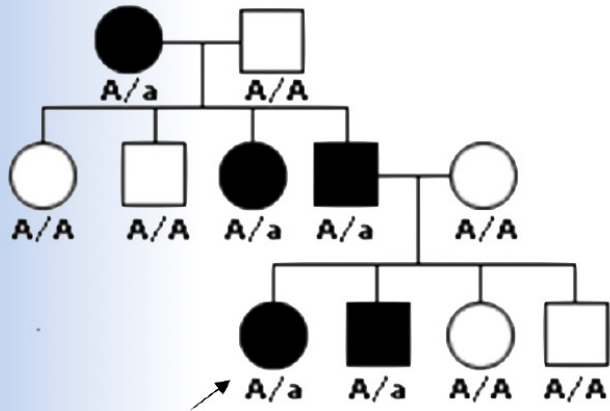
(data from young patients mainly from US and European registries on SCD in athletes; (adapted from Israel 2014, Indian Heart J, 1:S10-7)



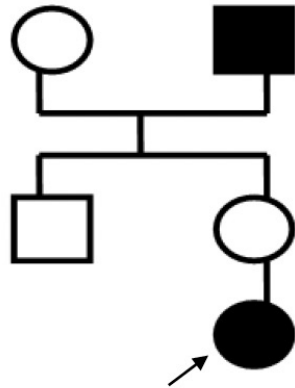
- Cause majeure de morbi-mortalité
- Risque de mort subite par trouble du rythme ventriculaire 1-2% / an
(Maron *et al.* 2020)
- Evolution vers dysfonction cardiaque systolique 8% des cas
(Marstrand *et al.* 2020)



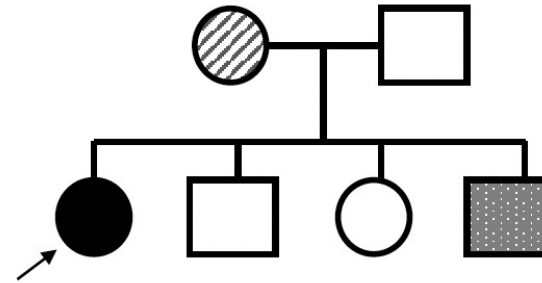
MALADIES MONOGÉNIQUES AUTOSOMIQUES DOMINANTES À PÉNÉTRANCE INCOMPLÈTE ET EXPRESSIVITÉ VARIABLE



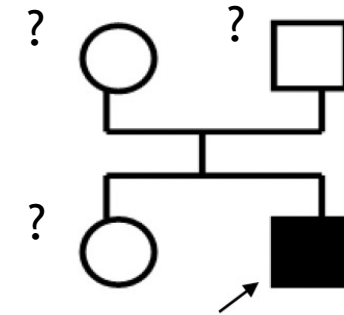
Transmission autosomique
dominante: risque 50%



Pénétrance incomplète



Expressivité variable



Cas sporadiques nombreux
50%- 70% des CM

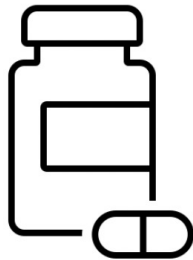
Mutations *de novo*

- Hétérogénéité génétique et clinique
- Âge de début variable, adulte, longue période sans symptôme
- Corrélations génotype-phénotype difficiles



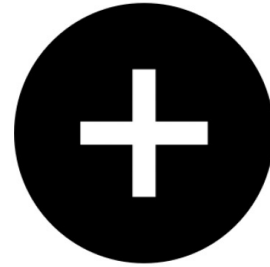
Pourquoi investiguer?

Pour le cas
index



INTERÊT THÉRAPEUTIQUE

Fabry : Fabrazyme et Galafold
TTR : Tafamidis
CM syndromiques



DIAGNOSTIC POSITIF DU CAS INDEX



PRISE EN CHARGE ET PRÉVENTION

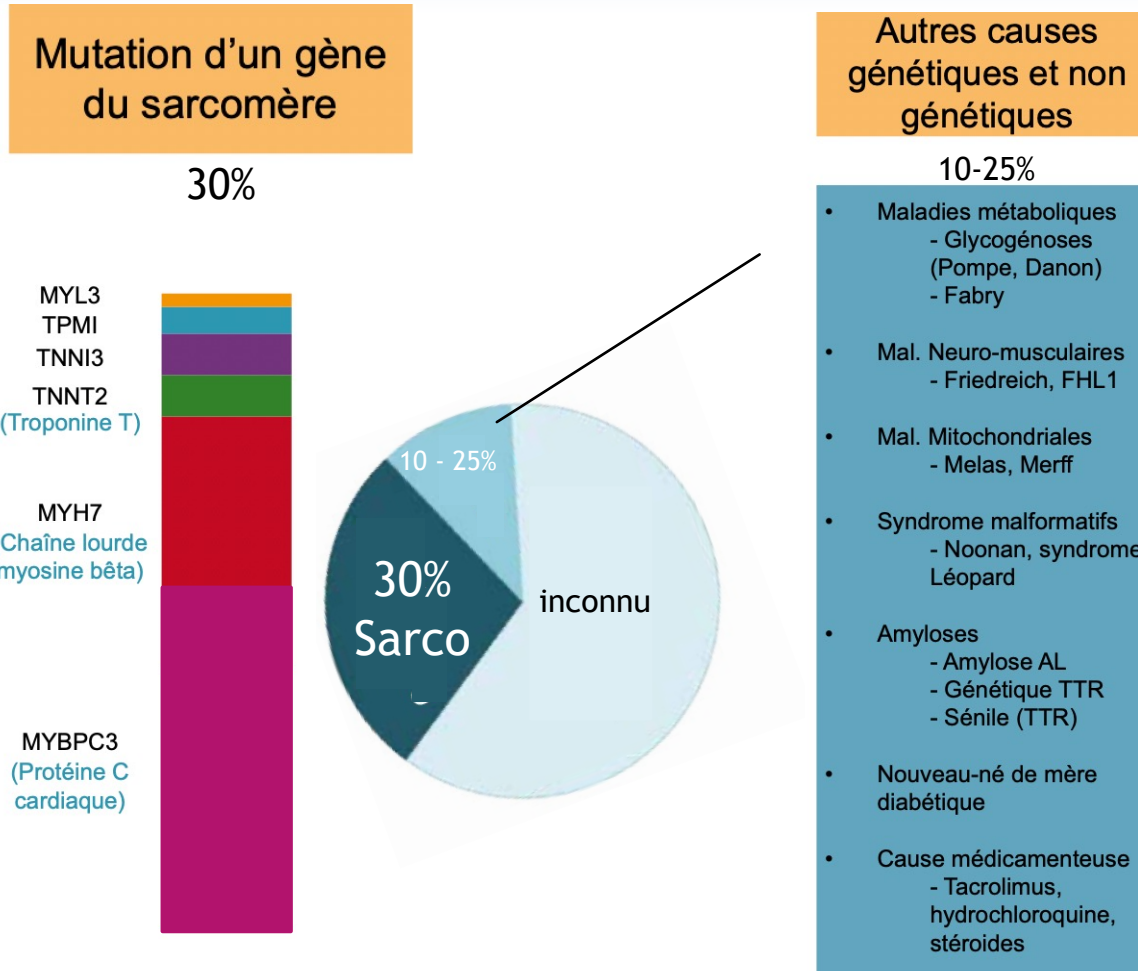
ICD implantation should be considered in HCM patients aged 16 years or more with an intermediate 5-year risk of SCD (≥ 4 to $< 6\%$)¹, and with (a) significant LGE at CMR (usually $\geq 15\%$ of LV mass); or (b) LVEF $< 50\%$; or (c) abnormal blood pressure response during exercise test²; or (d) LV apical aneurysm; or (e) presence of sarcomeric pathogenic mutation.

