

Référentiel multidisciplinaire de l'Amylose Cardiaque

Fiche GÉNÉTIQUE – Consultation génétique et Séquençage pour l'Amylose

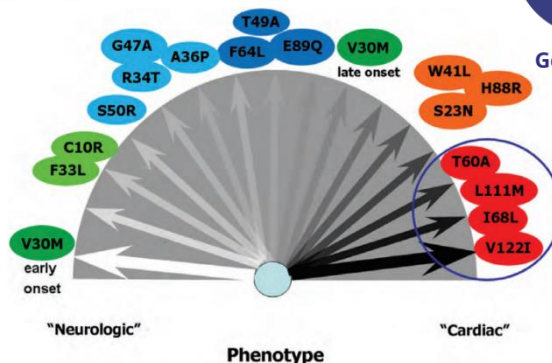


Génétique

PARTIE 1 : CONSEIL GÉNÉTIQUE

Rédigé par le Pr Karim WAHBI

Il existe plus de 120 mutations du gène de la TTR (1) qui sont essentiellement des mutations faux-sens. Le profil clinique des patients symptomatiques peut différer selon le type de mutations identifiées. Certains phénotypes d'expression de la pathologie sont exclusivement neurologiques, d'autres sont cardiologiques et d'autres sont mixtes. (2) Cette présentation clinique inaugurale peut être amenée à évoluer au cours de la pathologie.



L'âge d'apparition de la maladie est variable selon les mutations, cependant il s'agit d'une pathologie que l'on considère de révélation plutôt tardive en comparaison d'autres pathologies génétiques cardiaques, la moyenne d'âge au diagnostic étant de 72 ans en France. C'est pour cette raison qu'il est préconisé de réaliser un dépistage génétique systématique chez les patients ATTR quel que soit leur âge. (3)



Situation clinique n°1 : Dépistage génétique d'un patient cas-index d'ATTR

Ce dépistage est indiqué que le diagnostic d'amylose ait été porté de manière invasive (avec preuve histologique) ou non-invasive (scintigraphie DPD positive et bilan immunologique de forme AL négatif).

Les recommandations actuelles sont de proposer le test génétique quel que soit l'âge et même en l'absence d'antécédent familial.

Le test génétique doit être effectué au sein d'une équipe pouvant proposer une prise en charge multidisciplinaire qui associe une consultation avec un généticien ou un conseiller en génétique et une consultation avec un psychologue permettant de proposer le conseil génétique le plus adapté possible.

La consultation en médecine génétique permet d'informer le patient sur :

- La potentielle cause génétique de la pathologie
 - Son mode de transmission, autosomique dominant pour les amyloses TTR génétique, qui implique un risque de 50 % d'être porteur de la mutation pour les apparentés du 1^{er} degré (fratrie, parents, enfants)
 - La notion de pénétrance incomplète de la pathologie
- Elle implique de recueillir le **consentement écrit du patient** à travers la signature d'un document dédié qui est également signé par le médecin prescripteur ou le conseiller en génétique (Voir : Annexe 06a. - Consentement) par le patient.
- Une **consultation psychologique** est systématiquement programmée au décours de la consultation de génétique.
- Enfin, le prélèvement pour analyse est réalisé par l'équipe de soins infirmiers et transmis au laboratoire de génétique.
- Dans cette situation clinique, le test génétique réalisé est un **séquençage du gène TTR seul**.
- Une fois le séquençage réalisé (Voir : Partie 2 - Séquençage), une **consultation de rendu des résultats** est organisée avec un généticien ou un conseiller en génétique, associée à une consultation avec un psychologue
- Un 2^{ème} **prélèvement est effectué afin de confirmer le résultat** avec une nouvelle analyse. Les résultats des examens sont communiqués par courrier au patient et au médecin qui l'a adressé pour le test.

