

Cardiogénétique en pratique clinique: enjeux, indications et perspectives

Dr HENRI MARGOT^{a,b}, Dr MICHEL GUIPPONI^{a,b}, Dr THOMAS RIO FRIO^{a,b}, Dr FRÉDÉRIC MASCLAUX^{a,b}, Pr PHILIPPE MEYER^c et Dr PHILIPPE KHAU VAN KIEN^{a,b}

Rev Med Suisse 2026; 22: 1207-11 | DOI: 10.53738/REVMED.2026.22.969.48836

La cardiogénétique occupe une place importante et croissante dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires, en raison de l'impact majeur des données génétiques sur le diagnostic, la stratification du risque, les décisions thérapeutiques et la prévention familiale. De nombreuses cardiomyopathies et canalopathies, ainsi que d'autres entités, reposent sur une base génétique, souvent monogénique, avec une pénétrance incomplète et une expressivité variable. Les analyses génétiques, intégrées aux recommandations internationales, doivent être interprétées à la lumière du phénotype clinique et de l'anamnèse familiale, complétée par un dépistage cardiologique. Leur utilisation raisonnée permet d'optimiser la prise en charge des patients et le dépistage des apparentés, tout en ouvrant des perspectives vers une cardiologie plus personnalisée et préventive.

Cardiogenetics in clinical practice: challenges, indications, and perspectives

Cardiogenetics plays an increasingly important role in managing cardiovascular diseases, owing to the major impact of genetic data on diagnosis, risk stratification, therapeutic decision-making, and family-based prevention. Many cardiomyopathies, channelopathies, and other entities have a genetic basis, which is often monogenic, with incomplete penetrance and variable expressivity. Genetic analyses, now integrated into international guidelines, must be interpreted in the context of the clinical phenotype and family history, complemented by cardiological screening. Their rational use helps optimize patient management, enables cascade screening of relatives, and paves the way for more personalized and preventive cardiology.

INTRODUCTION

La cardiogénétique est devenue incontournable dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires. Initialement considérée comme hyperspécialisée, concernant seulement les maladies héréditaires rares, l'évaluation génétique s'intègre désormais progressivement à la pratique cardiologique courante. Cette évolution découle d'une accumulation de données démontrant que les informations génétiques peuvent influencer de manière décisive le diagnostic, la prise en charge clinique, la stratification des risques, les décisions thérapeutiques et les stratégies de prévention familiale.

Les médecins traitants et les cardiologues jouent un rôle central dans ce parcours, car ils sont le plus souvent les premiers à évaluer les patients présentant des cardiomyopathies, des arythmies inexpliquées, une insuffisance cardiaque précoce ou des antécédents familiaux évocateurs de mort subite d'origine cardiaque (MSC). Leur capacité à identifier les signaux d'alerte et à recueillir les éléments d'orientation et les antécédents familiaux pertinents pour diriger les patients vers une évaluation génétique appropriée conditionne l'efficacité de la prise en charge globale.

Les sociétés savantes de cardiologie ont intégré cette évolution: les recommandations de l'American Heart Association/American College of Cardiology (2020),¹ la prise de position de l'European Society of Cardiology sur les tests génétiques (2022)² et ses recommandations sur les cardiomyopathies (2023)³ ou la MSC⁴ incluent l'évaluation génétique dans le parcours clinique en cas de suspicion de maladie héréditaire.

MALADIES CARDIOVASCULAIRES D'ORIGINE GÉNÉTIQUE (tableau 1)

De nombreuses affections cardiovasculaires, qu'elles soient isolées ou qu'elles s'inscrivent, surtout chez l'enfant, dans un syndrome ou une affection neuromusculaire, métabolique ou systémique, ont une base génétique clairement établie, avec une forte composante monogénique, le plus souvent autosomique dominante (impliquant un risque de transmission de 50% à la descendance). De manière générale, les formes familiales sont aisément reconnues, mais les présentations apparemment sporadiques peuvent également révéler une cause monogénique (pénétrance incomplète, cas non connus ou non dépistés dans la famille, variants de novo ou, plus rarement, transmission récessive). Les cardiomyopathies et les canalopathies héréditaires en constituent les principaux groupes, mais d'autres pathologies cardiovasculaires systémiques ou vasculaires sont également concernées.

