



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

### RAPPORT D'ÉVALUATION

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

Recherche des altérations molé-  
culaires constitutionnelles

Validé par le Collège le 13 février 2025

---

# Descriptif de la publication

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Titre</b>                  | <b>Séquençage haut débit ciblé des panels de gènes dans le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires</b><br><br>Recherche des altérations moléculaires constitutionnelles                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Méthode de travail</b>     | Analyse critique de la littérature identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, recueil de la position d'experts individuels (professionnels de santé), du point de vue à titre collectif des organismes professionnels, des filières de santé maladies rares et des associations de patients concernés par le sujet ainsi que la position de l'Agence de la biomédecine.                                                         |
| <b>Objectif(s)</b>            | Cette évaluation vise à déterminer l'intérêt médical du séquençage par NGS et de l'analyse de panels de gènes pour identifier les altérations moléculaires responsables des cardiomyopathies héréditaires en vue d'apprécier l'opportunité d'une prise en charge de ces actes par l'Assurance maladie.                                                                                                                                                                      |
| <b>Cibles concernées</b>      | Professionnels de santé, patients/usagers, industriels, institutionnels.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Demandeur</b>              | Direction générale de l'offre de soins (DGOS).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Promoteur(s)</b>           | Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Pilotage du projet</b>     | Wafa ELACHI (cheffe de projet, service évaluation des actes professionnels - SEAP) sous la direction de Nadia SQUALLI (adjointe au chef de service) et de Cédric CARBONNEIL (chef de service SEAP) et avec la contribution de Louise TUIL (assistante, SEAP).                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Recherche documentaire</b> | Recherche conduite par Virginie HENRY (documentaliste) et Estelle DIVOL-FABRE (assistante documentaliste) sous la responsabilité de Frédérique PAGÈS (cheffe du service documentation - veille).                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Auteurs</b>                | Wafa ELACHI, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Nadia SQUALLI, adjointe au chef de service, SEAP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Conflits d'intérêts</b>    | Les experts consultés dans ce rapport ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Celles-ci sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts ainsi déclarés ont été considérés comme compatibles avec la participation des experts à ce travail. |
| <b>Validation</b>             | Version du 13 février 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – février 2025 – ISBN : 978-2-11-172715-1

# Sommaire

---

|                                                                                                                                                |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Contexte</b>                                                                                                                             | <b>6</b>  |
| 1.1. Saisine                                                                                                                                   | 6         |
| 1.2. Détection des altérations moléculaires en génétique constitutionnelle                                                                     | 6         |
| 1.3. Cardiomyopathies : types, diagnostic et prise en charge                                                                                   | 9         |
| 1.4. Diagnostic génétique des cardiomyopathies en France                                                                                       | 13        |
| <b>2. Périmètre et méthode d'évaluation</b>                                                                                                    | <b>16</b> |
| 2.1. Périmètre et objectifs d'évaluation                                                                                                       | 16        |
| 2.2. Méthode de travail                                                                                                                        | 18        |
| 2.3. Recherche et sélection documentaire                                                                                                       | 18        |
| 2.4. Recueil de l'opinion des experts, parties prenantes et institution publique de santé                                                      | 20        |
| <b>3. Résultats de la sélection bibliographique</b>                                                                                            | <b>22</b> |
| 3.1. Résultats de la sélection documentaire                                                                                                    | 22        |
| 3.2. Description et validité méthodologique (niveau de risque de biais) des documents retenus et analysés                                      | 24        |
| <b>4. Panels de gènes et intérêt médical</b>                                                                                                   | <b>29</b> |
| 4.1. Cardiomyopathie hypertrophique (CMH)                                                                                                      | 29        |
| 4.2. Cardiomyopathie dilatée (CMD)                                                                                                             | 42        |
| 4.3. Cardiomyopathie restrictive (CMR)                                                                                                         | 47        |
| 4.4. Cardiomyopathie ventriculaire arythmogène (CMA)                                                                                           | 50        |
| 4.5. Non-compaction du ventricule gauche (NCVG)                                                                                                | 54        |
| <b>5. Place et utilité clinique des panels de gènes</b>                                                                                        | <b>58</b> |
| 5.1. Données communes à toutes les cardiomyopathies                                                                                            | 58        |
| 5.2. Données spécifiques à un type de cardiomyopathie                                                                                          | 60        |
| 5.3. Synthèse de la place des panels de gènes dans le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires                                             | 65        |
| 5.4. Synthèse de la pertinence et de l'utilité clinique de l'analyse des panels de gènes ciblés par NGS pour les cardiomyopathies héréditaires | 67        |
| 5.5. Synthèse de l'impact clinique et organisationnel de l'analyse des panels de gènes par NGS pour les cardiomyopathies héréditaires          | 68        |
| <b>6. Positions des professionnels de santé et des associations de patients et d'usagers</b>                                                   | <b>69</b> |
| 6.1. Groupe d'experts professionnels                                                                                                           | 69        |
| 6.2. Parties prenantes professionnelles                                                                                                        | 81        |
| 6.3. Associations de patients                                                                                                                  | 83        |
| <b>7. Position de l'Agence de la biomédecine</b>                                                                                               | <b>84</b> |

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| <b>8. Synthèse</b>                    | <b>85</b> |
| <b>9. Conclusions et perspectives</b> | <b>91</b> |
| <b>Références bibliographiques</b>    | <b>93</b> |
| <b>Consultations externes</b>         | <b>95</b> |
| <b>Abréviations et acronymes</b>      | <b>96</b> |

## Table des figures

|                                                                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1. Types de cardiomyopathies (logiciel Biorender)                                                                                                                                             | 10 |
| Figure 2. Flow-chart de sélection documentaire globale                                                                                                                                               | 19 |
| Figure 3. Résultats de la méta-analyse Topriceanu <i>et al.</i> , publiée en 2024, pour le critère de prévalence des variants pathogènes ou probablement pathogènes (cardiomyopathie hypertrophique) | 35 |
| Figure 4. Place du NGS ciblé d'un panel de gènes dans la stratégie de prise en charge des cardiomyopathies suspectées d'être héréditaires                                                            | 89 |

## Table des tableaux

|                                                                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1. Classification des variants, NGS-Diag, 2021 (1)                                                                                                     | 9  |
| Tableau 2. Données épidémiologiques des principales cardiomyopathies en France                                                                                 | 11 |
| Tableau 3. Génétique des cardiomyopathies                                                                                                                      | 11 |
| Tableau 4. Panels de gènes d'intérêt rapportés dans l'enquête de pratique                                                                                      | 15 |
| Tableau 5. PICOS des quatre questions d'évaluation                                                                                                             | 17 |
| Tableau 6. Critères d'exclusion documentaire                                                                                                                   | 18 |
| Tableau 7. Consultations mises en œuvre de professionnels de santé, associations de patients et institution                                                    | 20 |
| Tableau 8. Liste des documents retenus selon le type, le pays et les pathologies concernés                                                                     | 22 |
| Tableau 9. Gènes rapportés pour la cardiomyopathie hypertrophique dans la littérature analysée                                                                 | 30 |
| Tableau 10. Nombre de gènes rapportés pour la cardiomyopathie hypertrophique dans la littérature analysée et dans les panels proposés par la filière Cardiogen | 32 |
| Tableau 11. Synthèse des principaux gènes recommandés pour les cardiomyopathies hypertrophiques, d'après la littérature analysée                               | 33 |
| Tableau 12. Christian <i>et al.</i> , 2022, résultats concernant les taux de détection d'altération moléculaires                                               | 37 |
| Tableau 13. Christian <i>et al.</i> , 2022, résultats des analyses de pénétrance des gènes                                                                     | 38 |
| Tableau 14. Gènes d'intérêt et rendements diagnostiques rapportés dans la littérature pour la cardiomyopathie hypertrophique                                   | 39 |

|                                                                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 15. Nombre de gènes rapportés pour la cardiomyopathie dilatée, dans la littérature analysée et dans le panel proposé (panel 2 « cardiomyopathies diverses ») par la filière Cardiogen    | 42 |
| Tableau 16. Gènes rapportés pour la cardiomyopathie dilatée, dans la littérature analysée                                                                                                        | 43 |
| Tableau 17. Synthèse des principaux gènes recommandés pour la cardiomyopathie dilatée dans la littérature analysée                                                                               | 45 |
| Tableau 18. Nombre de gènes rapportés pour la cardiomyopathie restrictive dans la littérature analysée et dans les panels proposés par la filière Cardiogen                                      | 47 |
| Tableau 19. Gènes rapportés pour la cardiomyopathie restrictive, dans la littérature analysée                                                                                                    | 48 |
| Tableau 20. Synthèse des principaux gènes recommandés pour la cardiomyopathie restrictive, d'après la littérature analysée                                                                       | 49 |
| Tableau 21. Nombre de gènes rapportés pour la CMA dans la littérature analysée et dans le panel 2 « cardiomyopathies diverses » proposé par la filière Cardiogen                                 | 50 |
| Tableau 22. Gènes rapportés pour la CMA dans la littérature analysée                                                                                                                             | 51 |
| Tableau 23. Synthèse des principaux gènes recommandés pour la cardiomyopathie arythmogène dans la littérature analysée                                                                           | 52 |
| Tableau 24. Nombre de gènes rapportés pour la non-compaction du ventricule gauche dans la littérature analysée et dans le panel 2 « Cardiomyopathies diverses » proposé par la filière Cardiogen | 54 |
| Tableau 25. Gènes rapportés pour la non-compaction du ventricule gauche dans la littérature analysée                                                                                             | 55 |
| Tableau 26. Synthèse des principaux gènes recommandés pour la NCVG, dans la littérature analysée                                                                                                 | 56 |
| Tableau 27. Christian <i>et al.</i> , 2022, résultats des analyses d'implication pronostique en fonction des association génotype-phénotype (1/3)                                                | 61 |
| Tableau 28. Christian <i>et al.</i> , 2022, résultats des analyses d'implication pronostique en fonction des association génotype-phénotype (2/3)                                                | 61 |
| Tableau 29. Christian <i>et al.</i> , 2022, résultats des analyses d'implication pronostique en fonction des association génotype-phénotype (3/3)                                                | 62 |
| Tableau 30. Associations génotype-phénotype selon ClinGen (gènes complémentaires rapportés par deux experts)                                                                                     | 79 |
| Tableau 31. Panel de gènes « autres cardiomyopathies » pour le diagnostic d'une cardiomyopathie dilatée, arythmogène, restrictive ou d'une non-compaction du ventricule gauche                   | 80 |
| Tableau 32. Panel de gènes « autres cardiomyopathies » pour le diagnostic d'une cardiomyopathie dilatée, arythmogène, restrictive ou d'une non-compaction du ventricule gauche                   | 86 |

# 1. Contexte

## 1.1. Saisine

La Direction générale de l'offre de soins (DGOS) a saisi la Haute Autorité de santé (HAS) le 27 octobre 2021 afin d'évaluer dix actes du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN). L'objectif est de transférer ces actes du RIHN vers la Liste des actes et prestations (LAP), pour une prise en charge de droit commun par l'Assurance maladie. Parmi ces actes figure le séquençage haut débit (NGS pour *Next Generation Sequencing*) des panels de gènes en génétique constitutionnelle post-natale qui comprend trois volets : la pharmacogénétique, l'oncogénétique et les maladies rares.

Le présent travail est mené dans le cadre du volet maladies rares, et concerne les cardiomyopathies héréditaires, une des situations cliniques ayant été jugée prioritaire à la suite d'une enquête de pratique conduite par la HAS et à la priorisation des évaluations qui en a résulté.

Cette évaluation vise à déterminer l'intérêt médical du séquençage par NGS et de l'analyse de panels de gènes pour identifier les altérations moléculaires responsables des cardiomyopathies héréditaires.

Cette évaluation concerne l'utilisation des panels de gènes par séquençage haut débit (ou NGS, pour *Next Generation sequencing*) ciblé pour le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires.

## 1.2. Détection des altérations moléculaires en génétique constitutionnelle

### Définition réglementaire

Selon le Code de la santé publique (article L. 1130-1<sup>1</sup>), « l'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles consiste à analyser les caractéristiques génétiques d'une personne héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal ».

Le Code de la santé publique (article R. 1131-1<sup>2</sup>) précise par ailleurs que cette analyse a pour objet :

- soit de poser, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique chez une personne ;
- soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine du développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille potentiellement concernés ;
- soit d'adapter la prise en charge médicale d'une personne selon ses caractéristiques génétiques.

### Techniques de détection<sup>3</sup>

Il existe différentes techniques actuellement utilisées pour la détection des anomalies chromosomiques et génétiques en génétique constitutionnelle. Ces méthodes sont complémentaires et sont choisies en fonction du type d'anomalie suspectée et du niveau de résolution nécessaire pour identifier les variations génétiques ou chromosomiques. Parmi ces techniques on retrouve le caryotype, l'hybridation fluorescente *in situ* (FISH pour *fluorescent in situ hybridation*), la PCR quantitative (qPCR pour *quantitative polymerase chain reaction* ou réaction de polymérase en chaîne), l'amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation (MLPA pour *multiplex ligation-dependent probe amplification*), et l'analyse

<sup>1</sup> Article L. 1130-1 du Code de la santé publique ([lien](#)).

<sup>2</sup> Article R. 1131-1 du Code de la santé publique ([lien](#)).

<sup>3</sup> Liste non exhaustive.

chromosomique sur puce à ADN (ACPA), qui sont utilisées pour la recherche de délétions ou duplications chromosomiques et génétiques. De plus, le séquençage Sanger et les techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS pour *Next generation sequencing*) sont utilisés pour détecter des variants génétiques ponctuelles ainsi que des petites insertions ou délétions dans des gènes spécifiques.

Le séquençage par la **méthode de Sanger** est la méthode historique<sup>4</sup> de séquençage de l'ADN utilisée dans les laboratoires de diagnostic moléculaire pour déterminer l'ordre des nucléotides d'un fragment d'ADN. Elle était considérée comme la technique de référence jusqu'au développement des techniques de séquençage haut débit. Aujourd'hui, elle est principalement utilisée pour des études ciblées. Bien que le séquençage haut débit soit désormais privilégié en raison de sa rapidité de réalisation et de son coût plus avantageux pour l'analyse de plusieurs gènes, la méthode de Sanger reste en France le « gold standard » pour valider certains résultats critiques avec un rendu de résultat plus rapide. La méthode permet de séquencer un unique gène ou un groupe de plusieurs gènes de petite taille sélectionnés en fonction des signes cliniques identifiés et de l'hypothèse diagnostique du prescripteur. On parle de stratégie « gène par gène ». Les régions ciblées font l'objet d'une amplification génique par PCR, indépendamment les unes des autres. Puis, les fragments d'ADN obtenus sont séquencés sur un appareil de séquençage. Les séquences ainsi générées sont ensuite comparées à une séquence de référence pour identifier d'éventuels variants nucléotidiques. Bien que précise, cette approche peut être chronophage car elle ne permet d'explorer qu'un nombre limité de gènes.

Parmi le **séquençage de nouvelle génération**, on distingue :

- le **séquençage très haut débit (STHD) de l'exome<sup>5</sup> et du génome<sup>6</sup> complet** ; il s'agit d'une technique qui permet d'analyser l'ensemble du matériel génétique d'un individu (régions codantes ou à la fois codantes et non codantes). Il offre la perspective de rechercher en une seule analyse tous les types d'anomalies génétiques d'intérêt d'une présentation clinique ;
- le séquençage du transcriptome, soit ciblé et à haut débit, soit non ciblé (entier) et à très haut débit, ou RNAseq, pour *RNA sequencing* ; il s'agit d'une technique qui identifie et quantifie les ARNm issus de la transcription du génome. Cette technique n'explore que les gènes exprimés d'un individu ;
- le **séquençage à haut débit ciblé (SHD)**, couramment appelé NGS, est celui qui fait l'objet de cette évaluation. Il s'agit d'une technique de séquençage basée sur le multiplexage des cibles. Elle permet de séquencer un **ensemble choisis/ciblé de gènes appelé « panels de gènes »**. Sont communément ciblés les gènes dont un lien avec la pathologie étudiée a été préétabli/documenté dans la littérature. Les gènes analysés comprennent les régions codantes (exons) des transcrits identifiés comme impliqués dans les processus pathologiques, les jonctions exons codants – introns, et si nécessaire les régions non codantes comprenant des variants pathogènes connus. Plusieurs parties du génome peuvent être séquencées simultanément à partir d'un seul échantillon prélevé pour le même patient. Les résultats sont obtenus sous forme de données brutes informatiques, traduites en séquences d'ADN. C'est leur alignement et leur comparaison avec des bibliothèques de séquences génomiques de référence qui permet de déterminer la présence ou non d'altérations moléculaires dans le génome cible du patient. Cette étape d'exploitation des résultats obtenus par NGS constitue l'analyse bio-informatique des données.

<sup>4</sup> La méthode est développée dans les années 1970 par Frederick Sanger.

<sup>5</sup> Il s'agit de l'ensemble des exons du génome, soit toutes les parties qui sont exprimées pour produire des protéines. Il représente un peu plus de 1 % de l'ensemble du génome, les 98 % restant correspondant aux régions non-codantes.

<sup>6</sup> Le génome est l'ensemble du matériel génétique d'un organisme. Il contient à la fois les séquences codantes, c'est-à-dire celles qui codent pour des protéines, et les séquences non codantes.

## Notions pour l'interprétation d'un variant et facteurs affectant l'expression des gènes

Les cardiomyopathies sont caractérisées par une grande variabilité dans l'expression de la maladie (phénotype) notamment l'âge d'apparition de la maladie, le degré de sévérité des symptômes et le risque de complications<sup>7</sup>. La variabilité peut être due à la nature du gène affecté et l'altération moléculaire en cause (corrélation génotype-phénotype). Quelle que soit la technique utilisée pour l'analyse génétique, l'interprétation des résultats génétiques est un processus collaboratif entre biologistes moléculaires et généticiens cliniciens. Elle consiste à : combiner un faisceau d'arguments (état actuel des connaissances et informations disponibles) pour évaluer le lien de causalité entre le génotype et le phénotype du patient :

- ➔ le **biologiste moléculaire** est responsable de l'**analyse technique** des données génétiques. Il réalise l'analyse bio-informatique des données brutes et la première interprétation technique. Cela inclut le **séquençage de l'ADN**, l'**identification** et la **classification des variants** (par exemple bénins, pathogènes, etc.) ainsi que la **validation technique** des résultats, en s'assurant de la qualité et de la fiabilité des données de séquençage ;
- ➔ le **généticien clinicien**, quant à lui, est chargé de l'**interprétation clinique** des résultats, en les intégrant au **contexte médical du patient**, prenant en compte en particulier les symptômes et les antécédents familiaux. Il évalue également la **pénétrance et l'expressivité des variants** identifiés, afin d'établir une corrélation précise entre le génotype et le phénotype. Cela permet de mieux comprendre les manifestations cliniques de la maladie et d'orienter les décisions concernant le diagnostic, le pronostic et la gestion du patient.

La **pénétrance d'un variant d'un gène**<sup>8</sup> fait référence à la probabilité que la pathologie soit présente chez les individus porteurs du variant. En d'autres termes, elle indique le **nombre de personnes porteuses du variant génétique qui présentent la pathologie associée à ce variant génétique**. La pénétrance peut être complète (100 %) lorsque toutes les personnes porteuses du variant présentent la pathologie, ou incomplète (par exemple, 50 %) lorsque seule une partie des porteurs la présente.

- ➔ La présence d'un variant pathogène ne signifie pas nécessairement que la pathologie va se manifester ;
- ➔ la pénétrance d'un variant d'un gène peut varier en fonction de différents paramètres tels que l'âge ou le sexe, ou la présence d'autres variants dans d'autres gènes (dont la fonction est corrélée à celle du premier gène en question).

L'**expressivité**<sup>9</sup> représente l'amplitude de l'expression d'un variant génétique chez un seul individu. L'expressivité peut varier par :

- le degré de sévérité d'un trait phénotypique (pathologie) donné ;
- le spectre phénotypique = la diversité des phénotypes (pathologies) exprimés.

Elle peut être évaluée par un pourcentage, p. ex. quand un gène a une expressivité de 50 %, la moitié seulement des fonctionnalités est présente ou la gravité n'est que la moitié de ce qui peut être observé avec la pleine expression de ce gène.

- ➔ L'expressivité ou l'expression phénotypique d'un variant génétique peut être influencée par l'environnement et par d'autres variants de gènes, de sorte que **des sujets portant les mêmes variants génétiques peuvent présenter des phénotypes différents**.
- ➔ Un variant pathogène peut s'exprimer par des signes cliniques différents d'un individu à l'autre ou par des degrés de sévérité variables d'une même pathologie (expressivité variable).

<sup>7</sup> Source Internet : [lien](#).

<sup>8</sup> Source Internet : [lien](#).

<sup>9</sup> Source Internet : [lien](#).

L'interprétation des résultats permet d'assigner une des cinq classes au variant étudié (voir Tableau 1. Classification des variants, NGS-Diag, 2021 Tableau 1 ci-après).

Tableau 1. Classification des variants, NGS-Diag, 2021 (1)

| Classe   | Description                                              |
|----------|----------------------------------------------------------|
| Classe 5 | Variant pathogène                                        |
| Classe 4 | Variant probablement pathogène                           |
| Classe 3 | Variant de signification incertaine (VOUS ou VUS ou VSI) |
| Classe 2 | Variant probablement bénin                               |
| Classe 1 | Variant bénin                                            |

- Les concepts ci-dessus sont évoqués dans la présente évaluation.
- Il est considéré dans ce rapport que **le diagnostic d'une cardiomyopathie héréditaire est établi lorsqu'un variant pathogène ou probablement pathogène (classe 4 ou 5) est identifié.**

*Néanmoins, pour rappel il est également essentiel de prendre en compte le contexte clinique du patient, notamment les antécédents familiaux et les manifestations symptomatiques, pour parvenir à un diagnostic définitif.*

## 1.3. Cardiomyopathies : types, diagnostic et prise en charge

### 1.3.1. Contexte clinique

Les cardiomyopathies sont des maladies du muscle cardiaque caractérisées par une anomalie de la structure ou de la fonction du myocarde. Elles englobent divers types d'anomalies myocardiques qui conduisent à des phénotypes variés. Le principal risque des cardiomyopathies est qu'elles peuvent évoluer vers une insuffisance cardiaque ou entraîner une mort subite cardiaque.

Ces maladies sont **fréquemment d'origine génétique**, avec une **transmission le plus souvent autosomique dominante**, impliquant potentiellement plus de 70 gènes. Le mode de transmission et la pénétrance varient selon le groupe phénotypique et le ou le(s) variants associés.

Les types de cardiomyopathies faisant l'objet de la présente évaluation sont :

- la cardiomyopathie hypertrophique ;
- la cardiomyopathie dilatée ;
- la cardiomyopathie restrictive ;
- la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit, gauche ou biventriculaire ;
- la non-compaction du ventricule gauche.

Il est à noter que les symptômes des principaux types de cardiomyopathies peuvent se chevaucher, ce qui signifie que les personnes peuvent présenter des caractéristiques observées dans plusieurs types, rendant parfois difficile un diagnostic précis. Il est également possible, bien que plus rare, qu'une même personne soit atteinte de plusieurs types de cardiomyopathies.

La **cardiomyopathie hypertrophique (CMH)** est la maladie cardiaque héréditaire la plus fréquente. Elle est caractérisée par un épaississement anormal (hypertrophie) des parois du cœur, essentiellement le ventricule gauche, prédominant le plus souvent au niveau du septum interventriculaire, sans cause clinique décelable (pas d'hypertension artérielle sévère, de sténose aortique serrée, de maladie de surcharge...). Le principal risque de la CMH est la mort subite (2, 3).

La **cardiomyopathie dilatée (CMD)** est caractérisée par la dilatation du ventricule gauche et l'altération progressive de la fonction ventriculaire systolique, en l'absence de conditions de charge anormales ou d'une maladie coronarienne suffisante pour provoquer une altération systolique globale. La maladie peut provoquer une insuffisance cardiaque ou une arythmie<sup>10</sup> (4).

La **cardiomyopathie restrictive (CMR)** est un trouble cardiaque très rare dans lequel le muscle du cœur est rigide et ne peut pas complètement se relâcher après chaque contraction. Elle se caractérise par des parois ventriculaires non compliantes aboutissant à une altération majeure de la fonction diastolique du myocarde : la capacité de remplissage ventriculaire est altérée et le volume diastolique diminué. Un seul ou les deux ventricules peuvent être atteints. L'épaisseur pariétale et la fonction systolique sont, quant à elles, à peu près conservées mais cette dernière peut se dégrader dans un second temps (5, 6).

Les **cardiomyopathies ou dysplasies arythmogènes (CMA)** incluent l'ensemble des cardiomyopathies structurales droites et/ou gauches associées à des troubles électriques. Elles sont caractérisées par un remplacement progressif du myocarde normal par du tissu fibrograisseux, prédisposant les jeunes individus et les athlètes à une tachycardie ventriculaire et une mort cardiaque subite. Le risque principal de cette cardiomyopathie est rythmique (tachycardie ventriculaire). La **cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène (CVDA)** est la plus commune (3, 7).

La **non-compaction du ventricule gauche (NCVG)** est une cardiomyopathie rare caractérisée sur le plan anatomique par des trabéculations ventriculaires gauches proéminentes et des niches intratrabéculaires profondes provoquant une dysfonction systolique et diastolique, des anomalies de communication, et occasionnellement des épisodes thrombo-emboliques<sup>11</sup>.

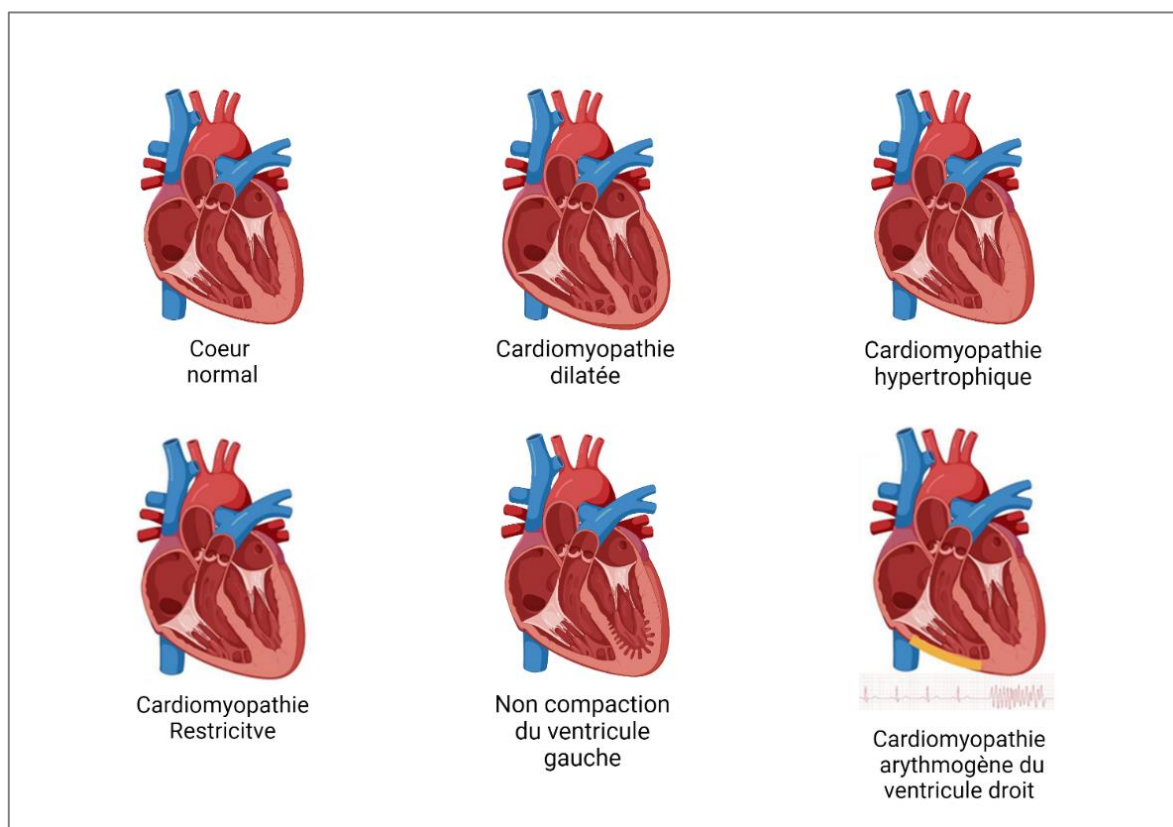


Figure 1. Types de cardiomyopathies (logiciel Biorender)

<sup>10</sup> Orphanet : [lien](#).

<sup>11</sup> Orphanet : [lien](#).

### 1.3.2. Épidémiologie

Les données épidémiologiques rapportées dans les protocoles nationaux de diagnostic et de soins<sup>12</sup> (PNDS) publiés sont présentés pour chaque cardiomyopathie dans le Tableau 2 et le Tableau 3 ci-dessous. Les PNDS rapportent qu'un diagnostic génétique précis du type de cardiomyopathie est important pour déterminer le mode de transmission spécifique et les risques associés.

Tableau 2. Données épidémiologiques des principales cardiomyopathies en France

| Groupe de cardiomyopathies héréditaires                                           | Incidence                    | Prévalence                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|
| Cardiomyopathie hypertrophique (2)                                                | 5 / 100 000                  | 1/500, soit 0,2 %                       |
| Cardiomyopathie dilatée (4, 8)                                                    | 4,5 / 100 000                | 1/2 500, soit 0,04 %                    |
| Cardiomyopathie restrictive (8)                                                   | 0,06 / 100 000 <sup>13</sup> | 0,003 %                                 |
| Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit / gauche / biventriculaire (3, 7) | entre 10 et 20 /100 000      | 1/2 000 à 1/5 000, soit 0,05 % à 0,02 % |
| Non compaction du ventricule gauche                                               | <i>non documentée</i>        | <i>non documentée</i>                   |

Tableau 3. Génétique des cardiomyopathies

| Cardiomyopathies                                                                          | Étiologie génétique   | Transmission                                                                                                                 | Pénétrance                                                                                             | Population les plus touchées                  | Ratio homme / femme       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------|
| Cardiomyopathie hypertrophique (9, 10)                                                    | Presque toujours      | – autosomique dominante                                                                                                      | – variable/incomplète<br>– progressivement croissante avec l'âge                                       | – adolescents<br>– jeunes adultes             | <i>a priori identique</i> |
| Cardiomyopathie dilatée (3, 4, 9)                                                         | 30 à 40 %             | – autosomique dominante ( <i>le plus fréquent</i> )<br>– autosomique récessive<br>– récessive liée à l'X<br>– mitochondriale | <i>non documentée</i>                                                                                  | Tout âge                                      | 3/1                       |
| Cardiomyopathie restrictive (8)                                                           | <i>non documentée</i> | – autosomique dominante ( <i>le plus fréquent</i> )<br>– autosomique récessive                                               | <i>non documentée</i>                                                                                  | Tout âge                                      | <i>a priori identique</i> |
| Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit / gauche / biventriculaire (7, 9, 11, 12) | 50 % à 60 %           | – autosomique dominante ( <i>le plus fréquent</i> )<br>– autosomique récessive                                               | – variable/incomplète<br>– progressivement croissante avec l'âge : 20 % avant 30 ans, 60 % vers 70 ans | – adolescents<br>– jeunes adultes (30-35 ans) | 3/1                       |
| Non compaction du ventricule gauche (9, 13)                                               | 10 à 40 %             | – autosomique dominante ( <i>le plus fréquent</i> )<br>– autosomique récessive<br>– récessive liée à l'X<br>– mitochondriale | <i>non documentée</i>                                                                                  | Sujets jeunes                                 | <i>a priori identique</i> |

<sup>12</sup> Les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) sont des référentiels de bonne pratique portant sur les maladies rares. L'objectif d'un PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée.

Comme le prévoit le deuxième plan national maladies rares 2011-2014, ils sont élaborés par les centres de référence et de compétence maladies rares à l'aide d'une méthode proposée par la Haute Autorité de santé (HAS).

<sup>13</sup> Source Internet : [lien](#).

### 1.3.3. Diagnostic des cardiomyopathies

Le diagnostic des cardiomyopathies commence par une évaluation approfondie de l'historique familial et un examen clinique. Cette étape permet d'identifier les antécédents de maladies cardiaques ou de morts subites dans la famille, et de détecter les signes cliniques de cardiomyopathie chez le patient. L'électrocardiogramme (ECG) est ensuite utilisé pour détecter les anomalies électriques cardiaques, bien qu'il soit souvent peu spécifique et nécessite des tests supplémentaires pour confirmation. L'échocardiographie joue un rôle central en offrant une évaluation non invasive et en temps réel de l'épaisseur myocardique, de la taille des chambres cardiaques, et de la fonction systolique et diastolique. L'IRM cardiaque, grâce à sa plus haute résolution, complète cette évaluation en fournissant une analyse détaillée de la structure myocardique et de la fibrose.

Une analyse génétique peut être proposée aux patients pour lesquels une maladie cardiaque est avérée et qui présentent un phénotype de cardiomyopathie suspecté d'être héréditaire sur la base des évaluations cliniques (i.e. présentation clinique suggestive), des résultats d'imagerie et des antécédents familiaux. Chez ces patients, les tests génétiques sont essentiels pour confirmer/préciser le diagnostic et l'étiologie génétique en identifiant les altérations moléculaires causales spécifiques, facilitant ainsi le dépistage familial et la prévention et la gestion des risques. Cependant, leur coût élevé et les implications psychologiques et éthiques doivent être considérés.

Dans les situations complexes ou lorsque l'ensemble de ces évaluations ne permet pas d'établir un diagnostic, la biopsie endomyocardique peut être utilisée pour une confirmation histologique, malgré son caractère invasif et le risque de complications. Cette approche multimodale permet un diagnostic précis et une gestion optimale des cardiomyopathies héréditaires.

Le **diagnostic des cardiomyopathies héréditaires** repose sur une **approche multimodale intégrant l'historique familial, les examens cliniques, et une série d'investigations incluant l'ECG, l'échocardiographie cardiaque, l'IRM cardiaque, et les tests génétiques.**

L'utilisation combinée de ses outils permet un **diagnostic précis et une prise en charge optimale** des patients et de leurs familles.

### 1.3.4. Prise en charge des cardiomyopathies

Le traitement des cardiomyopathies vise à **réduire les symptômes cliniques** (dyspnées, douleurs thoraciques) et à **prévenir les complications**. La prise en charge inclut des **traitements médicamenteux** (bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, antiarythmiques, etc.) **et chirurgicaux** (pose de stimulateur cardiaque, de défibrillateur, greffe cardiaque, etc.).

L'éducation thérapeutique du patient ainsi que l'adaptation de ses activités sportives, sont également reconnues comme nécessaires dans le cadre de cette prise en charge. Un **suivi cardiaque régulier et adapté** est mis en place selon le type de cardiomyopathie diagnostiqué.

