

Panels des maladies cardiovasculaires
héréditaires par séquençage de
nouvelle génération
Annexes complémentaires

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement

Le présent document contient les annexes complémentaires au rapport intitulé *Panels des maladies cardiovasculaires héréditaires par séquençage de nouvelle génération - Rapport d'évaluation sur le rapatriement d'analyses réalisées hors Québec*. Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section [Publications](#) de notre site *Web*.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
Téléphone : 418 643-1339
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca
www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation du rapport *Panels des maladies cardiovasculaires héréditaires par séquençage de nouvelle génération - Rapport d'évaluation sur le rapatriement d'analyses réalisées hors Québec* aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A.....	1
Méthodologie	1
ANNEXE B.....	4
Bases de données bibliographiques et stratégies de recherche documentaire.....	4
ANNEXE C.....	10
Recherche de la littérature grise.....	10
ANNEXE D.....	11
Diagrammes de flux de la sélection des publications.....	11
ANNEXE E.....	13
Évaluation de la qualité méthodologique des publications sélectionnées.....	13
ANNEXE F.....	14
Données extraites des documents sélectionnés.....	14
ANNEXE G.....	26
Groupes phénotypiques des maladies cardiovasculaires héréditaires.....	26
ANNEXE H.....	27
Recommandations et critères d'évaluation des maladies cardiovasculaires héréditaires proposés par le groupe de cardiogénétique du RQDM.....	27
ANNEXE I.....	32
Consultations effectuées par les demandeurs.....	32
ANNEXE J.....	33
Conception des panels des maladies cardiovasculaires héréditaires et idiopathiques – Rationnel de décision.....	33
ANNEXE K.....	47
Gènes potentiellement associés à des conditions cardiovasculaires héréditaires dans la population desservie par le CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean.....	47
ANNEXE L.....	48
Analyse détaillée des données économiques publiées par le MSAC et évaluation de la transposabilité des résultats d'efficacité au contexte québécois.....	48
RÉFÉRENCES.....	53

LISTE DES TABLEAUX

Tableau E-1	Évaluation de la qualité méthodologique des publications sélectionnées** – Volet clinique (AGREE II)	13
Tableau F-1	Données extraites des documents publiés par des sociétés savantes.....	14
Tableau J-1	Principales sources consultées (PanelApp et ClinGen) pour déterminer la pertinence clinique des gènes à inclure dans les panels des maladies cardiovasculaires héréditaires et idiopathiques	34
Tableau J-2	Gènes considérés, inclus et exclus du sous-panel du syndrome du QT long et niveaux d'évidence associés.....	35
Tableau J-3	Gènes considérés, inclus et exclus du sous-panel du syndrome du QT court et niveaux d'évidence associés.....	36
Tableau J-4	Gènes considérés, inclus et exclus du sous-panel du syndrome de Brugada et niveaux d'évidence associés.....	36
Tableau J-5	Gènes considérés, inclus et exclus du sous-panel des troubles de la conduction cardiaque et niveaux d'évidence associés.....	37
Tableau J-6	Gènes considérés, inclus et exclus du sous-panel de la tachycardie ventriculaire polymorphe (TVP) catécholaminergique et niveaux d'évidence associés	38
Tableau J-7	Gènes considérés, inclus et exclus du sous-panel des cardiomyopathies hypertrophiques et niveaux d'évidence associés.....	39
Tableau J-8	Gènes considérés, inclus et exclus du sous-panel des cardiomyopathies dilatées et niveaux d'évidence associés.....	41
Tableau J-9	Gènes considérés, inclus et exclus du sous-panel des cardiomyopathies arythmogènes du ventricule droit et niveaux d'évidence associés	43
Tableau J-10	Liste comparative des gènes inclus dans le panel global (71 gènes) et les sous-panels des arythmies et cardiomyopathies héréditaires ou idiopathiques	44
Tableau J-11	Liste comparative des gènes considérés, inclus et exclus du panel global et des panels sous-panels des aortopathies familiales et niveaux d'évidence associés.....	46
Tableau L-1	Maladies cardiovasculaires héréditaires, nombre de gènes actuellement inclus dans les sous-panels offerts au Québec et par le MSAC et estimation du rendement diagnostique	49

ANNEXE A

Méthodologie

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide structurée de la documentation scientifique et grise, pour le volet clinique et économique, une analyse d'impact budgétaire, ainsi que des consultations auprès d'experts québécois. Les constats et positions de l'INESSS qui sont rapportés sont basés sur l'ensemble des données scientifiques extraites, des positions et lignes directrices émises par les principales sociétés savantes consultées, ainsi que sur les données contextuelles et les savoirs expérientiels recueillis auprès du comité consultatif.

Questions d'évaluation

- 1) Est-il cliniquement pertinent d'utiliser un panel de gènes et une approche par SNG pour effectuer le diagnostic des maladies cardiovasculaires héréditaires?
- 2) Est-il économiquement pertinent d'utiliser des panels de gènes et une approche par SNG pour effectuer le diagnostic des maladies cardiovasculaires héréditaires?
- 3) Quel serait l'impact budgétaire potentiellement associé au rapatriement des analyses moléculaires pour le diagnostic des maladies cardiovasculaires héréditaires comparativement aux envois extérieurs?
- 4) Quels sont les enjeux cliniques, économiques, organisationnels éthiques, sociaux et juridiques potentiellement associés à l'utilisation clinique de panels multigéniques effectués par SNG?

Stratégies de repérage de l'information scientifique et de la littérature grise

Les stratégies de recherche, qui incluent des mots-clés du vocabulaire libre et contrôlé (MeSH), ont été élaborées en collaboration avec un conseiller en information scientifique ([Annexe B](#)). Les documents publiés en français ou en anglais à partir de 2010 ont été considérés.

Les bases de données bibliographiques suivantes ont été interrogées : MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment et NHS Economic Evaluation Database).

La recherche d'information a été complétée par la consultation de sites Web de sociétés savantes, d'organisations professionnelles, réglementaires et gouvernementales d'intérêt ([Annexe C](#)). Une recherche manuelle des références des publications consultées a également été effectuée.

Sélection des publications, extraction et synthèse des données publiées

Les publications considérées étaient principalement les documents de synthèse, soient les rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, les guides de pratique clinique, les recommandations de sociétés savantes, d'agences réglementaires ou d'autorités de santé et les revues systématiques avec ou sans

méta-analyses. Au besoin, des études primaires présentant des données sur le rendement diagnostique du type d'analyses ciblées pouvaient être considérées si ces données n'étaient pas disponibles dans les rapports de synthèse sélectionnés. Les documents ont été sélectionnés par un professionnel scientifique responsable de l'évaluation en fonction des critères PIPOH suivants :

- Population à qui s'adresse l'intervention : Patients avec diagnostic de maladie cardiovasculaire suspectée être héréditaire (arythmie, cardiomyopathie ou aortopathie héréditaire ou idiopathique);
- Intervention : Analyse par SNG de panels de gènes à partir de l'ADN germlinal;
- Professionnels à qui s'adressent les travaux : Généticiens, cardiologues et autres professionnels impliqués dans la prise en charge des patients concernés, gestionnaires de réseaux de santé, instances gouvernementales et réglementaires en santé et service sociaux;
- Résultats d'intérêt (de l'anglais *Outcome*) : Recommandations et lignes directrices en lien avec l'utilisation du SNG pour le diagnostic moléculaire des maladies cardiovasculaires héréditaires, l'implantation en contexte clinique et le remboursement des analyses par SNG, données de rendement diagnostique, de coûts et d'efficience.
- Milieu de soins (de l'anglais *Healthcare setting*) : Milieux cliniques spécialisés en cardiogénétique ou en cardiologie, préférentiellement (sans s'y restreindre) dans des juridictions comparables au Québec, notamment avec un système public de soins et services de santé.

Les diagrammes de sélection des publications sont présentés à l'[annexe D](#). Les tableaux de synthèse de l'information et des données pertinentes extraites se trouvent à l'[annexe F](#) pour le volet clinique et à l'[annexe L](#) pour le volet économique. Les principaux constats sont résumés dans le rapport sous forme d'une synthèse narrative supportée par des tableaux au besoin.

Évaluation de la qualité méthodologique des publications sélectionnées

La qualité méthodologique des publication sélectionnées a été évaluée par une professionnelle scientifique à l'aide de l'outil AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II*). Les publications étaient jugées de très bonne qualité méthodologique avec un score global fixé arbitrairement à 80 % ou plus; de bonne qualité avec un score global de 60 % à 79 %; de qualité modérée avec un score global de 45 % à 59 %; de faible qualité avec un score global de 25 % à 44 %; et de très faible qualité avec un score global de moins de 25 %. Les résultats de cette évaluation sont présentés à l'[annexe E](#).

Collecte et synthèse des données contextuelles et expérientielles

Des experts ont été consultés afin de recueillir les savoirs contextuels et expérientiels pertinents à la lecture d'enjeux. Elles sont résumées sous forme de synthèse narrative en exposant les principaux constats dans la section *Considérations d'implantation* (section 8).

Accompagnement scientifique et validation par les pairs

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation du gabarit utilisé et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée en collaboration avec la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologies et éthique. Une validation finale du rapport a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toutes les personnes qui ont collaboré à ces travaux ont déclaré les intérêts personnels qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elles ont également déclaré les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les déclarations remplies ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS, laquelle a permis de déterminer le niveau de risque de conflit et les modalités de gestion à appliquer selon les situations déclarées.

