

Bilan génétique

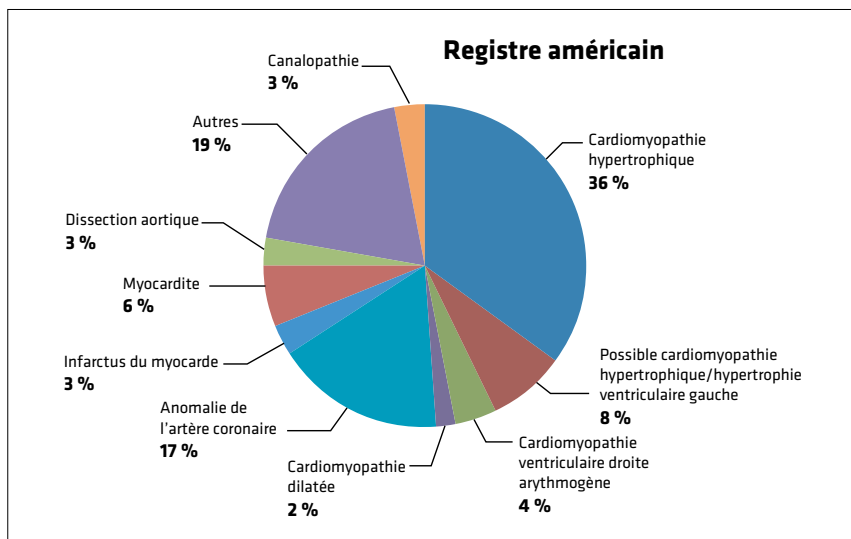
Quelle place en cardiologie du sport ?

Les maladies cardiovasculaires héréditaires constituent les principales causes de mort subite chez le jeune sportif. Elles constituent une cible importante des programmes de prévention des accidents rythmiques chez le sportif, en particulier avant 35 à 40 ans. La prévention repose d'une part, sur la restriction raisonnée des activités sportives chez le patient avec maladie cardiaque héréditaire identifiée. De plus en plus, le test génétique identifie des apparentés à un stade très précoce de leur maladie, avec un bilan cardiaque encore normal ou peu perturbé, amenant à une discussion au cas par cas. La prévention repose, d'autre part, sur le dépistage de ces maladies héréditaires lors de la visite de non contre-indication. Le test génétique peut constituer une aide utile dans le bilan complémentaire sollicité lors d'anomalies cardiologiques, et le test sera ciblé ou non selon le contexte familial.

Pr Philippe Charron*

PLACE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES GÉNÉTIQUES DANS LA MORT SUBITE DU SUJET JEUNE

La plus grande série de morts subites cardiaques chez des athlètes de moins de 40 ans, regroupant 1 866 cas chez des athlètes américains dont 690 avec maladie cardiovasculaire documentée (1), retrouve comme cause principale la cardiomyopathie hypertrophique (36 % des causes) (Fig. 1) et d'autres maladies comme la cardiomyopathie/dysplasie ventriculaire droite arythmogène, la cardiomyopathie dilatée, la dissection aortique – autant de maladies qui relèvent principalement du groupe des maladies génétiques mendéliennes. Dans des séries plus récentes et portant sur des effectifs beaucoup plus restreints, la part des morts subites restant inexplicables à l'autopsie apparaît plus importante qu'auparavant, mais le groupe des maladies cardiovasculaires héréditaires reste majeur (2). De plus, le diagnostic était fait, dans



>>> Figure 1 - Les principales causes de mort subite chez le sportif de moins de 40 ans (registre américain de 1 866 morts subites, d'après 1).

ces séries, essentiellement grâce aux autopsies, et la place des maladies rythmiques pures comme le syndrome du QT long ou la tachycardie ventriculaire catécholergique, autres maladies mendéliennes, est vraisemblablement très sous-estimée. Le test génétique *post mortem* est de plus en plus réalisé pour prolonger l'autopsie conventionnelle, avec la possibilité de recourir à l'analyse d'un large panel de gènes par séquençage haut débit. Les dernières recommanda-

tions de la société européenne de cardiologie (ESC) sur la prise en charge des troubles du rythme et de la mort subite (ESC 2015) préconisent d'ailleurs le test génétique *post mortem* en cas de mort subite inexplicée (3).

