



Les arythmies cardiaques héréditaires



Jean-Baptiste Gourraud

PU-PH

jeanbaptiste.gourraud@chu-nantes.fr

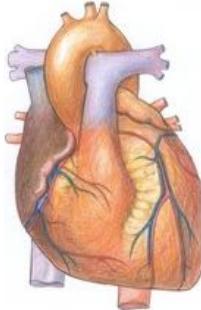
l'institut du thorax
Nantes, France

plan

- Généralités sur les arythmies héréditaires
- La mort subite cardiaque
- Les principales arythmies héréditaires
 - Modèle monogénique
 - Syndrome du QT long
 - Syndrome du QT court
 - Tachycardie ventriculaire catécholergique
 - Hétérogénéité phénotypique: Troubles de la conduction
 - Modèle oligogénique: Syndrome de Brugada
- Rôles et fonction des variants génétiques

Les canalopathies

Coeur apparemment

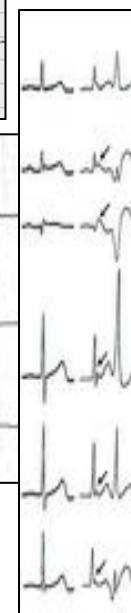
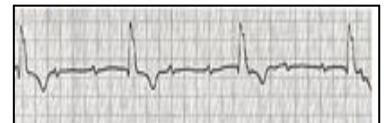
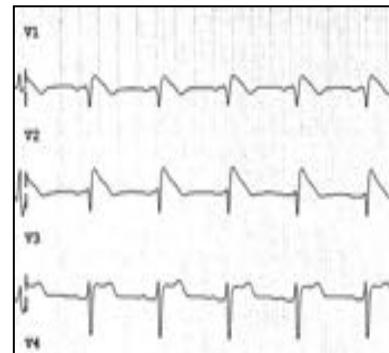
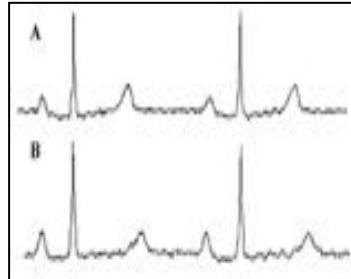
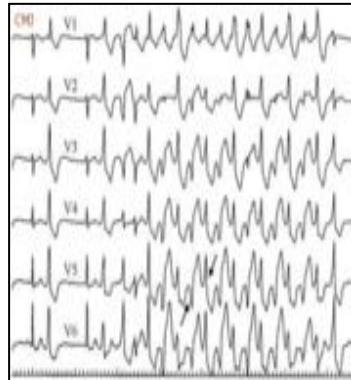
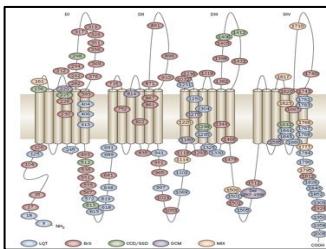


Sujet jeune
0.5 – 2 /1000
Mutation canalaire

Mort subite



ECG spécifique



Syndrome de Brugada

Syndrome du QT long

TV catécholergique

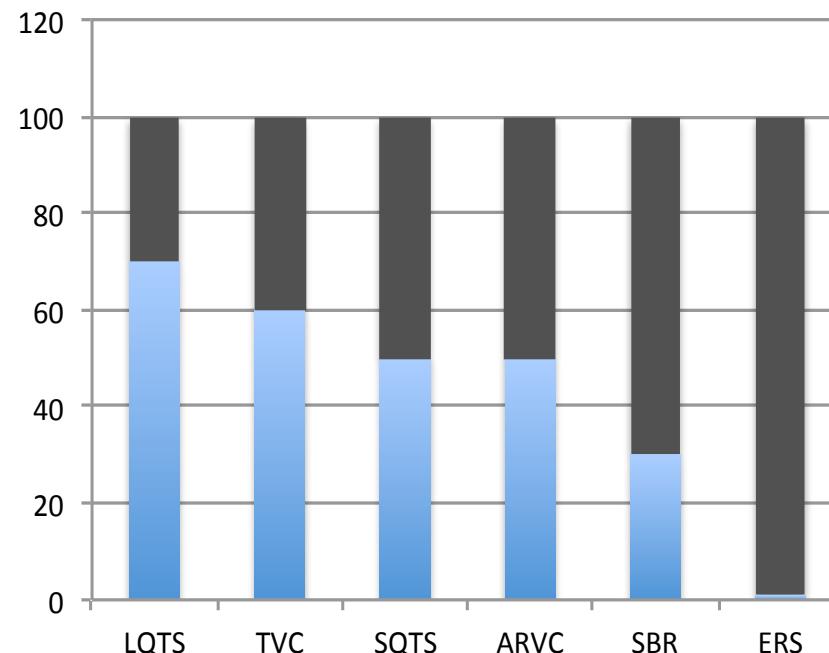
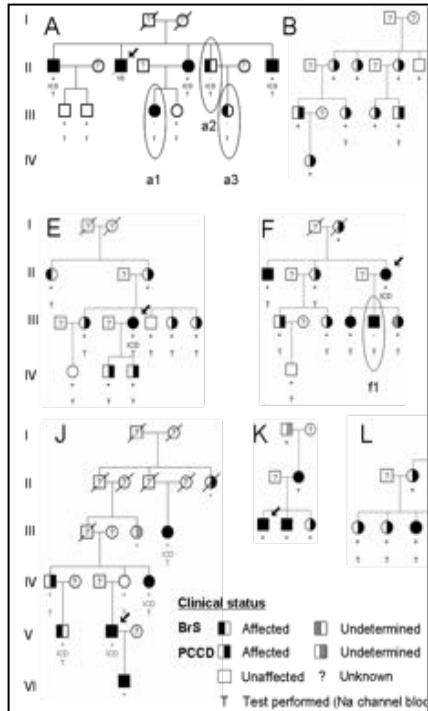
Syndrome de repolarisation précoce
Syndrome du QT court

Fibrillation atriale
Troubles de conduction

Une origine génétique

Transmission

Autosomique dominante



diagnostic

- Sudden cardiac death
- Major ERS
- SCD + major ERS
- Minor ERS
- Normal
- Probably normal
- No available ECG

Faible
pénétrance

Modèles génétiques complexes



Gourraud, JACC 2013

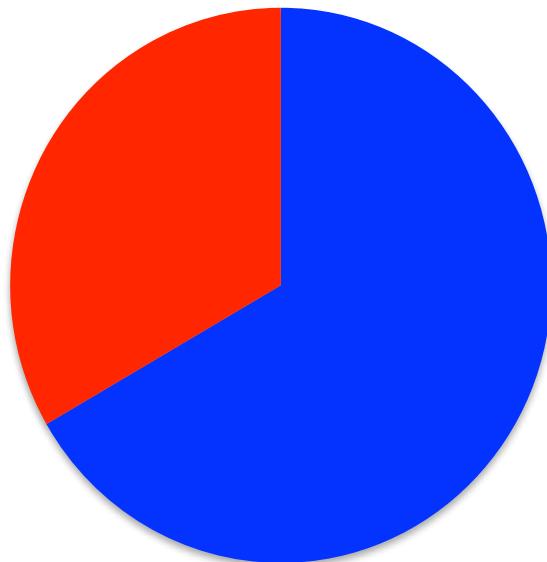
Probst, Circ Cardiovasc Genet 2009

Keating, Science 1992

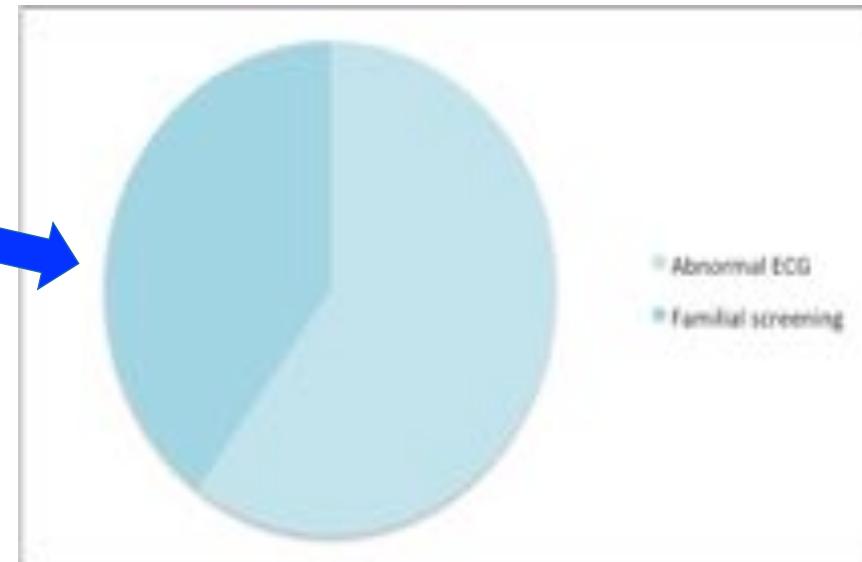
Présentation clinique

L'exemple du syndrome de Brugada

- Symptômes:
 - Mort subite
 - Syncope
 - Fibrillation atriale
- Dépistage familial
 - ECG anormal



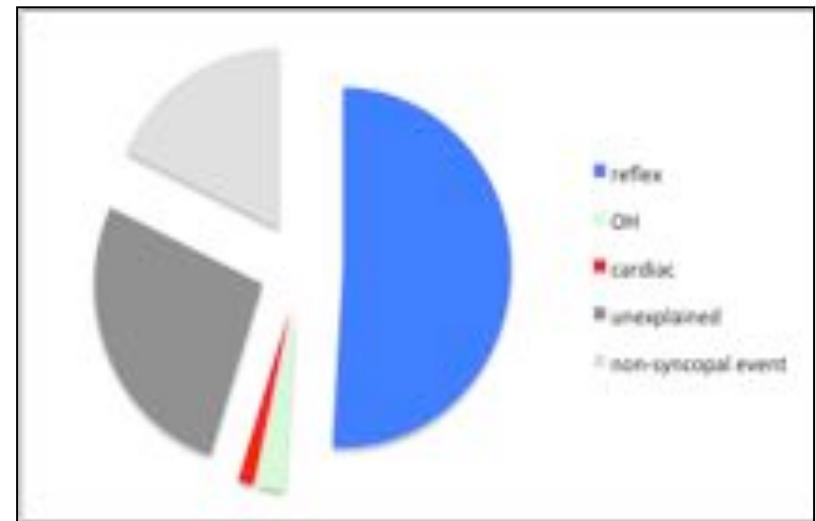
■ Asymptomatic
■ Symptomatic (SCD,
syncope)



■ Abnormal ECG
■ Familial screening

Symptômes et canalopathie

- Peuvent totalement être absents avant la mort subite
- Lipothymies / syncope chez un sujet jeune
 - Age (enfant vs adulte jeune)
 - Effort / Stress : TVC, LQTS (LQT1 piscine, LQT2 stress sonore)
 - Repos / Fièvre: Syndrome de Brugada
- Fibrillation atriale du sujet jeune
- Attention au diagnostic
 - D'épilepsie (nocturne!)
 - D'enurésie

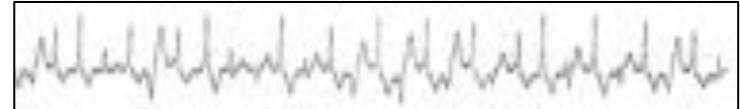


Importance de l'histoire familiale et des ECG des apparentés

Aspects ECG

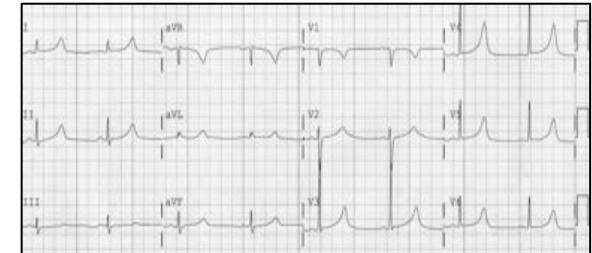
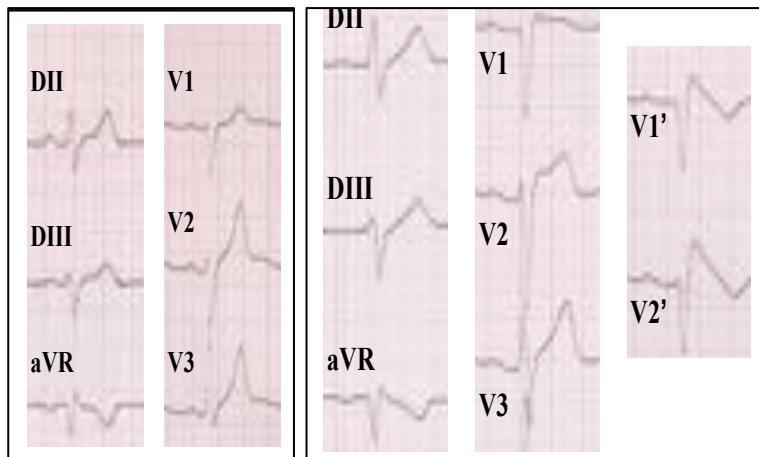
- ECG normal de base: **Phénotypes labiles ++**

- Symptômes d'effort: EE et holter en activité
 - Troubles du rythme
 - QTc
- Symptômes de repos (ECG normal?)

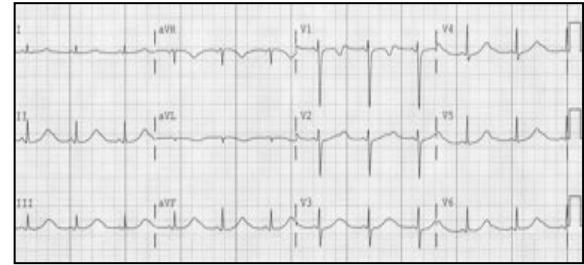


- ECG douteux: test de provocation

- Ajmaline
- Adrénaline
- Test d'effort
- ECG debout
- Mental stress



LQT1 : Exercise (90%, natation +++)



LQT2 : Emotion (80%, bruit ???)

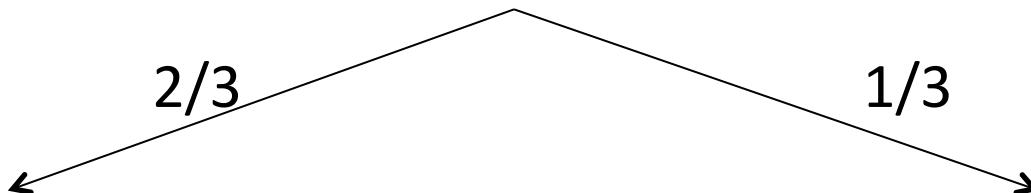


LQT3 : Au repos (nocturne)

La mort subite cardiaque

Epidémiologie des morts subites

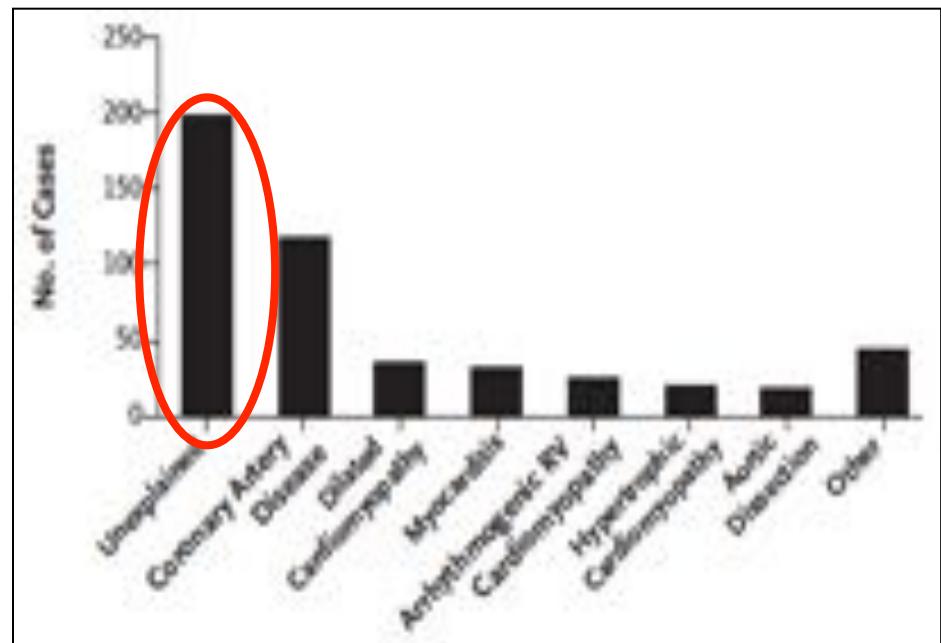
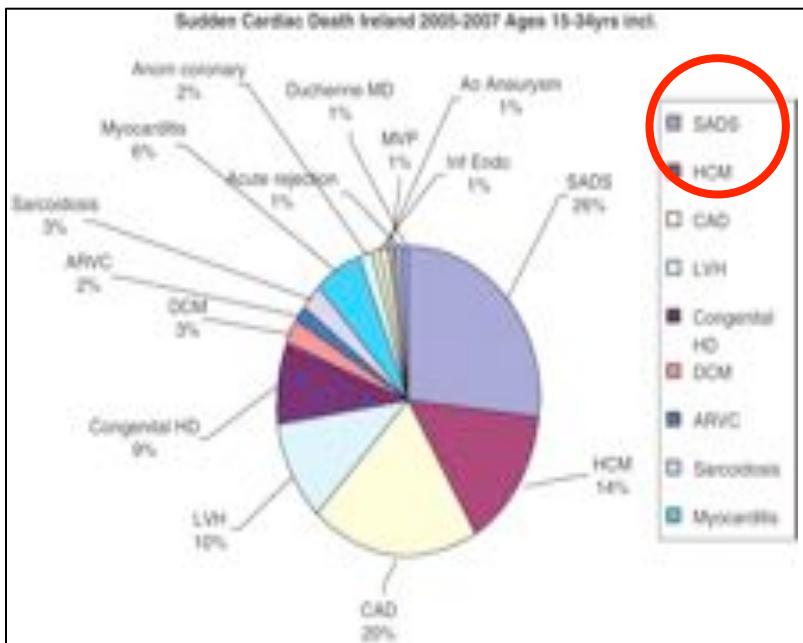
90% d'origine cardiaque



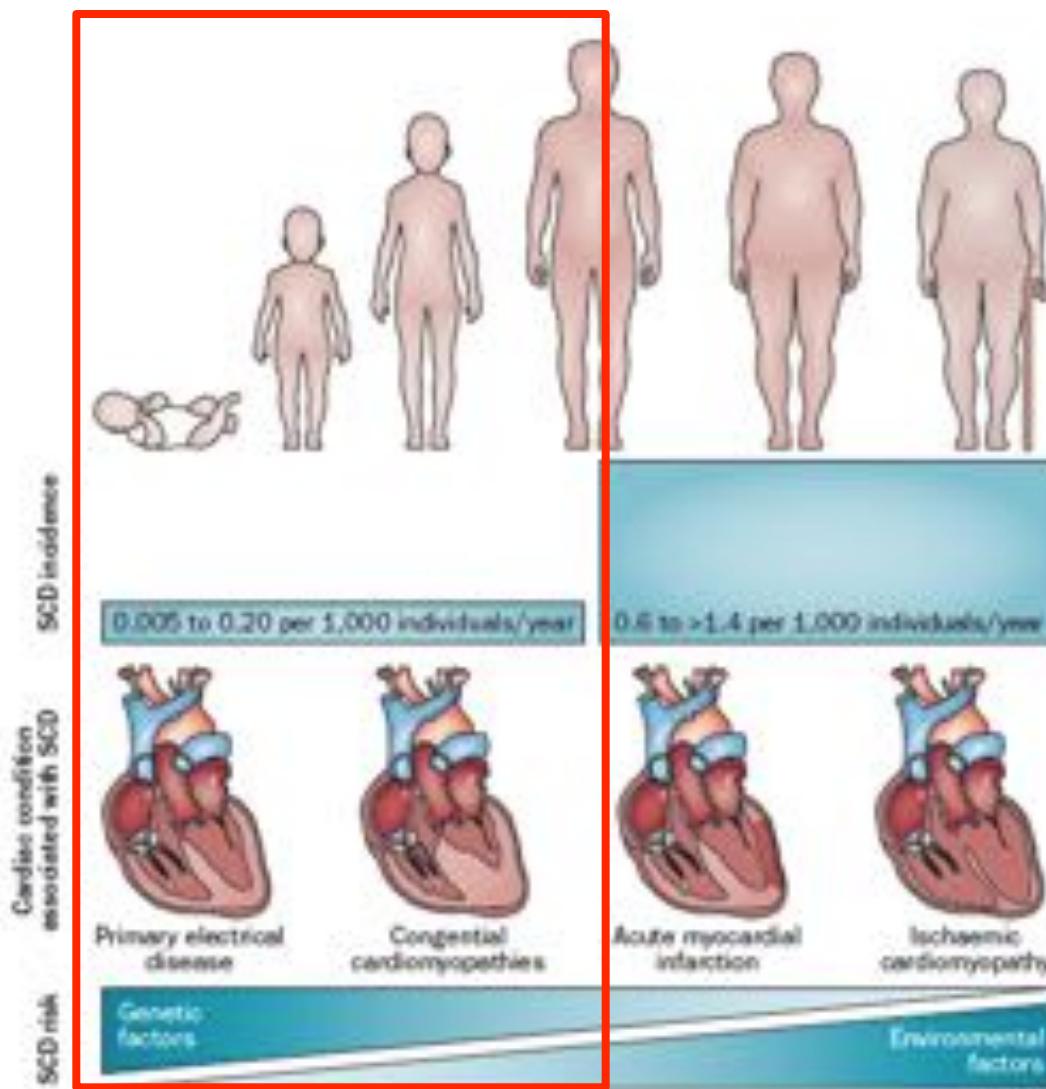
- **Avec cardiopathie sous-jacente**
 - ischémique (>80%)
 - hypertrophique
 - dilatée
 - Autres: DAVD, myocardite, cardiopathie congénitales
- **Sans cardiopathie identifiée**
 - QT long
 - Brugada
 - TVC
 - Autres: QT court, RP

Etiologie des morts subites du sujet jeune

26 à 50 % restent inexplicées
malgré screening toxicologique et autopsie



Les morts subites cardiaques



Quel bilan dans la famille ?