ANNEXE B

Bases de données bibliographiques et stratégies de recherche documentaire

Volet clinique

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : février 2021	
Limites : 2010- ; anglais, français	
1	exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/
2	(deep sequencing* OR ((high-throughput OR high-through-put) ADJ (nucleotide sequence* OR nucleotide sequencing* OR rna sequencing* OR sequence analys* OR sequencing*)) OR ((illumina OR ion proton OR ion torrent) ADJ sequencing*) OR massive parallel sequencing* OR massively-parallel sequencing* OR mps OR next-gen sequence* OR next-gen sequencing* OR next-generation sequence* OR next-generation sequencing* OR ngs).ti,ab
3	((gene* OR multigene OR multi-gene) ADJ panel*) OR panel test*).ti,ab
4	1 OR 2 OR 3
5	exp Aortic Diseases/di,ge
6	((aorta OR aortic) ADJ (aneurysm* OR disease*)) OR aortopath*).ti,ab
7	5 OR 6
8	exp Arrhythmias, Cardiac/di,ge
9	(arrhythmia* OR arrythmia* OR dysrhythmia*).ti,ab
10	8 OR 9
11	exp Cardiomyopathies/di,ge
12	(cardiomyopath* OR heart myopath* OR myocardial disease* OR myocardiopath*).ti,ab
13	11 OR 12
14	7 OR 10 OR 13
15	4 AND 14
16	exp Guideline/ OR exp Guidelines as Topic/ OR Health Planning Guidelines/ OR exp Consensus/ OR exp Consensus Development Conference/ OR exp Critical Pathways/ OR Clinical Conference.pt OR exp Clinical Protocols/ OR (guideline* OR guide line* OR CPG OR CPGs OR guidance OR practical guide* OR consensus OR (clinical ADJ2 (path OR paths OR pathway* OR protocol*)) OR ((critical OR clinical) ADJ2 (path OR paths OR pathway*)) OR committee opinion* OR position statement* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR recommendation*).ti,ab,kw OR (position* OR statement*).ti
17	Meta-Analysis.pt OR Systematic Review/ OR exp Technology Assessment,Biomedical/ OR (meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta-review* OR metareview* OR meta regression* OR metaregression* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR overviews of reviews OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR research*)) OR ((quantitative OR methodologic* OR integrativ*) ADJ (review* OR overview* OR synthes*)) OR umbrella review* OR HTA OR HTAs OR technology assessment* OR technology overview* OR technology appraisal* OR technology reassessment*).ti,ab,kw
18	16 OR 17
19	15 AND 18
20	(Case Reports OR Comment OR Editorial OR Letter).pt OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter*).ti
21	19 NOT 20
22	Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)
23	21 NOT 22

Embase (Ovid)	
Date du repérage : février 2021	
Limites : 2010- ; anglais, français	
1	exp High Throughput Sequencing/
2	(deep sequencing* OR ((high-throughput OR high-through-put) ADJ (nucleotide sequence* OR nucleotide sequencing* OR rna sequencing* OR sequence analys* OR sequencing*)) OR ((illumina OR ion proton OR ion torrent) ADJ sequencing*) OR massive parallel sequencing* OR massively-parallel sequencing* OR mps OR next-gen sequence* OR next-gen sequencing* OR next-generation sequence* OR next-generation sequencing* OR ngs).ti,ab
3	((gene* OR multigene OR multi-gene) ADJ panel*) OR panel test*).ti,ab
4	1 OR 2 OR 3
5	exp *Aortic Disease/di
6	((aorta OR aortic) ADJ (aneurysm* OR disease*)) OR aortopath*).ti,ab
7	5 OR 6
8	exp *Heart Arrhythmia/di
9	(arrhythmia* OR arrythmia* OR dysrhythmia*).ti,ab
10	8 OR 9
11	exp *Cardiomyopathy/di
12	(cardiomyopath* OR heart myopath* OR myocardial disease* OR myocardopath*).ti,ab
13	11 OR 12
14	7 OR 10 OR 13
15	4 AND 14
16	Clinical Pathway/ OR Clinical Protocol/ OR Consensus/ OR Consensus Development/ OR Health Care Planning/ OR exp Practice Guideline/ OR (guideline* OR guide line* OR CPG OR CPGs OR guidance OR practical guide* OR consensus OR (clinical ADJ2 (path OR paths OR pathway* OR protocol*)) OR ((critical OR clinical) ADJ2 (path OR paths OR pathway*)) OR committee opinion* OR position statement* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR recommendation*).ti,ab,kw OR (position* OR statement*).ti
17	Biomedical Technology Assessment/ OR Meta Analysis/ OR Systematic Review/ OR (meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta-review* OR metareview* OR meta regression* OR metaregression* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR overviews of reviews OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR research*)) OR ((quantitative OR methodologic* OR integrativ*) ADJ (review* OR overview* OR synthes*)) OR umbrella review* OR HTA OR HTAs OR technology assessment* OR technology overview* OR technology appraisal* OR technology reassessment*).ti,ab,kw
18	16 OR 17
19	15 AND 18
20	Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter*).ti
21	19 NOT 20
22	Conference Abstract.pt
23	21 NOT 22
24	Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)
25	23 NOT 24

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database Date du repérage : février 2021 Limites : 2010- ; anglais, français	
1	(deep sequencing* OR ((high-throughput OR high-through-put) ADJ (nucleotide sequence* OR nucleotide sequencing* OR rna sequencing* OR sequence analys* OR sequencing*)) OR ((illumina OR ion proton OR ion torrent) ADJ sequencing*) OR massive parallel sequencing* OR massively-parallel sequencing* OR mps OR next-gen sequence* OR next-gen sequencing* OR next-generation sequence* OR next-generation sequencing* OR ngs).ti,ab
2	((gene* OR multigene OR multi-gene) ADJ panel*) OR panel test*).ti,ab
3	1 OR 2
4	((aorta OR aortic) ADJ (aneurysm* OR disease*)) OR aortopath*).ti,ab
5	(arrhythmia* OR arrythmia* OR dysrhythmia*).ti,ab
6	(cardiomyopath* OR heart myopath* OR myocardial disease* OR myocardiopath*).ti,ab
7	4 OR 5 OR 6
8	3 AND 7

Volet économique

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : mai 2021	
Limites : 2010- ; anglais, français	
1	exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/
2	(deep sequencing* OR ((high-throughput OR high-through-put) ADJ (nucleotide sequence* OR nucleotide sequencing* OR rna sequencing* OR sequence analys* OR sequencing*)) OR ((illumina OR ion proton OR ion torrent) ADJ sequencing*) OR massive parallel sequencing* OR massively-parallel sequencing* OR mps OR next-gen sequence* OR next-gen sequencing* OR next-generation sequence* OR next-generation sequencing* OR ngs).ti,ab
3	((gene* OR multigene OR multi-gene) ADJ panel*) OR panel test*).ti,ab
4	1 OR 2 OR 3
5	exp Aortic Diseases/di,ge
6	((aorta OR aortic) ADJ (aneurysm* OR disease*)) OR aortopath*).ti,ab
7	5 OR 6
8	exp Arrhythmias, Cardiac/di,ge
9	(arrhythmia* OR arrythmia* OR dysrhythmia*).ti,ab
10	8 OR 9
11	exp Cardiomyopathies/di,ge
12	(cardiomyopath* OR heart myopath* OR myocardial disease* OR myocardiopath*).ti,ab
13	11 OR 12
14	7 OR 10 OR 13
15	4 AND 14
16	Budgets/ OR exp "Costs and Cost Analysis"/ OR Decision Trees/ OR ec.fs. OR Economics, Medical/ OR Economics, Phamaceutical/ OR "Fees and Charges"/ OR Financial Management/ OR Financial Support/ OR Markov Chains/ OR exp Models, Statistical/ OR Monte Carlo Method/
17	(afford* OR budget* OR charge OR charges OR cheap* OR ((clinical OR critical OR patient) ADJ1 (path OR paths OR pathway*)) OR copayment* OR co-payment* OR cost* OR (decision ADJ2 (tree* OR analys* OR model*)) OR discount* OR economic* OR (expenditure* NOT energy) OR expens* OR ((federal* OR state* OR public* OR government*) ADJ2 funded) OR fee OR fees OR financ* OR income* OR ((increas* OR improv* OR more) ADJ1 access*) OR marginal analys* OR markov* OR monte carlo OR payment* OR pharmacoeconomic* OR price* OR pricing* OR reimburs* OR save money OR saves OR saving money OR savings OR sensitivity analys* OR (statistic* ADJ2 model*) OR (valu* ADJ2 money) OR "willingness to pay").tw,hw,sh
18	16 OR 17
19	15 AND 18
20	(Case Reports OR Comment OR Editorial OR Letter).pt OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter*).ti
21	19 NOT 20