Pour certaines maladies associées à une cardiomyopathie héréditaire des traitements spécifiques sont disponibles :

- pour la maladie de Fabry : les thérapies enzymatiques substitutives (agalsidases alpha et bêta) ainsi que la molécule chaperon (migalastat) pour les porteurs de certains variants pathogènes (14) ;
- pour l'amylose ATTR héréditaire à indication cardiologique : les stabilisateurs du tétramère de la transthyrétine, qui ont pour objectif d'améliorer la survie (10) ;
- pour les laminopathies avec présentation cardiaque : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II). Par

ailleurs, certains variants dans le gène *LMNA* sont corrélés à un risque accru de mort subite, ce qui peut influencer la décision d'implanter un défibrillateur automatique implantable (DAI) de manière précoce (15) ;

- pour la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique (ou présumée sarcomérique), une nouvelle classe pharmacologique, les inhibiteurs de la myosine cardiaque, peut être envisagée en seconde intention pour les patients symptomatiques présentant une obstruction<sup>14</sup>.

Enfin, les experts et les parties prenantes sollicités dans le cadre de ce rapport ont mentionné que des thérapies sont en développement dans le domaine de la médecine génétique pour le traitement des cardiomyopathies, telles que les thérapies géniques dont l'édition génique et le saut d'exon.

Les parties prenantes ont également évoqué une augmentation des recommandations concernant l'implantation prophylactique de défibrillateurs, basée sur une stratification pronostique du risque de mort subite. Cette approche inclut l'identification du gène spécifique impliqué, certains gènes étant particulièrement associés à un risque accru de mort subite.

## 1.4. Diagnostic génétique des cardiomyopathies en France

*Les données rapportées dans cette partie sont principalement issues de l'enquête de pratique réalisée par la HAS, entre 2022 et 2023, auprès des organismes professionnels des spécialités médicales<sup>15</sup> impliquées dans la prise en charge des maladies génétiques.*

### 1.4.1. Données d'activité des laboratoires de génétique moléculaire

Les données d'activité spécifiques aux indications de cardiomyopathies héréditaires ne sont pas disponibles dans le rapport d'activité annuel de génétique postnatale de l'Agence de la biomédecine (ABM) publié en septembre 2022 (16).

Les données rapportées ci-après sont relatives à l'activité globale de la filière Cardiogen<sup>16</sup>, toutes indications confondues (cardiomyopathies héréditaires, troubles du rythme cardiaque, mort subite...).

- quatorze laboratoires ont rendu en 2021 des examens de génétiques dans les pathologie prises en charge par la filière Cardiogen (dont les cardiomyopathies héréditaires) ;
- neuf mille six cent quatre-vingts examens ont ainsi été rendus.

Selon les données récoltées au cours de l'**enquête de pratique** réalisée par la HAS, **neuf laboratoires** en France réalisent des analyses génétiques par séquençage NGS de panels de gènes pour le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires, pour en moyenne **4 500 patients par an**.

La **filière Cardiogen et l'ANPGM**, interrogées en tant que partie prenante dans le cadre de ce rapport, indique que **huit laboratoires**<sup>17</sup> réalisent désormais des analyses génétiques par séquençage NGS sur des panels de gènes pour le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires, avec un volume de **7 200 tests par NGS en 2023**. **Cardiogen précise par ailleurs qu'environ 5 000 tests par séquençage Sanger ont été réalisés en 2023 chez des apparentés.**

<sup>14</sup> Avis de la Commission de la transparence de la HAS du 18 octobre 2023 ([lien](#)).

<sup>15</sup> Ont été interrogés l'ensemble des 23 filières de santé maladies rares, les conseils nationaux professionnelles de biologie médicale, de génétique clinique, chromosomique et moléculaire ainsi que les sociétés savantes suivantes : le Réseau francophone de pharmacogénétique (RNPGx), l'Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF), l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM), la Société française de biologie médicale, le Groupe génétique et cancer et la Société française d'hématologie (le Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose).

<sup>16</sup> Filière des maladies cardiaques héréditaires.

<sup>17</sup> La filière Cardiogen signale l'arrêt de l'activité en 2024 du CHU Henri Mondor.

### 1.4.2. Utilisation des panels de gènes

Le séquençage et l'analyse de panels de gènes peut être réalisé pour :

- identifier une altération génétique et confirmer le caractère héréditaire de la cardiomyopathie ;
- préciser le type de cardiomyopathie afin d'adapter la prise en charge du patient.

Cette technique peut également détecter une anomalie syndromique et orienter le patient vers la prise en charge adaptée au syndrome identifié.

Le résultat du séquençage génétique peut avoir **plusieurs impacts** :

- un impact diagnostique global pour le cas index : par confirmation du type de cardiomyopathie et/ou d'un syndrome ;
- un impact thérapeutique direct : une adaptation du traitement médicamenteux proposé en fonction du type de cardiomyopathie diagnostiqué ; un traitement par dispositif médical implantable peut être proposé pour les patients portants des variants de gènes particuliers ;
- un impact sur le suivi avec une adaptation de la prise en charge des patients ;
- un impact pronostique pour le cas index : prévention de certaines complications grâce à des choix thérapeutiques/chirurgicaux adaptés ;
- un impact pour le conseil génétique familial (non évalué dans ce travail) : optimisation de la prise en charge selon le mode de transmission :
  - pour le dépistage précoce et l'amélioration du pronostic des apparentés ;
  - dans le cadre d'un projet parental.

### 1.4.3. Place des panels de gènes selon le PFMG 2025

Pour garantir un accès équitable aux nouvelles technologies de la médecine génomique à travers tout le territoire, la France a lancé le plan France médecine génomique 2025<sup>18</sup> (PFMG 2025). Ce plan a pour objectif d'intégrer la génomique dans le parcours de soins des patients afin d'améliorer le diagnostic, le pronostic et le traitement de diverses maladies, y compris les cardiomyopathies.

L'algorithme de prise en charge diagnostique des cardiomyopathies familiales ainsi que les panels de gènes inclus dans l'analyse génétique ont été définis dans le cadre du PFMG 2025 (voir annexe 2). La stratégie de prise en charge a été discutée par les professionnels consultés qui considèrent qu'elle devrait être réactualisée<sup>19</sup>.

### 1.4.4. Panels de gènes utilisés en France au sein de la filière Cardiogen

Au cours de l'enquête de pratique réalisée par la HAS, entre 2022 et 2023, la filière Cardiogen a rapporté l'utilisation en contexte français de **deux panels de gènes pour le diagnostic des cardiomyopathie héréditaires** (pour l'ensemble des laboratoires en lien avec la filière) :

- un premier panel pour les **cardiomyopathies hypertrophiques** : **panel composé de seize gènes**, utilisé en première intention. C'est un panel de 257 régions dont la taille des régions capturées est d'environ 50 Kb, qui correspond au code N351 du RIHN ;
- un second panel pour les **autres cardiomyopathies** : **panel composé de 71 gènes**. C'est un panel de 1 530 régions dont la taille des régions capturées est d'environ 350 Kb, qui correspond au code N352 du RIHN. Il est à noter que ce panel de 71 gènes comprend les seize gènes du panel spécifique aux cardiomyopathies hypertrophiques.

<sup>18</sup> Plan France médecine génomique 2025 : <https://pfmg2025.aviesan.fr/>.

<sup>19</sup> Notamment par les experts consultés dans ce rapport, voir Chapitre 6.

Les gènes inclus dans ces panels sont listés dans le Tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4. Panels de gènes d'intérêt rapportés dans l'enquête de pratique

| Indication                                        | Nombre de gènes | Gènes inclus dans le panel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Gènes inclus dans le panel (détail des régions analysées)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cardiomyopathies hypertrophiques (panel 1)</b> | 16              | <i>ACTC1, ACTN2, FHL1, FLNC, GLA, LAMP2, MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL2, MYL3, PRKAG2, TNNC1, TTR</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <i>ACTC1 (NM_005159), ACTN2 (NM_001103), FHL1 (NM_001159702), FLNC (NM_001458), GLA (NM_000169), LAMP2 (NM_002294), MYH7 (NM_000257), MYBPC3 (NM_000256), TNNT2 (NM_001001430), TNNI3 (NM_000363), TPM1 (NM_001018005), MYL2 (NM_000432), MYL3 (NM_000258), PRKAG2 (NM_016203), TNNC1 (NM_003280), TTR (NM_000371)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Autres cardiomyopathies (panel 2)</b>          | 71              | <i>ABCC9, ACAD9, ACTC1, ACTN2, ALPK3, ANKRD1, BAG3, CALR3, CAV3, CRYAB, CSRP3, CTNNA3, DES, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, EMD, EYA4, FBN1, FHL1, FLNC, GAA, GATA4, GLA, HCN4, HEY2, JPH2, KRAS, LAMA4, LAMP2, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK2, MYOM1, MYOZ2, MYPN, NEBL, NEXN, NKX2-5, PDLIM3, PKP2, PLN, PRDM16, PRKAG2, PTPN11, RAF1, RBM20, RYR2, SCN5A, SDHA, SGCD, SLC25A4, SOS1, SYNPO2, TAZ, TCAP, TMEM43, TMPO, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN, TTR, VCL</i> | <i>ABCC9 (NM_020297), ACAD9 (NM_014049), ACTC1 (NM_005159), ACTN2 (NM_001103), ALPK3 (NM_020778), ANKRD1 (NM_014391), BAG3 (NM_004281), CALR3 (NM_145046), CAV3 (NM_033337), CRYAB (NM_001885.2), CSRP3 (NM_003476.3), CTNNA3 (NM_013266), DES (NM_001927), DSC2 (NM_024422), DSG2 (NM_001943), DSP (NM_004415), DTNA (NM_001390), EMD (NM_000117), EYA4 (NM_001301013), FBN1 (NM_000138), FHL1 (NM_001159702), FLNC (NM_001458), GAA (NM_00152), GATA4 (NM_002052), GLA (NM_000169), HCN4 (NM_005477), HEY2 (NM_012259), JPH2 (NM_020433), KRAS (NM_003336), LAMA4 (NM_001105206), LAMP2 (NM_002294), LDB3 (ZASP) (NM_007078 + NM_001080114), LMNA (NM_170707), MYBPC3 (NM_000256), MYH6 (NM_002471), MYH7 (NM_000257), MYL2 (NM_000432), MYL3 (NM_000258), MYLK2 (NM_033118), MYOM1 (NM_003803), MYOZ2 (NM_016599), MYPN (NM_032578), NEBL (NM_006393), NEXN (NM_144573), NKX2-5 (NM_004387), PDLIM3 (NM_014476), PKP2 (NM_004572), PLN (NM_002667), PRDM16 (NM_022114), PRKAG2 (NM_016203), PTPN11 (NM_002834), RAF1 (NM_002880), RBM20 (NM_001134363), RYR2 (NM_001035), SCN5A (NM_198056), SDHA (NM_004168), SGCD (NM_000337), SLC25A4 (NM_001151), SOS1 (NM_005633), SYNPO2 (NM_133477), TAZ (NM_000116), TCAP (NM_003673), TMEM43 (NM_024334), TMPO (NM_003276), TNNC1 (NM_003280), TNNI3 (NM_000363), TNNT2 (NM_001001430), TPM1 (NM_001018005), TTN (NM_001267550), TTR (NM_000371), VCL (NM_014000)</i> |

Par ailleurs, la filière Cardiogen a rapporté deux cas particuliers :

- pour les formes pédiatriques ou anténatales<sup>20</sup>, le panel de 71 gènes est réalisé d'emblée ;
- pour les morts subites récupérées<sup>21</sup>, un panel associant les gènes de cardiomyopathies et ceux des troubles du rythme est réalisé (115 gènes). Il s'agit d'un panel d'environ 2 500 régions dont la taille des régions capturées est d'environ 600 Kb, qui correspond au code N352 du RIHN.

L'arbre décisionnel de prise en charge des cardiomyopathies utilisé au sein des laboratoires de la filière Cardiogen est présenté en annexe 2.

<sup>20</sup> Les indications anténatales ne font pas l'objet de la présente évaluation.

<sup>21</sup> La filière a rapporté également l'utilisation du panel de 115 gènes pour les demandes post-mortem, sans autopsie disponible. Cette indication ne fait pas l'objet de la présente évaluation.

## 2. Périmètre et méthode d'évaluation

### 2.1. Périmètre et objectifs d'évaluation

#### 2.1.1. Objectifs et enjeu d'évaluation

Cette évaluation a pour objectif de déterminer l'intérêt médical du séquençage par NGS et de l'analyse des panels de gènes pour identifier les altérations moléculaires responsables des cardiomyopathies héréditaires, dans le cadre de la pratique courante.

Elle a pour but de préciser :

- la **composition des panels de gènes** d'intérêt à séquencer et analyser par NGS (à partir d'un prélèvement sanguin) ;
- la **pertinence** du recours aux analyses de panels de gènes par NGS au regard des autres techniques utilisées (intérêt médical apprécié par le rendement diagnostique de la technique et l'utilité clinique du test) ;
- la **place** des analyses de panels de gènes **dans la stratégie** de prise en charge (diagnostique et thérapeutique) des cardiomyopathies héréditaires.

#### 2.1.2. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation sont les suivantes :

- **Question 1** : Quelle est la **composition des panels de gènes** à séquencer et analyser pour identifier les altérations moléculaires chez les patients suspectés de cardiomyopathies héréditaires ?
- **Question 2** : Quel est l'**intérêt médical des analyses de panels de gènes** ?
  - Ces analyses permettent-elles d'améliorer le rendement diagnostique par rapport aux alternatives de diagnostics moléculaires monogéniques comme le séquençage Sanger (gain diagnostique, plus de patients bénéficient-ils d'un meilleur diagnostic ?) ?
  - Contribuent-elles à améliorer la prise en charge des patients (gain thérapeutique : plus de patients bénéficient-ils du traitement approprié ?) ?
- **Question 3** : Quelle est la **place des analyses de panels de gènes dans la stratégie de prise en charge (diagnostique et thérapeutique) des patients**, par rapport aux autres techniques utilisées dans les situations cliniques concernées ?
  - Les analyses de panels de gènes remplacent-elles ou s'ajoutent-elles (*add-on*) aux alternatives de diagnostics moléculaires monogéniques ?
- **Question 4** : Selon la place des analyses de panels de gènes dans la stratégie (si *add-on*) et si des données sont disponibles, quelle est leur **utilité clinique**, mesurée par l'impact sur le devenir des patients ayant bénéficié du test ?

Les questions d'évaluation ont été transposées dans un résumé tabulé au format PICOS<sup>22</sup> afin de guider la sélection et l'analyse des faits publiés (voir Tableau 5).

<sup>22</sup> PICOS : *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design*.

Tableau 5. PICOS des quatre questions d'évaluation

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Population cible</b>       | <p>Patients avec une <b>présentation clinique suggestive de cardiomyopathie héréditaire</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– cardiomyopathie hypertrophique ;</li> <li>– cardiomyopathie dilatée ;</li> <li>– cardiomyopathie restrictive ;</li> <li>– cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit / gauche / biventriculaire ;</li> <li>– non-compaction du ventricule gauche.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Intervention à évaluer</b> | Séquençage haut débit (NGS) ciblé d'un panel de gènes sur prélèvement sanguin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Comparateurs</b>           | <p>Principal : le séquençage Sanger.</p> <p>Autre : la PCR quantitative (qPCR), l'amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation (MLPA), l'hybridation fluorescente <i>in situ</i> (FISH), la technique d'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA).</p> <p>À défaut, toute autre technique de biologie moléculaire d'intérêt dans la prise en charge des indications cliniques concernées (hormis le séquençage de l'exome et du génome).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Critères d'évaluation</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rendement diagnostique : pourcentage de patients diagnostiqués<sup>23</sup> grâce à la technique.</li> <li>– Critère d'impact sur la prise en charge du patient : tout critère pertinent relatif au changement de la prise en charge entre le NGS ciblé d'un panel de gènes et les comparateurs (ex : instauration/modification de traitements, rapidité du diagnostic, etc.).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Schéma d'étude</b>         | <p><b>Question 1, 2 et 3 et 4 :</b></p> <p>Faits publiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– littérature synthétique : rapports d'évaluation technologique, revues systématiques avec ou sans méta-analyse ;</li> <li>– recommandations de bonne pratique professionnelles françaises, européennes et internationales, protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) basés sur une revue systématique de la littérature.</li> </ul> <p><b>Question 1 uniquement :</b></p> <p>Pour répondre à la question 1 (composition des panels), ont également été considérés les recommandations de bonne pratique professionnelle non basées sur une revue systématique exhaustive de la littérature, mais sur des consensus d'experts réalisés à partir d'une synthèse des connaissances disponibles et basés sur une revue de la littérature dont les méthodes et stratégies sont explicitées (revues de types revue rapide « <i>rapid review</i> » ou revue de la portée « <i>scoping review</i> »).</p> <p><b>Question 3 uniquement :</b></p> <p>Pour répondre à la question 3 (place des panels dans la stratégie diagnostique), ont également été considérés les recommandations de bonne pratique professionnelles non basées sur une revue systématique de la littérature, mais sur des consensus d'experts.</p> |

La présente évaluation n'a pas pour objectif de définir les conditions de réalisation du NGS ciblé d'un panel de gènes. Elles sont d'ores et déjà réglementairement encadrées par i) la loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique<sup>24</sup>, ii) les agences régionales de santé qui délivrent les autorisations d'activité aux laboratoires de biologie médicale pour réaliser des examens de génétique<sup>25</sup> et iii) l'Agence de la biomédecine (ABM) qui définit les règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales et délivre les agréments aux professionnels de santé pour les activités de génétique. La HAS s'appuiera sur l'ensemble de ces éléments pour produire un document sur les conditions de réalisation du NGS ciblé d'un panel de gènes en génétique constitutionnelle postnatale, commun à toutes les indications évaluées.

<sup>23</sup> Le diagnostic est communément posé en cas d'identification d'un variant classifié pathogène ou probablement pathogène.

<sup>24</sup> Loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique ([lien](#)).

<sup>25</sup> En application de l'article L. 1131-2-1 du Code de la santé publique ([lien](#)).

## 2.2. Méthode de travail

Ce rapport associe une analyse de la littérature médicale au recueil de l'opinion d'experts et de parties prenantes impliquant les professionnels et patients concernés<sup>26</sup>.

L'évaluation a consisté à :

- réaliser une analyse critique de la qualité scientifique de la littérature synthétique identifiée à l'issue de la recherche documentaire systématique ;
- recueillir l'opinion d'experts (professionnels de santé) ;
- recueillir le point de vue à titre collectif des organismes professionnels (conseils nationaux professionnels (CNP), sociétés savantes, filière nationale de santé maladies rares) et associations de patients et usagers, concernés par le sujet et interrogés en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>27</sup>, sur une version provisoire du rapport contenant les éléments recueillis (analyse critique de la littérature identifiée, opinion des experts sollicités) et les conclusions pouvant en être tirées ;
- consulter l'Agence de la biomédecine (ABM) ;
- réunir ces éléments dans un argumentaire et élaborer un rapport d'évaluation soumis pour examen à la Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag), puis au Collège de la HAS pour validation.

## 2.3. Recherche et sélection documentaire

### 2.3.1. Stratégie de recherche

Une recherche bibliographique systématique a été mise en œuvre sur la période de janvier 2018 à janvier 2025. Une double recherche sur bases de données (*Medline*, *Embase*, *INAHTA Database*, *The Cochrane Library*) et de littérature grise a été menée. La stratégie de recherche dans les bases de données et la liste des sites Internet consultés sont détaillées en annexe 1.

Le nombre total de références obtenu par la recherche dans les bases de données est de 64. La recherche sur sites Internet a permis d'identifier 48 documents. Ces deux recherches ont été complétées par la bibliographie des experts et parties prenantes consultés pour le projet et certaines références citées dans les documents analysés.

### 2.3.2. Critères de sélection

Les documents identifiés par la recherche ont été sélectionnés selon les critères suivants :

- les critères définis dans le PICOS pour les questions d'évaluation (Tableau 5, chapitre 2.1) et
- les critères d'exclusion listés dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Critères d'exclusion documentaire

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Critères d'exclusion</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>– Existence d'une RBP plus récente</li><li>– Publications non disponibles en français ou en anglais</li><li>– Publications antérieures à janvier 2018</li><li>– Publications incluses dans l'analyse d'une revue systématique</li></ul> |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>26</sup> Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels, Haute autorité de santé, 2018 ([lien](#)).

<sup>27</sup> Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du Code de la santé publique ([lien](#)).

Une première étape de sélection bibliographique a été réalisée sur titres et résumés. Une seconde étape de sélection a été menée sur lecture intégrale des publications conservées à l'issue de la première étape de sélection. L'ensemble du processus de sélection est résumé dans la Figure 2 ci-après et les motifs de non-inclusion des documents examinés sur publication *in extenso* sont détaillés en annexe 3.

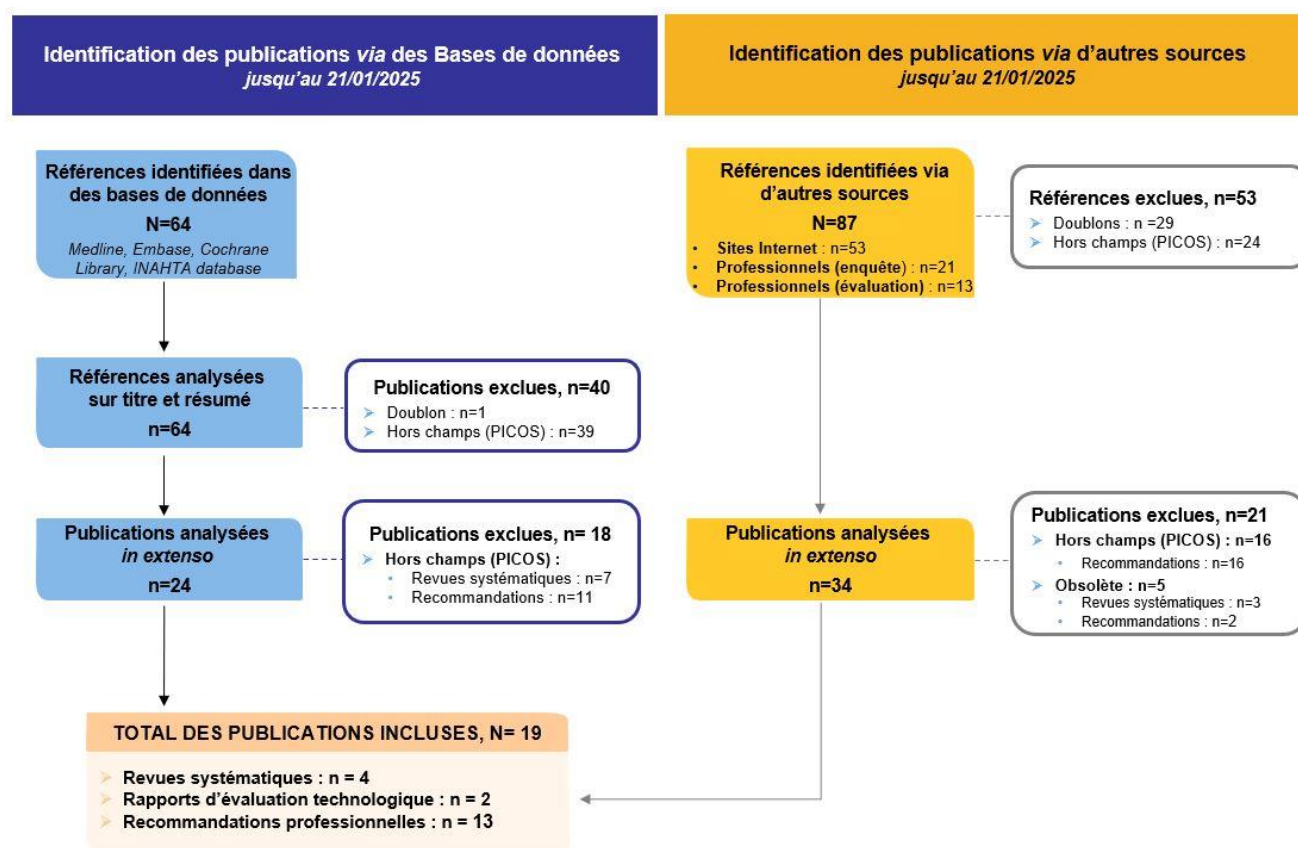


Figure 2. Flow-chart de sélection documentaire globale

### 2.3.3. Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée

L'ensemble de la littérature sélectionnée a fait l'objet d'une critique méthodologique. La qualité des rapports d'évaluation HTA<sup>28</sup> et des revues systématiques avec et sans méta-analyse a été évaluée avec les outils AMSTAR-2 et INAHTA (cf. annexe 4).

Ces grilles n'ont pas été utilisées dans cette évaluation pour inclure ou exclure des publications, mais pour mesurer la qualité méthodologique de la littérature sur laquelle les conclusions de l'évaluation se fondent.

<sup>28</sup> HTA : Health Technology Assessment.

## 2.4. Recueil de l’opinion des experts, parties prenantes et institution publique de santé

### 2.4.1. Consultations mises en œuvre

Durant cette évaluation, des **professionnels de santé**<sup>29</sup> concernés par la prise en charge des cardiomyopathies héréditaires ont été sollicités comme experts ou parties prenantes<sup>30</sup>. Le recueil de leurs opinions argumentées a contribué à préciser les recommandations publiées ainsi qu’à interpréter les faits analysés en les replaçant dans le contexte de pratique français (e.g. exhaustivité, validité, représentativité, interprétation des gains diagnostiques et thérapeutique).

Des **associations de patients et usagers** et une **institution publique** en santé ont également apporté leur contribution.

La liste des consultations mises en œuvre est détaillée dans le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7. Consultations mises en œuvre de professionnels de santé, associations de patients et institution

| Experts consultés  | Parties prenantes consultées |                                                                                                                                               | Institution publique           |
|--------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Biologiste médical | Professionnels de santé      | CNP de biologie médicale (CNPCV)                                                                                                              | Agence de la Biomédecine (ABM) |
| Cardiologues       |                              | CNP cardiovasculaire qui comprend la Société française de cardiologie                                                                         |                                |
| Généticiens        |                              | CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire, qui comprend l’Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) |                                |
|                    |                              | Filière nationale de santé des maladies cardiaques héréditaires ou rares Cardiogen                                                            |                                |
|                    | Associations de patients     | La Ligue contre la cardiomyopathie                                                                                                            |                                |
|                    |                              | L’Association des patients de la maladie de Fabry                                                                                             |                                |
|                    |                              | L’Association française contre l’amylose (AFCA)                                                                                               |                                |

### 2.4.2. Modalités de consultation des experts

Les organismes professionnels présentés dans le Tableau 7 ont été sollicités pour indiquer des noms d’experts susceptibles d’apporter leur expertise sur le sujet. Cette sollicitation a eu lieu le 26 avril 2024. Les organismes professionnels ont répondu entre le 30 avril et le 17 mai 2024. Les experts proposés ont complété leurs déclarations publiques d’intérêts (DPI) entre le 6 mai et le 13 juin 2024.

La liste des experts ayant participé à cette évaluation est présentée en annexe 6.

Une analyse des DPI a été réalisée pour toutes les candidatures selon la charte de déontologie de la HAS<sup>31</sup>. À l’issue du processus de sélection, aucune DPI des membres du groupe de travail ne contenait d’intérêt majeur en relation avec le sujet de cette évaluation.

Les DPI des membres du groupe de travail sont consultables sur le site [www.dpi.sante.gouv.fr](http://www.dpi.sante.gouv.fr).

<sup>29</sup> L’Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) n’a pas souhaité participer à l’évaluation de ce sujet.

<sup>30</sup> Conformément au décret n°2013-413 (JORF n°0116 du 22 mai 2013) [lien](#).

<sup>31</sup> Déclarations d’intérêts et gestion des conflits d’intérêts, Haute Autorité de santé, 2023 ([lien](#)).

## Contenu et modalités de recueil de la position argumentée des experts du groupe de travail

Les experts ont été interrogés à titre individuel (*intuitu personae*) afin d'exprimer leurs positions individuelles argumentées et fondées sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs pratiques, au regard des données de la littérature. Une liste de questions leur a été adressée le 12 août 2024, accompagnée d'une version provisoire du rapport d'évaluation contenant le contexte, la méthode et l'analyse de la littérature. Les experts ont répondu entre le 21 août 2024 et le 23 septembre 2024.

Le compte-rendu reprenant les retours des experts a été relu et validé par l'ensemble des membres du groupe de travail entre le 23 octobre et le 14 novembre 2024 et figure *in extenso* en annexe 6. La synthèse de ce compte-rendu, rédigée par la HAS, est présentée dans le chapitre 6.

### 2.4.3. Modalités de consultation des parties prenantes

Les structures ont été sollicitées en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>32</sup>. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS<sup>33</sup>.

En pratique, les président(e)s des organismes professionnels et associations de patients et d'utilisateurs ont été sollicités afin que les structures qu'ils président expriment leurs points de vue argumentés. Il leur a été adressé à cette fin le rapport d'évaluation provisoire de la HAS contenant une présentation du contexte, l'analyse bibliographique et les conclusions qui en étaient issues, accompagné d'un courrier leur demandant de transmettre leurs remarques éventuelles.

Cette sollicitation a été envoyée le 22 novembre 2024. Les organismes professionnels et associations de patients et d'utilisateurs ont répondu entre le 9 décembre et le 29 décembre 2024. Une synthèse, rédigée par la HAS, est présentée dans le chapitre 6 de ce rapport.

Sur les dix structures consultées,

- cinq ont répondu :
  - deux organismes professionnels : l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) et la filière nationale de santé des maladies cardiaques héréditaires ou rares Cardiogen,
  - ainsi que deux associations de patients : l'Association des patients de la maladie de Fabry et la Ligue contre la cardiomyopathie,
  - l'Agence de la Biomédecine ;
- le CNP de biologie médicale (CNPBM) n'a pas souhaité apporter de réponse<sup>34</sup> ;
- l'Association française contre l'amylose (AFCA) et le CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire n'ont pas pu fournir de réponse dans le délai imparti ;
- deux des structures sollicitées n'ont pas répondu : le CNP cardiovasculaire et la Société française de cardiologie.

<sup>32</sup> Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique ([lien](#)).

<sup>33</sup> Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014 ([lien](#)).

<sup>34</sup> Le CNP de biologie médicale, en désaccord avec les nouvelles modalités du RIHN 2.0 et l'absence de clarification sur le financement de la biologie médicale publique par les pouvoirs publics, a suspendu temporairement sa participation aux évaluations de la HAS jusqu'à nouvel ordre.

# 3. Résultats de la sélection bibliographique

## 3.1. Résultats de la sélection documentaire

Dans cette partie sont présentés, premièrement, la liste des documents analysés, puis l'analyse critique de leur méthode d'élaboration. Le processus de sélection bibliographique est résumé dans la **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** Dix-neuf documents portant sur le NGS ciblé d'un panel de gènes ont été sélectionnés parmi 149 publications identifiées.

- **deux rapports d'évaluation technologique** : celui de 2021 de l'agence australienne *Medical services advisory committee* (MSAC) (17) et celui de 2022 de l'Institut québécois national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) (9)
- **trois revues systématiques avec méta-analyses** publiées entre 2022 et 2024 (18-20) ;
- **une recommandation de bonne pratique basée sur une revue systématique** publiée en 2024 (21) ;
- **treize RBP non basées sur des revues systématiques** publiées entre 2017 et 2022.

Une synthèse de ces documents est rapportée dans le tableau ci-dessous selon leur nature (HTA, RS avec méta-analyses, RBP avec RS, RBP), leur pays et les pathologies abordées :

Tableau 8. Liste des documents retenus selon le type, le pays et les pathologies concernés

| Références<br>(pays, auteurs, année)                                              |                                                                                 | Pathologies |     |     |     |      |                   | Résultats questions d'évaluation |                 |                          |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|-----|------|-------------------|----------------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
|                                                                                   |                                                                                 | CMH         | CMD | CMR | CMA | NCVG | Syn-<br>drom<br>e | Panel<br>(Q1)                    | Intérêt<br>(Q2) | Place<br>et UC<br>(Q3-4) | Péné-<br>trance |
| Rapports d'évaluation technologique, HTA (n = 2)                                  |                                                                                 |             |     |     |     |      |                   |                                  |                 |                          |                 |
| IT                                                                                | MSAC, 2021 (17)                                                                 | X           | X   |     | X   |      |                   | X                                | X               | X                        | X               |
| IT                                                                                | INESSS, 2022 (9)                                                                | X           | X   |     | X   |      |                   | X                                | X               | X                        |                 |
| Revues systématiques, RS avec méta-analyses (n = 3)                               |                                                                                 |             |     |     |     |      |                   |                                  |                 |                          |                 |
| IT                                                                                | Topriceanu <i>et al.</i> , 2024 (18)                                            | X           |     |     |     |      |                   | X                                | X               |                          | X               |
| US                                                                                | Christian <i>et al.</i> , 2022 (19)                                             | X           |     |     |     |      |                   | X                                | X               | X                        | X               |
| US                                                                                | Cirino <i>et al.</i> , 2022 (20)                                                | X           |     |     |     |      |                   |                                  |                 | X                        |                 |
| Recommandations professionnelles avec une revue systématique, RBP avec RS (n = 1) |                                                                                 |             |     |     |     |      |                   |                                  |                 |                          |                 |
| US                                                                                | Ommen <i>et al.</i> , 2024 (AHA, ACC) (21)                                      | X           |     |     |     |      |                   | X                                | X               | X                        |                 |
| Autres recommandations professionnelles (n = 13)                                  |                                                                                 |             |     |     |     |      |                   |                                  |                 |                          |                 |
| FR                                                                                | Cardiogen, 2022 (PNDS) (15)<br><i>Laminopathies avec présentation cardiaque</i> |             | X   |     |     |      |                   | X                                |                 | X                        |                 |
| FR                                                                                | Cardiogen, 2021 (PNDS) (2)                                                      | X           |     |     |     |      |                   | X                                | X               | X                        |                 |

| Références<br>(pays, auteurs, année) |                                                                     | Pathologies |     |     |     |      |           | Résultats questions d'évaluation |              |                    |            |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|-----|------|-----------|----------------------------------|--------------|--------------------|------------|
|                                      |                                                                     | CMH         | CMD | CMR | CMA | NCVG | Syndrom e | Panel (Q1)                       | Intérêt (Q2) | Place et UC (Q3-4) | Pénétrance |
| FR                                   | Cardiogen, 2021 (PNDS) (7)                                          |             |     |     | X   |      |           | X                                | X            | X                  |            |
| FR                                   | G2M, 2021 (PNDS) (14)<br><i>Maladie de Fabry</i>                    |             |     |     |     |      | X         | X                                |              |                    |            |
| FR                                   | Cardiogen, 2020 (PNDS) (10)<br>Amylose cardiaque                    |             |     |     |     |      | X         | X                                |              | X                  |            |
| FR                                   | Cardiogen, 2018 (consensus) (4)                                     |             | X   |     |     |      |           | X                                | X            | X                  |            |
| FR                                   | Cardiogen, 2017 (consensus) (13)                                    |             |     |     |     | X    |           |                                  |              | X                  |            |
| IT                                   | Wilde <i>et al.</i> , 2022 (EHRA, HRS, APHRS, LAHRS) (22)           | X           | X   | X   | X   | X    | X         | X                                | X            | X                  | X          |
| EU                                   | Arbelo <i>et al.</i> , 2023 (ESC) (23)                              | X           | X   | X   | X   | X    | X         |                                  |              | X                  | X          |
| EU                                   | Zeppenfeld <i>et al.</i> , 2022 (ESC) (24)                          | X           | X   | X   | X   | X    |           | X                                | X            | X                  |            |
| EU                                   | Hayesmoore <i>et al.</i> , 2023 (EMQN) (25)                         | X           | X   |     | X   |      | X         | X                                | X            | X                  |            |
| US                                   | Landstrom <i>et al.</i> , 2021 (AHA) (26)<br>Population pédiatrique | X           | X   | X   | X   | X    |           | X                                | X            | X                  |            |
| US                                   | Landstrom <i>et al.</i> , 2023 (AHA) (27)                           | X           | X   | X   | X   |      | X         | X                                |              | X                  |            |

CMH : cardiomyopathie hypertrophique ; CMD : cardiomyopathie dilatée ; CMR : cardiomyopathie restrictive ; CMA : cardiomyopathie arythmogène (la principale rapportée est la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène ou CVDA) ; NCVG : non-compaction du ventricule gauche ; Syndrome : syndrome avec présentation cardiaque ; FR : France ; UK : United Kingdom (Royaume-Uni) ; US : United States (Etats-Unis) ; IT : international/autres pays ; UC : utilité clinique ; X : pays, indication ou résultat mentionné.