- Apparentés de premier degré
- En centre de référence / compétence

Approach	Action*
History taking and physical examination	<ul style="list-style-type: none">• Personal clinical history• Family history focused on cardiac diseases or sudden deaths
ECG	<ul style="list-style-type: none">• Baseline 12-lead ECG with standard and high precordial leads• 24-hour ambulatory ECG• Exercise stress test• Signal-averaged ECG• Provocative test with ajmaline/flecainide (when Brugada syndrome is suspected)
Cardiac imaging	<ul style="list-style-type: none">• Two-dimensional echocardiography and/or CMR (with or without contrast)
Genetic testing	<ul style="list-style-type: none">• Targeted molecular testing and genetic counselling if there is the clinical suspicion of a specific disease• Referral to a tertiary centre specialized in evaluation of the genetics of arrhythmias

Un diagnostic génétique difficile

- Exemple de résultats génétiques (résultat positif chez 13/31 (42%)familles)

Family	Gene	Genomic position	Refseq	Variant (nucleotide)	Variant (protein)	Description	Proband	Diagnosis after clinical screening	Number of mutated patients per family/ patient tested
1	LMNA	g.156105901C>T	NM_170707.3	c.1146C>T	p.Gly382Gly	Mutation	N	Laminopathy	6/10
2	MYH7	g.23895023G>C	NM_000257.3	c.2167C>G	p.Arg723Gly	Mutation	Y	HCM	1/3
3	MYH7	g.23886504C>A	NM_000257.3	c.4377G>T	p.Lys1459Asn	Mutation	Y	LQTS	2/3
4	SCN5A	g.38648200C>T	NM_198056.2	c.1100G>A	p.Arg367His	Mutation	Y	IVF	1/1
5	KCNQ1	g.25932446G>A	NM_000218.2	c.685G>A	p.Gly229Ser	Mutation	Y	LQTS	3/6
6	DSC2	g.28662391T>G	NM_024422.4	c.1078-2A>C		Mutation	Y		3/3
	DSG2	g.29111190G>A	NM_001943.4	c.1255G>A	p.Asp419Asn	VUS 4		IVF	1/3
7	RYR2	g.237780691C>T	NM_001035.2	c.5821C>T	p.Arg1941Cys	VUS 4	Y	IVF	2/6
8	ACTN2	g.236882226A>G	NM_001103.3	c.274A>G	p.Met192Val	VUS 4	Y	NCLV	2/3
9	DSC2	g.28662353C>T	NM_024422.4	c.1114G>A	p.Glu372Lys	VUS 3	Y	IVF	2/4
10	KCNH2	g.150649751G>A	NM_000238.3	c.1319C>T	p.Pro440Leu	VUS 3	Y	IVF	1/2
11	DSP	g.7576571G>A	NM_004415.3	c.2675G>A	p.Arg892His	VUS 3	Y		2/4
	MYH7	g.23902781C>A	NM_000257.3	c.1616G>T	p.Arg54Leu	VUS 3		BrS	2/4
	MYL3	g.46901094G>C	NM_000258.2	c.352C>G	p.Leu118Val	VUS 4			2/4
12	CACNA1C	g.2602470C>T	NM_199460.3	c.1031C>T	p.Thr344Ile	VUS 4	Y		1/1
	ACTN2	g.236911002A>G	NM_001103.3	c.1442A>G	p.Asp481Gly	VUS 3		IVF	1/1
13	LMNA	g.156108453A>C g.156108454G>C	NM_170707.3	c.1873A>C c.1874G>C	p.Ser625Pro	VUS 3	Y		1/1
	DSC2	g.28648084G>A	NM_024422.4	c.2603C>T	p.Ser868Phe	VUS 4		HCM	1/1

- Nombre de gènes à séquencer / de variants à analyser
- interprétation des résultats génétiques sans orientation clinique ni ségrégation familiale
- Bases génétiques méconnues

230 apparentés issus de 63 familles

Dépistage de la mort subite

1- Examen clinique, ECG

2- Echocardiographie
Epreuve d'effort

Diagnostic dans 3 (5%) familles
N=230; 64 familles

ETT= 1 famille 3/124 (2%) apparentés
Epreuve d'effort= 2 familles
7/112 (6%) apparentés

Pas de diagnostic

Diagnostic suspecté

Syndrome de
Brugada

Syndrome du
QT long

Cardiopathie

Atherosclérose

Tests pharmacologiques

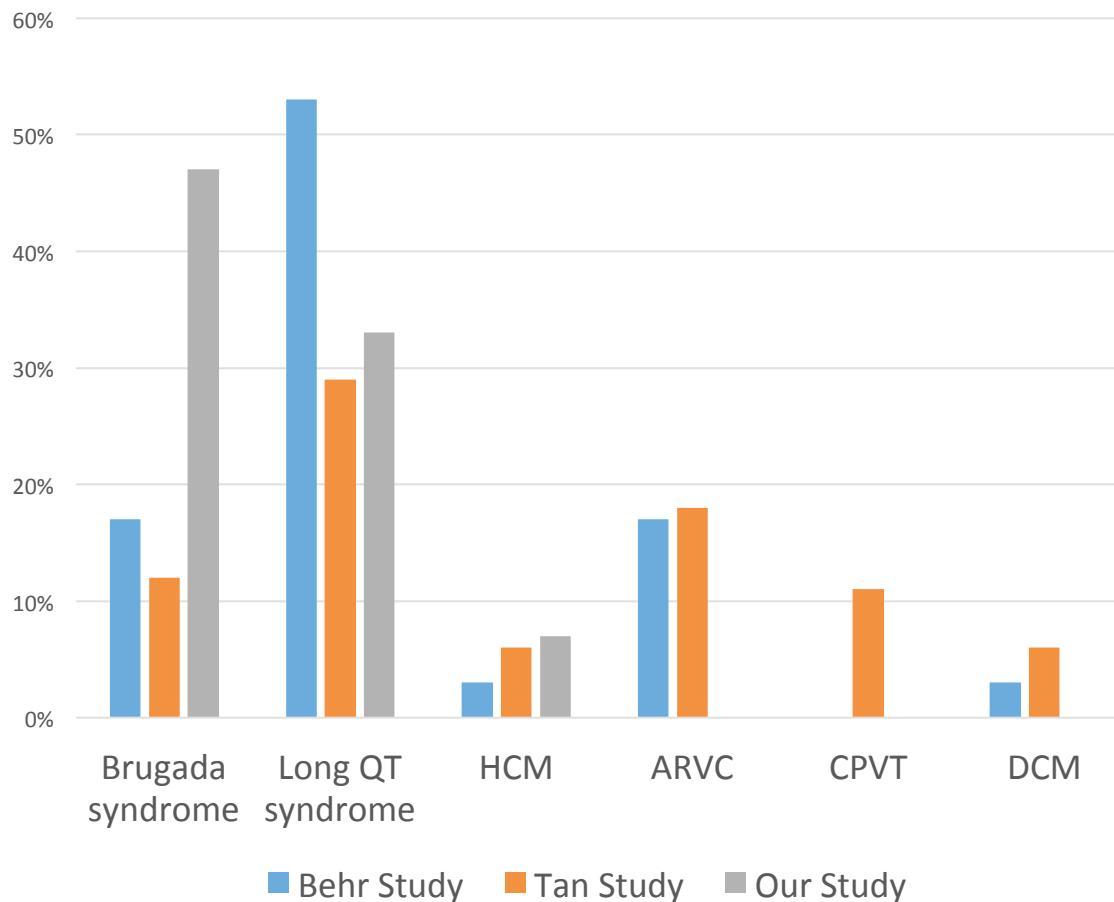
Test à l'Ajmaline = 7 families and 17/94 relatives tested (18%)
Test à l'adrénaline = 3 families 15/72 relatives tested (20%)

Test génétique

Diagnostic familial

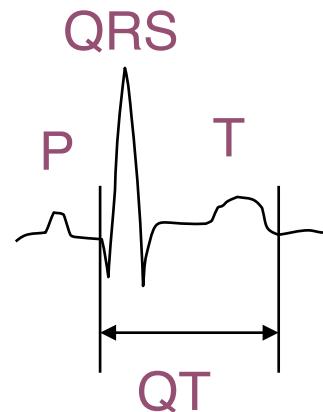
- 25% de diagnostic familial mais augmente avec:
- Nombre d'apparentés dépistés = 43% si > 3 apparentés
(8.0 ± 6.2 for FPS versus 2.1 ± 1.4 FNS; $p <0.001$)
- Dépistage des parents
(9% à 41% de diagnostic pour 0 à 2 parents dépistés; $p=0.01$)
- Dépistage exhaustif incluant les tests pharmacologiques
(69.6% vs 24.7%; $p < 0.0001$)
- Pas le nombre de morts subites familiales
(1.6 ± 1.1 vs 1.5 ± 1.1 ; NS)

Etiologies des morts subites familiales



Syndrome du QT long

SYNDROMES DU QT LONG



Définition

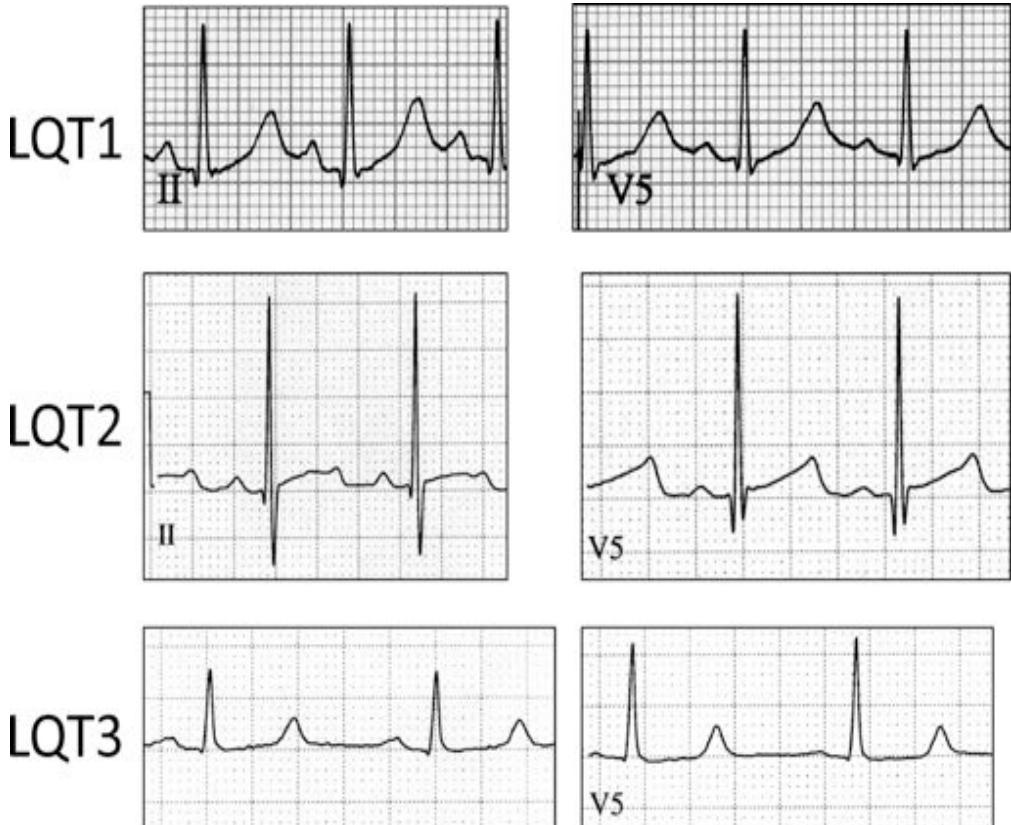
Pathologie rare 1/2000 personne

Syndrome qui se traduit par un allongement du QTc

$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

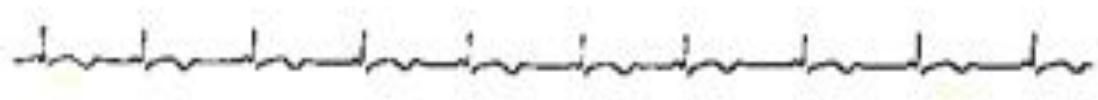
Cœur morphologiquement normal

Aspect ECG

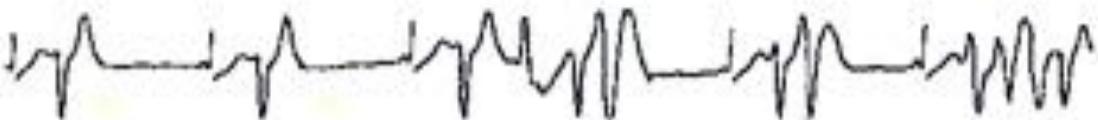


SYNDROMES DU QT LONG

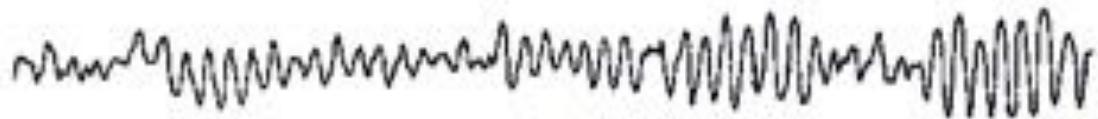
- Risque de syncope



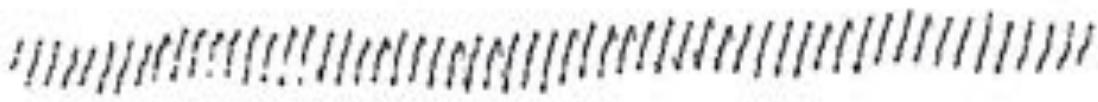
- Risque de mort subite



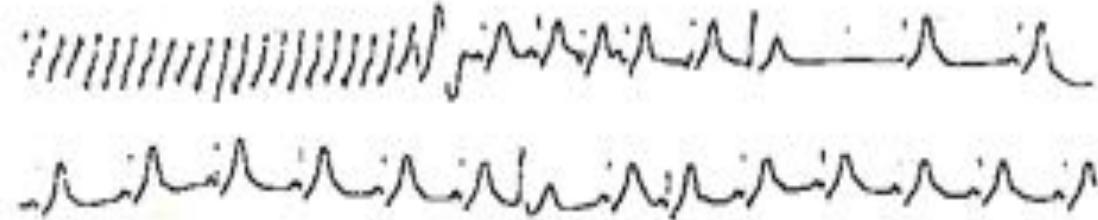
- Torsades de pointe



- Favorisé par le stress



- Prédominant chez les femmes

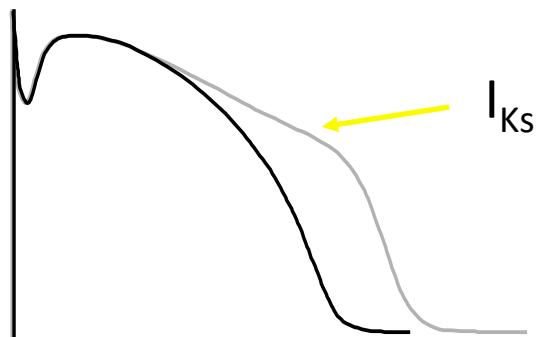
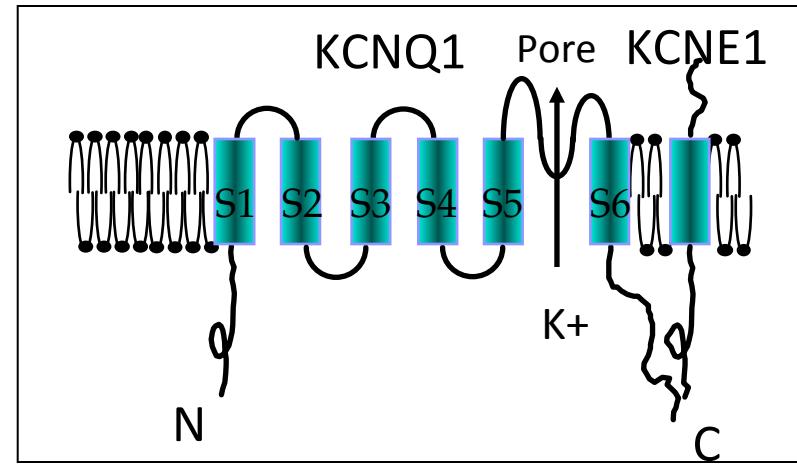
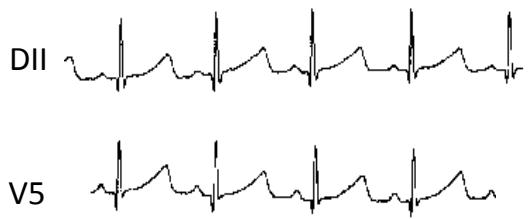


SYNDROMES DU QT LONG

- Phénotypiquement et génétiquement hétérogène:
- 14 gènes identifiés dont
 - 5 gènes codant pour des canaux potassiques
 - LQT1 et LQT5=KCNQ1(KvLQT1) et KCNE1(MinK)= I_{Ks}
 - LQT2 et LQT6= KCNH2 (Herg) et KCNE2 (Mirp)= I_{Kr}
 - LQT7= Syndrome d'Andersen=KCNJ2 (Kir 2.1)=I_{K1}
 - 1 gène codant pour le canal sodique
 - LQT3=SCN5A=I_{Na}
 - 1 gène codant pour une protéine d'ancrage
 - LQT4=Ankyrine B
 - 1 gène codant pour un canal calcique
 - LQT8=CACNA1C= I_{CaL}=syndrome de Timothy

LQT1, LQT5 and Jervell Lange-Nielsen

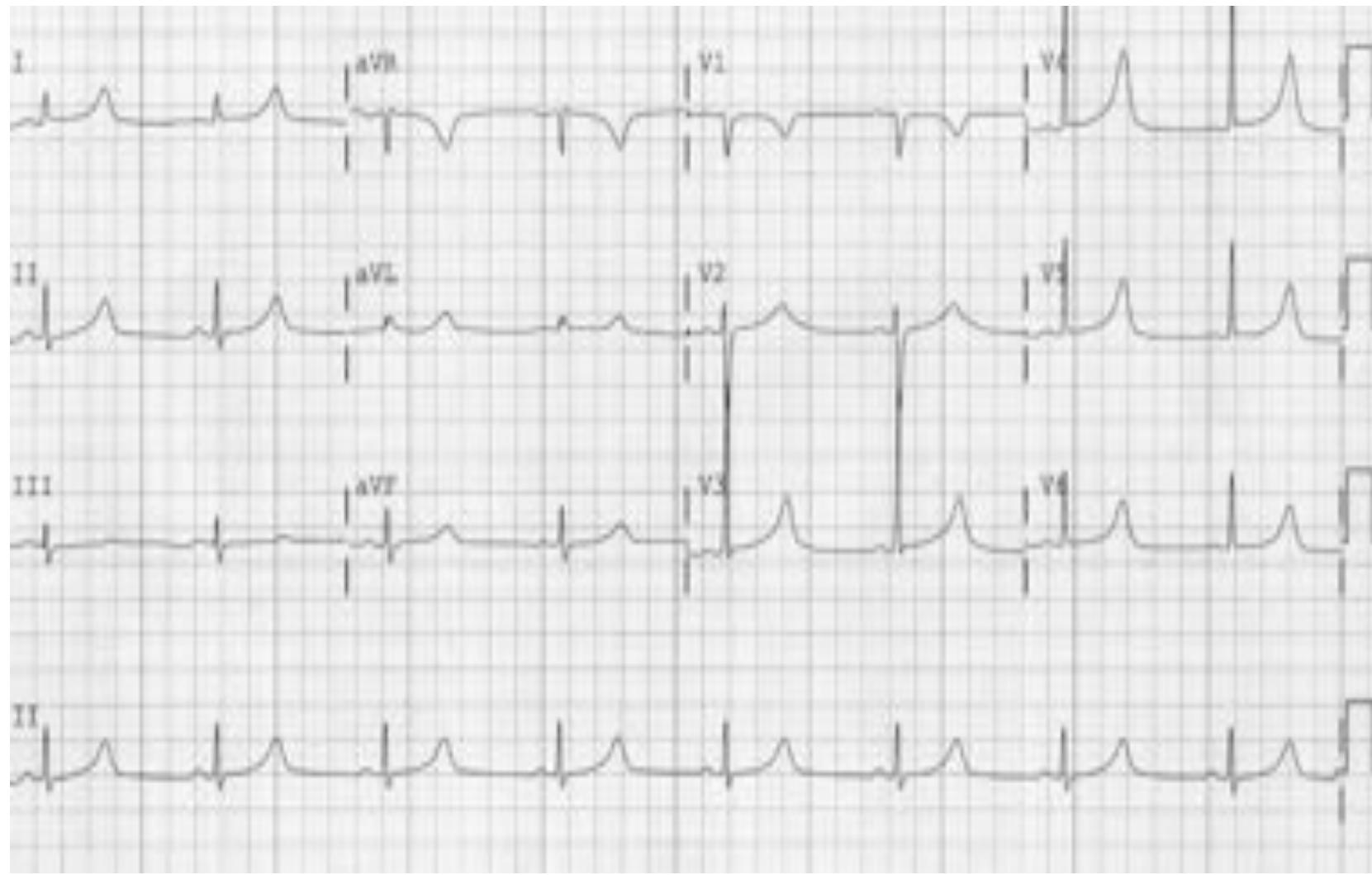
KCNQ1 + KCNE1 = IKs



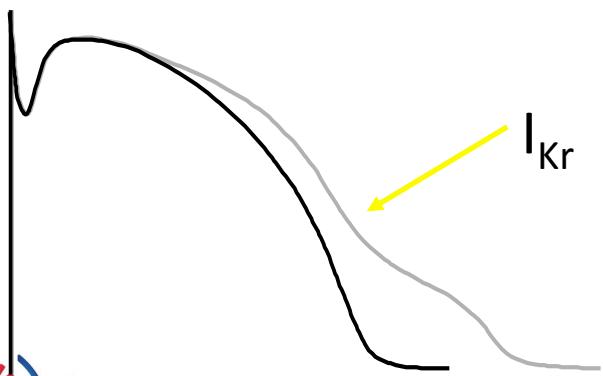
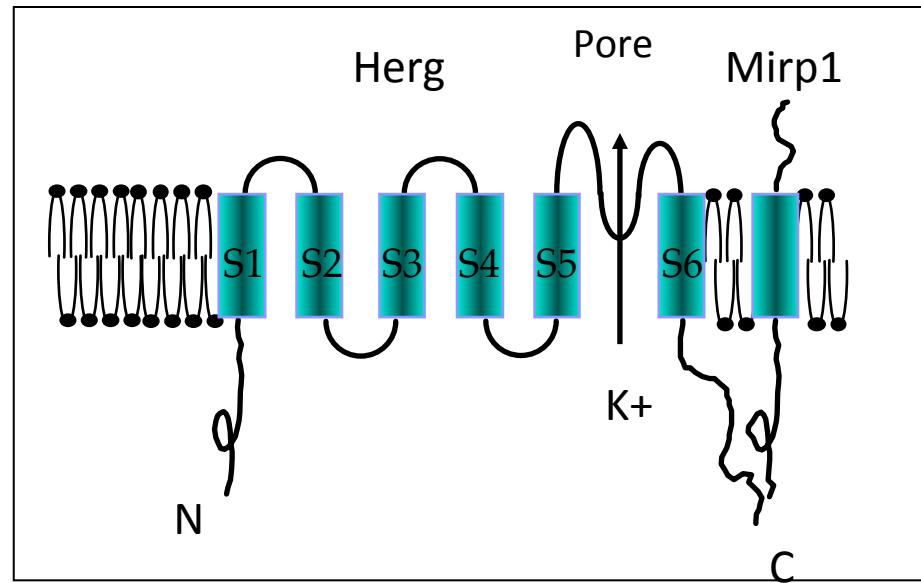
Triggers des syncopes et mort subite: stress, exercice +++
Grande fréquence d'évènements (60%)
letalité faible(4%)

