
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION

Annexes

Séquençage haut débit ciblé des
panels de gènes dans le diagnos-
tic des cardiomyopathies hérédi-
taires

Recherche des altérations moléculaires constitutionnelles

13 février 2025

Sommaire

Annexe 1.	Recherche documentaire	3
Annexe 2.	Place du STHD dans la stratégie diagnostique des cardiomyopathies familiales, selon le PFMG 2025	6
Annexe 3.	Liste et motifs de non-inclusion des publications examinées <i>in extenso</i>	7
Annexe 4.	Analyse des validités internes et externes des publications	9
Annexe 5.	Enquête de pratique	11
Annexe 6.	Consultations externes	12
Annexe 7.	Références bibliographiques	51

Annexe 1. Recherche documentaire

Sources consultées

Bases bibliographiques	– Medline (via PubMed) – Embase – INAHTA Database – The Cochrane Library
Autres sources	– Références citées par les essais, les revues systématiques et les méta-analyses identifiées. – Publications des sites internet d'organismes professionnels, d'institutions de santé ou d'agences d'évaluation (cf. liste ci-dessous). – Experts consultés durant l'évaluation.

Bases de données

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau 1 présente la stratégie de recherche dans les bases de données *Medline* et *Embase*. Le nombre total de références obtenu par la recherche dans les bases de données est 64.

Tableau 1 : Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données *Medline* et *Embase*

Type d'étude / Sujet		Période de recherche
	Termes utilisés	
RECOMMANDATIONS, META-ANALYSES ET REVUES SYSTEMATIQUES		
Etape 1	MESH.EXACT.EXPLODE("Cardiomyopathies") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Cardiomyopathy, Hypertrophic") OR MESH.EXACT("Cardiomyopathy, Dilated") OR MESH.EXACT("Cardiomyopathy, Restrictive") OR MESH.EXACT("Heart Ventricles -- abnormalities") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("cardiomyopathy") OR TI,AB,IF (cardiomyopath*)	Janv. 2018 – janv. 2025
AND		
Etape 2	MESH.EXACT.EXPLODE("High-Throughput Nucleotide Sequencing") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("high throughput sequencing") OR TI,AB,IF(next-gen sequence* OR next-gen sequencing* OR next-generation sequence* OR next-generation sequencing* OR ngs) OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("genomics") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("genomics") OR TI,IF(*genomic*) OR MESH.EXACT.EXPLODE("Sequence Analysis, DNA") OR MJEMB.EXACT("DNA sequencing") OR TI,AB,IF((high-throughput OR high-through-put) AND (nucleotide sequence* OR nucleotide sequencing* OR sequence analys* OR sequencing*)) OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Genetic Testing") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("genetic screening")	
AND		
Etape 3	TI,IF(recommendation[*1]) OR TI,IF(recommandation[*1]) OR TI,IF(guideline[*1]) OR TI,IF(best PRE/0 practice[*1]) OR TI,IF(statement[*1]) OR TI,IF(consensus) OR TI,IF(position PRE/0 paper) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR MJEMB.EXACT(consensus development) OR MJEMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(practice guideline) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH)	
OR		

Type d'étude / Sujet		
	Termes utilisés	Période de recherche
Etape 4	TI,IF(metaanalys[*2]) OR TI,IF(meta PRE/0 analys[*2]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 review[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 overview[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 search[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 research[*3]) OR TI,IF(pooled PRE/0 analysis) OR MESH.EXACT("Network Meta-Analysis") OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev OR "Cochrane database" OR "Cochrane review" OR "Cochrane Library") OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR EMB.EXACT("network meta-analysis")	

Sites internet consultés

Date de dernière consultation : 21/01/2025

- Académie nationale de médecine - <http://www.academie-medecine.fr>
- Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) - <http://www.eacrf.org>
- Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) - <https://anpgm.fr/>
- Catalogue et index des sites médicaux francophones (CISMeF) - <http://www.cismef.org/>
- Filière nationale de santé maladies cardiaques héréditaires ou rares (Cardiogen) - <https://www.filiere-cardiogen.fr/>
- Haute Autorité de santé (HAS) - <http://www.has-sante.fr>
- Orphanet - <https://www.orpha.net/fr>
- Société française de cardiologie (SFC) - <http://www.sfc cardio.fr/>
- Adelaide Health Technology Assessment (AHTA) - <http://www.adelaide.edu.au/ahta/>
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) - <http://www.ahrq.gov/>
- American College of Cardiology (ACC) - <https://www.acc.org/>
- American College of Chest Physicians (ACCP) - <https://www.chestnet.org/>
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) - www.acmg.net
- American Heart Association (AHA) - <https://www.heart.org/>
- Association for Clinical Genetic Science (ACGS) - www.acgs.uk.com
- Association for Molecular Pathology (AMP) - <https://www.amp.org>
- Association médicale canadienne - <https://www.cma.ca/>
- BMJ Best Practice - <https://bestpractice.bmj.com>
- Canada's Drug Agency (CDA-AMC) - <https://www.cda-amc.ca/>
- Canadian College of Medical Geneticists (CCMG) - www.ccmg-ccgm.org
- Canadian Heart Rhythm Society (CHRS) - <https://www.chrsonline.ca/>
- Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ) - <https://www.csanz.edu.au/resources>
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) - <https://kce.fgov.be/fr>
- Cochrane Library - <https://www.cochranelibrary.com/>
- European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) - <https://www.emqn.org/>

- *European Society of Cardiology (ESC)* - <http://www.escardio.org/Pages/index.aspx>
- *European Society of Human Genetics (ESHG)* - <https://www.eshg.org/home>
- *Guidelines International Network (GIN)* <http://www.g-i-n.net/>
- *Heart Failure Society of America (HFSA)* - <https://hfsa.org/>
- *Heart Foundation* - <http://www.heartfoundation.org.au>
- *Heart Rythm Society (HRS)* - <https://www.hrsonline.org/>
- *Human Genetics Society of Australasia (HGSA)* - <https://www.hgsa.org.au/>
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)* - <https://www.inesss.qc.ca/>
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)* - <http://www.inahta.org/>
- *Medical Services Advisory Committee (MSAC)* - <http://www.msac.gov.au>
- *National Institute for Health and Care Research (NIHR)* - <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/#/>
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* - <http://www.nice.org.uk>
- *National Institutes of Health (NIH)* - <http://www.nih.gov/>
- *National Society of Genetic Counselors (NSGC)* - <https://www.nsgc.org>
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* - <http://www.sign.ac.uk>
- *Société canadienne de cardiologie (CCS)* - <https://ccs.ca/fr/>
- *Society for Cardiovascular Pathology (SCP)* - <http://www.scvp.net/>
- *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)* - <https://www.sbu.se/en>
- *Tripdatabase* - <http://www.tripdatabase.com/index.html>

Ont été recherchés sur les sites Internet les revues systématiques, les méta-analyses, les rapports d'évaluation de technologie de santé ou les recommandations de bonne pratique, publiés par différents organismes (agences d'évaluation, sociétés savantes, institutions sanitaires, ministère de la santé, ...).

Les sites internet ont été interrogés en fonction des modalités de recherche propres à chacun : consultation de la liste des publications et/ou requête dans le moteur de recherche avec les mots-clés suivants : *next-generation sequencing*, *cardiomyopathy*.

Cette recherche s'est faite en juin 2023 et une veille a été réalisée jusqu'en janvier 2025.

Cette recherche a permis d'identifier 48 documents.

Annexe 2. Place du STHD dans la stratégie diagnostique des cardiomyopathies familiales, selon le PFMG 2025

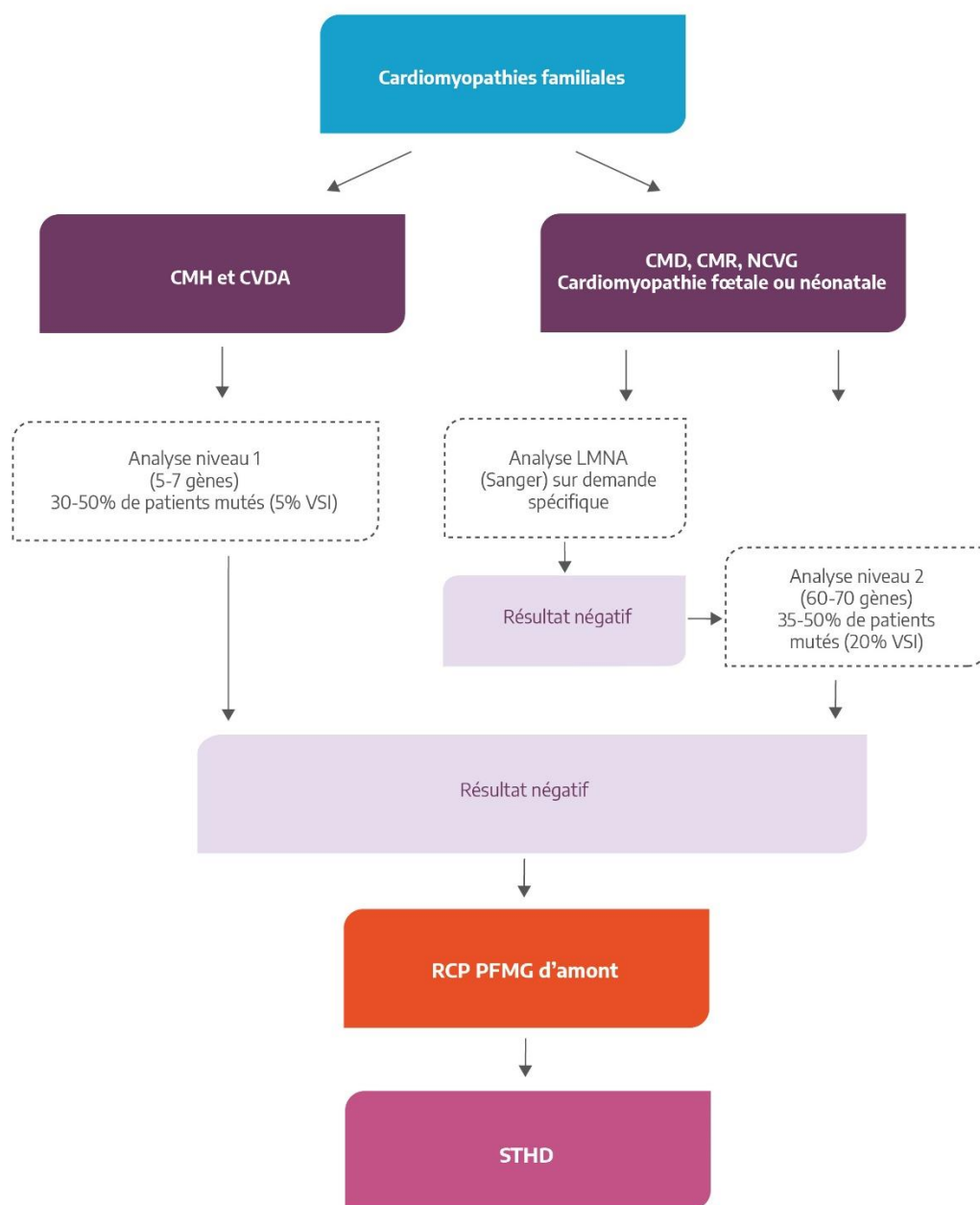


Figure 1. Place du STHD dans la stratégie diagnostique des cardiomyopathie familiales, selon le PFMG 2025

Annexe 3. Liste et motifs de non-inclusion des publications examinées *in extenso*

Références des études	Référence	Motif principal de non-inclusion
Melas <i>et al.</i> 2023	(1)	Schéma hors champ (revue narrative)
Arbustini <i>et al.</i> 2022	(2)	Critères de jugement hors champ (modalités d'interprétation)
Morales <i>et al.</i> 2020	(3)	Critères de jugement hors champ (modalités d'interprétation)
Lafreniere-Roula <i>et al.</i> 2019	(4)	Schéma hors champ (essai monocentrique rétrospectif)
Meshkov <i>et al.</i> 2023	(5)	Schéma hors champ (étude familiale)
Biernacka <i>et al.</i> 2024	(6)	Schéma hors champ (méthode non décrite)
Musunuru <i>et al.</i> 2020	(7)	Inclut dans l'HTA de l'INESSS publiée en 2022
Ahmad <i>et al.</i> 2019	(8)	Critères de jugement hors champ (revue sur l'organisation des soins)
Hershberger <i>et al.</i> 2018 (1)	(9)	Inclut dans l'HTA de l'INESSS publié en 2022
Hershberger <i>et al.</i> 2018 (2)	(10)	Inclut dans l'HTA de l'INESSS publié en 2022
Mio <i>et al.</i> 2024	(11)	Schéma hors champ (essai rétrospectif)
Peters <i>et al.</i> 2022	(12)	Test à évaluer hors champ (revue systématique sur un seul gène)
Mazzaccara <i>et al.</i> 2021	(13)	Population hors champ (syndrome mitochondrial)
Aziz <i>et al.</i> 2019	(14)	Test à évaluer hors champ (revue systématique sur tous tests génétiques confondus)
Peña-Peña <i>et al.</i> 2018	(15)	Schéma hors champ (revue narrative)
Janin <i>et al.</i> 2018	(16)	Schéma hors champ (méthode non décrite)
Korniyenko <i>et al.</i> 2023	(17)	Test à évaluer hors champ (type de test génétique non précisé)
García-Hernández <i>et al.</i> 2024	(18)	Schéma hors champ (revue narrative)
Ommen <i>et al.</i> 2020 (ACC, AHA)	(19)	Recommandations plus récentes publiées
Ommen <i>et al.</i> 2020 (ACC, AHA)	(20)	Schéma hors champ (résumé d'une recommandation)
Bogle <i>et al.</i> 2023 (AHA)	(21)	Recommandations plus récentes publiées
Pierpont <i>et al.</i> 2018 (AHA)	(22)	Recommandations plus récentes publiées
Wahbi <i>et al.</i> 2019	(23)	Schéma hors champ (étude rétrospective)
Bozkurt <i>et al.</i> 2016 (AHA)	(24)	Recommandations plus récentes publiées
Marey <i>et al.</i> 2020	(25)	Schéma hors champ (étude rétrospective)
Cardiogen, 2016 (consensus d'experts)	(26)	Recommandations plus récentes publiées
Cardiogen, 2020 (consensus d'experts)	(27)	Recommandations plus récentes publiées
Cardiogen, 2022	(28)	Schéma hors champ (fiche)
Cardiogen, 2018 (consensus d'experts)	(29)	Recommandations plus récentes publiées
ANPGM, 2016	(30)	Critères de jugement hors champ (modalités d'interprétation)

Références des études	Référence	Motif principal de non-inclusion
ANPGM, 2016	(31)	Recommandations plus récentes publiées
ANPGM, 2017	(32)	Population (maladies rythmiques héréditaires)
INESSS, 2021	(33)	Schéma hors champ (document de méthodologie)
INESSS, 2023	(34)	Schéma hors champ (document de méthodologie)
INESSS, 2014	(35)	HTA plus récente publiée

Annexe 4. Analyse des validités internes et externes des publications

➤ Tableau d'analyse critique avec la grille AMSTAR 2 des revues systématiques retenues

Références	Topriceanu et al., 2024 (36)	Christian et al., 2022 (37)	Cirino et al., 2022 (38)	Ommen et al., 2024 (AHA, ACC) (39)
Les auteurs ont inclus dans leurs questions de recherche et leurs critères d'inclusion les éléments du PICOT : population, intervention, comparateur et critères d'évaluation ?	Oui	Oui	Oui	Oui
A-t-on fourni un protocole « a priori » ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Les auteurs ont expliqué les raisons de sélection du type d'études à inclure ?	Oui	Oui	Oui	Non
A-t-on utilisé une stratégie complète de recherche dans la littérature ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Existait-il un double moyen de choisir les études à inclure ?	Non	Oui (deux relecteurs indépendants)	Oui (deux relecteurs indépendants)	Non
Existait-il un double moyen d'extraire les données ?	Non	Oui	Oui	Non
A-t-on fourni la liste des études exclues ?	Non	Non	Non	Non
Les auteurs ont-ils fourni une description des caractéristiques des études incluses ?	Oui	Oui	Oui	Oui
A-t-on analysé le risque de biais de chaque étude incluse ?	Non	Oui	Oui	Non
A-t-on rapporté les sources de financement des études incluses ?	Non	Non	Non	Non
Les méthodes de groupement des résultats des études étaient-elles appropriées ?	Oui	Oui	Oui	Oui, partiel
A-t-on analysé l'impact du risque de biais potentiel de chaque étude incluse dans les résultats de la méta-analyse ?	Oui, partiel	Oui, partiel	Oui, partiel	Non
Le risque de biais des études incluses a-t-elle été utilisée de façon appropriée dans la discussion des résultats ?	Oui, partiel	Oui, partiel	Oui, partiel	Non
A-t-on utilisé une explication de l'hétérogénéité observée dans les résultats ?	Oui	Oui	Oui	Non
A-t-on analysé la possibilité d'un biais de publication ?	Oui, partiel	Oui, partiel	Oui, partiel	Non
A-t-on déclaré les conflits d'intérêts ?	Oui	Oui	Oui	Oui

➤ **Analyse des rapports d'évaluation des technologies (HTA) avec la grille d'évaluation INAHTA**

Rapport d'évaluation	INESSS 2022 (40)			MSAC 2021 (41)		
Élément	oui	partiel.	non	oui	partiel.	non
Preliminaires						
1. Présence de coordonnées permettant d'obtenir des informations complémentaires ?		X				X
2. Identification des auteurs ?	X				X	
3. Déclaration sur les conflits d'intérêts ?	X					X
4. Indication d'une validation externe du rapport ?	X			X		
5. Bref résumé en langage non technique ?	X			X		
Pourquoi ?						
6. Question posée et contexte de l'évaluation ?	X			X		
7. Indication du champ de l'évaluation ?	X			X		
8. Description de la technologie de santé évaluée ?	X			X		
Comment ?						
9. Détails sur les sources d'information ?	X			X		
10. Informations sur le choix des éléments d'évaluation ?	X			X		
11. Informations sur l'interprétation des données recueillies ?	X			X		
Quoi ?						
12. Présentation des résultats de l'évaluation ?	X			X		
13. Interprétation des résultats de l'évaluation ?	X			X		
Implications						
14. Présentation des conclusions de l'évaluation ?	X			X		
15. Énoncé des conséquences médico-légales ?			X			X
16. Énoncé clair des conclusions de l'évaluation ?	X			X		
17. Suggestions d'actions complémentaires ?		X			X	

Annexe 5. Enquête de pratique

L'arbre décisionnel de prise en charge des cardiomyopathies, utilisé au sein des laboratoires de la filière Cardiogen selon l'enquête de pratique réalisée par la HAS entre 2022 et 2023, est rapporté ci-dessous.