## 3.2. Description et validité méthodologique (niveau de risque de biais) des documents retenus et analysés

L'analyse méthodologique des dix-neuf documents sélectionnés pour cette évaluation (revues systématiques avec méta-analyses, rapports d'évaluation des technologies de la santé et recommandations basées sur des preuves avec revues systématiques) s'est concentrée sur leur méthode d'élaboration, lorsqu'elle était précisée, et sur la nature des études et données compilées. Les résultats de cette analyse sont détaillés dans l'annexe 4 pour les revues systématiques avec méta-analyses (analyse avec la grille AMSTAR-2) et pour les évaluations des technologies de la santé (analyse avec la grille INAHTA).

Conformément à la méthode d'évaluation choisie, **l'analyse critique de la littérature s'est focalisée sur les données de plus haut niveau de preuve disponible** (HTA, revues systématiques avec méta-analyses et recommandations basées sur des preuves avec revues systématiques) identifiées après une recherche documentaire systématique.

En considérant les différents critères des grilles d'analyse méthodologique utilisées, **à l'exception des deux rapports d'évaluation technologique identifiés, les documents inclus dans cette évaluation présentent un risque global de biais incertain ou élevé.**

La majorité des RBP n'a pas détaillé la stratégie de recherche des preuves scientifiques ni réalisé une analyse systématique et exhaustive de la littérature. Néanmoins, certaines RBP ont évalué ou utilisé des échelles de hiérarchisation des données en fonction des preuves scientifiques considérées.

Les conclusions des évaluations technologiques du MSAC et de l'INESSS, ainsi que des revues systématiques, reposent sur l'analyse de données de faible niveau de preuve (données observationnelles) et sur les avis d'experts.

**Par conséquent, sur le plan méthodologique, les conclusions tirées de l'analyse de ces documents doivent être interprétées avec prudence.**

### 3.2.1. Rapports d'évaluation technologique des agences étrangères (n = 2)

#### MSAC, 2021 (17)

Le rapport de l'agence australienne d'évaluation technologique (MSAC), publié en 2021, a évalué le séquençage de nouvelle génération (NGS) ciblé d'un **panel de 22 gènes par rapport à l'absence de test génétique** pour les cardiomyopathies hypertrophiques, dilatées et arythmogènes. Les gènes évalués pour chaque indication sont les suivants :

- cardiomyopathie hypertrophique : *MYPBC3, MYH7, TNNI3, TNNT2, TPM1, ACTC1, MYL2, MYL3, PRKAG2, LAMP2, GLA* ;
- cardiomyopathie dilatée : *LMNA, SCN5A, TTN, RBM20, PLN, DSP, MYH7* ;
- cardiomyopathies arythmogènes : *DSC2, DSG2, DSP, JUP, PKP2, et TMEM43*.

Le rapport inclut une analyse de la sécurité, de la validité analytique et clinique ainsi que de l'utilité clinique et médico-économique du test.

L'analyse du MSAC repose sur les données fournies par la société savante australienne d'anatomocytopathologie lors de la demande d'évaluation et sur une consultation publique. Les données présentées proviennent de recommandations de bonnes pratiques, de consensus d'experts, d'études observationnelles et de séries de cas. Le rapport du MSAC présente des rendements diagnostiques moyens

issus d'une étude rétrospective publiée par Austin *et al.* en 2021 (28), portant sur l'analyse de données australiennes de 352 patients suspectés de maladies cardiaques héréditaires dans onze hôpitaux entre janvier 2016 et juillet 2018.

### **INESSS, 2022 (9)**

Le rapport de l'Institut québécois d'évaluation technologique (INESSS), publié en 2022 a évalué **les panels de gènes des maladies cardiovasculaires héréditaires** par séquençage de nouvelle génération. Ces maladies incluent la cardiomyopathie dilatée par non-compaction du ventricule gauche, la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit, la cardiomyopathie hypertrophique et l'amyloïdose héréditaire à transthyrétine (TTR). Une première évaluation de ces panels avait été publiée par l'INESSS en 2014 (29).

Le rapport est basé sur une revue de la littérature scientifique ainsi que sur l'opinion d'experts et de sociétés savantes québécoises. Il inclut une analyse de la validité clinique et une analyse économique (impact budgétaire) du test.

Ce rapport a une bonne qualité méthodologique ; il a été réalisé selon les standards internationaux en termes de recherche bibliographique, d'interprétation des données retenues et de présentation des résultats. La revue systématique de l'INESSS a examiné treize études, incluant des rapports d'évaluation technologique, des recommandations de bonnes pratiques et des consensus d'experts, dont la validité méthodologique a été évaluée selon l'outil AGREE II.

Pour déterminer la pertinence clinique des gènes à inclure dans les panels des maladies cardiovasculaires héréditaires et idiopathiques les principales sources utilisées par l'INESSS sont les bases de données ClinGen<sup>35</sup> et PanelApp<sup>36</sup>.

Quinze documents publiés par des sociétés savantes ont permis de soutenir l'utilité clinique des analyses moléculaires.

La majorité des éléments d'évaluation définis dans le PICOS du présent rapport (population, intervention et comparateur) ont été appliqués par les auteurs du rapport d'évaluation de l'INESSS. Les informations citées dans le rapport de l'INESSS sont présentées telles que décrites.

### **3.2.2. Revues systématiques, cardiomyopathie hypertrophique (n = 3)**

#### **Topriceanu *et al.*, publiée en 2024 (18)**

La revue systématique avec méta-analyse de Topriceanu *et al.*, publiée en 2024 avait pour objectifs d'évaluer **la prévalence et la pénétrance des gènes** (sarcomériques et non sarcomériques) dans l'indication de **cardiomyopathie hypertrophique** (cas index, apparentés et population générale).

**Analyse et limites méthodologiques de la méthode d'élaboration de la MA :** cette RS a été réalisée selon les standards internationaux en termes de recherche bibliographique, d'interprétation des données retenues, et de présentation des résultats (PRISMA). La recherche documentaire a été réalisée jusqu'en mars 2023 dans des bases de données (*Embase, PubMed, Scopus, Google Scholar, MedRxiv et BioRxiv*). Cent quinze études en langue anglaise ont été incluses.

Les biais des études n'ont pas été estimés par les auteurs par un outil standardisé d'évaluation méthodologique. Les auteurs ont souligné l'hétérogénéité majeure entre les études (diversité des schémas d'étude, des gènes analysés dans des populations différentes dont l'âge n'était pas toujours décrit, utilisant des classifications

<sup>35</sup> ClinGen, *National Institutes of Health* (États-Unis) : [lien](#).

<sup>36</sup> PanelApp, *National Health Service* (Angleterre, Royaume-Uni) : [lien](#).

différentes de pathogénicité des gènes, durées de suivi différentes) ; ce qui a limité les analyses effectuées par les auteurs.

Les principales analyses effectuées par les auteurs ont porté sur : 1) la prévalence de détection d'un variant pathogène ou probablement pathogène parmi les **dix gènes sarcomériques** : **MYBPC3**, **MYH7**, **TNNT2**, **TNNI3**, **MYL2**, **MYL3**, **TPM1**, **ACTC1**, **ALPK3**, **CSRP3** et 2) leur pénétrance. Par ailleurs, les auteurs ont réalisé des analyses selon : 1) le type de population incluse dans les études analysées : études sur le cas index, familiales ou en population générale, 2) l'âge d'apparition de la maladie selon l'altération génétique identifiée (i.e. selon le gène), 3) la proportion de sujets asymptomatiques avec un test génétique positif, 4) la proportion de sujets asymptomatiques testés positifs qui a développé des symptômes d'hypertrophie du ventricule gauche au cours du suivi des études, 5) l'utilisation de la méthode de classification des variants de l'ACMG, 6) le genre : féminin/masculin.

### Christian et al., publiée en 2022 (19)

La revue systématique avec méta-analyse de Christian et al., publiée en 2022 (19), avait pour objectifs d'évaluer la **validité diagnostique et de l'utilité clinique des tests génétiques** (principalement des panels de gènes) dans l'indication de **cardiomyopathie hypertrophique** (cas index et apparentés).

**Analyse et limites méthodologiques de la méthode d'élaboration de la MA** : cette RS a été réalisée selon les standards internationaux en termes de recherche bibliographique, d'interprétation des données retenues, et de présentation des résultats (PRISMA). La recherche documentaire a été réalisée jusqu'en mars 2020 dans des bases de données (*Medline*, *Embase*, *The Cochrane Central*, *CINAHL*). Cent trente-deux études en langue anglaise ont été incluses. Les biais des études ont été estimés par les auteurs par l'outil « *the Newcastle Ottawa tool* ». Le processus de sélection des études et d'extraction de leurs données a été réalisé par deux lecteurs indépendants.

Les analyses effectuées par les auteurs ont porté sur : 1) le taux de détection d'altérations moléculaires (pathogène et probablement pathogène, 2) l'étude des corrélations génotype-phénotype, 3) la pénétrance des gènes sarcomériques.

Par ailleurs, les auteurs ont réalisé des analyses en sous-groupe selon les critères suivants : 1) génotype (+) / génotype (-), 2) l'inclusion ou non de cas index dans les études analysées, 3) le type de population : pédiatrique ≤ 21 ans ou adulte, 4) l'existence ou l'absence d'antécédents familiaux, 5) la méthode utilisée de classification des variants, 6) l'analyse spécifique des **huit principaux gènes sarcomériques** avec un lien d'association certain avec la maladie : **ACTC1**, **MYBPC3**, **MYH7**, **MYL2**, **MYL3**, **TNNT2**, **TNNI3** et **TPM1**.

Les auteurs ont souligné la faible qualité méthodologique des études (majoritairement observationnelles) et l'hétérogénéité majeure entre les études (diversité des techniques moléculaires utilisées, des schémas d'étude, des gènes analysés dans des populations différentes dont l'âge n'était pas toujours décrit, utilisant des classifications différentes de pathogénicité des gènes, définitions différentes des critères d'évaluation de la fonction cardiaque), ce qui a limité les analyses effectuées par les auteurs.

### Cirino et al., publiée en 2022 (20)

La revue systématique avec méta-analyse de Cirino et al., publiée en 2022 (20), étudie l'adoption et l'utilité clinique des tests génétiques dans l'indication de **cardiomyopathie hypertrophique** chez les cas index et leurs apparentés.

**Analyse et limites méthodologiques de la méthode d'élaboration de la MA** : cette revue systématique a été réalisée par les mêmes auteurs que la RS avec MA publiée en 2022 par **Christian et al.** La méthode d'élaboration est identique à celle présentée et n'est ainsi pas reprise ici. La recherche documentaire a été réalisée jusqu'en mars 2021 dans des bases de données (*Medline*, *Embase*, *The Cochrane Central*, *CINAHL*). Les biais des études, estimés par les auteurs par l'outil « *the Newcastle Ottawa tool* »

ont mis en évidence un niveau de preuves de qualité faible ou très faible (majoritairement observationnelles et rétrospectives), présentant de nombreux biais (biais de mesure, biais de représentativité et de sélection des patients, nombreuses données manquantes).

Les analyses effectuées par les auteurs ont porté pour cette revue sur l'impact de l'adoption et de l'utilisation des tests génétiques. Les auteurs précisent que les données sur les populations de cas index ont été analysées indépendamment des données des populations d'apparentés à risque.

Les auteurs ont analysé 48 études en anglais : 47 étaient des études observationnelles et une étude était une étude contrôlée randomisée. Seize études (10 770 sujets) rapportaient des données sur l'adoption des tests génétique par les cas index ; 25 études concernaient le dépistage génétique en cascade chez les apparentés à risque ; sept études traitaient du conseil génétique ; cinq études exploraient l'influence des tests génétiques sur la communication familiale concernant le risque et les recommandations de dépistage familial ; huit études examinaient les résultats rapportés par les patients (*Patient Reported Outcomes*, PROs) chez les cas index ; douze études se concentraient sur les PROs chez les apparentés à risque.

### 3.2.3. Recommandations professionnelles (n = 14)

Quatorze recommandations professionnelles ont été analysées pour évaluer l'utilisation du séquençage de nouvelle génération (NGS) ciblé par panel de gènes pour le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires. Il est important de noter que plusieurs recommandations, déjà incluses dans les analyses des rapports HTA des agences d'évaluation des technologies de santé n'ont pas été retenues dans la sélection documentaire afin d'éviter les doublons<sup>37</sup>.

La **méthode d'élaboration** des recommandations professionnelles est **insuffisamment décrite pour la majorité**.

Seule **une RBP est basée sur une revue systématique** de la littérature (21).

Certaines RBP s'appuient sur une analyse non systématique de données issues de la littérature, avec des méthodes de recherche et de sélection documentaire plus ou moins décrites. Les conclusions de certaines RBP sont gradées, mais la majorité repose essentiellement sur des avis d'experts.

Parmi les treize recommandations professionnelles non basées sur des revues systématiques, sept sont françaises, trois européennes, deux américaines et une internationale.

#### 3.2.3.1. Recommandations professionnelles avec revue systématique (n = 1)

Une recommandation de bonne pratique (RBP) avec revue systématique, publiée en 2024 par **Ommen et al.** (21), a été retenue.

Il s'agit de recommandations élaborées par six organismes américains : l'*American Heart Association* (AHA), l'*American College of Cardiology* (ACC), l'*American Medical Society for Sports Medicine* (AMSSM), the *Heart Rhythm Society* (HRS), *Pediatric & Congenital Electrophysiology Society* (PACES), et the *Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* (SCMR). Elle porte sur le diagnostic et la prise en charge de la **cardiomyopathie hypertrophique**.

**Analyse et limites méthodologiques de la méthode d'élaboration de la RS** : la recherche documentaire a été réalisée entre septembre 2022 et mai 2023 dans plusieurs bases de données (*Embase*,

<sup>37</sup> Cela concerne notamment les travaux de Towbin et al., 2019 (HRS), Musunuru et al., 2020 (AHA) ainsi que Hershberger et al., 2018 (HFSA et ACMG).

PubMed, the Cochrane Library, the Agency for Healthcare Research and Quality). Seuls les documents en anglais ont été sélectionnés par les auteurs. Le nombre total d'études incluses n'est pas précisé, mais une liste de tableaux d'évidence est disponible dans les suppléments publiés. Les conclusions des RBP sont gradées mais la plupart reposent principalement sur les avis d'experts.

### 3.2.3.2. Autres recommandations professionnelles (n = 13)

Les autres RBP retenues sont listées ci-dessous :

- **sept recommandations d'organismes français :**
  - cinq protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) :
    - un de 2021 sur la cardiomyopathie hypertrophique (2) ;
    - un de 2021 sur la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène (7) ;
    - un de 2021 sur la maladie de Fabry (14) ;
    - un de 2020 sur les amyloses cardiaques (10) ;
    - un de 2022 sur les laminopathies avec présentation cardiaque (15) ;
  - deux consensus d'experts de la filière Cardiogen :
    - un de 2018 sur la prise en charge de la cardiomyopathie dilatée (4) ;
    - un de décembre 2017 sur la prise en charge de la non-compaction du ventricule gauche<sup>38</sup> (13) ;
- **trois recommandations d'organismes européens :**
  - deux de l'organisme européen - *European Society of Cardiology* (ESC) :
    - une publiée en 2023 sur la prise en charge des cardiomyopathies (23) ;
    - une publiée en 2022 sur la prise en charge des arythmies ventriculaires et la prévention des morts cardiaques subites (24) ;
  - une de l'organisme européen - *European Molecular Genetics Quality Network* (EMQN) sur l'utilisation des tests génétiques dans les cardiomyopathies et arythmies (25) ;
- **une recommandation internationale conjointe des organismes** - *European Heart Rhythm Association* (EHRA) / *Heart Rhythm Society* (HRS) / *Asia Pacific Heart Rhythm Society* (APHRS) / *Latin American Heart Rhythm Society* (LAHRS), publiée en 2022 sur l'utilisation des tests génétiques dans les maladies cardiaques (22) ;
- **deux positionnements de l'organisme américain - *American Heart Association* (AHA) :**
  - un publié en 2021 sur la place des tests génétique dans la prise en charge des cardiomyopathies héréditaires dans les populations pédiatriques (26) ;
  - un publié en 2023 sur l'interprétation de variants dans des gènes associés aux cardiomyopathies héréditaires, identifiés en tant que données incidente (27).

<sup>38</sup> À défaut de recommandation professionnelle française plus récente, ce document antérieur à 2018 issu de l'enquête de pratique de la HAS menée entre 2022 et 2023, a été retenu.

## 4. Panels de gènes et intérêt médical

### 4.1. Cardiomyopathie hypertrophique (CMH)

#### 4.1.1. Composition des panels de gènes à séquencer et analyser

##### 4.1.1.1. Sélection documentaire

Neuf documents ont été sélectionnés chacun rapportant une **liste de gènes d'intérêt** à séquencer et analyser par NGS ciblé afin de détecter des altérations moléculaires chez des patients pour lesquels une **cardiomyopathie hypertrophique** est **suspectée** :

- deux rapports d'évaluation technologique : celui du MSAC publié en 2021 (17) et celui de l'INESSS publié en 2022 (9) ;
- deux revues systématiques publiées en 2022 et 2024 (18, 19) ;
- une recommandation de bonnes pratiques avec RS publiée en 2024 (21) ;
- quatre autres RBP publiées entre 2021 et 2023 (2, 22, 23, 25).

##### 4.1.1.2. Données disponibles (niveau de preuve, population)

Certaines recommandations précisent à la fois les gènes associés à une cardiomyopathie hypertrophique isolée et les gènes associés à des présentations syndromiques pouvant inclure la cardiomyopathie comme une caractéristique (principale ou non) du syndrome. D'autres recommandations ne font pas cette précision.

Les niveaux d'associations gène-phénotype sont décrits par les HTA mais ne sont pas décrits par la plupart des recommandations.

Les recommandations européennes publiées en 2023 par Arbelo *et al.* (23) rapportent une liste des principaux gènes liés aux cardiomyopathies en s'inspirant du travail de classification de la base de données ClinGen financée par le *National Institutes of Health* (NIH) aux États-Unis, qui utilise plusieurs niveaux de pertinence clinique des gènes pour classer les associations entre gènes et pathologies. Les gènes rapportés sont ainsi catégorisés en cinq groupes selon le niveau de preuve de leur association avec la pathologie suspectée : 1) preuves définitives ou fortes, 2) preuves modérées, 3) preuves limitées, pas d'association ou preuves réfutées/contestées, 4) non classifiées, 5) associations décrites dans la littérature (généralement dans des cas rares et sporadiques).

Arbelo *et al.* (23) recommandent que les tests génétiques de première intention se concentrent sur les gènes avec des preuves solides d'association avec le phénotype présenté. Ils précisent que si les tests initiaux se révèlent négatifs, mais que la suspicion d'une cause monogénique reste élevée, un séquençage ou une analyse plus étendue peut être indiqué, en fonction des antécédents familiaux notamment. Pour les cardiomyopathies hypertrophiques, seuls les gènes avec des preuves définitives/fortes ou modérées d'association gène-pathologie ont été considérés (35 au total).

##### 4.1.1.3. Liste et nombre de gènes rapportés dans la littérature

Les documents analysés mentionnent **40 gènes différents pour le diagnostic génétique des cardiomyopathies hypertrophiques isolées ou associés à des syndromes**.

Les Tableau 9 et Tableau 10 ci-après présentent les recommandations relatives aux gènes à analyser pour la cardiomyopathie hypertrophique, basées sur les différentes sources identifiées : agences d'évaluation des technologies de santé, synthèses de faits publiés, recommandations professionnelles.

Tableau 9. Gènes rapportés pour la cardiomyopathie hypertrophique dans la littérature analysée

| Type                                                                                                                           | Recommandations des agences d'évaluation des technologies de santé |            | Recommandations issues de synthèses de faits publiés |                                 |                                | Recommandations professionnelles |                             |            |                                 | Pertinence clinique du gène |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Référence                                                                                                                      | INESSS, 2022                                                       | MSAC, 2021 | Ommen <i>et al.</i> , 2024                           | Topriceanu <i>et al.</i> , 2024 | Christian <i>et al.</i> , 2022 | Wilde <i>et al.</i> , 2022       | Arbelo <i>et al.</i> , 2023 | PNDS, 2021 | Hayesmoore <i>et al.</i> , 2023 |                             |
| Orga-nisme                                                                                                                     | INESSS                                                             | MSAC       | AHA, SCMR<br>ACC, AMSSM,<br>HRS, PACES,              | -                               | -                              | EHRA, HRS,<br>APHRS,<br>LAHRS    | ESC                         | Cardio-gen | EMQN                            | -                           |
| Gènes inclus dans le panel 1 de Cardiogen : Cardiomyopathies Héréditaires hypertrophiques (15 ans et plus), 16 gènes ; n=16/16 |                                                                    |            |                                                      |                                 |                                |                                  |                             |            |                                 |                             |
| <b>ACTC1</b>                                                                                                                   | oui                                                                | oui        | oui                                                  | oui                             | oui                            | oui                              | oui                         | oui        | oui                             | Accord fort                 |
| <b>MYBPC3</b>                                                                                                                  | oui                                                                | oui        | oui                                                  | oui                             | oui                            | oui                              | oui                         | oui        | oui                             | Accord fort                 |
| <b>MYH7</b>                                                                                                                    | oui                                                                | oui        | oui                                                  | oui                             | oui                            | oui                              | oui                         | oui        | oui                             | Accord fort                 |
| <b>MYL2</b>                                                                                                                    | oui                                                                | oui        | oui                                                  | oui                             | oui                            | oui                              | oui                         | oui        | oui                             | Accord fort                 |
| <b>MYL3</b>                                                                                                                    | oui                                                                | oui        | oui                                                  | oui                             | oui                            | oui                              | oui                         | oui        | oui                             | Accord fort                 |
| <b>TNNI3</b>                                                                                                                   | oui                                                                | oui        | oui                                                  | oui                             | oui                            | oui                              | oui                         | oui        | oui                             | Accord fort                 |
| <b>TNNT2</b>                                                                                                                   | oui                                                                | oui        | oui                                                  | oui                             | oui                            | oui                              | oui                         | oui        | oui                             | Accord fort                 |
| <b>TPM1</b>                                                                                                                    | oui                                                                | oui        | oui                                                  | oui                             | oui                            | oui                              | oui                         | oui        | oui                             | Accord fort                 |
| <b>GLA</b>                                                                                                                     | oui                                                                | oui        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | oui        | oui                             | Accord relatif              |
| <b>LAMP2</b>                                                                                                                   | oui                                                                | oui        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | oui                             | Accord relatif              |
| <b>PRKAG2</b>                                                                                                                  | oui                                                                | oui        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | oui                             | Accord relatif              |
| <b>TTR</b>                                                                                                                     | oui                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | oui        | oui                             | Accord relatif              |
| <b>ACTN2</b>                                                                                                                   | oui                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <b>FHL1</b>                                                                                                                    | oui                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | oui                             | Incertain                   |
| <b>FLNC</b>                                                                                                                    | oui                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | oui                             | Incertain                   |
| <b>TNNC1</b>                                                                                                                   | oui                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |

| Type                                                                                                                                                                                         | Recommandations des agences d'évaluation des technologies de santé |            | Recommandations issues de synthèses de faits publiés |                                 |                                | Recommandations professionnelles |                             |            |                                 | Pertinence clinique du gène |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Référence                                                                                                                                                                                    | INESSS, 2022                                                       | MSAC, 2021 | Ommen <i>et al.</i> , 2024                           | Topriceanu <i>et al.</i> , 2024 | Christian <i>et al.</i> , 2022 | Wilde <i>et al.</i> , 2022       | Arbelo <i>et al.</i> , 2023 | PNDS, 2021 | Hayesmoore <i>et al.</i> , 2023 |                             |
| Autres gènes inclus dans le panel 2 de Cardiogen : Cardiomyopathies héréditaires diverses, 71 gènes (comprend le panel 1 de gènes listés ci-dessus) ; n = 14, n total panel 2 : 30 / 71gènes |                                                                    |            |                                                      |                                 |                                |                                  |                             |            |                                 |                             |
| <i>PLN</i>                                                                                                                                                                                   | oui                                                                | non        | non                                                  | oui                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | oui                             | Accord relatif              |
| <i>ABCC9</i>                                                                                                                                                                                 | non                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>ALPK3</i>                                                                                                                                                                                 | oui                                                                | non        | non                                                  | oui                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>BAG3</i>                                                                                                                                                                                  | non                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>CAV3</i>                                                                                                                                                                                  | non                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>CRYAB</i>                                                                                                                                                                                 | non                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>CSRP3</i>                                                                                                                                                                                 | oui                                                                | non        | non                                                  | oui                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>DES</i>                                                                                                                                                                                   | non                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>GAA</i>                                                                                                                                                                                   | oui                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>JPH2</i>                                                                                                                                                                                  | oui                                                                | non        | non                                                  | oui                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>LDB3</i>                                                                                                                                                                                  | non                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>PTPN11</i>                                                                                                                                                                                | oui                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | oui                             | Incertain                   |
| <i>RAF1</i>                                                                                                                                                                                  | oui                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | oui                             | Incertain                   |
| <i>SLC25A4</i>                                                                                                                                                                               | non                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>SOS1</i>                                                                                                                                                                                  | oui                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | non                              | non                         | non        | non                             | Incertain                   |
| Autres gènes, n = 9                                                                                                                                                                          |                                                                    |            |                                                      |                                 |                                |                                  |                             |            |                                 |                             |
| <i>BRAF</i>                                                                                                                                                                                  | oui                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | non                              | non                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>CACNA1C</i>                                                                                                                                                                               | oui                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>COX15</i>                                                                                                                                                                                 | non                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |

| Type          | Recommandations des agences d'évaluation des technologies de santé |            | Recommandations issues de synthèses de faits publiés |                                 |                                | Recommandations professionnelles |                             |            |                                 | Pertinence clinique du gène |
|---------------|--------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Référence     | INESSS, 2022                                                       | MSAC, 2021 | Ommen <i>et al.</i> , 2024                           | Topriceanu <i>et al.</i> , 2024 | Christian <i>et al.</i> , 2022 | Wilde <i>et al.</i> , 2022       | Arbelo <i>et al.</i> , 2023 | PNDS, 2021 | Hayesmoore <i>et al.</i> , 2023 |                             |
| <i>FHOD3</i>  | oui                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | non                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>FXN</i>    | non                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>MYO6</i>   | non                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | non                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>RIT1</i>   | oui                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | oui                         | non        | oui                             | Incertain                   |
| <i>TRIM63</i> | non                                                                | non        | non                                                  | oui                             | non                            | non                              | oui                         | non        | non                             | Incertain                   |
| <i>ZASP</i>   | non                                                                | non        | non                                                  | non                             | non                            | oui                              | non                         | non        | non                             | Incertain                   |

Tableau 10. Nombre de gènes rapportés pour la cardiomyopathie hypertrophique dans la littérature analysée et dans les panels proposés par la filière Cardiogen

| Type de doc | Référence                                                         | Pathologies                                          | Nombre de gènes rapportés     |           |                   |        |
|-------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------|-------------------|--------|
|             |                                                                   |                                                      | TOTAL                         | Panel 1** | Panel 2**         | Autres |
| HTA         | INESSS, 2022 (5)                                                  | Cardiomyopathie hypertrophique et syndromes associés | 28                            | 16        | 24 (Panel 1+ 8)   | 4      |
|             | MSAC, 2021 (17)                                                   | Cardiomyopathie hypertrophique                       | 11                            | 11        | 0                 | 0      |
| RS avec MA  | Topriceanu <i>et al.</i> , 2024 (18)                              | Cardiomyopathie hypertrophique et syndromes associés | 14                            | 9         | 13 (Panel 1 + 4)  | 1      |
|             | Christian <i>et al.</i> , 2022 (19)                               | Cardiomyopathie hypertrophique                       | 8                             | 8         | 8                 | 0      |
| RBP avec RS | Ommen <i>et al.</i> , 2024 (30)<br>(AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR) | Cardiomyopathie hypertrophique                       | 8                             | 8         | 8                 | 0      |
| RBP         | Wilde <i>et al.</i> , 2022 (22) (EHRA/HRS/APHRS/LAHRs)            | Cardiomyopathie hypertrophique et syndromes associés | 37                            | 16        | 30 (Panel 1 + 14) | 7      |
|             | Arbelo <i>et al.</i> , 2023 (ESC) (23)                            | Cardiomyopathie hypertrophique et syndromes associés | 35                            | 16        | 30 (Panel 1 + 14) | 5      |
|             | Cardiogen, 2021 (PNDS) (2)                                        | Cardiomyopathie hypertrophique                       | 10                            | 10        | NR*               | NR*    |
|             | Hayesmoore <i>et al.</i> , 2023 (EMQN) (25)                       | Cardiomyopathie hypertrophique et syndromes associés | 18                            | 14        | 17 (Panel 1 + 3)  | 1      |
| TOTAL       |                                                                   |                                                      | 40 gènes différents rapportés |           |                   |        |

\*NR : non renseigné ; \*\*Cardiogen

Synthèse des gènes recommandés pour la cardiomyopathie hypertrophique

Les documents analysés mentionnent **40 gènes différents pour le diagnostic génétique de la cardiomyopathie hypertrophique** isolée ou associée à des syndromes. Les recommandations suggèrent d’analyser des **panels de gènes comprenant entre huit et 37 gènes**.

La majorité des gènes rapportés (31 sur 40) est incluse dans les panels utilisés par la filière Cardiogen, d’après l’enquête de pratique menée par la HAS entre 2022 et 2023. En plus de ces gènes, neuf autres gènes sont mentionnés : *BRAF, CACNA1C, FHOD3, RIT1, TRIM63, COX15, FXN, ZASP, MYO6*.

La synthèse des recommandations révèle un consensus fort sur l’importance d’analyser certains gènes dans la prise en charge des cardiomyopathies hypertrophiques. Cependant, les opinions varient pour d’autres gènes. Ainsi :

- **huit gènes sont unanimement recommandés (accord fort)** : *ACTC1, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNI3, TNNT2, TPM1* ;
- **cinq gènes sont majoritairement recommandés** (accord relatif, cités dans cinq à huit références) : *GLA, LAMP2, PRKAG2, TTR, PLN* ;
- **douze gènes sont peu recommandés** (trois à quatre références) : *FHL1, FLNC, ACTN2, TNNC1, ALPK3, CSRP3, JPH2, PTPN11, RAF1, GAA*. Parmi ces gènes, deux ne sont pas inclus dans les panels de la filière Cardiogen : *CACNA1C, RIT1*.

D’autres gènes (quinze au total) sont également cités, notamment ceux inclus dans le panel 2 de la filière Cardiogen : *ABCC9, BAG3, CAV3, CRYAB, DES, LDB3, SLC25A4, SOS1*, ainsi que d’autres gènes : *COX15, FHOD3, FXN, TRIM63, BRAF, MYO6, ZASP*.

Le Tableau 11 ci-dessous résume les principaux gènes recommandés, pour l’analyse génétique des cardiomyopathies hypertrophiques.

Tableau 11. Synthèse des principaux gènes recommandés pour les cardiomyopathies hypertrophiques, d’après la littérature analysée

| Niveau d’accord                                                                      | Gènes unanimement recommandés (neuf sources)                                                                                                                                                                                 | Gènes majoritairement recommandés (cinq à huit sources)                                                                                                              | Gènes partiellement recommandés (trois à quatre sources)                                                                                                                                                                             | Commentaires                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                      | Huit gènes<br>Accord fort                                                                                                                                                                                                    | Cinq gènes<br>Accord relatif                                                                                                                                         | Douze gènes<br>Incertain                                                                                                                                                                                                             | 25 gènes sont rapportés par au moins trois sources.                                                                         |
| Panel 1 – Cardiogen<br>« Cardiomyopathies hypertrophiques »<br>(seize gènes)         | <ul style="list-style-type: none"><li>– <i>ACTC1</i></li><li>– <i>MYBPC3</i></li><li>– <i>MYH7</i></li><li>– <i>MYL2</i></li><li>– <i>MYL3</i></li><li>– <i>TNNI3</i></li><li>– <i>TNNT2</i></li><li>– <i>TPM1</i></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>– <i>GLA</i> (6 réf.)</li><li>– <i>LAMP2</i> (5 réf.)</li><li>– <i>PRKAG2</i> (5 réf.)</li><li>– <i>TTR</i> (5 réf.)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>– <i>FHL1</i> (4 réf.)</li><li>– <i>FLNC</i> (4 réf.)</li><li>– <i>ACTN2</i> (3 réf.)</li><li>– <i>TNNC1</i> (3 réf.)</li></ul>                                                                | Les seize gènes du panel 1 rapporté par Cardiogen sont rapportés par au moins trois sources.                                |
| Panel 2 – Cardiogen<br>« Autres cardiomyopathies »<br>(71 gènes incluant le panel 1) | Huit gènes ci-dessus + aucun gène supplémentaire                                                                                                                                                                             | Trois gènes ci-dessus + un gène supplémentaire <ul style="list-style-type: none"><li>– <i>PLN</i> (5 réf.)</li></ul>                                                 | <ul style="list-style-type: none"><li>– <i>ALPK3</i> (4 réf.)</li><li>– <i>CSRP3</i> (4 réf.)</li><li>– <i>JPH2</i> (4 réf.)</li><li>– <i>PTPN11</i> (4 réf.)</li><li>– <i>RAF1</i> (4 réf.)</li><li>– <i>GAA</i> (3 réf.)</li></ul> | 23 gènes : seize gènes du panel 1 + sept autres gènes supplémentaires du panel 2 sont rapportés par au moins trois sources. |
| Autres gènes                                                                         | -                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>– <i>RIT1</i> (4 réf.)</li><li>– <i>CACNA1C</i> (3 réf.)</li></ul>                                                                                                                             | Deux gènes non issus du panel 1 ou 2 sont cités.                                                                            |

## 4.1.2. Rendements diagnostiques des analyses de panels de gènes pour la CMH

### 4.1.2.1. Sélection documentaire

Cinq documents ont été sélectionnés chacun rapportant des données de **rendement diagnostique** de panels de gènes chez des patients suspectés de **cardiomyopathie hypertrophique** :

- deux rapports d'évaluation technologique réalisés par des agences d'évaluation technologique celui du MSAC publié en 2021 et celui de l'INESSS publié en 2022 (9, 17) ;
- deux revues systématiques publiées en 2022 et 2024 (18, 19) ;
- une RBP avec RS publiée en 2024 (21).