IIa

2022 ESC Guidelines

Mutation-pronostic rythmique: non d'après ESC 2023

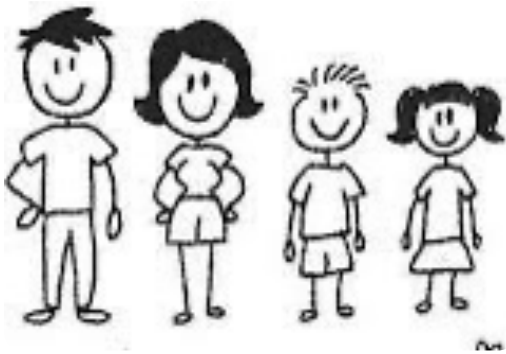
Etiologies des CMH



2 diagnostics d'affections curables

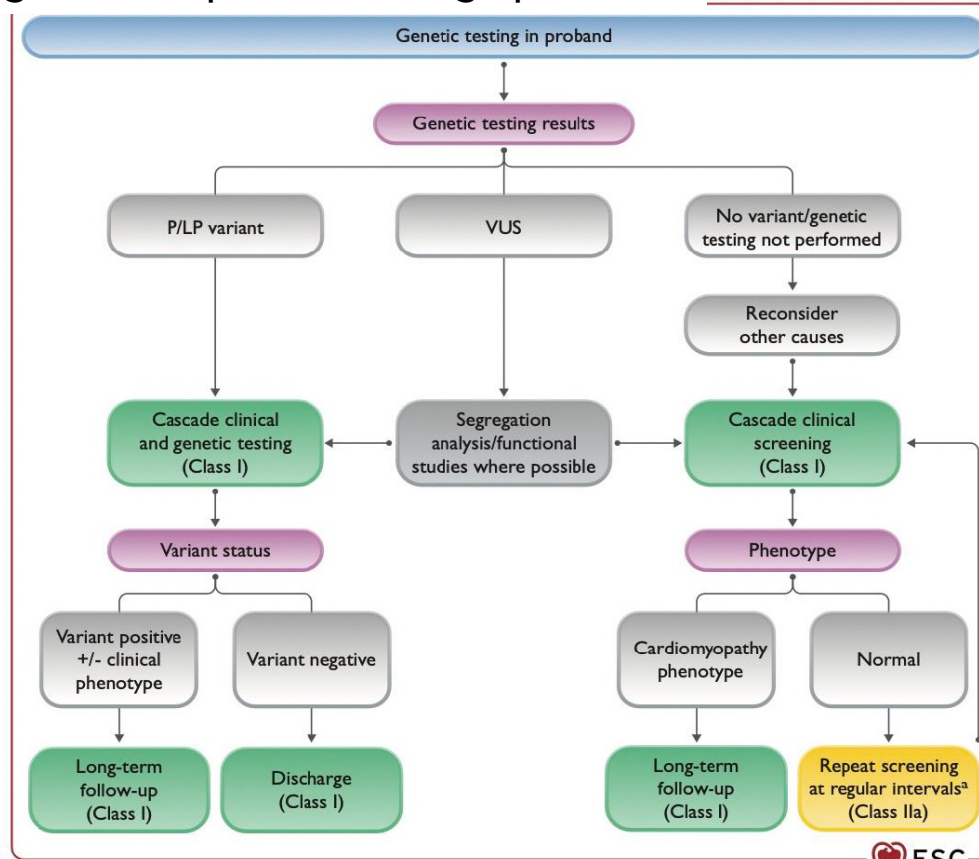
- Maladie de FABRY
- Amylose héréditaire à TTR

