

# Consultation familiale et conseil génétique après Mort Subite

**Dr Isabelle Denjoy**

*Hôpital Bichat, Paris*

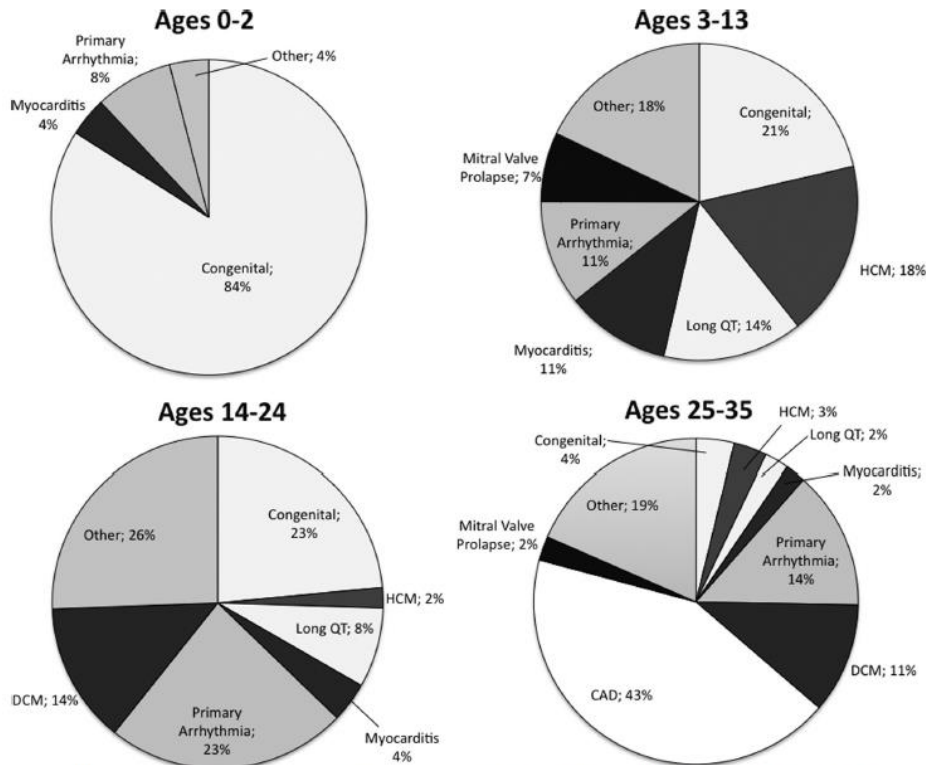
*Hôpital Robert Debré, Paris*

*Centre de Référence*

*Maladies Cardiaques Héritaires*

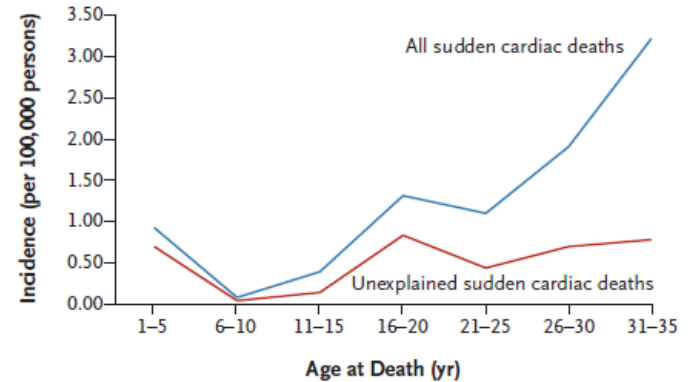


# Causes de mort subite

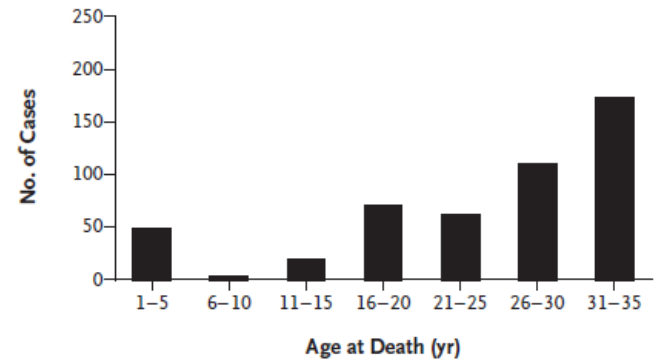


**Figure 2.** Detailed causes of arrest by age group. HCM indicates hypertrophic cardiomyopathy; DCM, dilated cardiomyopathy; and CAD, coronary artery disease. Other corresponds to all other causes.

## A All Sudden Cardiac Deaths and Unexplained Sudden Cardiac Deaths



## B Sudden Cardiac Death According to Age Group



# Maladies cardiaques héréditaires

- Risque de troubles du rythme ventriculaire +/- coeur « sain » avec pronostic vital en jeu
- Origine génétique => maladie familiale transmissible, autosomique dominant avec mutation privée
- Pénétrance variable
- Expression clinique variable
- Traitement +++

# Consultation familiale : pourquoi ?

- Préciser la cause de la MS /MSR
- Dépister les sujets à risques
- Bilan spécifique
- Enquête génétique

## Bilan familial : chez qui ?

- Cas index
- Apparentés du 1<sup>er</sup> degré du cas index
  - Ses 2 parents
  - Ses frères et sœurs
  - Tous ses enfants
- Age : dépend de la cause suspectée