Embase (Ovid)	
Date du repérage : mai 2021	
Limites : 2010- ; anglais, français	
1	exp High Throughput Sequencing/
2	(deep sequencing* OR ((high-throughput OR high-through-put) ADJ (nucleotide sequence* OR nucleotide sequencing* OR rna sequencing* OR sequence analys* OR sequencing*)) OR ((illumina OR ion proton OR ion torrent) ADJ sequencing*) OR massive parallel sequencing* OR massively-parallel sequencing* OR mps OR next-gen sequence* OR next-gen sequencing* OR next-generation sequence* OR next-generation sequencing* OR ngs).ti,ab
3	((gene* OR multigene OR multi-gene) ADJ panel*) OR panel test*).ti,ab
4	1 OR 2 OR 3
5	exp *Aortic Disease/di
6	((aorta OR aortic) ADJ (aneurysm* OR disease*)) OR aortopath*).ti,ab
7	5 OR 6
8	exp *Heart Arrhythmia/di
9	(arrhythmia* OR arrythmia* OR dysrhythmia*).ti,ab
10	8 OR 9
11	exp *Cardiomyopathy/di
12	(cardiomyopath* OR heart myopath* OR myocardial disease* OR myocardopath*).ti,ab
13	11 OR 12
14	7 OR 10 OR 13
15	4 AND 14
16	exp Cost/ OR exp Decision Support System/ OR Economics/ OR exp Economic Aspect/ OR exp Economic Evaluation/ OR Economics, Medical/ OR Economics, Pharmaceutical/ OR exp Health Care Cost/ OR exp Health Economics/ OR exp Quality of Life/ OR exp Statistical Model/
17	(afford* OR budget* OR charge OR charges OR cheap* OR ((clinical OR critical OR patient) ADJ1 (path OR paths OR pathway*)) OR copayment* OR co-payment* OR cost* OR (decision ADJ2 (tree* OR analys* OR model*)) OR discount* OR economic* OR (expenditure* NOT energy) OR expens* OR ((federal* OR state* OR public* OR government*) ADJ2 funded) OR fee OR fees OR financ* OR income* OR ((increas* OR improv* OR more) ADJ1 access*) OR marginal analys* OR markov* OR monte carlo OR payment* OR pharmaco-economic* OR price* OR pricing* OR reimburs* OR save money OR saves OR saving money OR savings OR sensitivity analys* OR (statistic* ADJ2 model*) OR (valu* ADJ2 money) OR "willingness to pay").tw,hw,sh
18	16 OR 17
19	15 AND 18
20	Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter*).ti
21	19 NOT 20
22	Conference Abstract.pt
23	21 NOT 22

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database Date du repérage : mai 2021 Limites : 2010- ; anglais, français	
1	(deep sequencing* OR ((high-throughput OR high-through-put) ADJ (nucleotide sequence* OR nucleotide sequencing* OR rna sequencing* OR sequence analys* OR sequencing*)) OR ((illumina OR ion proton OR ion torrent) ADJ sequencing*) OR massive parallel sequencing* OR massively-parallel sequencing* OR mps OR next-gen sequence* OR next-gen sequencing* OR next-generation sequence* OR next-generation sequencing* OR ngs).ti,ab
2	((gene* OR multigene OR multi-gene) ADJ panel*) OR panel test*).ti,ab
3	1 OR 2
4	((aorta OR aortic) ADJ (aneurysm* OR disease*)) OR aortopath*).ti,ab
5	(arrhythmia* OR arrythmia* OR dysrhythmia*).ti,ab
6	(cardiomyopath* OR heart myopath* OR myocardial disease* OR myocardiopath*).ti,ab
7	4 OR 5 OR 6
8	3 AND 7
9	(afford* OR budget* OR charge OR charges OR cheap* OR ((clinical OR critical OR patient) ADJ1 (path OR paths OR pathway*)) OR copayment* OR co-payment* OR cost* OR (decision ADJ2 (tree* OR analys* OR model*)) OR discount* OR economic* OR (expenditure* NOT energy) OR expens* OR ((federal* OR state* OR public* OR government*) ADJ2 funded) OR fee OR fees OR financ* OR income* OR ((increas* OR improv* OR more) ADJ1 access*) OR marginal analys* OR markov* OR monte carlo OR payment* OR pharmacoeconomic* OR price* OR pricing* OR reimburs* OR save money OR saves OR saving money OR savings OR sensitivity analys* OR (statistic* ADJ2 model*) OR (valu* ADJ2 money) OR "willingness to pay").ti,ab,kw,sh
10	8 AND 9

ANNEXE C

Recherche de la littérature grise

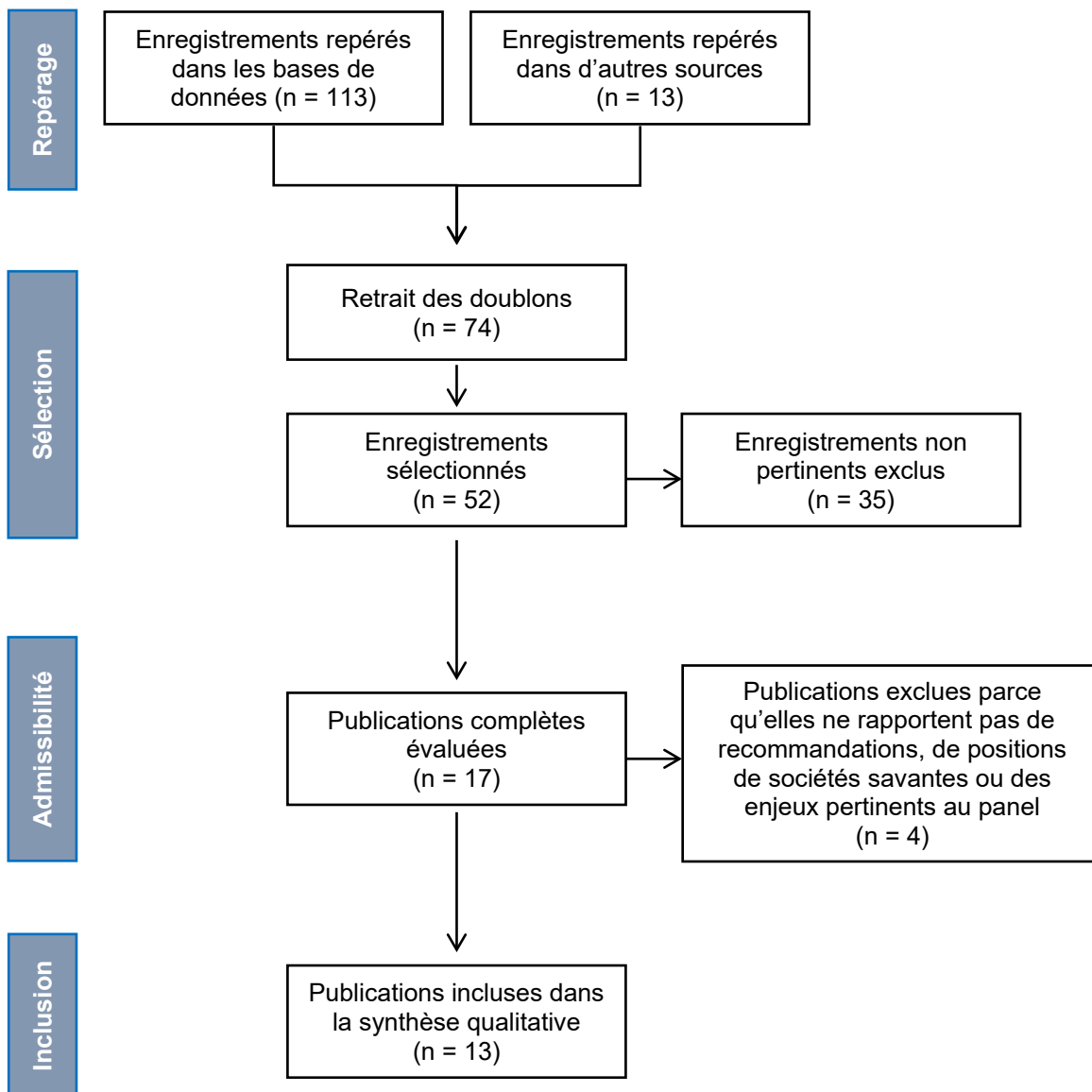
Liste des sites Web consultés

SOCIÉTÉS SAVANTES ET SITES WEB CONSULTÉS	PUBLICATIONS RETENUES, N
Évaluation des technologies de santé – Guides de pratique	
INESSS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux) www.inesss.qc.ca	2
INSPQ (Institut national de santé publique du Québec) www.inspq.qc.ca	0
ACMTS/CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) www.cadth.ca	0
HTAi (Health Technology Assessment international-Alberta) www.htai.org	0
HTA Unit (Health Technology Assessment Unit - University of Calgary) http://vortal.htai.org	0
HAS (Haute Autorité de Santé, France) www.has-sante.fr	0
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) www.nice.org.uk	0
EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment) www.eunetha.eu	0
INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment-Alberta) www.inahta.org	0
HTAi (Health Technology Assessment International-Alberta) www.htai.org	0
G-I-N (Guidelines International Network) https://guidelines.ebmportal.com/	0
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) www.sign.ac.uk	0
AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) www.ahrq.gov	0
NHS (National Health Service) www.nhs.uk/pages/home.aspx	1
MSAC (Medical Services Advisory Committee) www.msac.gov.au	2
HQO (Health Quality Ontario) https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment	0
HTA Unit (Health Technology Assessment Unit - University of Calgary) http://vortal.htai.org	0
AIHTA (Austrian Institute for Health Technology Assessment, Autriche) https://aihta.at/page/homepage/en	0
Génétique	
ACGS (Association for Clinical Genetic Science) www.acgs.uk.com	0
ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) www.acmg.net	1
CCMG (Canadian College of Medical Geneticists) www.ccmg-ccgm.org	1
NSGC (National Society of Genetic Counselors) https://www.nsgc.org	0
ANPGM (Association nationale des praticiens de génétique moléculaire) https://anpgm.fr/	1
Cardiologie	
AHA (American Heart Association) https://professional.heart.org/en/guidelines-and-statements/guidelines-and-statements-search	2
CSANZ (Cardiac Society of Australia and New Zealand) https://www.csanz.edu.au/resources	3
TOTAL	13