LE TEST GÉNÉTIQUE EN PRATIQUE

Le test génétique est large ou ciblé selon le contexte familial et le fait qu'une mutation soit déjà identi-

*Centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires, CHU Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt et CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

fiée ou non au sein de la famille. En l'absence de mutation identifiée au sein de la famille, l'analyse génétique est réalisée chez le cas-index (patient avec maladie cardiaque diagnostiquée) et porte sur les différents gènes possiblement impliqués dans la maladie (Tab. 1). Lorsque la mutation est identifiée au sein de la famille, le test génétique peut être réalisé chez les apparentés et l'analyse est cette fois-ci ciblée puisqu'elle porte spécifiquement sur la mutation familiale avec une réponse rapide et binaire (présence ou absence de cette mutation). Dans les deux situations, la prescription est faite par un clinicien ayant une expertise spécifique, y compris de l'encadrement médico-légal, au mieux au sein des centres de référence et de compétence (Encadré 1). Dans le cas d'une analyse ciblée, l'analyse se fait par séquençage conventionnel (dit "Sanger"), alors que l'analyse large chez le cas-index se fait maintenant par séquençage "haut débit" ou "NGS" (*next generation sequencing*) qui permet l'analyse simultanée d'un grand nombre de gènes, dans le cadre d'un panel de gènes habituellement impliqués dans cette pathologie (par exemple les cinq à dix principaux) ou dans un groupe de gènes impliqués dans des pathologies voisines (par exemple 40 à 50 gènes dans les cardiomyopathies). Le recours à un très large panel (50 à 150 gènes) n'est pas forcément plus utile, car il expose à des problèmes d'interprétation parfois majeurs (4).

LE SPORT AUTORISÉ OU RESTREINT CHEZ LE PATIENT AVEC MUTATION

La mise en évidence d'une forme cardiaque avérée (avec critères diagnostiques cardiaques conventionnels) de maladie génétique conduit à l'arrêt de la pratique sportive de compétition (5, 6) et à une restriction importante de l'activité de loisir. La pratique en compétition de certains sports

Tableau 1 - Les maladies cardiovasculaires mendéliennes les plus fréquentes et les principaux gènes impliqués.

Pathologie	Protéine	Gène (symbole)
Cardiomyopathie hypertrophique (CMH)	Chaîne lourde bêta de la myosine	MYH7
	Protéine C cardiaque	MYBPC3
	Troponine T cardiaque	TNNT2
	Troponine I cardiaque	TNNI3
	Chaîne légère régulatrice de la myosine	MYL2
	Chaîne légère essentielle de la myosine	MYL3
	Alpha tropomyosine	TPM1
	Chaîne lourde alpha de la myosine	MYH6
	Actine cardiaque	ACTC1
CMH non sarcomérique		
CMH + syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW)	Protéine kinase, AMP-activée, gamma 2	PRKAG2
Maladie de Danon	Protéine membranaire lysosomale 2	LAMP2
Maladie de Pompe	Alpha glucosidase	GAA
Maladie de Fabry	Alpha galactosidase	GLA
Syndrome de Noonan	Protéine tyrosine phosphatase, type 11	PTPN11
Maladie de Friedreich	Frataxine	FXN
Amylose	Transthyrétine	TTR
Cardiomyopathie dilatée (CMD)	Titine	TTN
	Lamine A/C	LMNA
	Chaîne lourde bêta de la myosine	MYH7
	Troponine T cardiaque	TNNT2
	Protéine C cardiaque	MYBPC3
	Troponine I cardiaque	TNNI3
	Chaîne légère régulatrice de la myosine	MYL2
	Chaîne légère essentielle de la myosine	MYL3
	Desmine	DES
	<i>BCL2-associated athanogene 3</i>	BAG-3
Cardiomyopathie/dysplasie ventriculaire droite arythmogène (CVDA)	Plakophiline 2	PKP2
	Desmogléine 2	DSG2
	Desmoplakine	DSP
	Desmocolline 2	DSC2
	Plakoglobine	JUP
	Récepteur 2 à la ryanodine	RYR2
	Protéine transmembranaire 43	TMEM43

de type IA (selon la classification de Mitchell) est cependant autorisée, à condition que la pathologie soit associée à un risque rythmique faible (5, 6). La place du test génétique est ici modeste pour la décision d'autori-