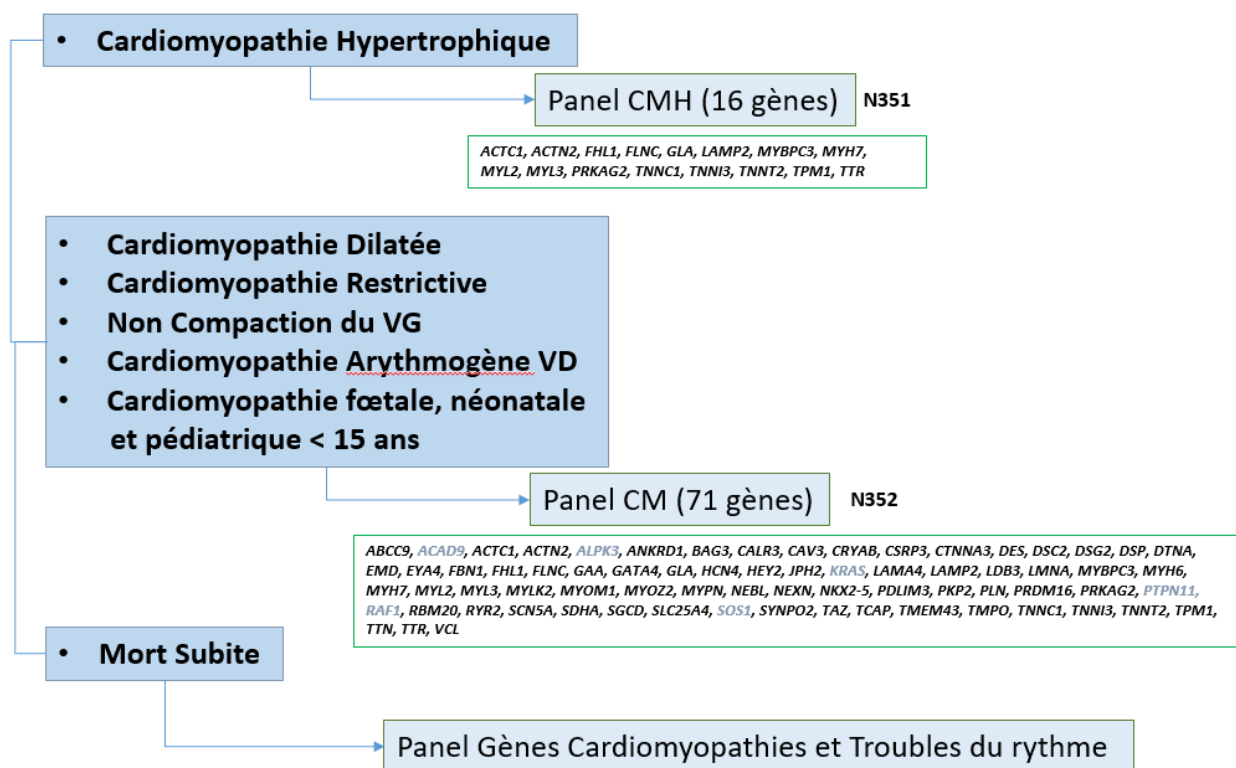


Figure 2. Arbre Décisionnel de prise en charge des cardiomyopathies (source : filière Cardiogen)

Annexe 6. Consultations externes

Professionnels consultés comme experts (groupe de travail)

La HAS a constitué un groupe d'experts pluridisciplinaire dont la composition est détaillée ci-dessous :

- Dr Annachiara DE SANDRE-GIOVANNOLI (généticienne) ;
- Dr Adeline GOUDAL (biologiste) ;
- Dr Anne LEGRAND (biologiste) ;
- Pr Patricia REANT (cardiologue) ;
- Pr Caroline ROORYCK-THAMBO (généticienne) ;
- Pr Karim WAHBI (cardiologue).

Ces experts ont été consultés à distance par l'envoi d'un questionnaire standardisé et d'une version provisoire du rapport d'évaluation comprenant l'analyse élaborée par la HAS. Cette consultation, menée du 08 août 2024 au 16 septembre 2024, a permis aux experts d'exprimer leur opinion sur chaque champ évalué.

Réponses apportées aux questionnaires par les experts professionnels consultés

QUESTIONNAIRE ENVOYE AUX EXPERTS

« Séquençage haut débit ciblé des panels de gènes dans le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires »

Août 2024

Dans le cadre de l'évaluation de la technique de séquençage haut débit ciblé des panels de gènes dans le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires, la HAS souhaite recueillir le point de vue des professionnels de santé à titre individuel (*intuitu personae*) en tant qu'experts de leur domaine afin qu'ils expriment leurs positions individuelles argumentées et fondées sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs pratiques, au regard des données de la littérature.

À cet effet, nous vous adressons le rapport d'évaluation provisoire et le présent questionnaire, et vous remercions par avance pour le temps que vous consacrerez à cette consultation.

- Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire.
- Si vous estimez qu'une question dépasse le cadre de votre expertise, vous pouvez l'indiquer en mentionnant « sans opinion » dans le cadre de réponse.
- Vos Expert 1s seront intégralement reproduites dans la version finale du rapport que la HAS rendra publique à l'issue de sa validation. Jusqu'à cette échéance, les documents qui vous ont été transmis demeurent par conséquent strictement confidentiels.
- Enfin, nous vous rappelons que les synthèses présentées dans le rapport qui vous a été adressé sont provisoires. Elles vous ont été transmises pour vous permettre d'apporter tout commentaire qui pourrait éclairer les instances décisionnelles de la HAS. Les conclusions définitives seront publiées après la sollicitation des organismes professionnels et associations de patients en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 et après examen du rapport d'évaluation par les instances de validation de la HAS.

CONCERNANT LE RAPPORT DANS SON ENSEMBLE

Q1	Avez-vous des commentaires sur la clarté et la lisibilité du rapport provisoire ?
	<i>Expert 1</i> : Le rapport est très clair et bien étayé.
	<i>Expert 2</i> : Le rapport est très clair et lisible. On suit aisément le plan et l'argumentaire.
	<i>Expert 3</i> : Bonne lisibilité et clarté suffisante.
	<i>Expert 4</i> : Quelques imprécisions : Le flowchart de la figure 3 (Annexe 2 également) pourrait être plus clair : – Faire partir les « bulles » indiquant les publications exclues entre celles mentionnant les publications retenues à chaque étape de la sélection. – Références identifiées dans les bases de données N=55, puis références exclues N=35 → Publications analysées N=20 et non 19. Finalement, il devrait bien y avoir 20 publications analysées si on prend en compte l'ensemble des publications sélectionnées puis l'ensemble de celles exclues. Annexe 1. Recherche documentaire : Etape 2 : le terme gene panel n'a pas été utilisé.
	<i>Expert 5</i> : Le rapport provisoire est clair et lisible ; il contient des petites erreurs ou imprécisions que je me suis permise de corriger ou signaler avec des commentaires directement dans le document PDF. <i>Expert 6</i> : Aucun commentaire. Le rapport est parfaitement clair et lisible.
Q2	Avez-vous des remarques sur les éléments de contexte fournis dans le rapport ?
	<i>Expert 1</i> : Très clair.
	<i>Expert 2</i> : Le contexte du rapport est très bien documenté. Quelques imprécisions : le Sanger n'est plus la « principale méthode de séquençage de l'ADN utilisée dans les laboratoires de diagnostic moléculaire » (p. 7), cette technique est trop longue et couteuse pour l'exploration de plus d'un gène. Le SHD est la principale méthode utilisée à ce jour dans les laboratoires français. De plus, il faut préciser que les autres techniques énoncées (caryotype, FISH, PCRq, ACPA...) ne recherchent pas les mêmes anomalies que le Sanger (recherche de délétion ou duplication chromosomique ou génique) et donc ne doivent pas faire l'objet d'une comparaison (tableau 5).
	<i>Expert 3</i> : Je suggère de rajouter des éléments concernant les 4 points suivants. 1. Contexte d'émergence de thérapies innovantes (thérapie génique, édition génique, saut d'exon) en recherche et probablement en clinique dans un avenir proche même si aucun traitement n'est sur le marché à ce jour en dehors de certaines maladies spécifiques comme l'amylose génétique TTR et certaines dystrophies musculaires. Le diagnostic génétique offre la possibilité de proposer ces traitements qui sont spécifiques d'une porte d'entrée génétique. 2. Pour les cardiomyopathies dilatées, il serait utile de mentionner la littérature décrivant la présence d'un substrat génétique monogénique dans certaines formes historiquement comme acquises, par exemple les causes œnologiques, liées à des chimiothérapies comme les anthracyclines ou du post partum. 3. Pour les cardiomyopathies dilatées, il existe un caractère actionnable pour la prévention de la mort subite clairement documenté mais aussi de manière émergente en ce qui concerne l'insuffisance cardiaque et l'AVC cardioembolique compliquant la fibrillation atriale. 4. Les variants de signification incertaine sont un élément important à développer car (i) leur présence peut avoir un impact sur les patients et leurs familles, (ii) ils complexifient la prise en charge de la famille à travers les études de corrélations génotype-phénotype et (iii) le fait d'avoir un nombre supérieur de gènes dans les panels (notamment ceux qui sont les moins prévalents) augmente la probabilité d'avoir des VSI présents. <i>Expert 4</i> : Concernant le paragraphe sur les techniques de détection :

- Est-il nécessaire de citer les différentes techniques de détection des anomalies génétiques, cette liste n'étant pas exhaustive ?
- « Le séquençage par la **méthode de Sanger** est à ce jour la principale méthode de séquençage de l'ADN utilisée dans les laboratoires de diagnostic moléculaire. » Phrase obsolète, aujourd'hui le Sanger n'est plus utilisé que pour les études ciblées et pour le séquençage de gènes de petite taille, le NGS est largement utilisé en majorité, même si le Sanger reste le Gold Standard.
- Retirer le séquençage du transcriptome, et n'évoquer que le séquençage de nouvelle génération de l'ADN génomique.
- « à condition de disposer d'une quantité suffisante de matériel génétique (ADN ou ARN). » Inutile, la quantité d'ADN requise pour le SHD n'est pas plus importante que pour le Sanger.
- « Les résultats sont obtenus sous forme de données brutes informatiques, traduites en séquences d'ADN ou d'ARN. » Retirer ARN.
- L'alignement fait partie de l'analyse bio-informatique. Reformuler la dernière phrase.

Concernant le paragraphe Notions pour l'interprétation d'un variant... :

- L'interprétation des résultats consiste à combiner un faisceau d'arguments pour évaluer le lien de causalité entre le génotype et le phénotype du patient. Proposition, la phrase dans le rapport n'est pas claire. L'expressivité et la pénétrance ne sont pas utilisées en 1^e intention pour l'interprétation. Ceci est d'autant plus vrai que la phrase suivante est ensuite donnée : « le diagnostic d'une cardiomyopathie héréditaire est établi lorsqu'un variant pathogène ou probablement pathogène (classe 4 ou 5) est identifié. » En effet, la classe d'un variant (interprétation) n'est pas déterminée en fonction de la pénétrance ou de l'expressivité. Et ces 2 notions sont parfois difficiles à évaluer pour des maladies rares.
- Revoir la définition de la pénétrance, elle n'est pas correcte. Utiliser le terme d'allèle comme dans le lien source.
- Référence 8 2018 et non 2028. Cette classification vient de l'ACMG.

Expert 5 : je n'ai pas de remarques : le rapport est très bien étayé par les éléments de contexte qui sont exposés de façon très claire.

Voir le document PDF pour les différents points relevés (*petites* erreurs, imprécisions, éléments obsolètes).

Expert 6 : p.8 : « des *sujets* portant les mêmes gènes peuvent présenter des phénotypes différents ». Il s'agit de porteurs de variants et non porteurs de gènes.

p.8 : il existe une version 2 (datant de 2021) de la classification des variants du réseau NGS-Diag : https://anpgm.fr/media/documents/BP-NGSDiag_001_Interpretation_Variants_v2.pdf

p.14 : La figure 2 ne représente plus la stratégie diagnostique utilisée dans le cadre des cardiomyopathies familiales. En effet, un panel de 16 gènes est séquençé dans le cadre des CMH. Pour toutes les autres cardiomyopathies, un séquençage d'une soixantaine de gènes est réalisé d'emblée. Le génome est à réaliser après résultat d'un panel négatif pour toutes les cardiomyopathies. Le séquençage ciblé par Sanger du gène LMNA est réalisé selon le phénotype.

p.15 : « pour les formes pédiatriques ou anténatales, le panel de 71 gènes est réalisé d'emblée ». Il s'agit également d'une cotation N352 RIHN.

CONCERNANT L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

Q3 Selon vous, y a-t-il des publications pertinentes qui répondent aux critères de sélection mentionnés dans le rapport (chapitre 2.3) mais qui n'ont pas été prises en compte ?

Expert 1 : Pas à ma connaissance.

Expert 2 : Non.

Expert 3 : Il existe un document de recommandation important que je n'ai pas identifié : 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies (Arbelo et al.).

Expert 4 : Sans opinion.

	Expert 5 : Non.
	Expert 6 : Non.
Q4	Pensez-vous que le document (version intermédiaire du rapport d'évaluation) reflète justement l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant :
	Expert 1 : Oui.
	Expert 2 : Oui.
	Expert 3 : Oui.
	Expert 4 : Oui, la méthodologie utilisée est robuste et rigoureuse.
	Expert 5 : Oui, pour ce document a été réalisée une analyse très détaillée et soignée de la littérature.
	Expert 6 : Oui, complètement. Les publications utilisées sont récentes et pertinentes.
Q4a)	la pertinence des gènes à inclure dans les panels
	Expert : Oui.
	Expert 2 : Oui.
	Expert 3 : Oui.
	Expert 4 : Oui, grâce aux recoupements de plusieurs sources.
	Expert 5 : Oui.
	Expert 6 : Oui.
Q4b)	le rendement diagnostique
	Expert 1 : Oui.
	Expert 2 : Oui.
	Expert 3 : Oui.
	Expert 4 : Oui, grâce aux recoupements de plusieurs sources.
	Expert 5 : Oui, pour ce document a été réalisée une analyse très détaillée et soignée de la littérature ainsi qu'une analyse critique des données retenues, celles-ci ne permettant pas toujours une comparaison. En effet, il est souligné que – les panels de gènes étudiés peuvent différer d'un document à l'autre ; – les populations étudiées sont hétérogènes (cas index, études familiales, population générale, adultes, cas pédiatriques ; par ailleurs dans ce cadre, parmi les adultes, les critères d'inclusion peuvent être variables selon les centres et induire donc une différence dans les rendements diagnostiques (par ex : présence ou absence d'antécédents familiaux ; sévérité particulière de l'atteinte ou non, âge d'apparition de la pathologie, ...)) ; – la méthode de classification des variants probablement pathogènes et pathogènes n'est pas uniforme.
	Expert 6 : Partiellement. En effet, selon les différentes pathologies et publications citées, le rendement doit être interprété avec la plus grande précaution en raison de la population étudiée, des gènes testés et de la prévalence de la pathologie.

Q4c)	la place des panels dans la stratégie diagnostique
	<i>Expert 1</i> : Oui.
	<i>Expert 2</i> : Oui.
	<i>Expert 3</i> : Oui.
	<i>Expert 4</i> : Oui, les panels de gènes sont désormais le test majeur pour le diagnostic moléculaire des cardiomyopathies.
	<i>Expert 5</i> : A noter qu'à ce jour l'arbre décisionnel PFMG 2025 présenté à la page 14 ne reflète plus la stratégie diagnostique des cardiomyopathies familiales mise en œuvre au sein des laboratoires de la filière Cardiogen. Celle-ci est précisée dans un nouvel arbre décisionnel qui vous est envoyé en format PPT afin de corriger celui présenté à la page 67 (Figure 5). En revanche, le chapitre « 1.4.4. Panels de gènes utilisés en France au sein de la filière Cardiogen » décrit bien la stratégie diagnostique actuelle en France.
	<i>Expert 6</i> : p.14 figure 2 la place des panels dans la stratégie diagnostique n'est plus à jour (cf. réponse Q2). p.67 figure 5 Un algorithme est proposé, en accord avec le Dr DE SANDRE-GIOVANNOLI Annachiara, pour ajouter des précisions. Il est important de préciser de conserver un suivi cardiaque dans le cas d'un résultat négatif ou non conclusif (identification d'un VSI). Par ailleurs, selon le type d'anomalie identifiée (variant pathogène, probablement pathogène, variant de signification incertaine), les recommandations de la filière Cardiogen sur le dépistage familial diffèrent : – Variant pathogène : diagnostic présymptomatique proposé ; – Variant probablement pathogène : diagnostic présymptomatique proposé en parallèle d'un bilan cardiaque. Variant de signification incertaine : PAS de diagnostic présymptomatique, PAS de conseil génétique associé à ce variant. Proposer une étude de ségrégation du variant chez les apparentés présentant le même phénotype.
Q4d)	l'utilité clinique des panels de gènes
	<i>Expert 1</i> : Oui.
	<i>Expert 2</i> : Oui.
	<i>Expert 3</i> : Oui.
	<i>Expert 4</i> : Sans opinion.
	<i>Expert 5</i> : Oui, globalement le document reflète bien l'utilité clinique des panels de gènes.
	<i>Expert 6</i> : Partiellement. Cf. réponse Q16.