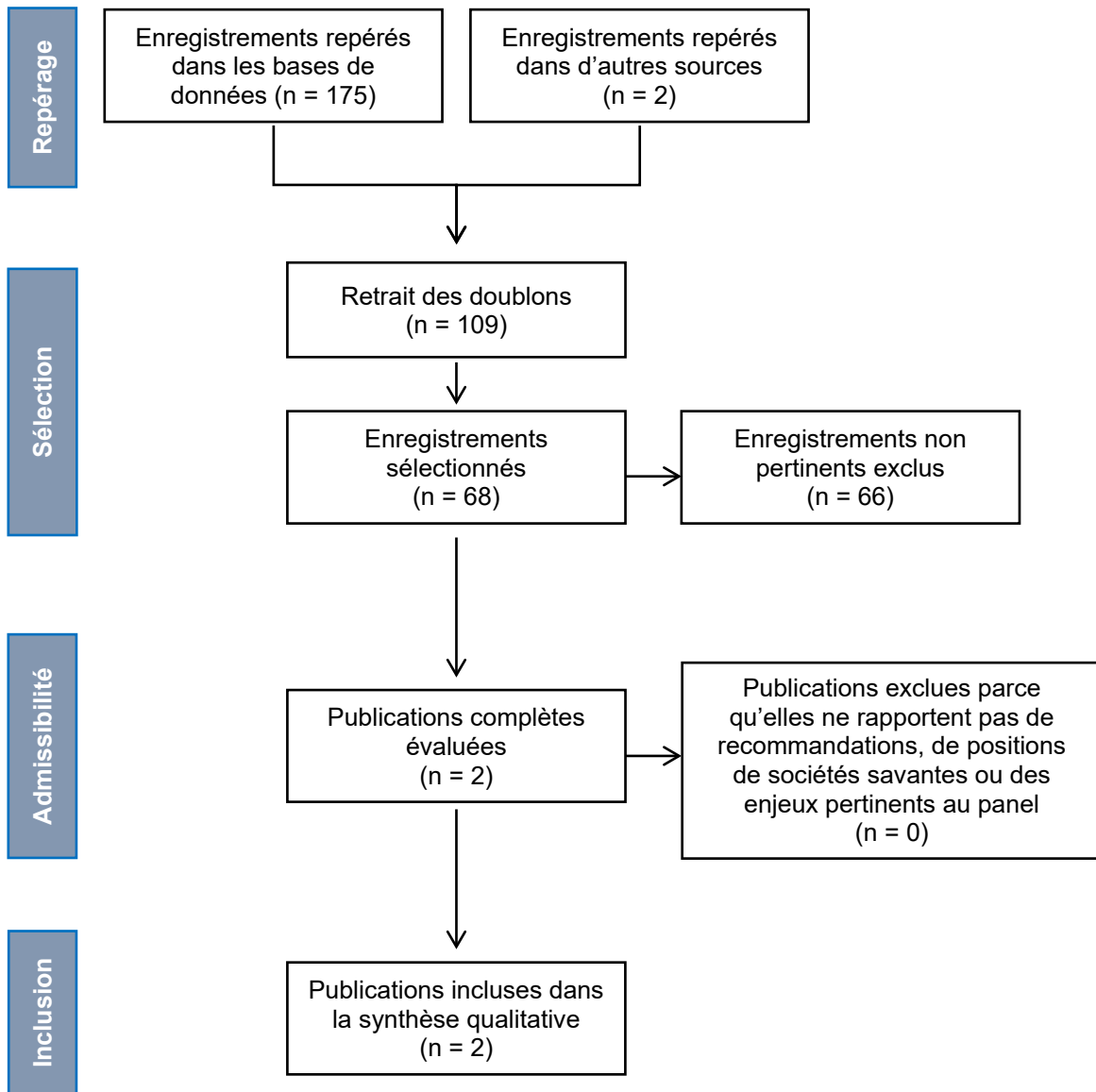
ANNEXE D

Diagrammes de flux de la sélection des publications

Volet clinique



Volet économique



ANNEXE E

Évaluation de la qualité méthodologique des publications sélectionnées

Tableau E-1 Évaluation de la qualité méthodologique des publications sélectionnées** – Volet clinique (AGREE II)

PUBLICATION [AUTEUR, ANNÉE] (SOCIÉTÉ SAVANTE)	SCORE ATTRIBUÉ EN FONCTION DES CRITÈRES D'ÉVALUATION CONSIDÉRÉS, %						SCORE GLOBAL, %	QUALITÉ GLOBAL*
	Champ d'application et objectifs	Participation des groupes concernés	Rigueur du processus d'élaboration du guide	Clarté et présentation	Applicabilité	Indépendance éditoriale		
Autorités réglementaires, gouvernementales ou d'évaluation de technologies en santé								
[MSAC, 2020] (MSAC)	76	76	41	86	96	50	66	Bonne
[MSAC, 2021] (MSAC)	52	86	41	86	89	50	63	Bonne
Ordres et associations professionnelles (recommandations et lignes directrices)								
[ANPGM, 2016] (ANPGM)	48	33	38	86	29	14	41	Faible
[Hershberger <i>et al.</i> , 2018a] (HFSA)	76	52	43	90	36	79	54	Modérée
[Hershberger <i>et al.</i> , 2018b] (ACMG)	76	52	39	90	43	36	54	Modérée
[Musunuru <i>et al.</i> , 2020] (AHA)	52	48	34	43	36	50	41	Faible
[Bozkurt <i>et al.</i> , 2016] (AHA)	57	38	55	95	39	50	55	Modérée
[Towbin <i>et al.</i> , 2019] (HRS)	62	52	70	95	61	50	69	Bonne
[Wilson <i>et al.</i> , 2016] (SOGC / CCMG)	76	67	50	86	62	50	58	Modérée

Sigles et abréviations : ACMG : American College of Medical Genetics and Genomics; AHA : American Heart Association; ANPGM : Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire; CCMG : Canadian College of Medical Geneticists; CSANZ : Cardiac Society of Australia and New Zealand; HFSA : Heart Failure Society of America; HRS : Heart Rhythm Society; MSAC : Medical Services Advisory Committee (Australie); SOGC : Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

* Barème arbitrairement fixé par l'INESSS : très bonne qualité méthodologique ≥ 80 %; bonne qualité : de 60 % à 79 % à modérée de 45 % à 59 %; faible qualité de 25 % à 44 %; très faible qualité < 25 %.

** Certains documents sélectionnés n'ont pas fait l'objet d'une évaluation de la qualité méthodologique parce qu'ils ne constituaient pas un guide de pratique clinique. Ces documents sont les suivants :

- Avis au ministre d'introduction d'une analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* : [INESSS, 2014a; INESSS, 2014b]
- Registre national des analyses en génomique du Royaume-Uni (*National Genomic Test Directory for rare and inherited disease*) : [NHS, 2021]
- Énoncés de position du Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ) basés sur des revues de guides et recommandations actuelles : [Hamilton-Craig *et al.*, 2020; Fatkin *et al.*, 2017; Semsarian, 2016]

ANNEXE F

Données extraites des documents sélectionnés

Tableau F-1 Données extraites des documents publiés par des sociétés savantes

ORGANISATIONS, PAYS TYPE DE DOCUMENT	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION : HYPERLIEN) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT	[AUTEUR, ANNÉE] HYPERLIEN
<i>Agence d'évaluation des médicaments, des technologies et des modes d'intervention en santé</i>		
INESSS – Institut national d'excellence en santé et en services sociaux Canada Rapport d'ÉTS	<p>Panel de gènes – Cardiomyopathies et arythmies familiales (Référence 2013.03.002) (1^{er} juin 2014)</p> <p>Ce rapport d'évaluation concerne deux demandes d'inscription au <i>Répertoire</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Panel de 67 gènes par SNG – Cardiomyopathies et arythmies familiales (CHU Sainte-Justine) <ul style="list-style-type: none"> – Ce panel a fait l'objet d'un <i>Avis de réévaluation</i> lorsque les étapes suivantes seraient complétées : <ul style="list-style-type: none"> ○ la démonstration clinique de l'effet sur la santé des patients; ○ une démonstration plus solide de la validation des aspects techniques et bio-informatiques; ○ la démonstration de la conformité du laboratoire aux principes directeurs du MSSS sur l'<i>Organisation des services publics de diagnostic moléculaire au Québec</i>. ▪ Panel de 22 gènes par SNG - Cardiomyopathies hypertrophiques (CHUS – Hôpital Fleurimont) <ul style="list-style-type: none"> – Ce panel a fait l'objet d'un <i>Avis de recommandation d'introduction</i> après vérification de la conformité du laboratoire aux principes directeurs du MSSS sur l'<i>Organisation des services publics de diagnostic moléculaire au Québec</i>. 	[INESSS, 2014a] https://www.inesss.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Juin_2014/INESSS_Avis_ministre_analyses_biologie_medecale_juin_2014_1.pdf
	<p>Aortopathies familiales - Panels de gènes (Référence – 2013.03.002)</p> <p>Ce rapport d'évaluation concerne deux demandes d'inscription au <i>Répertoire</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Panel de 15 gènes par SNG – Aortopathie familiales (CHU Sainte-Justine) ▪ Panel de de 7 gènes par SNG – Dilatation, anévrisme ou dissection de l'aorte thoracique – TAAO (CHUS – Hôpital Fleurimont) <ul style="list-style-type: none"> – La technologie avait été jugée « innovatrice » à l'époque (2014); – Les panels ont fait l'objet d'un <i>Avis de réévaluation</i> étant donné le caractère innovateur de la technique de séquençage. Une documentation plus approfondie de la pertinence clinique de chacun des gènes inclus dans le panel avait été demandée aux requérants. 	[INESSS, 2014b] https://www.inesss.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Avril_2014/Aortopathies_familiales-Panels_genes.pdf