ser ou non la pratique sportive. Dans certains cas cependant, la stratification pronostique peut bénéficier de l'information génétique. La nature du gène ou de la mutation peut en effet rendre compte, au moins en partie,

de la variabilité du phénotype, notamment du risque de complications. Le test moléculaire peut ainsi permettre de mieux stratifier le pronostic des patients, en aidant à identifier les sous-groupes à haut risque et bas risque, comme dans la cardiomyopathie hypertrophique avec le gène de la troponine T et le gène de la protéine C cardiaque, respectivement. Dans la cardiomyopathie dilatée (CMD), les porteurs de mutation du gène des lamines A/C ont un risque particulier d'arythmies ventriculaires et aussi de troubles conductifs sévères. Dans le syndrome du QT long, les mutations affectant le pore des canaux ioniques de type potassique ou sodique sont associés à un risque rythmique plus important.

De plus en plus, le bilan familial génétique permet d'identifier des apparentés porteurs de mutation, mais n'ayant pas encore d'expression cardiaque de la maladie. Ils sont parfois appelés "porteurs sains" ou "génotype positif-phénotype négatif" pour les porteurs de mutation, mais sans expression cardiaque. Ces sujets ont un risque majeur de développer la maladie dans les années qui suivent (mais dans un délai impossible à prévoir actuellement), même si le risque n'est pas de 100 % dans certaines maladies génétiques à pénétrance incomplète, comme le syndrome de Brugada ou la cardiomyopathie/dysplasie ventriculaire droite arythmogène. Le risque de complication rythmique à ce stade précoce (préclinique) de la maladie est habituellement considéré comme faible, mais n'est pas nul, car des morts subites ont été rapportées (7) (ces cas sont toutefois exceptionnels). La pratique du sport de compétition chez ces sujets peut constituer un sur-risque, dont l'importance est difficile à évaluer et est diversement appréciée dans les recommandations internationales. Les recommandations américaines sont relativement

Tableau 1 (suite) - Les maladies cardiovasculaires mendéliennes les plus fréquentes et les principaux gènes impliqués.

Pathologie	Protéine	Gène (symbole)
Syndrome du QT long (QTL)	Canal potassique voltage-dépendant 1 (KVLQT1)	KCNQ1
	Canal potassique voltage-dépendant 2 (KCNH2)	KCNH2
	Canal potassique voltage-dépendant <i>Isk-related family, 1</i>	KCNE1
	Canal potassique voltage-dépendant <i>Isk-related family, membre 2</i>	KCNE2
	Canal sodique voltage-dépendant, type V, unité alpha	SCN5A
Syndrome de Brugada (SB)	Canal sodique voltage-dépendant, type V, unité alpha	SCN5A
Syndrome du QT court (QTC)	Canal potassique <i>inwardly-rectifying</i> , famille J, 2	KCNJ2
	Canal potassique voltage-dépendant 1 (KVLQT1)	KCNQ1
	Canal potassique voltage-dépendant 2 (KCNH2)	KCNH2
	Canal sodique voltage-dépendant, type V, unité alpha	SCN5A
Tachycardie ventriculaire catécholaminergique (TVC)	Récepteur 2 à la ryanodine	RYR2
	Calséquestrine 2 cardiaque	CASQ2

ENCADRÉ 1 - LIENS UTILES.

Pour toute information pratique sur les maladies génétiques et/ou les consultations spécialisées :

- Centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires, Paris
Tél. : 01 49 09 55 43
Site : www.cardiogen.aphp.fr
- Filière nationale de santé Cardiogen
Site : www.filiere-cardiogen.fr
- Orphanet
Site : www.orpha.net