CONCERNANT LES GENES A INCLURE DANS LES PANELS DE GENES

Q5	Selon vous, quel est le critère le plus pertinent pour décider de la pertinence d'inclure un gène dans un panel à visée diagnostique pour les cardiomyopathies héréditaires (par exemple, niveau d'association génotype-phénotype, pénétrance, prévalence...) ? Veuillez expliquer et classer les critères par ordre de priorité si plusieurs sont importants.
	<i>Expert 1</i> : Sans opinion.
	<i>Expert 2</i> : – corrélations génotype-phénotype : plus ces corrélations sont connues plus grande est l'utilité clinique du diagnostic moléculaire

	– prévalence du gène : plus le gène est fréquemment impliqué dans la pathologie plus le rendement du panel sera potentiellement fort – pénétrance : plus le gène est pénétrant plus la surveillance des sujets génotype + phénotype – sera justifiée et plus le conseil génétique sera utile pour les apparentés.
	<i>Expert 3 :</i> 1. Le caractère actionnable, notamment pour la prévention de la mort subite ou l'administration de traitements spécifiques, car ne pas faire le diagnostic faute de test génétique serait associé à une perte de chance pour le patient et possiblement sa famille. 2. La prévalence et la littérature associée qui en découle habituellement renforçant l'imputabilité du gène dans le développement de la pathologie. 3. La pénétrance et la sévérité du phénotype du fait de l'implication qu'elle peut avoir en termes de dépistage pour les apparentés.
	<i>Expert 4 :</i> Le critère le plus important est le niveau d'association génotype-phénotype. La prévalence est un critère intéressant si on souhaite limiter le nombre de gènes à inclure dans un panel (plus la prévalence associée à un gène est élevée, plus il est pertinent d'inclure ce gène dans un panel, cela permettra d'obtenir un meilleur rendement diagnostique). Mais cela nécessite un test génétique (panel plus large) de 2^e intention pour ne pas rater un diagnostic moléculaire lorsqu'un gène avec une prévalence faible est impliqué chez un patient. La pénétrance ne doit pas être un critère important puisqu'elle ne peut pas être prise en compte à l'échelle d'un individu (un individu est atteint ou non atteint). La pénétrance est une donnée intéressante à l'échelle d'une population mais pas au niveau individuel.
	<i>Expert 5 :</i> 1. Niveau d'association génotype-phénotype tel que déduit des données de la littérature (accumulation de preuves sur des cas sporadiques ou familiaux rares et données fonctionnelles). 2. La pénétrance et la prévalence restent des critères secondaires à mon sens car nous savons aujourd'hui que la première peut être variable en fonction de plusieurs éléments, comme la présence d'autres variants dans d'autres gènes qui vont rendre l'atteinte plus ou moins sévère selon le patient, l'âge du patient, les comorbidités... et la prévalence peut être faible dans le cadre de variants très rares (aujourd'hui, les gènes majeurs responsables des CMP ont été identifiés, il s'agit donc de rechercher des nouveaux gènes dont les variants seront rares et auront un effet faible ou cumulatif avec celui d'autres variants dans d'autres gènes). 3. Peut-être serait-il utile de mentionner quelque part dans le document le point suivant : l'inclusion ou l'exclusion des gènes dans un panel aujourd'hui en France dépend également des possibilités techniques des laboratoires de l'inclure/exclure de leur pipeline diagnostique. De façon consensuelle, les listes de gènes évoluent formellement dans le cadre de la filière Cardiogen lorsque tous les laboratoires sont en mesure d'adapter leur pipeline diagnostique. Cela garantit le maintien d'une évolution progressive et homogène de l'offre diagnostique en France pour une même indication.
	<i>Expert 6 :</i> Le niveau d'association génotype-phénotype me semble pertinent pour l'inclusion d'un gène dans un panel diagnostique pour les cardiomyopathies héréditaires. Ce niveau d'association prend en compte différents critères (non exhaustif) : prévalence du gène dans la pathologie, publications sur cette association selon des critères de ségrégation variant-phénotype, tests fonctionnels de caractérisation des variants. Ce niveau d'association génotype-phénotype est constamment évalué au sein des laboratoires de la filière Cardiogen afin de pouvoir proposer le screening moléculaire le plus pertinent possible. Les panels diagnostiques sont révisés de façon annuelle par la filière Cardiogen, selon les possibilités techniques de chacun, afin de proposer une offre homogène de diagnostic de ces pathologies à travers le territoire.
Q6	Quelles sont, selon vous, les principales bases de référence utilisées en France pour déterminer le niveau d'association génotype-phénotype d'un gène ?
	<i>Expert 1 :</i> Sans opinion.
	<i>Expert 2 :</i>

	– ClinGen : pour la liste des gènes associés aux pathologies ; – PanelApp : pour la liste des gènes associés aux pathologies utilisés dans les laboratoires de diagnostic ; – ClinVar : pour la pathogénicité des variants au sein des gènes et leurs pathologies associées, définis en cinq classes de pathogénicité (selon ACMG), avec un score de confiance de classification (nombre d'étoiles++) ; – HGMD : pour la pathogénicité des variants (avec données fonctionnelles) au sein des gènes et les pathologies associées, et le référencement des publications.
	<i>Expert 3</i> : Un généticien impliqué dans l'interprétation des variants sera plus compétent que moi pour répondre à cette question.
	<i>Expert 4</i> : Sans opinion.
	<i>Expert 5</i> : 1. La littérature (incluant les Guidelines Européennes ou Américaines et des revues systématiques avec méta-analyses) ; 2. ClinGen ; 3. OMIM ; 4. PanelApp. Cependant, ces dernières bases de données peuvent ne pas être à jour et si les révisions concernant un gène donné ne sont pas récentes, des compléments d'information doivent être recherchés dans la littérature ou par les échanges inter-laboratoires de la Filière Cardiogen.
	<i>Expert 6</i> : – Littérature <i>via</i> les recommandations américaines et européennes ; – ClinGen ; – PanelApp ; – Données locales partagées entre les laboratoires de la filière Cardiogen.
Q7	Concernant la validité de l'association du gène avec la maladie : quel(s) niveau(x) de preuves d'association génotype-phénotype est nécessaire pour inclure un gène dans un panel à visée diagnostique dans les cardiomyopathies héréditaires ? 1) définitives/robustes ; 2) fortes ; 3) modérées ; autres ? Précisez à quelle classification vous vous référez pour la validité de l'association.
	<i>Expert 1</i> : Fortes.
	<i>Expert 2</i> : 1) définitives/robustes, 2) fortes et 3) parfois modérées (permet de faire progresser la connaissance sur certains gènes suspectés et moins connus à ce jour). La compilation des différentes classifications est importante pour la décision d'inclusion d'un gène dans le panel diagnostique (tableau 9). Cette liste doit être régulièrement réévaluée au fil des publications et recommandations.
	<i>Expert 3</i> : De manière certaine, je pense qu'il faut systématiquement envisager d'inclure 1) et 2), ce qui est en accord avec les recommandations des sociétés savantes internationales citées dans ce document. Pour les 3), je pense qu'il peut y avoir également un service clinique rendu pour les patients, si ce n'est pas de manière systématique, au moins au cas par cas devant des présentations cliniques spécifiques en termes de pattern ou de sévérité chez le cas-index ou les apparentés pour les formes familiales.
	<i>Expert 4</i> : Sans opinion.
	<i>Expert 5</i> : Il n'existe pas à ce jour une classification unique utilisée pour évaluer le niveau de preuves d'association génotype/phénotype mais plutôt un ensemble d'arguments : 1. nombre de cas publiés dans la littérature ou mention dans les Guidelines Européennes ou Américaines ou dans des revues systématiques avec méta-analyses ; 2. association définitive ClinGen ; 3. résultats et réflexion partagés au sein des laboratoires de la filière Cardiogen.

	Le niveau d'association souhaitable est plutôt de type 1) définitif/robuste ; 2) fort, afin de : – réduire les délais de rendu de résultats en réduisant le nombre de gènes analysés ; – réduire le nombre de VSI rendus. Dans cadre, en effet, au sein du réseau des laboratoires de la Filière, il a été décidé au printemps 2024 de réduire le nombre de gènes inclus dans le panel de niveau 2, de 71 à 54, afin de garder une majorité de gènes avec un niveau de preuves d'association génotype-phénotype de ces classes (1 et 2) en diagnostic de première intention. Les gènes dont le niveau d'association est plus modéré sont tout de même séquencés (mais non rendus en diagnostic) au sein des laboratoires de la Filière afin de permettre des études collaboratives qui feraient émerger de nouveaux niveaux d'association génotype/phénotype.
	<i>Expert 6</i> : Il existe un faisceau d'arguments pour l'inclusion d'un gène dans un panel diagnostic de cardiomyopathie : – Nombre de publications sur cette association et leur origine/nature (recommandations américaines, recommandations européennes, méta-analyses) ; – Le niveau d'association dans ClinGen ; – Recherches collaboratives au sein des laboratoires de cardiogénétique de la filière Cardiogen, notamment sur les variants identifiés dans les gènes dont le lien avec la pathologie reste à démontrer (association modérée voire limitée). De manière générale, les niveaux d'association retenus sont définitif, fort et modéré.
Q8	Avez-vous des commentaires sur les résultats de l'analyse de la littérature concernant les gènes candidats à inclure dans les panels de gènes pour les cardiomyopathies héréditaires ? Quel niveau de consensus dans la littérature vous semble acceptable pour inclure un gène dans les panels ? (accord fort, relatif) ?
	<i>Expert 1</i> : Sans opinion. <i>Expert 2</i> : Analyse de littérature exhaustive, internationale, comprenant notamment plusieurs méta-analyses. <i>Expert 3</i> : -. <i>Expert 4</i> : A minima, il faut inclure tous les gènes présentant un accord fort ou relatif. L'inclusion des gènes dits incertains peut être discutée (dans l'objectif d'améliorer les connaissances sur l'implication de ces gènes dans la cardiomyopathie considérée. Leur inclusion pourra être rediscutée ultérieurement). <i>Expert 5</i> : Il me semble préférable de ne garder dans un cadre diagnostique que des gènes pour lesquels le consensus est suffisamment fort, réservant les gènes pour lesquels le consensus est modéré pour des études qui suivraient l'étape diagnostique. C'est dans ce même sens que s'oriente la Filière Cardiogen actuellement, notamment en réduisant le nombre de gènes du panel de niveau 2. Comme mentionné ci-dessus, les gènes pour lesquels le consensus est modéré sont tout de même séquencés (mais non rendus en diagnostic) au sein des laboratoires de la Filière, afin de permettre des publications collaboratives qui feraient émerger de nouveaux niveaux d'association génotype/phénotype (par exemple, publication récente Ader et al. PMID 38356193 pour l'association ALPK3-CMH). <i>Expert 6</i> : L'inclusion d'un gène dans un panel diagnostique cardiomyopathies dépend de la force de l'association gène-phénotype. Une association « forte » et « modérée » d'un gène et du phénotype semble pertinente pour l'inclusion du gène dans le panel. Une association « limitée » peut également permettre l'inclusion du gène dans le panel, en portant une attention particulière aux types de variants décrits et aux phénotypes associés. Des recherche collaboratives menées au sein du réseau Cardiogen ont par exemple permis de renforcer le niveau d'association entre le gène ALPK3 et la CMH (ALPK3 (<i>Prevalence and phenotypes associated with ALPK3 null variants in a large French multicentric cohort: Confirming its involvement in hypertrophic cardiomyopathy</i>, Ader et al., 2024).
Q8a)	Concernant la cardiomyopathie hypertrophique
	<i>Expert 1</i> : Accord fort ou relatif.

	<i>Expert 2</i> : Accord fort et relatif.
	<i>Expert 3</i> : Fort et relatif ; certains incertains au cas par cas.
	<i>Expert 4</i> : cf. Q8.
	<i>Expert 5</i> : Le choix de la Filière est de garder en majorité des gènes pour lesquels les accords sont forts, en ajoutant les gènes responsables de présentations syndromiques pouvant inclure la cardiomyopathie hypertrophique (ex : gène GLA pour déceler une maladie de Fabry, TTR pour une amylose, éventuellement les gènes responsables de rasopathies qui peuvent être paucisymptomatiques chez certains adultes, etc.). En effet, dans ces contextes, l'exploration moléculaire permet de poser un diagnostic, s'agissant de pathologies dont le phénotype peut être variable et pour une partie desquelles des options thérapeutiques efficaces sont disponibles. Il est prévu que la liste actuelle de seize gènes évolue avec le progrès des connaissances (ex. inclusion du gène <i>ALPK3</i> ou <i>FHOD3</i>) et en fonction des possibilités des laboratoires de s'y adapter afin de maintenir une offre diagnostique homogène en France : comme évoqué plus haut, la liste évoluera officiellement lorsque tous les laboratoires de la Filière seront en mesure de répondre au besoin du point de vue technique/méthodologique.
	<i>Expert 6</i> : Les seize gènes du panel CMH screenés par les laboratoires de la filière Cardiogen ont été choisis selon la revue de la littérature mais également selon les phénotypes cliniques identifiés par les cardiologues ou encore l'existence d'un traitement médicamenteux. Parmi les cinq gènes majoritairement recommandés p.33, quatre gènes appartiennent au panel de seize gènes en raison de l'existence d'un traitement médicamenteux spécifique (TTR, GLA), d'une présentation clinique particulière (syndromique LAMP2, PRKAG2 Wolf Parkinson White). D'après les données des laboratoires de la filière Cardiogen, le gène <i>PLN</i> semble peu associé aux CMH (lien <i>PLN</i>-cardiomyopathie intrinsèque ClinGen fort mais sans précision sur les CMH). Les niveaux de consensus fort et relatifs d'association gène-CMH utilisés dans la littérature semblent correspondre aux gènes utilisés par les laboratoires. Les gènes partiellement recommandés <i>FHL1</i>, <i>FLNC</i>, <i>ACTN2</i>, <i>TNNC1</i> appartiennent également au panel de seize gènes Cardiogen en raison de variants pathogènes et probablement pathogènes retrouvés chez des CMH à travers les différents laboratoires. Une attention particulière devrait être également apportée sur les gènes <i>FHOD3</i> (<i>Formin Homology 2 Domain Containing 3 (FHOD3) Is a Genetic Basis for Hypertrophic Cardiomyopathy Ocho et al., 2018</i>) et <i>ALPK3</i> (<i>Prevalence and phenotypes associated with ALPK3 null variants in a large French multicentric cohort: Confirming its involvement in hypertrophic cardiomyopathy Ader et al., 2024</i>) en raison de leur association démontrée avec la CMH. Les liens d'association ClinGen gène-CMH pour <i>FHOD3</i> et <i>ALPK3</i> sont respectivement définitif et fort. Ces deux derniers gènes sont actuellement discutés au sein de la filière afin de déterminer quand est ce qu'ils pourront être intégrés dans les panels des laboratoires de la filière (faisabilité technique notamment).
Q8b)	Concernant la cardiomyopathie dilatée
	<i>Expert 1</i> : Accord fort.
	<i>Expert 2</i> : Accord fort et relatif.
	<i>Expert 3</i> : Fort et relatif ; certains incertains au cas par cas.
	<i>Expert 4</i> : cf. Q8.
	<i>Expert 5</i> : L'analyse de la littérature se révèle particulièrement complexe dans cette indication car les publications disponibles sont extrêmement hétérogènes. Quoiqu'il en soit, l'orientation de la filière Cardiogen est de se limiter à un nombre plus restreint de gènes dont l'association avec la pathologie est forte/modérée dans la liste de niveau 2 réalisée en première intention pour les indications de cardiomyopathie autres que la CMH ainsi que pour les cas pédiatriques (en effet, cette liste de niveau 2 inclut aussi les seize gènes de la liste CMH). Au printemps 2024 le nombre de gènes de cette liste a été modifié en éliminant ou en ajoutant des gènes (exemple : ajout du gène <i>DMD</i>) pour passer de 71 à 54 gènes par la Filière Cardiogen.
	<i>Expert 6</i> : Les gènes identifiés à la suite de l'analyse bibliographique correspondent à ceux présents sur le panel de la filière Cardiogen. Récemment (mai 2024), ce panel a d'ailleurs fait l'objet d'une révision au sein de la filière et compte désormais 54 gènes (cf. tableau ci-dessous). Ces gènes possèdent une force d'association gène-

phénotype forte, modérée et limitée dans la base de données ClinGen. Certains gènes ont été retirés du panel, faute d'association suffisante avec la pathologie. Au contraire, le gène *DMD*, a par exemple été ajouté.

<i>ACTC1</i>	<i>GAA</i>	<i>NEXN</i>	<i>TMEM43</i>
<i>ACTN2</i>	<i>GLA</i>	<i>NKX2-5</i>	<i>TNNC1</i>
<i>ALPK3</i>	<i>HCN4</i>	<i>PKP2</i>	<i>TNNI3</i>
<i>BAG3</i>	<i>JPH2</i>	<i>PLN</i>	<i>TNNT2</i>
<i>CDH2</i>	<i>JUP</i>	<i>PPA2</i>	<i>TPM1</i>
<i>CSRP3</i>	<i>KRAS</i>	<i>PRDM16</i>	<i>TTN</i>
<i>DES</i>	<i>LAMP2</i>	<i>PRKAG2</i>	<i>TTR</i>
<i>DMD</i>	<i>LDB3</i>	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>
<i>DSC2</i>	<i>LMNA</i>	<i>RAF1</i>	<i>VCL</i>
<i>DSG2</i>	<i>MYBPC3</i>	<i>RBM20</i>	
<i>DSP</i>	<i>MYH7</i>	<i>RYR2</i>	
<i>EMD</i>	<i>MYL2</i>	<i>SCN5A</i>	
<i>FHL1</i>	<i>MYL3</i>	<i>TAFAZZIN</i>	
<i>FHOD3</i>	<i>MYPN</i>	<i>TBX20</i>	
<i>FLNC</i>	<i>NEBL</i>	<i>TBX5</i>	

Les gènes supplémentaires à ceux ayant un accord fort, modéré et relatif dans la base ClinGen, appartenant au panel 2 de la filière Cardiogen, comportent des variants identifiés au sein de la filière Cardiogen dans le cadre des cardiomyopathies. Par ailleurs, ces gènes ont également fait l'objet de publication et sont associés à cette pathologie.

Parmi les autres gènes cités (n = 9), uniquement les gènes *JUP* et *DMD* appartiennent au panel 2 de la filière Cardiogen. Les autres gènes ne comportent pas de preuve d'association gène-phénotype suffisante.

Q8c) Concernant la cardiomyopathie restrictive

Expert 1 : Accord fort.

Expert 2 : Accord relatif, en l'absence de données plus robustes.

Expert 3 : Relatif ; certains incertains au cas par cas.

Expert 4 : Cf. Q8.

Expert 5 : Les gènes recommandés à la suite de l'analyse de la littérature, dont l'association avec la pathologie est forte/modérée sont bien contenus dans la liste de niveau 2 de la filière Cardiogen.

Expert 6 : La cardiomyopathie restrictive est une pathologie à prévalence très faible. Il semble prudent d'analyser un panel élargi de gènes associés aux cardiomyopathies (panel de 54 gènes proposé par la filière).

Q8d) Concernant les cardiomyopathies arythmogènes

Expert 1 : Accord fort ou relatif.

Expert 2 : Accord fort.

Expert 3 : Fort et relatif ; certains incertains au cas par cas.

Expert 4 : Cf. Q8.

Expert 5 : La majorité des gènes recommandés (seize sur dix-sept) pour cette indication sont inclus dans le panel de niveau 2 (71 gènes) proposé par la filière Cardiogen.

Dans la nouvelle liste de niveau 2 Cardiogen (54 gènes, printemps 2024), trois gènes (*CTNNA3*, *ANK2* et *TGFB3*) ont été exclus pour absence de preuves suffisantes d'implication dans l'une ou l'autre forme de cardiomyopathie (cf. Base de données ClinGen).