Cardiomyopathies

Cardiomyopathie hypertrophique

Forme la plus fréquente, la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est définie par une épaisseur de la paroi du ventricule gauche ≥ 15 mm (> 2 déviations standard chez l'enfant) dans n'importe quel segment myocardique, non expliquée uniquement par des conditions de surcharge. Des degrés moindres d'épaississement pariétal (13-14 mm) nécessitent l'évaluation d'autres éléments, notamment les antécédents familiaux, les résultats génétiques et les anomalies électrocardiographiques. Dans près de la moitié des cas, la CMH est d'origine génétique

^aService de médecine génétique, Département diagnostique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^bDépartement de médecine génétique et développement, Faculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4, ^cService de cardiologie, Département de médecine, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
henri.margot@hug.ch | michel.guipponi@hug.ch | thomas.riofrio@hug.ch
frederic.masclaux@hug.ch | philippe.meyer@hug.ch | philippe.khauvankien@hug.ch

TABLEAU 1

Principales maladies cardiovasculaires abordées en cardiogénétique

Le tableau indique leur prévalence, le rendement des analyses génétiques et les principaux gènes sous-jacents

Maladie	Prévalence estimée	Rendement diagnostique	Principaux gènes
Cardiomyopathies (CM)			
CM hypertrophique	1:500	40-60%	MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3
CM dilatée	1:250-1:500	20-40%	TTN, LMNA, FLNC, RBM20, TMEM43
CM ventriculaire droite arythmogène	1:2000-1:5000	60-70%	PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP
CM restrictive	Rare	Inconnu	TNNI3, DES, FLNC
Canalopathies/troubles de la conduction			
Syndrome du QT long congénital	1:2000-2500	70-80%	KCNQ1, KCNH2, SCN5A
Syndrome de Brugada	1:2000-5000	15-30%	SCN5A
Tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique	Environ 1:10000	Environ 60%	RYR2, CASQ2
Fibrillation auriculaire précoce (< 60 ans)	Environ 1-2%	10-15%	Polygénique – TTN, LMNA, SCN5A
Troubles de la conduction précoces (< 50 ans)	Inconnue	20-30% (cas sélectionnés)	Polygénique – TTN, LMNA, SCN5A
Aortopathies			
Syndrome de Marfan	1:5000	> 90% (critères réunis)	FBN1
Syndrome de Loeys-Dietz	1:100000	> 90%	TGFB1, TGFB2, SMAD3, TGFB2
Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire	1:50000-200000	Environ 95%	COL3A1, COL1A1
Anévrisme aortique thoracique familial	Environ 20% considérés sporadiques	20-30%	ACTA2, MYH11, MYLK, PRKG1
Dyslipidémies			
Hypercholestérolémie familiale hétérozygote	1:200-250	60-80%	LDLR, APOB, PCSK9
Hypercholestérolémie familiale homozygote	1:160000-1:300000	Environ 95%	LDLR, APOB, PCSK9
Hyperlipidémie combinée familiale/sévère	1:50-1:600	Faible, souvent polygénique	APOA5, LPL, APOC2, GPIHBP1
Autres			
Hypertension artérielle pulmonaire héréditaire	< 1:1000000	Environ 70-80%	BMPR2, ACVRL1, ENG, SMAD9
Maladies péricardiques inflammatoires héréditaires	1:10000	Environ 15% des cas récurrents	MEFV, TNFRSF1A, IFIH1, NOD2, NFKB1A

(Adapté de réf.⁵).

