

# Quand demander des tests génétiques en cardiologie du sport?

Dr Philippe Charron

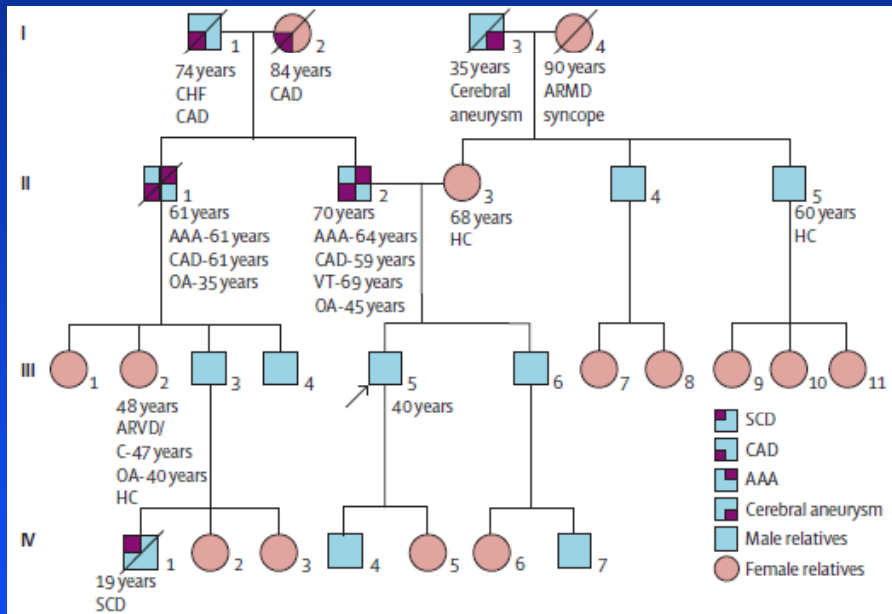
Centre National de Référence pour les Maladies cardiaques héréditaires  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

*11<sup>e</sup> Congrès Coeur et Sport, Saint Etienne, 05 juin 2010*

*Mise à jour janvier 2011*



# 2010:1<sup>er</sup> séquençage entier d'un génome avec analyse intégrée des variants génétiques



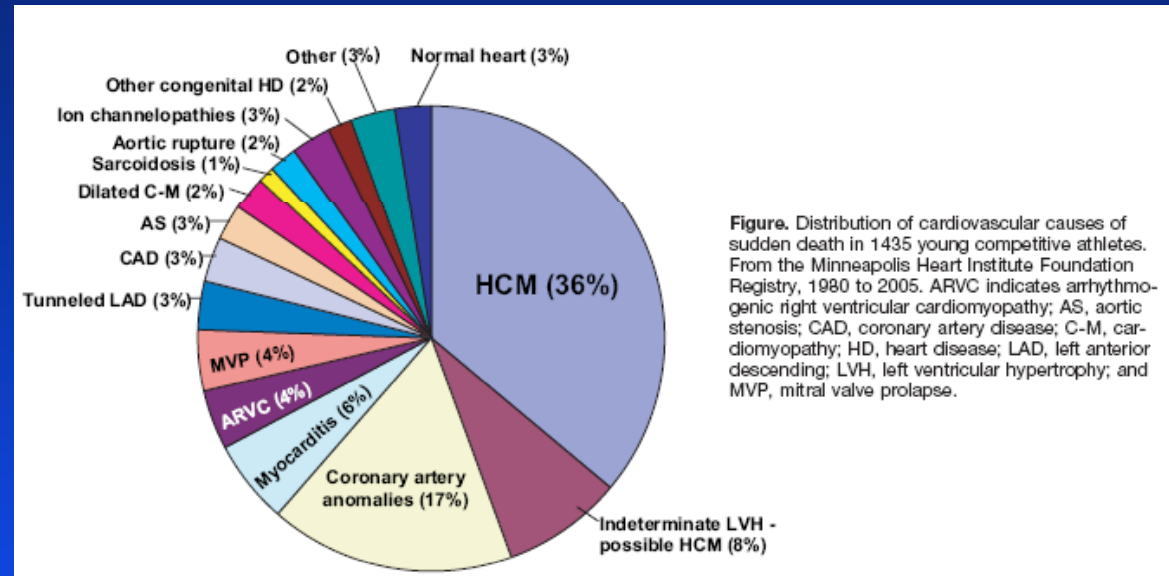
- Stephen, ♂ 40 ans, aΣ, ECG et échocardiographie: Nx
- Histoire familiale de maladie coronaire (père 59 ans, oncle 61 ans) et de mort subite (cousin 19 ans)
- Séquençage du génome entier et analyse intégrée en vue d'une prédiction de risque