1865

QTL / B. 243 /

/ Dr DENJOY

15:26:42

9/26/\*\*

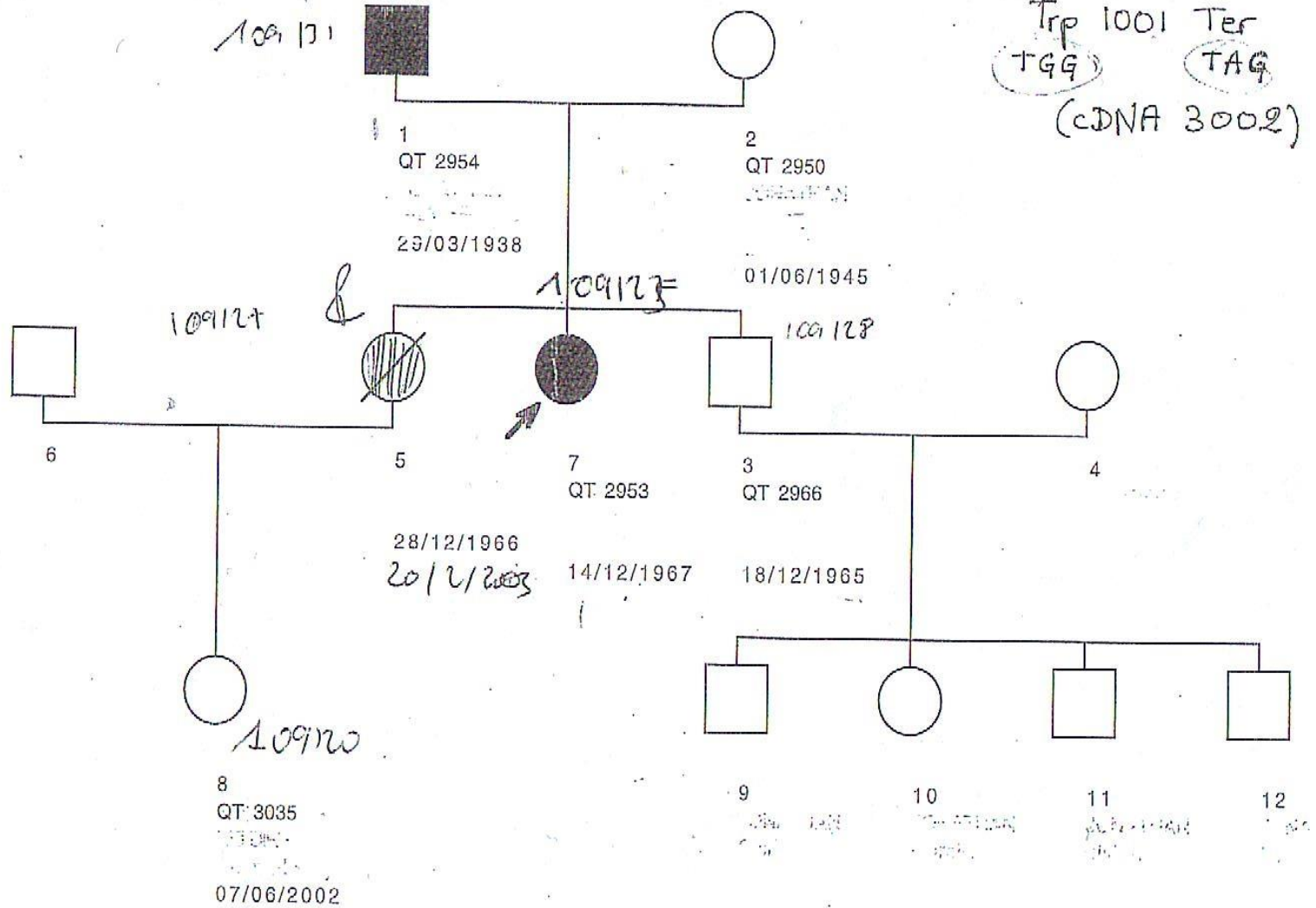
KCNH2 : Ex. 13

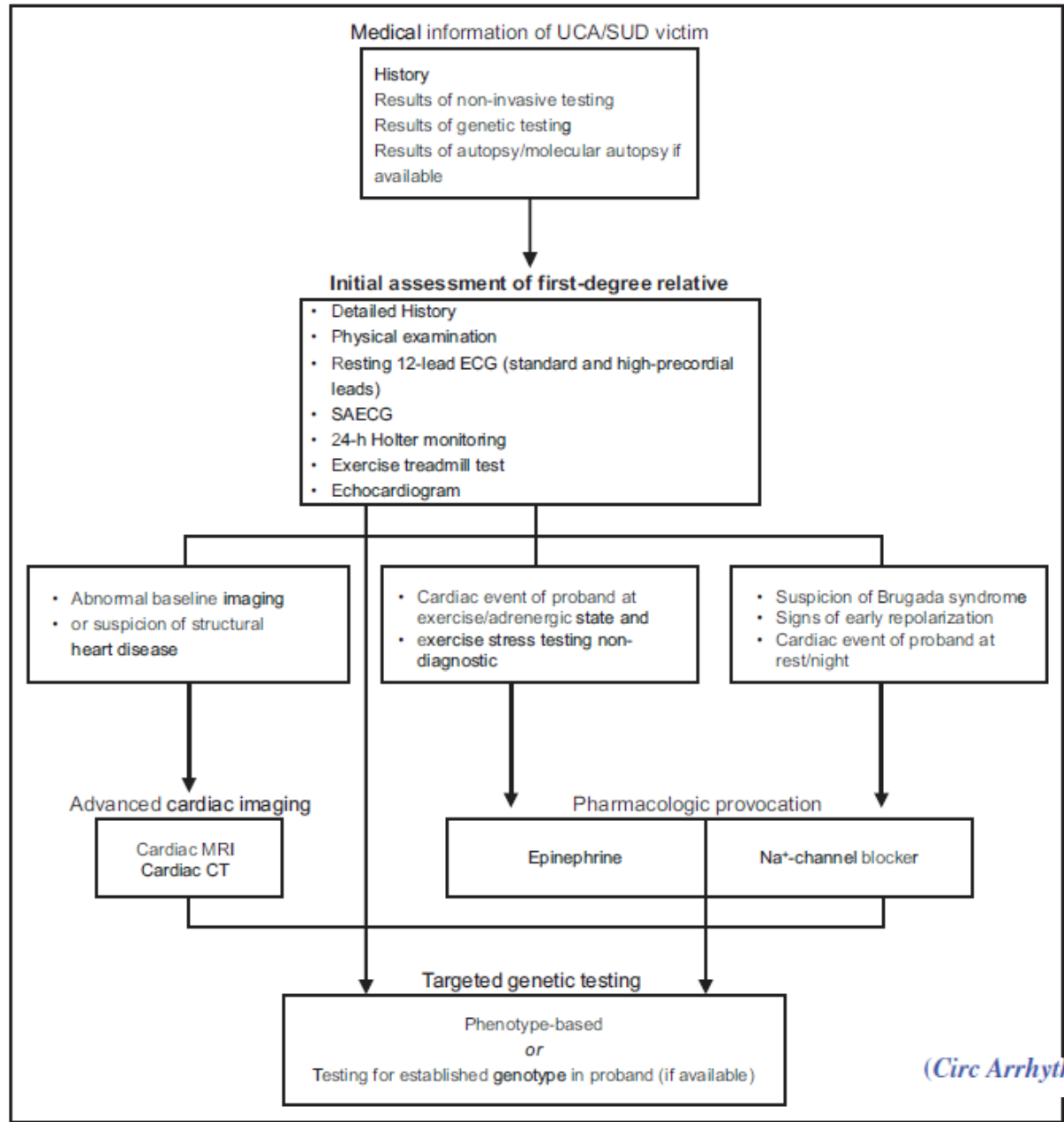
Trp 1001 Ter  
TGG TAG  
(cDNA 3002)

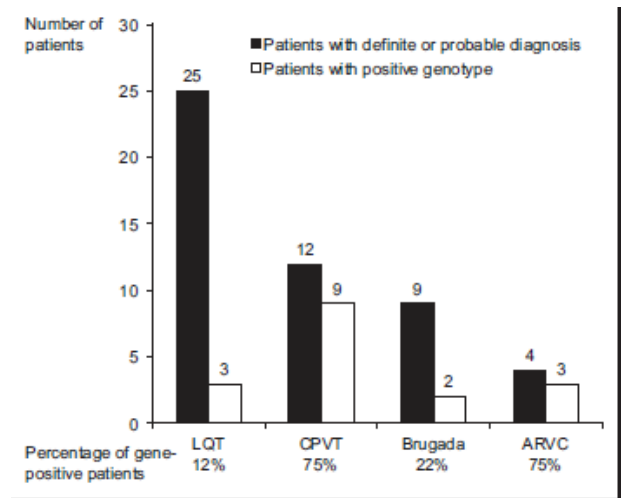
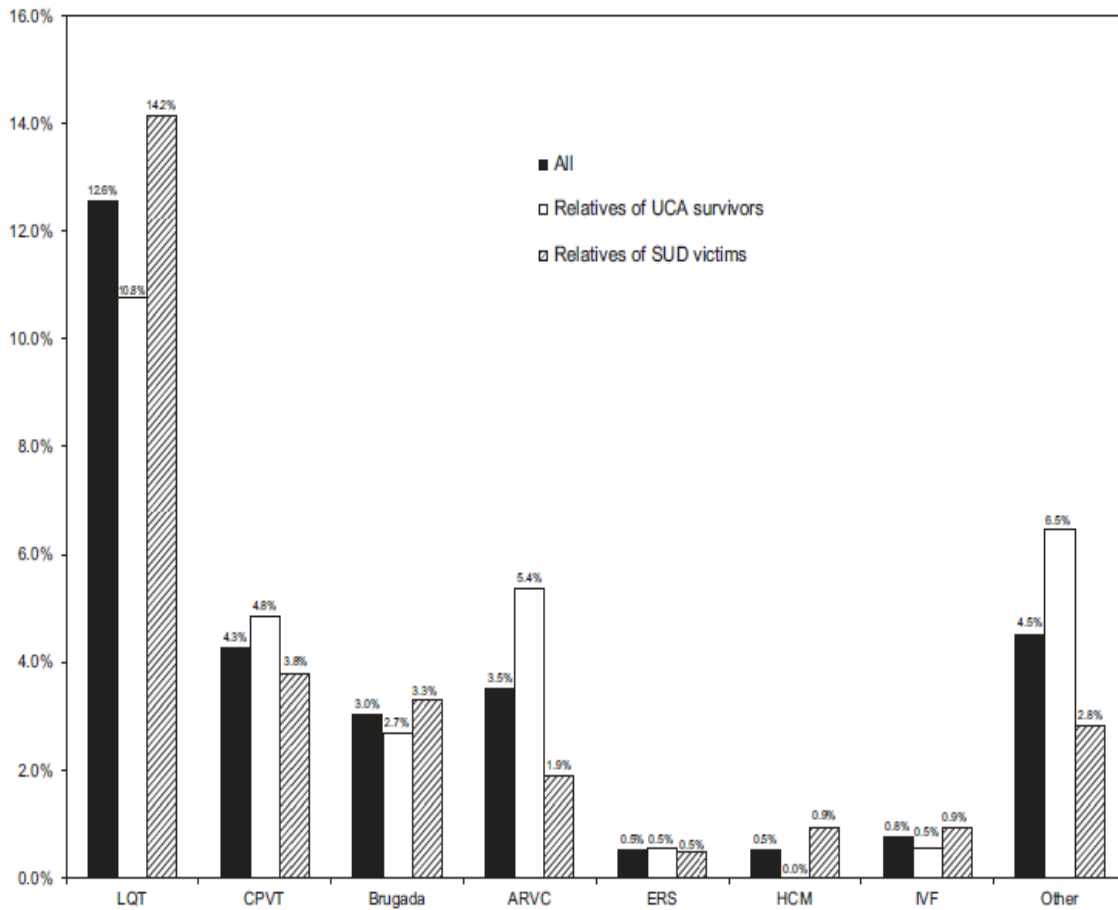
3\_