et se transmet selon un mode d'hérédité monogénique. Dans les formes isolées de l'adulte, les variants pathogènes dans des gènes «sarcomériques» (codant pour le sarcomère cardiaque) prédominent et se caractérisent par une transmission autosomique dominante, avec une pénétrance dépendante de l'âge et une grande variabilité phénotypique. Pour ces raisons, les données actuelles ne recommandent pas la pose d'un défibrillateur en prévention primaire chez les patient-e-s à risque faible ou intermédiaire de MSC. Chez l'enfant, les causes sont plus hétérogènes et un diagnostic précis est d'autant plus important pour orienter la prise en charge.

Cardiomyopathie dilatée

La cardiomyopathie dilatée (CMD) est définie par une dilatation du ventricule gauche (dimensions ou volumes télédiastoliques > + 2 Z-scores) et une dysfonction systolique qui ne peuvent être expliquées uniquement par des conditions de surcharge anormales ou par une cardiopathie ischémique. Sa prévalence est comparable à celle de la CMH, mais son étiologie est bien plus hétérogène, comprenant des facteurs héréditaires (monogéniques ou polygéniques) et acquis (toxiques, auto-immuns, infectieux, maladies de surcharge/amylose, troubles électrolytiques/endocriniens, tachyarythmies, etc.). Les formes monogéniques de CMD impliquent de nombreux

gènes et des voies biologiques diverses, mais seules 30 à 40% des CMD sont attribuables à des variants pathogènes rares. Des facteurs modificateurs peuvent accélérer ou déclencher l'expression clinique de la CMD, notamment des facteurs épigénétiques et des éléments acquis tels que la grossesse, l'hypertension artérielle, la consommation excessive d'alcool ou d'autres substances toxiques, y compris pharmacologiques. Ainsi, l'identification d'un facteur acquis n'exclut pas une origine génétique sous-jacente, et un variant génétique peut nécessiter un facteur déclenchant pour s'exprimer. L'évaluation diagnostique doit donc prendre en compte l'interaction entre les causes génétiques et acquises, ce qui complique son interprétation.

Dysplasie/cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit

La dysplasie/cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (DAVD) se caractérise, sur le plan structurel, par une atrophie progressive du myocarde avec remplacement fibroadipeux du myocarde du ventricule droit, mais parfois également du ventricule gauche, avec des atteintes droites, gauches ou biventriculaires pouvant coexister au sein d'une même famille. Elle se manifeste le plus souvent entre la deuxième et la quatrième décennie de vie, avec une prédominance masculine. Chez l'adolescent ou le jeune adulte, elle peut se présenter

initialement par des palpitations, des lipothymies, des syncopes, voire un arrêt cardiaque inaugural récupéré ou non en rapport avec une arythmie. La DAVD est surtout causée par des variants pathogènes dans des gènes codant pour le desmosome, mais d'autres gènes peuvent être impliqués. La DAVD est caractérisée par une pénétrance incomplète, parfois très réduite et d'expressivité variable, avec un rôle modificateur important de l'exercice physique.

Des entités plus récemment décrites, comme la cardiomyopathie ventriculaire gauche non dilatée ou la cardiomyopathie restrictive, soulignent la complexité croissante du spectre des cardiomyopathies génétiques.

Canalopathies cardiaques

Syndrome du QT long congénital

Le syndrome du QT long congénital (QTLc) se caractérise par un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG) et par des arythmies ventriculaires principalement déclenchées par une activation adrénergique. Il est souvent diagnostiqué à l'adolescence ou chez le jeune adulte et doit être distingué des formes acquises. Les critères diagnostiques sont la présence d'un intervalle QT corrigé > 480 ms ou un score de risque > 3, dans lequel la seule présence d'un variant délétère (3,5 points) est suffisante, indépendamment de la mesure du QT. Bien que 17 gènes soient associés au QTLc, trois gènes majeurs, *KCNQ1* (LQT1), *KCNH2* (LQT2) et *SCN5A* (LQT3), codant pour des canaux ioniques cardiaques, sont à l'origine de la majorité des cas. Le génotype influence à la fois le niveau de risque rythmique et le choix des traitements.