# 2010:1<sup>er</sup> séquençage entier du génome de Stephen

- **Variants rares (mutations) et maladies mendéliennes:**
  - 1 variant du gène MYBPC3 (→ Cardiomyopathie hypertrophique)
  - 1 variant du gène DSP et 1 du gène TMEM43 (→ **Dysplasie ventriculaire droite arythmogène**)
  - 1 variant du gène CDC73 (→ **Hyperparathyroïdisme**)
  - Hétérozygote pour Mucoviscidose et Hémochromatose (Auto. Rec.)
- **Variants avec interactions pharmacogénétiques:**
  - 1 variant hétérozygote du gène CYP2C19 (→ faible métaboliseur **pour anti épileptique et pour antiagrégant clopidogrel** → forte dose de médicaments nécessaire)
  - 1 variant hétérozygote du gène VKORC1 et homozygote pour gène CYP4F2 (→ excessive efficacité des AVK → faible dose de médicaments AVK nécessaire)
- **Variants fréquents (polymorphismes) et maladies multifactorielles (RR>2) :**
  - 10 variants à risque **d'infarctus du myocarde** (incluant gènes LPA, LDLR, locus 9p) → risque absolu clinique prétest 2% puis post test 9%
  - 42 variants à risque de **diabète NID** (incluant gène TCF7L2) → risque absolu clinique prétest 27% puis post test 54%
  - 13 variants à risque **d'obésité** → risque absolu clinique prétest 25% puis post test 64%
  - 18 variants à risque de **cancer de prostate** (incluant gènes TNRC6B) → risque absolu clinique prétest 16% puis post test 23%

# Epidémiologie de la mort subite chez le jeune athlète

- Athlète < 35 ans
- Incidence mort subite:
  - ◆ 1 à 2 / 100.000 / an
  - ◆ Soit RR: 2,5 vs non athletes
- Sex ratio:
  - ◆ 9 H / 1 F
- Cause non cardiaque:
  - ◆ 2 à 15%
- Sport en cause (étude 1101 MS):
  - ◆ Football (30%), Basket (25%), course (15%)
- Causes cardiaques:
  - ◆ 1ere cause aux USA: CMH



Maron BJ et al. Circulation 2007

ESC Consensus Statement, EHJ 2005

Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006; Corrado, JAMA 2006

# Maladies cardiovasculaires monogéniques

## Cardiomyopathies

- **Cardiomyopathie Hypertrophique** (prévalence 1/500)
- **Cardiomyopathie Dilatée** (prévalence 1/3.000 à 1/1.000)
- **Cardiomyopathie Restrictive**
  - ◆ Amylose, Hémochromatose, Desminopathie, Idiopathique
- **Dysplasie ventriculaire droite arythmogène** (prévalence 1/2.000)

- **Associées à Myopathies** (Steinert, Becker, Duchenne...)
- **Non classifiées** (Non compaction VG...)

## Maladies paroi artérielle

- **Maladie de Marfan** (prévalence 1/5.000)
- **Ehlers Danlos** (type vasculaire)

