Utilité du conseil génétique dans les affections rythmiques

Antoine Bondue

Le conseil génétique: définition

Le conseil génétique est un processus par lequel un patient souffrant d’une maladie potentiellement héréditaire bénéficie d’une information concernant cette maladie, dont sa nature, les mécanismes sous-jacents et les déterminants identifiables. En particulier, les conséquences du diagnostic pour le patient et ses proches y sont abordées, dont les modalités de transmission du risque, ainsi que les moyens potentiellement disponibles pour contrôler ce risque. Par définition, cette activité part donc du patient lui-même, puis s’étend secondairement aux membres de la famille. C’est à travers cette dimension familiale que la génétique opère, tant pour obtenir un diagnostic que pour mesurer l’impact du résultat obtenu.

Le conseil génétique est structuré dans une activité de consultation spécialisée, réalisée en Belgique par des médecins spécialistes en génétique clinique, ou spécialistes dans une autre discipline ayant une reconnaissance en génétique clinique. La complexité des observations tant cliniques que moléculaires fait que le processus complet menant au diagnostic génétique sera le fruit d’une interaction étroite entre les cardiologues (dont les cardiopédiatres), les généticiens cliniques (dont les cardiogénéticiens), le laboratoire (dont les techniciens, le personnel scientifique et les bioinformaticiens). C’est la combinaison de données cliniques précises et moléculaires qui permettra d’identifier les déterminants génétiques relevants pour une pathologie donnée.

D’une manière générale, le conseil génétique est une démarche qui prend du temps. Il est initié par une consultation collectant les informations cliniques sur le patient et sa famille, et expliquant au patient (et ses proches) les implications d’un résultat potentiel. S’en suivent des analyses moléculaires, parfois longues et complexes, dont les résultats devront être validés pour en déterminer la relevance clinique: par interrogation de la littérature, par confrontation aux bases de données ou par une étude de ségrégation au sein de la famille. C’est avec ce résultat que l’on retourne vers le patient et sa famille. La pertinence de cette démarche lourde et onéreuse (pour la société) sera donc d’autant plus importante que l’affection considérée est sévère et dangereuse. C’est en effet la sévérité du tableau clinique qui donne du sens à la stratification du risque pour les proches. Pour cette raison, le conseil génétique joue un rôle grandissant dans la prise en charge des affections rythmiques, pour lesquelles il existe pour certaines un risque de mort subite. Parallèlement à l’évolution des techniques, à la diminution des coûts et à l’amélioration des connaissances, une place de plus en plus importante est dévolue au conseil génétique dans les recommandations pour la prise en charge de diverses affections rythmiques, dont les maladies des canaux ioniques et les cardiomyopathies.1-4

Maladies génétiques en rythmologie

Des déterminants génétiques existent pour de nombreuses affections cardiovasculaires, dont les affections rythmiques. Ces déterminants peuvent apporter tant une protection qu’un risque par rapport à une affection donnée. A l’échelle de l’individu, c’est l’intégration de ces déterminants qui définira le risque intrinsèque de développer (ou pas) une maladie donnée. Considérant qu’il existe dans notre génome une variabilité normale (qui fait que les individus sont tous différents et qui a dans un certain sens permis l’évolution), on distingue en génétique un spectre de variants classifiés selon leur fréquence et leur poids pour influencer un phénotype donné.5,6

On distingue ainsi en génétique deux types de déterminants : les variants rares et fréquents (Figure 1).