### 4.1.2.2. Résultats des rapports d'évaluation technologique (HTA) (n = 2)

#### **MSAC, 2021 (17)**

Le rapport de l'agence australienne d'évaluation technologique (MSAC), publié en 2021 (17), a évalué le séquençage de nouvelle génération (NGS) ciblé d'un **panel de 22 gènes par rapport à l'absence de test génétique** pour les cardiomyopathies hypertrophiques, dilatées et arythmogènes. Les **onze gènes** d'intérêt suivants ont été évalués pour la cardiomyopathie hypertrophique :

- *MYPBC3, MYH7, TNNI3, TNNT2, TPM1, ACTC1, MYL2, MYL3, PRKAG2, LAMP2, GLA*.
- Le rapport du MSAC rapporte un rendement diagnostique moyen pour la cardiomyopathie hypertrophique de **37,2 %**.

#### **INESSS, 2022 (9)**

Le rapport de l'Institut québécois d'évaluation technologique (INESSS), publié en 2022 (9), a évalué **les panels de gènes des maladies cardiovasculaires héréditaires** par séquençage de nouvelle génération. Ces maladies incluent la cardiomyopathie dilatée par non-compaction du ventricule gauche, la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit, la cardiomyopathie hypertrophique et l'amyloïdose héréditaire à transthyrétine (TTR).

- Le **rendement diagnostique**<sup>39</sup> des analyses proposées au Québec était d'environ **22 % pour les cardiomyopathies héréditaires** quel que soit le type de cardiomyopathie, selon les données locales de transmises par l'Institut de cardiologie de Montréal pour la période du 1<sup>er</sup> avril 2019 au 20 octobre 2021.
- Pour la **cardiomyopathie hypertrophique ce rendement était de 24,8 % pour 28 gènes** : *ACTC1, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNI3, TNNT2, TPM1, GLA, LAMP2, PRKAG2, ALPK3, CSRP3, JPH2, PLN, TRIM63, ACTN2, FHL1, FLNC, TNNC1, TTR, GAA, PTPN11, RAF1, SOS1, BRAF, CACNA1C, FHOD3, RIT1*.

### 4.1.2.3. Résultats des revues systématiques (n = 3)

#### **Topriceanu et al., publiée en 2024 (18)**

La revue systématique avec méta-analyse de Topriceanu et al., publiée en 2024, porte sur l'étude de la prévalence et la pénétrance des gènes (sarcomériques et non sarcomériques) dans l'indication de **cardiomyopathie hypertrophique** (cas index, apparentés et population générale).

*Analyse et limites méthodologiques de la méthode d'élaboration de la MA : voir chapitre 3.2.*

<sup>39</sup> Rendements diagnostiques des variants pathogènes et probablement pathogènes ; les VSI ne sont pas considérés.

Les principales analyses effectuées par les auteurs ont porté sur : 1) la prévalence de détection d'un variant pathogène ou probablement pathogène parmi les **dix gènes sarcomériques MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, MYL2, MYL3, TPM1, ACTC1, ALPK3, CSRP3** et 2) leur pénétrance. Par ailleurs, les auteurs ont réalisé des analyses selon : 1) le type de population incluse dans les études analysées : études sur le cas index, familiales ou en population générale, 2) l'âge d'apparition de la maladie selon l'altération génétique identifiée (i.e. selon le gène), 3) la proportion de sujets asymptomatiques avec un test génétique positif, 4) la proportion de conversion de sujets asymptomatiques testés positifs à développer des symptômes d'hypertrophie du ventricule gauche au cours du suivi des études, 5) l'utilisation de la méthode de classification des variants de l'ACMG, 6) le genre : féminin/masculin.

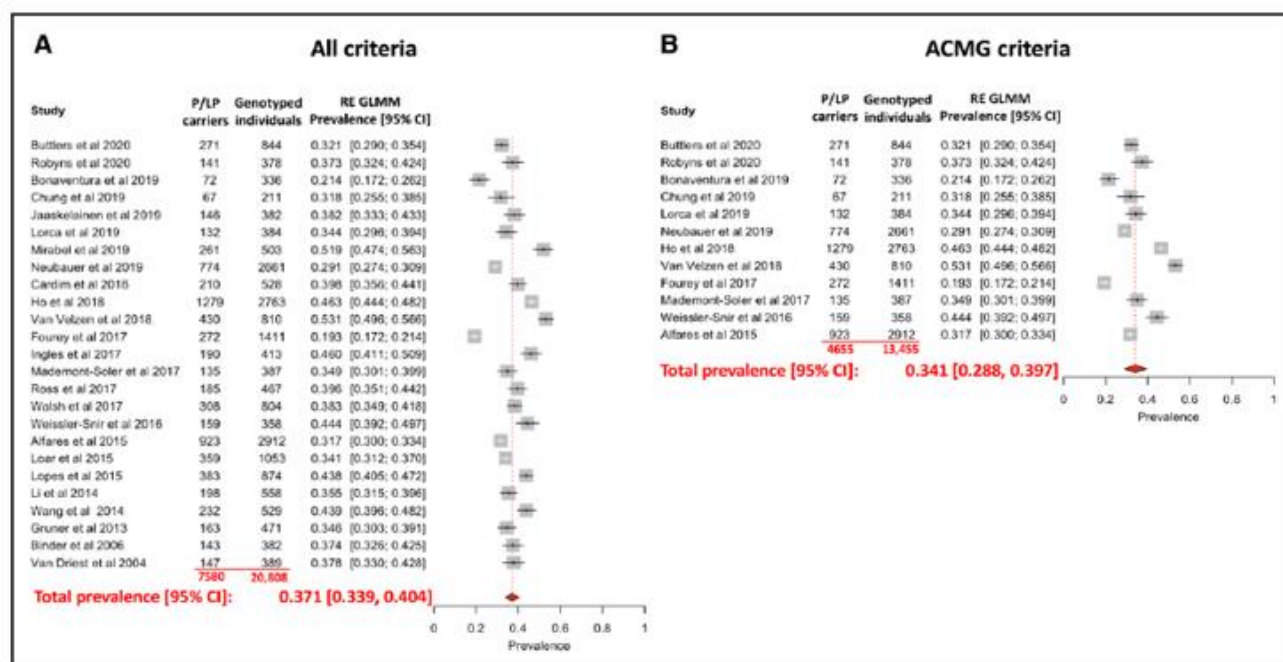
## 1) Rendements diagnostiques (↔ prévalence d'un variant pathogène ou probablement pathogène)

Parmi les 115 études incluses à l'issue de la recherche documentaire, **25 études (effectif n = 20 808) d'au moins 200 sujets** rapportaient des données de prévalence d'un variant sarcomérique pathogène ou probablement pathogène au sein d'études cliniques sur le **cas index et d'études familiales**.

➔ D'après la méta-analyse (MA) réalisée (*forest plot A*), la **prévalence combinée des variants des gènes** était au sein des études cliniques en moyenne de **37,1 % (IC95 % : 0,339 ; 0,404)**.

Parmi ces 25 études, douze études (effectif n = 13 455) rapportaient des données de prévalence selon la classification des variants de l'ACMG au sein d'études cliniques sur le cas index et familiales.

➔ D'après la MA réalisée (*forest plot B*), la prévalence combinée était en moyenne de **34,1 % (IC95 % : 0,288 ; 0,387)**.



### Pooled prevalence of P/LP sarcomere or sarcomere-related gene variants in clinical HCM cohorts.

**A**, Prevalence in cohorts with  $\geq 200$  genotyped participants with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), including probands. Smaller studies were excluded because they may introduce bias and potentially widen the CIs, affecting the precision of our results. **B**, Prevalence in studies that used the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) criteria for variant classification. Neubauer et al<sup>2</sup> 2019 used the Oxford Genetics Laboratory criteria, which closely follow the ACMG criteria, so that study was included in this analysis. GLMM indicates generalized linear mixed model; P/LP, pathogenic/likely pathogenic; and RE, random effects.

Figure 3. Résultats de la méta-analyse Topriceanu et al., publiée en 2024, pour le critère de prévalence des variants pathogènes ou probablement pathogènes (cardiomyopathie hypertrophique)

La prévalence en **population générale** (pas de méta-analyse sur cette population) était quant à elle de **0,7 % (1 397/213 911)**.

## 2) Pénétrance

Parmi les 115 études incluses à l'issue de la recherche documentaire, **70 études** rapportaient des données de **pénétrance d'un variant sarcomérique pathogène ou probablement pathogène**. La pénétrance combinée des variants pathogènes et probablement pathogènes des gènes des études incluses dans la méta-analyse :

- au sein des études familiales (70 études, n = 1 924 apparentés avec un test génétique positif), en excluant les cas index, la pénétrance moyenne était de 57,4 % (IC95 % : 52,1 % ; 62,5 %) avec un âge moyen de diagnostic de 37,7 ans (IC95 % : 35,9 ; 39,6) ;
- **en incluant les cas index** (n = 2 449 cas index et apparentés avec un test génétique positif), cette pénétrance combinée était en moyenne de **67,4 %** (IC95 % : 63,0 ; 71,5 %).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur les données de **pénétrance** entre les gènes **MYBPC3 (55,4 %)**, **MYH7 (64,3 %)**, **TNNT2 (62,4 %)**, **TNNI3 (60,3 %)**, **MYL2 (64,8 %)** et **TPM1 (48,6 %)** dans la méta-analyse réalisée sur les études familiales.

**Pénétrance selon le sexe** : pour explorer le sexe comme source d'hétérogénéité (c'est-à-dire, des participants masculins et féminins ayant des taux de pénétrance ou un âge moyen au diagnostic de CMH différents), une méta-régression a été utilisée par les auteurs. Aucune différence liée au sexe dans les estimations de la pénétrance combinée ou spécifique à un gène n'a été observée.

**Pénétrance selon l'âge** : les auteurs ont également évalué si les études dans lesquelles les apparentés avaient un âge moyen plus élevé au moment de l'étude étaient plus susceptibles de présenter une pénétrance des gènes plus élevée. Moins de la moitié des études ont rapporté l'âge des apparentés, mais selon les données disponibles, l'âge moyen des apparentés était de 43,5 ± 10,6 ans pour toutes les études et tous les gènes confondus. Avec la méta-régression, les auteurs ont mis en évidence qu'une augmentation de 1 an de l'âge était associée à une augmentation de 1 % (IC95 % : 0,1 % ; 1,9 %) de la pénétrance rapportée.

- ➔ Les auteurs ont mis en évidence que la **pénétrance des gènes était supérieure dans les études incluant des populations plus âgées**.

En **population générale** (pas de méta-analyse réalisée, effectif n = 213 911), la pénétrance combinée<sup>40</sup> était en moyenne de **11 %**<sup>41</sup> à un âge moyen de 55,8 ans +/- 8,1 ans chez les personnes identifiées de manière fortuite comme porteuses de variants.

### *Christian et al., publiée en 2022 (19)*

La revue systématique avec méta-analyse de Christian et al., publiée en 2022 (19), avait pour objectifs d'évaluer la validité diagnostique et l'utilité clinique des tests génétiques (principalement des panels de gènes) dans l'indication de **cardiomyopathie hypertrophique** (cas index et apparentés).

**Cent trente-deux études** ont été incluses à l'issue de la recherche documentaire dont trois portants sur des analyses d'exome, et deux, sur des analyses de génome. Quatre-vingts études rapportent des données de taux de détection (= taux de détection d'un variant pathogène ou probablement pathogène), 44 décrivent les associations génotype-phénotype et 51 rapportent des données concernant la pénétrance des gènes. Aucune étude documentant l'impact sur la prise en charge des patients n'a été identifiée par les auteurs.

<sup>40</sup> Pénétrance de variants pathogènes et probablement pathogènes identifiés de manière fortuite dans des populations générales n'ayant pas de cardiomyopathie diagnostiquée initialement.

<sup>41</sup> Cinq fois moins importante que dans les études familiales.

1) Rendements diagnostiques (↔ taux de détection d'anomalies pathogènes ou probablement pathogène) :

Les auteurs rapportent des **taux moyens** :

- en **population adulte** (62 études, n = 24 897) **de 42 %** (IC95 % : 38 %-45 %) ;
- en **population pédiatrique** (douze études, n = 1 143) **de 56 %** (IC95 % : 45 %-67 %).

Selon la méthode de classification des variants suivant les sociétés savantes américaines American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) et l'Association for Molecular Pathology (AMP), ces taux en population globale adulte sont en moyenne de 33 % (IC95 % : 28 %-38 %, taux significativement inférieur aux études n'appliquant pas ces classifications, p < 0,01) et en population globale pédiatrique de 78 % (IC95 % : 70 %-85 %, non significatif).

Les taux de détection rapportés dans la méta-analyse sont **plus élevés dans les sous-populations présentant des antécédents familiaux de cardiomyopathies et/ou de mort subite** :

- **population adulte** (différence statistiquement significative, p < 0,01) :
  - avec antécédents, en moyenne 59 % (IC95 % : 53 %-64 %) ;
  - sans antécédents, en moyenne 33 % (IC95 % : 22 %-47 %) ;
- **population pédiatrique** (différence non statistiquement significative) :
  - avec antécédents, en moyenne 57 % (IC95 % : 49 %-64 %, non significatif) ;
  - sans antécédents, en moyenne 49 % (IC95 % : 30 %-68 %, non significatif).

Parmi les patients adultes avec un test positif, **96 % présentaient une altération moléculaire dans au moins un des huit gènes sarcomériques** : *ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNT2*, *TNNI3* et *TPM1* ; dont **81 % au moins une altération dans l'un des deux gènes MYBPC3 ou MYH7**.

Tableau 12. Christian et al., 2022, résultats concernant les taux de détection d'altération moléculaires

| Population                                                                                                  |                         | N études | Effectif                                                 | Résultats                                                |                                               |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--|
| Taux de détection d'une altération moléculaire pathogène ou probablement pathogène                          |                         |          |                                                          |                                                          |                                               |  |
| Adulte                                                                                                      | 62                      | 24 897   | Global                                                   | 42 % (IC95 % : 38 % - 45 %, non significatif)            |                                               |  |
|                                                                                                             | 11                      | 4 392    | Classification ACMG / AMP                                | 33 % (IC95 % : 28 % à 38 %, taux significatif p < 0,01)  |                                               |  |
|                                                                                                             | 36                      | 3 497    | Avec antécédent familial                                 | 59 % (IC95 % : 53 % - 64 %, taux significatif p < 0,01)  |                                               |  |
|                                                                                                             | 6                       | 551      | Sans antécédent familial                                 | 33 % (IC95 % : 22 % - 47 %, non significatif)            |                                               |  |
|                                                                                                             | 13                      | 2 355    | Au moins 1/8 gènes sarco-<br>mériques parmi les positifs | 96 % (IC95 % : 93 % - 98 %)                              |                                               |  |
|                                                                                                             | Pédiatrique<br>≤ 21 ans | 12       | 1 143                                                    | Global                                                   | 56 % (IC95 % : 45 % - 67 %, non significatif) |  |
|                                                                                                             |                         | 2        | 116                                                      | Classification ACMG / AMP                                | 78 % (IC95 % : 70 % - 85 %, non significatif) |  |
|                                                                                                             |                         | 7        | 256                                                      | Avec antécédent familial                                 | 57 % (IC95 % : 49 % - 64 %, non significatif) |  |
|                                                                                                             |                         | 4        | 126                                                      | Sans antécédent familial                                 | 49 % (IC95 % : 30 % - 68 %, non significatif) |  |
|                                                                                                             |                         | NR       | NR                                                       | Au moins 1/8 gènes sarco-<br>mériques parmi les positifs | NR                                            |  |
| Taux de détection d'une altération moléculaire, non concluante (variants de signification inconnue ou VOUS) |                         |          |                                                          |                                                          |                                               |  |
| Adulte                                                                                                      | 15                      | 11 032   | Global                                                   | 12 % (IC95 % : 9 % - 17 %, non significatif)             |                                               |  |
|                                                                                                             | 4                       | 1 121    | Classification ACMG / AMP                                | 24 % (IC95 % : 18 % - 32 %), p > 0,01)                   |                                               |  |
| Pédiatrique<br>≤ 21 ans                                                                                     | 2                       | 528      | Global                                                   | 19 % à 31 % (pas d'analyse statistique rapportée)        |                                               |  |

2) Pénétrance

La **pénétrance combinée**, tous gènes confondus (46 études, n = 2 474, population adulte et pédiatrique) était en moyenne de **62 %** (IC95 % : 55 % ; 69 %) ; 65 % pour le gène *MYBPC3*, 76 % pour le gène *MYH7*, 77 % pour le gène *TNNT2*, de 48 à 56 % pour le gène *TNNI3* et 89 % à 100 % pour le gène *ACTC1*. La pénétrance combinée était significativement supérieure dans les études incluant des cas index, 73 % contre 55 % (p < 0,01) :

- **cas index** (dix-huit études, n = 1 436 patients) : **en moyenne 73 %** (IC95 % : 65 % ; 79 %) ;
- études sur les apparentés (31 études, n = 2 557 patients) : en moyenne 55 % (IC95 % : 46 % ; 64 %).

Tableau 13. Christian *et al.*, 2022, résultats des analyses de pénétrance des gènes

| Population                                             | N études | Effectif | Résultats, en moyenne (IC95 %) |                              |
|--------------------------------------------------------|----------|----------|--------------------------------|------------------------------|
| Population adulte (tous gènes confondus)               | 46       | 3 474    | Global                         | 62 % (55 % ; 69 %)           |
|                                                        | 18       | 1 436    | Cas index inclus               | 73 % (65 % ; 79 %), p < 0,01 |
|                                                        | 31       | 2 557    | Cas index exclus               | 55 % (46 % ; 64 %)           |
| Population pédiatrique < 20 ans (tous gènes confondus) | 5        | 803      | Global                         | 24 % (10 % ; 47 %)           |
|                                                        | 1        | 98       | Cas index inclus               | 61 %                         |
|                                                        | 4        | 705      | Cas index exclus               | Min-max : 7 % à 48 %         |
| Populations adulte et pédiatrique                      | 17       | 1 273    | <i>MYBPC3</i>                  | 65 % (59 % ; 71 %)           |
|                                                        | 4        | 121      | <i>MYH7</i>                    | 76 % (57 % ; 88 %)           |
|                                                        | 4        | 187      | <i>TNNT2</i>                   | 77 % (70 % ; 82 %)           |
|                                                        | 2        | 109      | <i>TNNI3</i>                   | Min-max : 48 % à 56 %        |
|                                                        | 2        | 60       | <i>ACTC1</i>                   | Min-max : 89 % à 100 %       |

Ommen *et al.* publiée en 2024 (21)

La revue systématique publiée par Ommen *et al.* en 2024 (21) propose un panel à analyser pour le diagnostic des cardiomyopathies hypertrophiques constitué de **huit gènes : *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3*, *ACTC1***.

Les auteurs rapportent que :

- parmi les patients atteints de CMH, environ **30 % à 60 % présentent une variation génétique pathogène ou probablement pathogène identifiable** ;
- parmi les patients atteints de CMH et présentant une variation génique sarcomérique pathogène,
  - les deux gènes les plus courants sont ceux codant pour la chaîne lourde de la myosine bêta 7 (*MYH7*) et la protéine C3 de liaison à la myosine (*MYBPC3*), identifiés chez 70 % des patients positifs,
  - tandis que les autres gènes (*TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3*, *ACTC1*) représentent chacun une faible proportion de patients (1 % à 5 %). Au sein de ces gènes, de nombreux variants ont été identifiés, la majorité étant « privés » (propres à la famille individuelle).

L'ensemble des données de rendement diagnostiques pour l'indication de cardiomyopathie hypertrophique est rapporté dans le Tableau 14 ci-après.

Tableau 14. Gènes d'intérêt et rendements diagnostiques rapportés dans la littérature pour la cardiomyopathie hypertrophique

| Référence                  | INESSS, 2022 | MSAC, 2021 | Topriceanu et al., 2024 | Christian et al., 2022 | Ommen et al., 2024 |
|----------------------------|--------------|------------|-------------------------|------------------------|--------------------|
| Type de doc                | HTA          |            | RS avec MA              |                        | RBP avec RS        |
| Nombre total de gènes      | 28           | 11         | 14                      | 8                      | 8                  |
| – dont panel 1 (Cardiogen) | 16           | 11         | 9                       | 8                      | 8                  |
| – dont panel 2 (Cardiogen) | 24           | 11         | 13                      | 8                      | 8                  |
| – autres gènes             | 4            | 0          | 1                       | 0                      | 0                  |
| <i>ACTC1</i>               | oui          | oui        | oui                     | oui                    | oui                |
| <i>MYBPC3</i>              | oui          | oui        | oui                     | oui                    | oui                |
| <i>MYH7</i>                | oui          | oui        | oui                     | oui                    | oui                |
| <i>MYL2</i>                | oui          | oui        | oui                     | oui                    | oui                |
| <i>MYL3</i>                | oui          | oui        | oui                     | oui                    | oui                |
| <i>TNNI3</i>               | oui          | oui        | oui                     | oui                    | oui                |
| <i>TNNT2</i>               | oui          | oui        | oui                     | oui                    | oui                |
| <i>TPM1</i>                | oui          | oui        | oui                     | oui                    | oui                |
| <i>GLA</i>                 | oui          | oui        | non                     | non                    | non                |
| <i>LAMP2</i>               | oui          | oui        | non                     | non                    | non                |
| <i>PRKAG2</i>              | oui          | oui        | non                     | non                    | non                |
| <i>ALPK3</i>               | oui          | non        | oui                     | non                    | non                |
| <i>CSRP3</i>               | oui          | non        | oui                     | non                    | non                |
| <i>JPH2</i>                | oui          | non        | oui                     | non                    | non                |
| <i>PLN</i>                 | oui          | non        | oui                     | non                    | non                |
| <i>ACTN2</i>               | oui          | non        | non                     | non                    | non                |
| <i>FHL1</i>                | oui          | non        | non                     | non                    | non                |
| <i>FLNC</i>                | oui          | non        | non                     | non                    | non                |
| <i>TNNC1</i>               | oui          | non        | non                     | non                    | non                |
| <i>TTR</i>                 | oui          | non        | non                     | non                    | non                |
| <i>GAA</i>                 | oui          | non        | non                     | non                    | non                |
| <i>PTPN11</i>              | oui          | non        | non                     | non                    | non                |
| <i>RAF1</i>                | oui          | non        | non                     | non                    | non                |
| <i>SOS1</i>                | oui          | non        | non                     | non                    | non                |
| <i>BRAF</i>                | oui          | non        | non                     | non                    | non                |
| <i>CACNA1C</i>             | oui          | non        | non                     | non                    | non                |
| <i>FHOD3</i>               | oui          | non        | non                     | non                    | non                |
| <i>RIT1</i>                | oui          | non        | non                     | non                    | non                |

| Référence                                 | INESSS, 2022     | MSAC, 2021 | Topriceanu et al., 2024                                                                                                                                                                         | Christian et al., 2022                                                                                                                                       | Ommen et al., 2024 |
|-------------------------------------------|------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Type de doc                               | HTA              |            | RS avec MA                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                              | RBP avec RS        |
| <i>TRIM63</i>                             | non              | non        | oui                                                                                                                                                                                             | non                                                                                                                                                          | non                |
| Rendements diagnostiques moyen (effectif) |                  |            |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |                    |
| Cas index et études familiales            | 24,8 % (n = 319) | 37 %       | 37,1 % (IC95 % : 0,339 ; 0404)<br>(25 études, n = 20 808)                                                                                                                                       | -                                                                                                                                                            | 30 % à 60 %        |
| Population adulte                         | -                | -          | -                                                                                                                                                                                               | 42 % (IC95 % : 38 %-45 %) (62 études, n = 24 897)<br>– antécédents : 59 % (IC05 % : 53 %-64 %)<br>– sans antécédents : 33 % (IC95 % : 22 %-47 %)             | -                  |
| Population pédiatrique                    | -                | -          | -                                                                                                                                                                                               | 56 % (IC95 % : 45 %-67 %)<br>– antécédents : 57 % (IC95 % : 49 %-64 %, non significatif)<br>– sans antécédents : 49 % (IC95 % : 30 %-68 %, non significatif) | -                  |
| Population générale                       | -                | -          | 0,7 % (1 397 / 213 911)                                                                                                                                                                         | -                                                                                                                                                            | -                  |
| Pénétrance                                |                  |            |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                              |                    |
| Cas index et études familiales            | -                | -          | 67,4 % (IC95 % : 63,0 % ; 71,5 %, n = 2449)<br><i>MYBPC3</i> (55,4 %)<br><i>MYH7</i> (64,3 %)<br><i>TNNT2</i> (62,4 %)<br><i>TNNI3</i> (60,3 %)<br><i>MYL2</i> (64,8 %)<br><i>TPM1</i> (48,6 %) | 62 % (IC95 % : 55 % ; 69 %)                                                                                                                                  | -                  |
| Cas index                                 | -                | -          | -                                                                                                                                                                                               | 73 % (IC95 % : 65 % ; 79 %)                                                                                                                                  | -                  |
| Apparentés                                | -                | -          | -                                                                                                                                                                                               | 55 % (IC95 % : 46 % ; 64 %)                                                                                                                                  | -                  |
| Population générale                       | -                | -          | 11 % (âge moyen de 55,8 ans +/- 8,1 ans)                                                                                                                                                        | -                                                                                                                                                            | -                  |

## Synthèse des rendements diagnostiques pour la cardiomyopathie hypertrophique

La synthèse des rendements diagnostiques pour les panels génétiques utilisés pour la cardiomyopathie hypertrophique présente certaines difficultés en raison des facteurs suivants :

- les panels de gènes étudiés diffèrent d'un document à l'autre ;
- les populations étudiées sont hétérogènes (cas index, études familiales, population générale, population adultes et pédiatriques) ;
- la classification des variants selon le niveau de preuve de leur association avec la pathologie suspectée n'est pas uniforme.

Par conséquent, cette synthèse est descriptive et non quantitative.

### Rendements diagnostiques rapportés par les agences d'évaluation des technologies de santé :

- MSAC : 37,2 % pour un panel d'onze gènes (données australiennes) ;
- INESSS : 24,8 % pour un panel de 28 gènes (données québécoises).

### Rendements diagnostiques rapportés dans les RS avec ou sans méta-analyse :

- la méta-analyse de Topriceanu *et al.* (2024) (18) indique un rendement diagnostique de 37,1 % (panel de quatorze gènes, cas index et apparentés) et de 0,70 % en population générale ;
- la méta-analyse de Christian *et al.* (2022) (19) rapporte un rendement de 42 % chez les adultes et de 56 % chez les population pédiatriques (panel de huit gènes, cas index et apparentés) ;
- la RBP avec RS de Ommen *et al.* (2024) (21) rapporte des rendements entre 30 et 60 %.

### Observations tirées des données publiées :

Le rendement diagnostique est plus élevé :

- dans les études incluant des cas index et apparentés par rapport à la population générale (37,1 % contre 0,7 % selon Topriceanu *et al.* (18)) ;
- chez les populations avec des antécédents familiaux (59 % contre 33 % chez les patients sans antécédents) selon Christian *et al.* (19)) ;
- chez les populations pédiatriques (56 % contre 42 % chez les adultes selon Christian *et al.* (19)).

La pénétrance des gènes est plus élevée :

- dans les études sur les cas index et apparentés par rapport à la population générale (67,4 % contre 11 %) ;
- dans les études incluant des cas index par rapport aux apparentés (73 % contre 55 % selon Christian *et al.* (16)) ;
- dans les populations plus âgées Topriceanu *et al.* (18) indiquent qu'une augmentation de l'âge d'un an est associée à une augmentation de 1 % de la pénétrance rapportée.

Gènes impliqués :

- huit gènes codant pour des protéines du sarcomère<sup>42</sup> sont mentionnés dans tous les documents rapportant des données de rendement diagnostique : **ACTC1, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNT2, TNNI3 et TPM1** ;
- les gènes **MYBPC3 et MYH7** sont les plus fréquemment<sup>43</sup> associés à des variants pathogènes ou probablement pathogènes caractéristiques de la cardiomyopathie hypertrophique.

<sup>42</sup> Le sarcomère est l'unité contractile de base des muscles striés et il contient plusieurs types de protéines structurales et régulatrices.

<sup>43</sup> Selon Christian *et al.* (16), parmi les patients adultes testés positifs génétiquement : 96 % présentaient une altération dans au moins un des huit gènes sarcomériques ; 81 % présentaient au moins une altération dans les gènes **MYBPC3** et **MYH7**.

## 4.2. Cardiomyopathie dilatée (CMD)

### 4.2.1. Composition des panels de gènes à séquencer et analyser

#### 4.2.1.1. Sélection documentaire

Six documents ont été sélectionnés chacun rapportant une **liste de gènes d'intérêt** à séquencer et analyser par NGS ciblé afin de détecter des altérations moléculaires chez des **patients pour lesquels une cardiomyopathie dilatée est suspectée** :

- deux rapports d'évaluation technologique d'agences d'évaluation technologique : celui de l'INESSS publié en 2022 (9) et celui du MSAC publié en 2021 (17) et
- quatre recommandations de bonnes pratiques publiées entre 2022 et 2023 (22, 23, 25, 27).

#### 4.2.1.2. Données disponibles (niveau de preuve, population)

Certaines recommandations précisent à la fois les gènes associés à une cardiomyopathie dilatée isolée et les gènes associés à des présentations syndromiques pouvant inclure la cardiomyopathie comme une caractéristique (principale ou non) du syndrome. D'autres recommandations ne font pas cette précision.

Les niveaux d'associations gène-phénotype ne sont pas décrits par la plupart des recommandations. Pour la cardiomyopathie dilatée, seuls les gènes avec des preuves définitives/fortes ou modérées d'association gène-pathologie rapportés par les recommandations européennes publiées en 2023 par Arbelo *et al.* (23) ont été considérés (vingt au total).

#### 4.2.1.3. Liste et nombre de gènes rapportés dans la littérature

Les documents analysés mentionnent **40 gènes différents pour le diagnostic génétique des cardiomyopathies dilatées**.

Les Tableau 15 et Tableau 16 ci-après présentent les recommandations de gènes à analyser en contexte de cardiomyopathie dilatée, basées sur les différentes sources identifiées : rapports d'agences d'évaluation des technologies de santé, recommandations professionnelles.

Tableau 15. Nombre de gènes rapportés pour la cardiomyopathie dilatée, dans la littérature analysée et dans le panel proposé (panel 2 « cardiomyopathies diverses ») par la filière Cardiogen

| Type  | Référence                                                 | Pathologie                | Nombre de gènes recommandés   |                   |        |
|-------|-----------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------|--------|
|       |                                                           |                           | TOTAL                         | Panel 2 Cardiogen | Autres |
| HTA   | INESSS, 2022 (5)                                          | CMD et syndromes associés | 40                            | 31                | 9      |
|       | MSAC, 2021 (17)                                           | CMD                       | 7                             | 7                 | 0      |
| RBP   | Wilde <i>et al.</i> , 2022 (EHRA, HRS, APHRS, LAHRS) (22) | CMD                       | 19                            | 19                | 0      |
|       | Arbelo <i>et al.</i> , 2023 (ESC) (23)                    | CMD et syndromes associés | 20                            | 19                | 1      |
|       | Hayesmoore <i>et al.</i> , 2023 (EMQN) (25)               | CMD                       | 20                            | 19                | 1      |
|       | Landstrom <i>et al.</i> , 2023 (AHA) (27)                 | CMD                       | 10                            | 10                | 0      |
| TOTAL |                                                           |                           | 40 gènes différents rapportés |                   |        |

Tableau 16. Gènes rapportés pour la cardiomyopathie dilatée, dans la littérature analysée

| Type                                                                                                            | Recommandations des agences d'HTA |            |                       | Recommandations professionnelles |                             |                                 |                                |                       | Pertinence clinique du gène |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Référence                                                                                                       | INESSS, 2022                      | MSAC, 2021 | Consensus / Dissensus | Wilde <i>et al.</i> , 2022       | Arbelo <i>et al.</i> , 2023 | Hayesmoore <i>et al.</i> , 2023 | Landstrom <i>et al.</i> , 2023 | Consensus / Dissensus |                             |
| Organisme                                                                                                       | INESSS                            | MSAC       | -                     | EHRA, HRS, APhRS, LAHRS          | ESC                         | EMQN                            | AHA                            | -                     |                             |
| Gènes inclus dans le panel 2 de Cardiogen : cardiomyopathies héréditaires diverses (71 gènes) ; n = 31 gènes/71 |                                   |            |                       |                                  |                             |                                 |                                |                       |                             |
| <b>MYH7</b>                                                                                                     | oui                               | oui        | Consensus             | oui                              | oui                         | oui                             | oui                            | Consensus             | <b>Accord fort</b>          |
| <b>LMNA</b>                                                                                                     | oui                               | oui        | Consensus             | oui                              | oui                         | oui                             | oui                            | Consensus             | <b>Accord fort</b>          |
| <b>RBM20</b>                                                                                                    | oui                               | oui        | Consensus             | oui                              | oui                         | oui                             | oui                            | Consensus             | <b>Accord fort</b>          |
| <b>SCN5A</b>                                                                                                    | oui                               | oui        | Consensus             | oui                              | oui                         | oui                             | oui                            | Consensus             | <b>Accord fort</b>          |
| <b>TTN</b>                                                                                                      | oui                               | oui        | Consensus             | oui                              | oui                         | oui                             | oui                            | Consensus             | <b>Accord fort</b>          |
| <b>PLN</b>                                                                                                      | oui                               | oui        | Consensus             | oui                              | oui                         | oui                             | non                            | Dissensus             | <b>Accord relatif</b>       |
| <b>FLNC</b>                                                                                                     | oui                               | non        | Dissensus             | oui                              | oui                         | oui                             | oui                            | Consensus             | <b>Accord relatif</b>       |
| <b>TNNC1</b>                                                                                                    | oui                               | non        | Dissensus             | oui                              | oui                         | oui                             | oui                            | Consensus             | <b>Accord relatif</b>       |
| <b>TNNI3</b>                                                                                                    | oui                               | non        | Dissensus             | oui                              | oui                         | oui                             | non                            | Dissensus             | <b>Accord relatif</b>       |
| <b>TNNT2</b>                                                                                                    | oui                               | non        | Dissensus             | oui                              | oui                         | oui                             | oui                            | Consensus             | <b>Accord relatif</b>       |
| <b>TPM1</b>                                                                                                     | oui                               | non        | Dissensus             | oui                              | oui                         | oui                             | non                            | Dissensus             | <b>Accord relatif</b>       |
| <b>BAG3</b>                                                                                                     | oui                               | non        | Dissensus             | oui                              | oui                         | oui                             | oui                            | Consensus             | <b>Accord relatif</b>       |
| <b>DSP</b>                                                                                                      | oui                               | oui        | Consensus             | oui                              | oui                         | oui                             | non                            | Dissensus             | <b>Accord relatif</b>       |
| <b>ACTC1</b>                                                                                                    | oui                               | non        | Dissensus             | oui                              | oui                         | oui                             | non                            | Dissensus             | <b>Accord relatif</b>       |
| <b>ACTN2</b>                                                                                                    | oui                               | non        | Dissensus             | oui                              | oui                         | oui                             | non                            | Dissensus             | <b>Accord relatif</b>       |
| <b>DES</b>                                                                                                      | oui                               | non        | Dissensus             | oui                              | oui                         | oui                             | oui                            | Consensus             | <b>Accord relatif</b>       |
| <b>JPH2</b>                                                                                                     | oui                               | non        | Dissensus             | oui                              | oui                         | oui                             | non                            | Dissensus             | <b>Accord relatif</b>       |
| <b>NEXN</b>                                                                                                     | oui                               | non        | Dissensus             | oui                              | oui                         | oui                             | non                            | Dissensus             | <b>Accord relatif</b>       |
| <b>VCL</b>                                                                                                      | oui                               | non        | Dissensus             | oui                              | oui                         | oui                             | non                            | Dissensus             | <b>Accord relatif</b>       |

| Type                            | Recommandations des agences d'HTA |            |                       | Recommandations professionnelles |                             |                                 |                                |                       | Pertinence clinique du gène |
|---------------------------------|-----------------------------------|------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Référence                       | INESSS, 2022                      | MSAC, 2021 | Consensus / Dissensus | Wilde <i>et al.</i> , 2022       | Arbelo <i>et al.</i> , 2023 | Hayesmoore <i>et al.</i> , 2023 | Landstrom <i>et al.</i> , 2023 | Consensus / Dissensus |                             |
| <b>LAMP2</b>                    | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>MYBPC3</b>                   | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>DSC2</b>                     | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>DSG2</b>                     | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>EMD</b>                      | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>HCN4</b>                     | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>NKX2-5</b>                   | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>PKP2</b>                     | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>RAF1</b>                     | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>RYR2</b>                     | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>TAZ</b>                      | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>TMEM43</b>                   | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| Autres gènes cités, n = 9 gènes |                                   |            |                       |                                  |                             |                                 |                                |                       |                             |
| <b>AARS2</b>                    | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>DMD</b>                      | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | oui                         | oui                             | non                            | Dissensus             | Incertain                   |
| <b>DOLK</b>                     | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>FKRP</b>                     | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>FKTN</b>                     | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>JUP</b>                      | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>PPCS</b>                     | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>PPP1R13L</b>                 | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |
| <b>TNNIK3</b>                   | oui                               | non        | Dissensus             | non                              | non                         | non                             | non                            | Consensus             | Incertain                   |

Synthèse des gènes recommandés pour la cardiomyopathie dilatée

Les documents analysés mentionnent **40 gènes différents pour le diagnostic génétique des cardiomyopathies dilatées**. Les recommandations suggèrent d’analyser des panels de gènes comprenant entre sept et 40 gènes.