## Valvulopathies

- **Prolapsus valv. mitral**
- **Bicuspidie aortique**

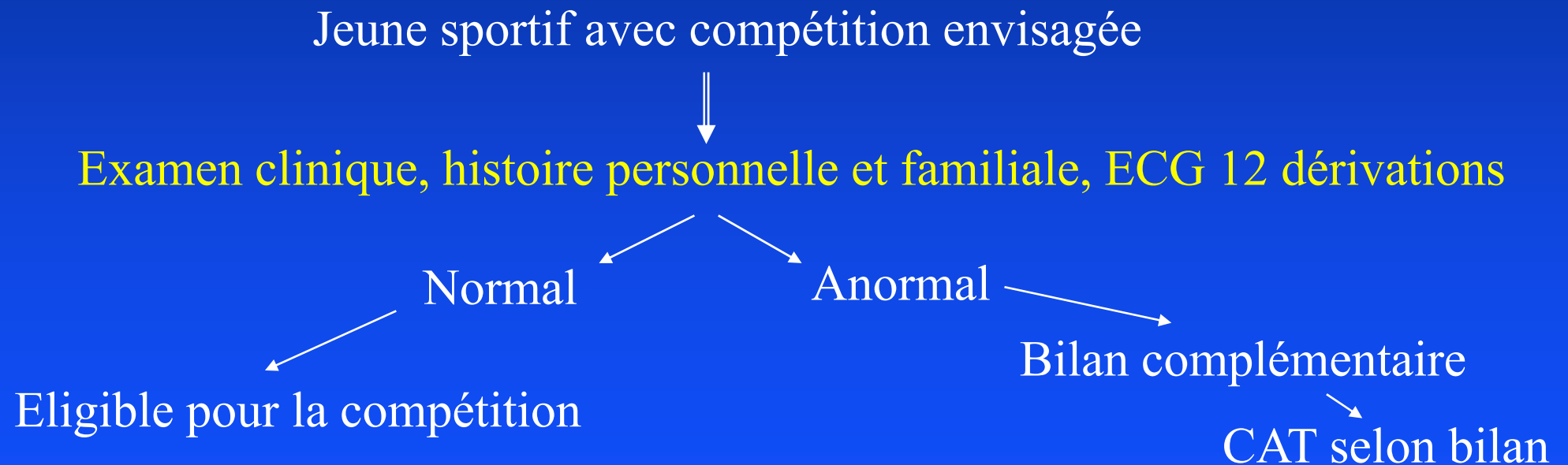
## Troubles du rythme et conduction

- **Syndrome du QT long** (prévalence 1/5.000)
- **Syndrome de Brugada** (prévalence 1/1.000-2.500)
- **TV catécholergique** (prévalence 1/10.000?)
- **Bloc A-V familial**
- **Fibrillation auriculaire**
- **Syndrome du QT court**

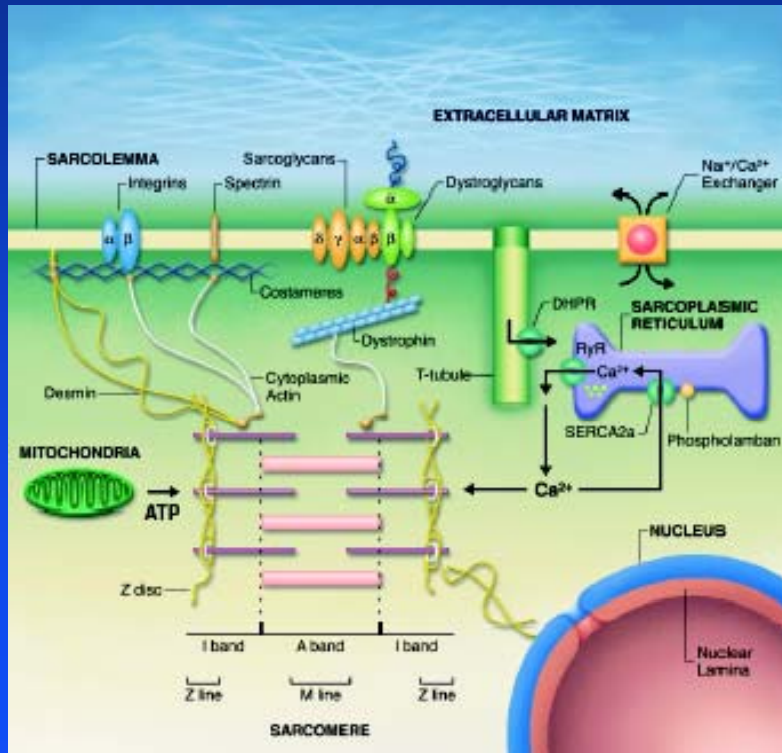
# Recommandations après évaluation

Maladie	Recommandations
CMH	Pas de sport de compétition (ou type IA si faible risque rythmique)
CMD	Pas de sport de compétition (ou type IA, IB si faible risque rythmique)
DVDA	Pas de sport de compétition
Marfan	Pas de sport de compétition
QT long	Pas de sport de compétition

# Evaluation du sportif et dépistage des cardiomyopathies



# Les gènes responsables de maladies cardiovasculaires mendéliennes



## ■ Cardiomyopathies

- ◆ Hypertrophiques (protéines du **sarcomère**)
- ◆ Dilatées (protéines du **cytosquelette**)
- ◆ DVDA (desmosomes: **jonctions inter C**)