2\_

1\_









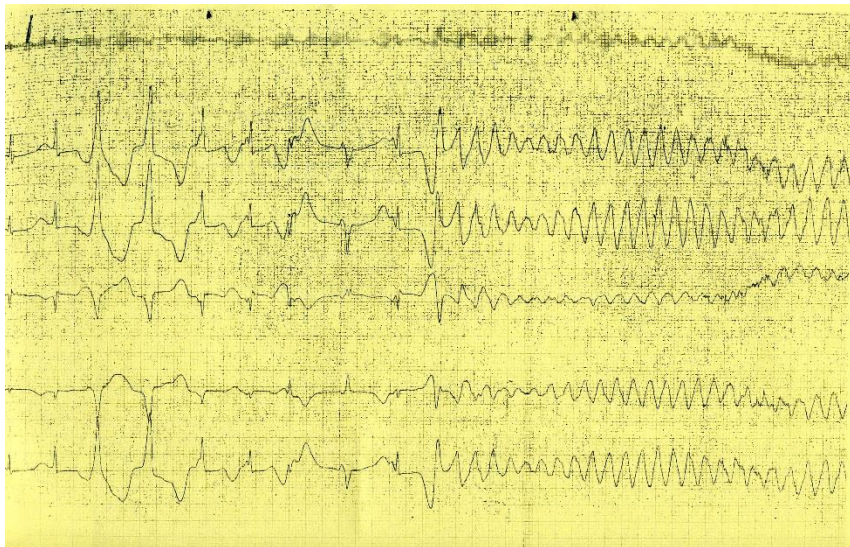
# Syndromes en cause

- Syndrome du QT Long congénital
- Tachycardies Ventriculaires Catécholergiques
- Syndrome de Brugada

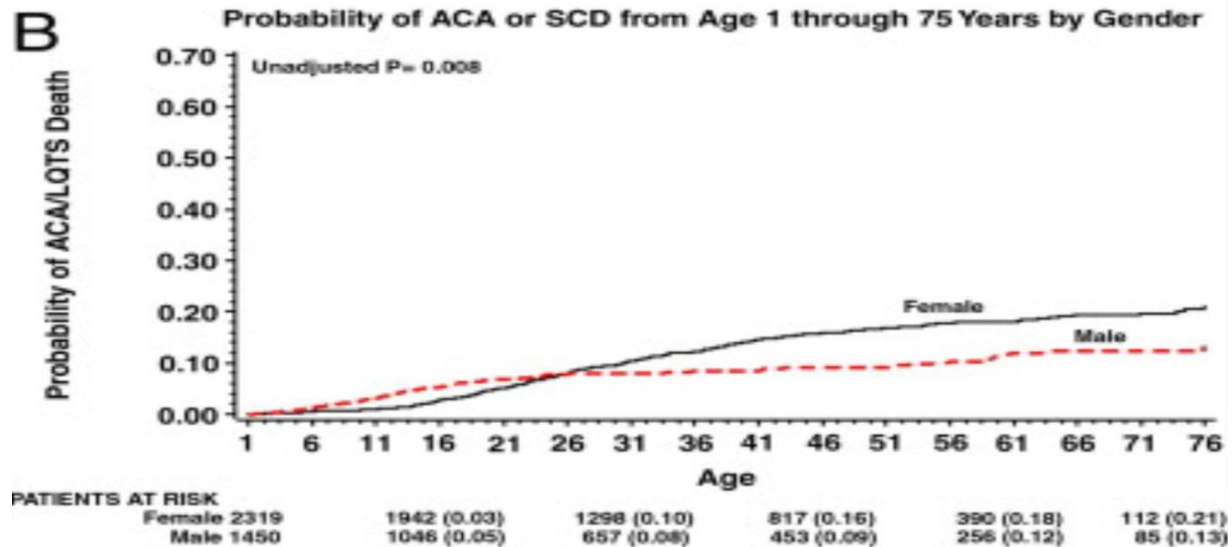
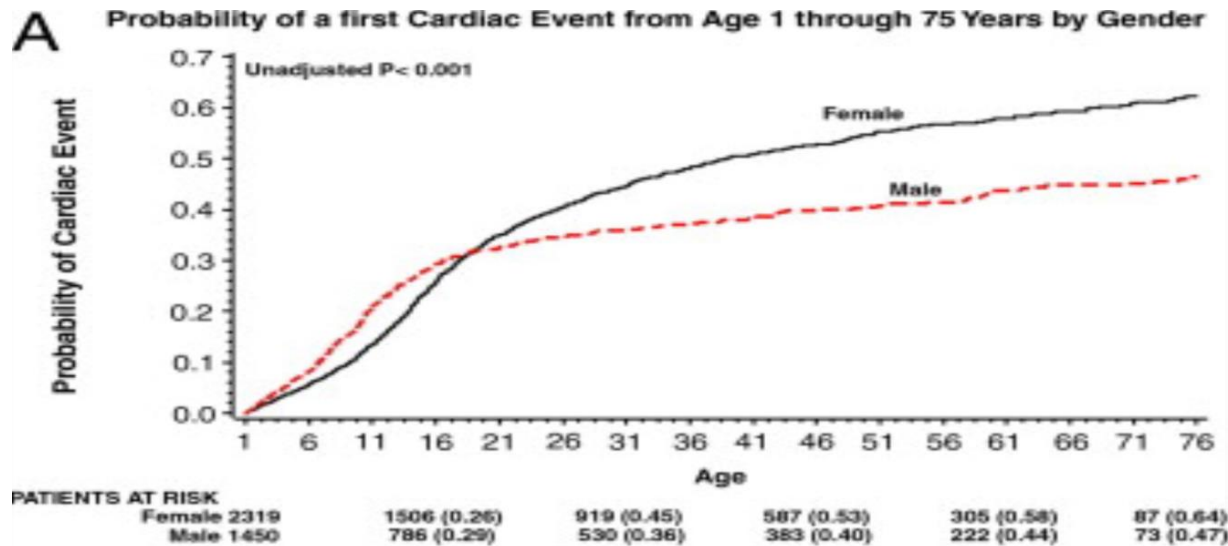
# Syndrome du QT Long

- Maladie génétique (1/2500) : 16 gènes connus
- Transmission autosomale dominante (95%)
- Pénétrance 70 % (7 à 90%)
- ECG : intervalle QTc allongé (> 440 ms)
- Torsade de pointes, TV
- Syncope, Arrêt cardiaque/ MS chez enfants et adultes jeunes ( 30%)
- Facteurs favorisants : stimulation adrénergique (effort, émotions), médicaments QT↑

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
LQTS is diagnosed with either – QTc $\geq$ 480 ms in repeated 12-lead ECGs or – LQTS risk score $>$ 3. <sup>431</sup>	I	C	This panel of experts
LQTS is diagnosed in the presence of a confirmed pathogenic LQTS mutation, irrespective of the QT duration.	I	C	This panel of experts
ECG diagnosis of LQTS should be considered in the presence of a QTc $\geq$ 460 ms in repeated 12-lead ECGs in patients with an unexplained syncopal episode in the absence of secondary causes for QT prolongation.	IIa	C	This panel of experts