* Les variants génétiques “rares” sont présents chez moins d’un individu sur 1000, et peuvent pour certains d’entre eux être pathogènes. Ils se retrouvent plus fréquemment dans une population de patients présentant une maladie donnée que dans la population contrôle (où ils sont rares par définition), et ségrègent au sein des familles avec la maladie considérée. On les appelle alors des mutations. Ces mutations confèrent à elles seules un risque (odds ratio) significatif pour une maladie donnée: la présence d’une seule de ces mutations chez un individu suffit à mener au développement d’une maladie. On est alors dans le spectre des maladies “monogéniques”, pour lesquelles il existe une transmission du risque de génération en génération. On parle d’hérédité « simple » ou « mendélienne ». Un screening familial approprié permettra d’identifier les modalités de transmission du risque: on distinguera une transmission de type autosomique dominante ou récessive, ou liée au chromosome X. Les principaux exemples de telles maladies en rythmologie sont les syndromes du QT long, le syndrome de Brugada, les QT courts, les tachycardies polymorphes, et les cardiomyopathies. Dans ces maladies, la composante héréditaire est forte et l’on en identifie relativement facilement le caractère familial. Identifier celle-ci nécessitera une stratégie de screening, qui commence par l’anamnèse familiale, et dont la complexité dépendra du type et de la sévérité de l’affection considérée.
* Les variants fréquents sont retrouvés chez de nombreux individus. A l’extrême, ils font partie des éléments sous-tendant la variabilité entre les individus. Certains d’entre eux peuvent néanmoins avoir un rôle pathogène, mais le risque relatif (odds ratio) qu’ils confèrent pour une maladie est en général faible. C’est alors l’accumulation de plusieurs de ces variants chez un individu qui lui confère un risque pour une maladie donnée, alors que chacun des variants seul à seul n’entraînera pas de risque significatif. Dans ce cas, les facteurs « exogènes » dont l’environnement et le mode de vie jouent un rôle souvent comparable aux facteurs génétiques, et on parle donc de maladies multifactorielles. L’hérédité est alors dite « complexe », non-mendeléenne, et se traduit par une absence de transmission évidente du risque de génération en génération, mais plutôt par une « histoire familiale de… », nettement moins prononcée que pour les maladies rares. C’est le cas notamment de la FA, de l’hypertension artérielle, du diabète, des dyslipidémies communes et des maladies coronaires. Ces affections peuvent se manifester par un événement rythmique et sont rencontrées en pratique « courante ». Identifier les variants génétiques associés à ces affections demande l’étude de cohorte très large, permettant alors d’identifier un risque significatif pour un variant faible et fréquent. Outre la difficulté technique d’accéder à tous ces variants, c’est principalement la taille de la cohorte nécessaire et le coût de ces études qui font que ces données sont encore peu accessibles en clinique. A ce jour, identifier les déterminant génétiques liés à ces affections fait encore partie du domaine de la recherche.

Alors que seules quelques maladies « monogéniques" rares étaient accessibles en génétique clinique jusqu’à il y a peu (comme les syndromes du QT long et certaines cardiomyopathies), l’avènement de nouvelles techniques de séquençage (séquençage à haut débit ou de “nouvelle génération”) et l’augmentation des connaissances ont progressivement étendu le nombre de gènes accessibles pour chacune des pathologies. Parallèlement à ceci, les coûts des analyses se sont fortement réduits, faisant entrer les analyses génétiques dans une réalité clinique plus large, en particulier en cardiologie.

Les principales maladies rythmiques pour lesquelles un conseil génétique est recommandé ou accessible sont reprises dans la table 1.

Déterminants génétiques et risque

Que l’on considère une maladie rare ou fréquente, la survenue d’une maladie doit être vue comme le résultat de l’intégration d’une série de paramètres intrinsèques (génétiques, hormonaux, épigénétiques,…) et extrinsèques (exposition, environnement, mode de vie,…). C’est leur résultante qui conférera un risque ou une protection face à une maladie. La génétique est donc un facteur de risque (ou protecteur) comme un autre, plus ou moins puissant selon l’affection considérée (et souvent inversement proportionnel à la fréquence de l’allèle). De ce point de vue, la génétique peut être considérée comme de l’« épidémiologie moderne et moléculaire ».

Pour le patient et ses proches, ceci se traduira par des caractéristiques liées au trait génétique que sont la pénétrance, l’expressivité, et la pléiotropie.