ORGANISATIONS, PAYS TYPE DE DOCUMENT	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION : HYPERLIEN) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT	[AUTEUR, ANNÉE] HYPERLIEN
Autorités de santé et agences réglementaires		
<p>MSAC – Medical Services Advisory Committee, Australian Government</p> <p>Australie</p> <p>Rapport d'ÉTS</p>	<p>Application No. 1598 – Genetic testing for diagnosis of inheritable cardiac rhythm disorders (November 26th, 2020)</p> <p>MSAC's advice to the Minister</p> <p>After considering the strength of the available evidence in relation to comparative safety, clinical effectiveness and cost-effectiveness, MSAC supported the creation of new Medicare Benefits Schedule (MBS) items for germline genomic testing for inherited cardiac arrhythmias or channelopathies, based on the available evidence for comparative safety, clinical effectiveness and cost-effectiveness.</p> <p>MSAC supported new items for testing of affected individuals, as well as cascade testing in biological relatives of those affected individuals who receive a positive genetic diagnosis. MSAC considered that the value of testing mainly arose from superior outcomes following cascade testing. MSAC also supported new items for reproductive partner testing for genes with autosomal recessive inheritance, and for subsequent re-analysis following a negative result of an affected individual if a virtual panel has been used on an exome background. MSAC recommended that utilisation of all these items should be reviewed after 2 years.</p> <p>Consumer summary</p> <p>The Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA) applied for public funding via the Medicare Benefits Schedule (MBS) for genetic testing for certain inherited heart rhythm problems. These problems include long QT syndrome, Brugada syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. In people with these problems, their heart can suddenly stop beating or they can die suddenly.</p> <p>This application involves testing a group of 20 genes that are known to be involved in inherited heart problems. The test is for people who could be at risk of having one of these heart conditions, perhaps because a family member develops heart symptoms. If the test shows a genetic variant related to one of these conditions, then their close family members may also be recommended to get tested, even if they don't have symptoms. This is called cascade testing. Cascade testing allows people to make more informed health and family planning decisions.</p> <p>The main advantage of genetic testing is to find genetic variants in family members so that they can be monitored, or start treatment earlier. Earlier treatment can save their life. Family members who do not have the genetic variant do not need to be monitored or treated. This testing is also cost-effective for the health system. People with some gene variants who are planning on having children will be advised to consider testing for their reproductive partner too. The need for this testing depends on the type of gene and how it is inherited.</p> <p>New genes are often being discovered, and may be added in the future to the group of genes tested. Pathology laboratories can sequence the patient's whole exome (all of a person's genetic makeup), and reanalyse the same data later as new genes are identified.</p> <p>MSAC's advice to the Commonwealth Minister for Health</p> <p>The Medical Services Advisory Committee (MSAC) recommended that genetic testing for 20 genes involved in inherited heart conditions be listed on the MBS. MBS items should address initial testing, cascade testing, reproductive partner testing and data reanalysis as new genes are identified. MSAC considered that this type of</p>	<p>[MSAC, 2020]</p> <p>http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/CE612E4A44B40BEDCA258480000BD9C0/\$File/1598%20Final%20PSD_Nov2020.pdf</p>

ORGANISATIONS, PAYS TYPE DE DOCUMENT	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION : HYPERLIEN) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT	[AUTEUR, ANNÉE] HYPERLIEN
	<p>genetic testing is accurate, results in benefits for the consumer and is cost-effective.</p> <p>Application No. 1599 – Genomic testing for the diagnosis of heritable cardiomyopathies (March 31st, 2021)</p> <p>MSAC's advice to the Minister</p> <p>After considering the strength of the available evidence in relation to comparative safety, clinical effectiveness and cost-effectiveness, MSAC supported the creation of Medicare Benefits Schedule (MBS) items for genomic testing for heritable cardiomyopathies in: i) affected individuals, ii) cascade testing in biological relatives, iii) cascade testing in the reproductive partners of people with recessively inherited variants to enable informed reproductive decision making, and iv) a data re-analysis item.</p> <p>MSAC considered that testing is safe and effective, probably cost-effective, and is already recommended in clinical guidelines and thus constitutes accepted clinical practice in Australia. Supporting public funding for this testing is expected to decrease inequity in testing, and to have only a modest financial effect on the MBS. MSAC also advised that where a first-degree relative is unavailable or declines cascade testing, it would be appropriate for a second-degree relative to be considered eligible for publicly funded cascade testing.</p> <p>Consumer summary</p> <p>The Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA) applied for public funding via the Medicare Benefits Schedule (MBS) for genetic testing of certain heart muscle problems. These would include hypertrophic cardiomyopathy (unusually thick heart muscle), dilated cardiomyopathy (weak heart muscle) and arrhythmogenic cardiomyopathy (where some of the heart muscle is replaced with scar tissue or fat). These problems can make it harder for the heart to pump blood around the body. In people with these problems, their heart can beat abnormally or they can die suddenly. Many of these problems are inherited (passed from parent to child) and have a genetic cause. But in other people, they can have a non-genetic cause.</p> <p>The test would include testing a minimum of 22 genes that are known to be involved in these inherited heart muscle problems, which may confirm or rule out a genetic cause. The test is for people who have signs or symptoms of one of these heart muscle problems. In many cases, the person being tested will already know they have one of these heart muscle problems, but may not know which type, or whether the cause is genetic or non-genetic. If the test shows a genetic variant relevant for one of these problems, then their first-degree relatives (parents, children, brothers and sisters) and their reproductive partners may also be recommended to get tested, even if they do not have symptoms. Where a first-degree relative is unavailable, a second-degree relative (grandparents, grandchildren, uncles, aunts, nephews and nieces) can be tested. This is called cascade testing. Cascade testing allows people to make more informed health and family planning decisions.</p> <p>The main benefit of genetic testing in this case is for the family members of the person with cardiomyopathy. If a family member also has a genetic variant, then they can be monitored, make lifestyle and behavioural changes and, sometimes, start early treatment and management before they show any symptoms. If a family member does not have a genetic variant, they do not need to be monitored or treated. This is also cost-effective for the health system.</p>	<p>[MSAC, 2021]</p> <p>http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/B8099D37BBC59F0DCA2584800013CD66/\$File/1599%20Final%20PSD%20-%20Mar-Apr%202021.pdf</p>

ORGANISATIONS, PAYS TYPE DE DOCUMENT	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION : HYPERLIEN) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT	[AUTEUR, ANNÉE] HYPERLIEN
	<p>Reproductive partners of some people with particular gene variants will also be advised to consider testing. The need for this testing depends on the gene and how it is inherited.</p> <p>New genes are often being discovered, and may be added in the future to the group of genes tested. Pathology laboratories can sequence the patient's whole exome (all of a person's genetic makeup), and re-analyse the same data later as new genes are identified.</p> <p>MSAC's recommendation to the Commonwealth Minister for Health</p> <p>MSAC recommended funding genetic testing for cardiomyopathies on the MBS. MBS items should address initial testing, cascade testing, reproductive partner testing and data re-analysis as new genes are identified. MSAC considered that this type of genetic testing is safe and effective, probably good value for money, is already recommended in clinical guidelines, and is accepted in clinical practice.</p>	
<p>NHS – National Health Service</p> <p>Royaume-Uni</p>	<p>National Genomic Test Directory for rare and inherited disease (October 2021 v2)</p> <p>Le NHS propose le SNG de panels de petite ou moyenne envergure pour le diagnostic moléculaire de conditions cardiovasculaires héréditaires spécifiques (voir tableau suivant), y compris les syndromes du QT long, du QT court, de Barth, de Brugada et d'Ehlers Danlos et de maladie des canaux sodiques cardiaques, la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique, les cardiomyopathies hypertrophique, dilatée, arythmogène du ventricule droit et les troubles progressifs de la conduction. Les investigations peuvent être complétées par l'analyse MLPA (<i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i>) des variant de nombre de copies. Le SNG de l'exome complet (WES) peut également être offert en cas d'anévrisme et dissection de l'aorte thoracique, de mort subite inexplicée ainsi qu'aux survivants d'un événement cardiaque, de cardiomyopathies hypertrophique, dilatée et arytmique, de syndrome d'Ehlers Danlos avec une cause monogénique probable et de trouble progressif de la conduction. Le SNG du génome entier (WGS) est offert dans le cas de cardiomyopathies pédiatriques ou syndromique.</p>	<p>[NHS, 2021]</p> <p>https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/</p>