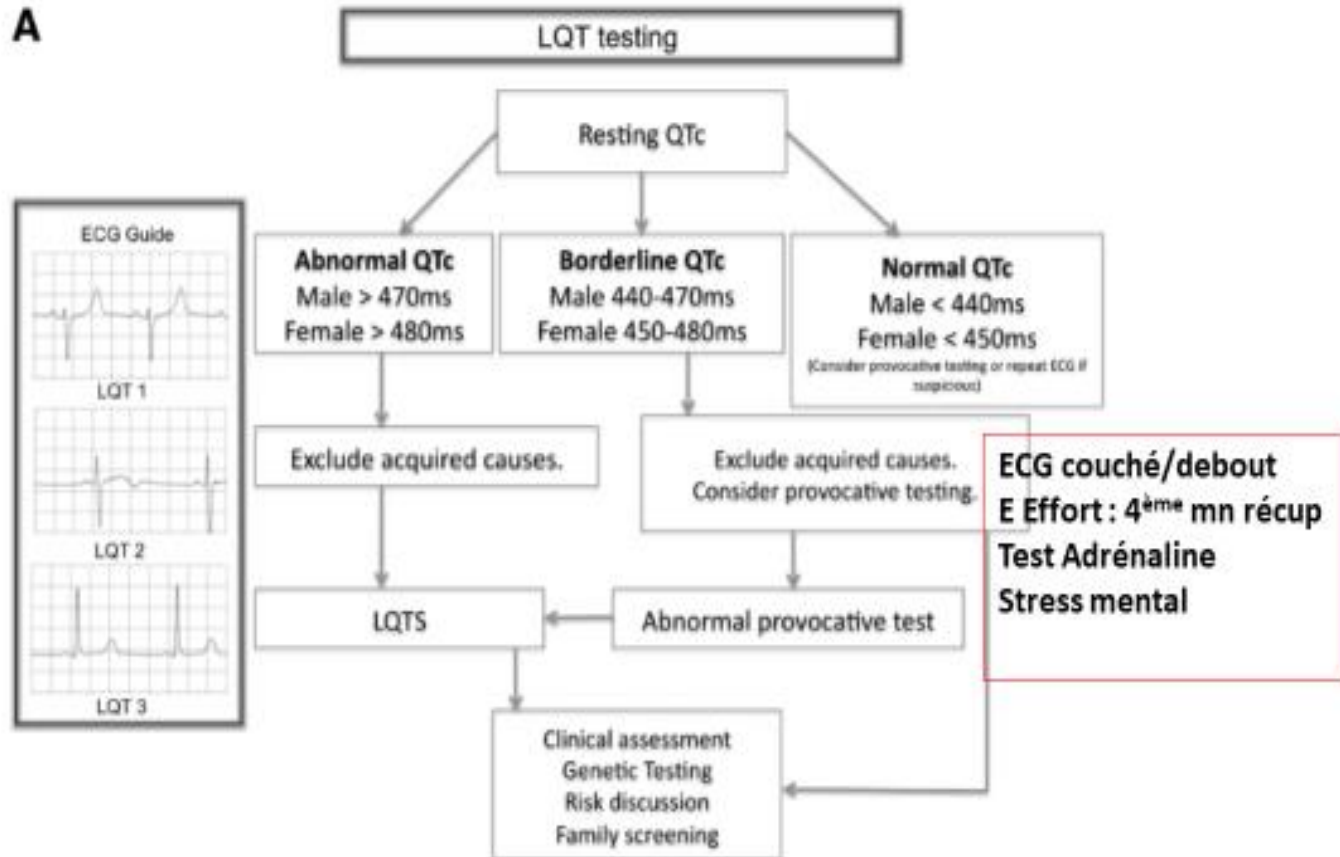


LQTS Type	Gene	Protein	Current	Frequency
LQT1	<i>KCNQ1</i>	Kv7.1	IKs↓	40%–45%
LQT2	<i>KCNH2</i>	KV11.1	IKr↓	30%–35%
LQT3	<i>SCN5A</i>	Nav1.5	INa↑	10%
LQT4	<i>ANKK2</i>	Ankyrin-B	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ↓	1%
LQT5	<i>KCNE1</i>	MinK	IKs↓	1%
LQT6	<i>KCNE2</i>	MIRP1	IKr↓	Rare
LQT7	<i>KCNJ2</i>	Kir2.1	IK1↓	Rare
LQT8	<i>CACNA1C</i>	CaV1.2	ICa-L↑	Rare
LQT9	<i>CAV3</i>	Caveolin 3	INa↑	Rare
LQT10	<i>SCN4B</i>	SCNβ4 subunit	INa↑	Rare
LQT11	<i>AKAP9</i>	Yotiao	IKs↓	Rare
LQT12	<i>SNTA1</i>	Syntrophin-α1	INa↓	Rare
LQT13	<i>KCNJ5</i>	Kir3.4	IKACH↓	Rare
LQT14	<i>CALM1</i>	Calmodulin 1	Calcium signalling	Rare
LQT15	<i>CALM2</i>	Calmodulin 2	Calcium signalling	Rare
LQT16	<i>TRDN</i>	Triadin	ICa-L↑	Rare
Jervell and Lange-Nielsen syndrome (autosomal recessive)				
JLN1	<i>KCNQ1</i>	Kv7.1	IKs↓	Rare
JLN2	<i>KCNE1</i>	MinK	IKs↓	Rare



*J Am Coll Cardiol. 2008;51(24):2291-2300.*

**A**



# HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies

*This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA)*

## STATE OF GENETIC TESTING FOR LONG QT SYNDROME (LQTS)

### Class I (is recommended)

Comprehensive or LQT1-3 (*KCNQ1*, *KCNH2*, and *SCN5A*) targeted LQTS genetic testing is recommended for any patient in whom a cardiologist has established a strong clinical index of suspicion for LQTS based on examination of the patient's clinical history, family history, and expressed electrocardiographic (resting 12-lead ECGs and/or provocative stress testing with exercise or catecholamine infusion) phenotype.

Comprehensive or LQT1-3 (*KCNQ1*, *KCNH2*, and *SCN5A*) targeted LQTS genetic testing **is recommended** for any asymptomatic patient with QT prolongation in the absence of other clinical conditions that might prolong the QT interval (such as electrolyte abnormalities, hypertrophy, bundle branch block, etc., i.e., otherwise idiopathic) on serial 12-lead ECGs defined as QTc >480 ms (prepuberty) or >500 ms (adults).

Mutation-specific genetic testing **is recommended** for family members and other appropriate relatives subsequently following the identification of the LQTS-causative mutation in an index case.

### Class IIb (may be considered)

Comprehensive or LQT1-3 (*KCNQ1*, *KCNH2*, and *SCN5A*) targeted LQTS genetic testing **may be considered** for any asymptomatic patient with otherwise idiopathic QTc values >460 ms (prepuberty) or >480 ms (adults) on serial 12-lead ECGs.

**Positif 50 %**

---

**KEYWORDS** Genetics; Cardiomyopathies; Channelopathies (Heart Rhythm 2011; 8:1308–1339)

---

# Bilan familial : Syndrome du QT long

- **Diagnostic :**
  - ECG : QTc ↑, morphologie
  - Holter : QTc ↑, morphologie, pente QT/RR
  - (adrénaline : QTc ↑, ESV)
  - Epreuve d'effort > 10 ans : QTc ↑ 4<sup>ème</sup> mn récupération
- **Tests génétiques** (panel 16 gènes) : les apparentés 1<sup>er</sup> degré au moment du bilan familial + enfants
- **Traitement** : dès le diagnostic clinique
  - Béta-bloquants :
  - Liste médicaments
  - Activité sportive restreinte



# Tachycardie ventriculaire catécholergique



- ECG de base souvent normal (QTc normal)
- Enfants avec syncopes/mort subite à l'EFFORT
  - A partir de 2 ans, rare après 40 ans
- Prévalence : 1/10 000
- Génétique : **RyR2**, **CASQ2**, Triadin (calcium)
- Pénétrance 65 à 80% (variable avec l'âge)

Name	Gene	Protein	Frequency
CPVT1	<i>RYR2</i>	Cardiac ryanodine receptor 2	50%–60%
CPVT2	<i>CASQ2</i>	Cardiac calsequestrin	≈5%
CPVT3	<i>TECLR</i>	Originally mapped to chromosome 7 p14-p22, now reallocated to chromosome 4	Rare
CPVT4	<i>CALM1</i>	Calmodulin	Rare
CPVT5	<i>TRDN</i>	Triadin	Rare
? LQT4 overlap	<i>ANK2</i>	Ankyrin B	Rare
? LQT7 overlap	<i>KCNJ2</i>	Potassium inwardly rectifying channel Kir2.1	Rare



# Tachycardie Ventriculaire Polymorphe

- Syncopes ± arrêt cardiaque (emotion, exercice, noyade) vers 10 ans (exceptionnel < 2 ans)
- Syncope + convulsions => **Attention Dic ≠ épilepsie**
- ESV polymorphes à l'effort-bigéminisme-salves polymorphes : reproductibles
  - **Holter, Epreuve d'effort, adrénaline**
- Mortalité élevée en l'absence de traitement (30 % à l'âge de 20-30 ans)
- Béta-bloquants : Nadolol : ( 50 – 75 mg/m<sup>2</sup> : 1-2 mg/j en 2 prises chez l'enfant)

# HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies

*This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA)*

---

## STATE OF GENETIC TESTING FOR CATECHOLAMINERGIC POLYMORPHIC VENTRICULAR TACHYCARDIA (CPVT)

### Class I (is recommended)

Comprehensive or CPVT1 and CVPT2 (RYR2 and CASQ2) targeted CPVT genetic testing is recommended for any patient in whom a cardiologist has established a clinical index of suspicion for CPVT based on examination of the patient's clinical history, family history, and expressed electrocardiographic phenotype during provocative stress testing with cycle, treadmill, or catecholamine infusion.

Mutation-specific genetic testing is **recommended** for family members and appropriate relatives following the identification of the CPVT-causative mutation in an index case.