## ■ Troubles du rythme

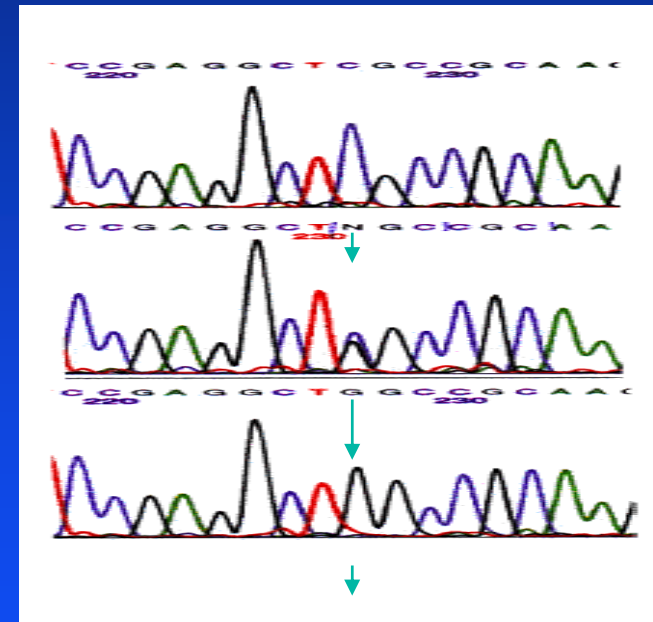
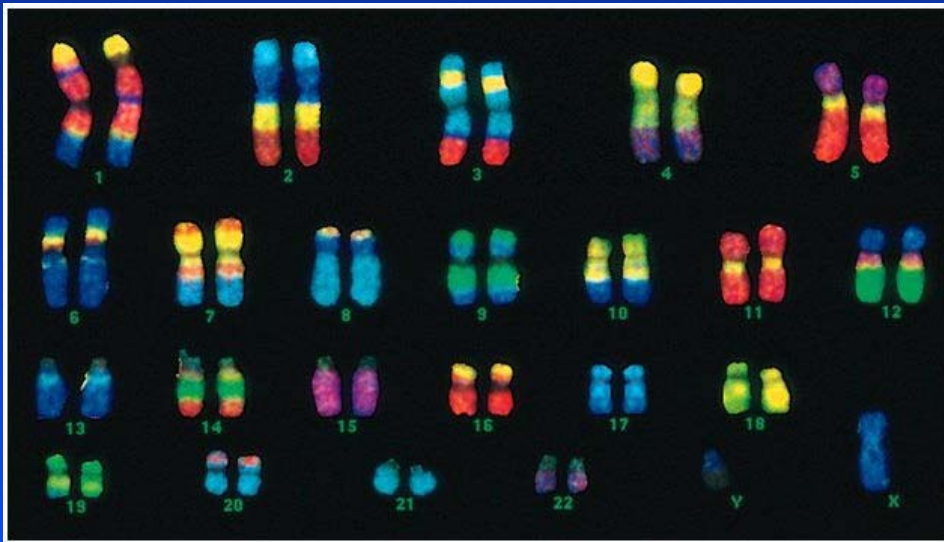
- ◆ Syndrome du QT long (**canaux K et Na**)
- ◆ Brugada (**canal Na**)

## ■ Maladie de la paroi artérielle

- ◆ Maladie de Marfan (Fibrilline: **matrice EC**)

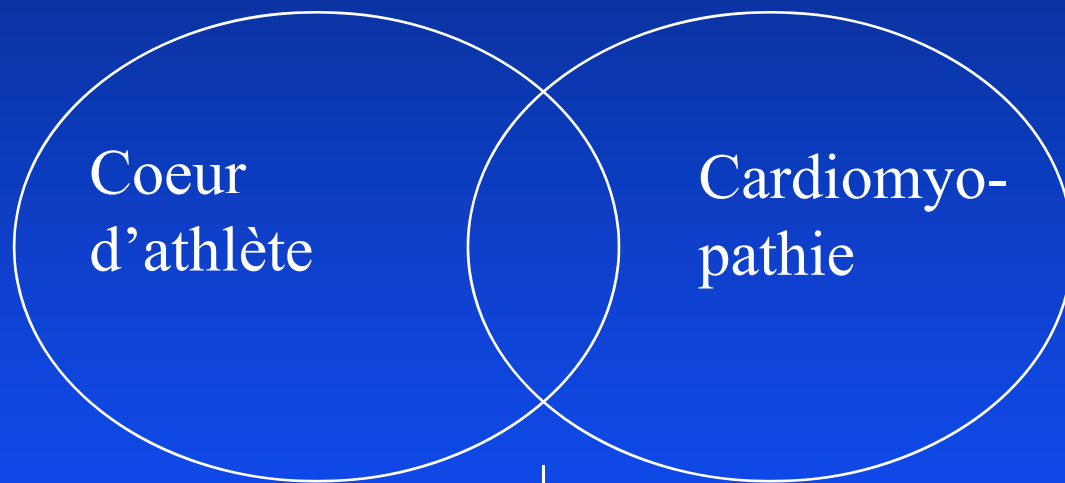
# Le test génétique

Prise de sang → Extraction ADN → amplification PCR et analyse séquence



- Le sportif « sain » avec ATCD familiaux de maladie cardiaque héréditaire
- Le sportif avec anomalies cardiaques mineures (interprétation?)