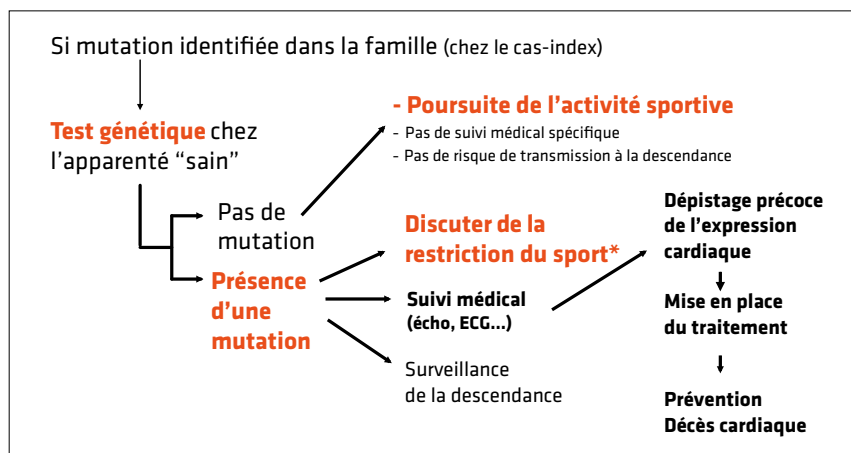
permissives avec autorisation du sport de compétition (5), alors que des recommandations européennes anciennes préconisaient l'arrêt du sport de compétition (surtout pour la

cardiomyopathie hypertrophique ou le syndrome de Marfan) (6). Dans la pratique, une décision au cas par cas paraît nécessaire, et c'est ce que préconise la recommandation 2014 de

l'ESC sur la cardiomyopathie hypertrophique (8), en fonction du bilan cardiologique complet, du type de sport pratiqué, de la maladie familiale, des antécédents familiaux de mort subite, du gène et de la mutation sous-jacente. Dans certaines pathologies comme la cardiomyopathie/dysplasie ventriculaire droite arythmogène ou la laminopathie, il a été suggéré que la pratique cumulée du sport intensif pourrait accélérer l'apparition ou la sévérité de la pathologie (9).

LE DÉPISTAGE LORS DE LA VISITE DE NON CONTRE-INDICATION

Lors d'une demande de certificat de non contre-indication (NCI) chez un sportif sans test génétique réalisé jusque-là, une histoire familiale suspecte ou bien un tracé ECG de repos anormal (qu'il convient de réaliser chez le sujet jeune avant 35 ans) conduisent à un bilan cardiologique qui permet souvent d'écarter ou de confirmer la pathologie sous-jacente suspectée. Parfois cependant, et malgré un bilan cardiologique exhaustif, la constatation d'anomalies cardiovasculaires modérées chez un sportif ne permet pas toujours de trancher entre une forme débutante de maladie génétique et des anomalies physiologiques comme un cœur d'athlète. Cette situation concerne typiquement une hypertrophie cardiaque modérée (épaisseur de 13 à 15 mm chez un homme) ou un ventricule gauche (VG) modérément dilaté (56 à 63 mm chez un homme) et modérément hypokinétique (fraction d'éjection VG entre 45 et 55 %). Ailleurs, il peut s'agir d'une situation difficile à interpréter comme un QT long régressif après arrêt d'un médicament en cause. Dans toutes ces situations, la rédaction d'un certificat de NCI au sport demeure problématique et c'est ici que le test génétique peut appar-



>>> Figure 2 - Enjeux médicaux du test génétique chez le sportif sans maladie cardiaque avérée, mais avec contexte familial.

*à discuter selon le bilan cardiovasculaire complet, la maladie considérée, le sport considéré, les antécédents familiaux, le gène et la mutation familiale.

ter une information complémentaire déterminante (7). La démarche génétique et l'interprétation du résultat vont différer selon le contexte familial. Si un apparenté au sportif présente une forme non équivoque de la maladie suspectée chez le sportif, il est souhaitable de commencer par faire le test génétique (exploration "large") chez ce patient apparenté pour caractériser la mutation causale dans la famille. Une fois celle-ci identifiée, le test génétique "ciblé" est pratiqué chez le sportif pour déterminer s'il est porteur ou non de l'anomalie génétique. La réponse chez le sportif est alors rapide et parfaitement fiable (Fig. 2) (10). L'absence de la mutation causale chez le sportif permet d'écarter le diagnostic et autorise la poursuite de l'activité sportive. La présence de la mutation permet le diagnostic, et conduit à l'arrêt de la pratique sportive et la poursuite de la prise en charge médicale.

