

Préambule : Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles.

Voici le lien pour visualiser les visioconférences HUG-CHUV :

<http://dea.hug-ge.ch/enseignement/formcontinue.html>

Nom d'utilisateur : formationcontinue

Mot de passe : pediatrie (pas de majuscule ni d'accent)

Colloque de pédiatrie Lausanne-Genève du mardi 7 février 2017

Première heure :

Du gène à la famille ou de la famille : nouvelle cardiogénétique

Oratrices : Prof N. Sekarski et Dre E. Fellmann

En 2010, a été créé au CHUV une consultation multidisciplinaire de cardiologie génétique. Compte tenu des progrès fulgurants et de l'intégration de la génétique à la clinique, cette consultation est devenue nécessaire. Actuellement, une prise en charge est possible par l'assurance qui accepte de rembourser le séquençage à haut débit. Ceci permet l'analyse de plusieurs gènes en même temps à partir d'un seul prélèvement.

Un des défis actuels est l'interprétation des résultats, car un problème existe lors de résultat avec variants de signification inconnue, c'est-à-dire une mutation pouvant être soit bénigne, soit pathologique.

Dans ces situations, les modèles cellulaires ou animaux sont utiles ; les registres de données sont importants ; le dépistage familial est utile (mais là, les assurances rechignent à embourser des test supplémentaires).

Un autre problème est la possibilité de coexistence de plusieurs mutations.

En 2017, les motifs de consultation en cardiologie génétique sont les arythmies, la cardiopathie, la dysplasie cardiaque et la mort subite. Une autre raison est la prise en charge des apparentés au 1^{er} degré d'un cas symptomatique.

Les anomalies rythmiques les plus souvent trouvées sont les syndromes de QT long, syndrome de Brugada, les tachycardies ventriculaires et quelques autres troubles.

Par exemple, chez un adolescent sous Ritalin, l'électrocardiogramme de contrôle pratiqué montre un QT long. La Concerta est stoppée, l'électrocardiogramme répété, le QT long persiste (même plus long). Il n'y a pas de symptômes chez cet adolescent.

Dans l'anamnèse familiale, on relève seulement des cas de déficit d'attention, hyperactivité, mais pas de notion de problèmes cardiaques.

Une analyse génétique est pratiquée, objectivant une mutation KCNQ1 (touchant un canal du potassium). La mère est également porteuse.

Il y a un bénéfice pour le patient : on peut proposer un traitement de bêta-bloquant, certains médicaments doivent être évités (liste disponible sur :

www.crediblemeds.org), les sports de compétition et sports en eau froide doivent être évités.

2^e exemple : Les parents consultent pour un nouveau-né d'une semaine, étant donné que l'enfant précédent était décédé de mort subite à trois semaines. De l'anamnèse familiale, on relève une tante avec un syndrome de QT long. L'enfant vu en cardiologie à une semaine est normal, l'électrocardiogramme est normal, et l'enfant est revu en consultation de cardiologie génétique un an et demi plus tard. A ce moment, des analyses génétiques sont proposées et on relève chez le père, les tantes, des cousins et le grand-père une mutation du gène KCNH2. Des conseils similaires au cas précédent peuvent être prodigués. De plus, cela a apporté une explication pour la mort subite de l'enfant précédent (du matériel biologique était encore disponible et la mutation confirmée). Dans cette famille, un autre enfant avait un électrocardiogramme avec QT long, et avait été mis sous bêta-bloquant. À quatre ans, il avait fait un malaise avec réanimation cardio-pulmonaire et, par la suite, un défibrillateur a été implanté.

Pour le syndrome du QT long, il existe une liste de critères (Wadell Heart, Lung and Circulation 2016 25, 769-777) incluant des critères électrocardiographiques, comme largeur du QT, alternance des ondes T, torsade de pointe, mais aussi des critères cliniques.

Les risques de malaises sont plus importants chez le garçon avant 13 ans, et chez la fille après 13 ans. Les malaises sont favorisés par l'hyponatrémie, d'où l'importance des préventions de vomissements et diarrhées. Il existe différents facteurs favorisant les malaises lors de QT long : pour le QT1, la natation en eau froide, pour le QT2 un bruit fort et inattendu, pour le QT3 le sommeil.

Les traitements possibles sont un traitement bêta-bloquant, une dénervation sympathique, ou l'implantation d'un défibrillateur. En 2013, un consensus d'experts a émis des recommandations concernant le style de vie (médicaments, électrolytes) et les traitements. La dénervation sympathique peut être envisagée en cas de refus de défibrillateur, le défibrillateur est envisagé après un arrêt cardiaque.

D'un point de vue génétique, il s'agit d'une maladie fréquente (1 sur 2500), de transmission autosomique dominante. Il existe une hétérogénéité génétique et phénotypique, une pénétration incomplète. Il y a plus de 15 gènes identifiés. Les plus fréquents sont pour le QT1, le gène KCNQ1, pour le QT2 le gène KCNH2 et pour le QT3 le gène SCN5A.