ORGANISATIONS, PAYS TYPE DE DOCUMENT	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION : HYPERLIEN) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT				[AUTEUR, ANNÉE] HYPERLIEN																																																																																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>CLINICAL INDICATION</th> <th>TARGET / GENES</th> <th>TEST METHOD</th> <th>SPECIALIST TEST GROUP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Thoracic aortic aneurysm or dissection</td><td>Thoracic aortic aneurysm or dissection (700)</td><td>WES or Medium Panel</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Thoracic aortic aneurysm or dissection</td><td>Thoracic aortic aneurysm or dissection (700)</td><td>MLPA or equivalent</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Long QT syndrome</td><td>Long QT syndrome (76)</td><td>Small panel</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Long QT syndrome</td><td>Long QT syndrome (76)</td><td>Exon level CNV detection by MLPA or equivalent</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Brugada syndrome and cardiac sodium channel disease</td><td>Brugada syndrome (13)</td><td>Small panel</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Brugada syndrome and cardiac sodium channel disease</td><td>Brugada syndrome (13)</td><td>Exon level CNV detection by MLPA or equivalent</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Catecholaminergic polymorphic VT</td><td>Catecholaminergic polymorphic VT (214)</td><td>Small panel</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Catecholaminergic polymorphic VT</td><td>Catecholaminergic polymorphic VT (214)</td><td>Exon level CNV detection by MLPA or equivalent</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Short QT syndrome</td><td>Short QT syndrome (224)</td><td>Small panel</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Short QT syndrome</td><td>Short QT syndrome (224)</td><td>Exon level CNV detection by MLPA or equivalent</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Hypertrophic cardiomyopathy</td><td>Hypertrophic cardiomyopathy - teen and adult (49)</td><td>WES or Medium Panel</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Hypertrophic cardiomyopathy</td><td>Hypertrophic cardiomyopathy - teen and adult (49)</td><td>Exon level CNV detection by MLPA or equivalent</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Dilated and Arrhythmogenic cardiomyopathy</td><td>Dilated cardiomyopathy - teen and adult (652)</td><td>WES or Medium Panel</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Dilated and Arrhythmogenic cardiomyopathy</td><td>Dilated cardiomyopathy - teen and adult (652)</td><td>Exon level CNV detection by MLPA or equivalent</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Barth syndrome</td><td>TAZ</td><td>Single gene sequencing >=10 amplicons</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy</td><td>Arrhythmogenic cardiomyopathy (134)</td><td>Small panel</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy</td><td>Arrhythmogenic cardiomyopathy (134)</td><td>Exon level CNV detection by MLPA or equivalent</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Paediatric or syndromic cardiomyopathy</td><td>Cardiomyopathies - including childhood onset (749)</td><td>WGS</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Sudden unexplained death or survivors of a cardiac event</td><td>Sudden cardiac death (841)</td><td>WES or Medium Panel</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Sudden unexplained death or survivors of a cardiac event</td><td>Sudden cardiac death (841)</td><td>Exon level CNV detection by MLPA or equivalent</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Progressive cardiac conduction disease</td><td>Progressive cardiac conduction disease (506)</td><td>WES or Small Panel</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Progressive cardiac conduction disease</td><td>Progressive cardiac conduction disease (506)</td><td>Exon level CNV detection by MLPA or equivalent</td><td>Cardiology</td></tr> <tr><td>Ehlers Danlos syndrome with a likely monogenic cause</td><td>Ehlers Danlos syndromes (53)</td><td>WES or Medium Panel</td><td>Musculoskeletal</td></tr> <tr><td>Ehlers Danlos syndrome with a likely monogenic cause</td><td>Ehlers Danlos syndromes (53)</td><td>Exon level CNV detection by MLPA or equivalent</td><td>Musculoskeletal</td></tr> </tbody> </table>	CLINICAL INDICATION	TARGET / GENES	TEST METHOD	SPECIALIST TEST GROUP	Thoracic aortic aneurysm or dissection	Thoracic aortic aneurysm or dissection (700)	WES or Medium Panel	Cardiology	Thoracic aortic aneurysm or dissection	Thoracic aortic aneurysm or dissection (700)	MLPA or equivalent	Cardiology	Long QT syndrome	Long QT syndrome (76)	Small panel	Cardiology	Long QT syndrome	Long QT syndrome (76)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology	Brugada syndrome and cardiac sodium channel disease	Brugada syndrome (13)	Small panel	Cardiology	Brugada syndrome and cardiac sodium channel disease	Brugada syndrome (13)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology	Catecholaminergic polymorphic VT	Catecholaminergic polymorphic VT (214)	Small panel	Cardiology	Catecholaminergic polymorphic VT	Catecholaminergic polymorphic VT (214)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology	Short QT syndrome	Short QT syndrome (224)	Small panel	Cardiology	Short QT syndrome	Short QT syndrome (224)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology	Hypertrophic cardiomyopathy	Hypertrophic cardiomyopathy - teen and adult (49)	WES or Medium Panel	Cardiology	Hypertrophic cardiomyopathy	Hypertrophic cardiomyopathy - teen and adult (49)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology	Dilated and Arrhythmogenic cardiomyopathy	Dilated cardiomyopathy - teen and adult (652)	WES or Medium Panel	Cardiology	Dilated and Arrhythmogenic cardiomyopathy	Dilated cardiomyopathy - teen and adult (652)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology	Barth syndrome	TAZ	Single gene sequencing >=10 amplicons	Cardiology	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	Arrhythmogenic cardiomyopathy (134)	Small panel	Cardiology	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	Arrhythmogenic cardiomyopathy (134)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology	Paediatric or syndromic cardiomyopathy	Cardiomyopathies - including childhood onset (749)	WGS	Cardiology	Sudden unexplained death or survivors of a cardiac event	Sudden cardiac death (841)	WES or Medium Panel	Cardiology	Sudden unexplained death or survivors of a cardiac event	Sudden cardiac death (841)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology	Progressive cardiac conduction disease	Progressive cardiac conduction disease (506)	WES or Small Panel	Cardiology	Progressive cardiac conduction disease	Progressive cardiac conduction disease (506)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology	Ehlers Danlos syndrome with a likely monogenic cause	Ehlers Danlos syndromes (53)	WES or Medium Panel	Musculoskeletal	Ehlers Danlos syndrome with a likely monogenic cause	Ehlers Danlos syndromes (53)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Musculoskeletal			
CLINICAL INDICATION	TARGET / GENES	TEST METHOD	SPECIALIST TEST GROUP																																																																																																					
Thoracic aortic aneurysm or dissection	Thoracic aortic aneurysm or dissection (700)	WES or Medium Panel	Cardiology																																																																																																					
Thoracic aortic aneurysm or dissection	Thoracic aortic aneurysm or dissection (700)	MLPA or equivalent	Cardiology																																																																																																					
Long QT syndrome	Long QT syndrome (76)	Small panel	Cardiology																																																																																																					
Long QT syndrome	Long QT syndrome (76)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology																																																																																																					
Brugada syndrome and cardiac sodium channel disease	Brugada syndrome (13)	Small panel	Cardiology																																																																																																					
Brugada syndrome and cardiac sodium channel disease	Brugada syndrome (13)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology																																																																																																					
Catecholaminergic polymorphic VT	Catecholaminergic polymorphic VT (214)	Small panel	Cardiology																																																																																																					
Catecholaminergic polymorphic VT	Catecholaminergic polymorphic VT (214)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology																																																																																																					
Short QT syndrome	Short QT syndrome (224)	Small panel	Cardiology																																																																																																					
Short QT syndrome	Short QT syndrome (224)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology																																																																																																					
Hypertrophic cardiomyopathy	Hypertrophic cardiomyopathy - teen and adult (49)	WES or Medium Panel	Cardiology																																																																																																					
Hypertrophic cardiomyopathy	Hypertrophic cardiomyopathy - teen and adult (49)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology																																																																																																					
Dilated and Arrhythmogenic cardiomyopathy	Dilated cardiomyopathy - teen and adult (652)	WES or Medium Panel	Cardiology																																																																																																					
Dilated and Arrhythmogenic cardiomyopathy	Dilated cardiomyopathy - teen and adult (652)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology																																																																																																					
Barth syndrome	TAZ	Single gene sequencing >=10 amplicons	Cardiology																																																																																																					
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	Arrhythmogenic cardiomyopathy (134)	Small panel	Cardiology																																																																																																					
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	Arrhythmogenic cardiomyopathy (134)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology																																																																																																					
Paediatric or syndromic cardiomyopathy	Cardiomyopathies - including childhood onset (749)	WGS	Cardiology																																																																																																					
Sudden unexplained death or survivors of a cardiac event	Sudden cardiac death (841)	WES or Medium Panel	Cardiology																																																																																																					
Sudden unexplained death or survivors of a cardiac event	Sudden cardiac death (841)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology																																																																																																					
Progressive cardiac conduction disease	Progressive cardiac conduction disease (506)	WES or Small Panel	Cardiology																																																																																																					
Progressive cardiac conduction disease	Progressive cardiac conduction disease (506)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Cardiology																																																																																																					
Ehlers Danlos syndrome with a likely monogenic cause	Ehlers Danlos syndromes (53)	WES or Medium Panel	Musculoskeletal																																																																																																					
Ehlers Danlos syndrome with a likely monogenic cause	Ehlers Danlos syndromes (53)	Exon level CNV detection by MLPA or equivalent	Musculoskeletal																																																																																																					
Sociétés savantes, collèges et associations professionnelles																																																																																																								
<p>HRS – Hearth Rhythm Society</p> <p>International</p>	<p>2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy (May 9th, 2019)</p> <p><i>Genetic testing</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ For individuals and decedents with either a clinical or necropsy diagnosis of ACM, genetic testing of the established ACM susceptibility genes is recommended (I, C-EO). ▪ For genetic testing of the established ACM-susceptibility genes, comprehensive analysis of all established genes with full coverage is recommended (I, C-EO). ▪ The interpretation of a cardiac genetic test by a team of providers with expertise in genetics and cardiology can be useful (IIa, C-EO). ▪ It is recommended that a genetic counselor or appropriately experienced clinician obtain a comprehensive 3-generation family history (I, C-EO). ▪ Clinicians should counsel adolescent and adult individuals with a positive genetic test for ARVC but who are phenotype negative that competitive or frequent high-intensity endurance exercise is associated with increased likelihood of developing ARVC and ventricular arrhythmias (I, B-NR). ▪ If the proband has a disease-causing gene variant, it is recommended that first-degree relatives of individuals with LVNC undergo clinical screening for the disease along with genetic counseling and genetic testing (I, B-NR). ▪ In individuals with the clinical diagnosis of pathologic LVNC, genetic counseling and genetic testing are 			<p>[Towbin <i>et al.</i>, 2019]</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31078652/</p>																																																																																																				