Traitements:
 β -bloqueurs +++

LQT1



LQT2 and LQT6, KCNH2 + KCNE2 = IKr



Triggers des syncopes et mort subite : stress, émotion +++

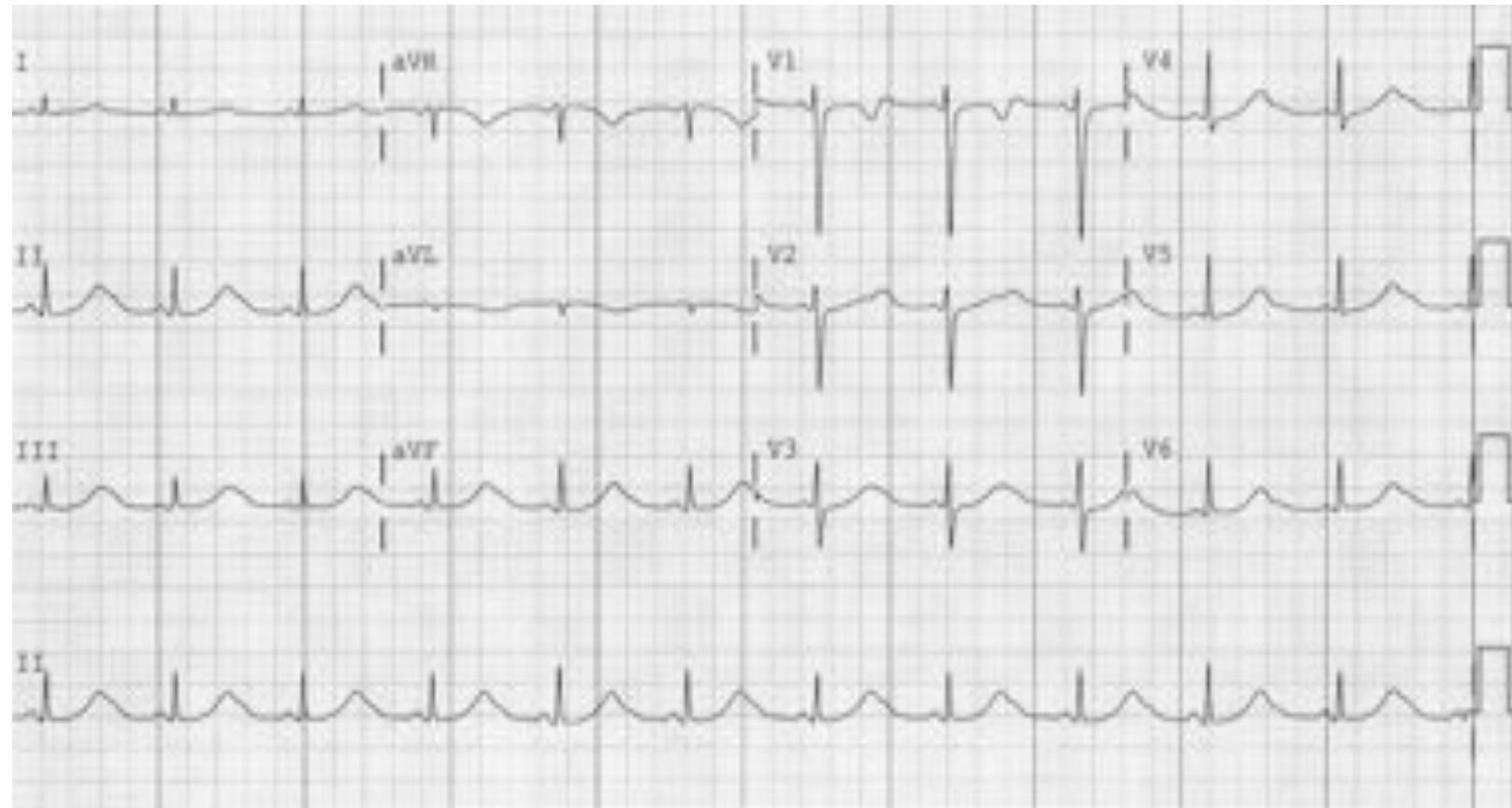
HERG : cible des substances allongeant le QT
Sensible K_e^+

Traitements:

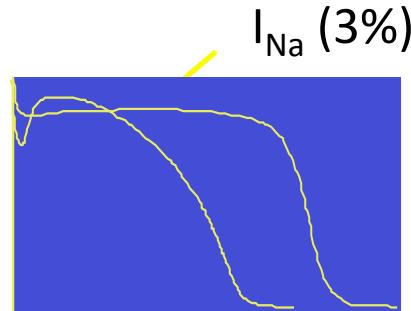
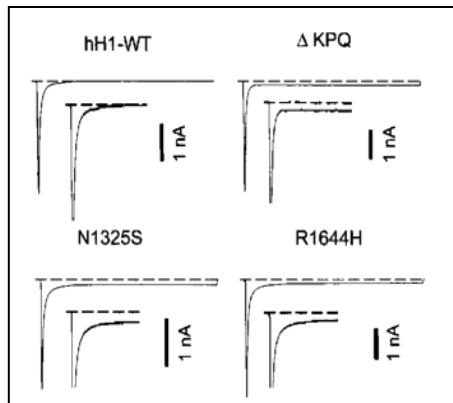
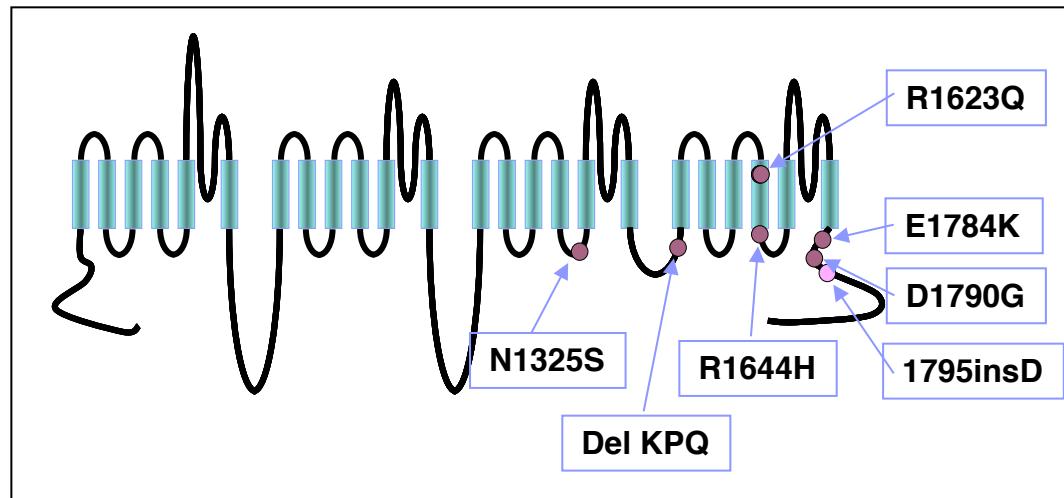
β -bloqueurs +++

Eviter les substances arythmogènes, hypokaliémie

LQT2



LQT3, SCN5A



Absence d'inactivation de I_{Na}

Syncope au repos
Forte léthalité (20%)

β -bloqueurs?
Na-bloqueurs (Ib)
Stimulation, AICD

Bennett et al. Nature 1995;
Wang et al. Cell 1995

LQT3



Le problème du diagnostic

criteria

		Points
Electrocardiographic findings ^a		
A	QTc ^b	
	≥480 ms	3
	460–479 ms	2
	450–459 (male) ms	1
B	QTc ^b 4th minute of recovery from exercise stress test ≥480 ms	1
C	Torsade de pointes ^c	2
D	T-wave alternans	1
E	Notched T-wave in three leads	1
F	Low heart rate for age ^d	0.5
Clinical history		
A	Syncope ^c	
	With stress	2
	Without stress	1
B	Congenital deafness	0.5
Family history		
A	Family members with definite LQTS ^e	1
B	Unexplained sudden cardiac death below age 30 among immediate family members ^f	0.5

SCORE: ≤1 point: low probability of LQTS. 1.5 to 3 points: intermediate probability of LQTS. ≥3.5 points high probability.

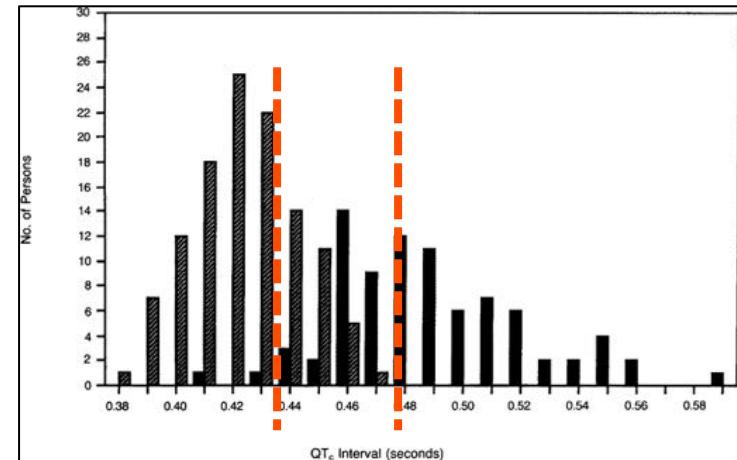
^aIn the absence of medications or disorders known to affect these electrocardiographic features.

^bQTc calculated by Bazett's formula where QTc = QT/ \sqrt{RR} .

^cMutually exclusive.

^dResting heart rate below the 2nd percentile for age.

^eThe same family member cannot be counted in A and B (from ref.¹⁵).



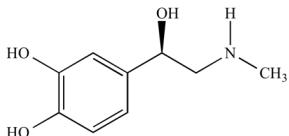
Rating	1–15 yrs	Adult Male	Adult Female
Normal	<440	<430	<450
Borderline	440–460	430–450	450–470
Prolonged	>460	>450	>470

➤ Tests de provocation

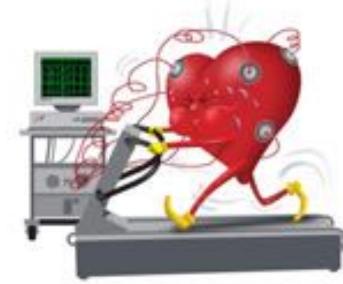
Test de provocation dans le LQTS

Augmentation paradoxale de l'intervalle QT

- Holter-ECG ?
- Test de stress mental ? ($\Delta QTm > 11 \text{ ms}$)
- ECG debout? ($QTc > 475 \text{ ms à 10s, } 487 \text{ ms au maximum}$)
- Test d'effort? ($QTc > 445/460 \text{ ms, } \Delta QTc > 30 \text{ ms au pic, 2, 3, 4 minutes ...}$)
- Test à l'adrénaline? ($\Delta QTm > 30 \text{ ms Mayo; } \Delta QTc > 30 \text{ ms Shimizu}$)



Etienne et al, Europace 2018
Eggeling et al *Cardiology* 1992
Viskin et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010
Sy et al *Circulation*. 2011
Ackerman et al *Mayo Clin. Proc.* 2002



Test à l'adrénaline dans le QT long

- 2 protocoles décrits:

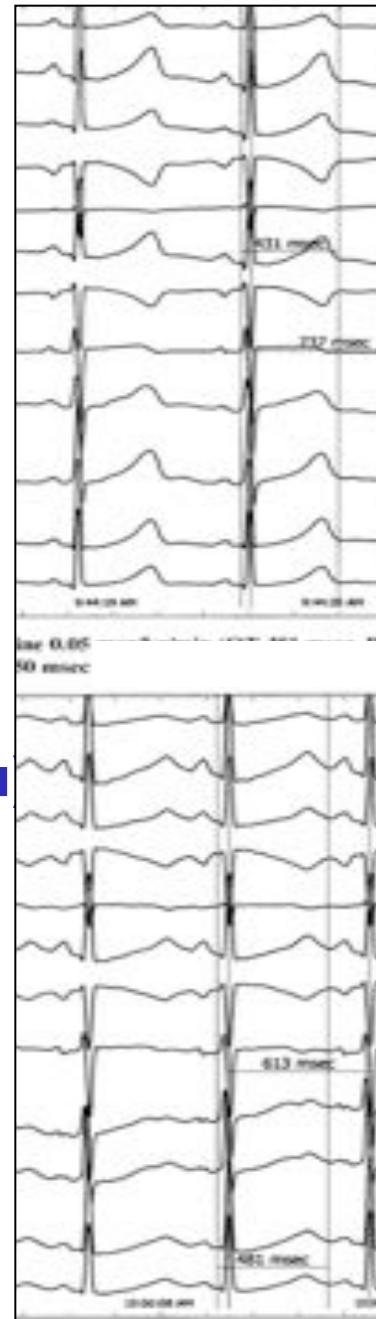
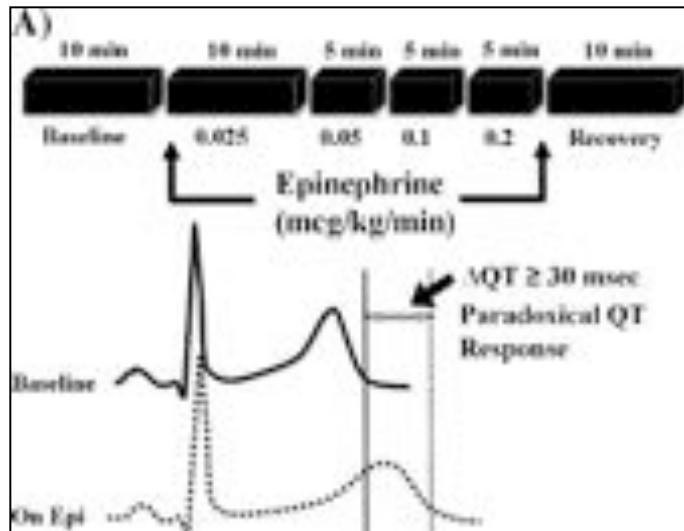
- Mayo clinic protocol

continuous infusion of $0.025 \mu\text{g}/\text{kg}$ during 10 min
then doubling each 5 min until $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$

- Shimizu protocol

bolus of $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$
then continuous infusion of $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ until steady state

- $\Delta\text{QT} > 30 \text{ ms}$ (Mayo Clinic) or $\Delta\text{QTc} > 30 \text{ ms}$ (Shimizu)



Shimizu et al JACC 2000

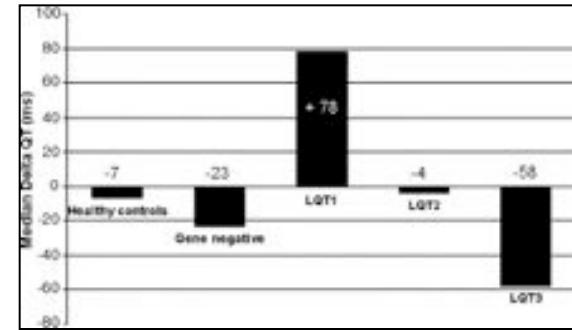
l'institut Ackerman et al Mayo Clin Proc 2002

du thorax Krahn et al Circ arrhythm electrophysiol 2012

Test à l'adrénaline dans le QT long valeur prédictive

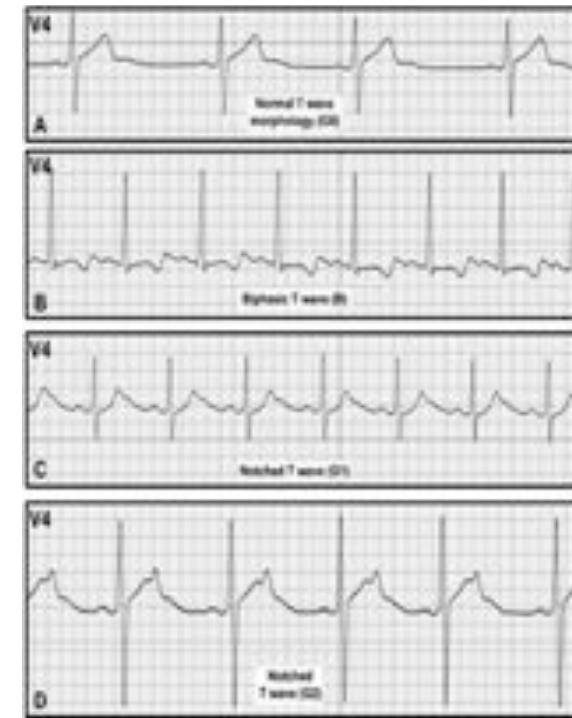
- **LQT1 (LQT5):**

- $\Delta QT > 30$ ms : Se 92% Sp 86 %
- ΔQTc at steady state > 30 ms : Se 91% Sp 100%



- **LQT2 (LQT6):**

- Notched T wave morphology
- ΔQTc at peak > 80 ms : Se and Sp of 100% vs controls



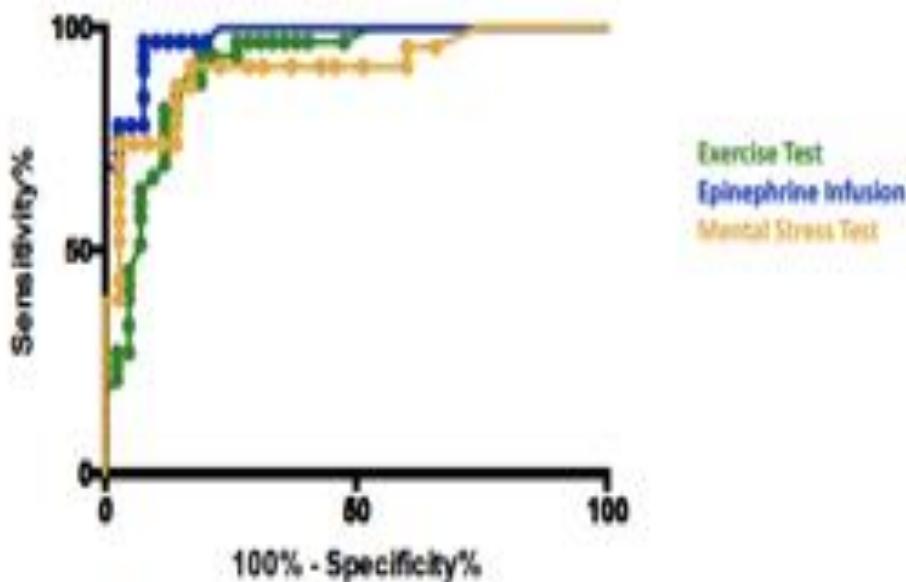
- **LQT3:** no diagnostic value

- Rare ventricular arrhythmias

Test de provocation dans le LQTS

- Aucun test parfait !!
- Mais complémentaires

	Exercise Test	Epinephrine Infusion	Mental Stress Test
Sensitivity (%)	81,2 (26/32)	97 (32/33)	73,4 (17/23)
Specificity (%)	92,5 (37/40)	64,2 (27/42)	94,2 (33/35)
ΔQT_{50} : AUC Cut-off values (ms)	0,9770 467,5 (Se 78,1%, Sp 97,5%)	0,9134 507,5 (Se 81,8%, Sp 88,1%)	0,9075 467,5 (Se 73,4 %, Sp 97,1%)
ΔQT_{90} : AUC Cut-off values (ms)	0,7468 68,50 (Se 53,1%, Sp 97,5%)	0,7352 109 (Se 57,8%, 88,1%)	0,6224 43,5 (Se 65,2%, 68,6%)



- Aucune validation dans le LQT3 ...