Autre exemple : lors d'un check-up, on trouve chez un homme de 35 ans sur l'électrocardiogramme une élévation du QT avec une image de bloc de branche droit sur une contraction. Un syndrome de Brugada est évoqué, pouvant être à l'origine d'arythmie ventriculaire, de syncope ou de mort subite. L'électrocardiogramme au repos n'est pas toujours évident, parfois il faut pratiquer un test de provocation à l'ajmaline.

Ce syndrome a été décrit en 1992. Habituellement, il touche l'homme jeune mais est possible chez l'enfant, il n'y a actuellement pas de traitement connu. Il n'est pas rare, c'est la 2^e cause de mort subite cardiaque en Asie. La génétique est complexe, une mutation du gène SCN5A est présente dans 20 à 25% des cas.

Dans le cas présent, la sœur de cet homme présentait un syndrome du QT long, et une nièce avec des arythmies.

L'analyse génétique a montré une mutation non-sens c4222G>A, rapportée en France, associée au syndrome de Brugada ou à la maladie de sinus.

Il a été proposé de faire les analyses génétiques chez les enfants de ce monsieur, la fille de neuf ans présentait déjà des syncopes.

Le consensus d'experts recommande d'éviter certains médicaments (Brugadadrugs.org), d'éviter la prise d'alcool excessive, d'envisager un défibrillateur lors de tachycardie soutenue.

Si une mutation est identifiée, un dépistage peut être proposé à la famille.

Un garçon de trois ans est vu en cardiologie génétique, il est connu pour un souffle depuis l'âge de 18 mois. L'échocardiographie objective une fuite mitrale et une hypertrophie du septum. Il s'agit d'une cardiomyopathie hypertrophique.

Chez la mère, l'échocardiographie est normale, la sœur a une cardiomyopathie limite, le père qui avait fait des malaises, est porteur de la cardiomyopathie.

En analyse génétique, une mutation dans le gène MYHT est trouvée, plusieurs mutations sont connues.

Le bénéfice de l'analyse est de proposer un suivi médical ciblé, et des conseils concernant les activités sportives.

La cardiomyopathie hypertrophique est la cardiomyopathie la plus prévalente, et est une des premières causes de décès de mort subite chez l'athlète. Mais elle peut être également à l'origine d'insuffisance cardiaque avec dyspnée. 2 à 5% des cardiomyopathies peuvent présenter une mort subite. En particulier chez le jeune. Il y a une possibilité de décès par insuffisance cardiaque chez le nouveau-né, le pic de mort subite chez l'enfant est entre 10 et 13 ans.

Les facteurs de risque sont une anamnèse familiale positive, une notion de syncope, un antécédent d'arrêt cardiaque ou de tachycardie ventriculaire.

La transmission est autosomale dominante. En 1990, le gène MYHT a été découvert, mais d'autres mutations dans d'autres gènes sont possibles. Ces mutations portent sur le métabolisme des myocytes.

Un conseil génétique est possible (Genetic counselling and testing in cardiomyopathies, Charron, Eur Heart 2010). Si une mutation est identifiée, on peut proposer un test prédictif. Sinon, une surveillance cardiaque régulière est recommandée.

Il y a un intérêt à faire une consultation pluridisciplinaire avec la famille pour expliquer le pronostic, les possibilités de screening familiale pour les apparentés. Cela permet également d'apprécier les risques en cas de grossesse, et d'éventuellement proposer un diagnostic préimplantatoire.

Un conseil génétique doit se baser sur :

- L'autonomie du patient
- Un conseil non directif
- Un consentement éclairé
- De reconnaître le droit à savoir ou ne pas savoir
- La confidentialité.

Concernant l'activité sportive, une activité récréationnelle est possible mais il faut éviter les sports de compétition et que l'environnement soit au courant de la maladie (les Canadiens ont émis une affichette SAFE SPORT) (Cheung, Canadian J Cardiol 2016).

Des recommandations par rapport aux possibilités sportives ont été émises (Maron, Circulation 2014). Par exemple, le ski de descente est possible, l'haltérophilie déconseillée. Les sports de basse intensité tels que golf, bowling sont possibles.

La consultation de cardiogénétique propose un travail en équipe comprenant généticien, électrophysiologiste, cardiologue éventuellement associée à d'autres experts, pour soutenir le patient et sa famille, ainsi que le pédiatre. Une consultation au CHUV existe, mais également à Genève. Il s'agit d'un travail d'équipe, suivant les recommandations internationales.

Compte rendu du Dr V. Liberek

vliberek@bluewin.ch

Transmis par le laboratoire MGD

colloque@labomgd.ch