La majorité de ces gènes recommandés (31 sur 40) sont inclus dans les panels utilisés par la filière Cardiogen d’après les données de l’enquête de pratique menée par la HAS entre 2022 et 2023. En plus de ces gènes, neuf autres gènes sont mentionnés : *AARS2, DMD, DOLK, FKRP, FKTN, JUP, PPCS, PPP1R13L, TNNIK3*.

La synthèse des recommandations relatives aux gènes à analyser révèle un consensus fort sur l’importance de plusieurs gènes dans la prise en charge des cardiomyopathies dilatées. En ce qui concerne d’autres gènes, les opinions varient parmi les recommandations. Ainsi :

- **cinq gènes sont unanimement recommandés (accord fort)** : *MYH7, LMNA, RBM20, SCN5A, TTN* ;
- **quatorze gènes sont majoritairement recommandés** (accord relatif, cités dans quatre à cinq références) : *FLNC, PLN, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, BAG3, DSP, ACTC1, ACTN2, DES, JPH2, NEXN, VCL* ;
- **un gène est peu recommandé** (trois références) : *DMD*<sup>44</sup> (ce gène n’est pas inclus dans les panels de la filière Cardiogen rapportés en 2022).

D’autres gènes sont également cités par une seule référence, notamment onze gènes inclus dans le panel 2 de la filière Cardiogen : *LAMP2, MYBPC3, DSC2, DSG2, EMD, HCN4, NKX2-5, PKP2, RAF1, RYR2, TMEM43, TAZ*, ainsi huit autres gènes : *AARS2, DOLK, FKRP, FKTN, JUP, PPCS, PPP1R13L, TNNIK3*.

Le Tableau 17 ci-dessous résume les principaux gènes recommandés pour l’analyse génétique des cardiomyopathies dilatées.

Tableau 17. Synthèse des principaux gènes recommandés pour la cardiomyopathie dilatée dans la littérature analysée

| Niveau d’accord                                                                                                 | Gènes unanime-<br>ment recommandés<br>(6 sources)                                                                   | Gènes majoritaire-<br>ment recommandés<br>(4 à 5 sources)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Gènes peu recom-<br>mandés (3 sources)                               | Commentaires                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                 | Cinq gènes<br>Accord fort                                                                                           | Quatorze gènes<br>Accord relatif                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Un gène<br>Incertain                                                 | Vingt gènes cités par<br>au moins trois référé-<br>rences.                                        |
| Gènes inclus dans le<br>panel 2 de Cardiogen :<br>« Cardiomyopathies hé-<br>réditaires diverses » (71<br>gènes) | <ul style="list-style-type: none"><li>– MYH7</li><li>– LMNA</li><li>– RBM20</li><li>– SCN5A</li><li>– TTN</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>– FLNC (5 références)</li><li>– PLN (5 références)</li><li>– TNNC1 (5 références)</li><li>– TNNT2 (5 références)</li><li>– BAG3 (5 références)</li><li>– DSP (5 références)</li><li>– DES (5 références)</li><li>– ACTC1 (4 références)</li><li>– ACTN2 (4 références)</li><li>– JPH2 (4 références)</li><li>– NEXN (4 références)</li><li>– TPM1 (4 références)</li><li>– TNNI3 (4 références)</li><li>– VCL (4 références)</li></ul> |                                                                      | Dix-neuf gènes du<br>panel 2 de Cardio-<br>gen sont mentionnés<br>par au moins deux<br>documents. |
| Autres gènes                                                                                                    |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"><li>– DMD (3 références)</li></ul> | Un autre gène est<br>mentionné.                                                                   |

<sup>44</sup> Un expert a rapporté que le gène DMD a été inclus dans la dernière version du panel « autres cardiomyopathies » de Cardiogen.

## 4.2.2. Rendements diagnostiques des analyses de panels de gènes pour la CMD

### 4.2.2.1. Sélection documentaire

Deux documents ont été sélectionnés chacun rapportant des données de **rendement diagnostique** de panels de gènes chez des patients suspectés de **cardiomyopathie dilatée** : deux rapports d'évaluation technologique d'agences d'évaluation technologique : celui du MSAC publié en 2021 (17) et celui de l'INESSS publié en 2022 (9).

### 4.2.2.2. Résultats

#### MSAC, 2021 (17)

Le rapport de l'agence australienne d'évaluation technologique (MSAC), publié en 2021, a évalué le séquençage de nouvelle génération (NGS) ciblé d'un **panel de 22 gènes par rapport à l'absence de test génétique** pour les cardiomyopathies hypertrophiques, dilatées et arythmogènes. Pour la cardiomyopathie dilatée, les **sept gènes d'intérêt** suivants ont été évalués :

- **LMNA, SCN5A, TTN, RBM20, PLN, DSP, MYH7** ;
- le rapport du MSAC rapporte des rendements diagnostiques moyens, issues d'une étude rétrospective publiées par Austin *et al.* en 2021 (28) et portant sur l'analyse de données australiennes de 352 patients suspectés de présenter une maladie cardiaque génétique, suivis dans onze hôpitaux entre janvier 2016 et juillet 2018. Selon cette étude :
  - le rendement diagnostique moyen toutes cardiomyopathies confondues est de 31,8 % ;
  - le rendement diagnostique spécifique pour la cardiomyopathie dilatée est de **22,5 %**.

#### INESSS, 2022 (9)

Le rapport de l'Institut québécois d'évaluation technologique (INESSS), publié en 2022, a évalué **les panels de gènes des maladies cardiovasculaires héréditaires** par séquençage de nouvelle génération. Ces maladies incluent la cardiomyopathie dilatée par non-compaction du ventricule gauche, la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit, la cardiomyopathie hypertrophique et l'amyloïdose héréditaire à transthyrétine (TTR).

- Le **rendement diagnostique**<sup>45</sup> serait d'environ **22 % pour les cardiomyopathies héréditaires**, quel que soit le type de cardiomyopathie, selon les données locales transmises par l'Institut de cardiologie de Montréal pour la période du 1<sup>er</sup> avril 2019 au 20 octobre 2021.
- Selon ces mêmes données, le rendement diagnostique pour la **cardiomyopathie dilatée par non-compaction du ventricule gauche** est de **16,7 %** pour un panel de 40 gènes.

### Synthèse des données de rendement diagnostique pour la cardiomyopathie dilatée

Les données de rendement diagnostique rapportées dans la littérature identifiée de plus haut niveau de preuve correspondent aux rendements rapportés par les rapports des agences d'évaluation des technologies de santé (MSAC et INESSS).

Ces rendements sont **compris entre 16,7 % et 22,5 %**.

- Le rapport du MSAC (2021) (17) indique un rendement diagnostique de 22,5 % pour un panel de sept gènes (données australiennes).

<sup>45</sup> Rendements diagnostiques des variants pathogènes et probablement pathogènes ; les VSI ne sont pas considérés.

- Le rapport de l'INESSS (2022) (9) rapporte un rendement diagnostique de 16,7 % pour un panel de 40 gènes (données québécoises).

### 4.3. Cardiomyopathie restrictive (CMR)

#### 4.3.1. Composition des panels de gènes à séquencer et analyser

##### 4.3.1.1. Sélection documentaire

Trois recommandations de bonnes pratiques publiées entre 2022 et 2023 (22, 23, 27) ont été sélectionnées. Elles rapportent une **liste de gènes d'intérêt** à séquencer et analyser par NGS ciblé pour détecter des altérations moléculaires chez des **patients suspectés de cardiomyopathie restrictive**.

##### 4.3.1.2. Données disponibles (niveau de preuve, population)

Peu de données sur les panels de gènes à analyser pour la cardiomyopathie restrictive ont été identifiées. Il s'agit exclusivement de recommandations professionnelles.

Les niveaux d'associations gène-phénotype sont décrits par les recommandations européennes publiées en 2023 par Arbelo *et al.* (23) qui mentionnent treize gènes comme étant liés avec la pathologie **mais qui sont décrits dans la littérature uniquement dans des cas rares et sporadiques**. Ces gènes ne sont pas classifiés/évalués par ClinGen (classification utilisée dans le document pour décrire les gènes associés aux cardiomyopathies).

- ➔ Pour la cardiomyopathie restrictive, à défaut de gènes avec des preuves définitives/fortes ou modérées d'association gène-pathologie selon ClinGen, ces treize gènes rapportés par Arbelo *et al.* (23) ont été considérés comme potentiellement recommandés dans cette évaluation.

##### 4.3.1.3. Liste et nombre de gènes rapportés dans la littérature

Les documents analysés mentionnent **quatorze gènes différents** pour le diagnostic génétique de la **cardiomyopathie restrictive**.

Les Tableau 18 et Tableau 19 ci-après présentent les recommandations relatives aux gènes à analyser, basées sur les recommandations professionnelles identifiées.

Tableau 18. Nombre de gènes rapportés pour la cardiomyopathie restrictive dans la littérature analysée et dans les panels proposés par la filière Cardiogen

| Type de doc | Référence                                                 | Pathologie | Nombre de gènes recommandés         |                      |                      |        |
|-------------|-----------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------|
|             |                                                           |            | TOTAL                               | Panel 1<br>Cardiogen | Panel 2<br>Cardiogen | Autres |
| RBP         | Arbelo <i>et al.</i> , 2023 (ESC) (23)                    | CMR        | 13                                  | 9                    | 13 (panel 1 + 4)     | 0      |
|             | Wilde <i>et al.</i> , 2022 (22) (EHRA, HRS, APHRS, LAHRS) | CMR        | 7                                   | 6                    | 7 (panel 1 + 1)      | 0      |
|             | Landstrom <i>et al.</i> , 2023 (AHA) (27)                 | CMR        | 1                                   | 1                    | 1                    | 0      |
| TOTAL       |                                                           |            | Quatorze gènes différents rapportés |                      |                      |        |

Tableau 19. Gènes rapportés pour la cardiomyopathie restrictive, dans la littérature analysée

| Référence                                                                                                         | Arbelo <i>et al.</i> , 2023 | Wilde <i>et al.</i> , 2022 | Landstrom <i>et al.</i> , 2023 | Pertinence clinique du gène |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Organisme                                                                                                         | ESC                         | EHRA, HRS, APHRS, LAHRS    | AHA                            | -                           |
| Gènes inclus dans le panel 2 de Cardiogen : cardiomyopathies héréditaires diverses (71 gènes) ; n = 14 gènes / 71 |                             |                            |                                |                             |
| <i>MYH7</i>                                                                                                       | oui                         | oui                        | non                            | Accord relatif              |
| <i>TNNI3</i>                                                                                                      | oui                         | oui                        | non                            | Accord relatif              |
| <i>ACTC1</i>                                                                                                      | oui                         | oui                        | non                            | Accord relatif              |
| <i>FLNC</i>                                                                                                       | oui                         | oui                        | non                            | Accord relatif              |
| <i>TNNT2</i>                                                                                                      | oui                         | oui                        | non                            | Accord relatif              |
| <i>TTN</i>                                                                                                        | oui                         | oui                        | non                            | Accord relatif              |
| <i>TTR</i>                                                                                                        | non                         | oui                        | oui                            | Accord relatif              |
| <i>MYBPC3</i>                                                                                                     | oui                         | non                        | non                            | Incertain                   |
| <i>MYL2</i>                                                                                                       | oui                         | non                        | non                            | Incertain                   |
| <i>MYL3</i>                                                                                                       | oui                         | non                        | non                            | Incertain                   |
| <i>TPM1</i>                                                                                                       | oui                         | non                        | non                            | Incertain                   |
| <i>BAG3</i>                                                                                                       | oui                         | non                        | non                            | Incertain                   |
| <i>DES</i>                                                                                                        | oui                         | non                        | non                            | Incertain                   |
| <i>MYPN</i>                                                                                                       | oui                         | non                        | non                            | Incertain                   |
| <b>TOTAL</b>                                                                                                      | <b>13 gènes</b>             | <b>7 gènes</b>             | <b>1 gène</b>                  | -                           |

### Synthèse des gènes recommandés pour la cardiomyopathie restrictive

Les documents analysés mentionnent **quatorze gènes différents** pour le diagnostic génétique de la cardiomyopathie restrictive. Les recommandations suggèrent d’analyser des panels de gènes comprenant entre un et treize gènes.

Tous les gènes recommandés sont inclus dans les panels utilisés par la filière Cardiogen, d’après les données de l’enquête de pratique menée par la HAS entre 2022 et 2023.

La synthèse des recommandations relatives aux gènes à analyser ne révèle aucun consensus fort de gènes à analyser dans le diagnostic moléculaire de la cardiomyopathie restrictive mais un consensus relatif pour sept gènes. Ainsi :

- **aucun gène n’est unanimement recommandé ;**
- **sept gènes sont majoritairement recommandés** (accord relatif, cités dans deux références) : *ACTC1, FLNC, MYH7, TNNI3, TNNT2, TTN, TTR* ;
- **sept autres gènes** sont cités (une référence) : *MYBPC3, MYL2, MYL3, TPM1, BAG3, DES, MYPN*.

Le Tableau 20 ci-dessous résume les principaux gènes recommandés pour l'analyse génétique des cardiomyopathies restrictives.

Tableau 20. Synthèse des principaux gènes recommandés pour la cardiomyopathie restrictive, d’après la littérature analysée

| Niveau d’accord                                                                                 | Gènes unanimement recommandés (3 sources) | Gènes majoritairement recommandés (2 sources)                                                                                                                                                      | Gènes partiellement recommandés (1 source)                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                 | 0 gène<br>Accord fort                     | 7 gènes<br>Accord relatif                                                                                                                                                                          | 7 gènes<br>Incertain                                                                                                                                                                               |
| Gènes inclus dans le panel 2 de Cardiogen « Cardiomyopathies héréditaires diverses » (71 gènes) |                                           | <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>ACTC1</i></li><li>- <i>FLNC</i></li><li>- <i>TNNT2</i></li><li>- <i>TTN</i></li><li>- <i>MYH7</i></li><li>- <i>TNNI3</i></li><li>- <i>TTR</i></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>MYBPC3</i></li><li>- <i>MYL2</i></li><li>- <i>MYL3</i></li><li>- <i>TPM1</i></li><li>- <i>BAG3</i></li><li>- <i>DES</i></li><li>- <i>MYPN</i></li></ul> |

#### 4.3.2. Rendements diagnostiques des analyses de panels de gènes pour la CMR

Aucun document rapportant des données de rendement diagnostique (répondant aux critères PICOS) n’a été identifié dans la littérature pour la cardiomyopathie restrictive.

Seules les recommandations américaines de Landstrom *et al.* publiées en 2021 (26) ont rapporté des données de rendement diagnostique de panels de gènes chez une population pédiatrique chez qui une CMR a été identifiée.

- ➔ Ce rendement diagnostique **en population pédiatrique est de 60 % pour deux gènes : *MYH7* et *TNNI3*.**

## 4.4. Cardiomyopathie ventriculaire arythmogène (CMA)

### 4.4.1. Composition des panels de gènes à séquencer et analyser

#### 4.4.1.1. Sélection documentaire

**Sept documents** ont été sélectionnés chacun rapportant une **liste de gènes d'intérêt** à séquencer et analyser par NGS ciblé afin de détecter des altérations moléculaires chez des **patients pour lesquels une cardiomyopathie ventriculaire arythmogène est suspectée** :

- deux rapports d'agences d'évaluation des technologies de santé : celui du MSAC publié en 2021 (17) et celui de l'INESSS publié en 2022 (9) ;
- cinq recommandations de bonnes pratiques publiées entre 2021 et 2023 dont un PNDS (7, 22, 23, 25, 27).

#### 4.4.1.2. Données disponibles (niveau de preuve, population)

La plupart des données disponibles portent sur la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (CVDA). Le rapport HTA du MSAC porte sur les cardiomyopathies arythmogènes en général.

Les niveaux d'associations gène-phénotype sont décrits dans les rapports HTA mais ne sont pas décrits dans la plupart des recommandations.

Les recommandations européennes publiées en 2023 par Arbelo *et al.* (23) indiquent des gènes (dix-neuf au total) mentionnés comme étant liés avec la pathologie mais qui sont **décrits dans la littérature uniquement dans des cas rares et sporadiques et n'ont pas été classifiés/évalués par ClinGen** (classification utilisée dans le document pour décrire les gènes associés aux cardiomyopathies). Néanmoins, pour les cardiomyopathies ventriculaires arythmogènes, seuls les huit gènes avec des preuves définitives/fortes ou modérées d'association gène-pathologie ont été considérés. En effet, Arbelo *et al.* recommandent que les tests génétiques de première intention se concentrent sur ces huit gènes disposant de preuves solides d'association avec le phénotype présenté.

De même, seuls les gènes recommandés par la RBP de Landstrom *et al.*, 2023 (27), avec des preuves définitives, fortes ou modérées ont été rapportés.

#### 4.4.1.3. Liste et nombre de gènes rapportés dans la littérature

Les documents analysés mentionnent **dix-sept gènes différents** pour le diagnostic génétique des cardiomyopathies ventriculaires arythmogènes. Les Tableau 21 et Tableau 22 ci-après présentent les recommandations de gènes à analyser en contexte de cardiomyopathies ventriculaires arythmogènes, basées sur les différentes sources identifiées : rapports d'agences d'évaluation technologique, recommandations professionnelles.

**Tableau 21. Nombre de gènes rapportés pour la CMA dans la littérature analysée et dans le panel 2 « cardiomyopathies diverses » proposé par la filière Cardiogen**

| Type de doc | Référence                                   | Pathologie | Nombre de gènes recommandés |                       |        |
|-------------|---------------------------------------------|------------|-----------------------------|-----------------------|--------|
|             |                                             |            | TOTAL                       | Panel 2 Cardiogen     | Autres |
| HTA         | INESSS, 2022 (9)                            | CVDA       | 12                          | 9 (dont 1 du panel 1) | 3      |
|             | MSAC, 2021 (17)                             | CMA        | 6                           | 1                     | 1      |
| RBP         | Arbelo <i>et al.</i> , 2023 (ESC) (23)      | CVDA       | 8                           | 7                     | 1      |
|             | Hayesmoore <i>et al.</i> , 2023 (EMQN) (25) | CVDA       | 9                           | 8 (dont 1 du panel 1) | 1      |

| Type de doc  | Référence                                                 | Pathologie | Nombre de gènes recommandés          |                        |        |
|--------------|-----------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------|------------------------|--------|
|              |                                                           |            | TOTAL                                | Panel 2 Cardiogen      | Autres |
|              | Wilde <i>et al.</i> , 2022 (22) (EHRA, HRS, APHRS, LAHRS) | CVDA       | 9                                    | 8 (dont 1 du panel 1)  | 1      |
|              | Landstrom <i>et al.</i> , 2023 (AHA) (27)                 | CMA        | 8                                    | 7                      | 1      |
|              | Cardiogen, 2021 (PNDS) (7)                                | CVDA       | 16                                   | 13 (dont 1 du panel 1) | 3      |
| <b>TOTAL</b> |                                                           |            | <b>17 gènes différents rapportés</b> |                        |        |

Tableau 22. Gènes rapportés pour la CMA dans la littérature analysée

| Type       | Recommandations des agences d'HTA |            | Recommandations professionnelles |                                  |                            |                                |                        | Pertinence clinique du gène |
|------------|-----------------------------------|------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Référence  | INESSS, 2022                      | MSAC, 2021 | Arbelo <i>et al.</i> , 2023      | Hayes-moore <i>et al.</i> , 2023 | Wilde <i>et al.</i> , 2022 | Landstrom <i>et al.</i> , 2023 | Cardiogen, 2021 (PNDS) |                             |
| Orga-nisme | INESSS                            | MSAC       | ESC                              | EMNQ                             | EHRA, HRS, APHRS, LAHRS    | AHA                            | Cardiogen              |                             |
| DSC2       | oui                               | oui        | oui                              | oui                              | oui                        | oui                            | oui                    | Accord fort                 |
| DSG2       | oui                               | oui        | oui                              | oui                              | oui                        | oui                            | oui                    | Accord fort                 |
| DSP        | oui                               | oui        | oui                              | oui                              | oui                        | oui                            | oui                    | Accord fort                 |
| PKP2       | oui                               | oui        | oui                              | oui                              | oui                        | oui                            | oui                    | Accord fort                 |
| TMEM43     | oui                               | oui        | oui                              | oui                              | oui                        | oui                            | oui                    | Accord fort                 |
| JUP        | oui                               | oui        | oui                              | oui                              | oui                        | oui                            | oui                    | Accord fort                 |
| DES        | oui                               | non        | oui                              | oui                              | oui                        | oui                            | oui                    | Accord relatif              |
| PLN        | oui                               | non        | oui                              | oui                              | oui                        | oui                            | oui                    | Accord relatif              |
| FLNC       | oui                               | non        | non                              | oui                              | oui                        | non                            | oui                    | Accord relatif              |
| LMNA       | oui                               | non        | non                              | non                              | non                        | non                            | oui                    | Incertain                   |
| CDH2       | oui                               | non        | non                              | non                              | non                        | non                            | oui                    | Incertain                   |
| CTNNA3     | non                               | non        | non                              | non                              | non                        | non                            | oui                    | Incertain                   |
| RYR2       | non                               | non        | non                              | non                              | non                        | non                            | oui                    | Incertain                   |
| SCN5A      | non                               | non        | non                              | non                              | non                        | non                            | oui                    | Incertain                   |
| TTN        | non                               | non        | non                              | non                              | non                        | non                            | oui                    | Incertain                   |
| ANK2       | oui                               | non        | non                              | non                              | non                        | non                            | non                    | Incertain                   |
| TGFB3      | non                               | non        | non                              | non                              | non                        | non                            | oui                    | Incertain                   |

Synthèse des gènes recommandés pour la cardiomyopathie ventriculaire arythmogène

Les documents analysés mentionnent **dix-sept gènes différents** pour le diagnostic génétique des cardiomyopathies ventriculaires arythmogènes. Les recommandations concernent principalement la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit. Les recommandations suggèrent d’analyser des panels de gènes comprenant **entre six et seize gènes**.

La majorité de ces gènes recommandés (13 sur 17) sont inclus dans les panels utilisés par la filière Cardiogen, d’après les données de l’enquête de pratique menée par la HAS entre 2022 et 2023. En plus de ces gènes, **quatre autres gènes sont mentionnés** : *ANK2*, *CDH2*, *JUP* et *TGFB3*.

La synthèse des recommandations relatives aux gènes à analyser révèle un consensus fort sur l’importance de plusieurs gènes dans la prise en charge des cardiomyopathies arythmogènes. En ce qui concerne d’autres gènes, les opinions varient. Ainsi :

- **six gènes sont unanimement recommandés (accord fort)** : *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *PKP2*, *TMEM43*, *JUP* ;
- **trois gènes sont majoritairement recommandés** (accord relatif, cités dans quatre à six références) : *DES*, *FLNC*, *PLN*.

Huit autres gènes sont également cités (dans une à deux références), notamment ceux inclus dans le panel 2 de la filière Cardiogen : *LMNA*, *CTNNA3*, *RYR2*, *SCN5A*, *TTN*, ainsi que d’autres gènes : *ANK2*, *CDH2*, *TGFB3*.

Le Tableau 23 ci-dessous résume les principaux gènes recommandés pour l’analyse génétique des cardiomyopathies arythmogènes.

Tableau 23. Synthèse des principaux gènes recommandés pour la cardiomyopathie arythmogène dans la littérature analysée

| Niveau d’accord                                                                                 | Gènes unanimement re-commandés (7 sources)                                                                                                             | Gènes majoritairement re-commandés (4 à 6 sources)                                                                                                   | Autres gènes cités (1 à 2 sources)                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                 | 6 gènes<br>Accord fort                                                                                                                                 | 3 gènes<br>Accord relatif                                                                                                                            | 8 gènes<br>Incertain                                                                                                                                                                                                           |
| Gènes inclus dans le panel 2 de Cardiogen « Cardiomyopathies héréditaires diverses » (71 gènes) | <ul style="list-style-type: none"><li>– <i>DSC2</i></li><li>– <i>DSG2</i></li><li>– <i>DSP</i></li><li>– <i>PKP2</i></li><li>– <i>TMEM43</i></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>– <i>DES</i> (6 références)</li><li>– <i>PLN</i> (6 références)</li><li>– <i>FLNC</i> (4 références)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>– <i>LMNA</i> (2 références)</li><li>– <i>CTNNA3</i> (1 référence)</li><li>– <i>RYR2</i> (1 référence)</li><li>– <i>SCN5A</i> (1 référence)</li><li>– <i>TTN</i> (1 référence)</li></ul> |
| Autres gènes                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>– <i>JUP</i></li></ul>                                                                                           |                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"><li>– <i>CDH2</i> (2 références)</li><li>– <i>ANK2</i> (1 référence)</li><li>– <i>TGFB3</i> (1 référence)</li></ul>                                                                          |

## 4.4.2. Rendements diagnostiques des analyses de panels de gènes pour la CMA

### 4.4.2.1. Sélection documentaire

Deux documents ont été sélectionnés, chacun rapportant des données de **rendement diagnostique** de panels chez des patients pour lesquels une **cardiomyopathie arythmogène** est **suspectée** :

- deux rapports d'agences d'évaluation des technologies de santé : celui du MSAC publié en 2021 (17) et celui de l'INESSS publié en 2022 (9).

### 4.4.2.2. Résultats

#### MSAC, 2021 (17)

Le rapport de l'agence australienne d'évaluation technologique (MSAC), publié en 2021 (17), a évalué le séquençage de nouvelle génération (NGS) ciblé d'un **panel de 22 gènes par rapport à l'absence de test génétique** pour les cardiomyopathies hypertrophiques, dilatées et arythmogènes.

Pour la cardiomyopathie arythmogène, les **six gènes d'intérêt** suivants ont été évalués :

- **DSC2, DSG2, DSP, JUP, PKP2 et TMEM43**
- Le rapport du MSAC rapporte des rendements diagnostiques moyens, issus d'une étude rétrospective publiées par Austin *et al.* en 2021 (28) et portant sur l'analyse de données australiennes de 352 patients suspectés de présenter une maladie cardiaque génétique, suivis dans onze hôpitaux entre janvier 2016 et juillet 2018. Selon cette étude :
  - le rendement diagnostique moyen toutes cardiomyopathies confondues est de 31,8 % ;
  - le rendement spécifique **pour la cardiomyopathie arythmogène** est de **30,6 %**.

#### INESSS, 2022 (9)

Le rapport de l'Institut québécois d'évaluation technologique (INESSS), publié en 2022 (9), a évalué **les panels de gènes des maladies cardiovasculaires héréditaires** par séquençage de nouvelle génération. Ces maladies incluent la cardiomyopathie dilatée par non-compaction du ventricule gauche, la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit, la cardiomyopathie hypertrophique et l'amyloïdose héréditaire à transthyrétine (TTR). Sur la base des données locales transmises par l'Institut de cardiologie de Montréal pour la période du 1<sup>er</sup> avril 2019 au 20 octobre 2021 :

- le **rendement diagnostique**<sup>46</sup> est d'environ **22 % pour les cardiomyopathies héréditaires**, quel que soit le type de cardiomyopathie ;
- il est de **23,9 % pour la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit pour douze gènes** : **DSC2, DSG2, DSP, PKP2, TMEM43, JUP, DES, PLN, FLNC, LMNA, CDH2, ANK2**.

### Synthèse des données de rendement diagnostique pour la cardiomyopathie arythmogène

Les données de rendement diagnostique rapportés dans la littérature identifiée de plus haut niveau de preuve correspondent aux rendements rapportés par les rapports du MSAC et de l'INESSS. Ces rendements sont **compris entre 23,9 et 30,6 %**. Il est à noter que ces deux panels ont six gènes en commun : **DSC2, DSG2, DSP, PKP2, TMEM43, JUP**. Ainsi :

- le rapport du MSAC (2021) (17) indique un rendement diagnostique de 30,6 % pour un panel de six gènes (données australiennes) ;
- le rapport de l'INESSS (2022) (9) rapporte un rendement diagnostique de 23,9 % pour un panel de douze gènes (données québécoises).

<sup>46</sup> Rendements diagnostiques basés sur les variants pathogènes et probablement pathogènes. Les VSI ne sont pas considérés.

## 4.5. Non-compaction du ventricule gauche (NCVG)

### 4.5.1. Composition des panels de gènes à séquencer et analyser

#### 4.5.1.1. Sélection documentaire

Trois recommandations de bonne pratique, publiées entre 2021 et 2023 (23, 25, 31), ont été sélectionnées, chacune rapportant une **liste de gènes d'intérêt** à séquencer et analyser par NGS ciblé afin de détecter des altérations moléculaires chez des **patients pour lesquels une non-compaction du ventricule gauche est suspectée**.

#### 4.5.1.2. Données disponibles (niveau de preuve, population)

Peu de données sur les panels de gènes à analyser pour la non-compaction du ventricule gauche ont été identifiées. Il s'agit exclusivement de **recommandations professionnelles**, dont une porte sur une population pédiatrique.

Les niveaux d'associations gène-phénotype sont décrits par les recommandations européennes publiées en 2023 par Arbelo *et al.* (23). Les recommandations européennes, publiées en 2023 par Arbelo *et al.*, indiquent 34 gènes mentionnés comme étant liés avec la pathologie **mais qui sont décrits dans la littérature uniquement dans des cas rares et sporadiques, et n'ont pas été classifiés/évalués par ClinGen** (classification utilisée dans le document pour décrire les gènes associés aux cardiomyopathies).

➔ Pour la non-compaction du ventricule gauche, à défaut de gènes avec des preuves définitives/fortes ou modérées d'association gène-pathologie selon ClinGen, ces 34 gènes rapportés par Arbelo *et al.* (23) ont été considérés comme potentiellement recommandés dans cette évaluation.

#### 4.5.1.3. Liste et nombre de gènes rapportés dans la littérature

Les documents analysés mentionnent **35 gènes différents** pour le diagnostic génétique de la **non-compaction du ventricule gauche**.

Les Tableau 24 et Tableau 25 ci-après présentent les recommandations de gènes à analyser en contexte de non-compaction du ventricule gauche, en se basant sur les recommandations professionnelles identifiées.

