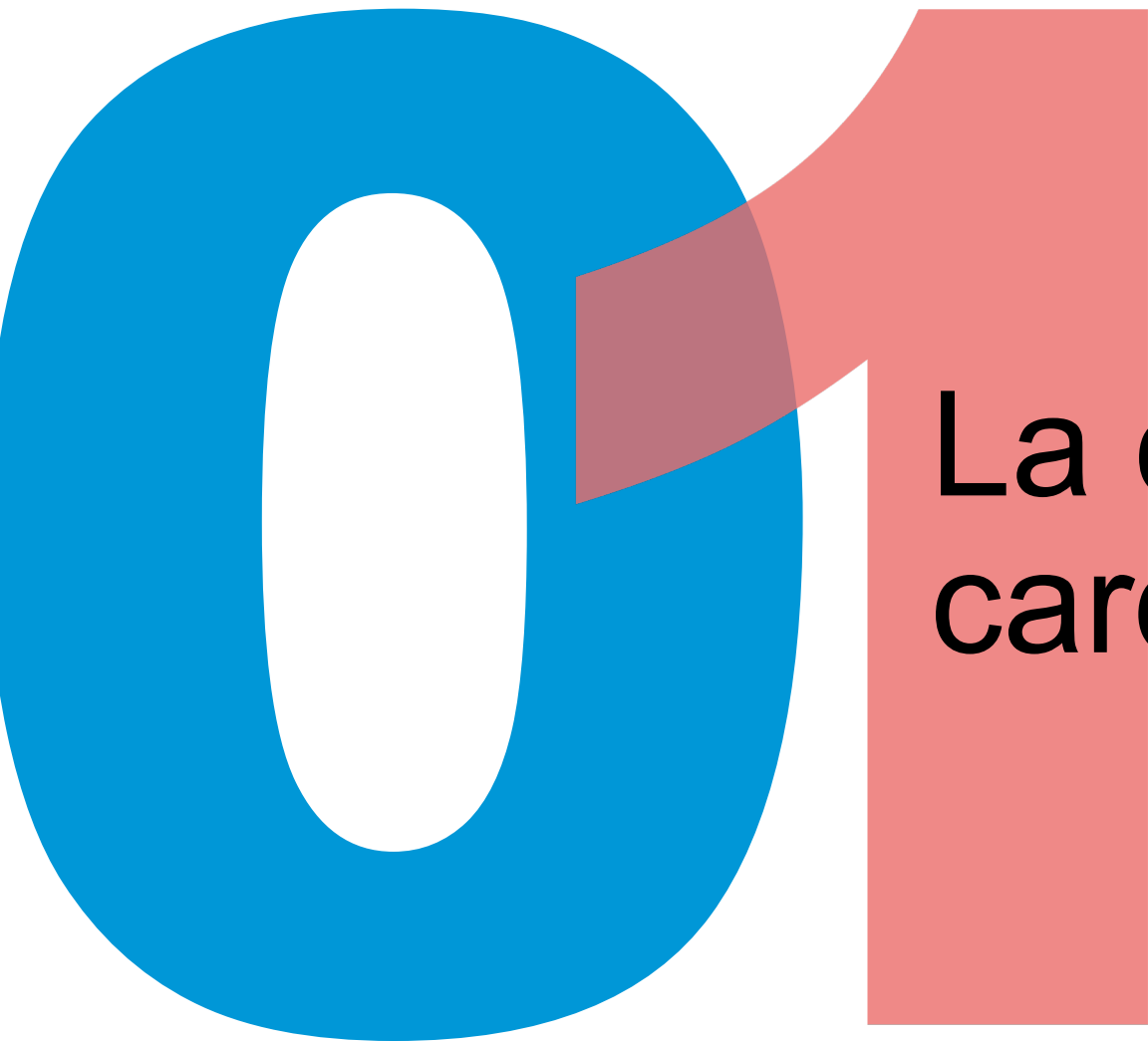




CMH et Génétique
Cécile Rouzier
06/01/2026





La consultation de
cardiogénétique

CENTRE DE COMPÉTENCE MALADIES CARDIAQUES HÉRÉDITAIRES

Responsable

- David Bertora

Cardiologues

- Didier Scarlatti
- Sithi Bun
- Delphine Baudouy

Généticiciens

- Sara Halawi (Conseillère en génétique)
- Cécile Rouzier

Psychologue

- Zoé Duffau



cardiogen
filère nationale de santé
maladies cardiaques héréditaires ou rares



Prescription **justifiée** devant un tableau clinique évocateur **d'une cardiomyopathie primitive** (Cf PNDS des différentes pathologies sur site Filière Cardiogen)