Pour les apparentés : conseil génétique



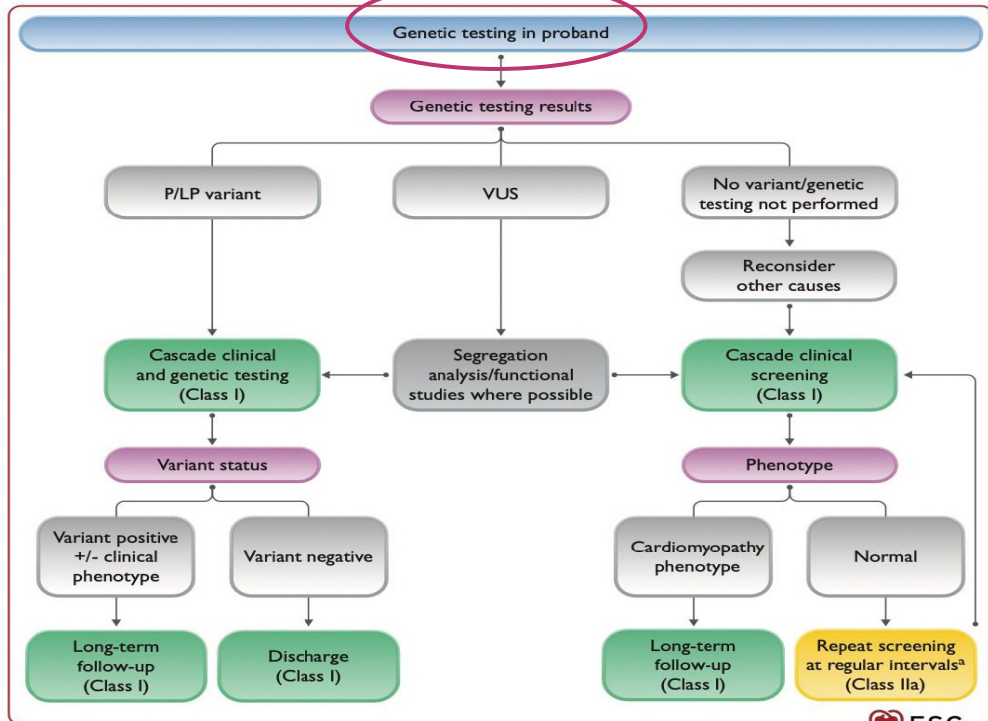
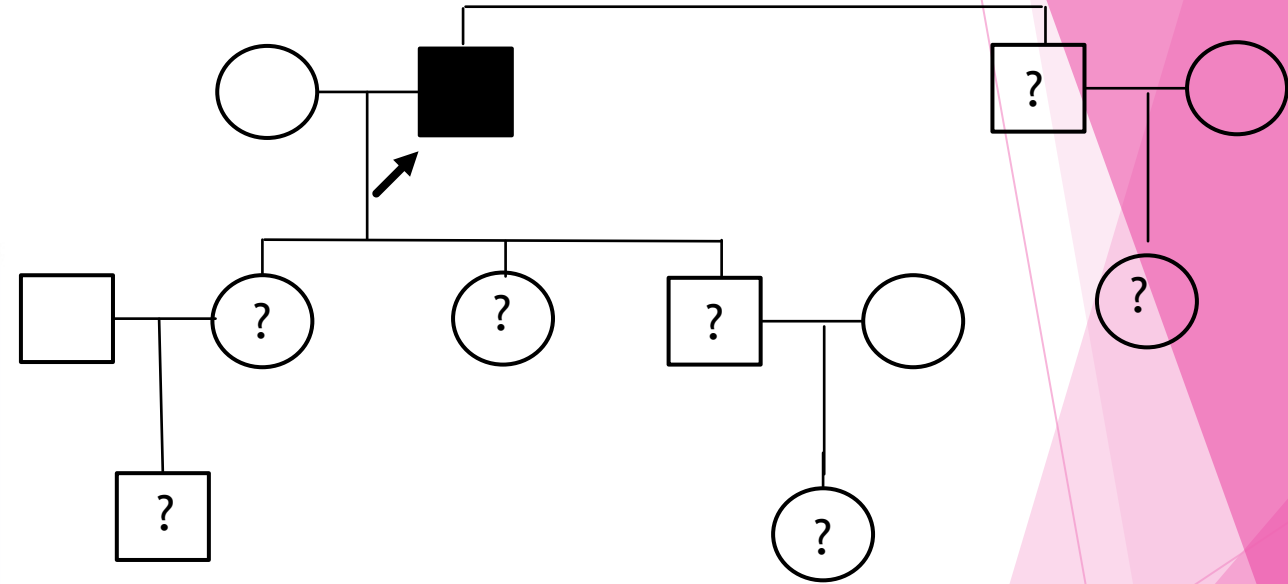
Risque à priori : Fort 1/2

Bénéfice clinique en terme de prévention de la mort subite
Diagnostic et prise en charge précoces



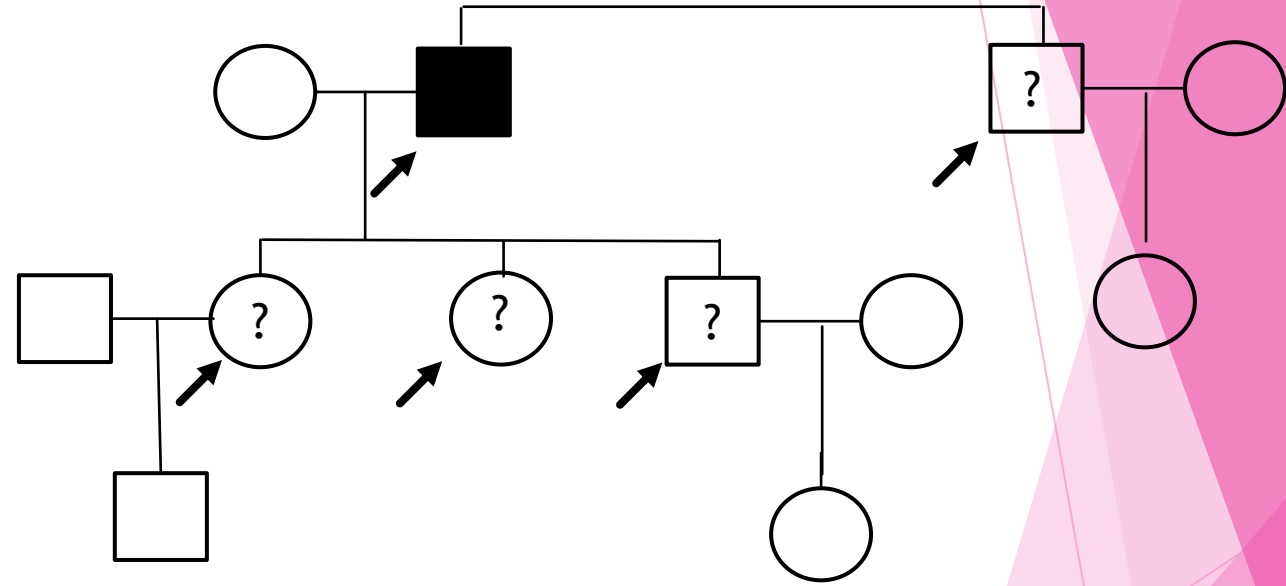
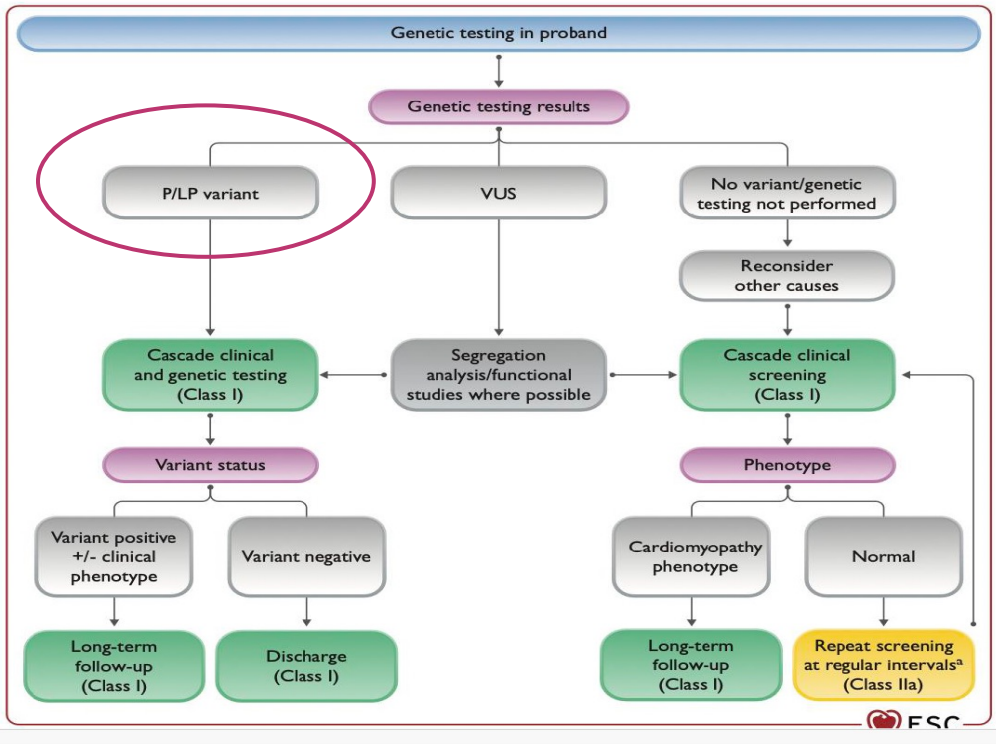
Recommandations
 filière
 CARADIOGEN