Tableau 24. Nombre de gènes rapportés pour la non-compaction du ventricule gauche dans la littérature analysée et dans le panel 2 « Cardiomyopathies diverses » proposé par la filière Cardiogen

| Type de doc | Référence                                                 | Pathologie                    | Nombre de gènes recommandés   |                        |        |
|-------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|--------|
|             |                                                           |                               | TOTAL                         | Panel 2 Cardiogen      | Autres |
| RBP         | Arbelo <i>et al.</i> , 2023 (ESC) (23)                    | NCVG                          | 34                            | 25 (dont 9 du panel 1) | 9      |
|             | Wilde <i>et al.</i> , 2022 (EHRA, HRS, APHRS, LAHRS) (22) | NCVG                          | 11                            | 10 (dont 3 du panel 1) | 1      |
|             | Landstrom <i>et al.</i> , 2021 (AHA) (26)                 | NCVG (population pédiatrique) | 4                             | 3 (dont 2 du panel 1)  | 1      |
| TOTAL       |                                                           |                               | 35 gènes différents rapportés |                        |        |

Tableau 25. Gènes rapportés pour la non-compaction du ventricule gauche dans la littérature analysée

| Référence                                                                                                           | Arbelo <i>et al.</i> , 2023 | Wilde <i>et al.</i> , 2022 | Landstrom <i>et al.</i> , 2021* | Pertinence clinique du gène |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Organisme                                                                                                           | ESC                         | EHRA, HRS, APHRS, LAHRS    | AHA                             |                             |
| Gènes inclus dans le panel 2 de Cardiogen « Cardiomyopathies héréditaires diverses » (71 gènes) ; n = 25 gènes / 71 |                             |                            |                                 |                             |
| MYBPC3                                                                                                              | oui                         | oui                        | oui                             | Accord fort                 |
| MYH7                                                                                                                | oui                         | oui                        | oui                             | Accord fort                 |
| TTN                                                                                                                 | oui                         | oui                        | oui                             | Accord fort                 |
| ACTC1                                                                                                               | oui                         | oui                        | non                             | Accord relatif              |
| HCN4                                                                                                                | oui                         | oui                        | non                             | Accord relatif              |
| LDB3                                                                                                                | oui                         | oui                        | non                             | Accord relatif              |
| NKX2-5                                                                                                              | oui                         | oui                        | non                             | Accord relatif              |
| PRDM16                                                                                                              | oui                         | oui                        | non                             | Accord relatif              |
| RYR2                                                                                                                | oui                         | oui                        | non                             | Accord relatif              |
| TAZ                                                                                                                 | oui                         | oui                        | non                             | Accord relatif              |
| ACTN2                                                                                                               | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| FLNC                                                                                                                | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| MYL2                                                                                                                | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| MYL3                                                                                                                | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| TNNT2                                                                                                               | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| TPM1                                                                                                                | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| DES                                                                                                                 | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| DSP                                                                                                                 | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| DTNA                                                                                                                | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| GATA4                                                                                                               | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| LMNA                                                                                                                | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| PLN                                                                                                                 | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| RBM20                                                                                                               | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| SCN5A                                                                                                               | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| TMEM43                                                                                                              | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| Autres gènes, n = 10                                                                                                |                             |                            |                                 |                             |
| TBX5                                                                                                                | oui                         | oui                        | non                             | Accord relatif              |
| DMD                                                                                                                 | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| DMPK                                                                                                                | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| ILK                                                                                                                 | oui                         | non                        | non                             | Incertaine                  |
| LDB3                                                                                                                | non                         | non                        | oui                             | Incertaine                  |

| Référence    | Arbelo et al., 2023 | Wilde et al., 2022      | Landstrom et al., 2021* | Pertinence clinique du gène |
|--------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Organisme    | ESC                 | EHRA, HRS, APhRS, LAHRS | AHA                     |                             |
| <i>MIB1</i>  | oui                 | non                     | non                     | Incertaine                  |
| <i>NNT</i>   | oui                 | non                     | non                     | Incertaine                  |
| <i>NONO</i>  | oui                 | non                     | non                     | Incertaine                  |
| <i>OBSCN</i> | oui                 | non                     | non                     | Incertaine                  |
| <i>TBX20</i> | oui                 | non                     | non                     | Incertaine                  |

\* population pédiatrique

## Synthèse des gènes recommandés pour la non-compaction du ventricule gauche

Les documents analysés mentionnent **35 gènes différents** pour le diagnostic génétique de la **non-compaction du ventricule gauche**. Les recommandations suggèrent d'analyser des panels de gènes comprenant **entre quatre et 34 gènes**.

La majorité des gènes recommandés (25 sur 35) sont inclus dans les panels utilisés par la filière Cardiogen, d'après les données de l'enquête de pratique menée par la HAS entre 2022 et 2023. En plus de ces gènes, dix autres gènes sont mentionnés : *DMD*, *DMPK*, *ILK*, *LDB3*, *MIB1*, *NNT*, *NONO*, *OBSCN*, *TBX5*, *TBX20*.

La synthèse des recommandations de gènes à analyser révèle un consensus fort sur l'importance de trois gènes dans la prise en charge de la NCVG. Pour d'autres gènes, les opinions varient. Ainsi :

- **trois gènes sont unanimement recommandés (accord fort)** : *MYBPC3*, *MYH7*, *TTN* ;
- **huit gènes sont majoritairement recommandés** (accord relatif, cités dans deux références) : *ACTC1*, *HCN4*, *LDB3*, *NKX2-5*, *PRDM16*, *RYR2*, *TAZ*, *TBX5*.

Vingt-quatre autres gènes sont également cités, notamment ceux inclus dans les panels de la filière Cardiogen : *ACTN2*, *FLNC*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNT2*, *TPM1*, *DES*, *DSP*, *DTNA*, *GATA4*, *LMNA*, *PLN*, *RBM20*, *SCN5A*, *TMEM43*, ainsi que d'autres gènes : *DMD*, *DMPK*, *ILK*, *LDB3*, *MIB1*, *NNT*, *NONO*, *OBSCN*, *TBX20*.

Le Tableau 26 ci-dessous résume les principaux gènes recommandés pour l'analyse génétique de la non-compaction du ventricule gauche.

Tableau 26. Synthèse des principaux gènes recommandés pour la NCVG, dans la littérature analysée

| Niveau d'accord                                                                                 | Gènes unanimement recommandés (3 sources)                                                                      | Gènes majoritairement recommandés (2 sources)                                                                                                                                                                 | Autres gènes cités (1 source)                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                 | 3 gènes<br>Accord fort                                                                                         | 8 gènes<br>Accord relatif                                                                                                                                                                                     | 24 gènes                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Gènes inclus dans le panel 2 de Cardiogen « Cardiomyopathies héréditaires diverses » (71 gènes) | <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>MYBPC3</i></li> <li>– <i>MYH7</i></li> <li>– <i>TTN</i></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>ACTC1</i></li> <li>– <i>HCN4</i></li> <li>– <i>LDB3</i></li> <li>– <i>NKX2-5</i></li> <li>– <i>PRDM16</i></li> <li>– <i>RYR2</i></li> <li>– <i>TAZ</i></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>ACTN2</i></li> <li>– <i>FLNC</i></li> <li>– <i>MYL2</i></li> <li>– <i>MYL3</i></li> <li>– <i>TNNT2</i></li> <li>– <i>TPM1</i></li> <li>– <i>DES</i></li> <li>– <i>DSP</i></li> <li>– <i>DTNA</i></li> <li>– <i>GATA4</i></li> </ul> |

| Niveau d'accord | Gènes unanimement recommandés (3 sources) | Gènes majoritairement recommandés (2 sources) | Autres gènes cités (1 source)                                                                                                                                                           |
|-----------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | 3 gènes<br>Accord fort                    | 8 gènes<br>Accord relatif                     | 24 gènes                                                                                                                                                                                |
|                 |                                           |                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>– LMNA</li> <li>– PLN</li> <li>– RBM20</li> <li>– SCN5A</li> <li>– TMEM43</li> </ul>                                                             |
| Autres gènes    |                                           | – TBX5                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– DMD</li> <li>– DMPK</li> <li>– ILK</li> <li>– LDB3</li> <li>– MIB1</li> <li>– NNT</li> <li>– NONO</li> <li>– OBSCN</li> <li>– TBX20</li> </ul> |

#### 4.5.2. Rendements diagnostique des analyses de panels de gènes pour la NCVG

Aucun document rapportant des données de rendement diagnostique en population adulte (répondant aux critères du PICOS) n'a été identifié dans la littérature.

Un seul document rapporte des données de rendement diagnostique de panels de gènes chez des patients pour lesquels une non-compaction du ventricule gauche a été identifiée :

- ➔ les recommandations américaines de Landstrom *et al.*, 2021 (26), rapportent un rendement diagnostique **en population pédiatrique de 10 % pour quatre gènes d'intérêt : MYBPC3, MYH7, TTN, LDB3.**

## 5. Place et utilité clinique des panels de gènes

### 5.1. Données communes à toutes les cardiomyopathies

#### 5.1.1. Rapports d'agences d'évaluation des technologies de santé (n = 2)

##### MSAC, 2021 (17)

Selon le rapport du MSAC, les panels de gènes devraient être proposés à la fois pour le **diagnostic initial des cas index**, pour le **dépistage des apparentés** (tests en cascade) ainsi que dans le cadre d'un **projet parental** (tests des partenaires).

Les arguments de **validité analytique** avancés sont les suivants :

- le taux de détection de variants pathogène ou probablement pathogène vs Sanger : 100 % ;
- la sensibilité et la spécificité analytiques ont été rapportées à 100 %, et la reproductibilité du NGS sur plusieurs essais était de 99,45 % sur 5 651 variants.

Le rapport MSAC rapporte que la **validité clinique** des panels de gènes est forte car la cardiomyopathie a souvent une cause génétique et que l'identification d'un génotype peut fournir des informations diagnostiques et pronostiques supplémentaires :

- le pronostic est plus défavorable pour les patients atteints de cardiomyopathie si un variant pathogène ou de multiples variants sont identifiés (ils présentent un phénotype plus sévère) ;
- le pronostic des patients est plus défavorable pour les patients atteints de cardiomyopathie dilatée qui ont des variants pathogènes du gène LMNA ;
- les tests génétiques sont un critère diagnostique majeur de la cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène (CVDA), un sous-type de cardiomyopathies arythmogène ;
- la pénétrance des gènes d'intérêt est de 40 à 70 % chez l'adulte.

Deux principaux arguments sont avancés concernant l'**utilité clinique** des panels de gènes :

- la détection d'un variant génétique permet de rendre un **diagnostic de cardiomyopathie de façon plus fiable que celui** basé uniquement sur le phénotype. Cela peut aussi aider à **mieux évaluer le pronostic** de la maladie. En général, le test génétique n'entraîne pas de changement dans la manière dont le patient est traité, qui reste basée sur ses symptômes. Cependant, la prise en charge peut être initiée plus tôt dans certains cas. De plus, certains variants pathogènes sont liés à un risque accru de mort subite d'origine cardiaque (comme le variant LMNA), ce qui peut amener les cardiologues à recommander l'implantation d'un défibrillateur cardiaque ;
- la détection d'un variant génétique chez une personne affectée permet le **dépistage en cascade des membres de la famille** concernés afin d'identifier ceux qui présentent un **risque futur de cardiomyopathie**. Le MSAC reconnaît ainsi que l'**utilité principale** des tests génétiques réside dans ce dépistage en cascade. Sans test génétique, il est recommandé de surveiller tous les apparentés au premier degré d'une personne affectée tous les 1 à 5 ans. Le dépistage en cascade permet de libérer les membres de la famille sans variant génétique familial de la surveillance à long terme et d'identifier ceux à risque (les présymptomatiques) pour une gestion précoce et des changements de mode de vie. Toutefois, le rapport indique que, faute de données suffisantes, il n'est pas clair si les tests génétiques augmentent la participation à la surveillance ou améliorent les résultats de santé.

Enfin, le rapport indique que l'utilité des tests génétiques pour la stratification du risque et du pronostic est limitée en raison de l'hétérogénéité génétique des cardiomyopathies.

Arguments de **validité clinique** :

L'INESSS :

- postule qu'en génétique héréditaire, **la validité clinique d'un panel multigénique effectué par séquençage est déterminée, entre autres, par l'association des gènes du panel avec la maladie ciblée** ;
- recommande que les panels utilisés incluent tous les **gènes** dans lesquels des variants de séquence ont été **clairement reconnus comme responsables de la maladie (association génotype/phénotype reconnue)**.

Principaux arguments avancés concernant **l'utilité clinique** des panels de gènes :

- Selon l'INESSS, les panels de gènes ou le séquençage de l'exome entier jouent un rôle important dans le **diagnostic, la gestion et la surveillance des maladies cardiaques héréditaires**.
- En plus de confirmer une étiologie génétique, l'identification d'un variant pathologique ou probablement pathologique permet d'évaluer le pronostic, de cibler le dépistage familial et d'adapter la prise en charge médicale des patients concernés.
- Pour les personnes atteintes de cardiomyopathie et d'arythmie sévères ou présentant un risque connu d'arythmie, un défibrillateur automatique implantable peut être envisagé.

### 5.1.2. Recommandations professionnelles

Les recommandations professionnelles sont consensuelles sur plusieurs points :

- la diversité des cardiomyopathies : les cardiomyopathies héréditaires englobent un **groupe de conditions cliniquement et génétiquement hétérogènes** qui affectent différents aspects de la fonction cardiaque ;
- les **défis liés à l'hétérogénéité** : l'hétérogénéité clinique et génétique de ces conditions pose des défis pour les stratégies de test et d'interprétation des résultats ;
- **l'importance du diagnostic précoce** : en raison du risque de mort cardiaque subite et d'insuffisance cardiaque associés à ces conditions, un diagnostic et une prise en charge précoces sont essentiels ;
  - en particulier, les recommandations européennes récentes recommandent de décider de l'implantation à visée préventive de défibrillateur pour éviter la mort subite en prenant en compte le gène sous-jacent, avec six gènes à haut risque arythmogène à prendre en compte ;
- **le rôle des tests génétiques** en général :
  - les tests génétiques sont considérés comme une **composante essentielle du diagnostic** et de la prise en charge des personnes affectées et de leurs proches à risque ;
  - ils doivent en premier lieu être réalisés chez le cas index/proband (le premier individu affecté dans une famille en raison de symptômes évocateurs), ou chez l'individu le plus sévèrement affecté dans une famille, pour déterminer si une altération moléculaire dans l'un des gènes connus contribue à leur phénotype ;
  - si un variant pathogène est identifié chez le cas index, les tests génétiques peuvent identifier les apparentés à risque accru de développer la maladie en recherchant le variant pathogène familial spécifiquement (par séquençage Sanger notamment).

Les recommandations sont également consensuelles sur l'utilisation du séquençage de nouvelle génération (NGS) des panels de gènes :

- la majorité des recommandations professionnelles préconise ou encourage l'utilisation en pratique courante du NGS ciblé de panels de gènes pour le diagnostic des patients présentant un phénotype de cardiomyopathie suspectée d'être héréditaire (i.e. avec une présentation clinique suggestive) sur la base des évaluations cliniques, des résultats d'imagerie (électrocardiographie, radiographie du thorax, échocardiographie, imagerie par résonnance magnétique, parfois scintigraphie) et des antécédents familiaux ;
- les objectifs de ces tests sont :
  - d'identifier une cause génétique, le cas échéant,
  - de confirmer ou préciser le type de cardiomyopathie,
  - d'adapter la prise en charge du patient en conséquence ;
- l'analyse par panels de gènes peut également **détecter une anomalie syndromique** et ainsi orienter le patient vers une prise en charge adaptée au syndrome identifié.

## 5.2. Données spécifiques à un type de cardiomyopathie

### 5.2.1. Données spécifiques à la cardiomyopathie dilatée (n = 1)

Les recommandations européennes de l'ESC, publiées par Arbelo *et al.* en 2023 (23), préconisent d'envisager l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée présentant un génotype associé à un risque élevé de mort subite d'origine cardiaque. **Six gènes à haut risque** sont rapportés : **LMNA, FLNC, TMEM43, PLN, DSP et RBM20**.

Les auteurs indiquent que les mutations sur ces gènes sont associées à des risques significatifs de complications cardiaques graves, justifiant l'implantation d'un DAI chez ces patients.

### 5.2.2. Données spécifiques à la cardiomyopathie hypertrophique (n = 3)

Trois revues systématiques avec méta-analyse (18-20) ont rapporté des données d'utilité et d'impact clinique dans l'indication de cardiomyopathie hypertrophique.

#### *Topriceanu et al., publiée en 2024 (18)*

La revue systématique avec méta-analyse Topriceanu *et al.*, publiée en 2024 (18), porte sur l'étude de la prévalence et la pénétrance des gènes (sarcomériques et non sarcomériques) dans l'indication de cardiomyopathie hypertrophique (cas index, apparentés et population générale). Elle rapporte des données concernant le taux de conversion *des asymptomatiques en symptomatiques*.

Le **taux de conversion de sujets asymptomatiques testés génétiquement positifs à développer des symptômes** d'hypertrophie du ventricule gauche au cours du suivi des études a été rapporté dans **dix-sept études cliniques sur les cas index et familiaux** concernant des altérations identifiées dans trois gènes : *MYBPC3* (neuf études), *MYH7* (quatre études) et *TNNT2* (quatre études).

Le taux global combiné pour ces trois gènes, estimé par les auteurs, était d'en moyenne **15,2 %** (IC95 % : 8,4 ; 27,1) pour un **suivi moyen de 8 ans** (IC95 % : 6 ; 11) à un âge moyen au début du suivi de 16 ans (IC95 % : 12 ; 20). Ce taux varie selon les gènes : en moyenne, de 22,6 % pour le gène *MYH7* ; de 17,9 % pour le gène *TNNT2* et de 12,4 % pour le gène *MYBPC3*. Les différences observées entre les gènes ne sont pas statistiquement significatives en ce qui concerne le taux de conversion.

Les résultats montrent que les individus **asymptomatiques porteurs de variants génétiques** associées à la cardiomyopathie hypertrophique présentent un **risque de développer des symptômes au fil du temps**. Les différences entre les gènes dans le taux de conversion

ne sont pas significatives, ce qui suggère que la surveillance et la prise en charge clinique doivent être adaptées individuellement, indépendamment du gène spécifique impliqué.

### Christian et al., publiée en 2022 (19)

La revue systématique avec méta-analyse de Christian et al., publiée en 2022, porte sur l'étude de la validité diagnostique et de l'utilité clinique des tests génétiques (principalement des panels de gènes) dans l'indication de **cardiomyopathie hypertrophique** (cas index et apparentés). Elle rapporte des données sur les associations entre génotype et phénotype ainsi que sur les pronostics. Les analyses se sont concentrées sur trois comparaisons : génotype positif (G+) *versus* génotype négatif (G-), *MYBPC3* *versus* *MYH7*, et variants multiples *versus* variants uniques.

#### 1) Age d'apparition des symptômes en fonction du génotype

Une différence significative dans l'âge de début des symptômes a été observée dans les trois groupes de comparaison, ce qui suggère que le génotype influence l'âge de début de la CMH. Les symptômes apparaissent en moyenne :

- 8,3 ans plus tôt chez les patients testés génétiquement positifs *versus* négatifs ;
- 7 ans plus tôt chez les patients présentant de multiples variants *versus* un variant unique ;
- 8,2 ans plus tard pour les patients présentant un variant du gène *MYBPC3* *versus* *MYH7*.

Tableau 27. Christian et al., 2022, résultats des analyses d'implication pronostique en fonction des association génotype-phénotype (1/3)

| Population                               | Etudes | Effectif | Résultats                                                                         |
|------------------------------------------|--------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Age d'apparition (en différence moyenne) |        |          |                                                                                   |
| Majoritairement adulte                   | 17     | 5 329    | Génotype (+) / Génotype (-) - 8,3 ans (IC95 % : -9,9 ; - 6,6, p < 0,0001)         |
|                                          | 10     | 1 709    | Variant <i>MYBPC3</i> vs <i>MYH7</i> + 8,2 ans (IC95 % : 10,9 ; -5,4, p < 0,0001) |
|                                          | 4      | 636      | Altérations multiples vs unique -7,0 ans (IC95 % : -10,6 ; - 3,3, p < 0,0002)     |

#### 2) Impact décisionnel sur le choix des traitements

Les patients ayant un test génétique positif avaient un taux d'implantation de défibrillateur cardiaque implantable (DCI) significativement plus élevé que ceux ayant un test négatif : OR de 1,9 (IC95 % : 1,5 - 2,4, p < 0,0001) (dix études, n = 3 288). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les patients avec des variants de gènes *MYBPC3* *versus* *MYH7*, ni entre ceux avec des variants multiples et des variants uniques concernant ce critère. De même, aucune différence significative n'a été retrouvée entre ces groupes pour le recours à une thérapie de réduction septale.

Tableau 28. Christian et al., 2022, résultats des analyses d'implication pronostique en fonction des association génotype-phénotype (2/3)

| Population                                                                   | Etudes | Effectif | Résultats                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Implantation d'un défibrillateur cardiaque implantable (DCI) (en odds ratio) |        |          |                                                                                 |
| Majoritaire-ment adulte                                                      | 10     | 3 288    | Génotype (+) / Génotype (-) 1,9 (IC,95 % : 1,5 ; 2,4, p < 0,0001)               |
|                                                                              | 6      | 1 379    | Variant <i>MYBPC3</i> vs <i>MYH7</i> 1,2 (IC95 % : 0,8 ; 1,8, non significatif) |
|                                                                              | 2      | 379      | Altérations multiples vs unique Pas de différence significative                 |
| Thérapie de réduction septale (en odds ratio)                                |        |          |                                                                                 |
|                                                                              | 16     | 4 728    | Génotype (+) / Génotype (-) 1,1 (0,9 ; 1,2, non significatif)                   |

| Population |                                | Etudes | Effectif | Résultats                            |                                 |
|------------|--------------------------------|--------|----------|--------------------------------------|---------------------------------|
|            | Majoritaire-<br>ment<br>adulte | 12     | 2 095    | Variant <i>MYBPC3</i> vs <i>MYH7</i> | 1 (0,7 ; 1,3, non significatif) |
|            |                                | 3      | 543      | Altérations multiples vs unique      | Pas de différence significative |

### 3) Impact sur l'état de santé des patients

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les trois groupes de comparaison pour les critères d'arrêt cardiaque soudain, d'insuffisance cardiaque ou de décès.

Tableau 29. Christian *et al.*, 2022, résultats des analyses d'implication pronostique en fonction des association génotype-phénotype (3/3)

| Population                                  | N études | Effectif | Résultats                            |                                                 |
|---------------------------------------------|----------|----------|--------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Arrêt cardiaque soudain (en « odds ratio ») |          |          |                                      |                                                 |
| Majoritaire-ment adulte                     | 5        | 2 184    | Génotype (+) / Génotype (-)          | 1,4 (IC95 % : 0,9 ; 2,2, non significatif)      |
|                                             | 6        | 804      | Variant <i>MYBPC3</i> vs <i>MYH7</i> | 0,9 (IC95 % : 0,4 ; 1,9, non significatif)      |
|                                             | 4        | 1 778    | Altérations multiples vs unique      | Résultats contradictoires                       |
| Insuffisance cardiaque (en odds ratio)      |          |          |                                      |                                                 |
| Majoritaire-ment adulte                     | 8        | 1 916    | Génotype (+) / Génotype (-)          | Pas de différence significative                 |
|                                             | 3        | 637      | Variant <i>MYBPC3</i> vs <i>MYH7</i> | Pas de différence significative                 |
|                                             | 4        | 341      | Altérations multiples vs unique      | Pas de différence significative                 |
| Mortalité                                   |          |          |                                      |                                                 |
| Majoritaire-ment adulte                     | 7        | 2496     | Génotype (+) / Génotype (-)          | Pas de différence significative dans 5/7 études |
|                                             | 7        | 1654     | Variant <i>MYBPC3</i> vs <i>MYH7</i> | Pas de différence significative dans 6/7 études |
|                                             | 3        | 1580     | Altérations multiples vs unique      | Résultats contradictoires                       |

La RS de Christian *et al.* rapporte que :

**1) Les symptômes de cardiomyopathie hypertrophique apparaissent généralement plus tôt chez les patients qui ont :**

- un test génétique positif ;
- des variants multiples ;
- une altération du gène *MYH7* comparé à ceux présentant une altération du gène *MYBPC3*.

2) Le résultat du test génétique influence la décision de poser un défibrillateur cardiaque implantable (DCI). D'après une analyse de dix études portant sur 3 288 patients, **ceux dont le test est positif ont 1,9 fois plus de chances de recevoir un DCI** (association statistiquement significative). En revanche, le résultat du test génétique n'affecte pas la décision de recourir à une thérapie de réduction septale.

3) Le résultat du test génétique n'affecte pas le pronostic en cas d'arrêt cardiaque soudain ni l'apparition d'une insuffisance cardiaque. Les données sur la mortalité sont toutefois contradictoires. Les résultats concernant la mortalité sont contradictoires.

### **Cirino et al., publiée en 2022 (20)**

La revue systématique avec méta-analyse de Cirino et al., publiée en 2022, a étudié l'adoption et de l'utilité clinique des tests génétiques dans l'indication de **cardiomyopathie hypertrophique** chez les cas index et leurs apparentés. Les auteurs ont analysé 48 études en anglais : 47 étaient des études observationnelles et une étude était une étude contrôlée randomisée. Seize études (10 770 sujets) rapportaient des données sur l'adoption des tests génétique par les cas index ; 25 études concernaient le dépistage génétique en cascade chez les apparentés à risque ; sept études traitaient du conseil génétique ; cinq études exploraient l'influence des tests génétiques sur la communication familiale concernant le risque et les recommandations de dépistage familial ; huit études examinaient les résultats rapportés par les patients (*Patient Reported Outcomes, PROs*) chez les cas index ; douze études se concentraient sur les PROs chez les apparentés à risque.

#### **Résultats d'adoption des tests génétiques**

Chez les cas index, à travers seize études (10 770 sujets), l'adoption des tests génétiques était en moyenne de 57 % (IC95 % : 40 ; 73), avec une variation allant de 13 % à 99 %.

Le dépistage en cascade chez les proches à risque était en moyenne de 62 % (IC95 % : 50 ; 72).

L'adoption du conseil génétique était très variable : chez les cas index de 37 à 68 % ; 38 à 84 % chez les apparentés à risque. Pour les patients pédiatriques il était de 56 %.

**L'influence du dépistage génétique chez le cas index sur la communication familiale et le dépistage en cascade a été examinée dans plusieurs études.**

#### **Communication familiale :**

Cinq études (675 sujets) ont analysé comment le dépistage génétique ou le conseil génétique influençaient la communication au sein des familles.

- Une étude rapporte que les résultats des tests génétiques ne prédisaient pas l'impact sur la communication familiale.
- Une étude révèle que 96 % des patients avec un résultat positif et 100 % des patients avec un résultat négatif partageaient leurs résultats avec leur famille.
- Une autre étude rapporte qu'une petite proportion de cas index ne communiquait pas les recommandations de dépistage familial, indépendamment de la réalisation du test génétique.
- Une étude rapporte que les personnes avec des résultats positifs trouvaient la communication familiale moins difficile que celles avec des résultats non informatifs.
- La dernière étude observe que la sensibilisation aux recommandations de dépistage familial augmentait après le conseil génétique.

#### **Dépistage en cascade**

Quatre études (2 333 sujets) ont exploré l'impact du dépistage génétique chez le cas index sur l'adoption du dépistage en cascade.

- Les résultats de ces études ont montré que les proches des cas index avec un résultat génétique positif étaient plus susceptibles de réaliser un dépistage en cascade que ceux avec un résultat négatif (*odds ratio* = 3,17, IC à 95 % : 2,12 ; 4,76).
- De plus, les auteurs d'une autre étude rapportent que le taux de dépistage en cascade était significativement plus élevé dans les familles avec un cas index génétiquement positif (90 %) par rapport à celles où le cas index avait un résultat négatif ou non-concluant (67 %) ou à celles où le cas index n'avait pas fait le test ou dont le statut était inconnu (43 %) ( $p < 0,001$ ).

L'adoption du dépistage en cascade des proches à risque des cas index génotype-positifs est plus élevée par rapport aux proches des cas index génotype-négatifs ou non concluants. Les tests génétiques et le conseil génétique ont un impact positif sur la communication familiale concernant le risque et les recommandations pour le dépistage familial.

### Résultats rapportés par les patients (PROs)

Quinze études (1 235 sujets) ont évalué **l'impact des tests génétiques et du conseil génétique sur les PROs** pour les cas index et leurs proches à risque (apparentés).

Quatre études ont exploré **l'impact du dépistage génétique sur la qualité de vie**.

- Deux études n'ont trouvé aucune différence significative de qualité de vie entre les personnes avec des résultats de test génétique positifs ou négatifs, (cas index ou proches).
- Les auteurs d'une étude ont observé que :
  - les individus ayant subi un test génétique après leur diagnostic clinique avaient des scores de qualité de vie plus bas par rapport à la population générale et aux proches avec un génotype positif,
  - les apparentés ayant réalisé un dépistage génétique en cascade n'avaient pas une qualité de vie inférieure à celle de la population générale,
  - les apparentés ayant eu un diagnostic de cardiomyopathie hypertrophique après un dépistage en cascade avaient une qualité de vie moins bonne sur certaines sous-échelles de la fonction physique et de la douleur corporelle, comparativement aux proches avec un génotype positif et un phénotype négatif ;
- une quatrième étude, portant sur une population pédiatrique, n'a révélé aucune différence de qualité de vie entre les proches avec un génotype positif et un phénotype négatif et la population générale ;
- aucune étude n'a évalué l'impact du conseil génétique sur la qualité de vie.

Huit études ont examiné les **effets psychologiques des tests génétiques sur les cas index et leurs proches**.

- En général, les cas index et les proches avec un résultat positif au test génétique ressentent davantage de détresse, d'incertitude, de pensées intrusives et d'évitement par rapport à ceux avec un résultat négatif.
- Cependant, une étude a révélé que la perception de la maladie, l'anxiété et la dépression ne différaient pas entre les cas index avec un résultat positif et ceux avec un résultat négatif.
- Une étude portant sur des groupes pédiatriques a mesuré l'anxiété et la dépression parmi les proches avec des génotypes négatifs, positifs et ceux dont le statut génétique était inconnu, et n'a trouvé aucune différence significative entre ces groupes.

Cinq études ont analysé **l'impact des tests génétiques sur la compréhension, la satisfaction et les choix de vie des patients**.

Les personnes ayant des résultats positifs comprennent mieux leurs résultats et sont généralement plus satisfaites des tests. Une étude a révélé que 79 % des participants étaient pleinement satisfaits après le test. La satisfaction est particulièrement élevée chez ceux qui présentent des symptômes cardiaques et chez ceux qui reçoivent des conseils génétiques de la part d'un conseiller génétique plutôt que d'un cardiologue.

Selon la même étude, 34 % des personnes ont déclaré avoir effectué ou envisagé de faire des changements importants dans leur vie après le test, tels qu'avoir un enfant biologique ou obtenir une nouvelle assurance-vie. Les participants avec des résultats positifs sont plus enclins à effectuer ces changements que ceux avec des résultats négatifs.

Deux autres études ont montré que les proches à risque trouvent les tests génétiques en cascade utiles pour la planification reproductive, la gestion financière et pour guider leur pratique sportive. Les proches à risque ne ressentent généralement pas de pression pour passer le test et ne regrettent pas leur décision après l'avoir effectué.

#### Les études sur les PROs montrent que :

- Il n'y a pas de différence significative entre les patients ayant un test génétique positif et ceux ayant un test négatif en termes de qualité de vie et d'impact psychologique. Les tests génétiques ont des effets variés sur les patients et leurs proches, ce qui souligne l'importance d'un **soutien psychologique** tout au long du processus de dépistage.
- Les **tests génétiques améliorent la compréhension des résultats cliniques des patients et influencent leurs décisions de vie**. Les résultats positifs sont associés à une meilleure compréhension et à une plus grande satisfaction quant à la décision de réaliser le test. Les personnes présentant des symptômes cardiaques sont généralement plus satisfaites des tests que celles qui n'en ont pas.
- Les **tests génétiques entraînent des changements importants dans la vie, notamment en ce qui concerne les décisions liées à la procréation et aux activités sportives**.
- Les conseils génétiques spécialisés augmentent la satisfaction des patients concernant leur décision de réaliser le test ainsi que la qualité des informations fournies, et les proches à risque trouvent les tests en cascade utiles, quel que soit le résultat.

### 5.3. Synthèse de la place des panels de gènes dans le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires

#### *Comparaison de l'analyse des panels de gènes par NGS aux autres techniques*

Peu de données comparent directement les panels de gènes aux autres alternatives moléculaires utilisées pour la prise en charge des cardiomyopathies héréditaires. Cependant, les panels de gènes permettent par définition de tester simultanément plusieurs gènes connus pour être associés à ces cardiomyopathies offrant une **approche techniquement plus efficace que le séquençage d'un seul gène à la fois**, particulièrement lorsque la cause génétique n'est pas évidente. Ils permettent une identification plus rapide et précise des variants génétiques responsables, ce qui est déterminant pour initier une prise en charge rapide et appropriée.

#### *Justification de l'utilisation des panels de gènes ciblés par NGS dans le diagnostic*

Les cardiomyopathies ont souvent une cause génétique (unique ou multiple), le plus souvent de transmission dominante, et plusieurs gènes sont associés aux différents types. De plus, la pénétrance de certains gènes est élevée, ce qui justifie l'utilisation des panels de gènes (> 50 %).

En raison de l'importance de l'étiologie génétique dans ces maladies ainsi que de leurs avantages techniques, **l'analyse des panels de gènes par NGS est recommandée dans la littérature et par les experts consultés en première intention pour le diagnostic génétique des cas index dans les cardiomyopathies héréditaires.**

La littérature analysée favorise l'utilisation de panels ciblés par NGS incluant des gènes dont les variants de séquence ont été clairement reconnus comme responsables de la maladie avec une association génotype/phénotype robuste (en particulier, définitive ou forte dans ClinGen). Pour les cardiomyopathies les plus rares (CMR, NCVG), certains gènes avec une association moins démontrée peuvent aussi être inclus à défaut de preuves plus robustes (notamment en raison de leur faible prévalence).

### Complémentarité avec d'autres techniques

L'analyse des panels de gènes ciblés par NGS dans la prise en charge des cardiomyopathies héréditaires peut être remplacée ou complétée par d'autres techniques de détection moléculaire :

- le **séquençage de gène unique par le séquençage Sanger** (ou autres techniques ciblées) :
  - peut être utilisé lorsqu'une altération dans un gène spécifique est fortement suspectée en raison des antécédents familiaux ou des caractéristiques cliniques (par ex., le gène *LMNA* devant certains phénotypes particuliers de cardiomyopathies dilatées, le gène *TTR* pour une suspicion d'amylose ou le gène *GLA* pour une suspicion de maladie de Fabry),
  - il s'agit par ailleurs de l'examen le plus recommandé pour tester les apparentés ;
- le **séquençage de l'exome et du génome** utilisé en seconde ligne, **dans le cadre du Plan France Médecine Génomique (PFMG)** après une analyse de panel de gènes ciblés par NGS :
  - négatif lorsque la suspicion d'une cause génétique reste élevée (phénotype, antécédents familiaux),
  - positif en cas de présentation clinique sévère, afin de rechercher un éventuel second variant impliqué dans la maladie.
- Ces techniques plus extensives ne sont pas évaluées dans le présent rapport. Elles permettent techniquement de rechercher des altérations de gènes non inclus dans les panels et d'identifier de nouveaux gènes associés à la maladie. Toutefois, elles génèrent une grande quantité de données, augmentant le risque de détecter des variants de signification incertaine (VSI), compliquant ainsi l'analyse et l'interprétation des résultats.
- *Par ailleurs, les experts ont rapporté que les variants de signification incertaine (VSI) peuvent être reclassés comme pathogènes après des études de ségrégation familiale ou des analyses de transcrits.* Ces techniques n'ont également pas été évaluées dans le présent rapport.

### Avantages de l'analyse des panels de gènes ciblés par NGS

L'analyse de panels de gènes ciblés par NGS est plus précise et ciblée que les méthodes de séquençage à très haut débit, rendant l'analyse plus rapide et moins coûteuse. En ciblant uniquement les principaux gènes d'intérêt, ils réduisent le risque de faux positifs et de faux négatifs<sup>47</sup> et de résultats non interprétables.

**L'analyse des panels de gènes par NGS offre une approche ciblée et efficace pour le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires comme outil génétique de première intention (à l'exception de certaines situations où la réalisation d'un test monogénique est plus adapté).**

Le résultat d'une analyse par panel de gènes peut être complété par une autre technique. L'utilisation de ce test additionnel a pour objectif soit de préciser les résultats ou soit de diagnostiquer une anomalie qui ne peut être détectée par une analyse de panel.