INDICATIONS

Cardiomyopathies

- CMH, NCVG, CMD à coronaires saines, de préférence formes familiales et sujets jeunes, ou atteinte musculaire associée
- Amylose

Troubles du rythme

- Cardiomyopathies arythmogènes, QT long, Brugada, TV catécholergiques

Morts subites

- bilan des apparentés adressés par la médecine légale
- PHRC RESOUDRE

Maladies mitochondriales

- CMH, BAV, WPW

Formes syndromiques et enfants

- possibilité de ss avec les généticiennes Dr Annabelle CHAUSSENOT (neuro, mito), ou Dr Khaoula ZAAFRANE (déficience intellectuelle, anomalie du développement, Marfan...)

Lien avec le PFMG pour cas familiaux en impasse

INDICATIONS

>200 consultations /an

Cas index

Si bilan cardio complet :
cs génétique + pvt à l'**Archet**

Sinon à **Pasteur**

Apparentés asymptomatiques (DPS)

= équipe pluridisciplinaire
déclarée à l'ABM

HDJ : Bilan cardio + cs génétique
+ cs psycho + 2 pvts

Pasteur

Rendus positifs

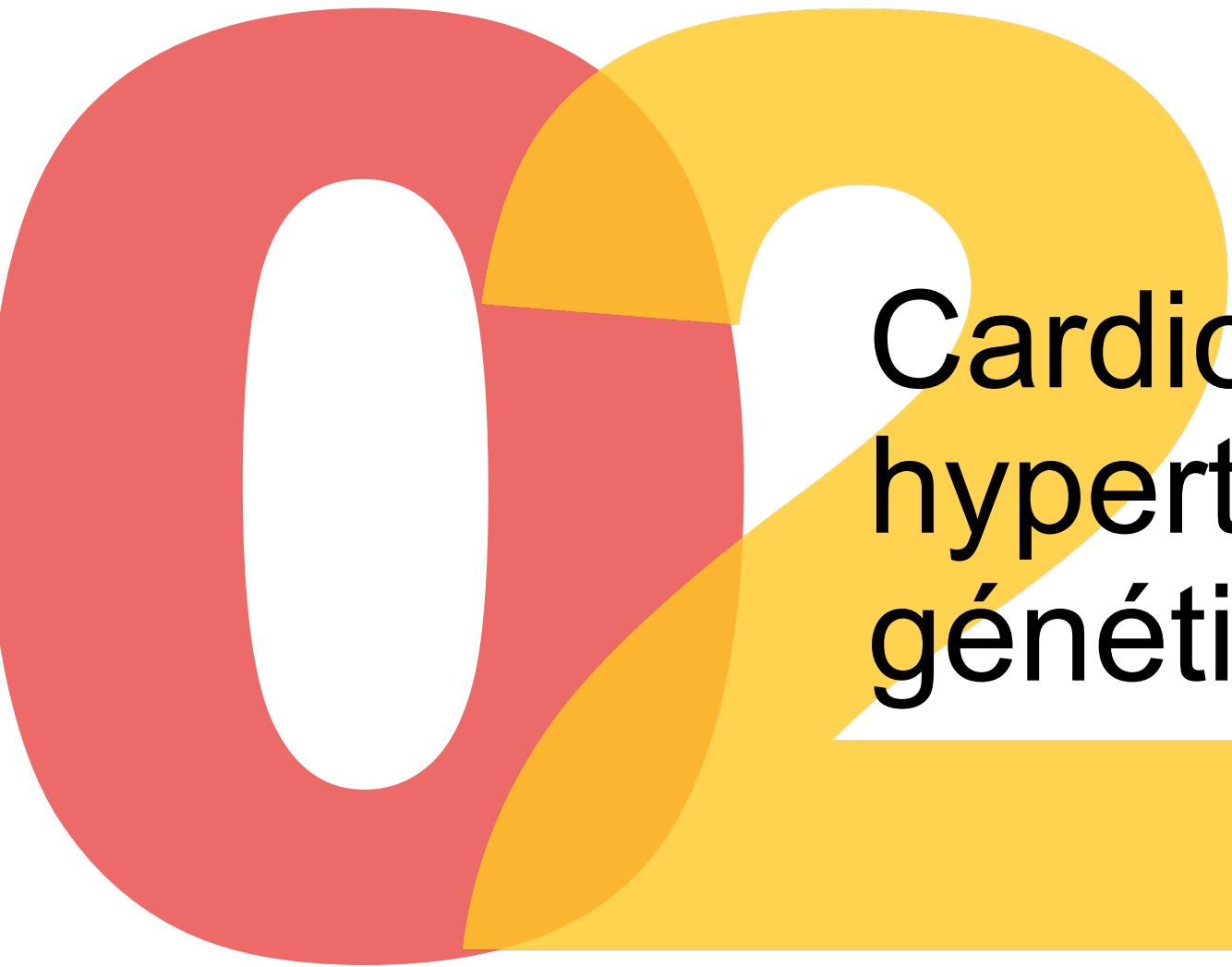
Cs commune cardio + génétique

Pasteur

Prise de RDV via le service de Génétique (L'Archet)