ORGANISATIONS, PAYS TYPE DE DOCUMENT	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION : HYPERLIEN) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT	[AUTEUR, ANNÉE] HYPERLIEN
	<p>reasonable for diagnosis and for gene-specific targeted cascade family screening (Iia, B-NR)</p> <p>* À voir :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Table 3 : Minimum set of genes to be prioritized in arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) ▪ Figure 10 : Genetic testing recommendations; figure 11 : summary of family screening recommendations. 	
<p>AHA – American Heart Association États-Unis</p>	<p><i>Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association (July 23rd, 2020)</i></p> <p>Genetic testing typically should be reserved for patients with a confirmed or suspected diagnosis of an inherited cardiovascular disease or for individuals at high a priori risk resulting from a previously identified pathogenic variant in their family (although similar in meaning, we use the term variant in preference to mutation in this statement).</p>	<p>[Musunuru <i>et al.</i>, 2020] https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HCG.0000000000000067</p>
	<p><i>Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association (December 6th, 2016)</i></p> <p>Peripartum cardiomyopathy (PPCM)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Genetic predisposition and familial syndromes have been recognized in women with PPCM, with a similar rate to that seen in other forms of primary nonischemic DCM. ▪ A genome-wide association analysis discovered and replicated a novel genomic locus linked to an increased risk of PPCM at chromosome 12p11.22 providing further supporting evidence of a genetic pathogenesis for PPCM. ▪ To confirm the diagnosis of PPCM, a full history, physical examination, and diagnostic testing should be completed to exclude a previous history of heart disease and other causes of cardiomyopathy. ▪ Genetic predisposition can play a role in development of PPCM; therefore, in patients in whom PPCM is suspected who have a familial pattern and history, genetic testing and genetic counseling could be helpful. <p>Dilated cardiomyopathy (DCM)</p> <p>There could be heterogeneity of clinical expression of genetic cardiomyopathies in different phenotypes. Therefore, in this section, we will review the current genetic knowledge of each DCM.</p> <p>Clinical genetic testing is relatively new, and the methodology has varied over time; however, the importance of genetic testing is gaining wider recognition as panels of genetic testing are being incorporated into clinical laboratory panels. A significant proportion of idiopathic DCM cases could have genetic causes and could benefit from genetic screening, especially in familial or suspected cases; however, randomized clinical trials that demonstrate an association of genetic testing for specific disorders with disease-specific gene panels and improvement in clinical outcomes are not available.</p> <p>Genetic testing in DCM is fair at present, with ≈30% to 40% of patients having a genetic diagnosis identified when the test is performed. Sequencing panels including but not limited to these genes are offered by several laboratories in the United States and worldwide.</p>	<p>[Bozkurt <i>et al.</i>, 2016] https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/cir.0000000000000455</p>

ORGANISATIONS, PAYS TYPE DE DOCUMENT	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION : HYPERLIEN) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT	[AUTEUR, ANNÉE] HYPERLIEN
	<p>Recommendations With Strong Level of Consensus for Familial Cardiomyopathy</p> <p>R3. Mutation-specific genetic testing is recommended for family members and appropriate relatives after the identification of a DCM-causative mutation in the index case (Level of Evidence B).</p> <p>Recommendations With Moderate Level of Consensus for Familial Cardiomyopathy</p> <p>R1. In patients with familial or idiopathic cardiomyopathy, genetic testing can be useful in conjunction with genetic counseling (Level of Evidence B).</p> <p>R2. Genetic testing can be useful for patients with familial DCM to confirm the diagnosis, to facilitate cascade screening within the family, and to help with family planning (Level of Evidence A).</p> <p>In children with DCM phenotype and musculoskeletal abnormalities, skeletal muscle biopsy can aid in the diagnosis; genetic testing for specific mutations involving mitochondria are clinically available and should be performed in these patients.</p> <p>Recommendations With Strong Level of Consensus for Pediatric DCM</p> <p>R2. Comprehensive or targeted DCM genetic testing (LMNA and SCN5A) is recommended for patients with DCM and significant cardiac conduction disease (ie, first-, second-, or third-degree heart block) or a family history of premature unexpected sudden death (Level of Evidence A)</p> <p>R3. Mutation-specific genetic testing is recommended for family members and appropriate relatives after the identification of a DCM-causative mutation in the index case (Level of Evidence B).</p> <p>Recommendations With Moderate Level of Consensus for Pediatric DCM</p> <p>R1. Genetic testing can be useful for patients with familial DCM to confirm the diagnosis, facilitate cascade screening within the family, and help with family planning (Level of Evidence A).</p> <p>Recommendations With Uncertainty for Pediatric DCM</p> <p>R4. In pediatric patients with DCM phenotype, and musculoskeletal symptoms such as hypotonia, a skeletal muscle biopsy may aid in the diagnosis, and genetic testing may be considered (Level of Evidence C).</p>	
ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics États-Unis	<p><i>Genetic evaluation of cardiomyopathy: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (June 14th, 2018)</i></p> <p>Recommendation 1. Genetic testing is recommended for patients with cardiomyopathy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Genetic testing is recommended for the most clearly affected family member. ▪ Cascade genetic testing of at-risk family members is recommended for pathogenic and likely pathogenic variants. ▪ In addition to routine newborn screening tests, specialized evaluation of infants with cardiomyopathy is recommended, and genetic testing should be considered. <p>Multigene panel genetic testing is recommended over a serial single-gene testing approach due to the genetically heterogeneous nature of cardiomyopathy.</p>	[Hershberger et al., 2018a] https://www.nature.com/articles/s41436-018-0039-z.pdf

ORGANISATIONS, PAYS TYPE DE DOCUMENT	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION : HYPERLIEN) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT	[AUTEUR, ANNÉE] HYPERLIEN
	(Table 1 – Selected genes in association with cardiomyopathy)	
HFSA – Heart Failure Society of America États-Unis	<p><i>Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline</i> (March 19th, 2018)</p> <p>Recommendations</p> <p>R1. Obtaining a family history of at least 3 generations, including the creation of a pedigree, is recommended for all patients with a primary cardiomyopathy.</p> <p>R2. Clinical (phenotypic) screening for cardiomyopathy in at-risk 1st-degree relatives is recommended.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2a. Baseline phenotype screening is recommended for all at-risk 1st-degree relatives, including those who have tested negative for a known familial variant. (Level of Evidence= A). ▪ 2b. Serial phenotype screening for cardiomyopathy is recommended in clinically unaffected at-risk relatives who are known to carry one or more disease-causing variants. (Level of Evidence = A). ▪ 2c. Serial phenotypic screening for the emergence of cardiomyopathy is recommended for clinically unaffected at risk 1st-degree relatives whose genetic status is unknown. (Level of Evidence = A). ▪ 2d. Serial screening of clinically unaffected relatives who have negative genetic testing for a pathogenic variant is not recommended. (Level of Evidence = A). ▪ 2e. Clinical phenotype screening is recommended. (Level of Evidence =A). ▪ 2f. Suggested Clinical Screening Intervals for At-Risk Family Members <p>R3. Referral of patients with genetic, familial, or other unexplained forms of cardiomyopathy to expert centers is recommended.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3a. Infants and children with cardiomyopathy should be evaluated by clinicians with specific expertise in the recognition and testing of syndromic and non syndromic presentations of cardiomyopathy in this age group. <p>R4. Genetic testing is recommended for patients with cardiomyopathy.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4a. Genetic testing is recommended for the most clearly affected family member. ▪ 4b. Cascade genetic testing of at-risk family members is recommended for pathogenic and likely pathogenic variants. ▪ 4c. In addition to routine newborn screening tests, specialized evaluation of infants with cardiomyopathy is recommended, and genetic testing should be considered. <p>R5. Genetic counseling is recommended for all patients with cardiomyopathy and their family members. (Level of Evidence = A)</p> <p>R6. Focused cardiovascular phenotyping is recommended when pathogenic or likely pathogenic variants in cardiomyopathy genes, designated for reporting of secondary findings by the ACMG, are identified in an individual.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6a. If a cardiovascular phenotype is identified as would be predicted by currently available knowledge of the gene/variant pair, all usual approaches described in this document for a genetic evaluation, including family 	[Hershberger et al., 2018b] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567486/