Référentiel multidisciplinaire de l'Amylose Cardiaque

Fiche Génétique – Consultation génétique et Séquençage pour l'Amylose

PARTIE 1 : CONSEIL GÉNÉTIQUE (SUITE)



Situation clinique n°2 : Dépistage familial

Il concerne les apparentés de 1^{er} degré en première intention, puis les autres apparentés selon une stratégie habituellement de dépistage en cascade.

- pour les apparentés symptomatiques, le test génétique rejoint la démarche de prise en charge du cas-index
- pour les apparentés asymptomatiques, on parle de test présymptomatique, dont la finalité est à visée prédictive pour évaluer le risque d'apparition ultérieure de la maladie.

L'âge recommandé pour la réalisation du test chez les apparentés est conditionné par le type de mutation, la présentation clinique du cas index et l'origine ethnique du patient (car elle est associée pour certaines mutations à l'âge d'expression de la maladie).

Pour les amyloses TTR, le test n'est réalisé que chez des individus majeurs, le plus souvent au-delà de l'âge de 40 et 50 ans.



Situation clinique n°3 : Patient avec cardiomyopathie hypertrophique (sans contexte évocateur d'ATTR)

Une analyse génétique est actuellement recommandée afin de préciser une éventuelle cause génétique de la CMH, diagnostiquer certaines formes pouvant bénéficier d'une prise en charge spécifique et permettre de proposer un dépistage génétique des apparentés.

Dans cette situation clinique, le test réalisé est l'analyse d'un panel de gènes impliqués dans la CMH, surtout des gènes codant pour des protéines du sarcomère, mais également le gène TTR.



Correspondants

Pour prendre rendez-vous pour une consultation de génétique à l'HEGP, vous pouvez contacter le secrétariat médical au 01.56.09.52.29.

(1) Maurer MS, *et al.* Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol.* 2016 Jul 12;68(2):161-72.

(2) Rapezzi C, *et al.* Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J.* 2013 Feb;34(7):520-8.

(3) PNDS protocole National de Diagnostic et de Soins des Cardiopathies amyloïdes, disponible via https://www.has-sante.fr/jcms/p_3306904/fr/amylose-cardiaque [consulté le 25 mars 2022].

PARTIE 2 : BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Rédigé par le Dr Clarisse BILLON

Afin d'adresser une demande d'analyse génétique pour suspicion d'Amylose TTR

En 1 seul et même courrier, joindre :

- ▶ Le **consentement signé** du patient et du médecin prescripteur de l'analyse (inscrit à l'ordre) (Voir : Annexe 06a. - Consentement)
- ▶ Le **motif de la demande** : Clinique évocatrice d'Amylose Cardiaque (Voir : Annexe 06b. – Demande d'analyse moléculaire)
- ▶ Le **prélèvement** : 2 tubes EDTA
- ▶ Le **questionnaire phénotypique, compte-rendu de consultation** (Voir : Annexe 06c. – Questionnaire cardiomyopathies)

Le courrier devra être adressé au :



Correspondants

Dr Clarisse BILLON

Service de génétique - Hôpital européen Georges Pompidou - AP-HP.Centre
20-40 rue Leblanc, 75015 Paris, France

- Selon la clinique et le degré de suspicion, un **séquençage du gène TTR seul** (méthode de séquençage Sanger) **ou** un **panel CMH** (méthode NGS) sera réalisé.
- Le **compte-rendu d'analyse** sera adressé par courrier papier au prescripteur de l'analyse dans un **délai** allant de 3 à 9 mois.
- En cas de résultat positif, un 2^{ème} prélèvement de confirmation pour une nouvelle analyse sera demandé.
- **Seules les demandes provenant de Centres Hospitaliers publics ou privés à but non lucratif pourront être prises en charge.** Pas de possibilité de prise en charge des demandes émanant de centres cabinets libéraux privés.

Cotation (hors nomenclature) :

- ✓ TTR : BHN 570x4
- ✓ Panel CMH : BHN 8170
- ✓ Prélèvement de confirmation : BHN570