ar-genetique-sec@chu-nice.fr

04 92 03 62 43



Cardiomyopathies hypertrophiques et génétique

CMH ET GENETIQUE

Transmission essentiellement autosomique dominante

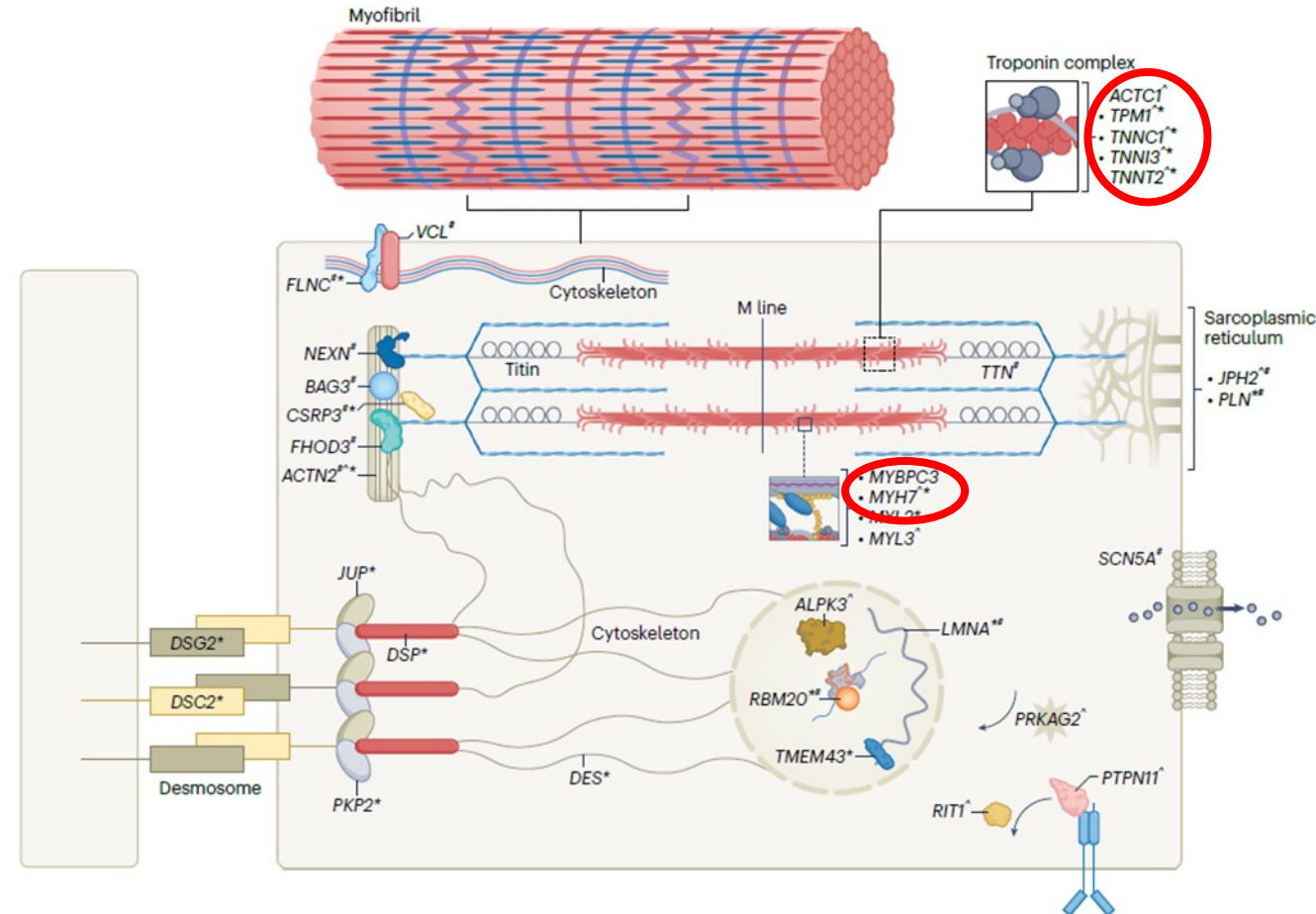
- 50% de transmission

Hétérogénéité clinique et génétique

- Nombreux gènes impliqués
- Un même gène peut être impliqué dans différentes pathologies cardiaques héréditaires
- Forte hétérogénéité allélique et variations pathogènes majoritairement privées
- Hétérogénéité intrafamiliale, pénétrance incomplète

Gènes sarcomériques+++

- MYBPC3 (non-sens) et MYH7 (faux-sens) 60%



Arbre décisionnel réactualisé en 2025 (en accord avec thésaurus ABM)

NB : Hormis l'amylose ATTR, un nouveau cas index sera séquencé sur l'ensemble des gènes listés ci-dessous mais le CR ne tiendra compte que des gènes impliqués dans la prescription initiale

Cardiomyopathies					Arythmies cardiaques											
CMH	Autres CMP (CMD, CMR, CMA, CMP avec hypertrabec.)			Laminopathie	Amylose ATTR	SQTL	Brugada	JLNS	SQTC	TCC	FVI		TVPC	TR SV	Andersen	Timothy
ACTC1	ACTC1	GLA	PLN [#]	LMNA [#]	TTR [#]	CACNA1C	SCN5A [#]	KCNQ1 [#]	CACNA1C	DES	CACNA1C	KCNH2	CALM1	HCN4	KCNJ2 [#]	CACNA1C [#]