Syndromes du QT Long

LQT1 (KCNQ1)



LQT2 (Herg)



LQT3 (SCN5A)



V5



LQT1 : Exercise (90%, natation +++)

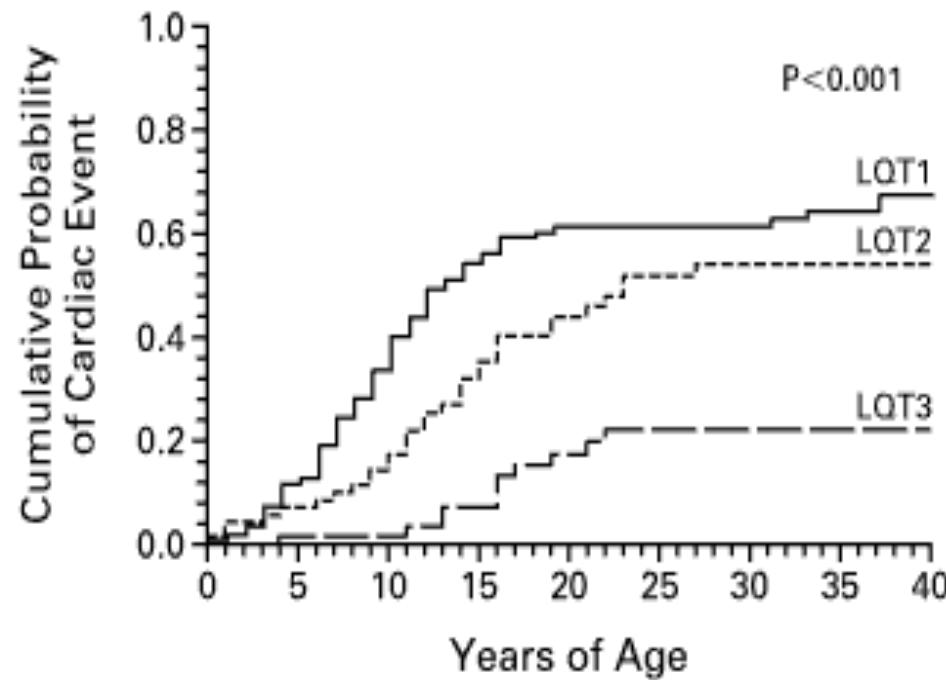
Mode de survenue syncopes

LQT2 : Emotion (80%, bruit +++)

LQT3 : Au repos (nocturne)

Traitements basé sur l' aspect ECG

Syndromes du QT Long influence du gène muté

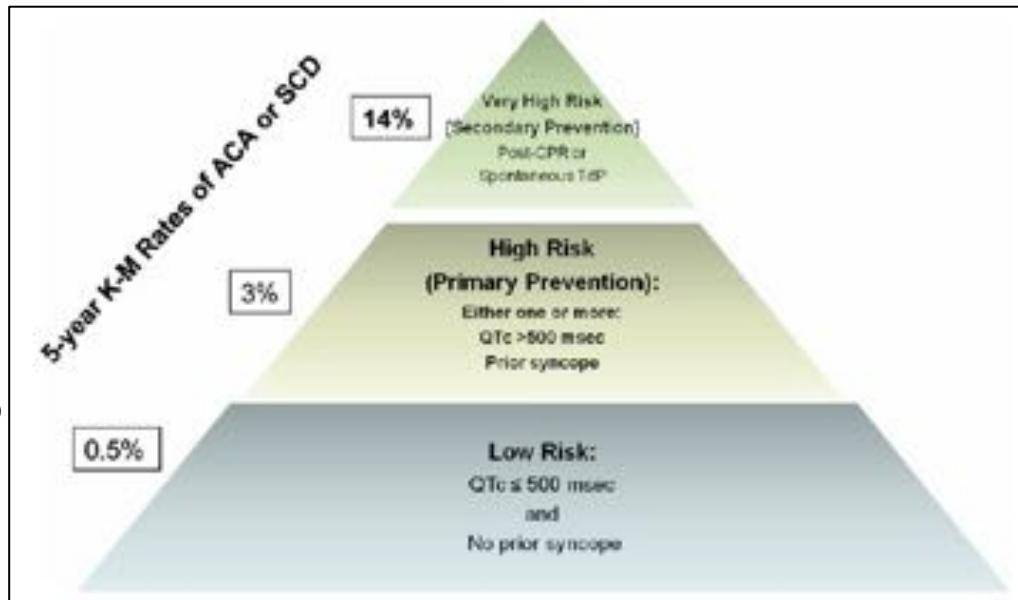


No. OF SUBJECTS

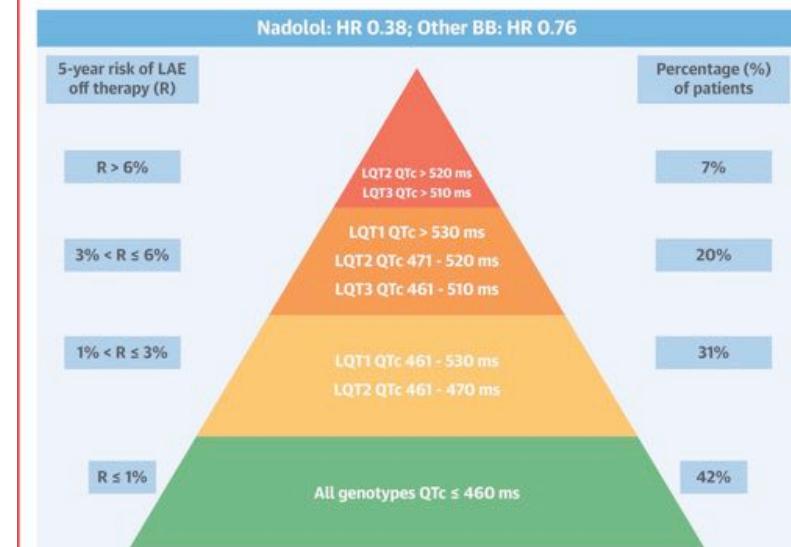
LQT1 group	112	72	36	27	19
LQT2 group	72	56	29	16	11
LQT3 group	62	56	36	24	16

Les facteurs de risque

- Durée QT
- Symptômes
 - Syncope : risque >3%
 - MS: risque >6%
- Type de QT
- Age et sexe
(garçon puis femme)
- Traitement ...



CENTRAL ILLUSTRATION: 5-Year Risk of LAEs by Genotype and QTc Interval Before Therapy and Effect of BBs



Mazzanti, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(15):1663-71.

Traitement

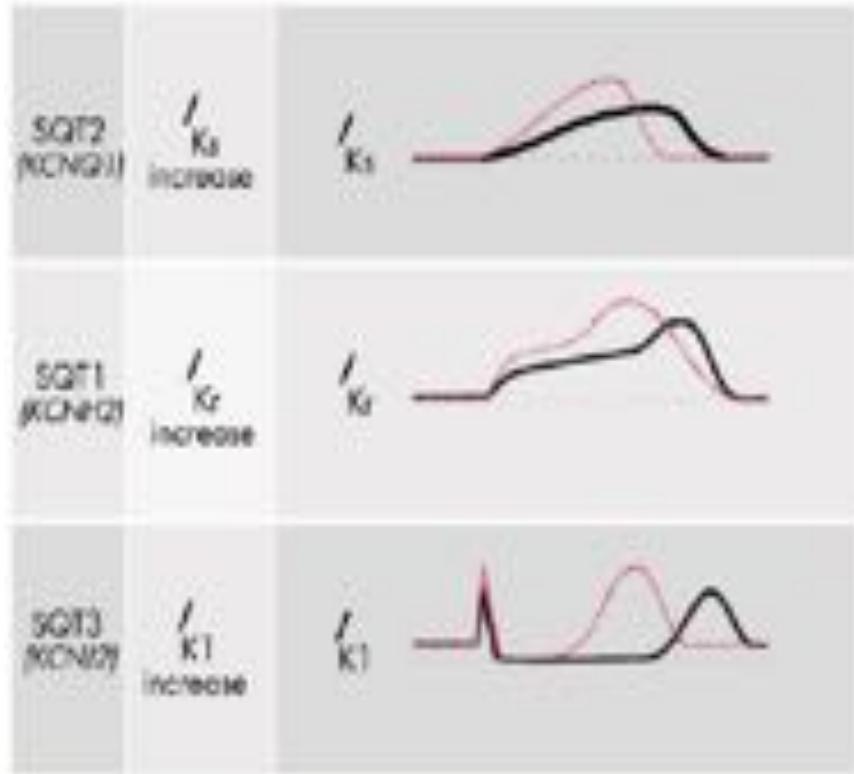
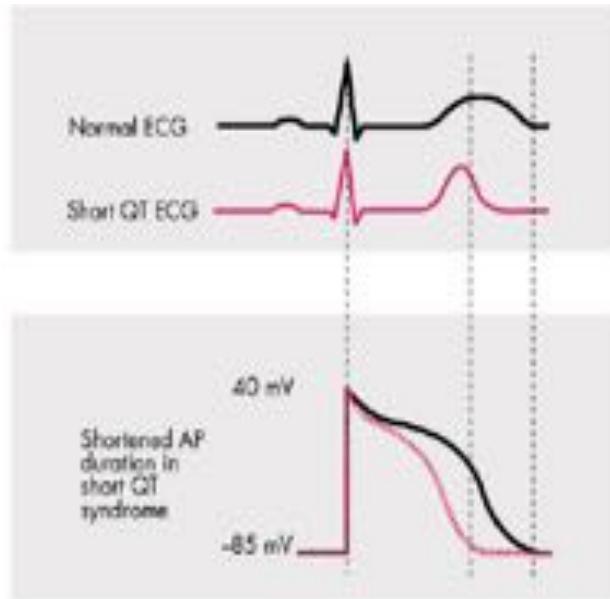
- ✓ Bétabloquants +++ (LQT1>LQT2): nadolol
 - ✓ Titration par EE ?
- ✓ Flécaïne (LQT3)

- ✓ CI médicaments allongeant le QT
- ✓ Supplémentation K

- ✓ Rarement:
 - ✓ DAI
 - ✓ sympathectomie

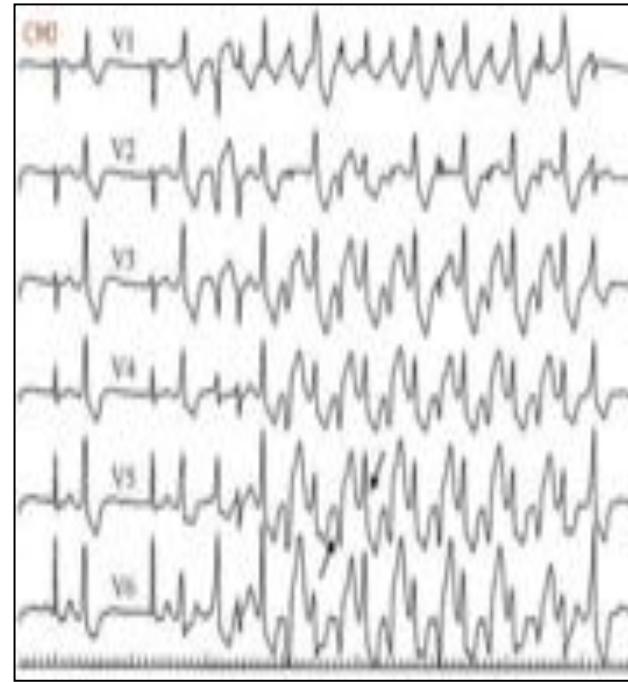
Syndrome du QT court

- QT anormalement court ($QTc < 300$ ms)
- Taux élevé de mort subite
- Syndrome rare (200 patients décrits)



Tachycardie ventriculaire catécholergique

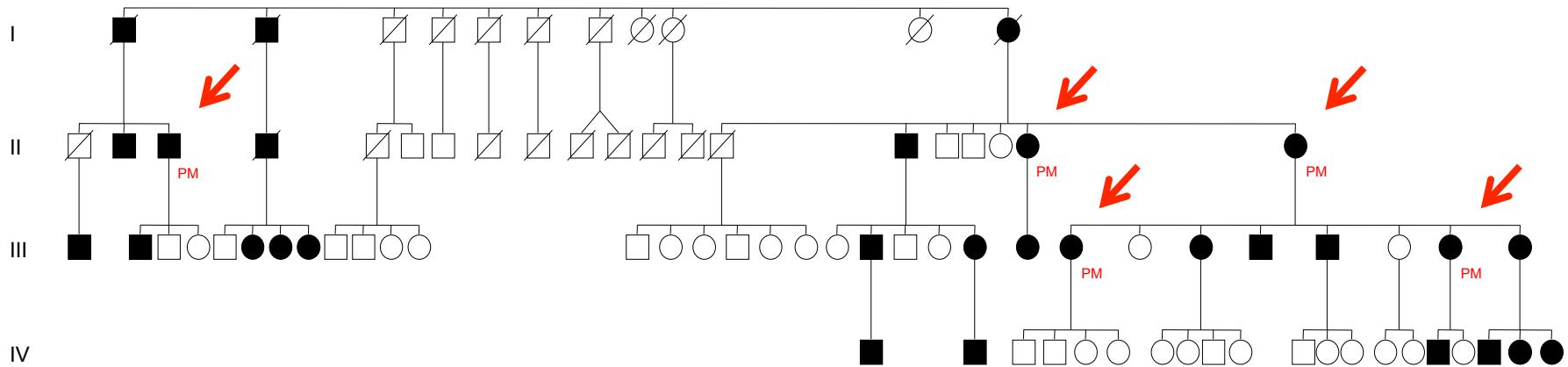
- Pathologie rare (1/10000)
- Enfants (1/3 de diagnostic avant 10 ans)
- Syncope d'effort ++
- RYR2 >> CASQ2
- Transmission autosomique dominante
- ECG normal au repos
- Surcharge calcique avec DAD et TV bidirectionnelle d'effort
- Traitement bétabloquant très efficace (+/- flécaïne)
 - Titration par EE (?)



Les troubles de la conduction

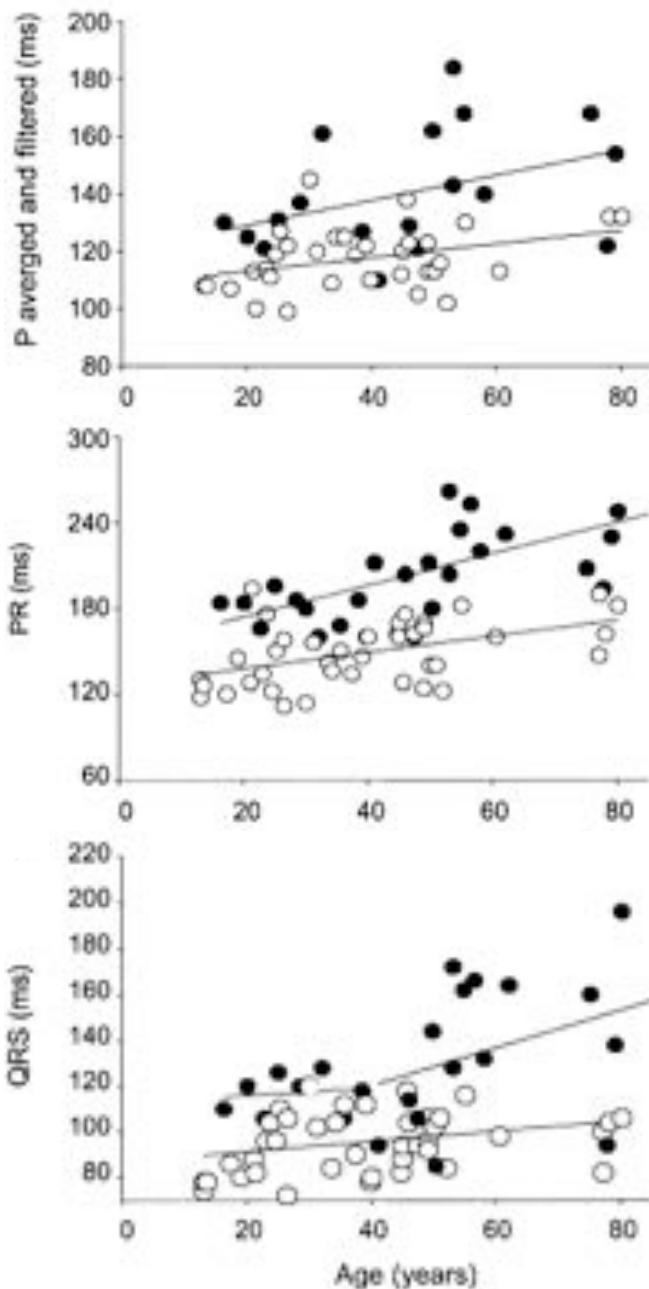
- Pathologie fréquente (2% de la population)
- Sujets âgés (après 65 ans) mais survenue prématuée et parfois chez le sujet jeune
- Altération progressive de la conduction dans le faisceau de His et ses branches

- 25 atteints
- 5 PM après 60 ans



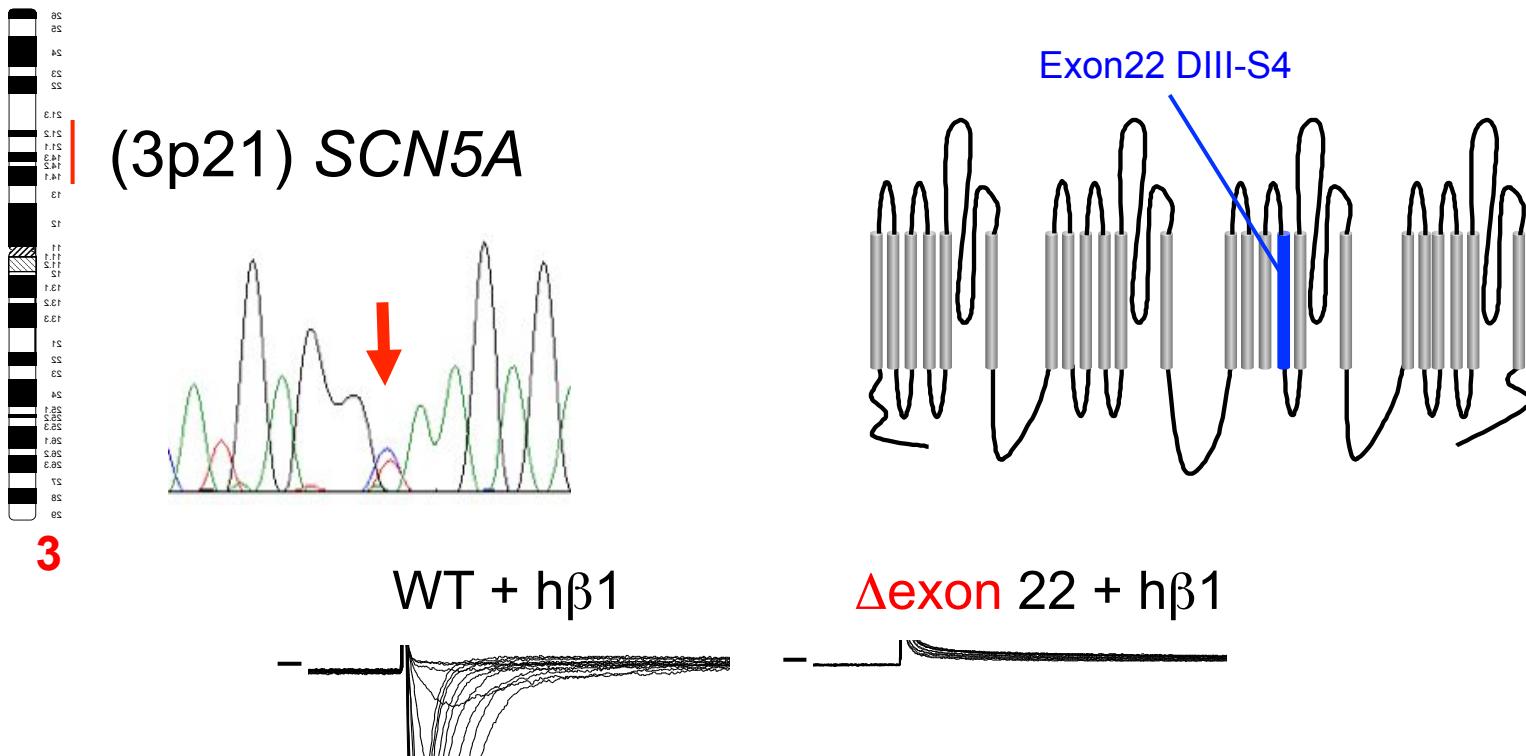


Maladie de Lenègre

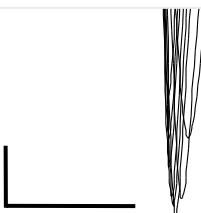


Probst et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41:643-652.

Perte de fonction du canal sodique



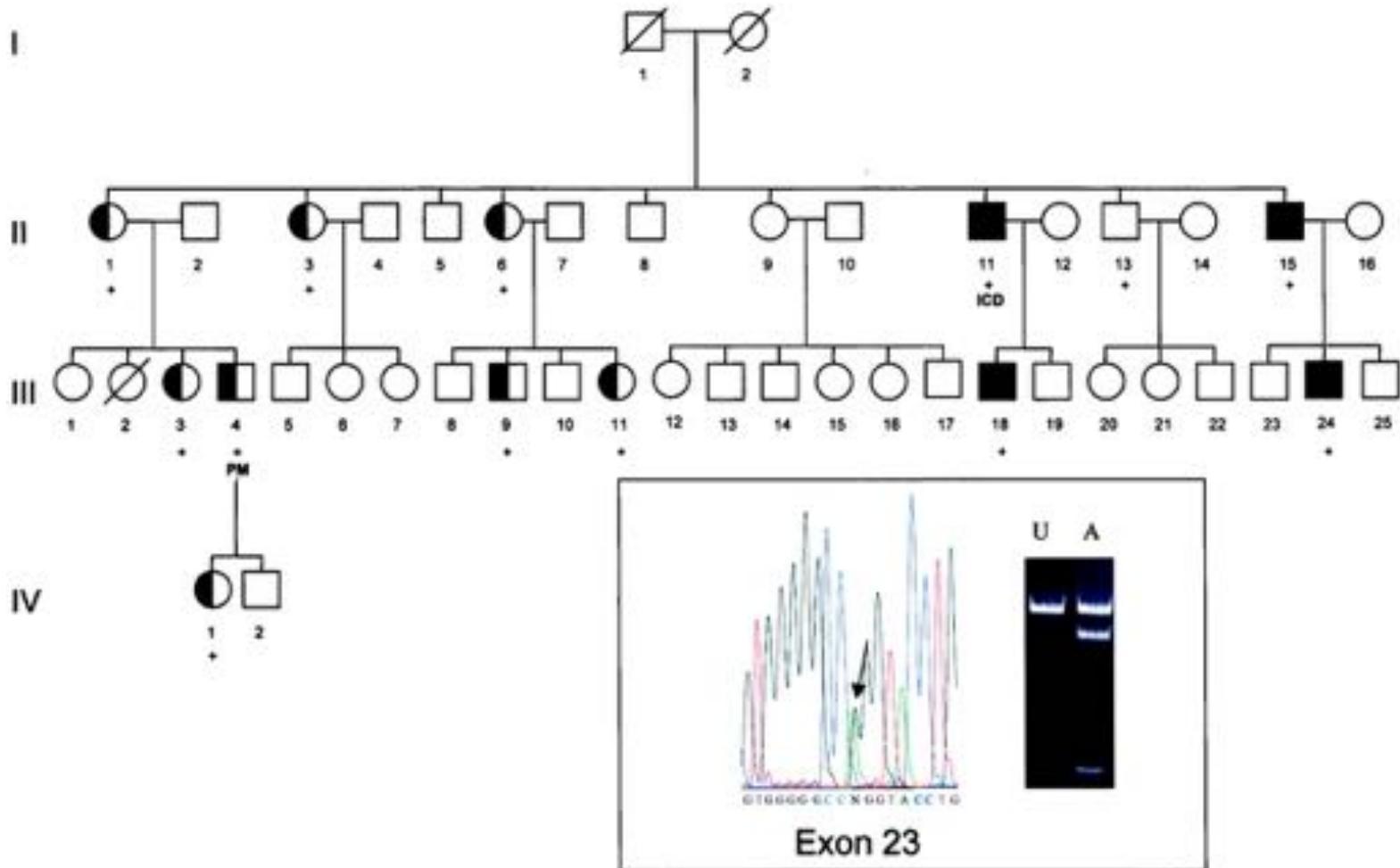
Haploinsuffisance (50% diminution I_{Na})



Schott et al. *Nat. Genet.* 1999;23:20-21.