---

**Positif 70%**

---

**KEYWORDS** Genetics; Cardiomyopathies; Channelopathies (Heart Rhythm 2011; 8:1308–1339)

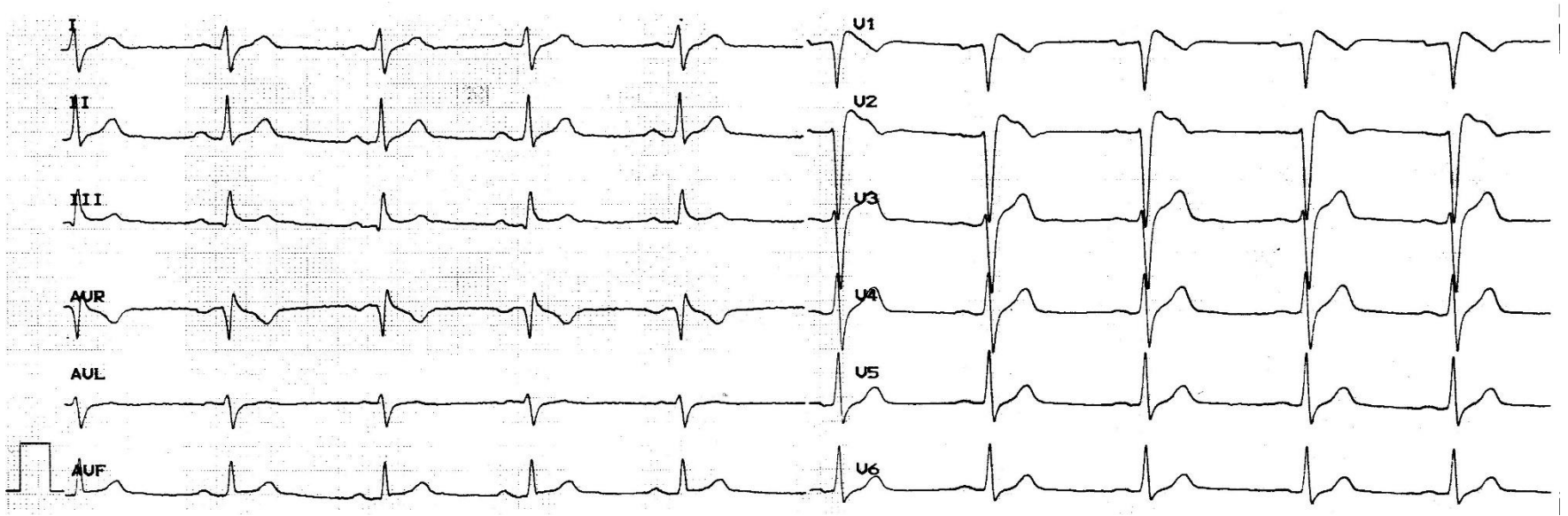
---

# Tachycardie ventriculaire catécholergique

## Bilan familial > âge 2 ans

- **Diagnostic :**
  - Holter + effort : > 2 ans
  - Adrénaline > 2 ans
  - Epreuve d'effort > 10 ans
- **Tests génétiques** (RyR2, CASQ2, Triadin, Calmoduline ) : les apparentés du 1<sup>er</sup> degré au moment du bilan familial + enfants (> 2 ans)
- **Traitement :**
  - Béta-bloquant : dès le diagnostic
  - **Activité sportive interdite même sous BB**

# Syndrome de Brugada

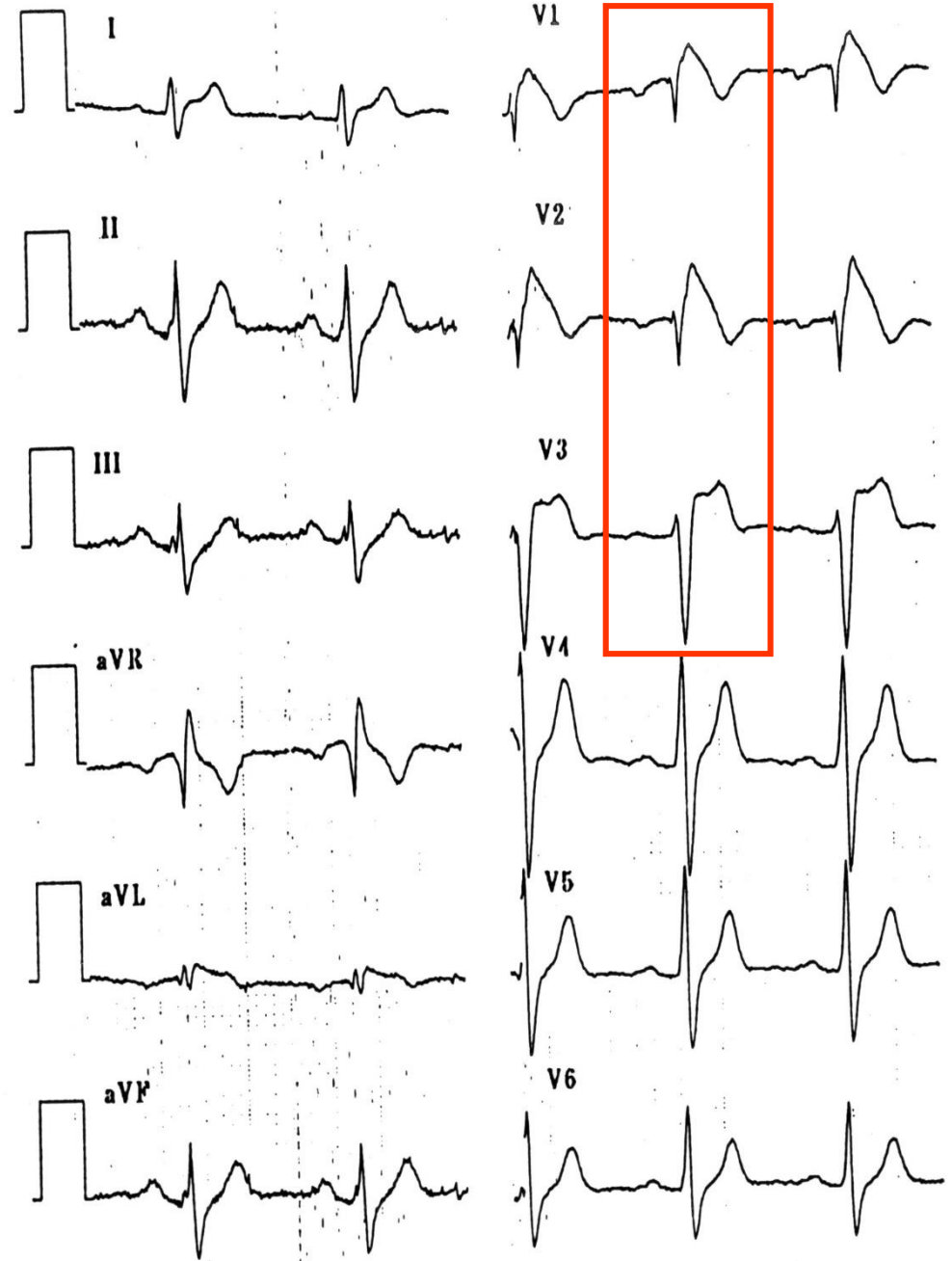


- Retard de conduction intra-ventriculaire droite avec sus-décalage segment ST V1-V2-V3 (surélévation J  $\geq 0.2$  mV)
- Tachycardie ventriculaire polymorphe/FV => syncopes ou mort subite. 4% du total des MS, 20 % des MS sur cœur sain.
- Prévalence 20 / 100 000 (*Orphanet 2011*) Formes familiales
- Génétique : 10 gènes (**SCN5A**)
- Pénétrance 30% (variable ++)

## ECG dans le syndrome de Brugada : type 1

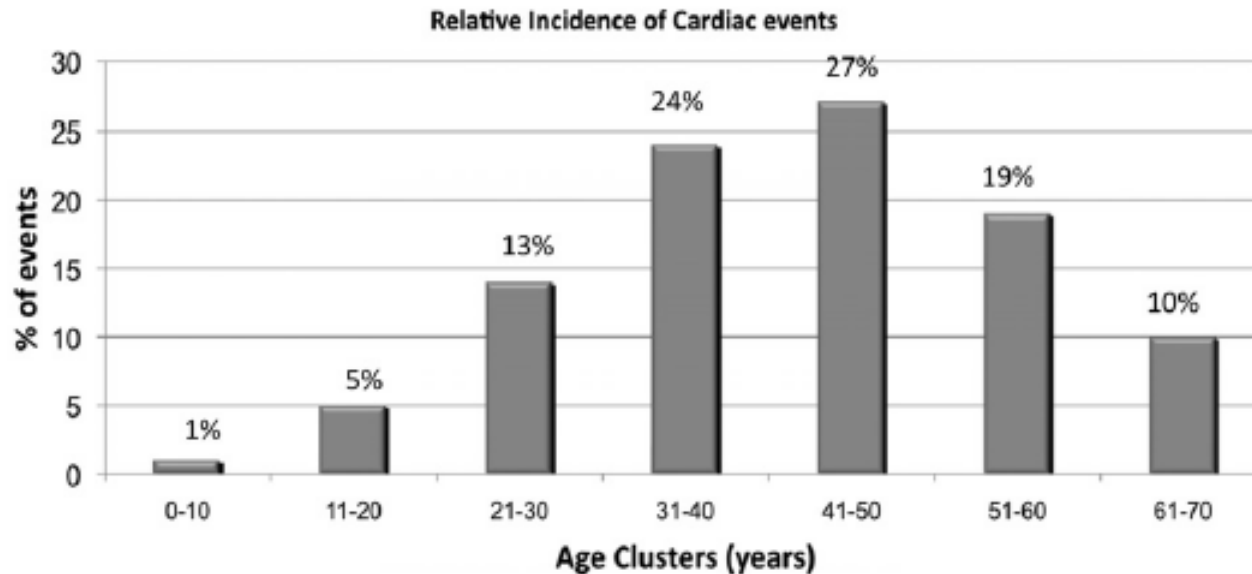
- PR allongé
- Retard droit
- Segment ST ↑ surélévation  $J \geq 0.2 \text{ mV}$

Sensibilisation par Ajmaline



# Evènements cardiaques (âge)

## Symptoms by age cluster in Brugada syndrome



N = 1057 patients - 269 events

**Figure 4.** Relative percentage of symptomatic Brugada syndrome patients by age clusters showing a peak of incidence in the third and fourth decades of life (data from the Pavia Brugada syndrome registry).