ACTN2	ABCC9	HAND1	PPA2			CALM1		KCNE1 [#]	KCNH2	LMNA	CALM1	KCNJ2	CALM2	KCNQ1	KCNJ5	
ALPK3 [#]	ACTN2	HAND2	PRDM16			CALM2			KCNJ2	NKX2-5	CALM2	KCNQ1	CALM3	LMNA		
FHL1	ALPK3	HCN4	PRKAG2			CALM3			KCNQ1	PRKAG2	CALM3	LMNA	CASQ2	SCN5A		
FHOD3	ANKRD1	JPH2	PTPN11			KCNE1			SLC4A3	SCN5A	CASQ2	NKX2-5	KCNJ2			
FLNC	BAG3 [#]	JUP	RAF1			KCNE2				TRPM4	CAV3	PKP2	RYR2 [#]			
GLA [*]	BAG5	KRAS	RBM20 [#]			KCNH2 [#]					CDH2	PLN	TECRL			
LAMP2 [*]	CDH2	LAMA4	RYR2			KCNJ2					DES	PRKAG2	TRDN			
MYBPC3 [#]	CRYAB	LAMP2	SCN5A			KCNQ1 [#]					DSC2	RBM20				
MYH7 [#]	CSRP3	LDB3	SOS1			SCN5A [#]					DSG2	RYR2				
MYL2	DES	LMNA [#]	TAFAZZIN			TRDN					DSP	SCN5A				
MYL3	DMD	MYBPC3	TBX5								FLNC	SLC4A3				
PRKAG2 [*]	DSC2	MYH6	TBX20								HCN4	TECRL				
TNNC1	DSG2	MYH7 [#]	TCAP								JUP	TMEM43				
TNNI3	DSP [#]	MYL2	TMEM43								KCNE1	TRDN				
TNNT2	EMD	MYL3	TNNC1								KCNE2	TRPM4				
TPM1	FHL1	MYLK3	TNNI3									TTN				
TTR [*]	FHOD3	MYOM1	TNNI3K													
	FKTN	MYPN	TNNT2 [#]													
	FLNC [#]	NEBL	TPM1													
	GAA	NEXN	TRIM63													
	GATA4	NKX2-5	TTN [#]													
	GATA5	PDLIM3	TTR													
	GATA6	PKP2	VCL													
	GATAD1	PLEKHM2														