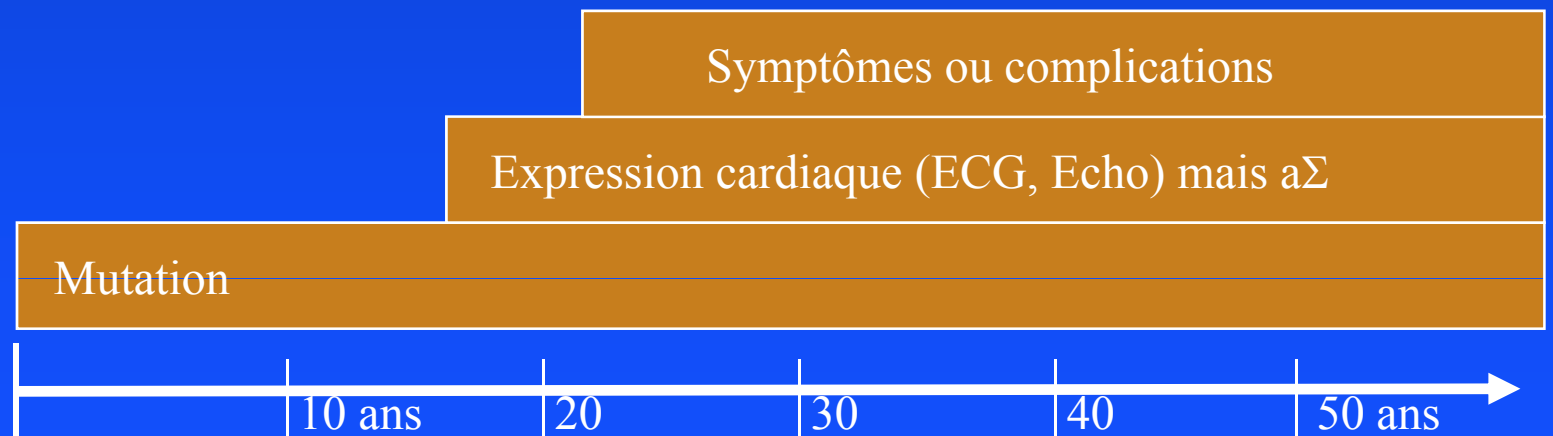
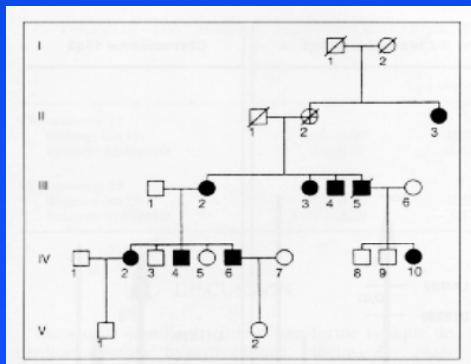
# Le problème des formes débutantes de cardiomyopathies, et du **diagnostic différentiel** avec un **Coeur d'athlète**



- CMH ? (problème si Ep TD VG 13-16 mm)
- CMD ? (problème si Diam TD VG 56-63 mm)
- DVDA ? (problème si ESV retard G)

# Maladies monogéniques cardiaques : quelques points communs

- **Gènes** nombreux (**hétérogénéité** génétique)
- **Mutations** variables “faux sens”, épissage, tronquantes... Parfois: *de novo*
- **Transmission**: le plus svT **autosomique dominante** (risque transmission: 50% pour chaque enfant)
- **Pénétrance** (% porteurs de mutation qui exprime le phénotype cardiaque): **liée à l'âge**, parfois incomplète
- **Expression cardiaque: variable** (âge de début, importance symptômes et pronostic sont variables d'une famille à l'autre, et d'un individu à l'autre)