# Syndrôme de Brugada et mort subite de l'enfant

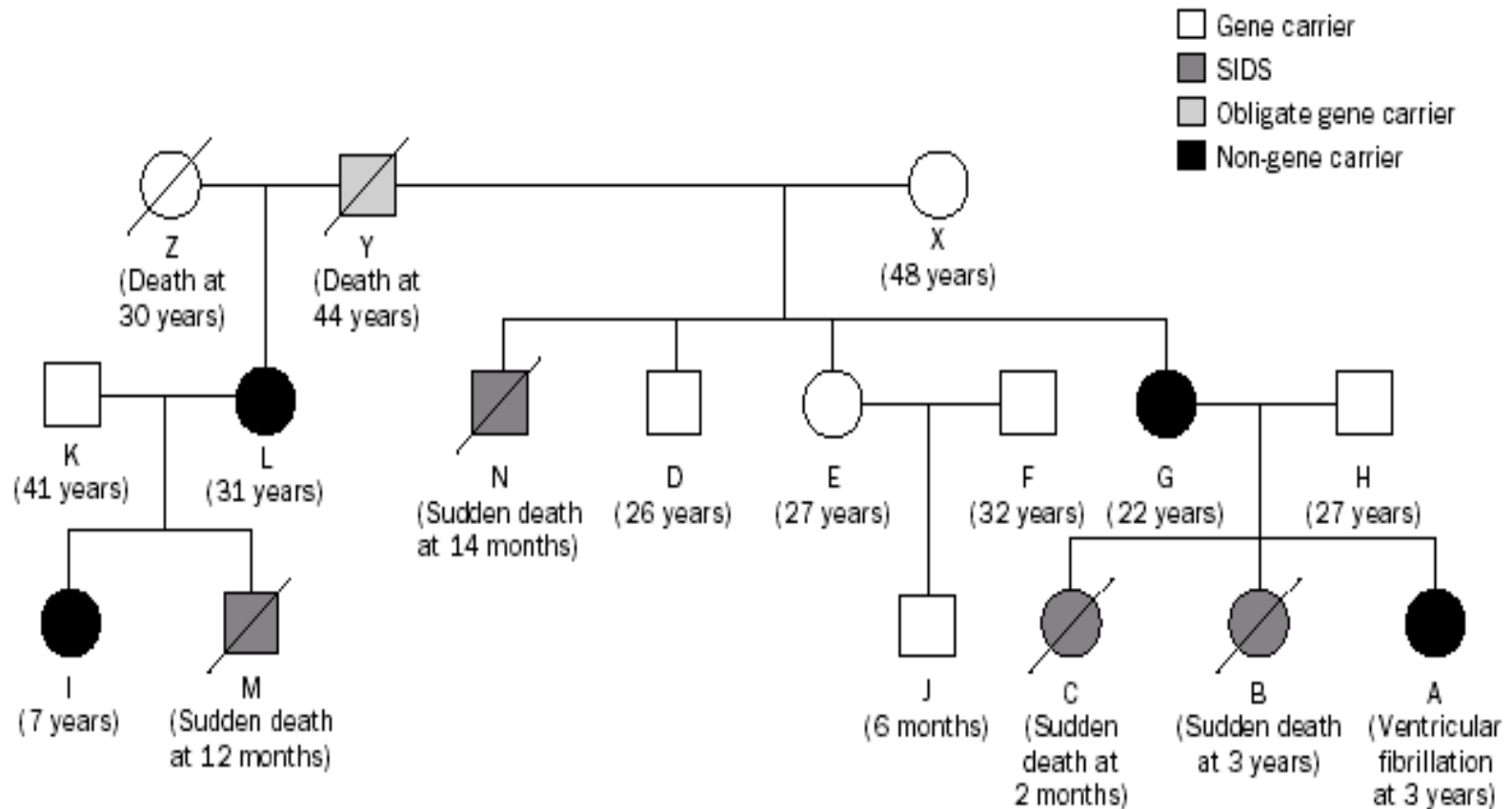
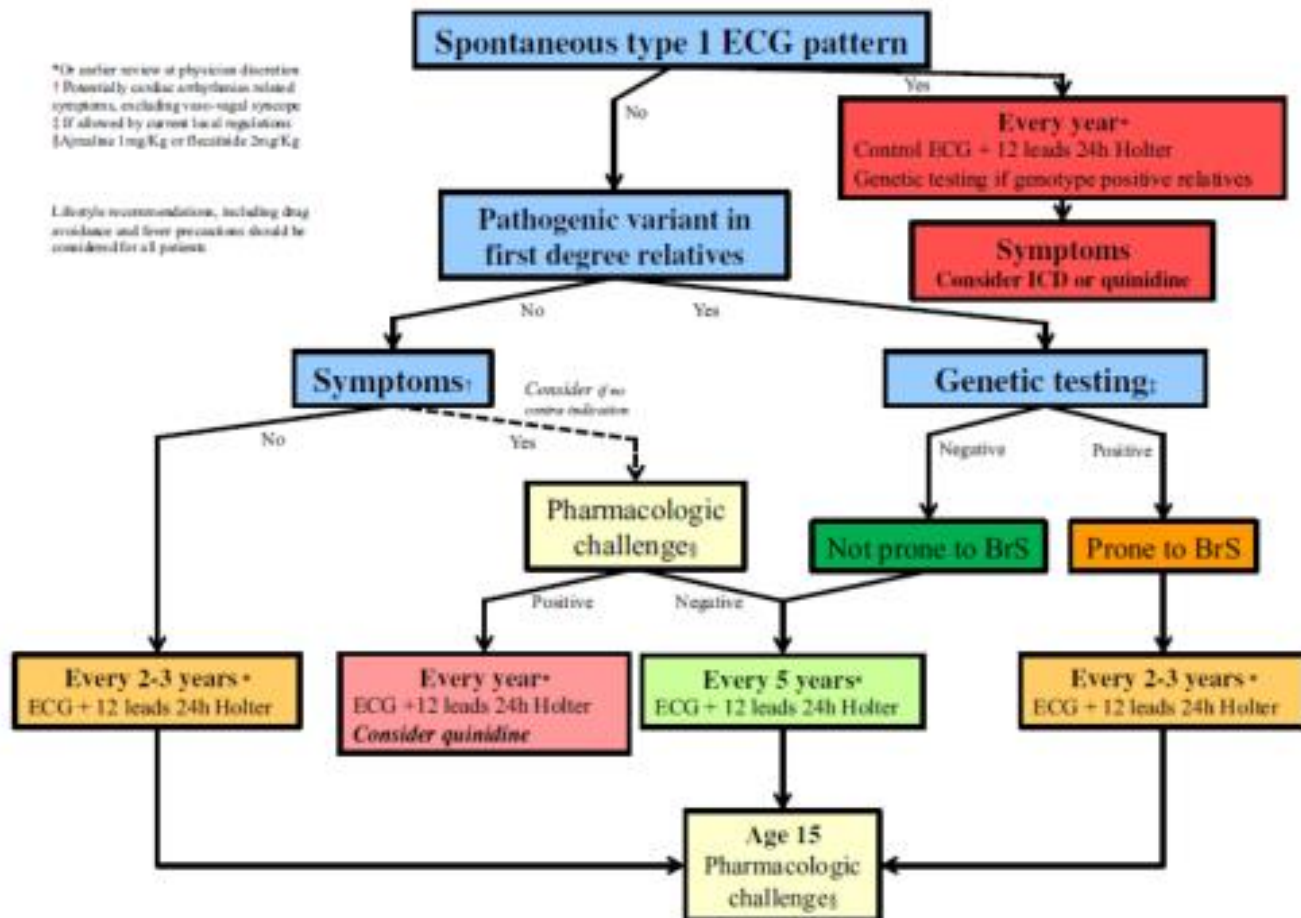


Figure 1: Family pedigree

Squares indicate males, circles indicate females. Ages and age at death/event in brackets.



### Management of the Young with a known BrS in the Family



# Particularités pédiatriques

- Syncope/Arrêt Cardiaque/Mort Subite **fébrile**
- **2 périodes à risque : 0-3 ans et > 15 ans**
- FDR : ECG type 1 spontané + PC
- Traitement : Hydroquinidine / DAI
- Liste de médicaments contre indiqués ([brugada.org](http://brugada.org))
- Génétique
- Famille : ECG ; Test Ajamaline

# HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies

*This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA)*

## STATE OF GENETIC TESTING FOR BRUGADA SYNDROME (BrS)

### Class I (is recommended)

Mutation-specific genetic testing is **recommended** for family members and appropriate relatives following the identification of the BrS-causative mutation in an index case.

### Class IIa (can be useful)

Comprehensive or BrS1 (SCN5A) targeted BrS genetic testing can be useful for any patient in whom a cardiologist has established a clinical index of suspicion for BrS based on examination of the patient's clinical history, family history, and expressed electrocardiographic (resting 12-lead ECGs and/or provocative drug challenge testing) phenotype.

### Class III (is not indicated/recommended)

Genetic testing is **not indicated** in the setting of an isolated type 2 or type 3 Brugada ECG pattern.