* Phénocopies CMH

[#] gènes les plus prévalents dans la pathologie



INTERET

Diagnostic

- Confirme l'étiologie
- Oriente le conseil génétique familial

Pronostique et thérapeutique

- Surveillance accrue des troubles du rythme
- Indications de DAI

RÉSULTATS D'ANALYSES GÉNÉTIQUES

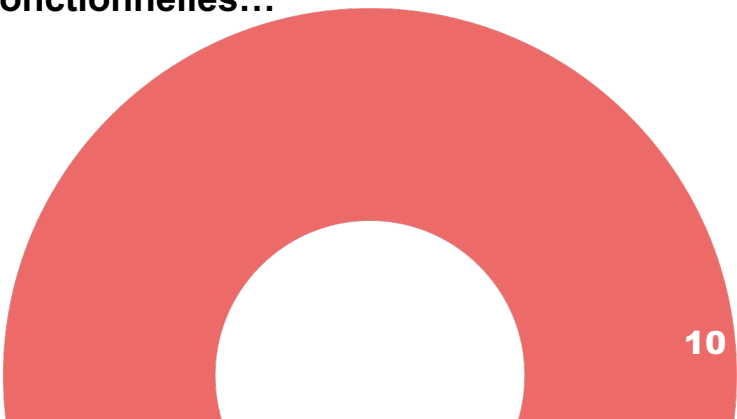
	Variant classification	VUS temperature scale	Posterior probability
V	Pathogenic		99%
IV	Likely pathogenic		90%
		Hot	81.2%
		Warm	67.5%
III	Uncertain significance	Tepid	50%
		Cool	32.5%
		Cold	18.8%
		Ice cold	10%
II	Likely benign		0.1%
I	Benign		

Seul un variant de classe 4 ou 5 pourra ensuite être utilisé pour le conseil génétique et le diagnostic pré-symptomatique (DPS) chez les apparentés

Variant de classe 3

- Pas de confirmation diagnostique
- Pas de DPS
- Nécessité d'études complémentaires pour aider à l'interprétation : enquête familiale, études fonctionnelles...

Non rendus



RÉSULTATS NÉGATIFS

Réévaluer la clinique

- CMH secondaires?