<sup>47</sup> Les parties prenantes l'expliquent par la meilleure profondeur de séquençage des régions d'intérêt par rapport au STHD.

## 5.4. Synthèse de la pertinence et de l'utilité clinique de l'analyse des panels de gènes ciblés par NGS pour les cardiomyopathies héréditaires

L'analyse des panels de gènes ciblés par NGS offre une utilité clinique significative pour les cardiomyopathies héréditaires en permettant :

- **d'identifier simultanément les altérations dans plusieurs gènes associés aux cardiomyopathies héréditaires**, ce qui permet de détecter les variants rares ou multiples qui pourraient ne pas l'être par des tests génétiques plus ciblés comme le séquençage Sanger ;
- **d'identifier les cas complexes avec syndromes associés** : ils permettent de détecter des syndromes génétiques rares ou des conditions associées ;
- **d'orienter et de personnaliser la prise en charge** : une fois l'altération identifiée, le traitement et la prise en charge peuvent être adaptés en fonction des caractéristiques génétiques spécifiques. Cela influence l'utilisation de dispositifs implantables (notamment dans les cardiomyopathie dilatées), de médicaments (notamment dans les syndromes, par exemple la maladie de Fabry et l'amylose à transthyrétine (TTR)) ou d'autres stratégies thérapeutiques :
  - selon certaines agences d'évaluation des technologies de santé étrangères (HTA), le test génétique n'entraîne en général pas de changement significatif du traitement du patient, qui reste basé sur ses symptômes. Cependant, il permet une prise en charge plus précoce pour certains variants pathogènes, comme les variants *LMNA* qui sont liés à un risque accru de mort subite d'origine cardiaque, pour lesquels les cardiologues recommandent l'implantation d'un défibrillateur cardiaque ;
  - selon les dernières recommandations européennes (23), certains variants génétiques de la cardiomyopathie dilatée augmentent le risque de mort subite, justifiant l'utilisation accrue de dispositifs implantables ; les experts consultés mentionnent les gènes : *LMNA*, *FLNC*, *TMEM43*, *PLN*, *DSP*, *RBM20* et *EMD* ;
  - selon les faits publiés, pour la cardiomyopathie hypertrophique, les patients testés positifs ont 1,9 fois plus de chances de recevoir un défibrillateur cardiaque implantable ;
- **de dépister les apparentés** : les résultats de l'analyse des panels génétiques permettent de **déterminer le risque génétique pour les membres de la famille, de mettre en place un suivi cardiaque adapté et de conseiller des mesures préventives** (notamment sportives ou encore la mise en place de dispositifs de prise en charge des troubles du rythme en prévention primaire) ; l'analyse des panels de gènes est également utilisée plus rarement pour le diagnostic prénatal ou préimplantatoire dans des familles à risque, aidant à prendre des décisions éclairées ;
  - selon les faits publiés pour la cardiomyopathie hypertrophique, les symptômes apparaissent plus tôt chez les apparentés avec un test génétique positif et de multiples variants ;
  - selon les rapports HTA des agences étrangères, la principale utilité clinique des tests génétiques réside dans le dépistage en cascade. Le dépistage en cascade permet de libérer les membres de la famille sans variant génétique familial de la surveillance cardiaque à long terme et d'identifier ceux à risque (les présymptomatiques) pour une gestion précoce et une adaptation de leur mode de vie.

En résumé, l'analyse des panels de gènes ciblés par NGS présente une utilité clinique significative pour les cardiomyopathies héréditaires. Elle permet de **mieux identifier les cas complexes, de**

proposer une prise en charge adaptée et personnalisée aux patients et de déterminer le risque génétique des apparentés de développer la maladie ou de la transmettre.

Ainsi, l'analyse des panels de gènes par NGS joue un rôle dans le diagnostic, la prise en charge et la prévention des cardiomyopathies héréditaires.

## 5.5. Synthèse de l'impact clinique et organisationnel de l'analyse des panels de gènes par NGS pour les cardiomyopathies héréditaires

L'impact clinique de l'analyse des panels de gènes par NGS dans la prise en charge des cardiomyopathies héréditaires sur le devenir des patients **n'est pas encore bien documenté avec des données robustes et quantifiables**. Cependant, leur utilisation semble avoir **plusieurs effets potentiels** sur :

- ***l'amélioration des résultats de santé*** :
  - par la détection précoce des altérations moléculaires responsable de la maladie : un suivi rigoureux et une intervention précoce peuvent améliorer les résultats à long terme pour les patients (cas index et apparentés) ;
  - par la réduction de la morbidité : en adaptant les traitements selon le profil génétique, les symptômes et la progression de la maladie peuvent être améliorés ;
- ***l'impact psychosocial sur les patients*** :
  - par la réduction de l'errance diagnostique et de l'incertitude : les résultats de l'analyse des panels génétiques diminuent l'incertitude pour les patients et leurs familles ;
  - par la planification familiale : aident les familles à faire des choix éclairés sur la planification familiale et la gestion des risques pour les membres de la famille (notamment selon le mode de transmission des variants familiaux identifiés) ;
- ***l'optimisation des ressources par l'optimisation des stratégies de surveillance*** :
  - par une meilleure identification des patients à risque élevé, ce qui permet de mettre en place une surveillance plus efficace et la prévention des complications graves (en particulier la mort subite) ;
  - par la réduction des dépenses de santé inutiles en évitant le suivi cardiaque des individus qui ne présentent pas les variants familiaux identifiés.

En résumé, bien que l'impact clinique de l'analyse des panels de gènes par NGS ne soit pas encore documenté de manière robuste, son utilisation présente des **avantages potentiels en termes d'amélioration des résultats de santé et d'impact psychosocial sur les patients et leurs familles ainsi que d'optimisation des ressources**.

## 6. Positions des professionnels de santé et des associations de patients et d'usagers

### 6.1. Groupe d'experts professionnels

Les six experts sollicités (deux cardiologues, trois généticiens et un biologiste médical) ont répondu en retournant le questionnaire qui leur a été adressé. Leurs opinions sont reproduites *in extenso* en annexe 6. La synthèse présentée ci-dessous a été rédigée par la HAS sur la base du compte-rendu validé par les experts (cf. annexe 6).

#### 6.1.1. 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 **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 a indiqué que l'identification de ce type de variants pourrait être anxiogène pour les patients et leurs familles et complexifier la prise en charge en raison des incertitudes liées à la maladie. Il a également précisé que ces variants semblaient 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 a indiqué que certaines CMD, autrefois considérées comme acquises (dues à des facteurs environnementaux ou des habitudes de vie), pourraient en réalité être liées 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 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 dernière 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 ont indiqué par ailleurs que le gène *TTR* est séquencé 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 analysées sont à la fois récentes et pertinentes. Cependant, certains experts ont souligné les limites de cette littérature, et précisé que les résultats devaient 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 et

compilent à la fois adultes et 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) qui n'ait pas été prise en compte dans le rapport.

### 6.1.2. Choix d'inclure un gène dans un panel pour les cardiomyopathies

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** : à savoir, 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 qui 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 et compétences techniques des laboratoires** : qui sont 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 ont indiqué 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 ont indiqué utiliser plusieurs bases de référence en **France pour évaluer le niveau d'association génotype-phénotype** :

- **ClinGen**<sup>48</sup> (la plus citée) : qui répertorie les gènes associés aux pathologies ;
- **PanelApp**<sup>49</sup> : qui fournit des listes de gènes pertinents pour le diagnostic (utilisés dans les laboratoires), permettant de définir des panels adaptés aux tests génétiques ;

<sup>48</sup> Cette base de données est principalement développée aux États-Unis et gérée par l'*American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*.

<sup>49</sup> 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.

- **ClinVar**<sup>50</sup> : qui évalue la pathogénicité des variants, les classifie selon cinq niveaux de pathogénicité (selon les recommandations de l'ACMG) et leur attribue un score de confiance ;
- **HGMD**<sup>51</sup> : qui fournit des informations sur les variants génétiques et leur pathogénicité, incluant des données fonctionnelles et des références bibliographiques ;
- **OMIM**<sup>52</sup> : qui fournit des informations sur les maladies génétiques et leurs causes.

Les experts ont souligné que les bases peuvent ne pas être à jour et c'est pour cette raison qu'ils prennent en compte également la littérature scientifique récente, incluant les recommandations européennes et internationales ainsi que les revues systématiques. Les experts 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)**, pour garantir la **fiabilité des résultats et minimiser les retours de variants de signification incertaine (VSI)**. De plus, 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 ont indiqué 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 ont indiqué que les panels diagnostiques sont régulièrement mis à jour pour refléter les avancées récentes. Les experts ont également expliqué 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.

### 6.1.3. 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.

<sup>50</sup> 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.

<sup>51</sup> 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.

<sup>52</sup> 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.

Par ailleurs, deux experts généticiens ont signalé la mise à jour en mai 2024 du panel diagnostic de Cardiogen intitulé « autres cardiomyopathies », rapporté lors de l'enquête de pratique menée par la HAS en 2022. Ce panel comportant initialement 71 gènes a été réduit à 54 gènes en raison de la faible association de certains gènes avec la pathologie. Le gène *DMD* a, en revanche, été ajouté.

➔ Pour le **diagnostic de la cardiomyopathie hypertrophique** :

La majorité des experts recommandent d'inclure les :

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

*Une experte considère que le gène PLN ne devrait pas être inclus dans ce panel, car il semble peu associé à la CMH selon des données des laboratoires français. Elle explique que ClinGen rapporte une association définitive de ce gène avec les cardiomyopathies en général 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 définitifs avec la pathologie, pour ces deux gènes qui ont été respectivement évalués en 2022 et 2023.*

➔ Pour le diagnostic de la **cardiomyopathie dilatée** :

La majorité des experts recommandent d'inclure les :

- **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, à l'inverse, de la cardiomyopathie arythmogène.*

➔ Pour le diagnostic de la **cardiomyopathie restrictive** :

La majorité des experts recommandent d'inclure, en l'absence de données plus robustes, 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.*

➔ Pour le diagnostic des **cardiomyopathies ventriculaires arythmogènes** :

La majorité des experts recommandent d'inclure les :

- **six gènes** (littérature : accord fort) : *DSC2, DSG2, DSP, PKP2, TMEM43, JUP* ;
- **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.*

➔ Pour le diagnostic de la **non-compaction du ventricule gauche** :

La majorité des experts recommandent d'inclure les :

- **trois gènes** (littérature : accord fort) : *MYBPC3*, *MYH7*, *TTN* ;
- **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.*

#### **6.1.4. Concernant les rendements diagnostiques rapportés dans la littérature**

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

Cependant, les experts ont insisté sur la **grande hétérogénéité des pathologies étudiées**. Ils ont précisé 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 ont souligné 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.

Les experts ont également noté 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 dans un **cadre pluridisciplinaire** par des **spécialistes en cardiomyopathies, idéalement au sein de centres experts**, comme ceux de la filière Cardiogen.

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, qui peuvent être 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 :

- pour la cardiomyopathie hypertrophique : *littérature* : entre 24 % et 60 % ; *experts* : entre 40 % et 50 % ;
- pour la cardiomyopathie dilatée : *littérature* : entre 16 et 22 % ; *experts* : entre 30 % à 40 % ;
- pour la non-compaction ventriculaire gauche : *littérature* : 10 % en population pédiatrique ; *experts* : entre 30 % à 40 % ;
- pour la cardiomyopathie arythmogène : *littérature* : entre 23 % et 30 % ; *experts* : autour de 30-35 %.

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

### 6.1.5. Concernant la place actuelle de l'analyse des panels de gènes par NGS 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 par NGS 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.

Deux experts ont indiqué que 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 ont souligné 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 ont indiqué 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 ont insisté 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 ont souligné 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 a indiqué 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.

### 6.1.6. Concernant l'algorithme diagnostique proposé (figure 5)

Concernant la Figure 4, 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 ont estimé que l'algorithme de prise en charge qui leur a été transmis nécessitait des clarifications, notamment en ce qui concerne l'utilisation du séquençage Sanger en première intention. Ils ont souhaité 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 a indiqué 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 de prise en charge diagnostique initialement proposé a donc été ajusté pour tenir compte des précisions apportées par les experts.

### 6.1.7. Concernant la pertinence et 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 d'utilité clinique est bien structurée et exhaustive, abordant les principaux aspects de leur intérêt dans le diagnostic des cardiomyopathies. Certains ont formulé des remarques pour préciser ou appuyer certains aspects.

Les experts recommandent de tenir compte de la différence des valeurs 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)**. Les experts ont, en outre, insisté 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 par NGS 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 des 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.

### 6.1.8. Autres éléments rapportés

#### Evolution 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.

### 6.1.9. Composition des panels de gènes validés par les experts

Un projet de conclusions sur les panels de gènes, leur rôle dans la stratégie diagnostique et leur utilité clinique a été soumis à l'approbation des experts<sup>53</sup>.

Les experts ont validé la **pertinence de construire les panels de gènes de la manière suivante** :

- un panel spécifique pour la cardiomyopathie hypertrophique ;
- un panel élargi et commun pour les autres cardiomyopathies ;
- ces deux panels incluant les gènes pour lesquels un consensus fort ou relatif existe dans la littérature analysée ;
- ces gènes doivent également être classés dans une base de données, en particulier ClinGen, comme ayant une association définitive ou forte avec la pathologie (selon la position consensuelle des experts) ;

Pour les indications les plus rares (en particulier la NCVF et la CMR), les gènes ayant une association modérée peuvent être pris en compte, sous réserve qu'il existe un faisceau de preuves soutenant leur intérêt potentiel (littérature consensuelle, informations présentes dans diverses bases de données, résultats des travaux collaboratifs au sein de la filière Cardiogen,

<sup>53</sup> Retours reçus entre le 24/10/2024 et le 14/11/2024.

le caractère actionnable du gène et selon la pénétrance des variants et la sévérité des phénotype associés) ;

- les gènes associés à un haut risque de mort subite, selon les dernières recommandations européennes (ESC, 2023 (23)), doivent être inclus dans les panels. Ces gènes sont : *LMNA*, *FLNC*, *TMEM43*, *PLN*, *DSP*, *RBM20* et *EMD*.

## Panel spécifique pour la cardiomyopathie hypertrophique

### Panel proposé de dix-neuf gènes pour la cardiomyopathie hypertrophique :

- ➔ A minima les treize gènes suivants : *ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *GLA*, *LAMP2*, *PRKAG2*, *TTR*, *PLN* ;
- ➔ Et les six gènes supplémentaires suivants : *FHL1*, *FLNC*, *ACTN2*, *TNNC1*, *ALPK3*, *FHOD3*.

Associations génotype-phénotype selon ClinGen : définitives pour dix-huit gènes, à l'exception de *FHL1* qui n'a pas été évaluée à ce jour.

## Panel commun pour les autres types de cardiomyopathies

Sur la base des données issues de la littérature scientifique et des avis majoritaires du groupe d'experts, un **panel de 47 gènes « autres cardiomyopathies » a été élaboré pour le diagnostic de diverses formes de cardiomyopathies**, à savoir dilatée, arythmogène, restrictive, et la non-compaction du ventricule gauche. Ce panel comprend tout d'abord les 39 gènes d'intérêt identifiés dans la littérature et validés majoritairement par les experts pour chaque type de cardiomyopathie.

### Gènes d'intérêt pour le diagnostic d'une cardiomyopathie dilatée :

- ➔ A minima les dix-neuf gènes suivants : *MYH7*, *LMNA*, *RBM20*, *SCN5A*, *TTN*, *FLNC*, *PLN*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *BAG3*, *DSP*, *ACTC1*, *ACTN2*, *DES*, *JPH2*, *NEXN*, *VCL* ;
- ➔ Et le gène : *DMD*.

Associations génotype-phénotype selon ClinGen : définitives pour douze gènes ; modérées pour sept gènes ; non évaluée à ce jour pour le gène *DMD*.

### Gènes d'intérêt pour le diagnostic des cardiomyopathies ventriculaires arythmogènes :

- ➔ Neuf gènes suivants : *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *PKP2*, *TMEM43*, *JUP*, *DES*, *FLNC*, *PLN*.

Associations génotype-phénotype selon ClinGen : définitives pour six gènes ; modérées pour deux gènes ; définitive pour la myopathie myofibrillaire pour le gène *FLNC*.

### Gènes d'intérêt pour le diagnostic d'une cardiomyopathie restrictive :

- ➔ Sept gènes suivants : *ACTC1*, *FLNC*, *MYH7*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TTN*, *TTR*.

Associations génotype-phénotype selon ClinGen : non évaluées pour la cardiomyopathie restrictive CMR. Les gènes ont néanmoins été retenus pour la recherche d'une CMR car il s'agit d'une des cardiomyopathies les plus rares (avec la NCVG) et qu'ils sont recommandés dans la littérature et classés avec une association définitive pour les autres cardiomyopathies.

### Gènes d'intérêt pour le diagnostic de la non-compaction du ventricule gauche :

- Sept gènes suivants : *MYBPC3*, *MYH7*, *TTN*, *ACTC1*, *NKX2-5*, *RYR2*, *TBX5*.

Associations génotype-phénotype ClinGen : non évaluées pour la non-compaction du ventricule gauche (NCVG). Les gènes retenus pour la recherche d'une NCVG sont ceux associés à une pathologie cardiaque dans la base ClinGen, avec une association définie comme définitive, forte ou modérée, conformément aux recommandations des experts.

De plus, comme mentionné précédemment, deux experts en génétique ont signalé qu'en mai 2024, le panel diagnostique de la filière Cardiogen, intitulé « autres cardiomyopathies », a été mis à jour. Ce panel, qui avait été rapporté lors de l'enquête de pratique menée par la HAS en 2022, est passé de 71 à 54 gènes.

La HAS a comparé la liste des gènes de ce nouveau panel avec celle construite à partir des données de la littérature et des positions majoritaires du groupe d'experts (panel de 39 gènes). Ainsi, quinze gènes supplémentaires candidats ont été considérés : *CDH2*, *CSRP3*, *GAA*, *HCN4*, *KRAS*, *LDB3*, *MYPN*, *NEBL*, *PPA2*, *PRDM16*, *PTPN11*, *RAF1*, *SOS1*, *TAFAZZIN* et *TBX20*. Parmi ces quinze gènes supplémentaires, **les experts ont validé l'intégration de huit de ces gènes dans le panel « autres cardiomyopathies »**, car leur association avec une cardiomyopathie (ou un syndrome présentant des manifestations de cardiomyopathie) est considérée comme définitive selon ClinGen (voir Tableau 31. Ces huit gènes sont : ***CSRP3*, *GAA*, *KRAS*, *MYPN*, *PTPN11*, *RAF1*, *SOS1* et *TAFAZZIN***.

Tableau 30. Associations génotype-phénotype selon ClinGen (gènes complémentaires rapportés par deux experts)

| N° | Gènes    | Pathologies concernées                          | ClinGen : modes de transmission et niveaux d'association |                                                             |
|----|----------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 1  | CDH2     | CMA<br>Maladies congénitales du cœur            | AD<br>AD                                                 | limité (2018)<br>limité (2023)                              |
| 2  | CSRP3    | CMH<br>CMD                                      | AD et SD<br>AD                                           | modéré (2017) et <b>définitif</b> (2023)<br>limité (2020)   |
| 3  | GAA      | Glycogénose de type II (GSD2, maladie de Pompe) | AR                                                       | <b>définitif</b> (2019)                                     |
| 4  | HCN4     | Syndrome de Brugada                             | AD                                                       | contesté (2017)                                             |
| 5  | KRAS     | RASopathies dont syndrome de Noonan             | AD                                                       | <b>définitif</b> (2018) fort (2018)                         |
| 6  | LDB3     | CMD<br>CMA                                      | AD<br>AD                                                 | limité (2020)<br>contesté (2019)                            |
| 7  | MYPN     | CMH<br>CMD<br>myopathie congénitale             | AD<br>AD<br>AR                                           | contesté (2023)<br>limité (2020)<br><b>définitif</b> (2020) |
| 8  | NEBL     | CMD                                             | AD                                                       | limité (2020)                                               |
| 9  | PPA2     | aucune information rapportée                    |                                                          |                                                             |
| 10 | PRDM16   | CMD                                             | AD                                                       | limité (2020)                                               |
| 11 | PTPN11   | RASopathies dont syndrome de Noonan             | AD                                                       | <b>définitif</b> (2018) et limité (2018)                    |
| 12 | RAF1     | RASopathies dont syndrome de Noonan             | AD                                                       | <b>définitif</b> (2018) et limité (2018)                    |
| 13 | SOS1     | RASopathies dont syndrome de Noonan             | AD                                                       | <b>définitif</b> (2018) et limité (2018)                    |
| 14 | TAFAZZIN | Syndrome de Barth                               | liée à l'X                                               | <b>définitif</b> (2021)                                     |
| 15 | TBX20    | Myopathies congénitales<br>CMD                  | AD<br>AD                                                 | modéré (2024)<br>limité (2020)                              |

(ClinGen, dernière consultation le 16 octobre 2024)

Au total, un **panel de 47 gènes** (voir Tableau 31 ci-dessous) est proposé pour le diagnostic de la cardiomyopathie dilatée, arythmogène, restrictive, et de la non-compaction du ventricule gauche.

**Tableau 31. Panel de gènes « autres cardiomyopathies » pour le diagnostic d'une cardiomyopathie dilatée, arythmogène, restrictive ou d'une non-compaction du ventricule gauche**

| N° | Gènes   | Pathologies recherchées                           | N° | Gènes      | Pathologies recherchées               |
|----|---------|---------------------------------------------------|----|------------|---------------------------------------|
| 1  | ACTC1   | 4 CMH, CMD, CMR, NCVG                             | 25 | MYL3       | 1 CMH                                 |
| 2  | ACTN2   | 2 CMH, CMD                                        | 26 | MYPN**     | 3 CMH, CMD, myopathie congénitale     |
| 3  | ALPK3   | 1 CMH                                             | 27 | NEXN       | 1 CMD                                 |
| 4  | BAG3    | 1 CMD                                             | 28 | NKX2-5     | 1 NCVG                                |
| 5  | CSRP3** | 2 CMH, CMD                                        | 29 | PKP2       | 1 CMA                                 |
| 6  | DES     | 2 CMD, CMA                                        | 30 | PLN*       | 3 CMH, CMD, CMA                       |
| 7  | DMD     | 1 CMD                                             | 31 | PRKAG2     | 1 CMH                                 |
| 8  | DSC2    | 1 CMA                                             | 32 | PTPN11**   | - RASopathies dont syndrome de Noonan |
| 9  | DSG2    | 1 CMA                                             | 33 | RAF1**     | - RASopathies dont syndrome de Noonan |
| 10 | DSP*    | 2 CMD, CMA                                        | 34 | RBM20*     | 1 CMD                                 |
| 11 | EMD*    | 1 Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss          | 35 | RYR2       | 1 NCVG                                |
| 12 | FHL1    | 1 CMH                                             | 36 | SCN5A      | 1 CMD                                 |
| 13 | FHOD3   | 1 CMH                                             | 37 | SOS1**     | - RASopathies dont syndrome de Noonan |
| 14 | FLNC*   | 4 CMH, CMD, CMR, CMA                              | 38 | TAFAZZIN** | 1 Syndrome de Barth                   |
| 15 | GAA**   | - Glycogénose de type II (GSD2, maladie de Pompe) | 39 | TBX5       | 1 NCVG                                |
| 16 | GLA     | 1 CMH                                             | 40 | TMEM43*    | 1 CMA                                 |
| 17 | JPH2    | 1 CMD                                             | 41 | TNNC1      | 2 CMH, CMD                            |
| 18 | JUP     | 1 CMA                                             | 42 | TNNI3      | 3 CMH, CMD, CMR                       |
| 19 | KRAS**  | - RASopathies dont syndrome de Noonan             | 43 | TNNT2      | 3 CMH, CMD, CMR                       |
| 20 | LAMP2   | 1 CMH                                             | 44 | TPM1       | 2 CMH, CMD                            |
| 21 | LMNA*   | 1 CMD                                             | 45 | TTN        | 3 CMD, CMR, NCVG                      |
| 22 | MYBPC3  | 2 CMH, NCVG                                       | 46 | TTR        | 2 CMH, CMR                            |
| 23 | MYH7    | 4 CMH, CMD, CMR, NCVG                             | 47 | VCL        | 1 CMD                                 |
| 24 | MYL2    | 1 CMH                                             |    |            |                                       |

\* Gènes à haut risque de mort subite selon les recommandations européennes de 2023 de l'ESC (23).

\*\* Gènes, rapportés par deux experts comme faisant partie du panel Cardiogen « autres cardiomyopathies », mis à jour en mai 2024, et associés de manière définitive dans ClinGen à une cardiomyopathie ou à un syndrome présentant des manifestations de cardiomyopathie (dernière consultation le 16 octobre 2024).

## 6.2. Parties prenantes professionnelles

Pour rappel (voir chapitre 2.4), deux des six organismes professionnels consultés ont répondu en transmettant leurs commentaires sur le rapport provisoire. Leurs points de vue sont reproduits intégralement en annexe 6. Seules les principales remarques formulées par ces structures seront présentées ici.

### 6.2.1. Concernant les données d'activité

La filière **Cardiogen et l'ANPGM** ont toutes les deux indiqué que huit laboratoires réalisent désormais des analyses génétiques par séquençage NGS sur des panels de gènes pour le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires, avec un volume de 7 200 tests par NGS en 2023 (contre 4 500 tests rapportés lors de l'enquête de pratiques menée par la HAS en 2022). Cardiogen a également précisé qu'environ 5 000 tests par séquençage Sanger ont été réalisés en 2023 chez les apparentés.

### 6.2.2. Concernant les rendements diagnostiques

L'**ANPGM** n'a formulé aucun commentaire concernant les rendements diagnostiques rapportés dans la littérature analysée par la HAS ni ceux rapportés par les experts interrogés.

La filière **Cardiogen** quant à elle indique que, pour les cardiomyopathies hypertrophique et dilatée, les rendements diagnostiques des tests génétiques doivent probablement être ajustés en fonction de publications récentes faisant état de rendements plus élevés. Cependant, la filière ne précise pas comment les données rapportées dans la littérature analysée par la HAS doivent être ajustées et ne rapporte pas les rendements observés dans les laboratoires affiliés à la filière.

### 6.2.3. Concernant la place actuelle de l'analyse des panels de gènes par NGS dans la stratégie diagnostique

La filière **Cardiogen et l'ANPGM** ont toutes deux précisé qu'il n'existe actuellement **aucune indication pour réaliser un STHD du génome en première intention, sans avoir recours préalablement à un panel de gènes**. L'**ANPGM** souligne que le panel présente un taux de positivité très satisfaisant, et le retour d'expérience du laboratoire AURAGEN<sup>54</sup>, dans le cadre de l'indication « Cardiomyopathies », montre que le STHD du génome n'apporte pratiquement aucune plus-value par rapport au panel seul.

En ce qui concerne la Figure 4, l'**ANPGM** propose de remplacer la mention « séquençage Sanger » par « recherche ciblée de la variation familiale d'intérêt », pour faire référence à l'ensemble des techniques ciblées couramment utilisées (Sanger, qPCR, MLPA, etc.). La figure a été modifiée en tenant compte de cette recommandation.

### 6.2.4. Concernant la composition panels de gènes

#### Panel cardiomyopathie hypertrophique

La filière **Cardiogen** souhaite préciser que le panel spécifique recommandé pour le diagnostic de la cardiomyopathie hypertrophique est un « panel restreint de première intention ». En cas de résultat négatif, le panel élargi, dédié aux « autres cardiomyopathies », peut être utilisé en seconde intention.

La filière **Cardiogen et l'ANPGM** estiment que l'inclusion du gène PLN dans le panel de dix-neuf gènes pour le diagnostic de la cardiomyopathie hypertrophique est discutable. Elles soulignent que le gène PLN n'est pas impliqué dans les formes conventionnelles de cette pathologie, et son rôle est discuté,

<sup>54</sup> Plateforme de séquençage à très haut débit Auvergne Rhône-Alpes Génomique.

notamment dans les familles présentant un phénotype chevauchant avec la non-compaction du ventricule gauche ou des cardiomyopathies dilatée ou ventriculaire droite.

En revanche, elles mettent en avant l'intérêt des gènes *ALPK3* et *FHOD3* (tous deux inclus dans le panel proposé par la HAS).

### Panel des « autres cardiomyopathies »

La filière **Cardiogen et l'ANPGM** considèrent que le gène ***FLNC*** est un gène unanimement recommandé<sup>55</sup> pour le diagnostic de la cardiomyopathie dilatée car son implication participe activement à la décision d'implanter un défibrillateur à visée préventive pour éviter la mort subite selon les dernières recommandations européennes (ESC 2022 et ESC 2023).

De plus,

L'ANPGM considère que :

- les gènes ***TNNI3*** et ***TTR***<sup>56</sup> sont des gènes unanimement recommandés pour le diagnostic de la cardiomyopathie restrictive ;
- il est regrettable que le gène ***TBX20***<sup>57</sup> ne soit pas inclus dans la liste des gènes à tester en présence d'un phénotype de cardiomyopathie dilatée / non-compaction du ventricule gauche.

Cardiogen considère que :

- pour la non-compaction du ventricule gauche : le gène ***MYH6***<sup>58</sup> peut être pris en considération.

À la suite des retours des parties prenantes, les panels de gènes ont été modifiés comme suit :

- le gène *PLN* a été retiré du panel destiné au diagnostic des cardiomyopathies hypertrophiques ;
- le gène *TBX20* a été ajouté au panel pour le diagnostic des « autres cardiomyopathies ».

## 6.2.5. Concernant les préconisations de réalisation

La filière **Cardiogen** estime que, pour les cardiomyopathies, l'utilisation d'un panel génétique est une démarche hautement spécialisée nécessitant un parcours de soins approprié, de la prescription à l'interprétation, jusqu'au rendu des résultats au patient. Elle recommande la **centralisation des analyses réalisées au sein d'une même famille dans le laboratoire ayant initié l'analyse pour le cas index**, afin d'assurer une actualisation optimale de l'interprétation, notamment par l'analyse de la co-ségrégation.

L'ANPGM considère que les préconisations formulées dans le rapport provisoire doivent être précisées, notamment en ce qui concerne l'expertise des prescripteurs et des laboratoires. Elle estime que **seuls les laboratoires et biologistes affiliés à la filière Cardiogen possèdent cette expertise**.

## 6.2.6. Autres éléments rapportés

Concernant les difficultés liées au rendu des VSI, la filière **Cardiogen** estime qu'il serait pertinent de préciser que le rendu des VSI n'est pas destiné à un conseil génétique direct, mais à faciliter la ségrégation familiale afin d'avancer dans l'interprétation.

Concernant l'impact psychosocial du test génétique prédictif dans les maladies cardiaques héréditaires, la filière **Cardiogen** mentionne une publication collaborative française publiée en 2020 (32).

<sup>55</sup> L'analyse de la littérature a permis de classer ce gène comme « majoritairement recommandé ».

<sup>56</sup> L'analyse de la littérature a permis de classer ces gènes comme « majoritairement recommandé ».

<sup>57</sup> L'analyse de la littérature a permis de classer ce gène comme ayant une pertinence clinique « incertaine ».

<sup>58</sup> La littérature analysée ne mentionne pas de lien entre ce gène et la non-compaction du ventricule gauche.

Celle-ci se concentre spécifiquement sur les membres asymptomatiques de familles sans expression phénotypique. Elle en conclut notamment que :

- le bénéfice médical n'était pas la motivation principale pour réaliser un test génétique, mais plutôt le désir « d'éliminer le doute » et « pour leurs enfants », ce qui met en évidence l'importance d'un accompagnement pré et post-test adapté ;
- les sujets ayant des antécédents de dépression ou un niveau d'anxiété élevé avant le test étaient plus susceptibles de développer de l'anxiété après la divulgation des résultats, ce qui souligne la nécessité d'une gestion attentive des individus à risque, quel que soit le résultat du test génétique.

### 6.3. Associations de patients

Les associations de patients n'ont formulé aucune observation concernant les conclusions du rapport provisoire. Cependant, la Ligue contre la cardiomyopathie a souhaité souligner qu'il est essentiel de rendre le **dépistage génétique plus accessible et plus courant**, afin de **diagnostiquer au mieux et le plus rapidement possible** les cardiomyopathies héréditaires.

## 7. Position de l'Agence de la biomédecine

L'Agence de la biomédecine (ABM) n'a formulé aucune observation concernant les conclusions du rapport provisoire, précisant qu'elle ne se substitue pas aux professionnels dans l'évaluation de la pertinence des gènes à explorer dans le cadre des cardiomyopathies.

Cependant, elle a fait part à la HAS de ses préoccupations face à l'évolution rapide des connaissances sur les gènes impliqués dans diverses pathologies (au-delà des seules cardiomyopathies) ainsi que sur les techniques de laboratoire associées. Cette dynamique, en constante évolution, risque de rendre rapidement obsolètes les panels de gènes évalués.

Dans ce contexte, l'ABM a également souligné la pratique adoptée par certains laboratoires consistant à réaliser des panels *in silico* avec pour objectif de limiter le nombre de prélèvements, les procédures techniques et les délais nécessaires à l'obtention des diagnostics.

L'ABM a par ailleurs apporté des précisions sur le cadre médical et juridique du diagnostic prénatal (DPN) et du diagnostic préimplantatoire (DPI). Elle a ainsi précisé les éléments suivants :

- pour le **DPN**<sup>59</sup> : si la porte d'entrée est le dépistage prénatal, il peut être nécessaire de recourir à des panels génétiques. Toutefois, si le DPN est effectué dans le cadre d'un variant familial susceptible d'être transmis, une analyse ciblée sera privilégiée ;
- pour le **DPI**<sup>60</sup> : aucun panel génétique ne sera réalisé, car juridiquement, le variant recherché et diagnostiqué est un variant familial déjà connu ;
- Pour le « **dépistage** » des apparentés : ce dépistage s'inscrit dans le cadre du dispositif d'information de la parentèle tel qu'encadré par la loi de bioéthique. Dans ce cas, il s'agit également d'une anomalie génétique identifiée chez le cas index, et l'examen prescrit sera donc ciblé.

---

<sup>59</sup> Le diagnostic prénatal ne relève pas du périmètre de cette évaluation.

<sup>60</sup> Le diagnostic préimplantatoire ne relève pas du périmètre de cette évaluation.

## 8. Synthèse

Au total, en se fondant sur 1) l'analyse critique des revues systématiques, des rapports d'évaluation technologique et des recommandations de bonne pratique, identifiés par une recherche systématique de la littérature et sélectionnés sur des critères explicites<sup>61</sup> et après avoir recueilli 2) la consultation de la base de données *ClinGen*, 3) les points de vue des experts sollicités et 4) les points de vue exprimés à titre collectif des organismes professionnels et des associations de patients et usagers interrogés comme parties prenantes, ainsi que 5) les remarques de l'Agence de la biomédecine en tant qu'institution publique de santé, les conclusions de la HAS quant à l'intérêt du NGS ciblé d'un panel de gènes dans le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires sont présentées ci-après.