* + La pénétrance définit la proportion d’individus porteurs d’un allèle donné qui développeront la maladie qui lui est associée. Celle-ci est souvent incomplète, rendant compte que seule une partie des individus porteurs d’une mutation donnée développeront un jour la maladie correspondante. Par exemple, pour les QT longs, la pénétrance est de l’ordre de 60 %, ce qui signifie que seuls 60 % des porteurs d’une mutation pathogène développeront un jour un QT long. Certains individus peuvent donc être des « porteurs sains », et transmettre le risque sans être atteints.
  + L’expressivité définit l’intensité avec laquelle la maladie héréditaire se manifeste. C’est en quelque sorte l’amplitude de la maladie considérée. Il est important de souligner que pour la plupart des affections, l’expressivité augmente avec l’âge, comme pour les cardiomyopathies hypertrophiques dont le phénotype clinique apparait en général durant l’adolescence et devient évident vers 20-30 ans. Pour d’autres (comme pour le QT long), le phénotype peut fluctuer au cours du temps et n’être présent chez un individu susceptible que dans certaines conditions (ex lors de prise de médicaments,…).
  + La pléiotropie définit le fait qu’une mutation peut être associée à plusieurs phénotypes/plusieurs maladies. Ainsi on retrouve des mutations perte de fonction SCN5A, qui peuvent être associées tant au syndrome de Brugada, qu’à des cardiomyopathies dilatées avec trouble de conduction, qu’à des dysfonctions sinusales. Des mutations par gain de fonction SCN5A peuvent être associée à des QT longs (QTL3).

Compte tenu de ceci, il est très important de considérer qu’un examen ponctuel chez un individu ne permet pas d’écarter pour lui le risque de développer une maladie héréditaire. Un suivi clinique répété doit donc être proposé aux proches d’un patient souffrant d’une affection potentiellement héréditaire, cherchant tous les points d’appel dans le spectre de l’affection considérée. Les schémas de suivi (âge de début, fréquence, examens) pour les apparentés varient selon les affections considérées et leur sévérité, et sont pour la plupart repris dans les guidelines ou des documents de consensus1-4.

Le patient en conseil génétique

Identifier les déterminants génétiques responsables d’une pathologie dans une famille est un processus complexe, opérant en plusieurs étapes. Il faut se rappeler que notre génome comporte plus de 40000 gènes et qu’une variation normale existe entre le génome de chaque individu. Le défi du généticien sera donc d’identifier parmi cette multitude de gènes et de variants potentiels lesquels sont effectivement responsables de l’affection considérée.

De ce fait, une série de conditions aident à rendre le conseil génétique efficace.

1- Le phénotype du patient référé en consultation de conseil génétique doit être le plus précis possible. Il faut tenter de référer vers un centre de génétique le patient présentant l’expressivité la plus marquée dans la famille. L’âge est de ce fait un critère important: une maladie sévère survenant chez un individu jeune est plus fréquemment associée à des déterminants génétiques forts qu’une maladie survenant à un âge avancé. C’est à partir du sujet le plus expressif et avec une bonne hypothèse de départ, que l’on définira les gènes potentiels à étudier.

2- Une famille bien caractérisée, avec de nombreux individus à risque et potentiellement accessibles. Cette condition est d’autant plus importante que l’on s’adresse à une maladie pour laquelle le nombre de gènes potentiels augmente ou pour laquelle les connaissances sont limitées, ou si la probabilité d’obtenir un variant de signification incertaine est importante (ceci étant souvent lié aux nombres de gènes étudiés). C’est en fait cette dimension familiale qui permettra de définir “la profondeur” de l’analyse génétique selon la maladie considérée, de faire le tri parmi les variants identifiés (en confrontation également avec la littérature et les bases de données), de préciser le mode d’hérédité et potentiellement d’identifier une association avec de nouveaux gènes/variants. L’analyse du patient et de ses parents (analyse en trio), ou du patient et d’un autre individu malade dans la famille, simplifie de ce fait fortement l’analyse d’un séquençage à large échelle, et est souvent demandée pour procéder à des analyses larges.

3-L’état des connaissances de la maladie considérée. Une maladie bien caractérisée avec un nombre restreint de gènes rendant compte de la majorité des cas, et de préférence courts, dont les mutations pathogènes et les variants sans signification sont bien décrits, facilite l’approche génétique.