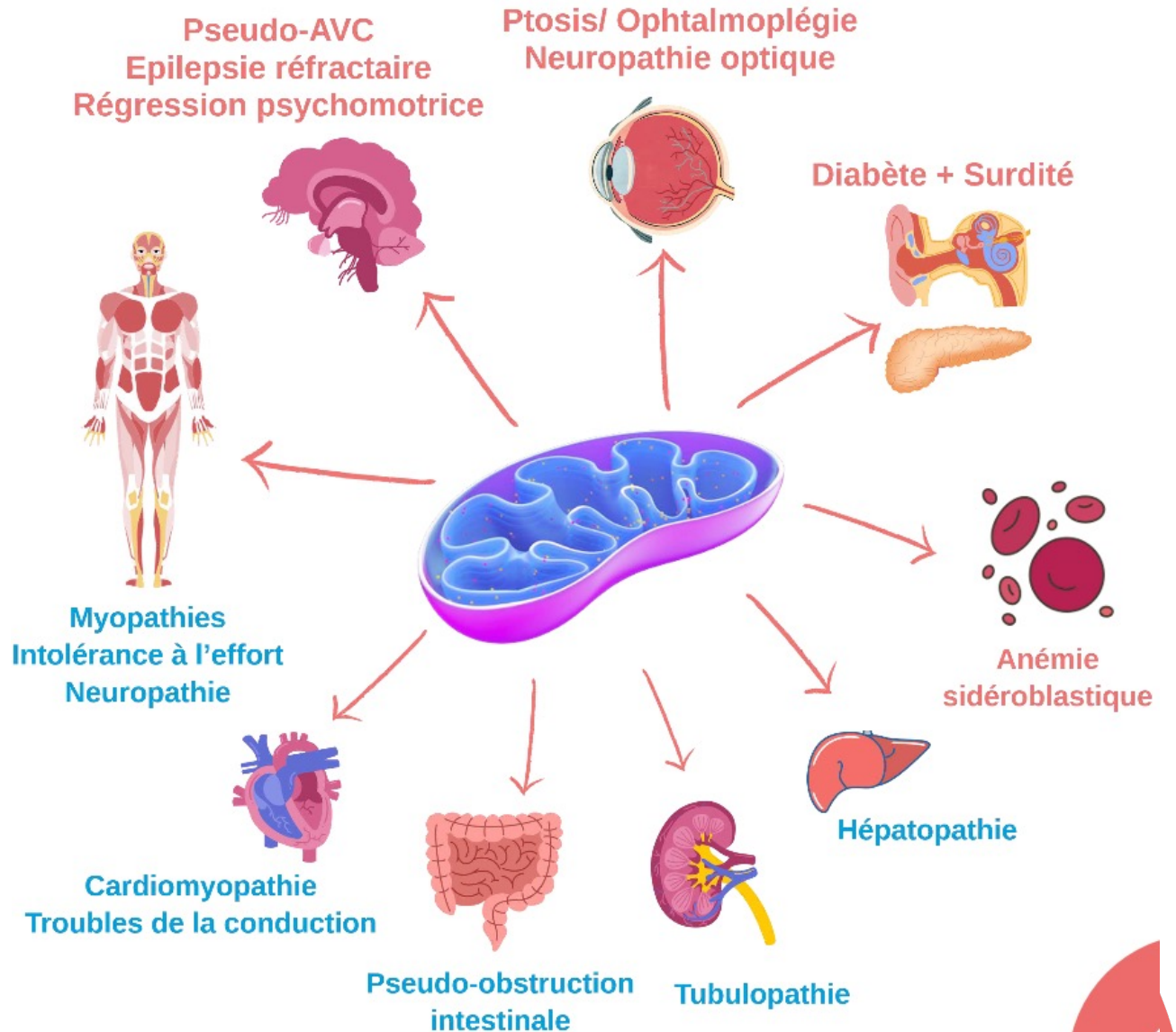
Si suspicion de CMH primitive persiste

- Le test génétique n'est pas un test d'exclusion!!
- Surveillance des apparentés même si négatif
- Poursuite des analyses possible si forme familiale et/ou précoce

CAS COMPLEXES

Clinique non cohérente, phénocopies

- réévaluer le phénotype
- variants TTR, GLA
- formes syndromiques
- maladies mitochondriales m.3243A>G++



CAS COMPLEXES



Clinique non cohérente, phénocopies

- réévaluer le phénotype
- variants TTR, GLA
- formes syndromiques
- maladies mitochondriales m.3243A>G++

Données incidentes

- 1% des patients testés pour CMH
- SQTL
- variants desmosomaux...

Débuts précoces

- Mutations *de novo*
- Attention, souvent des variants dans au moins 2 gènes sont retrouvés dans les débuts précoces
- Formes syndromiques
- Ne pas s'arrêter à l'identification d'un seul variant

EN PRATIQUE

RDV pour la consultation

- max 2 mois (Archet ou Pasteur)

Délai pour le rendu de l'analyse

- environ 3 mois

Taux de positivité :

- 25 à 30 % (formes sporadiques + cas familiaux)

Cotation :

- RIHN (actuelle)
- NABM (à venir)