Expert 6 : Les cardiomyopathies arythmogènes regroupent plusieurs entités : les cardiomyopathies arythmogènes du ventricule droit (CAVD), du ventricule gauche (CAVG) et bi-ventriculaire (CABV). La CAVD est l'entité la plus connue car elle est la première à être décrite. La porte d'entrée est le plus souvent sur des troubles du rythme (voire mort subite d'emblée). Assez récemment des formes gauches sont décrites et se présentent sous la forme d'une myocardite récidivante ou dilatée. L'équipe de Bariani *et al.*, 2022 *Genetic Background and Clinical Features in Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: A Systematic Review*, a notamment réalisé une revue de la littérature sur la CAVG au niveau de la description clinique et génétique.

Ainsi, l'indication cardiomyopathie arythmogène regroupe des présentations phénotypiques larges, nécessitant le screening d'un panel élargi de gènes associé aux formes droites et gauches.

Récemment (mai 2024), le panel cardiomyopathie arythmogène a fait l'objet d'une révision au sein de la filière Cardiogen et comporte désormais quinze gènes, cf. tableau ci-dessous.

CDH2	PKP2
DES	PLN
DSC2	RBM20
DSG2	RYR2
DSP	SCN5A
FLNC	TMEM43
JUP	TTN
LMNA	

Selon la présentation clinique, le panel de 54 gènes peut également être proposé sur ces indications.

Parmi les dix-sept gènes identifiés à la suite de l'analyse bibliographique, trois gènes (*ANK2*, *TGFB3*, *CTNNA3*) n'appartiennent pas au panel cardiomyopathie arythmogène de la filière Cardiogen. **Par ailleurs, le gène *RBM20* figure dans le panel Cardiogen et est absent de l'analyse bibliographique. Il s'agit cependant d'un gène à risque arythmogène, pouvant induire l'implantation d'un défibrillateur si un variant pathogène est identifié (calcul de score de risque de mort subite).**

Q8e) Concernant la non-compaction du ventricule gauche

Expert 1 : Accord fort.

Expert 2 : Accord fort et relatif.

Expert 3 : Fort et relatif ; certains incertains au cas par cas.

Expert 4 : cf. Q8.

Expert 5 : Les gènes recommandés à la suite de l'analyse de la littérature, dont l'association avec la pathologie est forte/modérée, sont bien contenus dans la liste de niveau 2 de la filière Cardiogen (à la fois 71 ou 54 gènes).

Expert 6 : La non-compaction du ventricule gauche se présente le plus souvent associée à une cardiomyopathie et n'est donc pas spécifique de certains gènes. La non-compaction est détectée à l'imagerie et nécessite une expertise fine afin d'être identifiée (phénotype évolutif). Il apparaît donc prudent de screener un panel élargi de gènes associés aux cardiomyopathies (panel de 54 gènes proposé par la filière).

Q9 Selon vous, est-il préférable de réaliser un panel de gènes spécifique pour chaque type de cardiomyopathie ou un panel commun pour plusieurs types (précisez lesquels le cas échéant) ? Quels critères influencent cette décision ?

Expert 1 : Panel CMH et panel pour autres cardiomyopathies d'autre part. Panel large d'emblée moins rentable en cas de CMH (seize gènes suffisant) qu'en cas d'autre type de cardiomyopathie

Expert 2 : Il est préférable de réaliser un panel de gènes plus restreint pour les cardiomyopathies hypertrophiques car ce sont des pathologies plus homogènes génétiquement que les autres cardiomyopathies, et le rendement

du panel restreint est correct avec un cout diminué et un risque diminué d'identifier des variants de signification inconnue). Un panel commun peut être utilisé pour les cardiomyopathies plus hétérogènes génétiquement (CMD, DAVD) ou dont les gènes associés sont moins connus à ce jour (CMR, NCVG).

Expert 3 : Sur le principe, je pense qu'il faut un/des panels spécifiques, au moins pour la CMH, et des panels élargis couvrant l'analyse pour plusieurs types. Je pense qu'il est important d'examiner dans le détail les données de séquençage de la filière au cours des années précédentes pour valider ce choix et définir pour lesquels des sous-types un panel spécifique peut se justifier. Analyser les données de la filière permettra de tenir compte des spécificités génétiques de la population française et tiendra compte également des spécificités des patients actuellement adressés pour un test par les praticiens français (même si ces pratiques seront probablement amenées à changer dans les années à venir).

Expert 4 : Réaliser un seul panel global et appliquer des panels *in silico* en 1^e intention. Cette approche permet dans un 2^e temps d'élargir l'analyse à d'autres gènes en cas de résultat négatif lors de l'analyse d'un premier panel sans qu'il soit nécessaire de réaliser un 2^e test technique (nouveau séquençage de nouvelles régions d'intérêt).

Expert 5 : La séparation des panels entre CMH et autres CMP telle que préconisée par la Filière Cardiogen me semble adaptée, en effet :

- la CMH étant la cardiomyopathie la plus fréquente, cette stratégie permet de ne tester que les gènes dont les niveaux d'association avec la pathologie sont forts: cela permet de réduire le nombre de VSI identifiés, donc de réduire le temps d'interprétation biologique permettant un rendu de résultat plus rapide et également de réduire le nombre de diagnostics de signification incertaine pour les patients, pouvant avoir des retombées psychologiques délétères non souhaitables.

Le fait qu'il y ait une seule liste regroupant les gènes impliqués dans les CMD et les autres formes de CMP est acceptable car :

- la définition des listes de gènes par indication est très hétérogène selon les sources et évolutive dans le temps ;
- il existe de possibles superpositions phénotypiques (deux formes de cardiomyopathie coexistent chez un patient) et les connaissances sur l'implication des gènes dans les différentes formes de cardiomyopathies sont très évolutives ;
- les listes proposées sont relativement exhaustives pour les différentes indications, permettant des pipelines d'analyse plus durables et viables à moyen/long terme pour les laboratoires, ne nécessitant pas de mises à jour continues de « petites listes ».

L'établissement d'un nombre limité de listes de gènes permet beaucoup plus facilement d'atteindre une homogénéité dans l'offre diagnostique par indication sur le territoire Français.

Expert 6 : La filière Cardiogen a fait le choix de proposer deux panels différents dans le cadre du screening des cardiomyopathies héréditaires. Ce choix me semble parfaitement adapté.

Un premier panel de seize gènes est réalisé pour le diagnostic des CMH. En effet, cette pathologie possède la prévalence la plus élevée au sein des cardiomyopathies avec un nombre important de patients screenés par an. L'objectif est d'optimiser le rendement diagnostique de cette pathologie en diminuant le nombre de VSI détectés tout en permettant une offre diagnostique de cette pathologie à travers tout le territoire français.

Le second panel, plus large, est utilisé pour les autres types de cardiomyopathie (CMD, NCVG, CMR, cardiomyopathie arythmogène droite et gauche). En effet, les portes d'entrées et présentations phénotypiques peuvent être similaires et se chevaucher selon la clinique du patient. De même, les gènes ne sont pas spécifiques d'une cardiomyopathie particulièrement mais se retrouvent dans les différentes indications. Il serait trop rigoureux de restreindre le screening des gènes pour ces cardiomyopathies (en dehors de la CMH). Ce panel diagnostique de 54 gènes est dynamique. En effet, il est réévalué périodiquement (le plus souvent lorsqu'un laboratoire renouvelle sa technique de séquençage à haut-débit) afin de décider si un gène doit être inclus ou retiré, selon les données de littérature et de la filière.

CONCERNANT LES RENDEMENTS DIAGNOSTIQUES

Q10

Avez-vous des commentaires sur les résultats de rendement diagnostique publiés dans la littérature ?

Expert 1 : Je suis d'accord mais dépend de l'expérience du prescripteur pour sélectionner au mieux les individus avec le phénotype caractéristique ou le plus probable. L'analyse dans les mains d'un cardiologue non expert en cardiomyopathies peut amener à la réalisation de beaucoup plus d'analyses prescrites à mauvais escient. Ces analyses (y compris pour les cas index) devraient être prescrites uniquement par des cardiologues au sein d'équipe pluridisciplinaires et dans des centres experts de la filière de santé Cardiogen.

Expert 2 : Les résultats des deux rapports d'évaluation technologique des agences australienne (MSAC) et québécoise (INESSS) seraient à commenter car le rendement est toujours plus élevé dans le rapport de la MSAC alors que les panels contiennent moins de gènes pour les différents types de cardiomyopathie. Les rendements de l'INESSS semblent toujours un peu plus bas que ceux de la littérature. D'une manière générale, les résultats des publications et méta-analyses sont difficiles à interpréter car les panels, les patients et la classification des variants identifiés sont différents d'une étude à l'autre (point bien relevé dans le rapport). Il faut cependant apprécier et tirer profit de cette littérature riche, notamment pour les CMH.

Expert 3 : Globalement, je trouve ces données issues de sources différentes concordantes et relativement homogènes pour chaque sous-type de cardiomyopathie. Même s'il existe certaines différences, celles-ci sont modérées et sans impact sur les arbitrages qui peuvent découler de ce travail.

Expert 4 : Non, hormis le fait que ce sont globalement des très bons rendements diagnostiques dans le domaine des maladies rares.

Expert 5 : Je suis tout à fait d'accord avec la remarque soulevée dans le document : l'analyse des rendements diagnostiques pour les panels génétiques utilisés pour les différentes cardiomyopathies présente des difficultés pour plusieurs raisons :

- les panels de gènes étudiés diffèrent d'une étude à l'autre ;
- les régions étudiées des gènes (région codante et bornes introniques uniquement ou introns plus largement) et le type de variants étudiés (SNV, CNV) ne sont pas forcément précisés, alors que la détection de CNV est importante dans ce contexte ;
- les populations étudiées sont hétérogènes (cas index, études familiales, population générale, adultes, cas pédiatriques) ;
- parmi les adultes, les critères d'inclusion peuvent être variables selon les centres et induire donc une différence dans les rendements diagnostiques (par ex : inclusion majoritaire de patients âgés, présence ou absence d'antécédents familiaux, sévérité particulière de l'atteinte ou non ; sélection ou non par l'âge d'apparition de la pathologie, association d'hypertension artérielle non considérée comme critère d'exclusion du cas...) ;
- la méthode de classification des variants n'est pas uniforme ;
- par ailleurs, elle ne tient pas compte de l'identification de VSI qui, lors des études de ségrégation familiale, peuvent se révéler comme étant à l'origine de la pathologie cardiaque.

Par conséquent, la synthèse présentée est descriptive et ne peut être quantitative, devant être interprétée avec beaucoup de précaution.

Expert 6 : Les régions ciblées des panels de gènes ne sont pas précisées (exons uniquement, flanquantes, +/- 25-45 pb). En effet, certains gènes (exemple *MYBPC3*) ont des variants responsables de CMH dans les régions introniques. Par ailleurs, la détection des CNV n'est pas précisée mais doit être prise en compte dans le rendement diagnostique.

Le rendement diagnostique comprend l'identification d'un variant (SNV ou CNV) pathogène/probablement pathogène dans un gène associé à la pathologie. Il convient également de préciser qu'un variant de signification incertaine peut être reclassé à la suite d'une étude de ségrégation familiale du génotype et du phénotype et doit être également comptabilisé dans ce rendement. De la même manière lorsqu'un variant de signification incertaine doit être reclassé à la suite d'une étude des transcrits.

Le rendement diagnostique varie également selon les critères d'inclusion phénotypiques des patients étudiés avec notamment prise en compte de facteurs confondants comme association d'hypertension artérielle ou encore l'âge.

	Ainsi, la synthèse bibliographique des rendements diagnostiques doit être utilisée avec précaution en tenant compte des limites évoquées précédemment.
Q10a)	Concernant la cardiomyopathie hypertrophique
	<i>Expert 1</i> : Je suis d'accord.
	<i>Expert 2</i> : La fourchette de rendement et les facteurs d'influence correspondent bien à notre expérience clinique.
	<i>Expert 3</i> : Pas de commentaire spécifique.
	<i>Expert 4</i> : cf. Q10.
	<i>Expert 5</i> : cf. supra. Le rendement diagnostique moyen de la filière dans cette indication est d'environ 40 % (données d'activité 2023 fournies à l'Agence la Biomédecine).
	<i>Expert 6</i> : D'après la synthèse bibliographique, le rendement de la CMH se situe autour de 40 %. Ce chiffre est cohérent avec les rendements déclarés par les différents laboratoires de la filière Cardiogen (données d'activité 2023 fournies à l'Agence de la Biomédecine).
Q10b)	Concernant la cardiomyopathie dilatée
	<i>Expert 1</i> : Je suis d'accord.
	<i>Expert 2</i> : Les rendements énoncés semblent plus bas que ceux de notre expérience clinique.
	<i>Expert 3</i> : Pas de commentaire spécifique, si ce n'est que le rendement doit être envisagé avec prudence car il existe une plus grande hétérogénéité dans la présentation phénotypique de ces pathologies. Les caractéristiques de la population dépistée peuvent certainement exercer une influence plus importante sur le rendement que pour les autres sous-types de pathologies. Il serait important de comparer ces données de rendement avec celles de la filière.
	<i>Expert 4</i> : cf. Q10.
	<i>Expert 5</i> : cf. supra. Les données présentées semblent sous-estimer le rendement diagnostique dans cette indication par rapport aux données de la Filière Cardiogen, notamment en raison de l'absence de certains gènes pourvoyeurs de variants de classe 4 et 5 ACMG, comme le gène <i>FLNC</i> . Le rendement diagnostique moyen de la filière dans cette indication est d'environ 40 % (données d'activité 2023 fournies à l'Agence la Biomédecine).
	<i>Expert 6</i> : Le rendement diagnostique de l'INESSS et de MSAC est autour de 22 %. Uniquement sept gènes d'intérêt ont été évalués pour MSAC. Le rendement diagnostique semble sous-estimé car il n'a pas été évalué pour les quatorze gènes ayant un niveau d'accord relatif (cf. tableau 17), notamment le gène <i>FLNC</i> . En effet, ce gène est pourvoyeur de variants tronquants responsables de CMD. Le rendement moyen de la filière Cardiogen pour la CMD se situe autour de 45 % (données d'activité 2023 fournies à l'Agence de la Biomédecine). Le rendement estimé à la suite de la synthèse bibliographique semble donc sous-estimé.
Q10c)	Concernant la cardiomyopathie restrictive
	<i>Expert 1</i> : Sans opinion.
	<i>Expert 2</i> : Pas de données pour la population adulte.
	<i>Expert 3</i> : Pas de commentaire spécifique.
	<i>Expert 4</i> : cf. Q10.

	<i>Expert 5 : cf. réponse Q10.</i>
	<i>Expert 6 : Le rendement diagnostic est difficilement quantifiable en raison du faible nombre d'individus testés. Le rendement évalué par Landstrom et al., 2021, a été uniquement évalué sur une population pédiatrique, sur deux gènes MY7H et TNNI3. Il est donc à interpréter avec la plus grande précaution.</i>
Q10d)	Concernant les cardiomyopathies arythmogènes
	<i>Expert 1 : Sans opinion.</i>
	<i>Expert 2 : OK.</i>
	<i>Expert 3 : Pas de commentaire spécifique.</i>
	<i>Expert 4 : cf. Q10.</i>
	<i>Expert 5 : cf. réponse Q10. Les données présentées rapportent un rendement diagnostic entre 23-30 % pour cette indication. Le rendement diagnostic moyen de la filière dans cette indication est d'environ 33 % (données d'activité 2023 fournies à l'Agence la Biomédecine).</i>
	<i>Expert 6 : D'après l'analyse bibliographique, le rendement de la cardiomyopathie arythmogène est compris entre 23 et 30 %. La filière Cardiogen estime plutôt un rendement autour de 35-40 % (données d'activité 2023 fournies à l'Agence de la Biomédecine).</i>
Q10e)	Concernant la non-compactation du ventricule gauche
	<i>Expert 1 : Je suis d'accord.</i>
	<i>Expert 2 : Pas de données pour la population adulte.</i>
	<i>Expert 3 : Pas de commentaire spécifique.</i>
	<i>Expert 4 : cf. Q10.</i>
	<i>Expert 5 : cf. réponse Q10. Le rendement diagnostic moyen de la filière dans cette indication est d'environ 40 % (données d'activité 2023 fournies à l'Agence la Biomédecine).</i>
	<i>Expert 6 : Le rendement diagnostic présenté dans le rapport est à interpréter avec une grande précaution en raison de la population testée (population pédiatrique) et du nombre de gènes évalués (quatre gènes). Le rendement diagnostic de la filière Cardiogen dans le cadre de cette pathologie est estimé à 50 % (données d'activité 2023 fournies à l'Agence de la Biomédecine).</i> <i>Il est à noter qu'une délétion récurrente (exon 3 du gène RYR2) est associée à la NCVG. Il est donc impératif de détecter les CNV et de les prendre en compte dans le calcul du rendement diagnostique.</i>
Q11	Selon votre expérience, quels sont les résultats des panels de gènes en termes de rendement diagnostique pour les cardiomyopathies héréditaires ?
	<i>Expert 1 : 40 % dans les CMH adultes, 30 % dans les CMD et NCVG.</i>
	<i>Expert 2 : 40 à 50 % pour les CMH (formes sporadiques à familiales), 30 à 40 % pour les CMD et DAVD, non déterminé pour les autres cardiomyopathies.</i>
	<i>Expert 3 : Proches de celles rapportées dans la littérature. Pour les patients testés dans nos centres, le rendement du bilan des CMD était supérieur à celui rapporté, proche de 30 %.</i>

Expert 4 : Le rendements diagnostiques sont extrêmement variables en fonction de la population considérée et des panels utilisés. Peu pertinent de donner des chiffres selon son expérience.

Expert 5 : Les rendements diagnostiques moyens des laboratoires de la filière Cardiogen (cf. bilans d'activités fournis tous les ans à l'Agence de la Biomédecine) sont globalement similaires ou supérieurs à ceux rapportés dans la littérature (cf. réponses détaillées ci-dessus).

Un des éléments pouvant intervenir dans ce cadre est le fait que les patients adressés aux laboratoires de la Filière Cardiogen soient issus en grande partie de Centres de Références hautement spécialisés dans l'exploration des Cardiomyopathies héréditaires, améliorant probablement la sélection des patients suspectés d'en être atteints, et par conséquent le rendement diagnostic par rapport aux données moyennes de la littérature.