Le patient référé au départ en consultation de consultation de conseil génétique doit donc idéalement être le représentant de la famille présentant les traits de la maladie les plus caractéristiques et dont le diagnostic est le mieux défini. On l’appelle le « cas index ».

Implication :

Une démarche de conseil génétique peut avoir plusieurs objectifs pour le patient et ses proches.

Pour le patient, elle peut avoir pour but de confirmer le diagnostic posé cliniquement, de définir les mécanismes responsables de la maladie et de proposer une stratification du risque. Dans certains cas, comme pour le QT long où le test génétique permet d’identifier le sous-type, le résultat peut avoir une influence sur la prise en charge du patient, et peut avoir des implications pronostiques.

Pour les proches, le résultat va potentiellement permettre de mettre en place une stratégie “en cascade”, partant du cas index vers le reste de la famille, permettant à l’aide du test génétique de stratifier leur risque de développer la maladie considérée. Il s’agit alors parfois d’une approche “pré-symptomatique”, pour laquelle les implications de l’obtention du résultat doivent être bien discutées. Dans ce contexte, une évaluation psychologique est proposée, permettant de mieux préparer les individus aux implications du test. Globalement cette approche en cascade permettra de soustraire du suivi clinique une partie des proches, et d’inquiéter les individus effectivement à risque, pour autant que les proches soient demandeurs et prêts à recevoir cette information. A l’avenir, il est possible que nous ayons accès à des thérapies ciblées permettant d’éviter la survenue de maladies chez des individus potentiellement à risque.

Considérant les affections pour lesquelles il existe un risque vital ou de morbidité importante, une approche de stratification de risque peut également être proposée en prénatal (y compris pré-conceptionnelle) ou en périnatal, ceci devant bien entendu se discuter au cas par cas. Le conseil génétique prénatal prend alors une dimension multidisciplinaire avec les psychologues et les acteurs des services d’obstétrique.

La dimension psychologique est particulièrement importante en génétique, de même que le respect du secret médical, notamment par rapport à des organismes tiers. Il est important de respecter pour chacun le droit de savoir ou de ne pas vouloir savoir, et ceci est particulièrement délicat lors de la réalisation de tests génétiques chez des mineurs, ou en cas d’affection présentant un risque vital.

Conseil génétique: le remboursement en Belgique

Bien que les analyses génétiques soient complexes et onéreuses, elles bénéficient en Belgique d’un remboursement complet dans le cadre de conventions élaborées entre l’INAMI et les centres de génétique. A travers la consultation de conseil génétique, le généticien jugera de l’utilité d’un test génétique et mesurera l’impact du test pour le patient et ses proches. Il définira sur base de ces éléments le type et l’ampleur des analyses à réaliser. Tous les conseils génétiques ne débouchent donc pas sur une analyse génétique: c’est ce qui se produira si la caractérisation du patient et de sa famille est jugée insuffisante, ou si la situation semble trop complexe pour espérer un résultat cliniquement relevant, ou si l’état des connaissances est insuffisant pour la maladie considérée. Les connaissances et les techniques évoluent cependant vite, et les patients sont parfois invités à se représenter en consultation de génétique dans les 5 ans pour refaire le point. Une cartographie des centres de génétique offrant des possibilités de génétique cardiaque est en cours d’élaboration, ainsi qu’un projet de consensus belge sur ces questions.

Génétique - en route vers une médecine personnalisée?

De meilleures connaissances des déterminants associés aux maladies cardiovasculaires, et de leur impact sur le devenir des patients, entrouvrent la possibilité d’une médecine personnalisée. Dans cette médecine personnalisée, la prise de décision ne s’effectue plus sur base de données issues du groupe auquel appartient le patient, mais plutôt en fonction de ses caractéristiques personnelles. La génétique occupe de ce fait une place importante dans cette démarche permettant de quantifier le risque intrinsèque d’un individu face à une affection. Aussi, les stratégies de récapitulation des phénotypes des patients (dont la génération de cellules pluripotentes induites) permettant entre autres de modéliser les maladies pour en comprendre les mécanismes, mais aussi d’identifier et de prédire une réponse à un traitement, ouvrent de nouvelles perspectives en médecine. Dès aujourd’hui, les médecins doivent réfléchir à l’impact d’une telle médecine prédictive, avec tous les avantages mais aussi tous les dangers qu’elle comporte d’un point de vue éthique ou sociétal.