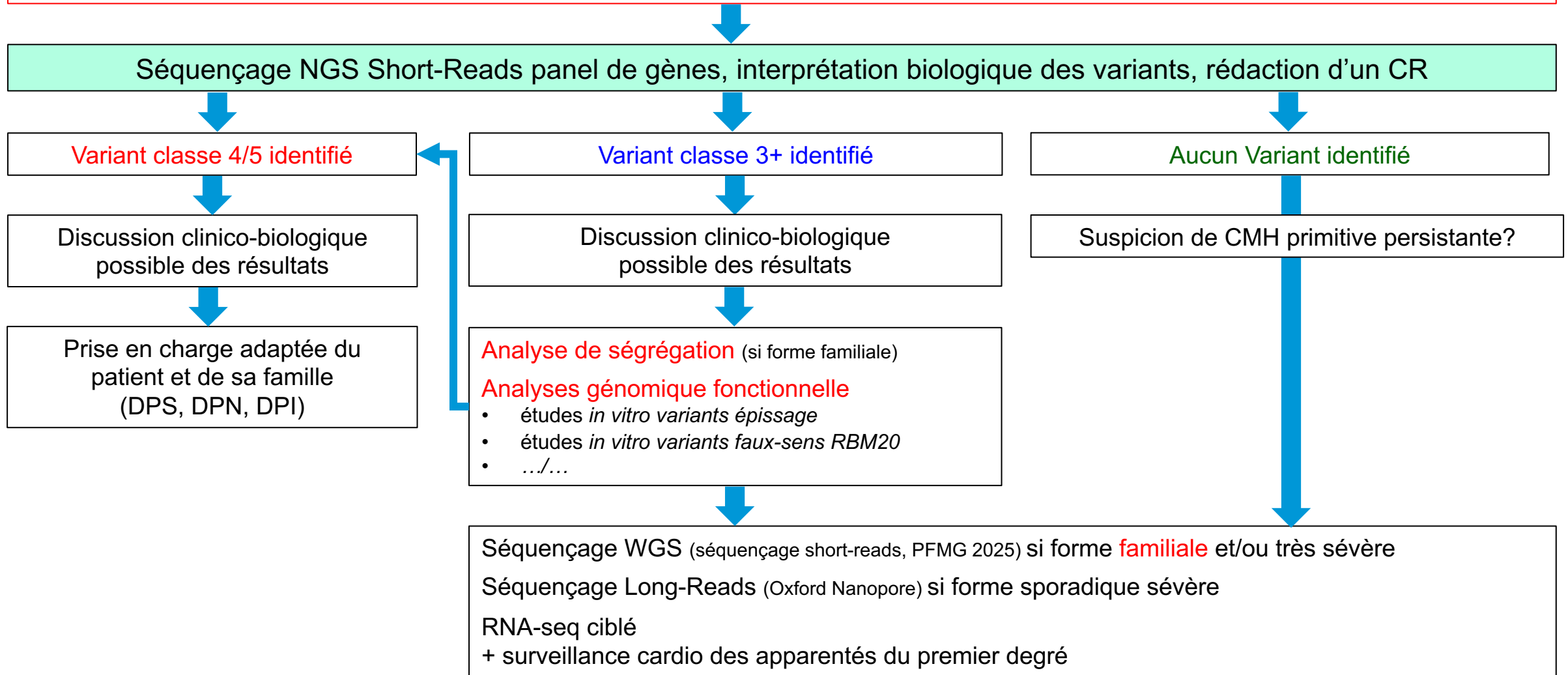
The screenshot shows the HAS (Haute Autorité de Santé) website. The top navigation bar includes links for 'Toutes nos publications', 'Sécurité du patient', 'Organisation des soins', and 'Évaluation des actes professionnels'. A search bar is present with the text 'Ex : diabète, antalgique, alzheimer, prothèse de hanche, ...'. The main content area displays a document titled 'Séquençage haut débit ciblé des panels de gènes dans le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires - rapport d'évaluation'. The document is dated 'février 2025' and has '2 documents'. A red button labeled 'TÉLÉCHARGER LE DOCUMENT' is visible. The document's objective is to determine the medical interest of targeted high-throughput sequencing (NGS) for the diagnosis of inherited cardiomyopathies. It lists the following objectives:

- la composition des panels de gènes d'intérêt à séquencer et analyser par NGS (à partir d'un prélèvement sanguin) ;
- la pertinence du recours aux analyses de panels de gènes par NGS au regard des autres techniques utilisées (intérêt médical apprécié par le rendement diagnostique de la technique et l'utilité clinique du test) ;
- la place des analyses de panels de gènes dans la stratégie de prise en charge (diagnostic et thérapeutique) des cardiomyopathies héréditaires.