Expert 6 : Les données de la filière Cardiogen concernant les rendements diagnostiques ont été détaillées dans chaque sous question. Le rendement diagnostique de la CMH semble équivalent entre l'estimation de la littérature et celui observé pour la filière Cardiogen. Au contraire, pour les autres cardiomyopathies, le rendement évalué par l'analyse de la littérature semble être sous-estimé par rapport aux rendements observés par la filière Cardiogen. La population étudiée et la caractérisation du phénotype avec prise en compte des antécédents familiaux, de l'âge et des diagnostics différentiels doivent être minutieusement étudiés. Les phénotypes caractérisés par les différents centres de référence de la filière Cardiogen permettent d'améliorer le rendement diagnostique de ces pathologies. La caractérisation des phénotypes par des centres référents experts de ces pathologies est à prendre en compte dans l'optimisation du rendement diagnostique.

CONCERNANT LA PLACE DES PANELS DE GENES

Q12 **Pensez-vous que la synthèse provisoire résume correctement la place actuelle des panels de gènes dans la stratégie diagnostique des différentes cardiomyopathies héréditaires ?**

Expert 1 : Oui.

Expert 2 : Oui, ce sont des examens de première intention dans la grande majorité (totalité ?) des laboratoires français. Le Sanger en première intention est une exception, pour le gène *LMNA* (assez peu de situations cliniques urgentes), même si aujourd'hui il existe d'autres gènes associés à un risque élevé de mort subite, pour lesquels il est donc préférable de faire aussi du NGS et non du Sanger en première intention (six gènes à haut risque *LMNA*, *FLNC*, *TMEM43*, *PLN*, *DSP*, *RBM20*).

Expert 3 : Oui.

Expert 4 : Insister sur l'intérêt des panels de gènes pour les gènes présentant des chevauchements phénotypiques, pour écarter les diagnostics différentiels et pour les cas où plusieurs variants pathogènes ou probablement pathogènes peuvent être simultanément identifiés chez un même patient. Concernant le séquençage de l'exome ou du génome puis les avantages des panels de gènes : préciser le terme de faux positifs ou le retirer/remplacer. Son utilisation n'est pas claire et risque de porter à confusion.

Expert 5 : Oui. Il me semble toutefois important de préciser que depuis 2022 les guidelines 2022 de l'ESC (Zeppenfeld *et al.*) ont fait rentrer dans les calculs de scores de risque pour l'implantation de défibrillateurs chez des patients présentant une CMD et pour la stratification du risque de mort subite, la présence de variants de classe 4/5 ACMG dans les gènes *LMNA*, *PLN*, *RBM20*, *FLNC*. En 2023, Arbelo *et al.* ont fait évoluer cette liste en incluant les gènes *LMNA*, *EMD*, *FLNC*, *TMEM43*, *PLN*, *DSP* et *RBM20*.

Expert 6 : Cette synthèse résume l'état de connaissances actuelles sur les différents gènes associés aux cardiomyopathies héréditaires. Néanmoins, la frontière n'est pas si aisée phénotypiquement pour différencier ces cardiomyopathies. Les phénotypes sont chevauchants et les premiers symptômes mis en évidence à l'examen clinique ne sont pas forcément spécifique d'une cardiomyopathie. Il convient donc d'être prudent dans le choix des gènes à tester et de ne pas se limiter à certains gènes, au risque d'établir un résultat moléculaire faussement négatif. Par ailleurs, la présence de variants pathogènes/probablement pathogènes dans les gènes *LMNA*, *PLN*,

RBM20, FLNC, DSP, TMEM43 représente un critère dans les calculs de score de risque de mort subite en vue de l'implantation d'un défibrillateur chez les patients CMD. Il est donc impératif de screener ces gènes dans le panel diagnostic.

Q13	En dehors des antécédents familiaux, existe-t-il des situations où les panels de gènes ne sont pas utilisés en première intention pour un cas index ? Quelle autre technique est utilisée ?
	<i>Expert 1</i> : Sanger en cas d'éléments d'orientations forts cliniques ou d'imagerie orientant d'emblée vers une pathologie en particulier de CMH : <i>GLA</i> pour la maladie de Fabry, <i>TTR</i> pour l'amylose cardiaque non-AL.
	<i>Expert 2</i> : Le séquençage Sanger est demandé en première intention de manière exceptionnelle pour le gène <i>LMNA</i> (situations cliniques « urgentes » pour la décision d'implantation de DAI <i>versus</i> PM).
	<i>Expert 3</i> : Parfois, comme évoqué dans ce document, une recherche de variant <i>LMNA</i> en Sanger peut être parfois proposée aux patients avec des formes arythmogènes de cardiomyopathies pour raccourcir les délais de rendu et de prise en charge cardiaque spécifique (implantations de défibrillateurs, par exemple).
	<i>Expert 4</i> : cf. Q15 faire un panel de gènes chez tous les cas index.
	<i>Expert 5</i> : Dans certains laboratoires, le séquençage Sanger du gène <i>LMNA</i> est réalisé afin d'avoir un résultat plus rapide lorsque son implication est suspectée. Dans certains laboratoires (dont Marseille), le même résultat rapide est obtenu en priorisant le passage du patient en NGS panel de gènes > analyse prioritaire et urgente avec des délais de rendu comparables au Sanger gène entier. Lors d'une suspicion forte d'amylose, le séquençage direct du gène <i>TTR</i> est demandé aux laboratoires qui l'effectuent. Dans de rares cas sélectionnés les Plateformes PFMG peuvent accepter l'analyse du génome en première intention pour le cas index avec ou sans des apparentés.
	<i>Expert 6</i> : Dans le cadre d'une suspicion d'amylose à transthyrétine, un séquençage ciblé du gène <i>TTR</i> est effectué. Dans le cadre d'une suspicion de laminopathie (cardiomyopathie avec troubles de la conduction), un séquençage ciblé du gène <i>LMNA</i> peut être effectuée, avant un panel large CMD. Un génome peut être réalisé en première intention dans le cadre du plan France médecine génomique suite à des antécédents familiaux particuliers ou une présentation phénotypique spécifique.
Q14	Dans quelles situations est-il nécessaire de réaliser en sus du NGS, une analyse complémentaire par une autre technique moléculaire pour interpréter les résultats d'un cas index ? Quelle technique est utilisée ?
	<i>Expert 1</i> : Sans opinion.
	<i>Expert 2</i> : On peut être amenés à vérifier les délétions ou duplications intragéniques identifiées sur les panels par MLPA, PCRq ou ACPA ciblée (car panels moins fiables pour ces types d'anomalies). Une aide à l'interprétation des variants d'épissage peut être faite par étude de l'ARN du patient (si le gène est exprimé dans le sang ou la peau) par RT-PCR-séquençage, RT-PCR quantitative ou RNAseq.
	<i>Expert 3</i> : Parfois, en présence de certains variants de signification incertaine, des analyses fonctionnelles (mini-gène, ARN, etc.) peuvent être parfois proposées pour les reclasser en (probablement) pathogènes.
	<i>Expert 4</i> : Sans opinion.
	<i>Expert 5</i> : Dans certains laboratoires (dont le nôtre à Marseille) le séquençage Sanger est réalisé systématiquement pour la confirmation des variants de classe 4 et 5 chez les cas index (identitovigilance).

	Des analyses transcriptionnelles (RT-PCR, Minigènes, RNAseq) peuvent être disponibles dans certains laboratoires pour explorer les effets de VSI (si le gène est exprimé dans des tissus accessibles) afin de contribuer à leur reclassification.
	<i>Expert 6</i> : Il existe différentes situations pour lesquelles une analyse complémentaire peut être effectuée. <u>Dans le cas d'une analyse moléculaire négative sur panel :</u> – Un génome peut être réalisé selon les antécédents personnels et familiaux à la recherche d'un événement intronique ou d'un réarrangement de structure. Le plus souvent un génome trio est proposé avec des apparentés familiaux sains ou/et présentant le même phénotype dans le cadre du plan France médecine génomique sur les plateformes AURAGEN ET SeqOIA. – Un séquençage d'ARN par panel (selon expression tissulaire des transcrits étudiés) peut être proposé à la recherche : • d'une différence d'expression des transcrits entre les patients ; • de transcrits anormaux ; • de variants. <u>Dans le cas d'une analyse moléculaire positive sur panel :</u> – Un génome peut également être proposé si la présentation clinique du cas index est sévère et/ou précoce par exemple et peut évoquer la présence d'un 2^e variant à rechercher sur le génome (ex : chez les enfants, formes néonatales). – Un séquençage d'ARN ciblé d'un variant peut-être proposé pour caractériser un variant ayant un effet potentiel sur l'épissage (sous réserve d'avoir un prélèvement/tissu avec transcrit exprimé). – Un séquençage d'ARN par panel (selon expression tissulaire des transcrits étudiés) proposé pour caractériser un variant ayant un effet potentiel sur l'épissage – Un séquençage d'ARN ciblé d'un variant par Minigène peut-être proposé pour caractériser un variant ayant un effet potentiel sur l'épissage (utilisé lorsque le transcrit est faiblement exprimé dans le tissu/prélèvement étudié).
Q15	Êtes-vous d'accord avec l'algorithme de prise en charge proposé (voir figure 5) ?
	<i>Expert 1</i> : Oui.
	<i>Expert 2</i> : Oui. J'ajouterai « recherche ciblée » incluant Séquençage Sanger ou MLPA, qPCR. En pratique, cette recherche ciblée est rarement faite et le panel de gènes est majoritairement fait en première intention.
	<i>Expert 3</i> : Je pense que la partie « séquençage Sanger » pour les patients avec « ATCD familiaux ou caractéristiques cliniques spécifiques » doit être clarifiée. En dehors des recherches de variants <i>LMNA</i> évoquées en Q13, je vois peu de situations cliniques pourrait y correspondre. Il faudrait sans doute préciser quels sont les gènes envisagés dans cette situation.
	<i>Expert 4</i> : En pratique, hormis pour des gènes de petite taille, le sanger n'est plus utilisé même lorsque le phénotype du cas index est très évocateur de l'implication d'un seul gène. La diminution très importante des coûts du NGS (séquenceurs, réactifs) et la simplification/rationalisation des process au sein des laboratoires fait qu'en pratique courante, les panel de gènes sont de plus en plus utilisés. Tous les cas index peuvent d'emblée bénéficier d'un panel de gènes. À modifier en conséquence.
	<i>Expert 5</i> : L'algorithme n'est pas exact à ce jour. TOUS les cas index avec suspicion de CMP héréditaire vont être testés sur panel de gènes (16 ou 71 selon l'indication) sauf (pour certains laboratoires) ceux pour lesquels une analyse <i>LMNA</i> ou <i>TTR</i> est demandée en urgence et qui vont bénéficier : – soit d'un séquençage Sanger ; – soit d'un passage en NGS prioritaire de façon à avoir un résultat rapide, équivalent au séquençage Sanger. Un nouvel algorithme permettant de mieux refléter la stratégie diagnostique actuelle a été proposé en accord avec le Dr Adeline Goudal (Laboratoire de Nantes) : cf. fichier PPT joint.

Expert 6 : Cet algorithme ne reflète pas complètement la stratégie de prise en charge proposée actuellement. En accord avec le Dr DE SANDRE-GIOVANNOLI Annachiara, nous vous proposons des précisions pour une mise à jour de l'algorithme en PJ. (et cf. Q4c).

Selon le phénotype et l'histoire familiale, l'analyse sur le panel peut être priorisée de façon à obtenir les résultats définitifs dans un délai de 1 mois maximum.

CONCERNANT L'UTILITE CLINIQUE DES PANELS DE GENES

Q16	Avez-vous des commentaires sur la synthèse des résultats d'utilité clinique tirée de l'analyse de la littérature ? Y a-t-il des aspects qui ne sont pas décrits dans la littérature scientifique identifiée et qui auraient été omis dans cette synthèse ?
	<i>Expert 1</i> : Je suis d'accord avec la synthèse des résultats.
	<i>Expert 2</i> : Les différents facteurs d'utilité clinique sont bien décrits de manière exhaustive dans ce rapport.
	<i>Expert 3</i> : Comme précisé dans le commentaire relatif au contexte, je pense que cette synthèse est claire et pertinente mais que certains points mériteraient d'être développés. Outre la prévention de la mort subite, pour les cardiomyopathies dilatées, il existe une littérature émergente sur les différences pronostiques qui peuvent exister d'une porte d'entrée génétique à une autre pour l'insuffisance cardiaque (évolution vers les formes sévères, notamment l'IC terminale, réponse aux traitements) et l'AVC cardioembolique (risque élevé d'AVC chez les patients avec fibrillation atriale associée à certains variants comme LMNA à des stades très précoces). Je pense qu'il serait utile de développer les aspects concernant les diagnostics génétiques pouvant aboutir à des traitements spécifiques comme la maladie de Fabry, l'amylose TTR et possiblement au cours des années à venir les thérapies innovantes comme la thérapie génique.
	<i>Expert 4</i> : Sans opinion.
	<i>Expert 5</i> : La synthèse me paraît très bien rédigée et décrit les éléments que l'on retrouve dans la littérature à ce jour. Un petit point est ajouté dans le document PDF (page 68 : ...conseiller les mesures préventives (notamment sportives et incluant une éventuelle mise en place de dispositifs de prise en charge des troubles du rythme (<i>life vest</i>, pacemaker, défibrillateur implantable...) en prévention primaire, en fonction des troubles de la conduction/du rythme observés chez des patients asymptomatiques) Également, page 69, dans le paragraphe « Optimisation des ressources » : – par l'optimisation des stratégies de surveillance : une meilleure identification des patients à risque élevé permet de mettre en place une surveillance plus efficace et la prévention des complications graves. Par ailleurs, cela permet d'éliminer des dépenses de santé inutiles pour le suivi cardiaque des sujets non-porteurs des mutations familiales identifiées
	<i>Expert 6</i> : La liste ci-dessous complète les différents points issus de la synthèse bibliographique concernant l'utilité clinique des panels : – Conforter le diagnostic clinique de la cardiomyopathie suspectée avec le variant identifié. – Permet de rectifier le diagnostic de la cardiomyopathie (par exemple sur une forme avancée de cardiomyopathie, il est difficile cliniquement de déterminer l'étiologie primitive de la cardiomyopathie). – Identifier une forme génétique chez un patient a priori sporadique. – Impact pronostique pour le cas index : variants arythmogènes dans certains gènes (<i>TNNT2</i>, <i>TNNI3</i>, <i>MYL2</i>, <i>PLN</i>, <i>FLNC</i>, <i>LMNA</i>, <i>RBM20</i>) susceptibles de provoquer des morts subites : existence de calcul de risque de mort subite, en vue d'une éventuelle implantation d'un défibrillateur. – Impact thérapeutique : Fabry, amylose, CMH obstructive. – Permet le dépistage précoce des apparentés (intérêt ++ d'autant que les cardiomyopathies sont à développement tardif) et donc amélioration du pronostic. – Permet la proposition d'un DPN et DPI selon le CPDPN.

Q17	Si vous estimez que l'utilisation des panels de gènes est médicalement pertinente pour les cardiomyopathies, pourriez-vous préciser quelle population de patients est la plus susceptible de bénéficier d'une modification de traitement après le test ? Pourquoi ?
	<i>Expert 1</i> : Traitement spécifique en cas de CMH sur maladie de Fabry ou sur amylose héréditaire à <i>TTR</i> (trans-thyrétine), indication à un DAI en cas de CMD ou CMR associées à un variant à haut-risque rythmique ventriculaire (de mort subite).
	<i>Expert 2</i> : Oui j'estime que l'utilisation des panels de gènes est médicalement pertinente. En particulier, certains patients peuvent bénéficier d'une modification de traitement après le test : la décision d'implantation de défibrillateur ou de pacemaker chez des patients avec troubles de la conduction est influencée par l'identification chez eux de variants pathogènes dans le gène <i>LMNA</i>. De plus, l'identification de variants pathogènes dans le gène <i>GLA</i> (maladie de Fabry) ou le gène <i>TTN</i> (amylose à transthyrétine) entraîne la mise en place de thérapies spécifiques.
	<i>Expert 3</i> : Je pense que les patients pour lesquels le bénéfice clinique est actuellement le plus important sont ceux qui sont porteurs de cardiomyopathies arythmogènes (ex : <i>LMNA</i>) par le biais des indications spécifiques de défibrillateurs implantables qui peuvent en découler avec un impact sur la survie des patients et possiblement de leurs apparentés. Il existe également un bénéfice très significatif pour l'ensemble des autres formes de cardiomyopathies pour proposer au patient un diagnostic étiologique et orienter le dépistage de leurs apparentés, comme bien exposé dans le document, avec un nombre d'apparentés à risque souvent important car il s'agit majoritairement de pathologies autosomiques dominantes.
	<i>Expert 4</i> : Sans opinion.
	<i>Expert 5</i> : – Les patients atteints de maladie de Fabry ou d'amylose à <i>TTR</i>, en raison de la disponibilité de traitements pharmacologiques efficaces. – Pour les patients présentant une CMD, en raison de l'intégration de la présence de mutations de plusieurs gènes (<i>LMNA</i>, <i>EMD</i>, <i>FLNC</i>, <i>TMEM43</i>, <i>PLN</i>, <i>DSP</i> et <i>RBM20</i>, guidelines ESC, Arbelo <i>et al.</i> 2023) dans les calculs de scores de risque pour l'implantation de défibrillateurs et pour la stratification du risque de mort subite.
	<i>Expert 6</i> : <i>Impact thérapeutique</i> : Fabry, amylose, CMH obstructive <i>Implantation d'un défibrillateur selon calcul du risque de mort subite (cf. Q12)</i>

COMMENTAIRES LIBRES

Q18	Avez-vous d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?
	<i>Expert 1</i> : Non, pas d'autre commentaire, merci.
	<i>Expert 2</i> : « Les symptômes de cardiomyopathie hypertrophique apparaissent généralement plus tôt chez les patients qui ont une altération du gène <i>MYBPC3</i> comparés à ceux présentant une altération du gène <i>MYH7</i> » ; > c'est le contraire.
	<i>Expert 3</i> : Je ne sais pas si ce point fait partie des objectifs du document mais je pense qu'il est crucial : le délai de rendu. Dans un contexte où le diagnostic génétique débouche de plus en plus sur des stratégies de prises en charge spécifiques, parfois des implantations de défibrillateurs pour la prévention de la mort subite, le délai de rendu est un élément crucial. Pour certaines pathologies, l'incidence annuelle de la mort subite est proche de 4%, par conséquent, un délai de rendu de plusieurs mois peut avoir un impact négatif important sur les patients et leurs apparentés avec un risque d'événements survenant avant l'obtention du résultat du test. Je pense qu'il faudrait mentionner les délais de rendu actuels. Ces aspects peuvent aussi impacter les stratégies de constitution

	des panels. Il pourrait être utile in fine d'avoir des analyses moins exhaustives, ciblant les gènes à risque, mais avec des délais de rendu plus courts.
	<i>Expert 4</i> : Sans opinion.
	<i>Expert 5</i> : Le rapport est complet et bien rédigé je suis tout à fait d'accord avec les conclusions de la synthèse finale concernant l'utilité clinique et l'impact clinique du diagnostic par panels de gènes pour les cardiomyopathies héréditaires.
	<i>Expert 6</i> : Les définitions cliniques utilisées dans les réponses à ce questionnaire ne sont pas exhaustives. Pour plus de précisions, se référer à un cardiologue expert. L'analyse bibliographique effectuée sur la pertinence et l'utilité clinique des panels de gènes dans le cadre des cardiomyopathies familiales reflète avec justesse l'état actuel des connaissances sur ce sujet.