- **Cardiomyopathie Hypertrophique**
 - Panel CMH (16 gènes) N351
 - ACTC1, ACTN2, FHLL1, FLNC, GLA, LAMP2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, PRKAG2, TNNC1, TNNA3, TNNT2, TPM1, TTR
 - MI-TL1 si suspicion MELAS
- **Cardiomyopathie Dilatée**
- **Cardiomyopathie Restrictive**
- **Non Compaction du VG**
- **Cardiomyopathie Arrythmogène VD**
- **Cardiomyopathie foetale, néonatale et pédiatrique < 15 ans**
 - Panel CM (71 gènes) N352
 - ABCC9, ACAD9, ACTC1, ACTN2, ALPK3, ANKRD1, BAG3, CALR3, CAV3, CRYAB, CSRP3, CTNNA3, DES, DSG2, DSP, DTNA, EMO1, EYAE, FNBL1, FHLL1, FLNC, GAA, GATA4, GLA, HCN4, HEY2, IPIH2, IRX4, LAMA4, LAMP2, LDB3, LIMN1, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYL9, MYOM1, MYOZ2, MYPK, NBN, NCK2, NFIX, PDLIM3, PRK2, PLN, PROM1B, PRKAG2, PTPN11, RAI1, RINAD2, RYR2, SCN5A, SOD1A, SOD1B, SOD1C, SOD1D, SYMPD2, TAC1, TCAF, TM6ASB, TMPO, TNNC1, TNNA3, TNNT2, TPM1, TTN, TTR, VCL



Recommandations filère CARDIOGEN

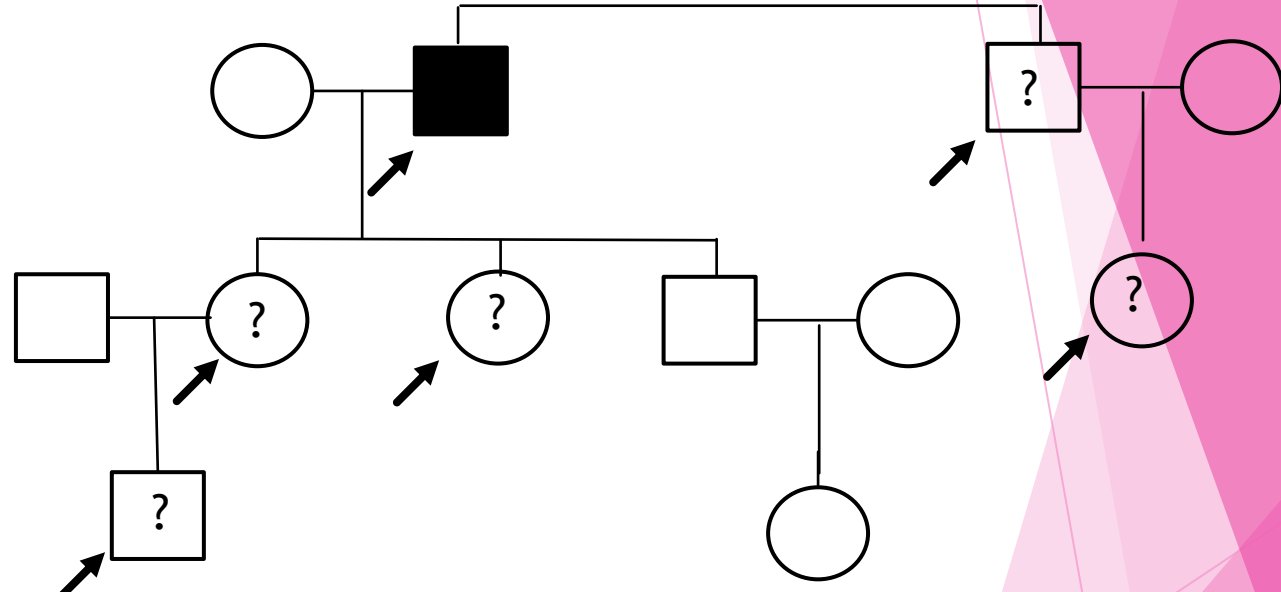
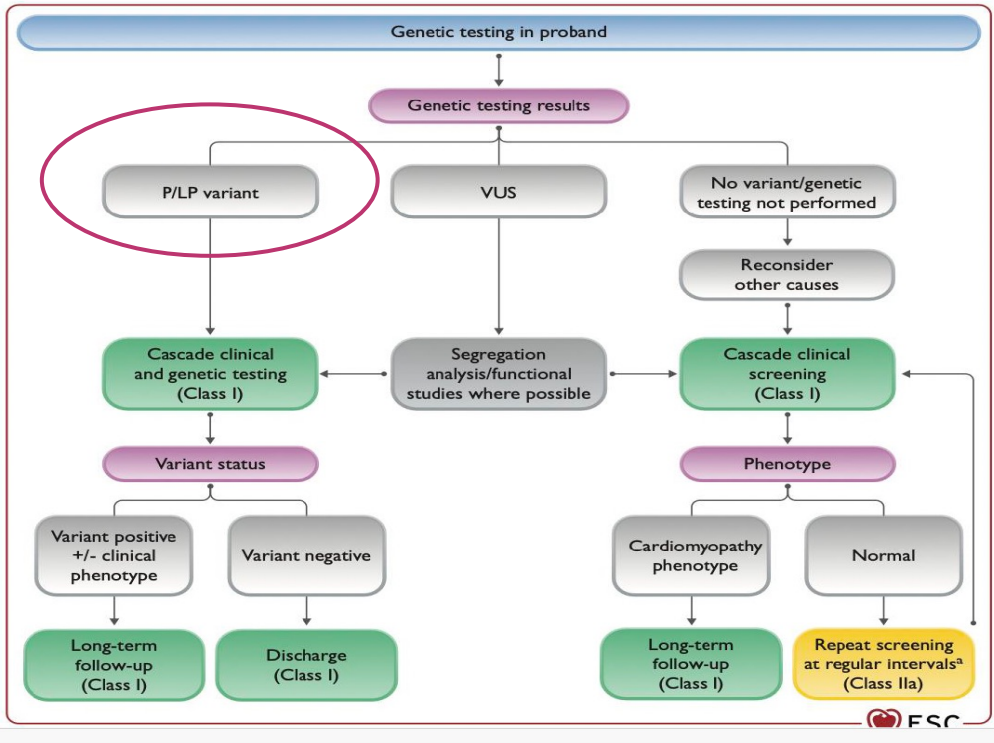
- **Cardiomyopathie Hypertrophique**
 - Panel CMH (16 gènes) N351
 - ACTC1, ACTN2, FHLL1, FLNC, GLA, LAMP2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, PRKAG2, TNMC1, TNN3, TNNT2, TPM1, TTR
 - MI-TL1 si suspicion MELAS
- **Cardiomyopathie Dilatée**
- **Cardiomyopathie Restrictive**
- **Non Compaction du VG**
- **Cardiomyopathie Arrythmogène VD**
- **Cardiomyopathie foetale, néonatale et pédiatrique < 15 ans**
 - Panel CM (71 gènes) N352
 - ABCC9, ACAD9, ACTC1, ACTN2, ALPK3, ANKRD1, BAG3, CALR3, CAV3, CRYAB, CSRP3, CTNNA3, DES, DISC2, DSP, DTNA, EMO1, EYAA1, FNH1, FLNC, FLG, GAA, GATA4, GLA, HCN4, HEY2, HNF1B, KIF3A, LAMA4, LAMP2, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYL8, MYOM1, MYOZ2, MYPK1, NBN, NFIX, NFIX-5, PDLIM3, PRK2, PLN, PROM1B, PRKAG2, PTPN11, RFX1, RFX2, RFX3, SCN5A, SCN5B, SCN5C, SLC34A1, SOD1, SYMPO2, TAC1, TCAF, TM6ASB, TMPO, TNMC1, TNNT2, TNNT3, TTN, TTR, VCL