Conclusion

Par l’accumulation des connaissances, la génétique cardiaque est en essor rapide, permettant de répondre à une démarche diagnostique, pronostique et de stratification du risque. Le conseil génétique vise à identifier les déterminants des maladies héréditaires et d’en étudier avec le patient et sa famille les implications. La dimension familiale occupe une place importante tant pour l’obtention d’un diagnostic que pour mesurer l’impact du résultat obtenu. Il faut prendre connaissance du contexte global, social et psychoaffectif, faisant de cette activité une activité multidisciplinaire, structurée dans les centres de génétique.

**Contact:**

Pr Antoine Bondue

Service de Cardiologie et Centre de Génétique de l’ULB

Hopital Erasme

Route de Lennik, 808

B-1070 Bruxelles

**Références :**

1- Priori et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*. 2013 Oct;15(10):1389-406. doi: 10.1093/europace/eut272

2- Ackerman et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies *Europace*. 2011 Aug;13(8):1077-109. doi: 10.1093/europace/eur245

3- Priori et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793-867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316

4- Elliott PM et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014 Oct 14;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284

5- [Manolio TA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Manolio%20TA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19812666) Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009 Oct 8;461(7265):747-53. doi: 10.1038/nature08494.

6- [Kathiresan S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kathiresan%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22424232) & [Srivastava D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Srivastava%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22424232). Genetics of human cardiovascular disease. *Cell*. 2012 Mar 16;148(6):1242-57. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.001.

7- Hershberger RE et al. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Sep;10(9):531-47. doi: 10.1038/nrcardio.2013.105.

8- Koneru JN et al. Rare forms of preexcitation: a case study and brief overview of familial forms of preexcitation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Aug 1;5(4):e82-7. doi: 10.1161/CIRCEP.111.968917.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Maladie | Principaux gènes (non exhaustif) | Taux de succès |
| Channnelopathies | QT long | KCNQ1, KCNH2, SCN5A, ANK2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, CACNAC1C, CAV3 | 70 % |
|  | Brugada | SCN5A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, GPD1L, CACNA1C, CACNB2, CACNA2D1, KCND3, KCNE3, KCNE1L (KCNE5), KCNJ8, HCN4, RANGRF, SLMAP, and TRPM4 | 35-40% |
|  | CPVT | RYR2, CALM1 (AD)  CASQ2, TRDN (AR) | 60 % |
|  | QT court | KCNH2, KCNQ1, KCNJ2, CACNA1C, CACNB2b | 20 % |
|  | Trouble conduction | SCN5A, TRPM4 | 10-25 % |
| Cardiomyopathies | Hypertrophique | MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL3, GAL, | 60-70 % |
|  | Dysplasies | *DSP*, *PKP2*, *DSG2*, *DSC2*, *JUP* , *TGFB3*, *RYR2*, *TMEM43*, | 50-60 % |
|  | Dilatées | TTN, LMNA/C, MYH7, MYH6, SCN5A, MYBPC3, TNNT2, BAG3, ANKRD1, RBM 20, TMPO | 40-50 % |
|  | Non compaction | MYH7, ACTC1, TNNT2, MYBPC3, ZASP (LDB3), TAZ | 40 % |
| Autres | Sd de préexcitation | PRKGA2, GLA (Fabry), AGAL (Pompe), TSC1, TSC2, LAMP2 | NA |
|  | Maladies de surcharge | GLA (Fabry), HFE (hémochromatose), TTR (amyloidose), | NA |

Table 1 - Principales affections monogéniques en rythmologie1-4, 7-8

Fréquence de l’allèle

Amplitude de l’effet

Figure 1 - Classification des allèles en génétique selon leur fréquence et leur effet (adapté des Refs 5 et 6).