Questions complémentaires :

Question 1 : Êtes-vous d'accord avec la proposition de considérer dans les panels, les gènes ayant une association modérée pour certaines indications plus rares, lorsque la littérature scientifique est consensuelle sur leur intérêt potentiel ? (Si oui, quel niveau de preuve dans la littérature estimez-vous nécessaire, et pour quelles indications ?) (voir page 13)

Expert 1 :

☒ oui ☐ non

Expert 2 :

☒ oui ☐ non

Expert 3 :

☒ oui ☐ non

Commentaires :

Pour les associations génotype-phénotype selon ClinGen définitives fortes et modérées et de plus le gène *DMD*

Pour chacune des indications proposées

Expert 4 :

☒ oui ☐ non

Expert 5 :

☒ oui ☐ non

Commentaires : S'agissant de gènes pour lesquels il existe une association modérée avec l'indication, cela implique que dans la littérature le niveau de preuves est faible avec un nombre faible de publications permettant cette association. Il me semble donc qu'il faut s'appuyer sur un faisceau de preuves pour inclure ce type de gènes dans les panels, associant :

- les données de la littérature
- les informations présentes dans diverses bases de données (ClinGen, OMIM, PanelApp...)
- le travail collaboratif réalisé au sein de la Filière Cardiogen
- le caractère actionnable du gène
- la pénétrance des variants et la sévérité des phénotypes associés

Cela s'applique pour l'inclusion de tout nouveau gène dans un panel, quelle que soit l'indication.

Expert 6 :

☒ oui ☐ non

Commentaires : Oui, certains gènes présents sur les panels de la filière Cardiogen présentent une association modérée et limitée avec les cardiomyopathies. En raison du chevauchement clinique de certaines cardiomyopathies, le lien gène phénotype peut être difficile à établir et reste donc plus modéré. Néanmoins, en s'appuyant sur les données de la littérature, les bases de données gène-phénotype mais aussi sur les travaux collaboratifs menés au sein de la filière Cardiogen, ces gènes d'association plus faibles avec les phénotypes peuvent être screenés dans le cadre du diagnostic.

Question 2 : Êtes-vous favorable à l'inclusion des huit gènes suivants : *CSRP3*, *GAA*, *KRAS*, *MYPN*, *PTPN11*, *RAF1*, *SOS1* et *TAFAZZIN* dans le panel « autres cardiomyopathies » ? (voir page 15)

Expert 1 :

☒ oui

☐ non

Expert 2 :

☒ oui

☐ non

Expert 3 :

☒ oui

☐ non

Expert 4 :

☒ oui

☐ non

Expert 5 :

☒ oui

☐ non

Expert 6 :

☒ oui

☐ non

Compte-rendu de consultation des experts

L'ensemble des six experts sollicités (deux cardiologues, trois généticiens et un biologiste médical) ont répondu en retournant le questionnaire rempli ; leurs points de vue seront reproduits in extenso dans les annexes du rapport d'évaluation. La synthèse ci-dessous a été rédigée par la HAS et est soumise pour avis à l'ensemble des experts.

Clarté et la lisibilité du rapport

Les experts considèrent dans l'ensemble que le rapport d'évaluation est clair et lisible. Certains d'entre eux ont apporté des précisions contextuelles, qui ont été intégrées dans les parties concernées. Ces précisions concernent principalement :

- les **techniques de génétiques** et les **types d'anomalies génétiques recherchées** ;
- les **thérapies innovantes** : un expert cardiologue a souhaité que le rapport évoque les nouvelles thérapies en développement dans le domaine de la médecine génétique, comme la thérapie génique, l'édition génique et le saut d'exon ;
- les **variants de signification incertaine (VSI)** : un expert cardiologue a souligné l'importance de mieux comprendre les VSI, en particulier dans le contexte des cardiomyopathies dilatées (CMD). Il indique que l'identification de ce type de variants pourrait entraîner des conséquences émotionnelles et pratiques pour les patients et leurs familles, en complexifiant la prise en charge

en raison des incertitudes liées à la maladie. Il rapporte également que ces variants semblent être plus fréquents dans les panels génétiques élargis ;

- la pertinence d'examiner la possibilité d'une **prédisposition génétique (monogénique) dans les cardiomyopathies dilatées considérées comme acquises**. Un expert cardiologue indique que certains cas de CMD, autrefois considérés comme acquises (dus à des facteurs environnementaux ou des habitudes de vie), pourraient en réalité être liés à une mutation génétique. Les causes acquises évoquées incluent l'abus d'alcool, certaines chimiothérapies (comme les anthracyclines), et les situations post-partum.

De plus, deux experts généticiens ont indiqué que la figure 2 du chapitre 1.4.2, qui présente l'algorithme de diagnostic pour les cardiomyopathies familiales selon le PFMG 2025, nécessite une mise à jour. Ils recommandent de se référer à la stratégie proposée par la filière Cardiogen (voir chapitre 1.4.4). Cette stratégie considère que l'analyse des panels de gènes ciblés est actuellement utilisée en première intention pour toutes les formes de cardiomyopathies. Toutefois, une approche plus ciblée est recommandée dans certains cas : par exemple, pour certaines formes de cardiomyopathie dilatée, le gène *LMNA* est testé en priorité par la technique Sanger, car il est lié à un risque élevé d'arythmie et de mort subite. Ils indiquent que le gène *TTR* est séquençé directement en cas de suspicion d'amylose, afin de confirmer rapidement une cause génétique et d'adapter les traitements. Ce séquençage direct est proposé par certains laboratoires en France, auxquels les demandes d'analyse sont adressées.

Complétude des données analysées de la littérature

Concernant l'analyse des données publiées dans la littérature, la majorité des experts s'accorde à dire qu'elle reflète bien l'état actuel des connaissances scientifiques. Ils notent que les publications utilisées sont à la fois récentes et pertinentes. Cependant, certains experts soulignent les limites de cette littérature, et ils précisent que les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de :

- l'**hétérogénéité des populations étudiées** : les études portent sur des populations hétérogènes incluant des cas index, des études familiales et des échantillons de la population générale ainsi que des adultes et des enfants. De plus, parmi les populations adultes, les critères d'inclusion varient d'un centre à l'autre, ce qui peut induire des différences dans les résultats diagnostiques. Par exemple, des facteurs comme la présence ou l'absence d'antécédents familiaux, la gravité de l'atteinte et l'âge d'apparition de la pathologie peuvent influencer ces résultats ;
- la **variabilité des gènes testés** : les gènes inclus dans les analyses diffèrent d'une étude à l'autre, ce qui peut également affecter les résultats diagnostiques ;
- la **prévalence de la pathologie** : la fréquence de la pathologie dans la population étudiée peut jouer un rôle dans l'interprétation des résultats ;
- la **méthode de classification des variants** : la classification des variants n'est pas uniforme dans la littérature. Les critères utilisés pour déterminer si un variant est probablement pathogène, ou pathogène, varient selon les données disponibles, l'évolution des connaissances, l'expertise du clinicien et les bases de données consultées.

Par ailleurs, aucun expert n'a fourni de publication répondant aux critères de sélection établis par la HAS (chapitre 2.3) et qui n'ait pas été prise en compte dans le rapport.

Choix d'inclure un gène dans un panel pour les cardiomyopathies héréditaires

Les experts s'accordent sur plusieurs critères essentiels **pour déterminer l'inclusion ou non d'un gène dans un panel diagnostique** des cardiomyopathies héréditaires :

- le **caractère actionnable du gène** : sa capacité à prévenir des événements graves, comme la mort subite, ou à conduire à l'administration de traitements spécifiques ciblés, est primordiale pour justifier le diagnostic génétique. Les experts estiment que l'absence de diagnostic génétique pourrait dans ces situations entraîner une perte de chances pour le patient et sa famille ;
- la **pénétrance et la sévérité** : la pénétrance des variants et la sévérité des phénotypes associés influencent le dépistage des apparentés. Plus un variant est pénétrant, plus il est justifié de surveiller les personnes porteuses, même en l'absence de symptômes, ce qui rend le dépistage familial pertinent dans ce contexte ;
- les **capacités techniques et humaines des laboratoires** : les laboratoires doivent disposer des moyens techniques et des compétences nécessaires pour mener à bien les analyses ;
- la **prévalence et le niveau d'association génotype-phénotype dans la littérature** : un gène ayant une prévalence élevée, soutenue par des publications qui montrent une forte corrélation entre génotype et phénotype, est plus susceptible de jouer un rôle significatif dans le développement de la pathologie et d'améliorer le rendement diagnostique du panel.

Certains experts indiquent que la filière Cardiogen réalise une révision régulière (selon la mise à jour de la littérature) des niveaux d'association génotype-phénotype pour mettre à jour les panels et assurer une offre de diagnostic cohérente sur le territoire français, environ tous les deux ans.

Les experts interrogés indiquent utiliser plusieurs bases de référence en **France pour évaluer le niveau d'association génotype-phénotype** :

- **ClinGen**¹ (la plus citée) : qui répertorie les gènes associés aux pathologies ;
- **PanelApp**² : qui fournit des listes de gènes pertinents pour le diagnostic (utilisés dans les laboratoires), permettant de définir des panels adaptés aux tests génétiques ;
- **ClinVar**³ : qui évalue la pathogénicité des variants et les classifie selon cinq niveaux de pathogénicité (selon les recommandations de l'ACMG), et leur attribue un score de confiance ;
- **HGMD**⁴ : qui fournit des informations sur les variants génétiques et leur pathogénicité, incluant des données fonctionnelles et des références bibliographiques ;
- **OMIM**⁵ : qui fournit des informations sur les maladies génétiques et leurs causes.

Les experts soulignent que les bases peuvent ne pas être à jour. Ainsi, les experts indiquent qu'en plus de ces bases, ils prennent en compte la littérature scientifique récente, incluant les recommandations européennes et américaines ainsi que des revues systématiques. Ils considèrent que la revue de la littérature constitue une source importante et essentielle d'information ainsi que les échanges entre laboratoires pour obtenir des informations complémentaires (en particulier, les résultats des recherches collaboratives).

Les experts estiment majoritairement que l'inclusion d'un gène dans un panel diagnostique nécessite avant tout des **niveaux de preuve d'association génotype-phénotype** dits **définitifs ou robustes (niveau 1) et forts (niveau 2)**. Cela pour garantir la **fiabilité des résultats et minimiser les retours**

1 Cette base de données est principalement développée aux États-Unis et gérée par l'*American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG).

2 Cette base a été développée au Royaume-Uni par *Genomics England*. Elle a été créée pour fournir des listes de gènes pertinents pour le diagnostic dans le cadre des projets de séquençage génomique.

3 ClinVar, issue des États-Unis, est gérée par le *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), qui fait partie des *National Institutes of Health* (NIH). Cette base de données recueille des informations sur la relation entre les variants génétiques et les maladies.

4 HGMD (*Human Gene Mutation Database*) a été développée par des chercheurs de l'Université de Cardiff, au Royaume-Uni. Elle fournit des informations sur les mutations génétiques et leur pathogénicité.

5 OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) est également gérée aux États-Unis, par l'Université Johns Hopkins. OMIM fournit des informations détaillées sur les maladies génétiques et leur mode d'héritage.

de variants de signification incertaine (VSI). En s'en tenant à ces niveaux de preuve, il est possible de réduire les délais de rendu des résultats en limitant le nombre de gènes analysés.

Certains experts indiquent que l'inclusion de gènes avec des niveaux de preuves d'association modérées (niveau 3) peut être envisagée dans des cas spécifiques ou pour des études exploratoires au sein des laboratoires de la filière Cardiogen. Ils indiquent que les panels diagnostiques sont régulièrement mis à jour pour refléter les avancées récentes. Ils expliquent que dans la pratique, des gènes avec un consensus modéré peuvent être séquencés sans être inclus dans le rendu diagnostique, ce qui permet de générer des publications collaboratives et de renforcer progressivement le niveau de preuve pour certains gènes.

Concernant les résultats de l'analyse de la littérature sur les gènes candidats à inclure dans les panels de gènes pour les cardiomyopathies héréditaires

Les experts s'accordent sur l'importance d'**inclure, au minimum, tous les gènes ayant un consensus fort dans la littérature analysée (recommandation unanime) ou relatif (recommandation majoritaire)**. Par ailleurs, certains experts suggèrent d'inclure les gènes dont le consensus est incertain au cas par cas, afin de les étudier davantage, d'approfondir les connaissances et d'envisager leur intégration dans les panels à l'avenir, en fonction des avancées scientifiques.

De plus, les experts s'accordent majoritairement sur la nécessité de différencier les panels de gènes selon le type de cardiomyopathies. Ils recommandent :

- pour la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) : un panel spécifique, en raison de la fréquence élevée et de l'homogénéité génétique de cette pathologie ;
- pour les autres cardiomyopathies : un panel génétique élargi et commun, car ces pathologies présentent une diversité génétique et phénotypique avec des chevauchements possibles.

Par ailleurs, deux experts généticiens ont signalé la mise à jour en mai 2024 du panel de Cardiogen intitulé « autres cardiomyopathies », rapporté lors de l'enquête de pratique menée par la HAS en 2022 et passant de 71 gènes à 54 gènes. Ils expliquent que certains gènes ont été retirés du panel diagnostique rapporté à la HAS, faute d'association suffisante avec la pathologie. Au contraire, le gène DMD, a par exemple été ajouté.

La majorité des experts recommandent d'inclure pour le diagnostic de la **cardiomyopathie hypertrophique** les :

- **huit gènes** (littérature : accord fort) : *ACTC1, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNI3, TNNT2, TPM1* ;
- **cinq gènes** (littérature : accord relatif) : *GLA, LAMP2, PRKAG2, TTR, PLN*.

Un expert note que le gène PLN devrait être exclu, car il semble peu associé à la CMH selon des données des laboratoires français de la filière Cardiogen. Elle explique que, ClinGen rapporte une association avec la cardiomyopathie en générale définitive depuis 2020, mais pas spécifique à la cardiomyopathie hypertrophique.

Par ailleurs, deux experts généticiens recommandent d'inclure :

- **quatre gènes complémentaires** (littérature : cités) : *FHL1, FLNC, ACTN2, TNNC1*.

Un expert généticien quant à lui recommande d'inclure également :

- **deux autres gènes** (littérature : cités) : *ALPK3* et *FHOD3*.

Il est à noter que la base ClinGen rapporte des niveaux d'association avec la pathologie, définitifs pour les deux gènes respectivement évalués en 2022 et 2023.

La majorité des experts recommandent d'inclure pour le diagnostic de la **cardiomyopathie dilatée** :

- **cinq gènes** (littérature : accord fort) : *MYH7, LMNA, RBM20, SCN5A, TTN* ;
- **quatorze gènes** (littérature : accord relatif) : *FLNC, PLN, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, BAG3, DSP, ACTC1, ACTN2, DES, JPH2, NEXN, VCL*.

Par ailleurs, deux experts généticiens recommandent de compléter le panel par :

- **le gène** (littérature : cités) : *DMD*.

Il est à noter que la base ClinGen indique que ce gène est lié à la myopathie de Duchenne.

Un expert généticien quant à lui recommande d'inclure également le gène *JUP*. Le second généticien est en désaccord avec cette proposition.

Il est à noter que la base ClinGen ne rapporte pas à ce jour d'association du gène JUP avec la cardiomyopathie dilatée mais, à l'inverse, avec la cardiomyopathie arythmogène.

La majorité des experts recommandent d'inclure, en l'absence de données plus robustes, pour le diagnostic de la **cardiomyopathie restrictive** les :

- **sept gènes** (littérature : accord relatif) : *ACTC1, FLNC, MYH7, TNNI3, TNNT2, TTN, TTR*.

Il est à noter que ClinGen n'a pas évalué à ce jour le lien de ces gènes avec la cardiomyopathie restrictive mais qu'il est décrit une association définitive avec d'autres types de cardiomyopathies.

La majorité des experts recommandent d'inclure pour le diagnostic des **cardiomyopathies ventriculaires arythmogènes** :

- **les six gènes** (littérature : accord fort) : *DSC2, DSG2, DSP, PKP2, TMEM43, JUP* ;
- **les trois gènes** (littérature : accord relatif) : *DES, FLNC, PLN*.

Il est à noter que la base ClinGen ne rapporte pas à ce jour d'association directe de ces gènes avec les cardiomyopathies ventriculaires arythmogènes mais à l'inverse une association définitive avec la myopathie myofibrillaire qui entraîne des troubles du rythme cardiaque.

Par ailleurs, deux experts généticiens recommandent d'inclure :

- **cinq autres gènes complémentaires** (littérature : cités) : *LMNA, RYR2, SCN5A, TTN* et *CDH2*.

Il est à noter que la base ClinGen rapporte une association avec les cardiomyopathies ventriculaires arythmogènes limitée ou réfutée pour ces cinq gènes.

Un expert généticien, quant à lui, recommande d'inclure également le **gène** *RBM20* en expliquant qu'il s'agit d'un gène à risque arythmogène, pouvant induire l'implantation d'un défibrillateur si un variant pathogène est identifié.

Il est à noter que la base ClinGen ne rapporte pas à ce jour d'association de ce gène avec les cardiomyopathies ventriculaires arythmogènes mais une association définitive avec la cardiomyopathie dilatée.

La majorité des experts recommandent d'inclure pour le diagnostic de la **non-compaction du ventricule gauche** :

- **les trois gènes** (littérature : accord fort) : *MYBPC3, MYH7, TTN* ;
- **les huit gènes** (littérature : accord relatif) : *ACTC1, HCN4, LDB3, NKX2-5, PRDM16, RYR2, TAZ, TBX5*.

Il est à noter que la base ClinGen ne rapporte pas à ce jour d'association avec la NCVG pour l'ensemble des gènes rapportés par la littérature.

Concernant les rendements diagnostiques rapportés dans la littérature

Globalement, les données de rendement diagnostique issues des différentes études sont jugées par les experts cohérentes et homogènes pour chaque sous-type de cardiomyopathie. Un expert souligne que, dans le domaine des maladies rares, ces rendements sont globalement très bons.