En l'absence de maladie avérée au sein de la famille, le test génétique (exploration "large" sur panel) peut être proposé directement au sportif présentant des anomalies cardiaques modérées, mais suspectes, après discussion avec un clinicien

réfèrent pour valider l'indication. Les principaux gènes responsables de la pathologie suspectée sont analysés par le laboratoire hospitalier de génétique moléculaire habilité et, en cas de variant génétique trouvé, la nature causale du variant doit être confortée par divers arguments sur la pathogénicité. S'il est conclu à une mutation, alors le diagnostic de la pathologie suspectée est confirmé et aboutit aux mêmes implications que citées plus haut. La valeur prédictive positive est excellente. Mais, si aucun variant génétique n'est retrouvé, alors aucune conclusion n'est possible (la pathologie suspectée ne peut être écartée par un test génétique "large" négatif), notamment en raison d'un gène non recherché, car trop rare, ou d'un gène impliqué non encore décrit dans la littérature.

PERSPECTIVES

Les applications de la génétique au domaine du sport de haut niveau sont potentiellement multiples et les perspectives pour le futur sont nombreuses et soulèvent des problèmes éthiques souvent complexes. Le développement du séquençage

à très haut débit va permettre prochainement de réaliser un séquençage d'exome, ou de génome entier, en routine pour un prix qui sera sans doute raisonnable. Certains suggèrent qu'il sera possible d'intégrer cette analyse exhaustive lors d'un bilan de pré-participation au sport de haut niveau de façon à dépister des mutations responsables de maladie cardiaque pouvant se développer.

L'utilisation du séquençage à haut débit pourrait inversement servir à prédire la performance d'un sportif par l'identification d'un profil génétique associé à de meilleures capacités de performance, ou pour orienter vers le type de sport le plus adapté. Un polymorphisme du locus GALNTL6 et un autre du gène ACE ont ainsi été associés au sport d'endurance de haut niveau, mais leur utilité apparaît encore discutable.


Enfin, la possibilité de créer un ath-

lète "augmenté" par thérapie génique a été soulevée. Un "dopage génétique" est théoriquement possible, notamment avec augmentation de la production par l'organisme d'érythropoïétine ou de divers facteurs de croissance, l'"avantage" étant une détection particulièrement difficile.

CONCLUSION

Le test génétique peut être discuté dans diverses situations chez le sportif jeune afin de guider la pratique sportive et plus généralement sa prise en charge. Chez le sportif avec anomalies cardiovasculaires mineures, il peut permettre de trancher entre une forme débutante de maladie et un cœur d'athlète par exemple. Le test génétique peut être discuté par ailleurs chez un sportif avec bilan cardiaque parfaitement normal, mais qui appartient à une famille avec ma-

ladie mendélienne, notamment pour guider l'orientation professionnelle d'un adolescent. Chez un sportif à qui l'on découvre une forme avérée de pathologie mendélienne, le niveau de restriction sportive peut parfois bénéficier du test génétique, intégré dans la stratification pronostique globale du patient.

Dans tous les cas, la pratique du test génétique doit s'entourer de précautions, à la fois pour respecter le cadre médico-légal et pour prendre en compte les différentes dimensions de l'impact d'un test génétique, non seulement médicale, mais aussi éthique, psychologique, sociale, et professionnelle. 

MOTS-CLÉS

Test génétique, Sportif, Cardiomyopathie, Mort subite

BIBLIOGRAPHIE

1. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS *et al.* Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009 ; 119 : 1085-92.
2. Harmon KG Harmon KG, Drezner JA *et al.* Pathogenesis of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014 ; 7 : 198-204.
3. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015 ; 36 : 2793-867.
4. Mogensen J, van Tintelen JP, Fokstuen *et al.* The current role of next-generation DNA sequencing in routine care of patients with hereditary cardiovascular conditions: a viewpoint paper of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases and members of the European Society of Human Genetics. *Eur Heart J* 2015 ; 36 : 1367-70.
5. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015 ; Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis 132 : e273-80 ; Task 10: The Cardiac Channelopathies: 66 : 2424-8.
6. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad *et al.* Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2005 ; 26 : 1422-45.
7. Richard P, Denjoy I, Fressart V *et al.* Advising a cardiac disease gene positive yet phenotype negative or borderline abnormal athlete: is sporting disqualification really necessary? *Br J Sports Med* 2012 ; 46 Suppl 1 : i59-68.
8. Elliott PM, Anastakis A, Borgers MA *et al.* 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014 ; 35 : 2733-79.
9. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R *et al.* Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail* 2014 ; 16 : 1337-44.
10. Charron P, Arad M, Arbustini E *et al.* Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010 ; 31 : 2715-26.