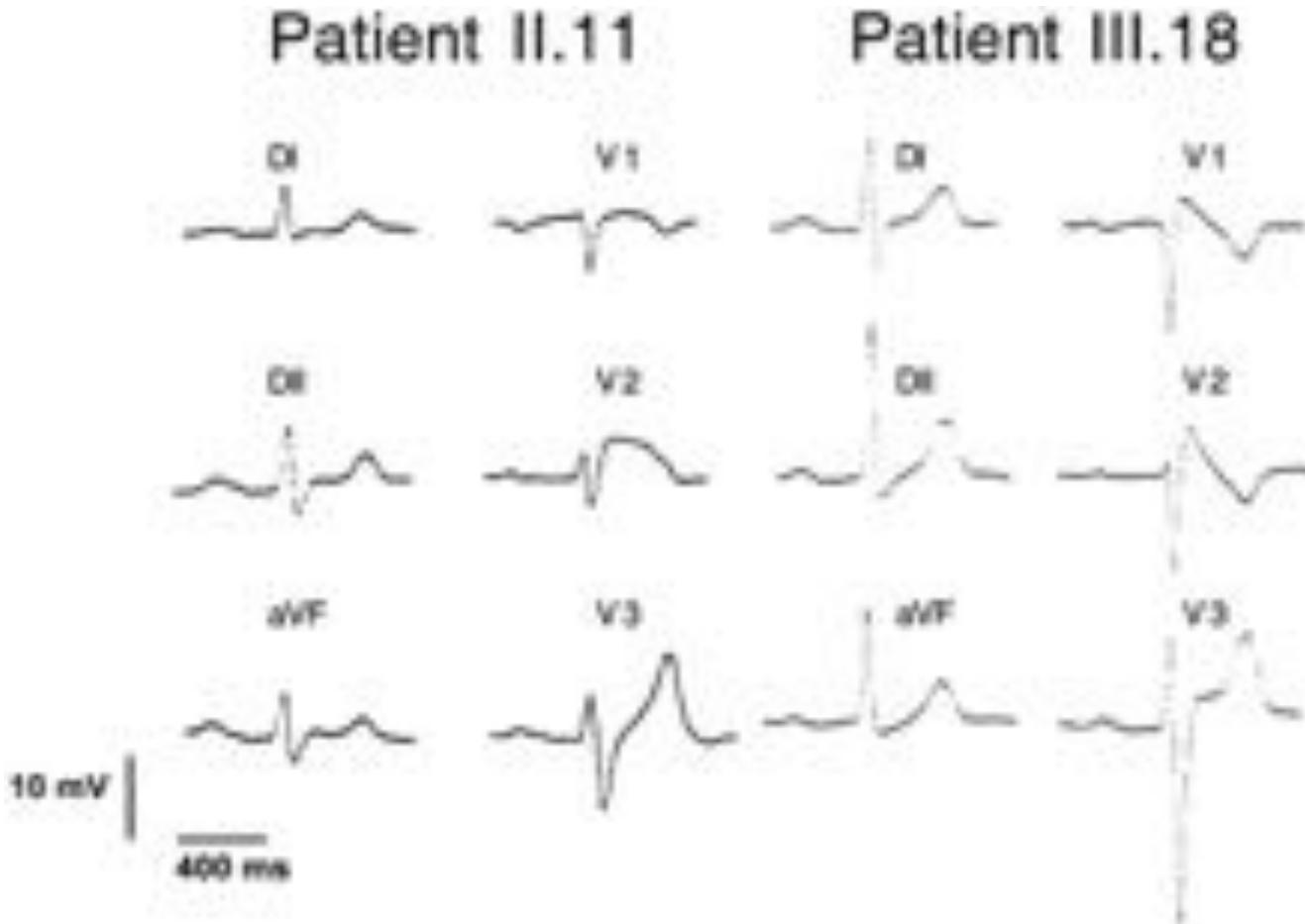
Probst et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41:643-652.

SCN5A exemple d'hétérogénéité phénotypique



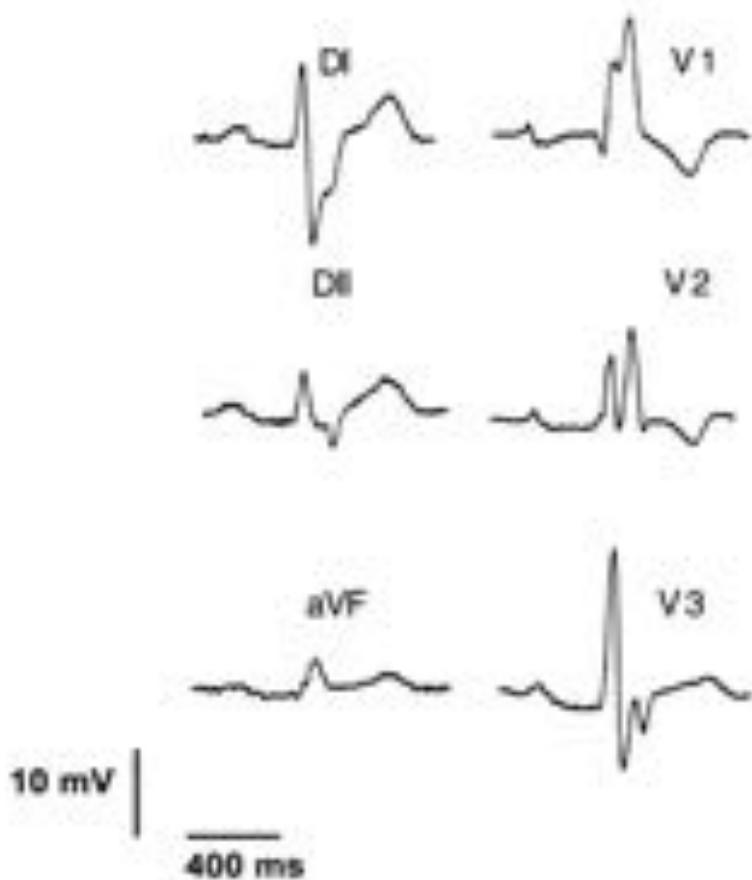
Kyndt F et al. Circulation. 2001; 104: 3081-3086

Syndrome de Brugada

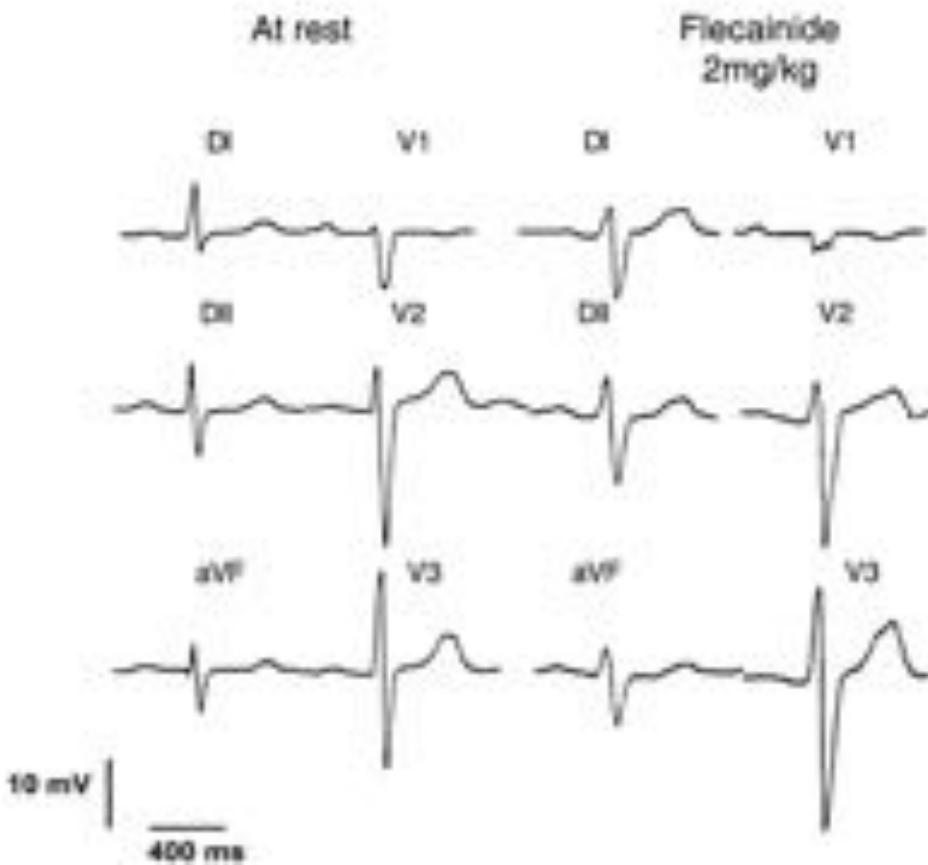


Troubles de conduction

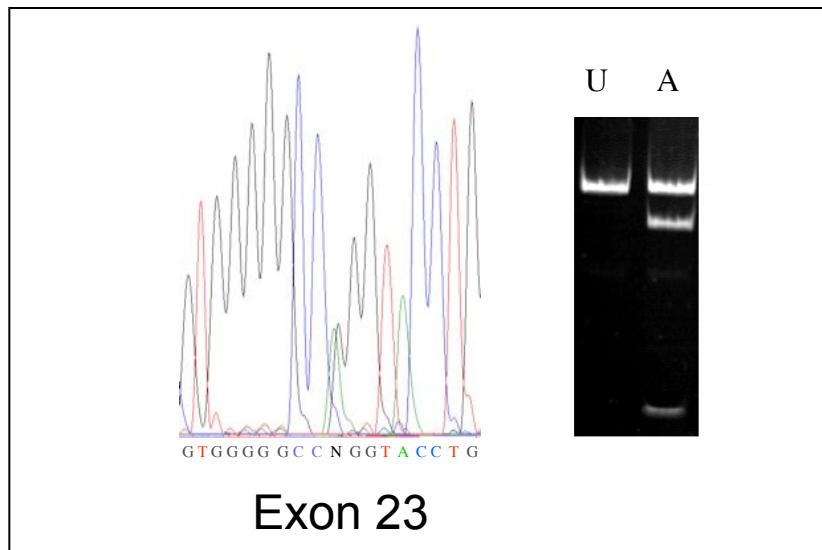
Patient III.4



Patient III.11

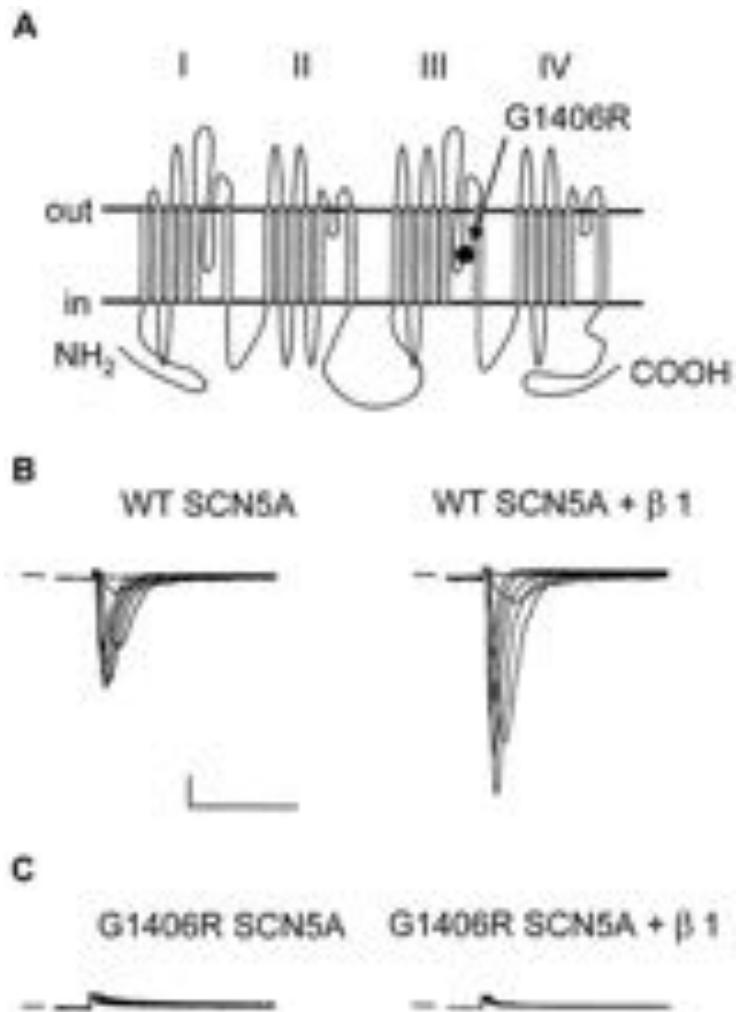


Mutation de SCN5A

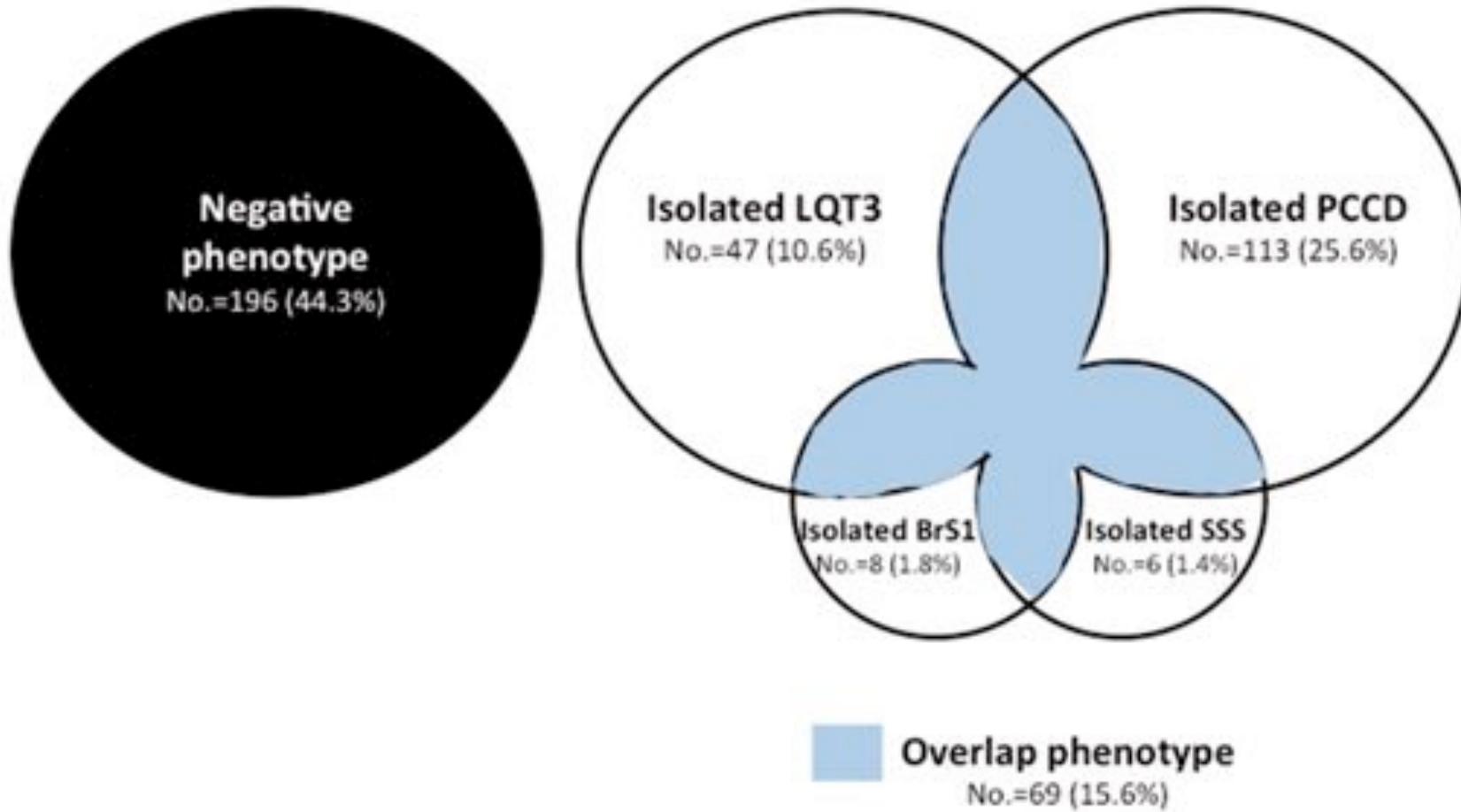


Exon 23

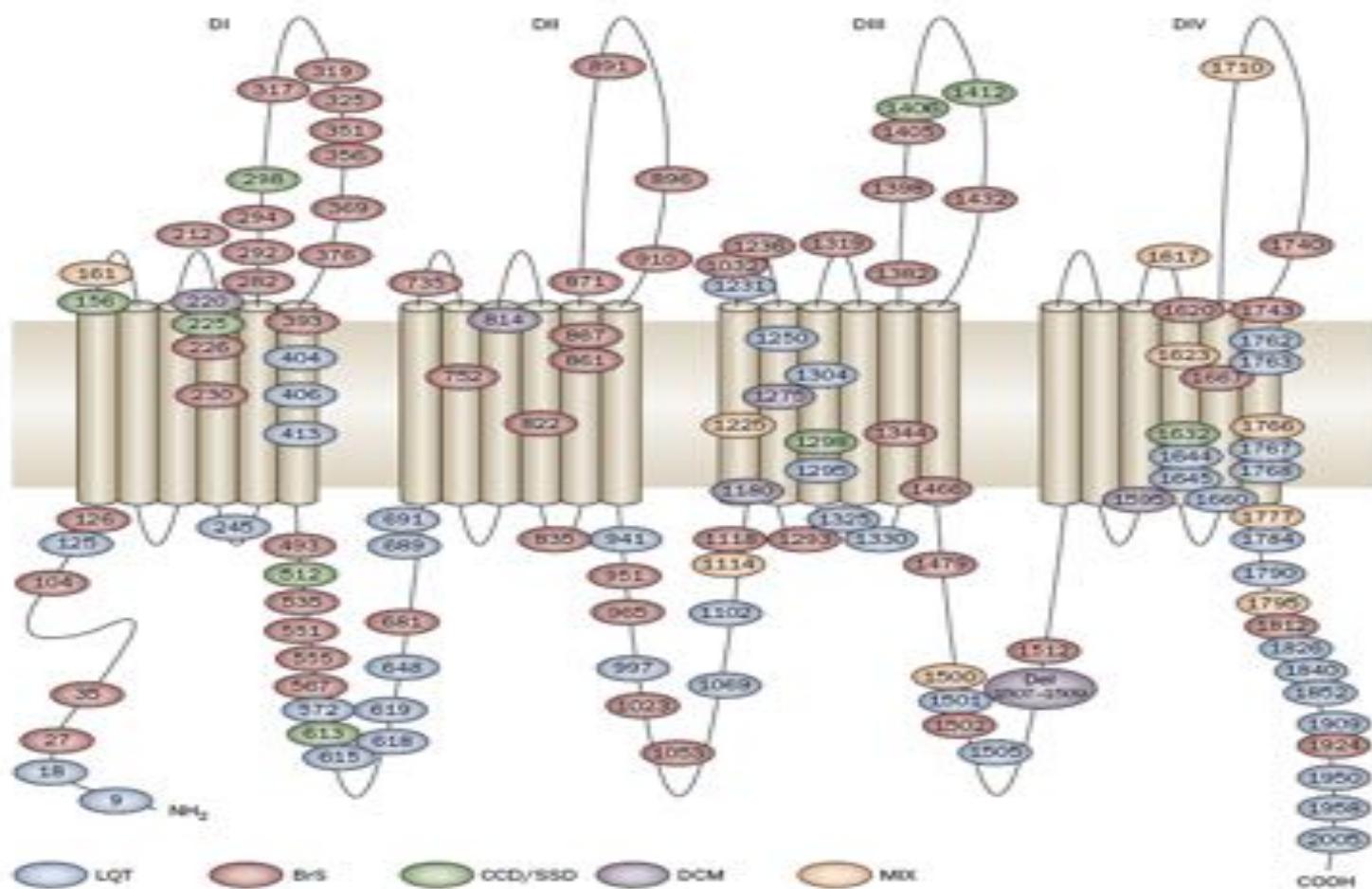
G1406R



SCN5A phenotype heterogeneity



SCN5A phenotype heterogeneity



Le syndrome de Brugada

Le syndrome de Brugada (SBr)

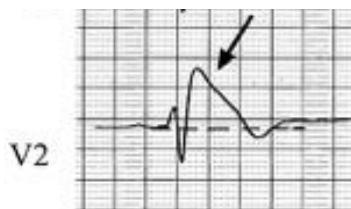
JACC Vol. 39, No. 4
November 15, 1992; 126-6

Right Bundle Branch Block, Persistent ST Segment Elevation
and Sudden Cardiac Death: A Distinct Clinical and
Electrocardiographic Syndrome

A Multicenter Report

PEDRO BRUGADA, MD, JOSEP BRUGADA, MD^{*†}

Un aspect typique sur l'ECG



Onde J > 2 mm
ST convexe

Troubles du rythme
ventriculaire



Cœur
structurellement
normal

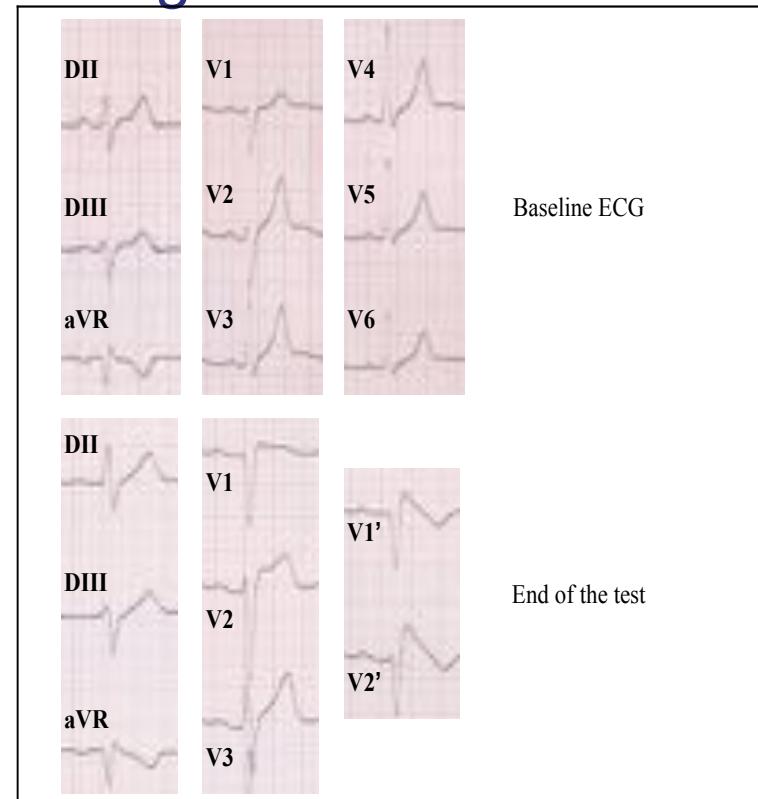
- 2000 décès/an en France
- Prévalence: 1/2000 (caucasiens), Âge moyen = 40 ans
- Aspect ECG labile dans le temps