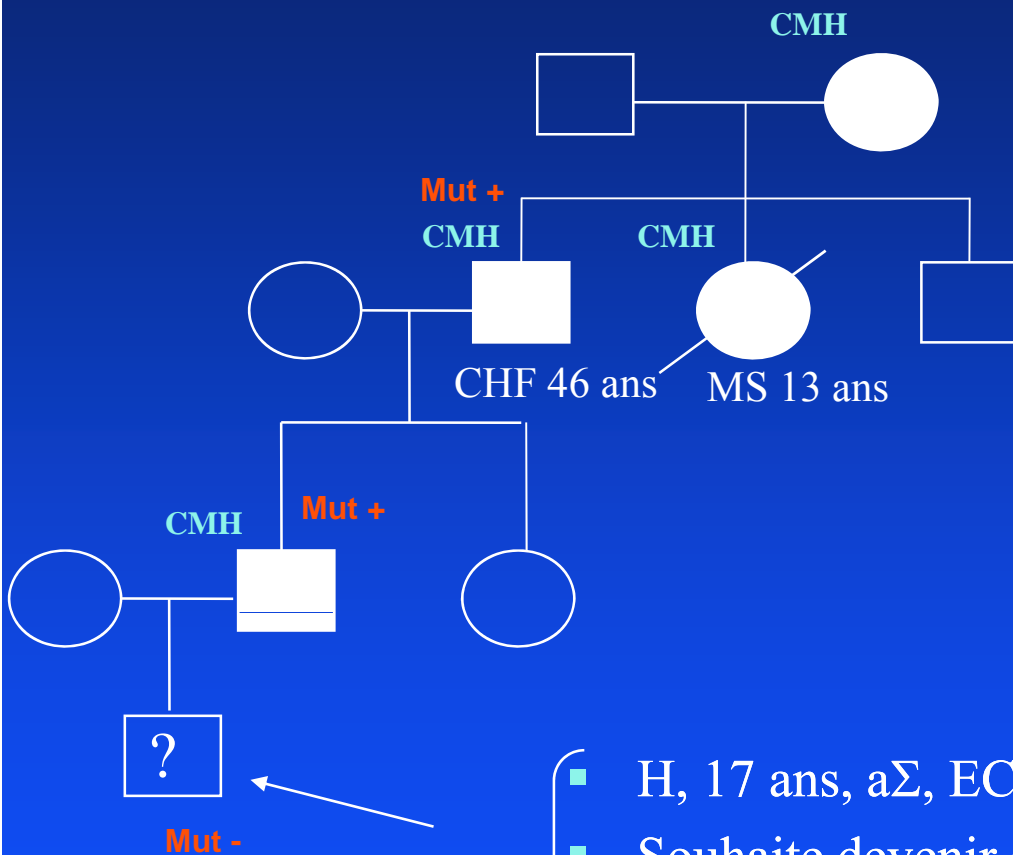
# Stratégie et Impact du diagnostic génétique

## (1) maladie / mutation identifiée dans la famille

### Suspicion de forme débutante chez le sportif

- **A., 17 ans**, lycéen et footballeur (compétition)
- Pas de symptômes, Echo SIV 13 mm, OG dilatée
- Famille avec CMH:
  - ◆ Morts subite chez un oncle (46 ans) et un grand oncle (39 ans)
  - ◆ Mère: CMH, arythmie, AVC, pace maker, défibrillateur
- Mutation dans la famille: gène MYL2 (D166V) (sa mère...)
- Test génétique: mutation présente chez l'adolescent
  - ◆ Confirmation de la CMH débutante,
  - ◆ **Prise en charge cardiologique; et restrictions sportives** (football interdit)

# Pas de suspicion chez le sportif mais ATCD famille



- Famille avec CMH, mutation caractérisée: R719W dans le gène MYH7 (bêta myosine) (risque de transmission: 50% pour descendants/fratrie)

- H, 17 ans, aΣ, ECG /écho : normaux
  - Souhaite devenir coureur cycliste professionnel
- Test génétique : **mutation absente**
- Stop suivi cardiologique
  - **Pas de ré-orientation professionnelle**

# Impact du diagnostic génétique situation 1

Si Mutation identifiée dans la famille (chez le cas index)

↓  
**Test génétique** chez  
l'apparenté « sain »

→ Pas de  
mutation

- **Poursuite activité sportive ++**
- Pas de suivi médical spécifique
- Pas de risque de transmission à la descendance

→ **Présence  
d'une  
mutation**

→ **Stop Sport ++**

→ Suivi médical  
(Echo, ECG...)