Cependant, les experts insistent sur la **grande hétérogénéité des pathologies étudiées**. Ils précisent que les rendements diagnostiques des panels doivent être interprétés avec prudence, en raison des limites méthodologiques de la littérature, qui compliquent l'interprétation globale des résultats (hétérogénéité des populations étudiées, différences entre panels de gènes d'une étude à l'autre, critères d'inclusion variables selon les centres et méthodes de classification des variants non uniformes).

De plus, certains experts soulignent que le rendement diagnostique des études **ne prend pas en compte les variants de signification incertaine (VSI)**, qui peuvent être **reclassés comme pathogènes** après des études de ségrégation familiale ou des analyses de transcrits.

Ils notent également que le rendement **peut varier en fonction de l'expertise du prescripteur**, influençant ainsi la sélection des individus. Pour éviter des prescriptions inappropriées, les experts recommandent que les analyses soient prescrites par des **spécialistes en cardiomyopathies, idéalement au sein de centres experts**, comme ceux de la filière Cardiogen, et dans un **cadre pluridisciplinaire**.

En raison de ces nombreux facteurs de variabilité, les experts estiment que les rendements diagnostiques doivent être utilisés avec précaution. Ils recommandent de privilégier une approche descriptive plutôt qu'une synthèse quantitative stricte.

Concernant les résultats des rendements diagnostiques dans leur pratique,

Selon l'expérience des experts interrogés, les rendements diagnostiques rapportés dans la littérature analysée sont généralement similaires à ceux observés dans leur pratique, et parfois même supérieurs. Selon eux, cela est dû à la sélection rigoureuse en France des patients orientés vers les centres experts. Les résultats rapportés par les experts sollicités sont les suivants :

- cardiomyopathie hypertrophique : entre 40 % et 50 %, en accord avec les estimations de la littérature ;
- cardiomyopathie dilatée et non compaction ventriculaire gauche : environ 30 % à 40 %, souvent supérieurs aux taux retrouvés dans la littérature analysée par la HAS ;
- cardiomyopathie arythmogène : autour de 30-35 %, en accord avec l'estimation haute de la littérature.

Pour la cardiomyopathie restrictive, les experts signalent que les données de rendement diagnostique sont difficilement quantifiables en raison du faible nombre d'individus testés.

Concernant la place actuelle de l'analyse des panels de gènes dans la stratégie diagnostique

La majorité des experts estiment que le rapport provisoire reflète correctement la place actuelle de l'analyse des panels de gènes dans le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires. Ils expliquent que cette analyse est **considérée comme un examen de première intention** dans la plupart des laboratoires français, bien que **certaines situations spécifiques puissent nécessiter des approches différentes**.

Par exemple, lorsqu'il existe des **indices cliniques ou des résultats d'imagerie fortement suggestifs d'une pathologie particulière**, un **séquençage ciblé par Sanger** du gène **LMNA** est souvent privilégié pour les cas urgents, comme chez les patients présentant des formes arythmogènes de

cardiomyopathie. Cela permet de réduire le délai de rendu des résultats génétiques et d'accélérer la prise en charge notamment pour ce qui concerne l'implantation de défibrillateurs. De même, un séquençage ciblé des gènes **TTR** et **GLA** est recommandé respectivement en cas de suspicion d'amylose à transthyrétine et de la maladie de Fabry.

Dans certains **cas rares sélectionnés**, un **séquençage complet du génome** peut être réalisé dans les plateformes du Plan France Médecine Génomique (PFMG) en première intention, en fonction des antécédents familiaux ou d'une présentation phénotypique spécifique.

Hormis ces exceptions, les experts soulignent l'importance de l'analyse des panels par NGS, et les experts généticiens s'accordent sur l'importance d'inclure des gènes prédisposant à un haut risque de mort subite, tels que **LMNA, FLNC, TMEM43, PLN, DSP, RBM20 et EMD**, pour un diagnostic complet. Ils notent que, depuis 2022, les directives européennes (ESC) ont intégré certains de ces gènes dans les scores de risque pour l'implantation de défibrillateur pour les patients atteints de cardiomyopathie dilatée (**LMNA, PLN, FLNC et RBM20**) et qu'en 2023, cette liste a été mise à jour avec l'ajout de gènes **TMEM43**, et **DSP**.

Les experts insistent aussi sur l'importance de **prendre en compte les chevauchements phénotypiques** entre les différentes cardiomyopathies, ce qui peut complexifier le diagnostic. Ils recommandent donc d'utiliser un panel de gènes large pour éviter des diagnostics faussement négatifs et pour couvrir la majorité des variants pathogènes ou probablement pathogènes connus. L'utilisation de ces panels permet également d'écarter certains diagnostics différentiels et d'identifier les cas où plusieurs variants pathogènes ou probablement pathogènes peuvent être présents chez un même patient.

Analyses complémentaires

Les experts soulignent qu'il existe **plusieurs situations où il peut être nécessaire de réaliser une analyse complémentaire après un résultat d'analyse de panel de gènes** pour interpréter les résultats d'un cas index :

- lorsqu'un **variant de signification incertaine (VSI)** est identifié, des analyses transcriptionnelles (par RT-PCR, minigènes ou RNAseq) peuvent être proposées pour tenter de le reclasser en probablement pathogène ou pathogène ;
- en cas de **détection de délétions ou de duplications**, des techniques comme la MLPA, la PCR quantitative ou l'ACPA ciblée sont souvent utilisées **pour vérifier les résultats**, car les panels de gènes ont une fiabilité limitée pour ces types d'anomalies ; l'ACPA peut également permettre de définir les points de cassures des délétions ou des duplications identifiées sur les panels de gènes.
- en fonction du résultat du panel, le recours au séquençage du génome peut être utilisé :
 - en cas **d'analyse moléculaire négative sur le panel**, un séquençage du génome, souvent sous forme de génome trio, peut être envisagé dans les plateformes du Plan France Médecine Génomique (PFMG) pour **rechercher des anomalies structurales, des variants introniques profonds dans les gènes d'intérêt ou des variants dans des gènes rarement ou pas connus comme associés au phénotype**, en particulier s'il existe des antécédents familiaux ;
 - si **l'analyse est positive**, un séquençage du génome peut également être envisagé, surtout en cas de présentation clinique sévère, afin de **rechercher un éventuel second variant**. Dans ces situations, un séquençage d'ARN ciblé (d'un variant ou d'un minigène) ou un séquençage d'ARN par panel (RNAseq) peut être proposé pour caractériser un variant ayant un effet potentiel sur l'épissage.

En outre, un expert indique que dans certains laboratoires (dont celui de Marseille) le séquençage Sanger est réalisé systématiquement pour la confirmation des variants pathogènes et probablement pathogènes chez les cas index (identitovigilance) tandis que dans d'autres laboratoires l'identitovigilance est mise en œuvre par d'autres moyens.

Les experts estiment que ces analyses complémentaires sont essentielles pour clarifier certains résultats, mieux comprendre les variants de signification incertaine et améliorer le rendement diagnostique. Elles permettent d'optimiser les rendements diagnostiques afin de limiter l'errance diagnostique et de proposer une prise en charge clinique ainsi qu'un conseil génétique plus adaptés.

Concernant l'algorithme diagnostique proposé (figure 5)

Concernant la Figure 5, qui résume la place actuelle de l'analyse des panels de gènes ciblés par NGS dans la stratégie diagnostique selon la littérature analysée, certains experts estiment que l'algorithme de prise en charge qui leur a été transmis nécessite des clarifications, notamment en ce qui concerne l'utilisation du séquençage Sanger en première intention. Ils souhaitent que soient précisés les gènes envisagés dans ce contexte.

Selon ces experts, à l'exception des recherches de variants dans les **gènes LMNA, TTR et GLA**, peu de situations cliniques justifient l'utilisation du séquençage Sanger (ou technique équivalente ciblée) en première intention. Ils considèrent que la majorité des cas index suspectés de cardiomyopathie héréditaire devraient être testés en première intention à l'aide de l'analyse d'un panel de gènes par NGS. Comme indiqué précédemment dans les cas urgents, notamment pour une suspicion de laminopathies, amylose ou maladie de Fabry, un séquençage Sanger ou un passage prioritaire au NGS peut être envisagé pour obtenir des résultats rapides, généralement dans un délai d'un mois, en fonction du phénotype et des antécédents familiaux.

Par ailleurs, un expert biologiste indique qu'en pratique, le séquençage Sanger est de moins en moins utilisé, même pour des phénotypes très évocateurs, en raison de la réduction des coûts et de la simplification des processus liés au NGS.

L'algorithme initialement proposé a donc été ajusté pour préciser la stratégie diagnostique selon les retours des experts (cf. paragraphe 2.2).

Concernant la synthèse de la place et de l'utilité clinique des panels

Les **experts s'accordent globalement sur l'intérêt médical et l'utilité clinique de l'analyse des panels de gènes par NGS dans le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires**. Ils estiment que la synthèse des résultats concernant leur utilité clinique est bien structurée et exhaustive, abordant les principaux aspects de leur utilisation dans le diagnostic des cardiomyopathies. Certains ont formulé des remarques pour préciser ou appuyer certains aspects.

Ils recommandent de détailler les différences pronostiques entre les variants, en particulier ceux du **gène LMNA**, qui sont associés à un **risque accru de complications dans les cardiomyopathies dilatées**, telles que les AVC cardioemboliques. Ils mettent également en avant l'utilité des panels de gènes pour **adapter les traitements ciblés** dans des maladies comme la **maladie de Fabry et l'amylose à transthyrétine (TTR)**. En outre, ils insistent sur l'**optimisation des stratégies de surveillance**, permettant de concentrer les ressources sur les patients présentant un haut risque génétique.

Les experts estiment ainsi que l'analyse de panels de gènes ciblés par NGS pour les cardiomyopathies permet des décisions thérapeutiques ciblées et offre un bénéfice clinique significatif pour les sous-groupes de patients suivants :

- les **patients avec cardiomyopathies dilatées** : pour les porteurs de variants dans des gènes associés aux arythmies (par exemple : **LMNA, FLNC, TMEM43, PLN, DSP et RBM20**),

l'analyse des panels de gènes permet de mieux **stratifier le risque de mort subite**. Cela permet d'orienter les décisions **d'implantation de défibrillateurs** en prévention primaire, en fonction du risque génétique, et contribue à prévenir les complications graves, améliorant potentiellement la survie des patients ;

- les **patients atteints de la maladie de Fabry et d'amylose à transthyrétine (TTR)** : la détection de variants dans les gènes *GLA* (pour la maladie de Fabry) et *TTR* (pour l'amylose) permet d'orienter vers des **options thérapeutiques spécifiques**. Les porteurs de ces variants peuvent bénéficier de traitements pharmacologiques ciblés pour ralentir la progression de la maladie et, dans certains cas, envisager l'implantation de défibrillateurs pour réduire le risque de mort subite ;
- les **patients pouvant bénéficier d'un dépistage et d'une surveillance familiale** : l'analyse des panels de gènes facilite le dépistage des apparentés à risque, en particulier pour les cardiomyopathies autosomiques dominantes. La détection de variants pathogènes permet d'identifier les apparentés porteurs avant l'apparition de symptômes (diagnostic présymptomatique), ce qui est essentiel pour les cardiomyopathies à développement tardif. Cela permet une surveillance précoce et ciblée, améliorant le pronostic familial et réduisant les complications graves. De plus, cette approche optimise les ressources médicales en concentrant la surveillance sur les porteurs et en évitant des coûts inutiles pour les non-porteurs.

Autres éléments rapportés

Évolution des connaissances

Les experts considèrent que l'évolution rapide des connaissances génétiques rend nécessaire l'utilisation de panels « flexibles ». Cela permet de mettre à jour régulièrement les listes de gènes tout en maintenant une homogénéité de l'offre diagnostique sur le territoire français. Malgré les contraintes techniques que cela implique, les experts indiquent que les laboratoires de la Filière Cardiogen mettent à jour leurs listes de gènes environ tous les deux ans.

Un expert biologiste a évoqué la possibilité d'utiliser un panel global ; un expert généticien le séquençage de l'exome ; pour l'ensemble des cardiomyopathies et de réaliser des analyses *in silico* en première intention puis élargir les tests si nécessaire, sans recourir à de nouveaux séquençages.

Délai de rendu des résultats d'analyse génétique

Les experts soulignent que le délai de rendu des résultats d'analyses génétiques est un point crucial, en particulier pour les stratégies de prise en charge spécifiques, telles que l'implantation de défibrillateurs pour prévenir la mort subite. Un délai prolongé peut entraîner des conséquences négatives sur les patients, notamment en augmentant le risque d'événements graves avant l'obtention des résultats. Ils recommandent donc d'aborder les délais de rendu actuels dans le présent rapport. Ils précisent que ces délais doivent être corrélés aux ressources techniques et humaines (notamment biologiste interpréteur) disponibles dans les laboratoires exécutants.

De plus, ils suggèrent que, pour certaines cardiomyopathies spécifiques, des analyses moins exhaustives ciblant les gènes à risque pourraient être bénéfiques si elles permettent de réduire ces délais (cas à ce jour pour les gènes LMNA, TTR, GLA).

Appréciation générale du rapport

Dans l'ensemble, les experts trouvent le rapport provisoire complet, et ils sont d'accord avec les conclusions sur l'utilité clinique des panels de gènes pour les cardiomyopathies héréditaires.

Parties prenantes

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été consultés en tant que parties prenantes pour recueillir leur point de vue sur une version provisoire du rapport d'évaluation. Leurs commentaires *in extenso* sont disponibles ci-après.

Organismes	Commentaires
Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM)	Page 43
Filière nationale de santé maladies cardiaques héréditaires ou rares, Cardiogen	Page 44-47
CNP de biologie médicale (CNPCV)	-
CNP cardiovasculaire, qui comprend la Société française de cardiologie	-
CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire	-
Ligue contre la cardiomyopathie	Page 48
Association des patients porteurs de la maladie de Fabry	Page 49
Association française contre l'amylose (AFCA)	-

Consultation des institutions publiques

Les institutions publiques suivantes ont (également) été consultées en tant que parties prenantes pour recueillir leur point de vue sur une version provisoire du rapport d'évaluation en répondant à un questionnaire rédigé par la HAS. Leurs commentaires *in extenso* sont disponibles ci-après.

Organismes	Commentaires
Agence de la Biomédecine (ABM)	Page 50

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

Séquençage haut débit ciblé de panels de gènes pour le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires

Fiche à nous retourner par courriel avant le 19 décembre 2024

par voie électronique à l'adresse suivante : has_seap.secretariat@has-sante.fr

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui

☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

L'ANPGM valide le document. L'expert indépendant consulté souligne cependant quelques points de discussion :

- la présence du gène *PLN* dans le panel de 19 gènes de la CMH est contestable. Il ne s'agit pas d'un gène majoritairement recommandé dans la CMH, à l'inverse d'*ALPK3* (et à degré moindre de *FHOD3*).
- le gène *FLNC* doit être présent dans la section « unanimement recommandé » pour les CMD. Il est regrettable que le gène *TBX20* ne soit pas inclus dans la liste des gènes à tester devant un phénotype de CMD/NCVG
- les gènes *TNNI3* et *TTR* devraient être présents dans la section « unanimement recommandé » pour les CMR.
- le nombre de laboratoires est bien plus restreint que celui décrit en page 13 (Paris (PSL), Lyon, Nantes, Paris (HEGP), Marseille, HEGP, Grenoble, St-Etienne)
- le nombre de patients annuels testés dans la filière est chaque année plus important et je pense que le chiffre 2024 sera très supérieur au chiffre 2023 qui semble d'ailleurs inexact (plutôt de l'ordre de 7200 patients plutôt que les 4500 annoncés dans le document)
- la méthodologie pour l'étude des apparentés : dans la figure 4, à la place de séquençage Sanger, j'aurais plutôt indiqué « recherche ciblée de la variation familiale d'intérêt » avec un chiffre en exposant renvoyant à l'ensemble des techniques habituellement réalisées (Sanger, qPCR, MLPA,...)
- en ce qui concerne les cardiomyopathies, il n'y a pas d'indication actuelle à faire un WGS d'emblée sans panel préalable. Le panel présente un taux de positivité très satisfaisant et le retour d'expérience de l'indication « Cardiomyopathies » au niveau du laboratoire AURAGEN montre que le WGS n'apporte quasiment aucune plus-value par rapport au panel seul.
- les préconisations de réalisation rédigées dans la conclusion provisoire paraissent ambiguës, tant au niveau de laboratoire qu'au niveau des prescripteurs, on a dans les deux cas une description de ce qu'il serait bien de faire mais sans grande précision. Le texte, ainsi rédigé, permet un certain niveau de tolérance puisque la notion de « laboratoire ayant développé une expertise » est une notion floue (comment est évaluée cette expertise ? il n'est jamais écrit que seuls des laboratoires et/ou des biologistes affiliés à la filière Cardiogen possèdent cette expertise). De façon similaire, le fait que « la prescription doit être faite par un prescripteur, possédant des compétences en génétique, ainsi qu'une bonne connaissance des cardiomyopathies » est floue. Cette notion pourrait être précisée.

Nom de l'organisme :

Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire, Pr Claude Houdayer, Président

Date et Signature :

A. Rouen, le 09/12/2024

A renvoyer par courriel à la HAS - Service Évaluation des Actes Professionnels

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

Séquençage haut débit ciblé de panels de gènes pour le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires

Fiche à nous retourner par courriel avant le 19 décembre 2024
par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui mais suggestions de modulations sur certains points, voir ci-dessous.

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Page 11 tableau 3, ligne « Cardiomyopathies arythmogènes... » : corriger chiffre 1ere colonne « Etiologie génétique » remplacer 50-60% par 40% à 95% selon le sous-phénotype considéré.....

Référence EMC [http://dx.doi.org/10.1016/S1166-4568\(18\)53103-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1166-4568(18)53103-X)

Page 12/13 (chapitre 1.3.4) :

ajouter 4e point: pour la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique (ou présumée sarcomérique) possibilité de proposer une nouvelle classe pharmacologique (inhibiteur de la myosine cardiaque) chez les patients symptomatiques et obstructifs. PMID: 39479079

ajouter 5e point: de plus intérêt grandissant à faire un diagnostic génétique car multiples essais thérapeutiques en cours (nouvelles classes pharmacologiques) ou édition génique dans les cardiomyopathies sarcomériques (avec MYBPC3, PKP2, BAG3, etc en cours chez l'homme. PMID: 39523949 ; PMID: 39465141

ajouter 6e point : de plus en plus de recommandations de décision de pose prophylactique de défibrillateur en fonction d'une stratification pronostique du risque de mort subite qui prend en compte le gène précis en raison de gènes spécifiquement associés à un sur risque de mort subite. PMID: 37622657

Page 13, 1.4.1 : corriger en remplaçant « neuf laboratoires » par « huit laboratoires » (car arrêt récent de cette activité au CHU H Mondor). De plus, l'activité mentionnée est sous-évaluée, remplacer « en moyenne 4500 patients par an » par « plus de 7200 tests de panel par an (en 2023) et plus de 5000 tests par Sanger (apparentés) par an au sein du réseau des 8 laboratoires affiliés à Cardiogen.