Généralement à partir de l'âge de 10 ans
sauf cas particulier
En cascade

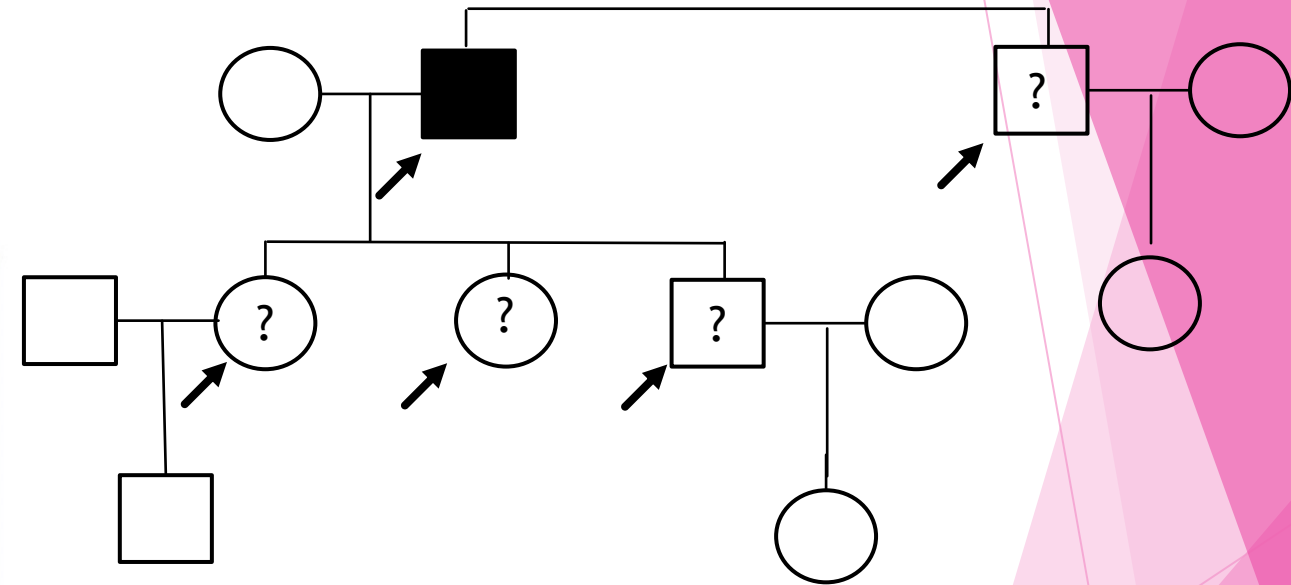
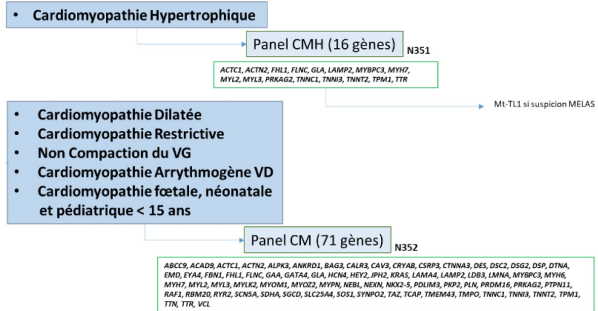
Recommandations
 filière
 CARDIOPEN