**Positif 20%**

---

**KEYWORDS** Genetics; Cardiomyopathies; Channelopathies (Heart Rhythm 2011; 8:1308 –1339)

---

# Brugada et bilan familial

- ECG :
  - parents, frères et soeurs, enfants  $> 15$  ans et  $< 3$  ans
- Test pharmacologique Ajmaline :
  - si ECG base normal ( $> 15$  ans)
- SVP ? : stratification du risque
  - si test pharmacologique anormal
- Tests ADN :
  - si mutation cas index connue,  $> 15$  ans
  - recherche

# Intérêt clinique du diagnostique génétique

**TABLE 1. Criteria to Define Applicability of Genetic Testing in Clinical Practice**

Criteria	Points
<b>Technical aspects</b>	
Percentage of genotyped patients	
$\geq 50$	3
30 to 49	2
10 to 29	1
Unknown or $\leq 10$	0
Size of the genomic region to screen, kb	
$\leq 1$	1
$> 1$ to 3	0
$> 3$ to 8	-0.5
$> 8$ to 13	-1
$\geq 13$	-1.5
<b>Clinical aspects</b>	
A, Presymptomatic diagnosis is clinically relevant	0.5
B, Identification of silent carriers is clinically relevant	0.5
C, Results influence risk stratification	0.5
D, Results influence therapy/lifestyle	0.5
E, Reproductive counseling is clinically justified	0.5

# Intérêt clinique du diagnostic génétique

**TABLE 2. Disease-Specific Quantification of Clinical Applicability of Genetic Testing**

Disease	Gene(s)	Technical Score		Clinical Score					Total
		Genotyped (%)	Size of Screening (kb)	A	B	C	D	E	
TS	<i>CACNA1c</i> (3)	3 ( $\approx$ 100)	1 (<1)	0.5	0.5	...	...	0.5	5.5
RW	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A,</i> <i>KCNE1, KCNE2</i> (6–8)	3 ( $\geq$ 50)	-1 (8–13)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	4.5
JLN LQTS	<i>KCNQ1, KCNE1</i>	3 ( $\geq$ 50)	0 (1–3)	0.5	0.5	...	...	0.5	4.5
AS	<i>KCNJ2</i> (13)	3 (50)	0 (1–3)	0.5	0.5	...	...	0.5	4.5
DCM- CB	<i>LMNA/C</i> (21)	2 (30–50)	0 (1–3)	0.5	0.5	...	...	0.5	3.5
HCM†	<i>MYH7, MYL3, MYL2, ACTC,</i> <i>TNNT2, TPM1, TNNI3,</i> <i>MYBPC3, TTNC</i> (14)	3 ( $\geq$ 50)	-1.5 (>13)	0.5	0.5	...	...	0.5	3
CPVT	<i>RyR2, CASQ2</i> (19)	3 ( $\geq$ 50)	-1.5 (>13)	0.5	0.5	...	...	0.5	3
ARVC‡	<i>PKP2, DSP, JUP</i>	2 (30–50)	-1.5 (>13)	0.5	0.5	...	...	0.5	2
BrS	<i>SCN5A</i> (24)	1 ( $\leq$ 30)	-0.5 (3–8)	0.5	0.5	...	...		1.5
DCM§	<i>MYH7, TNNT2, TNNI3,</i> <i>TPM1</i> (34)	0 ( $\leq$ 10)	-1.0 (8–13)	0.5	0.5	...	...	0.5	0.5
SQTS	<i>KCNQ1, KCNH2, KCNJ2</i>	0 (0)	-0.5 (3–8)	0.5		...	...	0.5	0.5
PCCD	<i>SCN5A</i>	0 (0)	-0.5 (3–8)	0.5		...	...	0.5	0.5
FAF	<i>KCNQ1, KCNE2</i>	0 (0)	0 (1–3)	0.5		...	...	...	0.5
SSS	<i>HCN4, SCN5A</i>	0 (0)	-0.5 (3–8)	0.5		...	...	...	0.5
LVNC	<i>Cypher/ZASP</i>	0 (0)	0 (1–3)	0.5		...	...	...	0.5

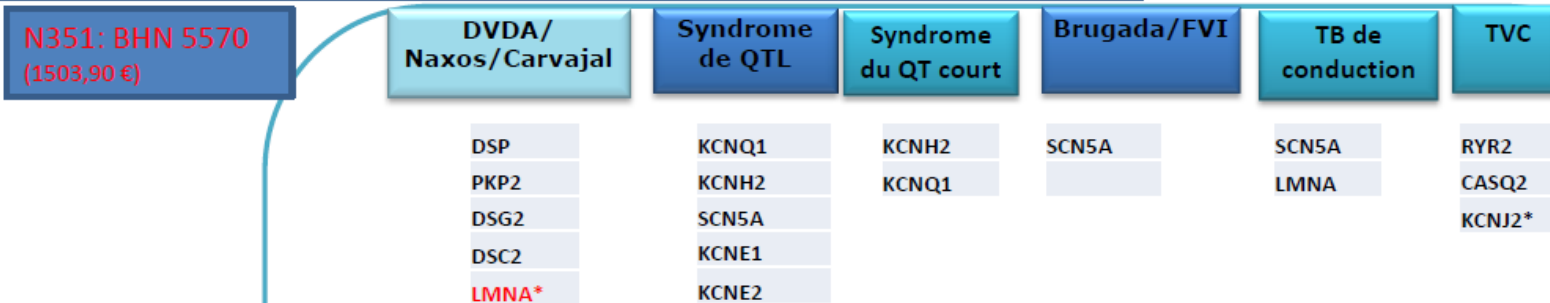
TS indicates Timothy syndrome (LQT8); RW, Romano-Ward; JLN, Jervell-Lange-Nielsen; AS, Andersen Syndrome (LQT7); CB, conduction block; BrS, Brugada syndrome; SQTS, short-QT syndrome; PCCD, progressive cardiac conduction defect; FAF, familial atrial fibrillation; and SSS, sick sinus syndrome.

\*LQTS without extracardiac involvement. ANK2 (LQT4) was excluded because only anecdotal cases have been reported.

†*MYBPC3* and *MYH7* screening alone identifies >50% of genotype patients (14). In such instances, score is 4. Only sarcomeric protein with isolated cardiac phenotype.

# ARBRES DECISIONNELS d'analyse Génétique Moléculaire TROUBLES DU RYTHME

ANALYSES DE PREMIERE INTENTION : 263 cibles – 76092 Bases

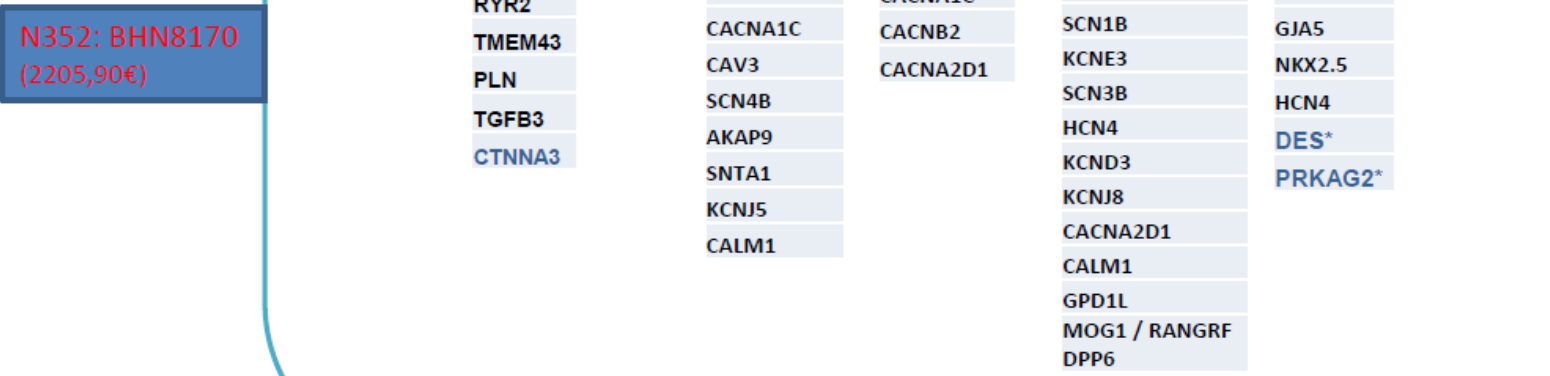


ANALYSES DE SECONDE INTENTION :

Discussion Clinico Biologique:  
Réévaluation du Phénotype  
Nouvelle prescription

555 cibles – 139940 bases

- NEGATIF
- Ambiguïté d'interprétation
- Phénotype particulier



\* Gènes pouvant être demandés individuellement devant un phénotype évocateur

## DEMANDE DE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE PATHOLOGIE RYTHMOLOGIQUE

Syndrome de QTL, QT court, Syndrome de Brugada, Dysplasie arythmogène du ventricule droit, trouble de conduction, Fibrillation, Flutter atriale

### Renseignements cliniques ; A remplir obligatoirement sauf pour les diagnostics présymptomatiques

**Syndrome du QTL ou QT court** Valeur du QTc :  Asymptomatique  Symptomatique :

Syncopes  OUI  NON Circonstances de la syncope :

Mort Subite  OUI  NON

**Syndrome de Brugada**  Asymptomatique  Symptomatique

ECG au repos : Sus décalage du segment ST>2 mm  OUI  NON

Test à l'Ajmaline  Positif (sus décalage sup à 2mm)  Négatif

**Dysplasie arythmogène du VDt**  Asymptomatique  Symptomatique :

Nombre de critères mineurs :

Nombre de critères majeurs :