Test pharmacologique dans le brugada

- Ajmaline mieux que flecainide et procainamide
- 1mg/kg sur (5 à) 10 minutes ($\frac{1}{2}$ vie 13 min)
- Se 80% Sp 94% en fonction des mutations
- Se 100% sur les transmetteurs obligatoires
- Faux négatifs avant 16 ans

• Complications décrites:

- 3 to 30% de BAV
- 0.15 to 6 % de TV



Brugada et al Circulation 2000
Wolpert et al Heart Rhythm 2005
Hong et al Circulation 2004
Therasse et al IJC 2017
Therasse et al HR 2017

Aspects cliniques

- Syncopes, mort subite (FV parfois résolutives): 1/3
- Le plus souvent au repos (syndrome de mort subite inattendue nocturne)
 - Formes familiales fréquentes
(transmission autosomique dominante)
 - Mais expression plus fréquentes chez les hommes (8/1)
 - Expression rare chez l'enfant (mais risque rythmique élevé)

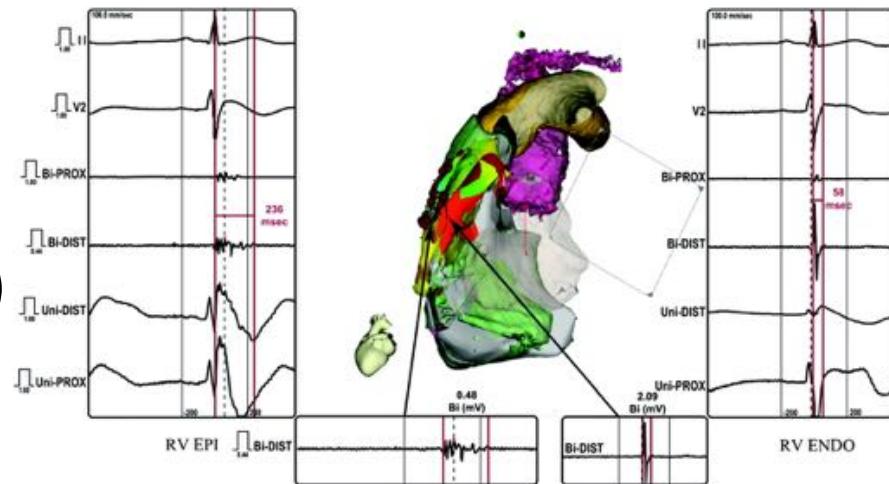
Traitement

✓ Défibrillateur

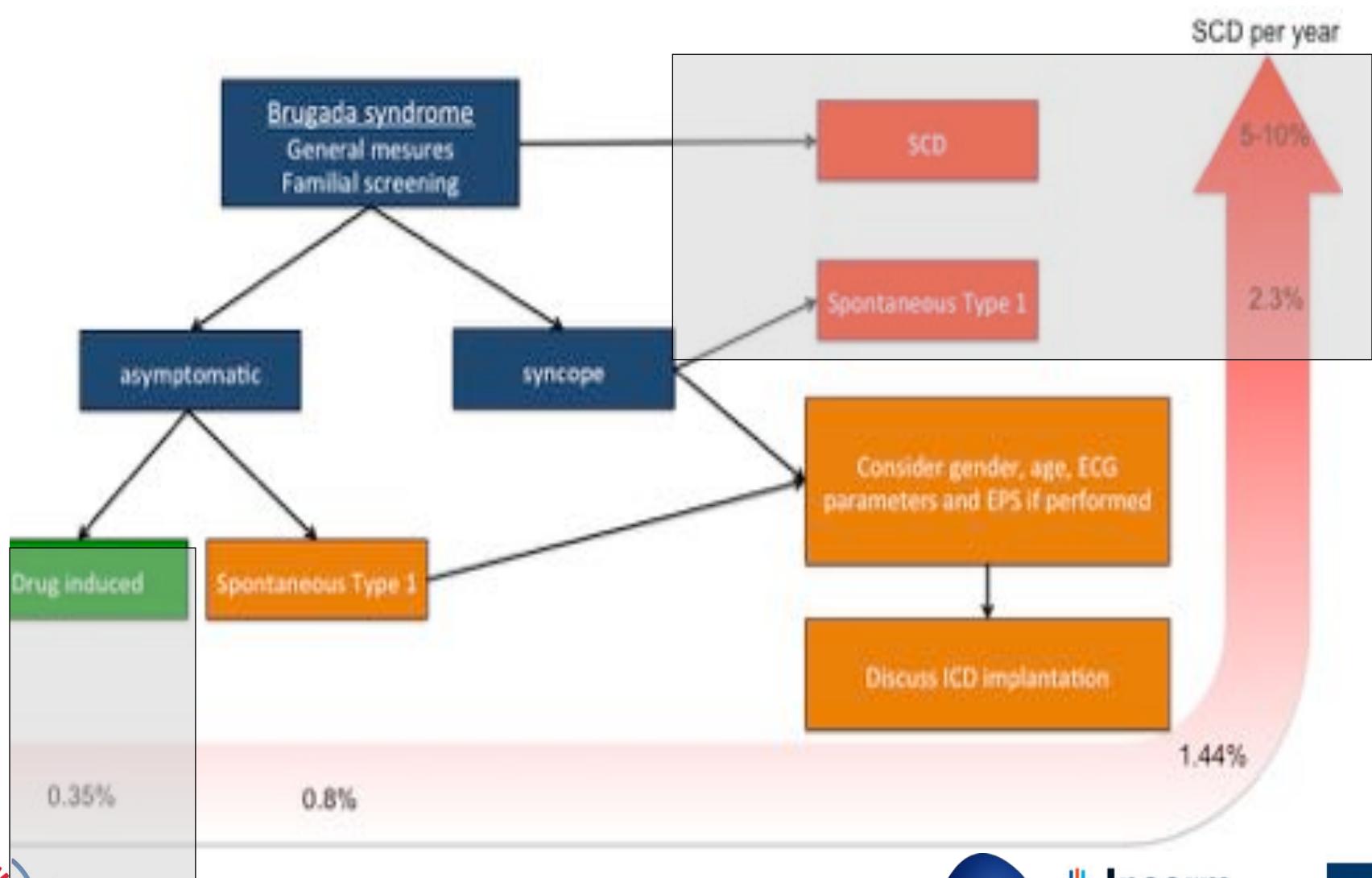
✓ Hydroquinidine (?)

✓ Ablation épicardique (?)

✓ Isoprenaline en aigu (?)



Risque rythmique et DAI



Gourraud, ACVD 2016
Priori, Heart Rhythm 2013



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

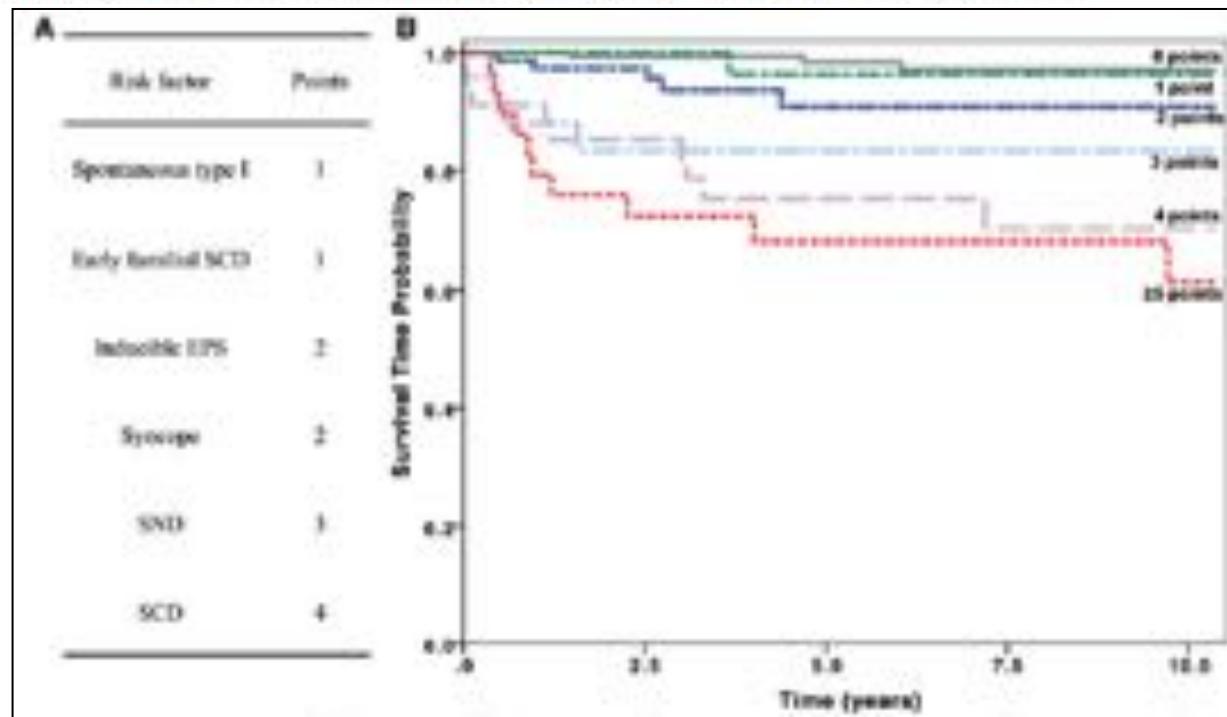


UNIVERSITÉ DE NANTES

Le rôle des scores de risque

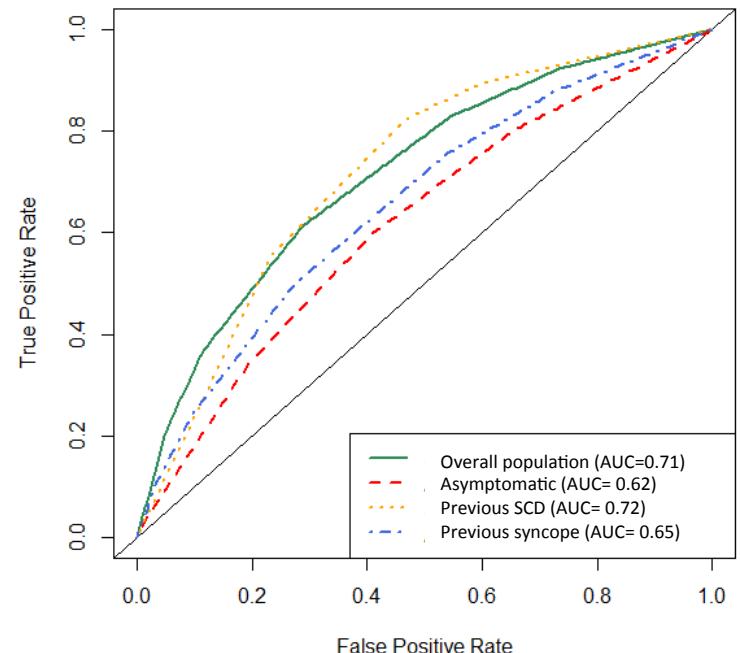
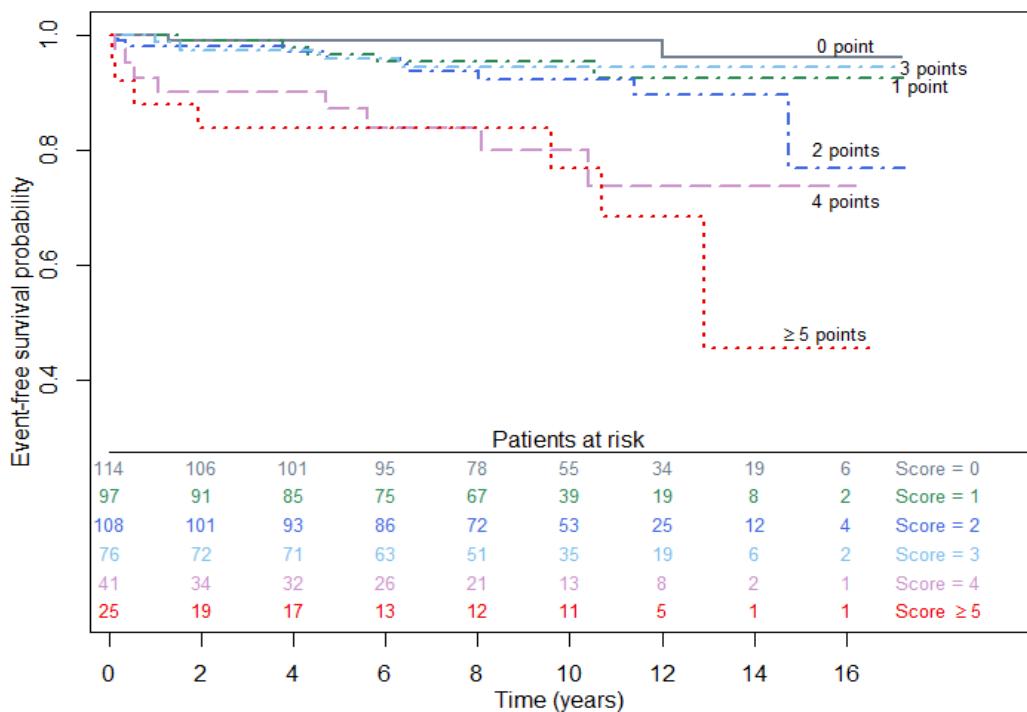
A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome

Juan Sieira^{1*}, Giulio Conte¹, Giuseppe Cionte¹, Gian-Battista Chierchia¹, Ruben Casado-Arroyo¹, Giannis Baltogiannis¹, Giacomo Di Giovanni¹, Yukio Saitoh¹, Justo Juliá¹, Giacomo Mugnai¹, Mark La Meir², Francis Wellens², Jens Czapla², Gudrun Pappaert¹, Carlo de Asmundis^{1†}, and Pedro Brugada^{1†}



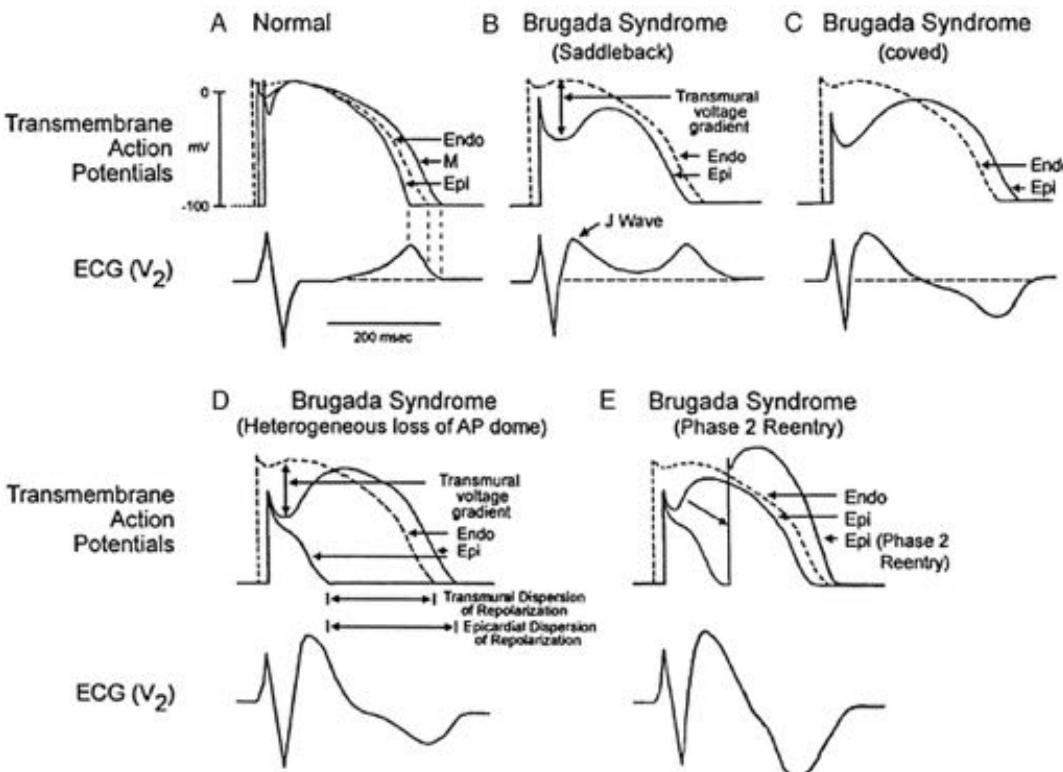
Le rôle des scores de risque

- Non reproductible ...

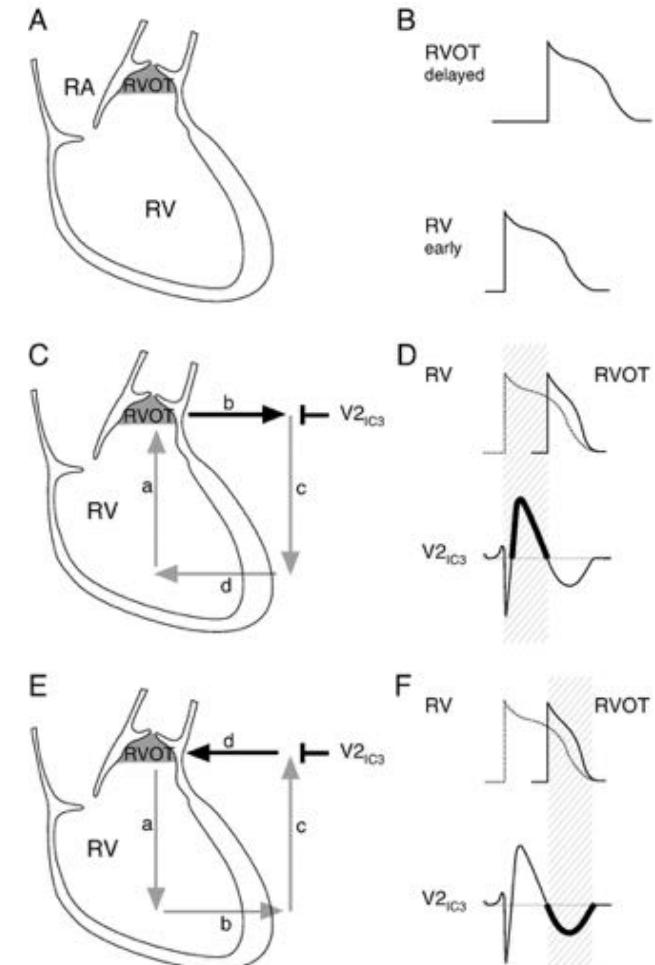


Une physiopathologie complexe Repolarisation / Dépolarisation importance du gradient transmural

Representation of the repolarization disorder hypothesis.



Qualitative model of the depolarization disorder hypothesis.