- **Cardiomyopathie Hypertrophique**
 - Panel CMH (16 gènes) N351
 - ACTC1, ACTN2, FH1L1, FLNC, GLA, LAMP2, MYBPC3, MYH2, MYL2, MYL3, PRKAG2, TNNC1, TNNA3, TNNT2, TPM1, TTR
 - MI-TL1 si suspicion MELAS
- **Cardiomyopathie Dilatée**
- **Cardiomyopathie Restrictive**
- **Non Compaction du VG**
- **Cardiomyopathie Arrhythmogène VD**
- **Cardiomyopathie foetale, néonatale et pédiatrique < 15 ans**
 - Panel CM (71 gènes) N352
 - ABCC9, ACAD9, ACTC1, ACTN2, ALPK3, ANKRD1, BAG3, CALR3, CAV3, CYP19A1, CSRP3, CTNNA3, DES, DSG2, DSP, DTNA, EMO1, EYAE, FN1L1, FN1L2, FN1L3, FN1L4, FN1L5, FN1L6, FN1L7, FN1L8, FN1L9, FN1L10, FN1L11, FN1L12, FN1L13, FN1L14, FN1L15, FN1L16, FN1L17, FN1L18, FN1L19, FN1L20, FN1L21, FN1L22, FN1L23, FN1L24, FN1L25, FN1L26, FN1L27, FN1L28, FN1L29, FN1L30, FN1L31, FN1L32, FN1L33, FN1L34, FN1L35, FN1L36, FN1L37, FN1L38, FN1L39, FN1L40, FN1L41, FN1L42, FN1L43, FN1L44, FN1L45, FN1L46, FN1L47, FN1L48, FN1L49, FN1L50, FN1L51, FN1L52, FN1L53, FN1L54, FN1L55, FN1L56, FN1L57, FN1L58, FN1L59, FN1L60, FN1L61, FN1L62, FN1L63, FN1L64, FN1L65, FN1L66, FN1L67, FN1L68, FN1L69, FN1L70, FN1L71, FN1L72, FN1L73, FN1L74, FN1L75, FN1L76, FN1L77, FN1L78, FN1L79, FN1L80, FN1L81, FN1L82, FN1L83, FN1L84, FN1L85, FN1L86, FN1L87, FN1L88, FN1L89, FN1L90, FN1L91, FN1L92, FN1L93, FN1L94, FN1L95, FN1L96, FN1L97, FN1L98, FN1L99, FN1L100