→ Surveillance descendance

→ **Dépistage précoce  
de l'expression  
cardiaque**

↓  
**Mise en place  
traitement**  
(IEC si CMD aΣ)  
(discussion Def si CMH)

↓  
**Prévention  
Décès cardiaque**

# Limites du test génétique dans la situation n°1 ?

- Suppose la mutation identifiée chez le propositus dans la famille ++
- Par contre,
  - ◆ rapidité du résultat chez l'apparenté (qlq jours ou semaines)
  - ◆ parfaite fiabilité du résultat chez l'apparenté

# Stratégie et Impact du diagnostic génétique

## (2) mutation /pathologie inconnue dans la famille

### ✓ Prélèvement sanguin

- ✓ **chez le sportif** avec anomalies cardiaques suspectes

NB toute la famille = inutile dans un premier temps

- ✓ **Analyse successive des gènes répertoriés** (exons et jonctions intron-exon) **les plus prévalents** (ex MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, MYL2 dans la CMH) **par une technique de détection de mutation** (SSCP, DHPLC, séquençage direct)

- ✓ Puis, si variant génétique trouvé, analyse par séquençage, et test d'une population contrôle...pour **confirmer** la nature pathologique du variant génétique (= mutation causale)

## Le cas de M. B., 19 ans, antillais

- Footballer (L2)
- Asymptomatique, PA 135 / 85 mmHg
- ECG systématique : HVG électrique
- Echo : SIV 14 mm, PP 12 mm, DTDVG 46 mm
- Pas de contexte familial de CMH ni de décès précoce
- Déconditionnement: SIV 13 mm
- Test génétique : → mutation du gène MYBPC3
- Affirmation de la CMH
- Arrêt de son activité de compétition

# Notre expérience du test génétique chez des sportifs de compétition avec possible CMH débutante

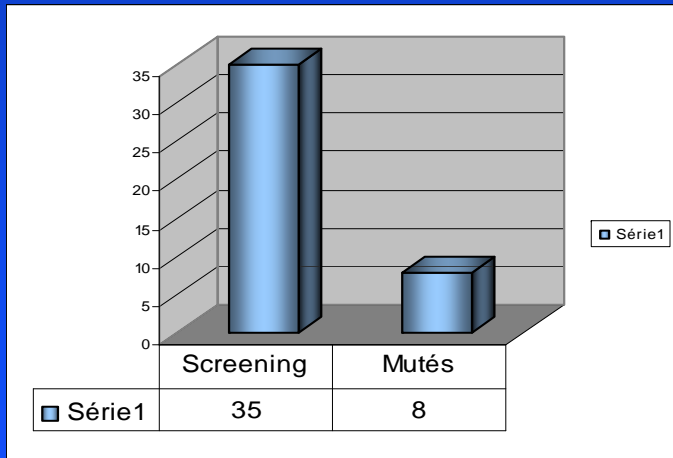
**35 « sportifs » testés**

pour analyse complète des gènes du sarcomère



**8 avec mutation identifiée**

\* 23% de sportifs avec une mutation pathogène



# Limites des tests génétiques dans la situation n°2 ?

- **Le DÉLAI DE RÉPONSE** (3 à 6 mois)
- N'a de valeur que positif (si mutation trouvée) :

**SI ABSENCE DE MUTATION TROUVÉE :**

**NE PERMET PAS DE CONCLURE +++**

Explications :

- ✓ Gène impliqué non recherché car trop rare
- ✓ Gène impliqué non connu (reste à identifier)
- ✓ Sensibilité de la technique moléculaire (80 à 95%)
- ✓ Autre maladie rare non reconnue

# Conclusions



- ✓ Le **dépistage des maladies cardiaques héréditaires** représente un **objectif majeur** du médecin du sport, du fait de la fréquence de la maladie, la gravité potentielle, et du diagnostic différentiel avec le cœur d'athlète.
- ✓ **L'examen clinique et l'ECG, associé au contexte familial**, permettent de suspecter une pathologie cardiaque dans la très grande majorité des cas
- ✓ Il est alors nécessaire de compléter le bilan cardiaque, et **l'échographie** occupe souvent une place de choix
- ✓ En cas de doute persistant:
  - ✓ organiser une **enquête cardiologique chez les apparentés du premier degré** (parents et fratrie)
  - ✓ Discuter la **réalisation d'une étude génétique**