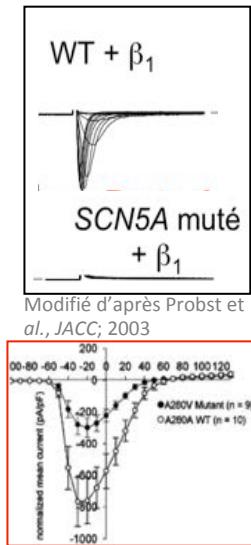


Bases génétiques

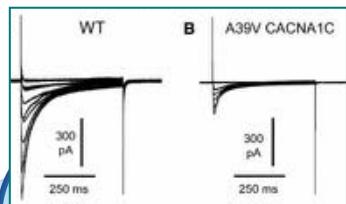
- **SCN5A** Sous unité α du canal sodique

> 300 mutations pour 20 à 30% des cas de Brugada

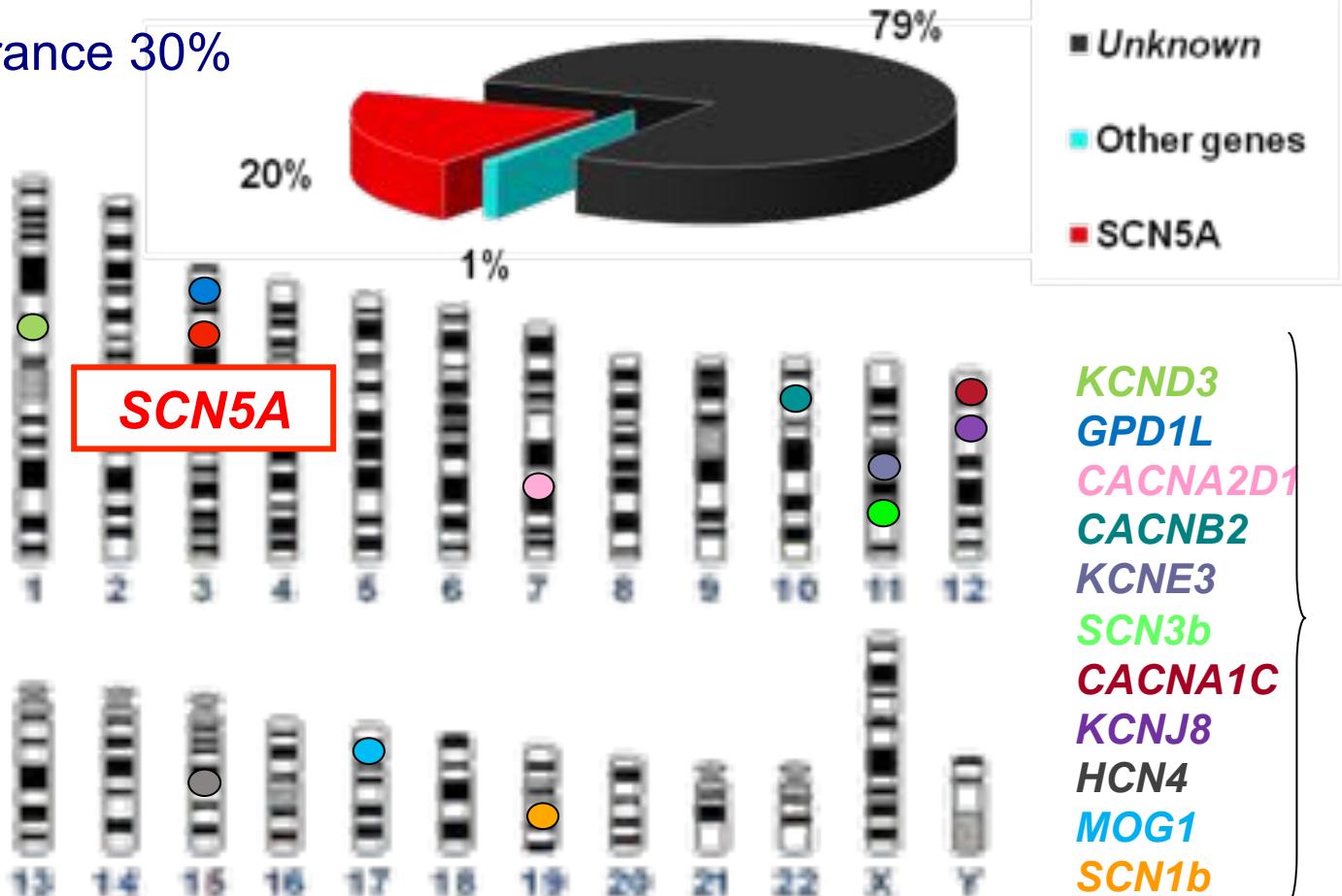
Faible pénétrance 30%



London et al., Circulation; 2006



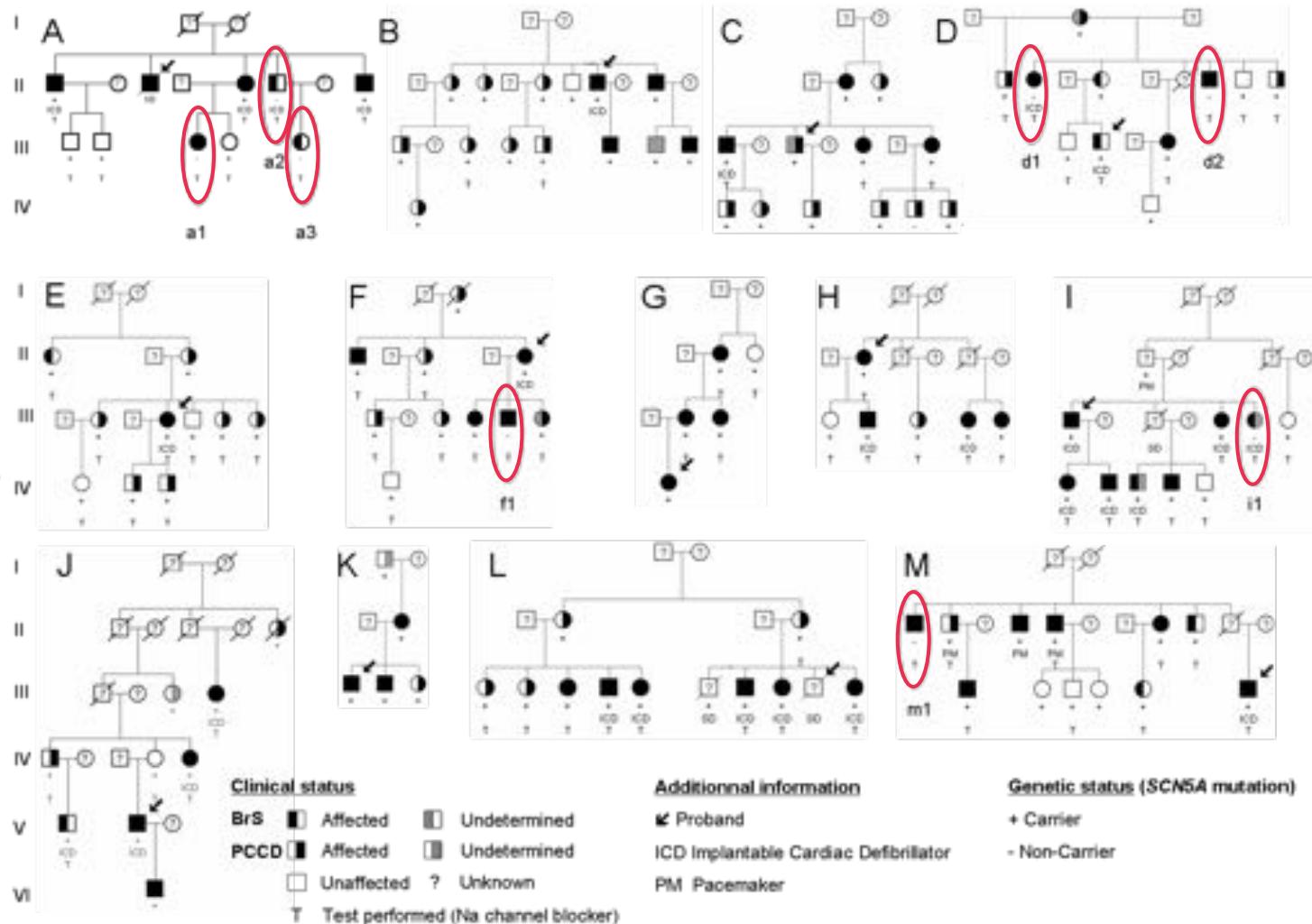
Antzelevitch C. et al. Circulation; 2007
L'institut du thorax



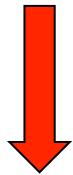
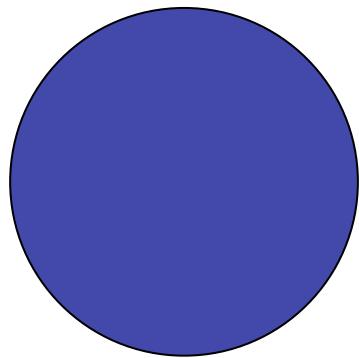
Familles SCN5A

Exemple d'hétérogénéité génétique

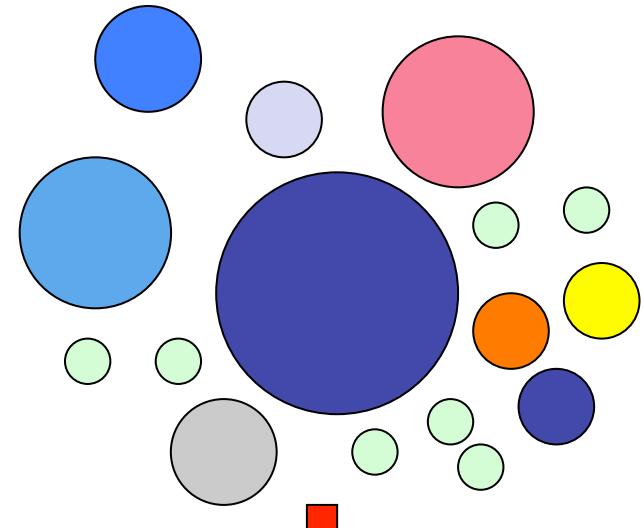
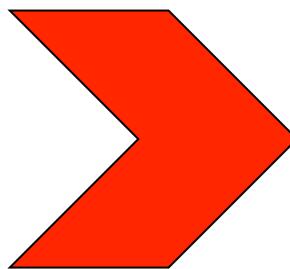
13 familles
Min. 5 patients mutés



Nouvelle hypothèse physiopathologique

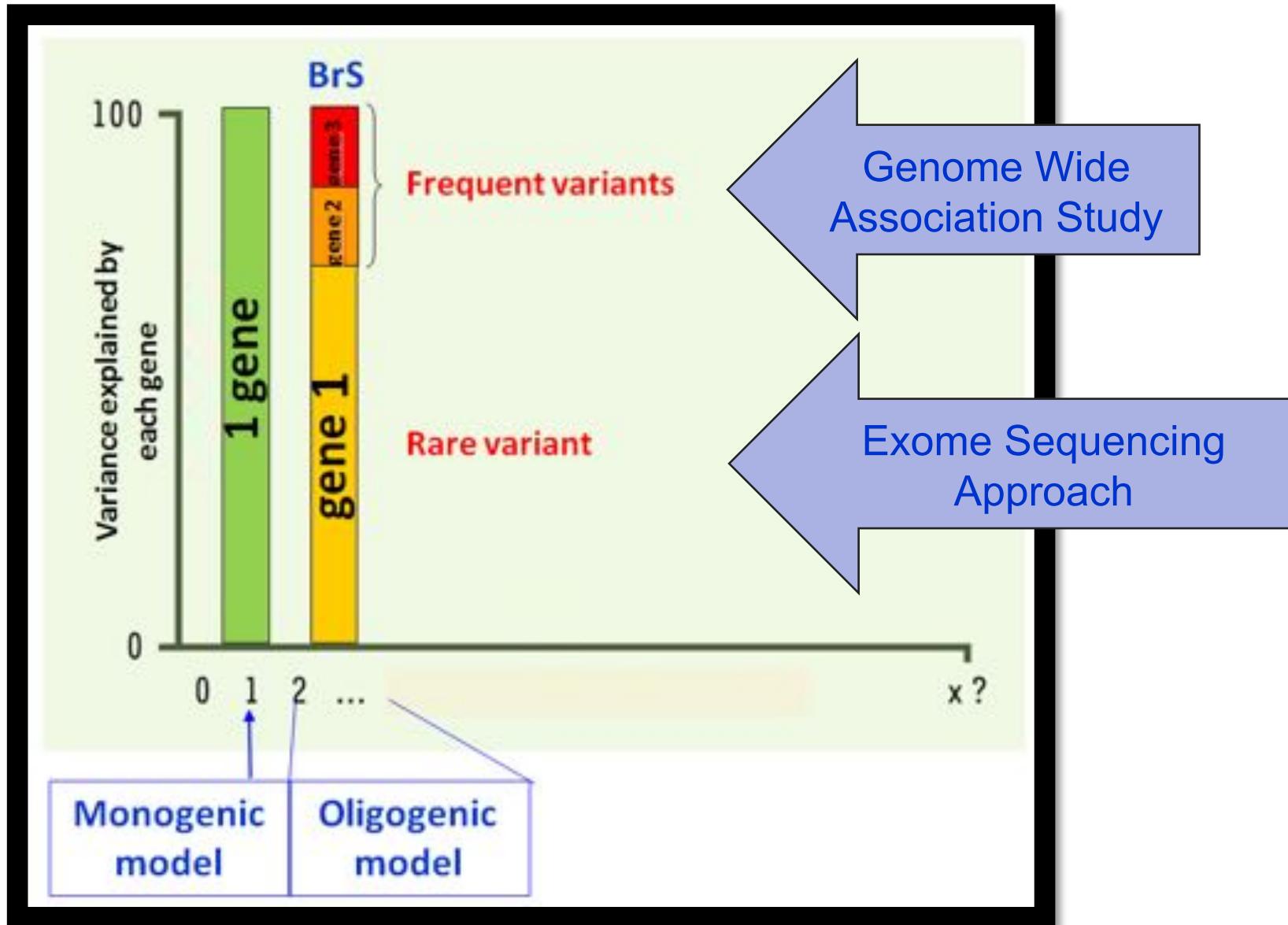


Brugada syndrome



Brugada syndrome

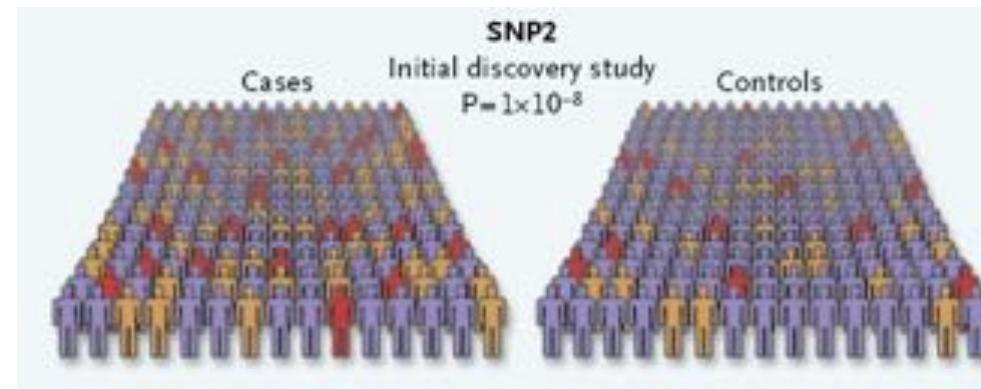
Modèles génétiques



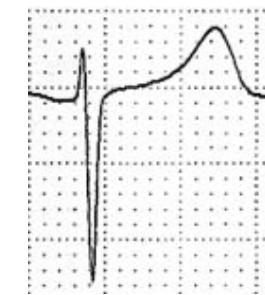
**nature
genetics** Genome Wide Association Study

Etude cas témoin pour l'identification de variants fréquents

Brugada

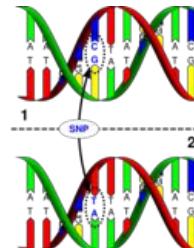


Control



600 000 SNPs

Axiom Genome-Wide Human Array 600 000 SNPs
Plate

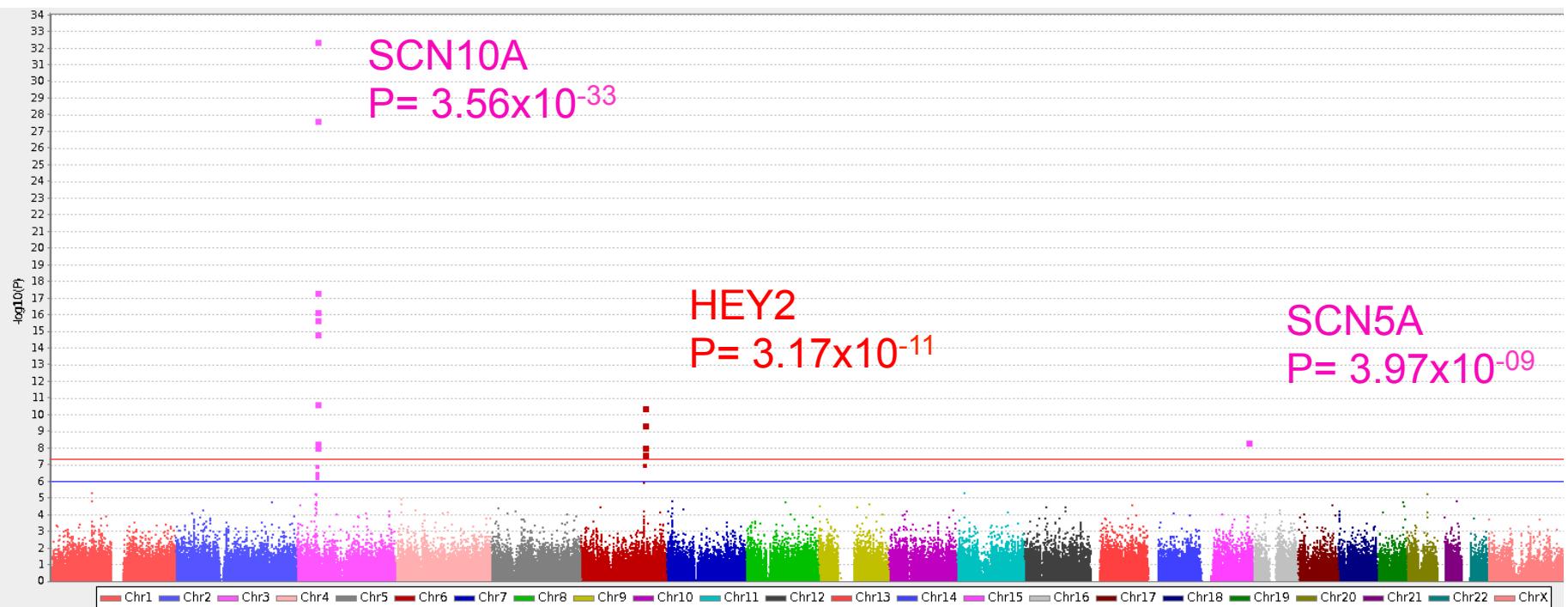


Common homozygote Heterozygote Variant homozygote

Single Nucleotide Polymorphism
(SNPs)

Résultats GWAS : Manhattan plot

312 cas



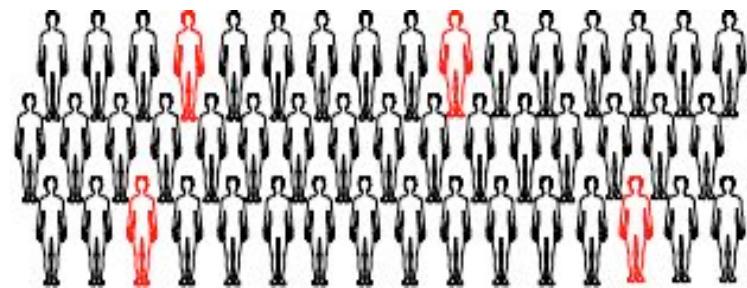
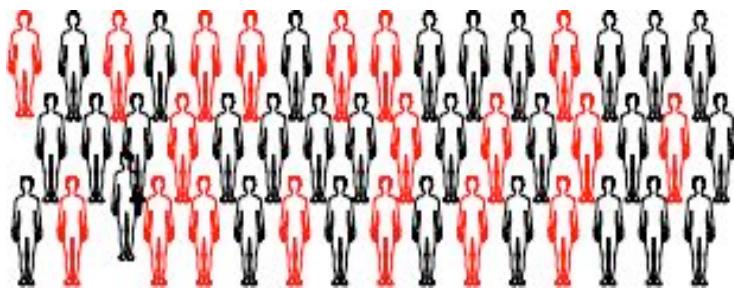
Resultats GWAS

Genome Wide Association Study

BrS index cases
312 BrS

vs.
population

general



rs10428132

SCN10A

p=
 6.79×10^{-26}

T	69%
G	31%

T	41%
G	59%

rs11708996

SCN5A

P= 2.70×10^{-05}

C	22%
G	78%

C	15%
G	85%

rs9388451

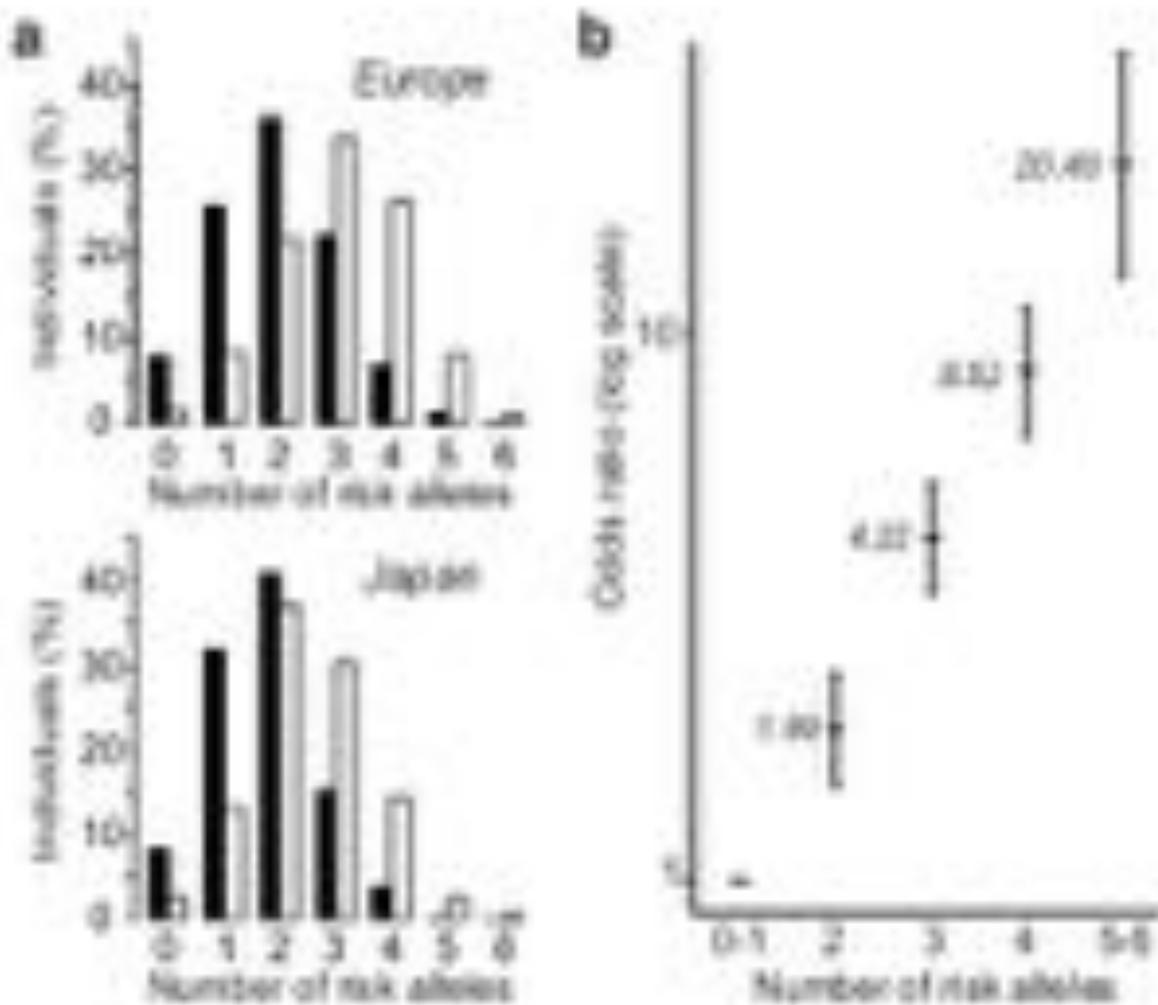
Hey2

p= 8.85×10^{-10}

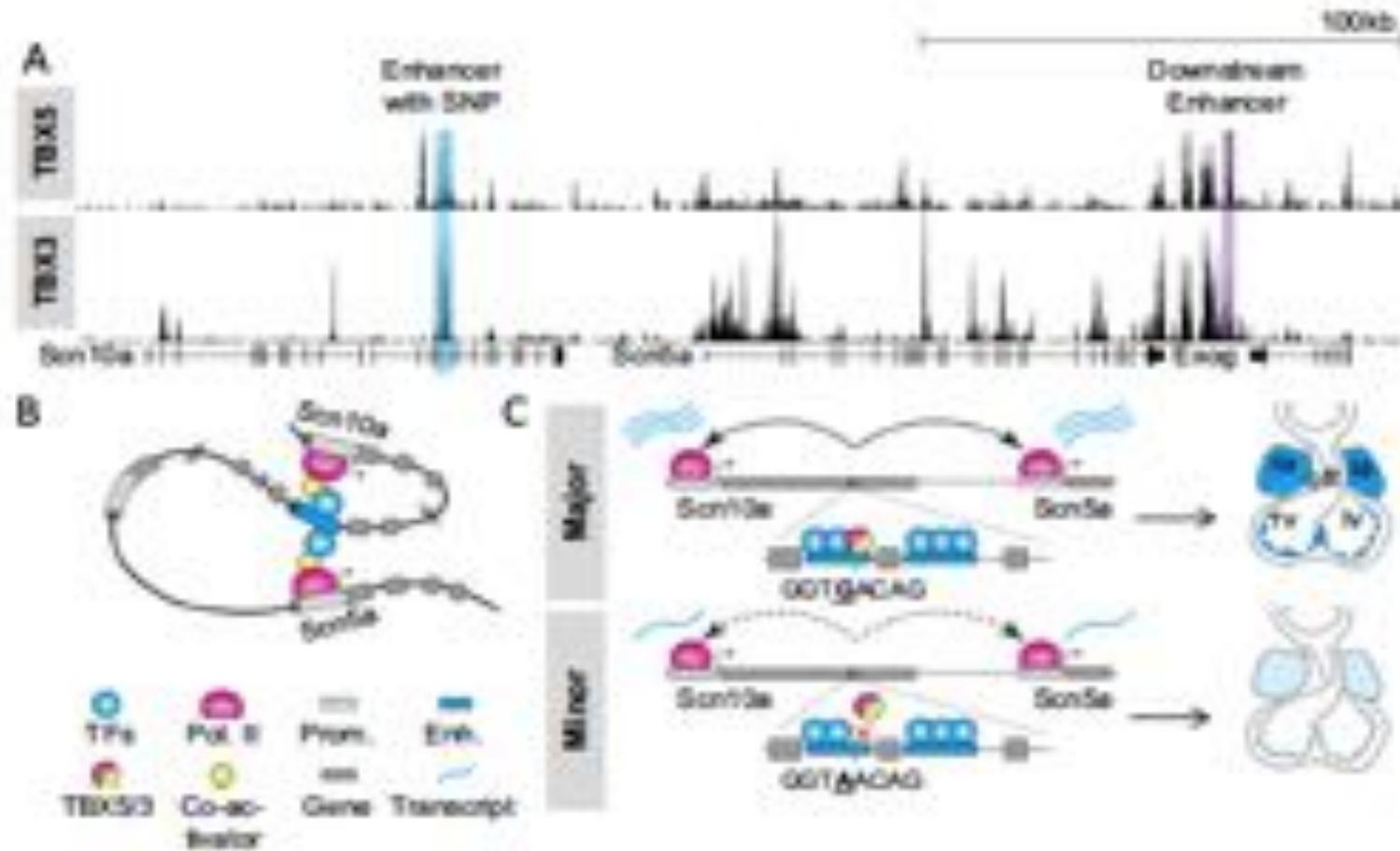
T	35%
G	65%

T	49%
G	51%

Cumulative risk of Brs



Rôle modulateur de rs10428132 (*SCN10A*)?