Page 33, liste des gènes impliqués dans la cardiomyopathie hypertrophique : le gène PLN ne doit pas être mentionné dans les gènes majoritairement recommandés. Pas d'implication dans les formes conventionnelles, implication discutée dans des familles avec phénotype overlapping avec non compaction VG ou cardiomyopathie dilatée ou ventriculaire droite. Il s'agit de l'avis consensuel du groupe de travail des laboratoires académiques de la Filière Cardiogen.

A l'inverse le gène ALPK3 nous semble à recommander dans cette cardiomyopathie. [PMID: 39132495](#)

Page 36, précision importante à ajouter pour le lecteur: cette pénétrance de 11% concerne les variants génétiques identifiés fortuitement en données secondaires ou incidente dans des populations générales qui n'ont pas de cardiomyopathie identifiée initialement. Cette situation est totalement différente de tout ce qui est discuté avant et après. Mettre ce paragraphe en fin de section.

Page 45, transférer le gène FLNC de la section « majoritairement recommandé » à la section « unanimement recommandé ». Il s'agit de recommandations récentes ([ESC 2022 et ESC 2023](#)) avec implication majeure car la présence de variants tronquant dans ce gène va participer activement à la décision d'implanter un défibrillateur préventif pour éviter la mort subite.

Page 34 (CMH) et 46 (CMD), Rendement ~~des~~ tests génétiques, sans doute moduler car certaines publications avec rendement plus importants :

Kontorovich AR. *Approaches to Genetic Screening in Cardiomyopathies: Practical Guidance for Clinicians*. *JACC Heart Fail*. 2023 Feb;11(2):133-142. [doi: 10.1016/j.jchf.2022.11.025](#). [PMID: 36754525](#); [PMCID: PMC10191168](#).

Houweling AC, Lekanne Deprez RH, Wilde AAM. *Human Genetics of Cardiomyopathies*. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1441:977-990. [doi: 10.1007/978-3-031-44087-8_63](#). [PMID: 38884765](#).

Hershberger RE, Cowan J, Jordan E, Kinnamon DD. *The Complex and Diverse Genetic Architecture of Dilated Cardiomyopathy*. *Circ Res*. 2021 May 14;128(10):1514-1532. [doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318157](#). [Epub 2021 May 13](#). [PMID: 33983834](#); [PMCID: PMC8158434](#).

Page 49, ajouter le gène TTR dans les gènes majoritairement recommandés dans la cardiomyopathie restrictive → c'est un oubli car il cela fait bien sept gènes avec le gène TTR

Page 57, ajouter le gène MYH6 qui peut être pris en considération, à la suite après « ... OBSCN, TBX20, MYH6. »

Page 60 :

-maladies cardiaques héréditaires et non pas "maladies cardiovasculaires héréditaires"

- Remplacer la dernière phrase "Pour les personnes atteintes..." par "En particulier, les recommandations internationales récentes recommandent de décider de l'implantation préventive de défibrillateur pour éviter la mort subite en prenant en compte le gène sous-jacent, avec six gènes à haut risque arythmogène qui doivent impérativement être pris en compte.

Page 63, ajouter un autre argument : pour la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique (ou présumée sarcomérique) possibilité de proposer une nouvelle classe pharmacologique (inhibiteur

A renvoyer par courriel à la HAS - Service Évaluation des Actes Professionnels
has.seap.secretariat@has-sante.fr

de la myosine cardiaque) chez les patients symptomatiques et obstructifs afin d'améliorer la capacité fonctionnelle et la qualité de vie. *Ref: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety of Mavacamten for the Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. Zheng L, Gu X, Chen Y, Liu D. Rev Cardiovasc Med. 2024 Oct 23;25(10):375. doi: 10.31083/j.rcm2510375. eCollection 2024 Oct. PMID: 39484133*

Page 66 et 67: ajouter dans section « impact psychologique » : publication collaborative française sur l'impact psychosocial du test génétique prédictif dans les maladies cardiaques héréditaires. *Ref: Psychosocial Impact of Predictive Genetic Testing in Hereditary Heart Diseases: The PREDICT Study. Bordet C, et al. J Clin Med. 2020 May 6;9(5):1365. doi: 10.3390/jcm9051365. PMID: 32384747*

Page 69 : suggérer de remplacer « réduisent le risque de faux positifs et... » par « réduisent le risque de faux positifs et réduisent aussi le risque de faux négatifs par la meilleurs profondeur de séquençage des régions d'intérêt par rapport au STHD. »

Page 72, concernant les difficultés liées au rendu de VSI il peut être précisé que le rendu de VSI n'est pas destiné au conseil génétique direct mais à permettre une ségrégation familiale pour avancer dans l'interprétation.

Page 74, fin de page (6.1.3) phrase sur la CMH, remplacer « CMH) : un panel spécifique, en raison ... » par « CMH) : un panel restreint de première intention, en raison ... »

Page 75/76, intégrer les remarques plus haut sur certains gènes d'intérêt (PLN, FLNC. NB gène DMD a été ajouté à l'été 2024 dans le panel large de la Filière ~~Cardiogen~~).

Page 77, dans le paragraphe sur le PFMG, en fait dans les cardiomyopathies il n'y a pas d'indication actuelle à faire un WGS d'emblée sans panel préalable.

Remarques globales d'importance : dans ces maladies (cardiomyopathies) le test génétique est hautement spécialisé avec nécessité d'un parcours de soins approprié depuis la prescription jusqu'à l'interprétation et le rendu du résultat au patient.

Par ailleurs préconisation par la Filière CARDIOGEN de la centralisation dans un même laboratoire (celui ayant initié l'analyse chez le cas index) des analyses réalisées au sein d'une même famille afin de permettre une actualisation optimale de l'interprétation, notamment par l'analyse de ~~co~~-ségrégation.

Nom de l'organisme :

Filière nationale de santé CARDIOGEN

Date et Signature :

A Paris, le 11 décembre 2024

Philippe Charron

et

Pascale Richard

A renvoyer par courriel à la HAS - Service Évaluation des Actes Professionnels
has.seap.secretariat@has-sante.fr

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

Séquençage haut débit ciblé de panels de gènes pour le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires

Fiche à nous retourner par courriel avant le 19 décembre 2024
par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui

☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Il est important de travailler à rendre plus accessible et courant le dépistage génétique pour diagnostiquer au mieux et le plus rapidement les cardiomyopathies héréditaires.

Nom de l'organisme :

La ligue contre la cardiomyopathie

Date et Signature :

A Châten/Saône , le 29/12/2024

A renvoyer par courriel à la HAS - Service Évaluation des Actes Professionnels
has.seap.secretariat@has-sante.fr

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

Séquençage haut débit ciblé de panels de gènes pour le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires

Fiche à nous retourner par courriel avant le 19 décembre 2024

par voie électronique à l'adresse suivante : has_seap.secretariat@has-sante.fr

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ Oui

☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Juste il s'agit de l'APMF (Association des Patients de la Maladie de Fabry) et non porteurs....

.....

.....

.....

.....

Nom de l'organisme :



Najya BEDREDDINE : présidente APMF

Date et Signature :

A Dijon, le 19/12/2024

A renvoyer par courriel à la HAS - Service Évaluation des Actes Professionnels
has_seap.secretariat@has-sante.fr

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES INSTITUTIONS PUBLIQUES

Séquençage haut débit ciblé de panels de gènes pour le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires

Fiche à nous retourner par courriel avant le 19 décembre 2024
par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☐ Oui ☐ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

L'Agence de la biomédecine ne se substitue pas aux professionnels sur la pertinence des gènes qui doivent être explorés dans le cadre des cardiomyopathies.

La lecture globale du rapport nous interroge néanmoins au regard de la connaissance que nous avons de l'évolutivité des connaissances des gènes impliqués dans les pathologies, et des techniques de laboratoire. Cette évolution des connaissances peut rapidement rendre caducs les panels évalués.

Par ailleurs, de nombreux laboratoires réalisent des panels *in silico* ce qui permet - comme cela a été souligné par un des membres du groupe de travail dans le rapport - de limiter les prélèvements, les techniques et les délais d'obtention des diagnostics. De plus, les panels *in silico* simplifient l'ajout de nouveaux gènes. Il est donc regrettable de ne pas prendre en compte cette pratique.

Concernant les références faites au diagnostic prénatal (DPN) ou au diagnostic préimplantatoire (DPI), il est important de rappeler que le cadre médical et juridique n'est pas le même.

Pour le DPN, si la porte d'entrée est le dépistage prénatal, il peut être nécessaire de réaliser des panels. En revanche, si le DPN est réalisé dans le cadre d'un variant familial qui risque d'être transmis, c'est une analyse ciblée qui sera réalisée.

Pour le DPI, aucun panel ne sera réalisé car juridiquement, le variant génétique diagnostiqué et recherché est un variant familial déjà connu.

Pour le « dépistage » des apparentés, il est réalisé dans le cadre du dispositif d'information de la parentèle encadré par la loi de bioéthique. Dans ce cas il s'agit également d'une anomalie identifiée chez le cas index, et l'examen prescrit sera donc ciblé.

Nom de l'organisme :

Agence de la biomédecine
Valère Cacheux
Pascale Lévy

Date et Signature :

A. Saint-Denis, le 17/12/24

A renvoyer par courriel à la HAS - Service Évaluation des Actes Professionnels
has.seap.secretariat@has-sante.fr

Annexe 7. Références bibliographiques

1. Melas M, Beltsios ET, Adamou A, Koumarelas K, McBride KL. Molecular diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM): In the heart of cardiac disease. *J Clin Med* 2022;12(1).
<https://dx.doi.org/10.3390/jcm12010225>
2. Arbustini E, Behr ER, Carrier L, van Duijn C, Evans P, Favalli V, *et al.* Interpretation and actionability of genetic variants in cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Council on cardiovascular genomics. *Eur Heart J* 2022;43(20):1901-16.
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab895>
3. Morales A, Kinnamon DD, Jordan E, Platt J, Vatta M, Dorschner MO, *et al.* Variant interpretation for dilated cardiomyopathy: Refinement of the american college of medical genetics and genomics/clinigen guidelines for the DCM precision medicine study. *Circ Genom Precis Med* 2020;13(2):e002480.
<https://dx.doi.org/10.1161/circgen.119.002480>
4. Lafreniere-Roula M, Bolkier Y, Zahavich L, Mathew J, George K, Wilson J, *et al.* Family screening for hypertrophic cardiomyopathy: Is it time to change practice guidelines? *Eur Heart J* 2019;40(45):3672-81.
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz396>
5. Meshkov AN, Myasnikov RP, Kiseleva AV, Kulikova OV, Sotnikova EA, Kudryavtseva MM, *et al.* Genetic landscape in Russian patients with familial left ventricular noncompaction. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1205787.
<https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2023.1205787>
6. Biernacka EK, Osadnik T, Bilińska ZT, Krawczyński M, Latos-Bieleńska A, Łaczmajska I, *et al.* Genetic testing for inherited cardiovascular diseases. A position statement of the Polish Cardiac Society endorsed by Polish Society of Human Genetics and Cardiovascular Patient Communities. *Kardiologia i Pol* 2024;82(5):569-93.
<https://dx.doi.org/10.33963/v.phj.100490>
7. Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, Klinedinst NJ, Landstrom AP, Parikh VN, *et al.* Genetic testing for inherited cardiovascular diseases: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2020;13(4):e000067.
<https://dx.doi.org/10.1161/hcgm.0000000000000067>
8. Ahmad F, McNally EM, Ackerman MJ, Baty LC, Day SM, Kullo IJ, *et al.* Establishment of specialized clinical cardiovascular genetics programs: Recognizing the need and meeting standards: A scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2019;12(6):e000054.
<https://dx.doi.org/10.1161/hcgm.0000000000000054>
9. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, *et al.* Genetic evaluation of cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail* 2018;24(5):281-302.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.03.004>
10. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, *et al.* Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2018;20(9):899-909.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0039-z>
11. Mio C, Zucco J, Fabbro D, Bregant E, Baldan F, Allegri L, *et al.* The impact of the European Society of Cardiology guidelines and whole exome sequencing on genetic testing in hereditary cardiac diseases. *Clin Genet* 2024;106(4):394-402.
<https://dx.doi.org/10.1111/cge.14569>
12. Peters S, Thompson BA, Perrin M, James P, Zentner D, Kalman JM, *et al.* Arrhythmic phenotypes are a defining feature of dilated cardiomyopathy-associated SCN5A variants: a systematic review. *Circ Genom Precis Med* 2022;15(1):e003432.
<https://dx.doi.org/10.1161/circgen.121.003432>
13. Mazzaccara C, Mirra B, Barretta F, Caiazza M, Lombardo B, Scudiero O, *et al.* Molecular epidemiology of mitochondrial cardiomyopathy: A search among mitochondrial and nuclear genes. *Int J Mol Sci* 2021;22(11).
<https://dx.doi.org/10.3390/ijms22115742>
14. Aziz A, Musiol SK, Moody WE, Pickup L, Cooper R, Lip GYH. Clinical prediction of genotypes in hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. *Eur J Clin Invest* 2021;51(8):e13593.
<https://dx.doi.org/10.1111/eci.13593>
15. Peña-Peña ML, Monserrat L. Risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. The role of genetic testing. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72(4):333-40.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2018.10.017>
16. Janin A, Bessière F, Chauveau S, Chevalier P, Millat G. First identification of homozygous truncating CSRP3 variants in two unrelated cases with hypertrophic cardiomyopathy. *Gene* 2018;676:110-6.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2018.07.036>
17. Korniyenko T. Genetic screening and prognostic markers of the risk of development in patients with dilated cardiomyopathy based on the analysis of the results of modern studies. *Revista Latinoamericana de Hipertensi* 2023;18(6):280-8.
<https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10030035>
18. García-Hernández S, de la Higuera Romero L, Ochoa JP, McKenna WJ. Emerging themes in genetics of hypertrophic cardiomyopathy: Current status and clinical application. *Can J Cardiol* 2024;40(5):742-53.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2024.01.011>
19. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, *et al.* 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020;142(25):e558-e631.
<https://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000937>
20. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, *et al.* 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis

and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020;142(25):e533-e57.
<https://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000938>

21. Bogle C, Colan SD, Miyamoto SD, Choudhry S, Baez-Hernandez N, Brickler MM, *et al.* Treatment strategies for cardiomyopathy in children: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148(2):174-95.
<https://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000001151>

22. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro RV, McGuire AL, *et al.* Genetic basis for congenital heart disease: Revisited: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;138(21):e653-e711.
<https://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000606>

23. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, *et al.* Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation* 2019;140(4):293-302.
<https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.118.039410>

24. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, *et al.* Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134(23):e579-e646.
<https://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000455>

25. Marey I, Fressart V, Rambaud C, Fornes P, Martin L, Grotto S, *et al.* Clinical impact of post-mortem genetic testing in cardiac death and cardiomyopathy. *Open Med (Wars)* 2020;15(1):435-46.
<https://dx.doi.org/10.1515/med-2020-0150>

26. Mirabel M, Réant P, Nguyen K, Pentiah AD, P. A, Charron P. Prise en charge de la cardiomyopathie hypertrophique. *Archive des maladies du coeur et des vaisseaux-Pratique* 2016;2016(248):16-23.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.amcp.2016.04.001>

27. Cardiogen, Société française de cardiologie. Prise en charge de la maladie de Fabry. Consensus d'experts sur les maladies cardiaques héréditaires. Paris: Cardiogen; 2020.

28. Cardiogen. Fiche synthétique : cardiomyopathie restrictive. Paris: Cardiogen; 2022.
<https://www.filiere-cardiogen.fr/wp-content/uploads/2022/11/Fiche-synthe%CC%81tique-Cardiomyopathies-restrictives-3.pdf>

29. Cardiogen, Société française de cardiologie. Prise en charge de la cardiomyopathie / dysplasie ventriculaire droite arythmogène - Consensus d'expert sur les maladies cardiaques héréditaires. Paris: Cardiogen; 2018.

30. Association des praticiens de génétique moléculaire. Recommandations ANPGM pour l'élaboration d'un compte rendu de résultats obtenus par analyse de Séquençage de Nouvelle Génération (NGS). Paris: ANPGM; 2016.
https://anpgm.fr/media/documents/BP-ANPGM_009-CR-NGS.pdf

31. Association des praticiens de génétique moléculaire. Cardiomyopathies héréditaires. Paris: ANPGM; 2016.

32. Association des praticiens de génétique moléculaire. Maladies rythmiques héréditaires. Paris: ANPGM; 2017.
https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM_131_Maladies_rythmiques_hereditaires.pdf

33. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Validation analytique de tests cliniques effectués par séquençage de nouvelle génération (SNG) en génétique humaine et en oncologie. Recommandations de bonnes pratiques. Québec: INESSS; 2021.

34. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Principes et critères de sélection des gènes pour le diagnostic moléculaire des maladies en génétique constitutionnelle par séquençage de nouvelle génération (SNG). Annexes complémentaires. Québec: INESSS; 2023.

35. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Panel de gènes - cardiomyopathies et arythmies familiales (référence 2013.03.002). Québec: INESSS; 2014.

36. Topriceanu CC, Pereira AC, Moon JC, Captur G, Ho CY. Meta-analysis of penetrance and systematic review on transition to disease in genetic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2024;149(2):107-23.
<https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.123.065987>

37. Christian S, Cirino A, Hansen B, Harris S, Murad AM, Natoli JL, *et al.* Diagnostic validity and clinical utility of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Open heart* 2022;9(1).
<https://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2021-001815>

38. Cirino AL, Harris SL, Murad AM, Hansen B, Malinowski J, Natoli JL, *et al.* The uptake and utility of genetic testing and genetic counseling for hypertrophic cardiomyopathy-A systematic review and meta-analysis. *J Genet Couns* 2022;31(6):1290-305.
<https://dx.doi.org/10.1002/jgc4.1604>

39. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, *et al.* 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR guideline for the management of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024;149(23):e1239-e311.
<https://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000001250>

40. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Panels des maladies cardiovasculaires héréditaires par séquençage de nouvelle génération. Annexes complémentaires. Québec: INESSS; 2022.

41. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Panels des maladies cardiovasculaires héréditaires par séquençage de nouvelle génération. Rapport d'évaluation sur le rapatriement d'analyses réalisées hors Québec. Québec: INESSS; 2022.

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