→ Arrivée prochaine des **séquenceurs de nouvelle génération (NGS)** ++





# Classification des sports

Composante	Dynamique faible (A)	Dynamique moyenne (B)	Dynamique forte (C)
Isométrique faible (I)	billard, bowling, cricket, curling, golf, tir	base-ball, tennis de table, tennis en double, volley-ball	badminton, ski de fond classique, hockey sur gazon, course d'orientation, marche, squash, course de fond, football, tennis (simple)
Isométrique moyenne (II)	tir a l'arc, course automobile, plongeon, motocyclisme, équitation	escrime, saut, patinage artistique, football américain, rugby, course de vitesse, natation synchronisée	baskett-ball, hockey sur glace, ski de fond (pas du patineur), course demi fond, natation, hand-ball
Isométrique forte (III)	luge, bob, gymnastique, judo, karaté, voile, escalade, ski nautique, haltérophilie, planche à voile	body-building, ski de descente, lutte	boxe, canoë-kayak, cyclisme, décathlon, aviron, patinage de vitesse

→ Sport de compétition en présence de CMH (ou de mutation) : **aucun**  
(ou type IA si faible risque rythmique), *ESC consensus document (EHJ 2005;26:1422)*

→ Sport de loisir en présence de CMH : voir *AHA recommendations,*

*Circulation 2004;109:2807*

# Les tests génétiques chez le sportif

## Quels patients ?

✓ Sélectionner les indications +++

✓ Exemple chez le sportif avec suspicion de CMH :

- Si HVG échographique avec paroi 13 à 16 mm (12 à 15 chez la femme)
- Et un autre critère mineur parmi :
  - Asymétrie paroi SIV/PP > 1,3
  - Diamètre VG < 50 mm (ou < valeur maxi selon age et SC)
  - Fonction diastolique anormale (E<A ou DTI Ea < 14 cm/s anneau mitral)
  - Présence de symptômes compatibles avec une CMH
  - Persistance anomalies écho après déconditionnement (3 mois)
  - ATCD familiaux de CMH ou de mort subite inexplicée (< 50 ans)
- Nb si présence de trois critères mineurs : diagnostic de CMH hautement probable et test génétique pas forcément utile

*Charron P, Dubourg O, Komajda M.*

⇒ Prendre avis auprès d'un cardiologue spécialisé

# DTI pulsé et distinction CMH/coeur d'athlète

Vinereanu et al. AJC 2001;88:53

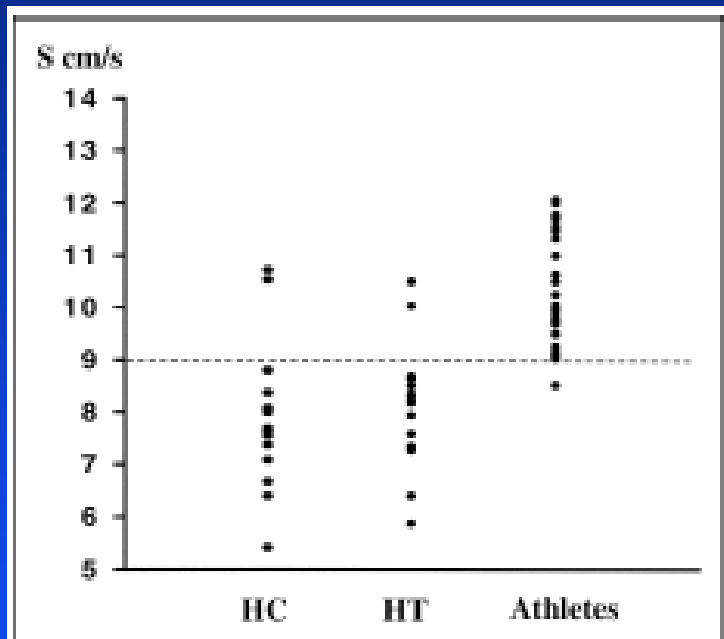


FIGURE 4. Individual values of 4-site average systolic velocity of mitral annular motion, in patients with HC, systemic hypertension (HT), and in athletes. Dotted line, the best discriminant cut-off value obtained in the analyses of sensitivity and specificity.

TABLE 3 Performance of Possible Echocardiographic Criteria for Discriminating Between Patients With Pathologic Left Ventricular (LV) Hypertrophy and Athletes With LV Hypertrophy

	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Mean systolic annular velocity <9 cm/s	87%	97%	92%
Mean early diastolic annular velocity <9 cm/s	73%	97%	85%
$(IVS + LVPW)/LVEDD \geq 0.6$	63%	100%	82%
E/A ratio <1	40%	87%	63%
Flow propagation velocity <50 cm/s	69%	83%	76%

IVS = ventricular septum; LVPW = LV posterior wall; LVEDD = LV end-diastolic diameter.

**CMH si pic Sa (moyennée 4 sites) < 9 cm/s; Se 87% et Sp 97%**  
 ou CMH si pic Ea (moyennée 4 sites) < 9 cm/s; Se 73% et Sp 97%