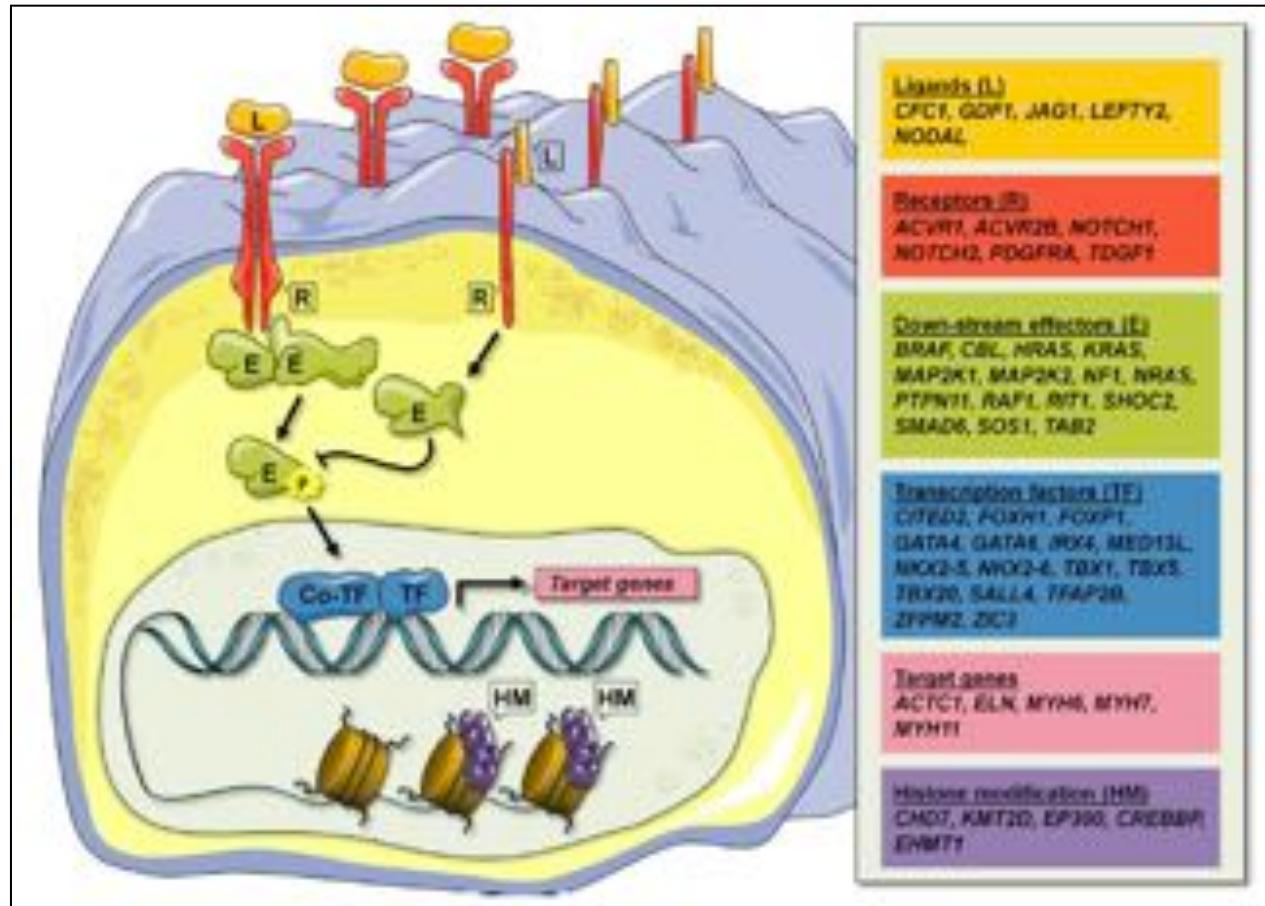


M. van den Boogaard et al. JCI 2012

M. van den Boogaard et al. Trends Cardiovasc Med 2014

Role et fonction des variants génétiques ?

- Hypothèse génétique et à priori
- Interprétation de la fonction des variants
- Rôle potentiels des modèles oligogéniques



- Dans le syndrome de Brugada, seul GPD1L a été identifié par une approche familiale
- A priori important dans la recherche de mutations (gènes candidats)

Interprétation des variations génétiques

- 10% des variants rares associés au SBR sont retrouvés dans la population générale

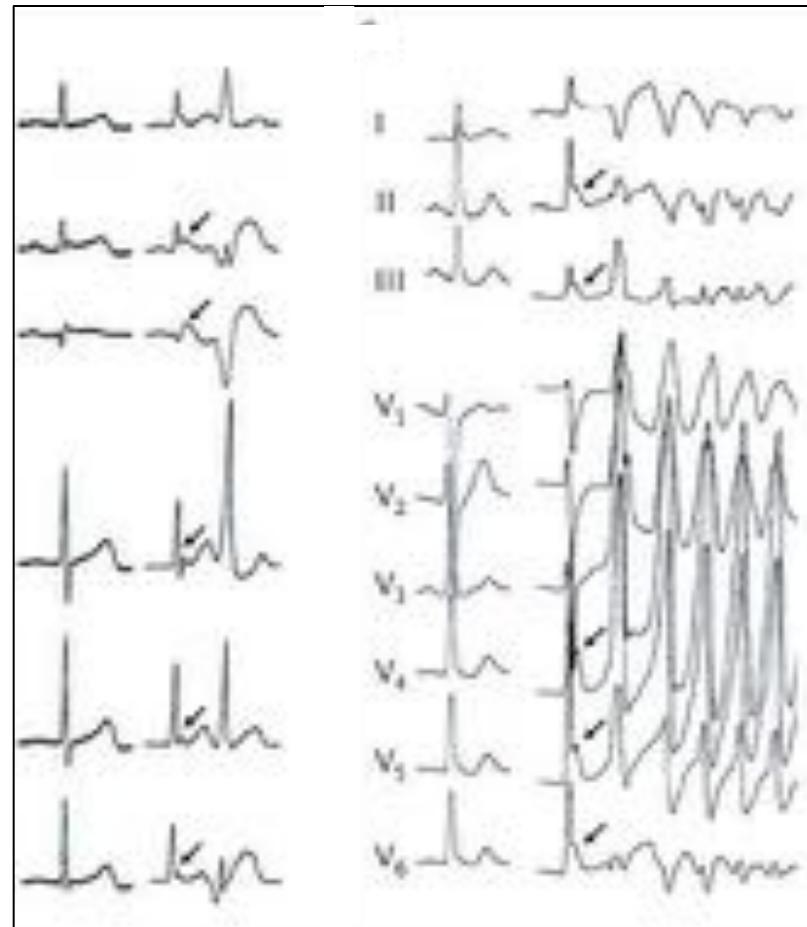
Genes	Amino acid	Danish control population			ESP Population	
		Found in number of patients	Prevalence	Mean age (year)	Found in number of patients	Prevalence
CACNA2D1	p.S709N	6	1:89	–	47	1:137
CACNB2	p.S143F	3	1:178	–	12	1:540
CACNB2	p.T450I	6	1:89	–	19	1:314
SCN5A	p.F2004L	3	1:178	–	27	1:237
Overall	–	18	1:30 (18:536)	63	105	1:61 (105:6399)

ESP, NHLBI GO Exome Sequencing Project.

Interprétation des variations génétiques



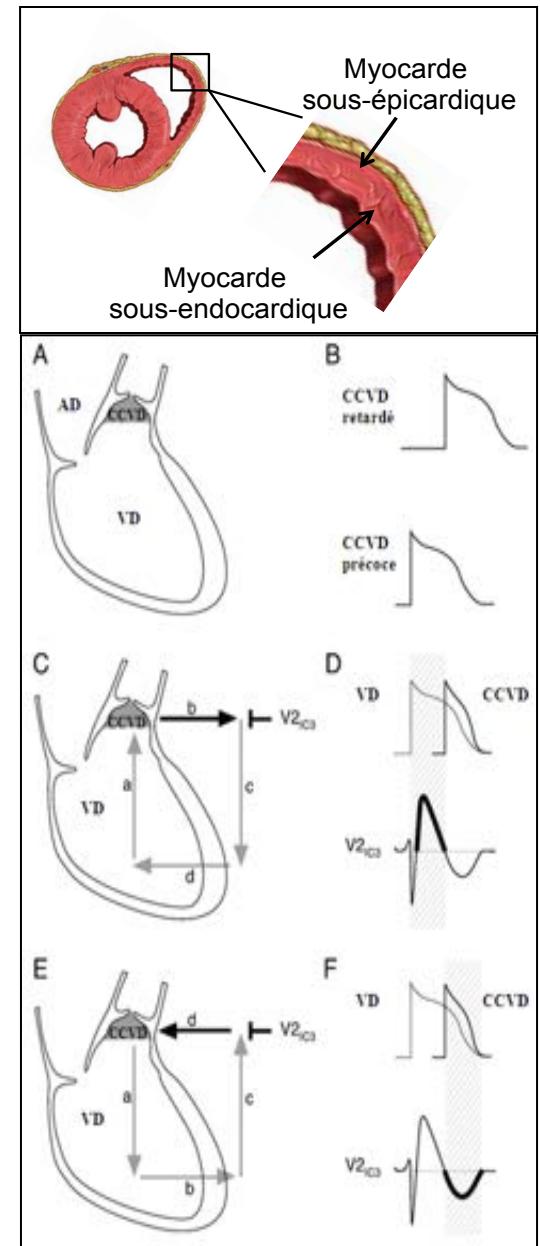
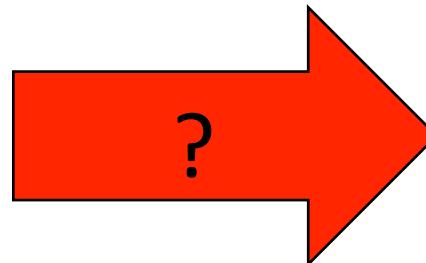
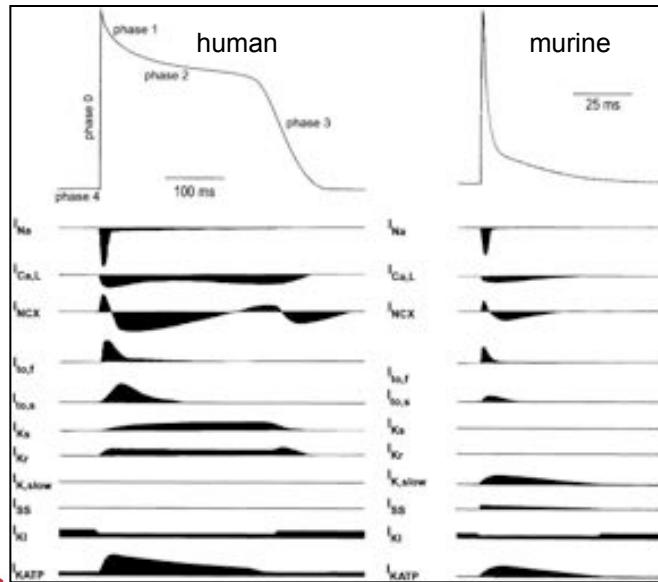
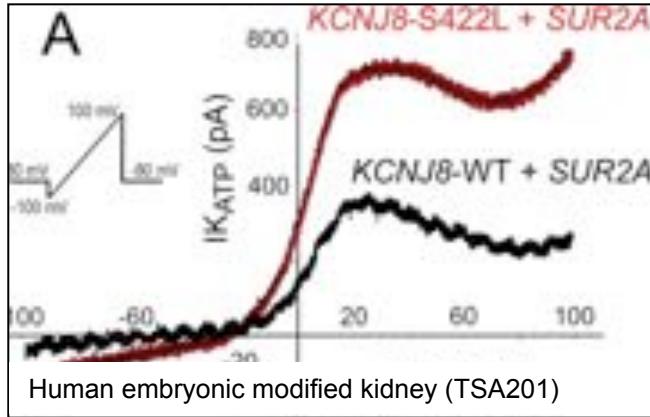
KCNJ8 S422L +/+



KCNJ8 S422L +/-

Veeramah et al. EJHG 2014
Haïssaguerre et al. JCE 2009

Interprétation des variations génétiques



Barajas-Martinez et al. Heart Rhythm 2012
McCauley et al. Dis. Model. Mech 2009

Interprétation des variations génétiques

- Rôle des IPS ?
 - Modèle d'expression identique
 - Différenciation épicardique possible
- Importance de la structure tridimensionnelle pour la fonction et la physiopathologie

Witty et al. Nat Biotech 2014
Moretti et al. JACC 2010
Pontes Soares et al Plos One 2012

Conclusion

- Tableau cliniques stéréotypés
- mais diagnostic difficile à rechercher
- Risque de mort subite
- Implication génétique forte dans les cardiopathies
 - Monogénique: LQTS, SQTS, TVC, CMH, CMD (lamine)
 - Multifactorielle : CMD, FA, DAVD
 - Oligogénique: Brugada
- Hétérogénéité génétique
- Hétérogénéité phénotypique
- Facteurs environnementaux
- Evolution vers un phénotype d'origine multifactorielle

Remerciements

- Unité INSERM 1087
- Centre de référence des maladies rythmiques héréditaires
- Service de Cardiologie, CHU de Nantes



Jean-Baptiste Gourraud
Jeanbaptiste.gourraud@chu-nantes.fr
PU-PH

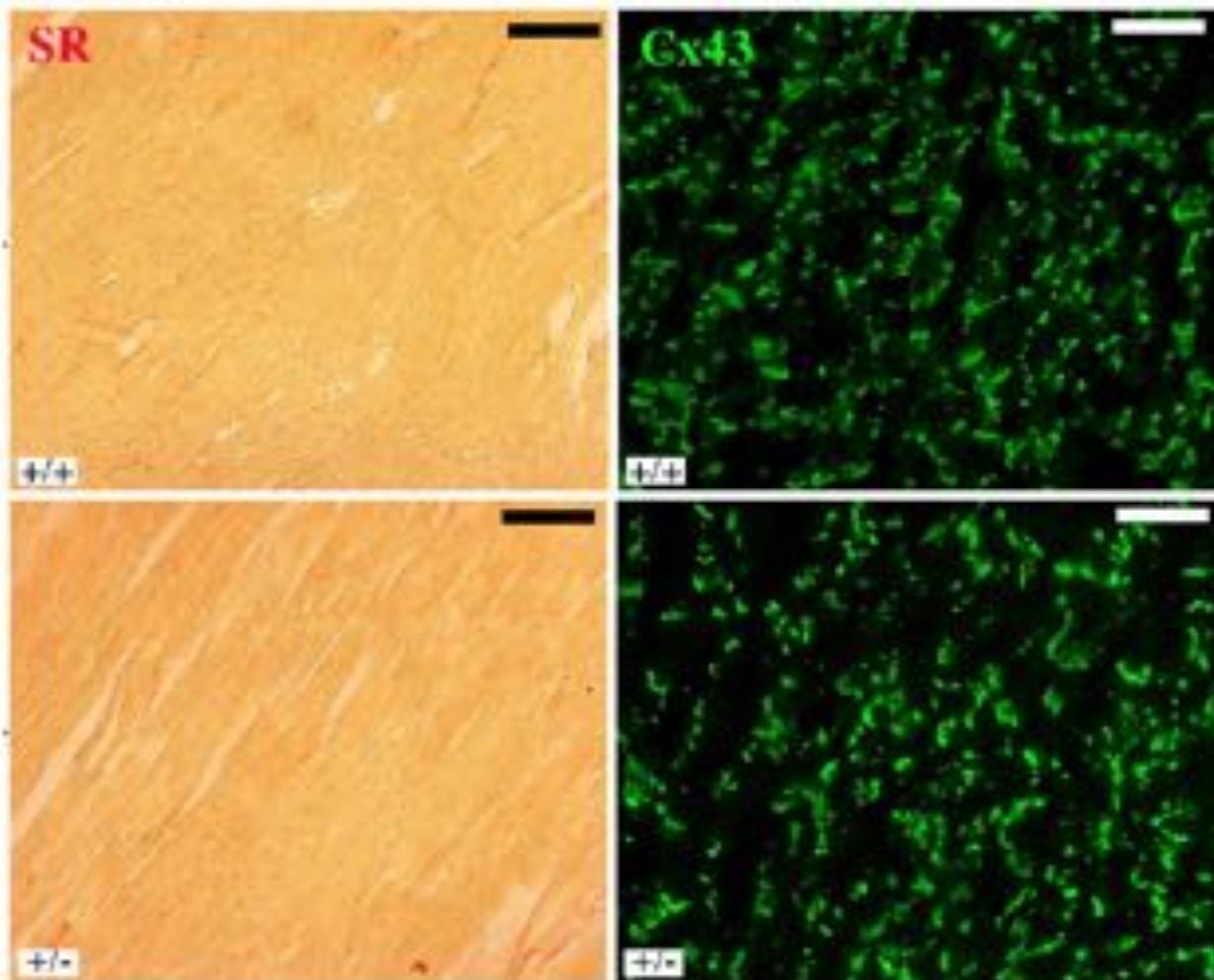
l'institut du thorax
Nantes, France



Daniel Buren et Patrick Bouchain, Les Anneaux, Quai des Antilles, Nantes, création perenne Estuaire 2007 © Martin Argyroglou/LVAN

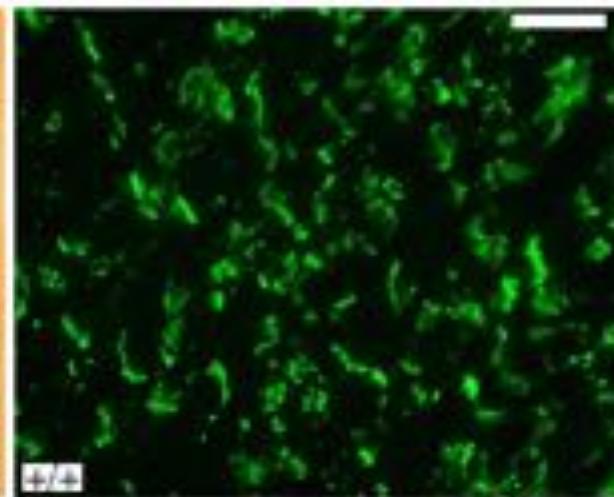
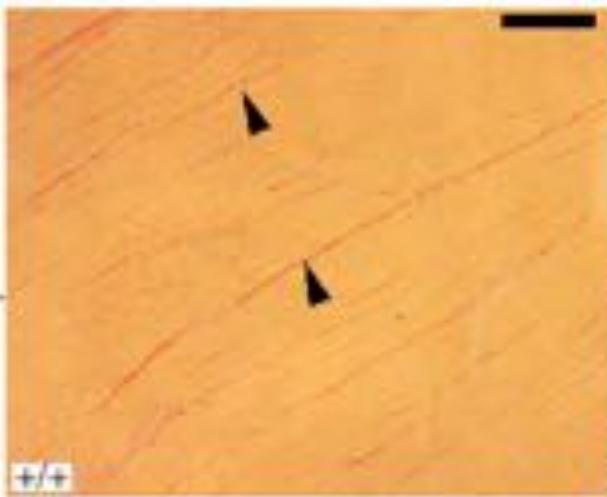
Tissu cardiaque jeune

Young
WT



Fibrose et désorganisation structurelle progressive

Old
WT



Old
Scn5a+/-