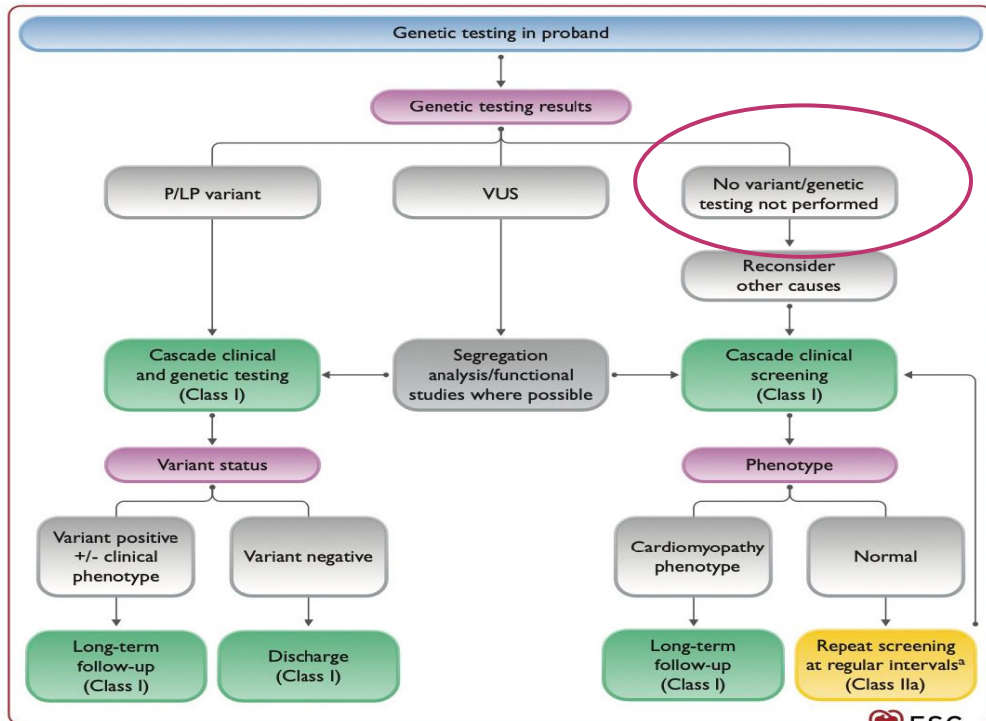


Si maladie de FABRY : hérédité liée à l’X

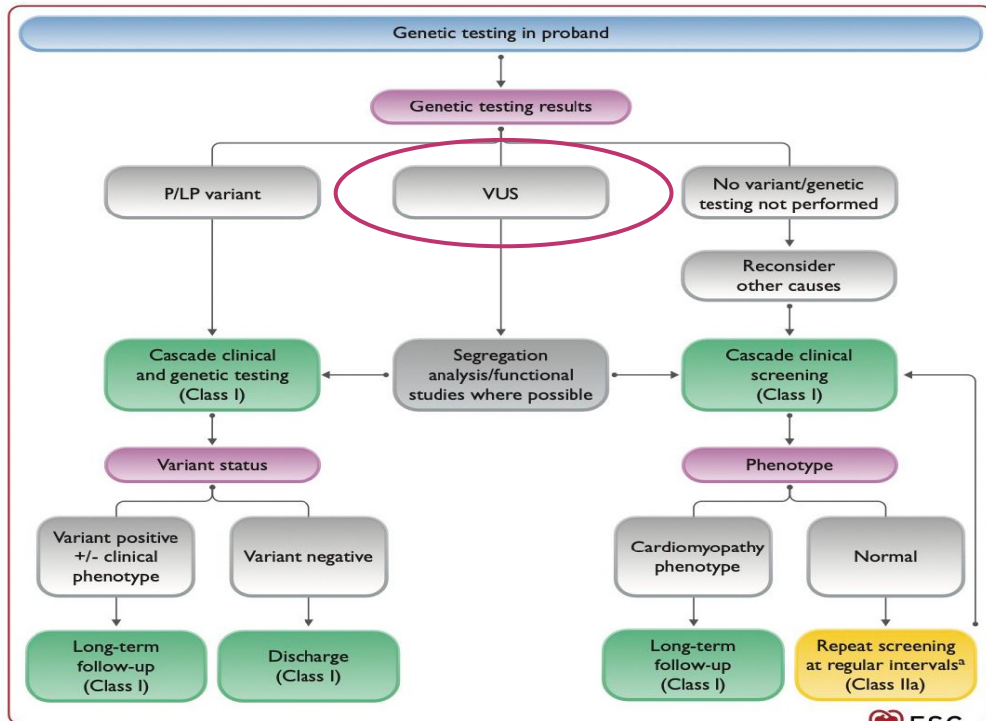
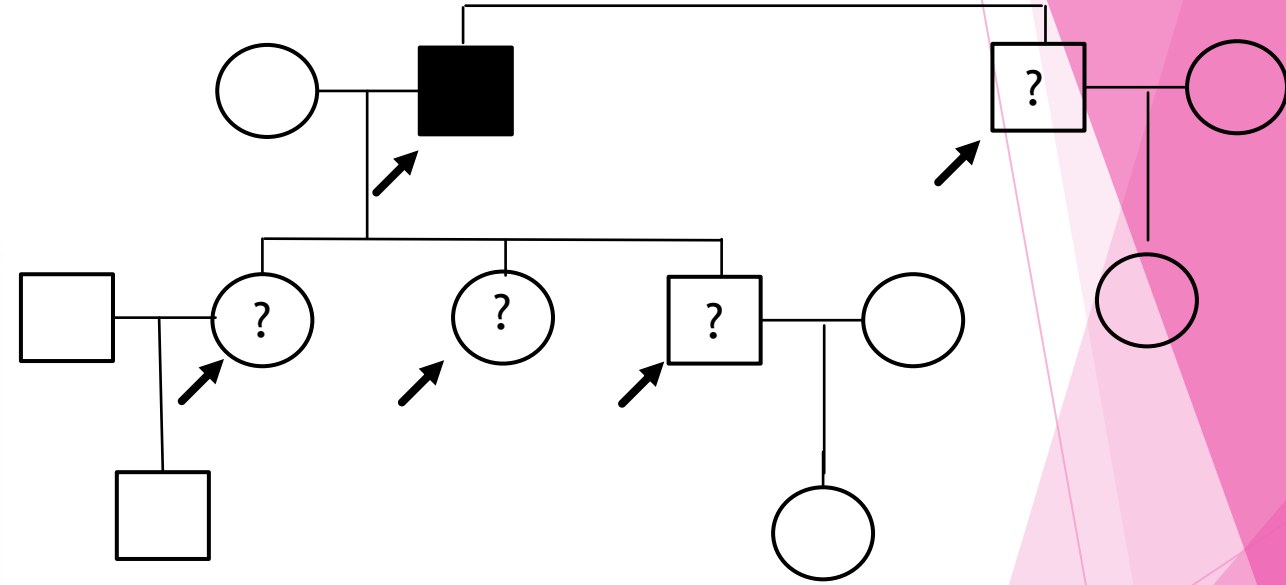
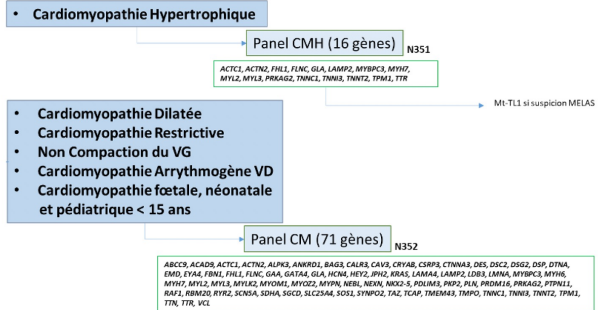
Recommandations
 filière
 CARDIOPEN



Surveillance clinique à long terme
 selon recommandations

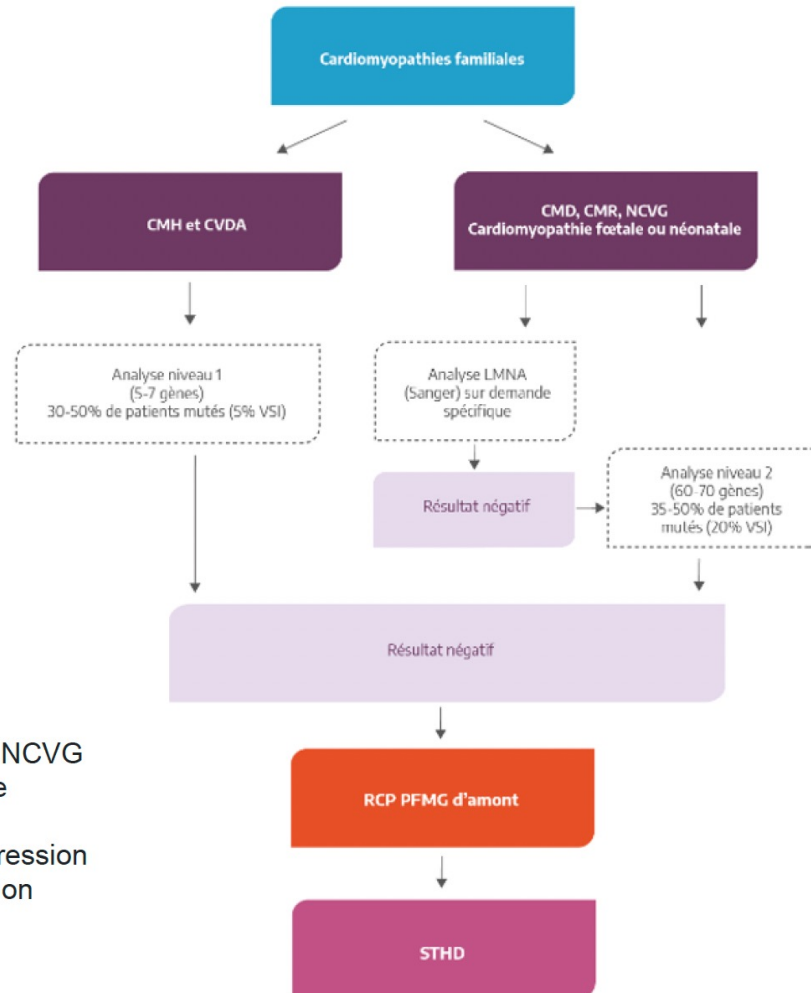


Recommandations
 filière
 CARDIOPEN



Surveillance clinique à long terme
 selon recommandations
 Si d'autres sujets atteints, corrélér la
 mutation avec la clinique

Plan France Médecine Génomique 2025



Critères d'inclusion

- Forme familiale de cardiomyopathie (**au moins deux atteints vivants**) : CMD ou CMH ou CAVD ou CMR ou NCVG
- Inclusion possible de 3 ou 4 sujets vivants de la famille incluant au moins 2 atteints avec cardiomyopathie
- Possibilité d'inclure un **cas sporadique précoce** (expression en anténatal/néonatal) avec parents sains après exclusion d'une maladie métabolique.