Anomalie du VDt à l'Echographie cardiaque, à l'angiographie, à l'IRM  OUI  NON

Présence d'anomalie à l'ECG ; ondes T négatives en V<sub>2,3</sub>  OUI  NON

Présence d'une onde epsilon  OUI  NON

**Autres pathologies rythmiques:**

## ANALYSE(S) MOLECULAIRE(S) DEMANDEE(S)

### ANALYSE(S) DE NIVEAU 1 : SCREENING DE GENES MAJEURS PAR SEQUENCAGE A HAUT DEBIT

16 gènes majeurs : KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, PKP2, DSG2, DSC2, DSP, LMNA, RYR2, CASQ2, TRDN, CALM1, NKX2.5  
(Cotation : N351 ; RIHN 5570)

### ANALYSE(S) DE NIVEAU 2 : SCREENING PAR NGS d'un panel élargi de gènes (50 gènes)

(Après confirmation de l'hypothèse diagnostique et précisions phénotypiques indispensables à l'interprétation)  
(Cotation : N352 ; RIHN 8170)

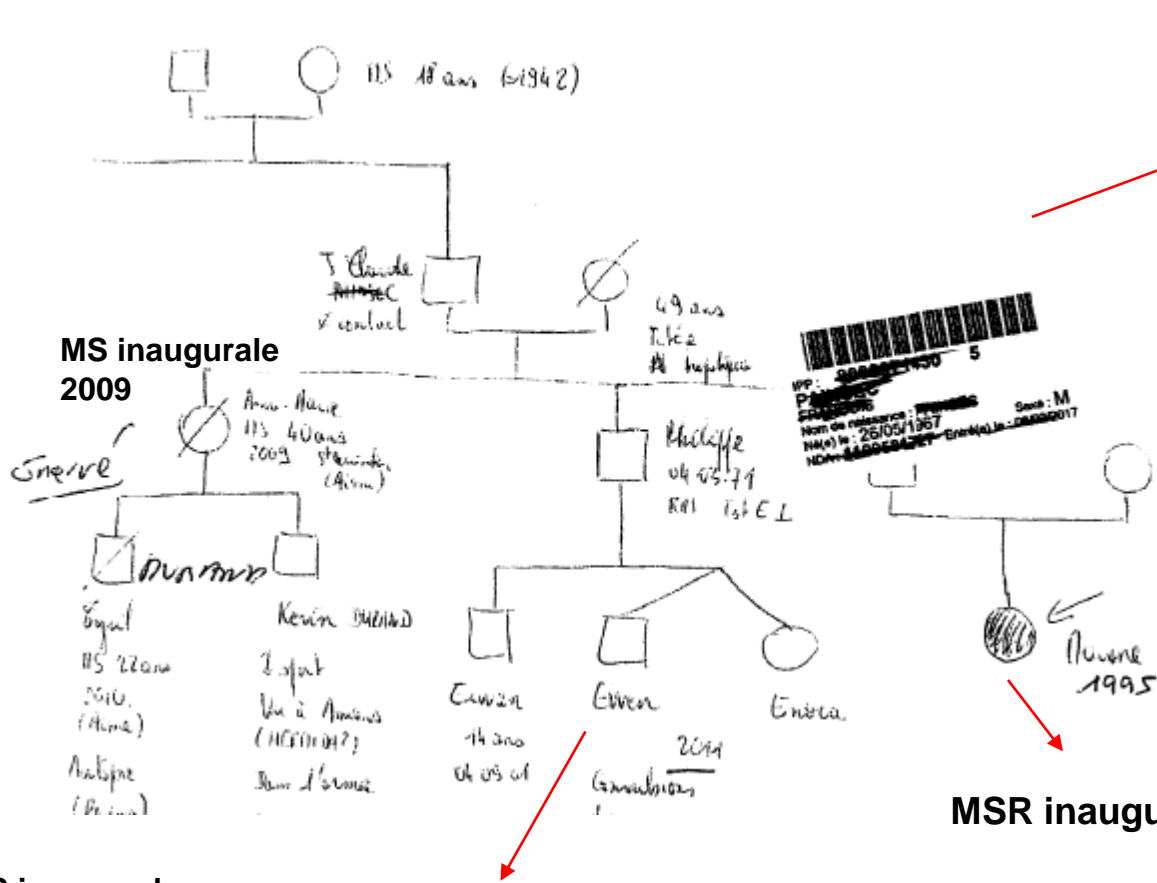
### RECHERCHE DIRECTE DE MUTATION(S) CHEZ UN APPARENTE (A REMPLIR)

Symptomatique  non symptomatique  1er prélèvement  2ème prélèvement

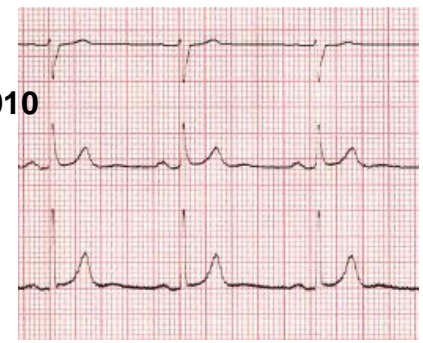
Gène .....

Mutation ..... (Ou photocopie du résultat précédent) (Cotation : N353 ; BHN720)





2010

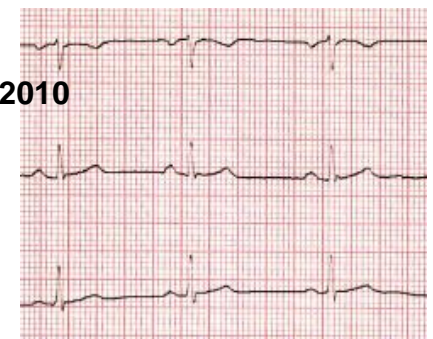


2018



MSR inaugurale 2017

2010



2017



MS inaugurale

2010

Autopsie <0

Bilan familial QTL?

Evolution :  
Evolution favorable. Pas de complication pendant l'hospitalisation.  
Pas d'autre convulsion. Il a été mis sous traitement par Lamictal avec une bonne tolérance.

- Traitement de sortie et conseils :
- Surveillance parentale
  - Consultation aux urgences si besoin
  - Rendez-vous IRM cérébrale le 08/01/18 à 14h45.
  - Suivi neurologique en externe
  - EEG programmé le 22/01/18 à 12h30 à Hautepierre Strasbourg

- EN CONCLUSION :**
- Crise convulsive
  - Epilepsie en observation.



# Bilan familial de MS (canalopathies) chez les apparentés 1<sup>er</sup> degré : parents, fratrie, enfants

Examens	QTL	TVC	Brugada
<b>Quand ?</b>	Naissance	> 2 ans	> 15 ans
<b>ECG</b>	QTc ↑ , morpho, debout	QTc normal	Type 1 (< 3 ans)
<b>Holter</b>	QTc ↑, morpho, pente	ESV poly, salves	12 d, charge type 1
<b>E Effort</b>	QTc ↑ 4mn	ESV, salves	Type 1↓
<b>Test Pharmacologique</b>	Adrénaline	Adrénaline	Ajmaline
<b>SVP</b>	Non	Non	Non ?
<b>Génétique</b>	Oui +++	Oui +++	Recherche directe

# Le bilan familial des canalopathies

- Potentiellement 50% d'atteints => apparentés 1<sup>er</sup> degré
- Consultation spécialisée multidisciplinaire (centre de référence/compétence) [www.cardiogen.aphp.fr](http://www.cardiogen.aphp.fr)
  - Test génétique
  - Bilan cardiologique spécifique : ECG et Holter, Epreuve d'effort, tests pharmacologiques
- Traitement, sport
- SQTL et Brugada => liste des médicaments contre-indiqués: [crediblemeds.org](http://crediblemeds.org) , [www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)

# Conclusions

- Faire le diagnostic de la cause de MS: ECG, EE, tests pharmacologiques et screening familial
- Evaluer le risque rythmique : sexe, âge, mutation, arythmies, type de canalopathie
- Réaliser les tests génétiques : intérêts diagnostique, pronostique et orientation thérapeutique.
- Privilégier une approche multi-disciplinaire : prise en compte des différentes dimensions de l'impact d'un test génétique et du diagnostic de la canalopathie.
- La mise en place de centres nationaux de référence et régionaux de compétence pour les maladies rythmiques héréditaires a permis d'améliorer la prise en charge cardiologique et génétique de ces pathologies.

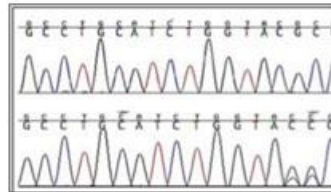
# Autopsie moléculaire



Postmortem blood

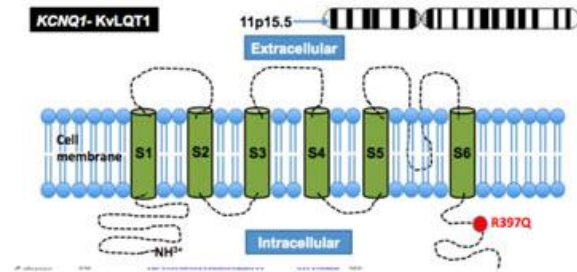


DNA extraction



Genetic analysis

- Sanger sequencing
- Cardiac gene panels
- Whole exome / genomes



Pathogenic  
(disease-causing)  
mutation