Syndrome de Brugada

Le type 1 est le seul pertinent en cardiogénétique. Il se définit à l'ECG par une élévation du point J > 2 mV, avec sus-décalage du segment ST en dôme et inversion de l'onde T en V1 ou V2. D'autres affections responsables de phénocopies doivent être écartées. La forme monogénique est associée à des variants pathogènes du gène *SCN5A* et ne représente que 20% des cas.

Tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique

La tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique est une maladie héréditaire caractérisée par des tachycardies ventriculaires bidirectionnelles ou polymorphes induites par un stress adrénergique, en l'absence de cardiopathie structurale ou d'ischémie. Les variants délétères dans le gène *RYR2* sont responsables de la majorité des cas.

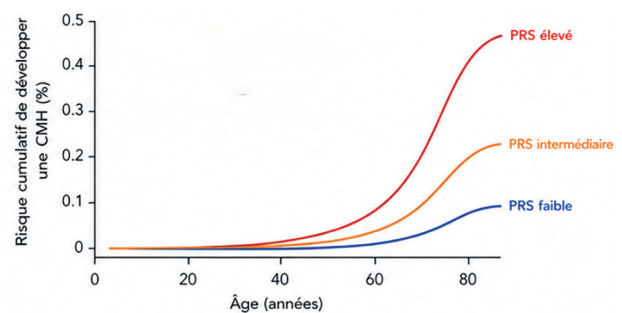
D'autres maladies cardiovasculaires héréditaires, bien que non détaillées ici, méritent une attention particulière, notamment l'hypercholestérolémie familiale, les aortopathies génétiques (syndromiques, notamment syndrome de Marfan et syndromes apparentés ou non), l'hypertension artérielle pulmonaire héréditaire et certaines maladies péricardiques inflammatoires associées à des syndromes auto-inflammatoires.⁵

BASES DE L'HÉRÉDITÉ GÉNÉTIQUE EN CARDIOLOGIE

La compréhension des mécanismes d'hérédité est indispensable pour interpréter correctement les résultats des analyses génétiques. Les maladies monogéniques, causées par un ou

	FIG 1	Scores de risque polygénique et cardiomyopathie hypertrophique	
--	-------	--	--

Un score de risque polygénique (Polygenic Risk Score, PRS) est une estimation quantitative du risque génétique individuel pour une maladie complexe. Il est calculé en additionnant l'effet de nombreux variants génétiques fréquents, chacun contribuant faiblement au risque, mais dont l'impact cumulatif peut devenir significatif. Le PRS positionne un individu par rapport à la population générale: un score élevé traduit une susceptibilité génétique accrue, tandis qu'un score faible peut avoir un effet protecteur relatif. Contrairement aux variants monogéniques, qui ont un effet fort mais rare, les PRS reflètent un continuum de risque dans la population. Dans les maladies cardiovasculaires, les PRS peuvent affiner la stratification du risque, en complément des facteurs cliniques classiques et des analyses génétiques ciblées. Dans la cardiomyopathie hypertrophique, par exemple, ils contribuent à expliquer la variabilité de pénétrance et de sévérité chez les porteurs de variants pathogènes.⁶ À ce stade, leur utilisation reste limitée à des contextes spécialisés ou de recherche, mais ils représentent un outil prometteur pour une médecine plus personnalisée, notamment dans l'identification précoce des individus à risque et l'adaptation des stratégies de suivi.



deux (si récessifs) variant(s) pathogène(s), constituent la cible principale des tests actuels, mais elles s'accompagnent fréquemment d'une pénétrance incomplète et d'une expressivité variable, avec des données pronostiques d'utilité clinique variable pour la prise en charge.