Lois de Bioéthique

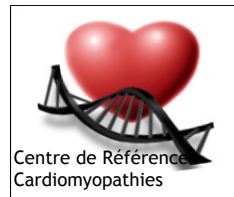


L.1131-1 à 7 du Code de Santé Publique
et L.16-10 et 13 du Code Civil

- **Prescripteur:** médecin généticien ou spécialiste en lien avec une équipe de génétique clinique, conseiller en génétique sous délégation de tâche d'un médecin généticien
- **Rendu:** en consultation par le prescripteur
- **Personne asymptomatique:** équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques et protocole type de prise en charge
- **Mineur:** autorisé que si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates
- **Information à la parentèle:** obligatoire depuis 2013, dès lors qu'une anomalie génétique grave susceptible de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins, était diagnostiquée

Quelques messages

- ▶ Génétique indispensable et recommandée dans la prise en charge des CMH
- ▶ Bénéfice médical pour les malades et les apparentés
- ▶ Conseil génétique spécialisé indispensable
- ▶ Ne permet pas le diagnostic dans tous les cas
- ▶ Réviser le diagnostic, mettre à jour les résultats d'analyse négative
- ▶ Connaissances et technologies d'analyse très évolutives



Génétique clinique

Victor Morel

Emilie Consolino

Jean-Michael Mazzella

Brigitte Jarret



Marseille
Medical
Genetics

M2GM



Annachiara Desandre

Patrice Bourgeois



cardiogen

filère nationale de santé
maladies cardiaques héréditaires

CRMR coordonnateur

Philippe Charron

Tous nos collaborateurs
biologistes

Pascale Richard

Gilles Millat

...

Cardiologie

Gilbert Habib

Claire Lucas

Grégoire Stolpe

Florent Arregle

Elsa Conte

Hélène Martel

Et Équipe de soins

...

Rythmologie

Jean Claude Deharo

Jerome Hourdain

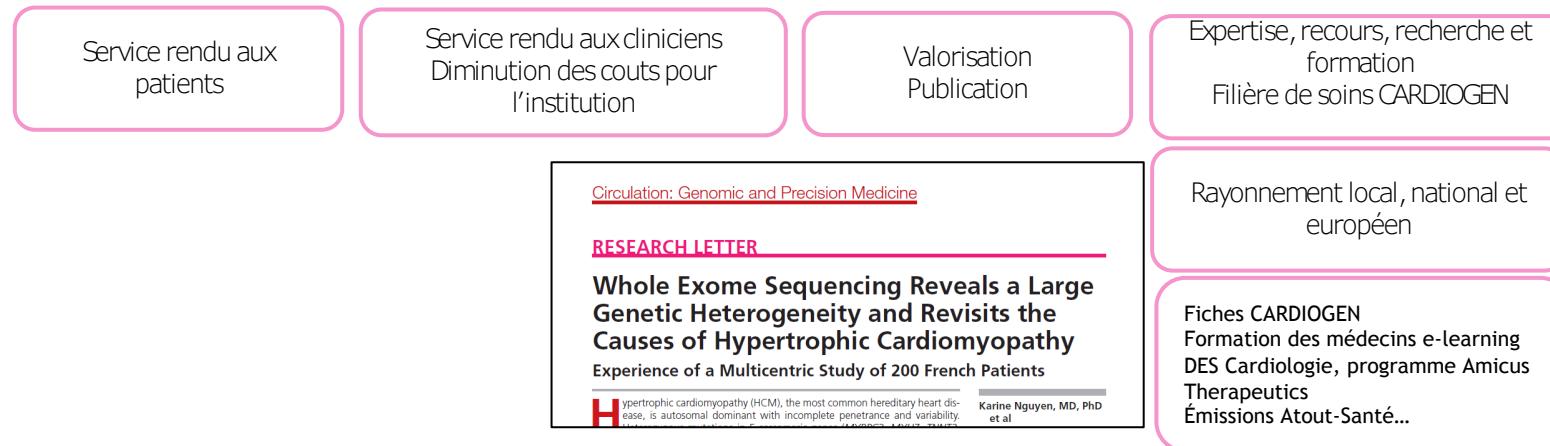
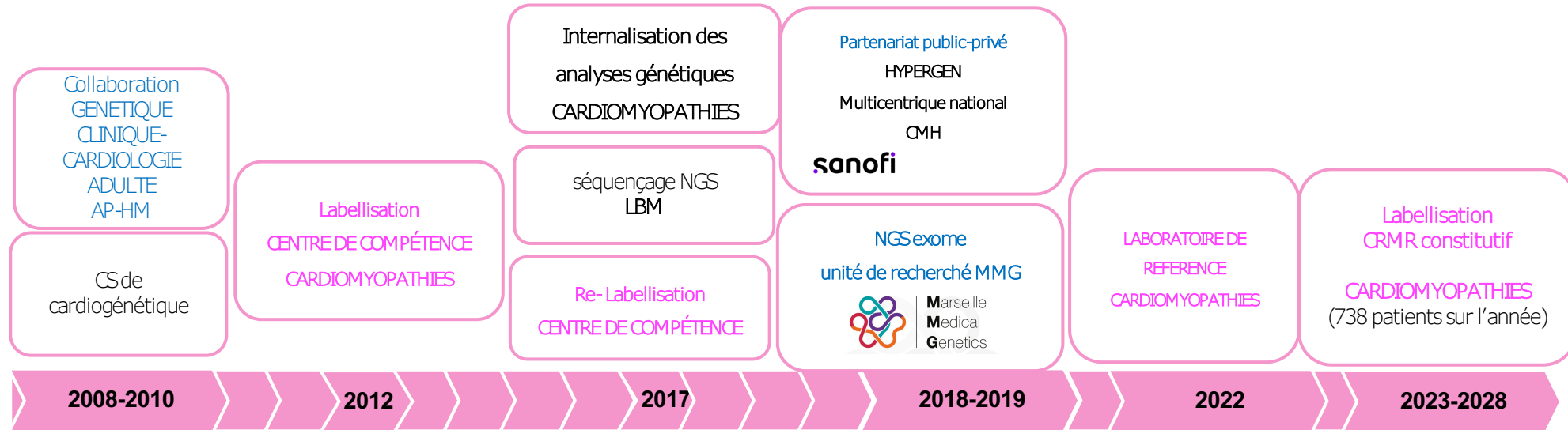
Tous nos correspondants
cardiologues de la région PACA

Tous nos partenaires industriels



CARDIOMYOPATHIES HEREDITAIRES

DÉVELOPPEMENT D'UNE NOUVELLE THÉMATIQUE TRANSVERSALE MALADIES RARES AU CHU



[Circulation: Genomic and Precision Medicine](#)

RESEARCH LETTER

Whole Exome Sequencing Reveals a Large Genetic Heterogeneity and Revisits the Causes of Hypertrophic Cardiomyopathy

Experience of a Multicentric Study of 200 French Patients

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM), the most common hereditary heart disease, is autosomal dominant with incomplete penetrance and variability. Karine Nguyen, MD, PhD et al.