### Composition des panels de gènes

La HAS considère qu'il est pertinent de construire les panels de gènes pour la recherche de altérations moléculaires chez des patients suspectés de présenter une cardiomyopathie héréditaire de la manière suivante :

Inclusion des gènes :

- ➔ Pour lesquels un **consensus fort ou relatif existe dans la littérature analysée** ;
- ➔ Classés dans une base de données, en particulier *ClinGen*, comme ayant une **association définitive ou forte avec la pathologie** ;
  - *pour les indications les plus rares, les gènes ayant une association modérée peuvent être pris en compte, sous réserve qu'il existe un faisceau de preuves soutenant leur intérêt potentiel (littérature consensuelle, informations présentes dans diverses bases de données, résultats des travaux collaboratifs au sein de la filière Cardiogen, le caractère actionnable du gène ainsi que la pénétrance des variants et la sévérité des phénotype associés)* ;
- ➔ **Associés à un haut risque de mort subite** : *LMNA, FLNC, TMEM43, PLN, DSP, RBM20* et *EMD*.

### Définition du panel spécifique pour la cardiomyopathie hypertrophique

L'utilisation d'un **panel de dix-huit gènes est recommandée pour le diagnostic de la cardiomyopathie hypertrophique**.

- ➔ A minima, les douze gènes suivants : *ACTC1, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNI3, TNNT2, TPM1, GLA, LAMP2, PRKAG2, TTR* ;
- ➔ Et les six gènes supplémentaires suivants : *FHL1, FLNC, ACTN2, TNNC1, ALPK3, FHOD3*.

### Définition du panel commun pour les autres types de cardiomyopathies

L'utilisation d'un **panel de 48 gènes est recommandée pour le diagnostic des diverses formes de cardiomyopathies**, à savoir dilatée, arythmogène, restrictive, et la non-compaction du ventricule gauche (voir tableau 32 ci-après).

<sup>61</sup> Dans ce rapport, dix-neuf documents ont été retenus et analysés à l'issue de la recherche documentaire menée : deux HTA, trois RS avec MA, une RBP avec RS et treize RBP sans RS. Les études incluses dans les documents analysés (revue systématique avec méta-analyse, recommandations de bonnes pratiques, évaluations de technologies de santé), étaient majoritairement de faible niveau de preuve (majoritairement des études observationnelles et rétrospectives).

**Tableau 32. Panel de gènes « autres cardiomyopathies » pour le diagnostic d'une cardiomyopathie dilatée, arythmogène, restrictive ou d'une non-compaction du ventricule gauche**

| N° | Gènes          | Pathologies recherchées                           | N° | Gènes             | Pathologies recherchées               |
|----|----------------|---------------------------------------------------|----|-------------------|---------------------------------------|
| 1  | <i>ACTC1</i>   | 4 CMH, CMD, CMR, NCVG                             | 25 | <i>MYL3</i>       | 1 CMH                                 |
| 2  | <i>ACTN2</i>   | 2 CMH, CMD                                        | 26 | <i>MYPN**</i>     | 3 CMH, CMD, myopathie congénitale     |
| 3  | <i>ALPK3</i>   | 1 CMH                                             | 27 | <i>NEXN</i>       | 1 CMD                                 |
| 4  | <i>BAG3</i>    | 1 CMD                                             | 28 | <i>NKX2-5</i>     | 1 NCVG                                |
| 5  | <i>CSRP3**</i> | 2 CMH, CMD                                        | 29 | <i>PKP2</i>       | 1 CMA                                 |
| 6  | <i>DES</i>     | 2 CMD, CMA                                        | 30 | <i>PLN*</i>       | 3 CMH, CMD, CMA                       |
| 7  | <i>DMD</i>     | 1 CMD                                             | 31 | <i>PRKAG2</i>     | 1 CMH                                 |
| 8  | <i>DSC2</i>    | 1 CMA                                             | 32 | <i>PTPN11**</i>   | - RASopathies dont syndrome de Noonan |
| 9  | <i>DSG2</i>    | 1 CMA                                             | 33 | <i>RAF1**</i>     | - RASopathies dont syndrome de Noonan |
| 10 | <i>DSP*</i>    | 2 CMD, CMA                                        | 34 | <i>RBM20*</i>     | 1 CMD                                 |
| 11 | <i>EMD*</i>    | 1 Dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss          | 35 | <i>RYR2</i>       | 1 NCVG                                |
| 12 | <i>FHL1</i>    | 1 CMH                                             | 36 | <i>SCN5A</i>      | 1 CMD                                 |
| 13 | <i>FHOD3</i>   | 1 CMH                                             | 37 | <i>SOS1**</i>     | - RASopathies dont syndrome de Noonan |
| 14 | <i>FLNC*</i>   | 4 CMH, CMD, CMR, CMA                              | 38 | <i>TAFAZZIN**</i> | 1 Syndrome de Barth                   |
| 15 | <i>GAA**</i>   | - Glycogénose de type II (GSD2, maladie de Pompe) | 39 | <i>TBX5</i>       | 1 NCVG                                |
| 16 | <i>GLA</i>     | 1 CMH                                             | 40 | <i>TMEM43*</i>    | 1 CMA                                 |
| 17 | <i>JPH2</i>    | 1 CMD                                             | 41 | <i>TNNC1</i>      | 2 CMH, CMD                            |
| 18 | <i>JUP</i>     | 1 CMA                                             | 42 | <i>TNNI3</i>      | 3 CMH, CMD, CMR                       |
| 19 | <i>KRAS**</i>  | - RASopathies dont syndrome de Noonan             | 43 | <i>TNNT2</i>      | 3 CMH, CMD, CMR                       |
| 20 | <i>LAMP2</i>   | 1 CMH                                             | 44 | <i>TPM1</i>       | 2 CMH, CMD                            |
| 21 | <i>LMNA*</i>   | 1 CMD                                             | 45 | <i>TTN</i>        | 3 CMD, CMR, NCVG                      |
| 22 | <i>MYBPC3</i>  | 2 CMH, NCVG                                       | 46 | <i>TTR</i>        | 2 CMH, CMR                            |
| 23 | <i>MYH7</i>    | 4 CMH, CMD, CMR, NCVG                             | 47 | <i>VCL</i>        | 1 CMD                                 |
| 24 | <i>MYL2</i>    | 1 CMH                                             | 48 | <i>TBX20</i>      | 2 CMD, NCVG                           |

\* Gènes à haut risque de mort subite selon les recommandations européennes de 2023 de l'ESC (23) ; \*\* Gènes, rapportés par deux experts comme faisant partie du panel Cardiogen « autres cardiomyopathies », mis à jour en mai 2024, et associés de manière définitive dans ClinGen (dernière consultation le 16 octobre 2024) à une cardiomyopathie ou à un syndrome présentant des manifestations de cardiomyopathie.

## Rendements diagnostiques

Les données disponibles dans la littérature analysée ne permettent pas d'évaluer de manière robuste les rendements diagnostiques des analyses par NGS des panels de gènes ciblés pour le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires en comparaison des autres techniques disponibles. Les données retrouvées dans la littérature identifiée n'ont pas permis de réaliser une synthèse quantitative fiable en raison de leurs hétérogénéités (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, niveaux d'expertise différents des prescripteurs et des centres).

A titre indicatif, les rendements diagnostiques retrouvés dans la littérature de plus haut niveau de preuve pour chaque type de cardiomyopathie ainsi que ceux rapportés par les experts interrogés sont les suivants :

- pour la cardiomyopathie hypertrophique : *littérature* : entre 24 % et 60 % ; *experts* : entre 40 % et 50 % ;
- pour la cardiomyopathie dilatée : *littérature* : entre 16 et 22 % ; *experts* : entre 30 % et 40 % ;
- pour la non-compactation ventriculaire gauche : *littérature* : non documentée pour la population adulte et 10 % en population pédiatrique ; *experts* : entre 30 % et 40 % ;
- pour la cardiomyopathie arythmogène : *littérature* : entre 23 % et 30 % ; *experts* : autour de 30-35 % ;
- pour la cardiomyopathie restrictive : *littérature* : non documentée ; *experts* : indiquent que le rendement est difficilement quantifiable en raison du faible nombre d'individus testés.

## Pertinence et utilité clinique

Les cardiomyopathies ont *souvent* une cause génétique (unique ou multiple), le plus souvent de transmission dominante. De plus, plusieurs gènes sont associés aux différents types et la pénétrance de certains gènes est élevée (> 50 %). L'analyse des panels de gènes ciblés par NGS offre une utilité clinique significative en permettant :

- **d'identifier simultanément les altérations dans plusieurs gènes** associés aux cardiomyopathies héréditaires ;
- **de détecter les variants rares ou multiples** qui pourraient ne pas l'être par des tests génétiques plus ciblés comme le séquençage Sanger ;
- **d'identifier les cas complexes avec syndromes associés** ;
- **d'orienter et de personnaliser la prise en charge** en fonction des caractéristiques génétiques spécifiques, notamment i) la pose de dispositifs implantables en présence de *certaines variants génétiques* dans la cardiomyopathie dilatée (gènes concernés *LMNA*, *FLNC*, *TMEM43*, *PLN*, *DSP*, *RBM20* et *EMD*) et dans le cas de la cardiomyopathie hypertrophique où les patients testés positifs ont d'après la littérature analysée 1,9 fois plus de chances de recevoir un défibrillateur cardiaque implantable ; ii) la prescription de médicaments dans le cas des syndromes, associés par exemple la maladie de Fabry et l'amylose à transthyrétine (TTR)), iii) ou encore l'orientation vers d'autres stratégies thérapeutiques ;
- **de dépister les apparentés**, les résultats de l'analyse des panels génétiques réalisés chez le cas index permettent dans ce contexte,
  - de déterminer le **risque génétique** pour les membres de la famille, p.ex. *pour la cardiomyopathie hypertrophique, les symptômes apparaissent plus tôt chez les apparentés avec un test génétique positif et de multiples variants*,
  - de mettre en place un **suivi cardiaque adapté**, les tests génétiques permettent un dépistage en cascade qui permet de libérer les membres de la famille sans variant génétique familial

*de la surveillance cardiaque à long terme et d'identifier ceux à risque (les présymptomatiques) pour une gestion précoce et une adaptation de leur mode de vie,*

- de conseiller des **mesures préventives** notamment sportives ou encore la mise en place de dispositifs de traitement des troubles du rythme en prévention primaire.

### Place dans la stratégie diagnostique

En raison de l'importance de l'étiologie génétique des cardiomyopathies, l'analyse des panels de gènes par NGS est recommandée dans la littérature et par les experts consultés en **première intention pour le diagnostic génétique des cas index après l'évaluation clinique initiale**, lorsque celle-ci n'a pas permis d'établir un diagnostic précis.

Elle est prescrite aux **patients présentant une maladie cardiaque avérée et un phénotype de cardiomyopathie suspectée d'être héréditaire**.

La littérature analysée, les experts et parties prenantes consultés préconisent l'utilisation de panels ciblés par NGS en raison de ses avantages techniques qui permettent de réaliser en une seule fois l'analyse de l'ensemble des gènes dont les variants de séquence ont été clairement reconnus, comme responsables des cardiomyopathies héréditaires avec une association génotype/phénotype robuste.

Le résultat d'une analyse par panel de gènes peut être complété par une autre technique génétique (p.ex. : Sanger ou SHTD) afin soit d'obtenir un résultat rapide ou soit de diagnostiquer une anomalie qui ne peut être détectée par une analyse de panel.

Pour certains phénotypes particuliers de cardiomyopathies, le séquençage de gène unique par la technique Sanger (ou autres technique monogénique ciblée) est préconisé en première intention lorsqu'une altération dans un gène spécifique est fortement suspectée en raison des antécédents familiaux ou des caractéristiques cliniques (recherche du gène LMNA devant certains phénotypes particuliers de cardiomyopathies dilatées, du gène TTR pour une suspicion d'amylose ou du gène GLA pour une suspicion de maladie de Fabry).

Si le résultat du test monogénétique est négatif (pas d'altération causale identifiée), et qu'une suspicion de cause génétique persiste, une analyse par panel de gènes peut être préconisée en seconde intention.

Selon l'analyse de la littérature, le point de vue des experts et parties prenantes, la place des analyses de panels de gènes pour le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires a été synthétisée dans la Figure 4 ci-après.

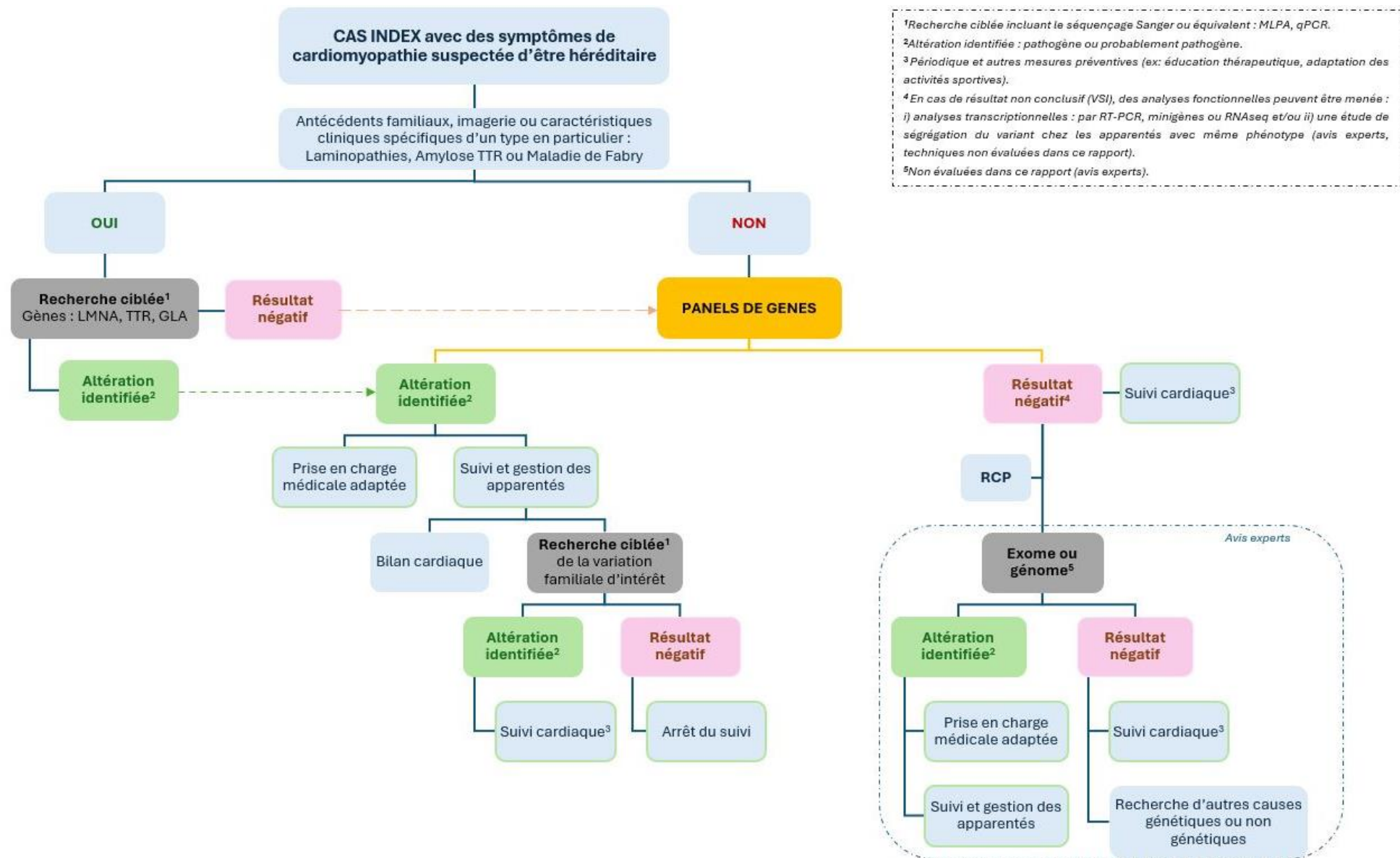


Figure 4. Place du NGS ciblé d'un panel de gènes dans la stratégie de prise en charge des cardiomyopathies suspectées d'être héréditaires

## Impact clinique et organisationnel de l'analyse des panels de gènes par NGS pour les cardiomyopathies héréditaires

L'impact clinique et organisationnel de l'analyse des panels de gènes par NGS dans la prise en charge des cardiomyopathies héréditaires sur le devenir des patients n'est pas encore bien documenté dans la littérature avec des données robustes et quantifiables. Cependant, leur utilisation semble avoir plusieurs effets potentiels sur :

- **l'amélioration des résultats de santé :**
  - par la détection précoce des altérations moléculaires responsable de la maladie : une intervention précoce et un suivi rigoureux peuvent améliorer les résultats à long terme pour les patients (cas index et apparentés) ;
  - par la réduction de la morbidité : en adaptant les traitements selon le profil génétique, les symptômes et la progression de la maladie peuvent être améliorés ;
- **l'impact psychosocial sur les patients :**
  - par la diminution de l'errance diagnostique et l'incertitude, pour les patients et leurs familles ;
  - par l'aide apportée aux familles quant aux choix éclairés sur la planification familiale et la gestion des risques pour les membres de la famille (notamment selon le mode de transmission des variants familiaux identifiés) ;
- **l'optimisation des ressources par l'optimisation des stratégies de surveillance :**
  - par une **meilleure identification des patients à risque élevé**, ce qui permet de mettre en place une surveillance plus efficace et la prévention des complications graves (en particulier la mort subite) ;
  - par la réduction des dépenses de santé inutiles en évitant le suivi cardiaque des individus qui ne présentent pas les variants familiaux identifiés.

## 9. Conclusions et perspectives

La HAS considère qu'en raison de l'importance de l'étiologie génétique des cardiomyopathies, l'analyse des panels de gènes par NGS est recommandée en **première intention pour le diagnostic génétique des cas index après l'évaluation clinique initiale**, lorsque celle-ci n'a pas permis d'établir un diagnostic précis. Elle est prescrite aux patients présentant une maladie cardiaque avérée et un phénotype de cardiomyopathie suspectée d'être héréditaire.

Pour les patients présentant des phénotypes particuliers de cardiomyopathies (amylose, maladie de Fabry, laminopathies), une analyse par panel de gènes peut être recommandé en seconde intention après un résultat négatif à la suite d'un test monogénétique (pas d'altération causale identifiée), lorsque la suspicion d'une cause génétique persiste.

La HAS considère que les panels de gènes pour la recherche de altérations moléculaires chez des patients suspectés de présenter une cardiomyopathie héréditaire devraient inclure les gènes pour lesquels il existe

- un consensus fort ou relatif rapporté dans la littérature analysée ;
- une association définitive ou forte avec la pathologie selon les bases de données, en particulier ClinGen ;
- une association modérée avec la pathologie sous réserve qu'il s'agisse d'indications les plus rares et qu'il existe un faisceau de preuves soutenant leur intérêt potentiel (littérature consensuelle, documentation dans diverses bases de données, résultats des travaux collaboratifs au sein de la filière Cardiogen, caractère actionnable du gène ainsi que la pénétrance des variants et la sévérité des phénotype associés) ;
- un haut risque de mort subite : *LMNA*, *FLNC*, *TMEM43*, *PLN*, *DSP*, *RBM20* et *EMD*.

### Au regard de ces éléments, la HAS propose

- un **panel de dix-huit gènes pour le diagnostic de la cardiomyopathie hypertrophique** :
  - *ACTC1*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *GLA*, *LAMP2*, *PRKAG2*, *TTR*, *FHL1*, *FLNC*, *ACTN2*, *TNNC1*, *ALPK3*, *FHOD3* ;
- un **panel de 48 gènes pour le diagnostic des diverses formes de cardiomyopathies**, à savoir dilatée, arythmogène, restrictive, et la non-compaction du ventricule gauche :
  - *ACTC1*, *ACTN2*, *ALPK3*, *BAG3*, *CSRP3*, *DES*, *DMD*, *DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *EMD*, *FHL1*, *FHOD3*, *FLNC*, *GAA*, *GLA*, *JPH2*, *JUP*, *KRAS*, *LAMP2*, *LMNA*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *MYPN*, *NEXN*, *NKX2-5*, *PKP2*, *PLN*, *PRKAG2*, *PTPN11*, *RAF1*, *RBM20*, *RYR2*, *SCN5A*, *SOS1*, *TAFAZZIN*, *TBX5*, *TBX20*, *TMEM43*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *TTN*, *TTR*, *VCL*.

Pour les patients initialement suspectés de cardiomyopathie hypertrophique, le panel de 48 gènes, destiné au diagnostic des diverses formes de cardiomyopathies, peut être recommandé en seconde intention si la suspicion d'une cause génétique persiste après un résultat négatif (pas d'altération causale identifiée) du panel de dix-huit gènes.

*La HAS précise que les gènes analysés comprennent les régions codantes (exons) des transcrits identifiés comme impliqués dans les processus pathologiques, les jonctions exons codants – introns, et, si nécessaire, les régions non codantes comprenant des variants pathogènes connus.*

La HAS considère que l'analyse des panels de gènes ciblés par NGS présente une **utilité clinique significative** en permettant :

- d'identifier simultanément les altérations dans plusieurs gènes ;

- de détecter les variants rares ou multiples, non détectables par des techniques plus ciblées ;
- d'identifier les cas complexes avec syndromes associés ;
- d'orienter et de personnaliser la prise en charge (notamment pose de dispositifs implantables en présence de certains variants génétiques et prescription de médicaments dans le cas des syndromes) ;
- de dépister les apparentés afin d'évaluer le risque génétique, de mettre en place un suivi cardiologique adapté et de suivre des mesures préventives.

### Préconisations de réalisation

Pour rappel, l'analyse par panel de gènes étant un examen de génétique visant à étudier le matériel génétique d'un individu, elle doit être réalisée conformément à l'encadrement juridique prévu à cet effet (en particulier lois de bioéthique et leurs décrets d'application). Les laboratoires doivent ainsi être autorisés par les Agences régionales de santé (ARS) à réaliser ces actes, et les praticiens agrémentés par l'Agence de la biomédecine.

La HAS, eu égard au contexte clinique particulier de ces pathologies rares, souligne la nécessité de réalisation des analyses de panels de gènes dans des laboratoires ayant développé une expertise dans les indications considérées, ayant les capacités et compétences techniques à réaliser la plupart des analyses génétiques et étant en lien avec les centres de référence maladies rares correspondant à ces indications.

En ce qui concerne les prescripteurs, la HAS recommande qu'ils travaillent dans un cadre pluridisciplinaire, en étroite coordination avec les laboratoires réalisant les analyses, et qu'ils possèdent des compétences en génétique ainsi qu'une bonne connaissance des cardiomyopathies. Ces prescripteurs doivent exercer en lien avec des centres experts, notamment ceux de la filière Cardiogen.

Il est préconisé que les analyses réalisées au sein d'une même famille soient centralisées dans le laboratoire ayant initié l'analyse pour le cas index, afin d'assurer une mise à jour optimale de l'interprétation, en fonction des données disponibles.

Il est également préconisé que le patient et son entourage soient clairement informés des résultats obtenus à l'issue d'une analyse par panel de gènes afin qu'ils soient en mesure de prendre une décision éclairée quant à la suite de la prise en charge. Enfin, il est préconisé que les résultats de l'analyse soient rendus dans un délai raisonnable afin de limiter l'attente des patients et de permettre une prise en charge adaptée à la pathologie suspectée.

### Perspectives

La composition des panels de gènes par NGS ciblé est susceptible d'évoluer au fur et à mesure des connaissances scientifiques. La HAS définira prochainement un processus d'actualisation pour ces panels.

Ce rapport n'évalue pas spécifiquement les techniques diagnostiques complémentaires au NGS. Cependant, la HAS considère qu'il est pertinent d'évaluer ces méthodes. Le séquençage de l'exome ou du génome entier, réalisé par des techniques à très haut débit, permet de détecter un plus grand nombre d'anomalies en un seul examen. Selon la disponibilité des données du Plan France Médecine Génomique, la HAS procédera à l'évaluation de ces autres techniques génétiques. Ces évaluations permettront de mieux positionner ces différentes méthodes de détection des altérations moléculaires dans les stratégies diagnostiques des maladies pour lesquelles l'utilisation des panels de gènes a été validée dans ce rapport.

# Références bibliographiques

1. Laboratoire Seqoia. Homogénéisation de l'interprétation de variants de séquence générés par les analyses en NGS. Paris; 2021.  
[https://laboratoire-segoia.fr/wp-content/uploads/2021/04/BP-NGSDiag\\_001\\_Interpr%C3%A9tation\\_Variants.pdf](https://laboratoire-segoia.fr/wp-content/uploads/2021/04/BP-NGSDiag_001_Interpr%C3%A9tation_Variants.pdf)
2. Cardiogen, Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires ou rares. Cardiomyopathie hypertrophique : protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Paris: Cardiogen; 2021.
3. Dubourg O. Cardiomyopathies. Classifications. S05-P03-C03. Dans: Guillevin L, ed. Traité de médecine-Tome 1. Paris: Lavoisier; 2018.
4. Cardiogen, Société française de cardiologie. Prise en charge de la cardiomyopathie dilatée. Consensus d'experts sur les maladies cardiaque héréditaires. Paris: Cardiogen; 2018.  
<https://www.filiere-cardiogen.fr/wp-content/uploads/2018/03/BAT-CMD.pdf>
5. 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.
6. 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>
7. Cardiogen, Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires ou rares. Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène : protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Paris: Cardiogen; 2021.  
[https://www.filiere-cardiogen.fr/wp-content/uploads/2022/02/protocole\\_national\\_de\\_diagnostic\\_et\\_de\\_soins\\_cvda\\_cardiogen\\_estelle\\_gandjbakhch.pdf](https://www.filiere-cardiogen.fr/wp-content/uploads/2022/02/protocole_national_de_diagnostic_et_de_soins_cvda_cardiogen_estelle_gandjbakhch.pdf)
8. Association des praticiens de génétique moléculaire. Cardiomyopathies héréditaires. Paris: ANPGM; 2016.
9. 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.
10. Cardiogen, Damy T, Lairez O, Algalarrondo V, Charron P. Amyloses cardiaques : protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Paris: Cardiogen; 2021.  
[https://www.filiere-cardiogen.fr/wp-content/uploads/2022/02/pnds\\_amyloses\\_cardiaques\\_v20\\_versi\\_on\\_finale\\_31082021.pdf](https://www.filiere-cardiogen.fr/wp-content/uploads/2022/02/pnds_amyloses_cardiaques_v20_versi_on_finale_31082021.pdf)
11. 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.
12. Association des praticiens de génétique moléculaire. Maladies rythmiques héréditaires. Paris: ANPGM; 2017.  
[https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM\\_131\\_Maladies\\_rythmiques\\_hereditaires.pdf](https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM_131_Maladies_rythmiques_hereditaires.pdf)
13. Cardiogen, Société française de cardiologie. Prise en charge de la non compaction du ventricule gauche - Consensus d'experts sur les maladies cardiaques héréditaires. Paris: Cardiogen; 2017.
14. Maladies rares héréditaires du métabolisme, Généo. Maladie de Fabry : protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Marseille: G2M; 2021.
15. Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires ou rares, Cardiogen. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Laminopathies avec présentation cardiaque. Paris: Centre de référence des maladies cardiaques héréditaires ou rares; 2022.
16. Agence de la biomédecine. Rapport annuel d'activité génétique postnatale. Saint-Denis La Plaine: Agence de la biomédecine; 2021.
17. Medical Services Advisory Committee, Royal College of Pathologists of Australasia. Application No. 1599 – Genomic testing for the diagnosis of heritable cardiomyopathies. Canberra : MSAC; 2021.
18. 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>
19. 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>
20. 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>
21. 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>
22. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Sepehri Shamloo A, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *J Arrhythm* 2022;38(4):491-553.  
<https://dx.doi.org/10.1002/joa3.12717>
23. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023;44(37):3503-626.  
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>

24. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, *et al.* 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43(40):3997-4126.  
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
25. Hayesmoore JB, Bhuiyan ZA, Coviello DA, du Sart D, Edwards M, Iascone M, *et al.* EMQN: Recommendations for genetic testing in inherited cardiomyopathies and arrhythmias. *Eur J Hum Genet* 2023;31(9):1003-9.  
<https://dx.doi.org/10.1038/s41431-023-01421-w>
26. Landstrom AP, Kim JJ, Gelb BD, Helm BM, Kannankeril PJ, Semsarian C, *et al.* Genetic testing for heritable cardiovascular diseases in pediatric patients: A scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2021;14(5):e000086.  
<https://dx.doi.org/10.1161/hcgm.0000000000000086>
27. Landstrom AP, Chahal AA, Ackerman MJ, Cresci S, Milewicz DM, Morris AA, *et al.* Interpreting incidentally identified variants in genes associated with heritable cardiovascular disease: A scientific statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2023;16(2):e000092.  
<https://dx.doi.org/10.1161/hcgm.0000000000000092>
28. Austin R, Quinn MCJ, Afoakwah C, Metke-Jimenez A, Leroux H, Atherton J, *et al.* Investigation of current models of care for genetic heart disease in Australia: A national clinical audit. *Int J Cardiol* 2021;330:128-34.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.02.010>
29. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Panel de gènes - cardiomyopathies et arythmies familiales (référence 2013.03.002). Québec: INESSS; 2014.
30. 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>
31. Cardiogen, Institut du thorax. Syndrome de Brugada - protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Paris: Cardiogen; 2021.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/protocole\\_national\\_de\\_diagnostic\\_et\\_de\\_soins\\_syndrome\\_d\\_e\\_brugada\\_cardiogen\\_vincent\\_probst.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/protocole_national_de_diagnostic_et_de_soins_syndrome_d_e_brugada_cardiogen_vincent_probst.pdf)
32. Bordet C, Brice S, Maupain C, Gandjbakhch E, Isidor B, Palmyre A, *et al.* Psychosocial impact of predictive genetic testing in hereditary heart diseases: the PREDICT Study. *J Clin Med* 2020;9(5).  
<https://dx.doi.org/10.3390/jcm9051365>

# Consultations externes

---

## Experts sollicités

- Dr Annachiara De SANDRE-GIOVANNOLI (génétiicienne)
- Dr Adeline GOUDAL (biologiste)
- Dr Anne LEGRAND (biologiste)
- Pr Patricia REANT (cardiologue)
- Pr Caroline ROORYCK-THAMBO (génétiicienne)
- Pr Karim WAHBI (cardiologue)

## Parties prenantes (organismes professionnels et associations de patients et d'usagers) consultées pour exposer leur point de vue collectif :

- **Organismes professionnels**
  - CNP cardiovasculaire, qui comprend la Société française de cardiologie (CNPCV),
  - CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire, qui comprend l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM),
  - CNP de biologie médicale,
  - Filière nationale de santé maladies cardiaques héréditaires ou rares Cardiogen,
- **Associations de patients et d'usagers**
  - Ligue contre la cardiomyopathie,
  - L'Association des patients de la maladie de Fabry,
  - L'Association française contre l'amylose (AFCA).

## Institution publique en santé

- Agence de la biomédecine (ABM)

## Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

# Abréviations et acronymes

---

|               |                                                                                              |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABM</b>    | Agence de la biomédecine                                                                     |
| <b>ACC</b>    | <i>American College of Cardiology</i>                                                        |
| <b>ACPA</b>   | Analyse chromosomique sur puce à ADN                                                         |
| <b>ADN</b>    | Acide désoxyribonucléique                                                                    |
| <b>AHA</b>    | <i>American Heart Association</i>                                                            |
| <b>AMSSM</b>  | <i>American Medical Society for Sports Medicine</i>                                          |
| <b>ANPGM</b>  | Association nationale des praticiens de génétique moléculaire                                |
| <b>APHRS</b>  | <i>Asia Pacific Heart Rhythm Society</i>                                                     |
| <b>ARN</b>    | Acide ribonucléique                                                                          |
| <b>CEDiag</b> | Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives |
| <b>CMA</b>    | Cardiomyopathie arythmogène                                                                  |
| <b>CMD</b>    | Cardiomyopathie dilatée                                                                      |
| <b>CMH</b>    | Cardiomyopathie hypertrophique                                                               |
| <b>CMR</b>    | Cardiomyopathie restrictive                                                                  |
| <b>CVDA</b>   | Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène                                             |
| <b>CNP</b>    | Conseil national professionnel                                                               |
| <b>Cofrac</b> | Comité français d'accréditation                                                              |
| <b>DGOS</b>   | Direction générale de l'offre de soins                                                       |
| <b>ECG</b>    | Electrocardiogramme                                                                          |
| <b>EHRA</b>   | <i>European Heart Rhythm Association</i>                                                     |
| <b>EMQN</b>   | <i>European Molecular Genetics Quality Network</i>                                           |
| <b>ESC</b>    | <i>European Society of Cardiology</i>                                                        |
| <b>FISH</b>   | <i>Fluorescence in situ hybridation</i>                                                      |
| <b>FR</b>     | France                                                                                       |
| <b>HAS</b>    | Haute Autorité de santé                                                                      |
| <b>HRS</b>    | <i>Heart Rhythm Society</i>                                                                  |
| <b>HTA</b>    | <i>Health technology assessment</i>                                                          |
| <b>IC</b>     | Intervalle de confiance                                                                      |
| <b>INAHTA</b> | <i>International network of agencies for health technology assessment</i>                    |
| <b>INESSS</b> | Institut national d'excellence en santé et en services sociaux                               |
| <b>IRM</b>    | Imagerie par résonance magnétique                                                            |
| <b>LAHRS</b>  | <i>Latin American Heart Rhythm Society</i>                                                   |
| <b>LAP</b>    | Liste des actes et prestations                                                               |
| <b>MA</b>     | Méta-analyse                                                                                 |
| <b>MLPA</b>   | <i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i>                                      |

|               |                                                               |
|---------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>MSAC</b>   | <i>Medical services advisory committee</i>                    |
| <b>NGS</b>    | <i>Next Generation sequencing</i>                             |
| <b>NCVG</b>   | Non-compaction du ventricule gauche                           |
| <b>PACES</b>  | <i>Pediatric &amp; Congenital Electrophysiology Society</i>   |
| <b>PCR</b>    | <i>Polymerase chain reaction</i>                              |
| <b>PNDs</b>   | Protocoles nationaux de diagnostic et de soins                |
| <b>PROs</b>   | <i>Patient Reported Outcomes,</i>                             |
| <b>RBP</b>    | Recommandations de bonne pratique                             |
| <b>RCP</b>    | Réunion de concertation pluridisciplinaire                    |
| <b>RIHN</b>   | Référentiel des actes innovants hors nomenclature             |
| <b>RS</b>     | Revue systématique                                            |
| <b>RT-PCR</b> | Réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse |
| <b>SEAP</b>   | Service évaluation des actes professionnels                   |
| <b>SCMR</b>   | <i>Society for Cardiovascular Magnetic Resonance</i>          |
| <b>SHD</b>    | Séquençage très haut débit                                    |
| <b>STHD</b>   | Séquençage très haut débit                                    |
| <b>UC</b>     | Utilité clinique                                              |
| <b>UK</b>     | <i>United Kingdom</i> (Royaume-Uni)                           |
| <b>US</b>     | <i>United States</i> (Etats-Unis)                             |

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