Les modèles oligogéniques, qui impliquent l'interaction de plusieurs variants rares dans des gènes différents avec un effet additif, permettent d'expliquer certains phénotypes intermédiaires ou atypiques, et contribuent à la variabilité clinique observée.

Les maladies polygéniques, quant à elles, résultent de l'effet cumulatif de nombreux variants fréquents, chacun ayant un impact individuel modeste, mais cliniquement significatif en association. Ces modèles sont particulièrement pertinents pour les maladies cardiovasculaires complexes, telles que la maladie coronarienne ou la fibrillation auriculaire, mais expliquent probablement une grande partie des cas suspects d'affection monogénique dont les analyses génétiques poussées reviennent négatives. Ils permettent également d'évaluer, par le calcul de scores de risque polygénique, le fond génétique sur lequel se révèle ou non une prédisposition ou une susceptibilité monogénique (pénétrance). Bien que les données restent préliminaires, des perspectives tangibles de transfert vers une application clinique émergent, comme illustré par le cas des CMH (figure 1).⁶

APPORT ET LIMITES DES TESTS GÉNÉTIQUES

Le rendement diagnostique des tests génétiques varie selon la pathologie considérée (tableau 1). Il est élevé dans certaines

cardiomyopathies et canalopathies, plus modeste dans d'autres et encore mal défini pour des entités plus récemment reconnues. Les résultats génétiques doivent toujours être interprétés à la lumière du phénotype clinique et des antécédents familiaux. Ils nécessitent fréquemment de revenir au patient et à sa famille (rétrophénotypage), en guidant le cardiologue pour la recherche d'éléments complémentaires, pour être validés.

L'anamnèse familiale demeure un outil fondamental, même à l'ère du séquençage haut débit. L'établissement d'un arbre généalogique sur au moins trois générations permet souvent de mettre en évidence une transmission héréditaire et d'orienter la stratégie de test. Les antécédents de cardiomyopathie, de MSC précoce, de troubles du rythme, de dissections aortiques ou de maladie athéroscléreuse précoce sont particulièrement évocateurs. Le recueil des données d'un dépistage cardiologique se révèle souvent déterminant pour l'aboutissement de la quête diagnostique.

IDENTIFICATION DES PATIENTS À RISQUE ET STRATÉGIE DE DÉPISTAGE

L'approche cardiogénétique repose sur l'identification de signaux d'alerte cliniques, biologiques (notamment le dosage de la créatine phosphokinase), électrocardiographiques et d'imagerie. Pris isolément, ces éléments ne sont pas diagnostiques, mais leur association renforce fortement la suspicion d'une maladie héréditaire et justifie une évaluation spécialisée.

Le choix du membre de la famille à tester en premier est déterminant pour optimiser le rendement diagnostique. Le test doit idéalement être réalisé sur la personne présentant le phénotype le plus marqué ou le mieux documenté. Tester en priorité des individus peu symptomatiques expose à des résultats non concluants, notamment en cas de variant de signification incertaine, voire à un risque de surinterprétation.

Le dépistage génétique est indiqué lorsque ses résultats sont susceptibles d'avoir un impact sur le diagnostic, le pronostic, la prise en charge thérapeutique, le dépistage familial ou les décisions de procréation. À l'inverse, il n'est pas recommandé en l'absence de phénotype défini, d'antécédents familiaux pertinents ou lorsque l'utilité clinique est faible.

Un résultat génétique négatif n'exclut pas une origine héréditaire. En cas de forte suspicion clinique, le patient doit être suivi comme porteur présumé d'une maladie génétique, avec une surveillance adaptée et un dépistage familial ciblé et fondé sur le phénotype.

DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE DES APPARENTÉS ASYMPTOMATIQUES

Le dépistage des proches asymptomatiques doit être individualisé en fonction de la maladie, de l'âge de début habituel et du bénéfice clinique attendu. Chez l'adulte, le dépistage en cascade est généralement envisageable après une consultation de conseil génétique. Chez l'enfant, il doit être réservé aux situations où un bénéfice médical immédiat est attendu,

afin de respecter l'autonomie future et de limiter le retentissement psychologique.

PERSPECTIVES

La cardiogénétique est un domaine en pleine évolution. L'intégration des scores de risque polygénique, le développement de la thérapie génique et de l'édition du génome, les approches multiomiques et le phénotypage approfondi ouvrent des perspectives prometteuses vers une cardiologie plus personnalisée et préventive. Ces avancées s'accompagnent toutefois de défis majeurs en termes d'interprétation, d'éthique, d'équité d'accès et de formation des professionnels de santé.

CONCLUSION

La cardiogénétique est aujourd'hui essentielle pour une cardiologie moderne, intégrée et préventive. Une évaluation génétique pertinente, fondée sur une analyse clinique rigoureuse, une anamnèse familiale approfondie et des mesures de dépistage, permet d'améliorer le diagnostic, la prise en charge individualisée, le dépistage et la prévention des apparentés à risque. Face à l'évolution rapide des connaissances, une collaboration étroite entre médecins traitants, cardiologues, généticiens et autres spécialistes est essentielle pour garantir un usage éclairé, pertinent et éthique de ces outils.

Conflit d'intérêts: les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Utilisation de l'IA: les auteurs ont déclaré avoir utilisé l'IA pour le contrôle grammatical et orthographique de l'article et avoir validé la version finale.

Sous licence: CC BY-NC-ND, avec respect de l'embargo tel qu'indiqué sur revmed.ch (bit.ly/49yKwM5).

ORCID ID

H. Margot: <https://orcid.org/0000-0003-1353-0716>

F. Masclaux: <https://orcid.org/0000-0002-4373-7040>

P. Meyer: <https://orcid.org/0000-0002-2430-8953>

P. Khau van Kien: <https://orcid.org/0000-0001-7754-969X>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La cardiogénétique est devenue essentielle en cardiologie, pour le diagnostic, l'évaluation du risque, les choix thérapeutiques et la prévention familiale.
- Les cardiologues et les médecins traitants ont un rôle clé dans l'identification des signaux d'alerte et l'orientation des patients vers la consultation de cardiogénétique.
- Les cardiomyopathies et les canalopathies sont les principales maladies en cause, marquées par une grande variabilité clinique, une pénétrance incomplète et des interactions fréquentes avec des facteurs environnementaux.
- Les tests génétiques ont un rendement variable et doivent toujours être interprétés selon le phénotype, l'anamnèse familiale avec une approche clinique intégrée.
- L'intégration des scores de risque polygénique, des approches multiomiques et des thérapies innovantes renforcera la personnalisation des soins.

- 1 *Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, et al. Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circ Genom Precis Med. 2020 Aug;13(4):e000067. DOI: 10.1161/HCG.0000000000000067.
- 2 *Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. Europace. 2022;24(8):1307-67. DOI: 10.1093/europace/euac030. Erratum in: Europace. 2022 Sep 1;24(8):1367. DOI: 10.1093/europace/euac106.
- 3 **Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023 Oct 1;44(37):3503-626. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad194.
- 4 **Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262.
- 5 **Faggiano A, Calcagnino MM, Merlo M, et al. What Should a Clinical Cardiologist Know About Cardiogenetics? J Am Heart Assoc. 2025 Dec 16;14(24):e044924. DOI: 10.1161/JAHA.125.044924.
- 6 Zheng SL, Jurgens SJ, McGurk KA, et al. Evaluation of polygenic scores for hypertrophic cardiomyopathy in the general population and across clinical settings. Nat Genet. 2025 Mar;57(3):563-71. DOI: 10.1038/s41588-025-02094-5.

* à lire
** à lire absolument