The document also mentions that in these indications, the panels of genes allowing the search for molecular alterations present the following composition:

- panel de dix-huit gènes pour le diagnostic de la cardiomyopathie hypertrophique :
 - ACTC1, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNI3, TNNT2, TPM1, GLA, LAMP2, PRKAG2, TTR, FHL1, FLNC, ACTN2, TNNC1, ALPK3, FHOD3 (en cas de résultat négatif le panel des diverses formes de cardiomyopathies peut être préconisée) ;
- panel de 48 gènes pour le diagnostic des diverses formes de cardiomyopathies, à savoir dilatée, arythmogène, restrictive, et la non-compaction du ventricule gauche :
 - ACTC1, ACTN2, ALPK3, BAG3, CSRP3, DES, DMD, DSC2, DSG2, DSP, EMD, FHL1, FHOD3, FLNC, GAA, GLA, JPH2, JUP, KRAS, LAMP2, LMNA, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, MYPN, NEXN, NKX2-5, PKP2, PLN, PRKAG2, PTPN11, RAF1, RBM20, RYR2, SCN5A, SOS1, TAFAZZIN, TBX5, TBX20, TMEM43, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN, TTR, VCL.

Prescription d'un diagnostic moléculaire de cardiomyopathie (hors amylose ATTR)



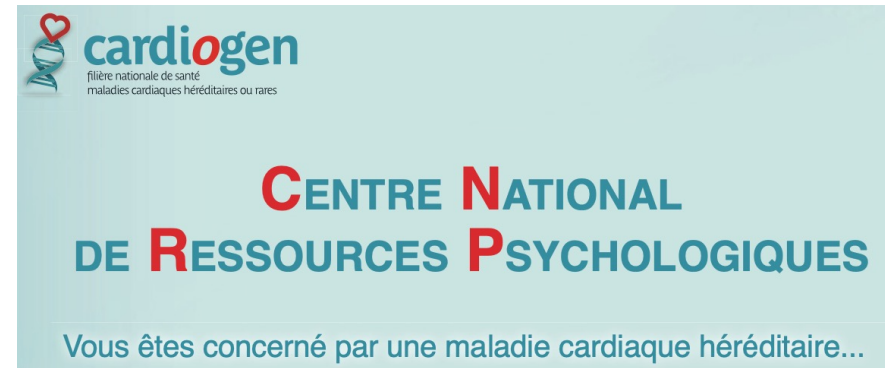
DIAGNOSTIC PRÉSYMPTOMIQUE

Consultation pluridisciplinaire

- Equipe déclarée à l'Agence de la Biomédecine
- Cardiologue, généticien, psychologue
- 2 prélèvements indépendants
- Mineurs à partir de 10 ans

Intérêt

- Surveillance régulière si positif



TAKE HOME MESSAGES

- **Bonne évaluation clinique indispensable pour bien orienter les analyses**
- **Hétérogénéité clinique et génétique importante**
- **Interprétation des résultats peut être complexe, un variant classe 5 n'est pas forcément responsable de la pathologie du patient**
- **Intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique**

Merci pour votre attention

❑ QUEL BILAN GÉNÉTIQUE DEPUIS 2015 POUR LES CARDIOMYOPATHIES ?

de Nice INTERNAL USE

❖ Cohorte globale de 12916 cas index étudiés

⇒ ≈ 80% de patients avec cardiomyopathies

⇒ Taux de positivité pour les CMP (hors TTR) : 27,5 %

Pathologie	Nombre de patients	% cohorte globale	Taux de positivité	
			N =	%
CMD/NCVG	4606	35,7%	1156	25,10%
CMH	4561	35,3%	1342	29,42%
TTR	439	3,4%		
CMA	372	2,9%	109	29,30%
CMR	111	0,9%	47	42,34%
Autres CMP	20	0,2%		
	10109	78,3%	2654	27,50%
SQTL	659	5,1%		
BS	632	4,9%		
TCC	259	2,0%		
TVPC	38	0,3%		
SQTC	14	0,1%		
Autres TR	204	1,6%		
	1806	14,0%		
MS	688	5,3%		
MIN	313	2,4%		
	12916			