ORGANISATIONS, PAYS TYPE DE DOCUMENT	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION : HYPERLIEN) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT	[AUTEUR, ANNÉE] HYPERLIEN
	<p>based approaches, are recommended.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6b. If no cardiovascular disease phenotype is identified in the individual, recommendations for surveillance screening at intervals should be considered. ▪ 6c. If no cardiovascular phenotype is identified in the individual, cascade evaluation of at-risk relatives may be considered, tempered by the strength of evidence supporting the pathogenicity of the variant, the usual age of onset of the gene/variant pair, and pedigree information (eg, the ages of at-risk family members, other previously known cardiovascular clinical data in the pedigree, and related information). <p>R7. Medical therapy based on cardiac phenotype is recommended, as outlined in consensus guidelines. (Level of Evidence = A)</p> <p>R8. Device therapies for arrhythmia and conduction system disease based on cardiac phenotype are recommended, as outlined in consensus guidelines. (Level of Evidence = B)</p> <p>R9. In patients with cardiomyopathy and significant arrhythmia or known risk of arrhythmia, an ICD may be considered before the LVEF falls below 35%. (Level of Evidence = C).</p>	
<p>CSANZ – Cardiac Society of Australia and New Zealand</p> <p>Australie et Nouvelle-Zélande</p>	<p><i>The Cardiac Society of Australia and New Zealand position statement on the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (2019 update)</i></p> <p><i>Key Points</i></p> <p>P2. ARVC cannot be diagnosed by a single test, and is a clinical diagnosis supported by electrophysiologic, morphofunctional, genetic, and histological data based on the 2010 Task Force 2 criteria.</p> <p><i>Molecular Genetics</i></p> <p>Genetic screening is commercially available in major centres world-wide, and referral to a specialist centre with access to genotyping may be appropriate in selected cases.</p> <p>The main role of genetic testing in ARVC is both to confirm diagnosis but also in screening family members by cascade genetic testing. Pre- and post- test genetic counselling is recommended in all patients and family members considering genetic testing.</p> <p><i>Genetic Counselling</i></p> <p>There is presently insufficient information on what to confidently advise patients on the basis of presently identified mutations. However, genetic testing should be encouraged where the opportunity for analysis exists, to expand our knowledge base and the opportunity for genotype-phenotype correlation.</p> <p><i>Position statement on the diagnosis and management of familial dilated cardiomyopathy (November 1st, 2017)</i></p> <p><i>Familial DCM disease genes</i></p> <p>Molecular genetics studies performed to date indicate that DCM is genetically heterogeneous with more than 40 genes associated with adult-onset familial and sporadic forms of disease.</p>	<p>[Hamilton-Craig et al., 2020]</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31371243/</p> <p>[Fatkin, 2011]</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28655534/</p>

ORGANISATIONS, PAYS TYPE DE DOCUMENT	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION : HYPERLIEN) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT	[AUTEUR, ANNÉE] HYPERLIEN
	<p><i>Genetic testing</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Genetic testing is most likely to be informative and clinically useful in the setting of familial disease. The main value of genetic testing is to guide screening in unaffected family members if a mutation is identified in someone with familial DCM. ▪ Three options for genetic testing are currently available that utilise high throughput next-generation sequencing technologies. <ul style="list-style-type: none"> ○ The most commonly-used method offered by commercial laboratories is targeted re-sequencing of panels of genes that have been associated with cardiomyopathies. Targeted re-sequencing has a very high reproducibility for variant detection, but is limited by the number of genes evaluated and panels need to be revised every time a new disease gene is discovered. ○ Whole-exome sequencing (WES) evaluates the 1% of the human genome that is protein-coding (the “exome”). WES has the advantage that it provides information about all genes but the depth of sequence coverage is often highly variable, due to varying capture efficiency in the library preparation, and variants in some exons may be mis-called or missed. ○ Sequencing of the entire genome (whole-genome sequencing, WGS) offers the possibility of providing a single comprehensive test for detection of variants within known and novel genes or in intronic or intergenic regions. Significant potential advantages of WGS include: more consistent depth and breadth of coverage than other methods, the ability to detect copy number and noncoding regulatory variants, which are increasingly being shown to drive disease, and perhaps most importantly, the ability to reinterpret undiagnosed patients in light of new disease gene discoveries. ▪ The clinical utility of WGS over targeted re-sequencing and WES for genetic screening in DCM is currently under investigation. <p><i>Interpretation of genetic test results</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ The major challenge when assessing patient DNA samples is how to identify those variants that are likely to be disease-causing. ▪ The interpretation of DNA sequence variants is not straightforward and it is becoming increasingly apparent that many of the criteria relied upon in the past to define pathogenicity lack specificity. Enjeux ▪ These issues highlight the need for careful interpretation of the significance of variants detected before giving “positive” results to patients with DCM and their families. It is highly recommended that the results of genetic testing are reviewed by experienced molecular cardiology personnel, and that testing is carried out in an appropriate setting that includes pre-test and post-test genetic counselling. <p><i>Counselling</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ The diagnosis of a genetic disorder in a family and the possibility of testing for the disorder raises a number of issues that are best addressed by experienced cardiovascular molecular cardiologists, clinical geneticists and genetics counsellors in a multidisciplinary cardiac genetic clinic. ▪ The participation of families in genetics research studies will continue to play a vital role in ongoing advancements in this field. 	

ORGANISATIONS, PAYS TYPE DE DOCUMENT	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION : HYPERLIEN) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT	[AUTEUR, ANNÉE] HYPERLIEN
	<p><i>Diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy – Position statement</i> (November 25th, 2016)</p> <p><i>Clinical presentation</i> HCM is inherited as an autosomal dominant disorder with variable penetrance. This means affected individuals are heterozygous and offspring of affected individuals have a 50% risk of inheriting the gene mutation, with males and females equally at risk.</p> <p><i>Genetic testing</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Genetic testing for HCM is used to identify the disease-causing gene mutation. This genetic information can be used for cascade genetic testing in at-risk family members and can therefore facilitate earlier management of at-risk members and avoid lifetime clinical surveillance in those family members who have a negative predictive genetic test. ▪ Genetic testing may also assist in making future reproductive decisions, since a known gene mutation in the family can be used in preimplantation genetic diagnosis (PGD), as well as in antenatal testing. ▪ All patients need to undergo genetic counselling prior to genetic testing, and genetic testing in HCM is best undertaken in the setting of a specialised multidisciplinary clinic. <p><i>Family history and genetic counselling</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Genetic counselling for patients with HCM is essential. In all cases it is important that a detailed family history is taken. ▪ The inheritance of HCM should be clearly explained. If a genetic mutation is identified in the family, genetic counselling is strongly advised before family members undergo preclinical genetic testing. The advantages and disadvantages of a genetic result must be fully understood before a decision about testing should be made. 	<p>[Semsarian, 2016]</p> <p>https://www.csanz.edu.au/wp-content/uploads/2017/07/Hypertrophic-Cardiomyopathy_ratified_25-Nov-2016.pdf</p>
<p>ANPGM – Association des praticiens de génétique moléculaire</p> <p>France</p> <p>Algorithme clinique</p>	<p><i>Cardiomyopathies héréditaires</i> (Date de révision : 28 septembre 2016)</p> <p>Les cardiomyopathies présentent une grande hétérogénéité allélique et génique. L'identification d'une mutation dans un gène précis permet une meilleure prise en charge des patients en anticipant les complications, en particulier rythmique, et de faire le conseil génétique familial.</p> <p>Méthodes de diagnostic moléculaire</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arbre décisionnel pour la prise en charge des cardiopathies par le SNG ▪ Analyse de niveau 1 : Panel de 5 gènes majeurs : <i>MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, MYL2</i> ▪ Analyse de niveau 2 : Panel de 50 gènes (toutes cardiomyopathies confondues) <p>* Le panel exhaustif (niveau 2) est d'emblée analysé dans les cas suivants : phénotype particulièrement grave, discordance phénotype / génotype intrafamilial, morts subites récupérées ou non, Formes de cardiomyopathies anté et/ou néonatales.</p> <p>Diagnostic présymptomatique chez les apparentés</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si une mutation est identifiée, lors d'une consultation de génétique, un dépistage de la mutation identifiée chez le cas index sera proposé aux apparentés qu'ils soient atteints ou non de la pathologie. Dans tous les 	<p>[ANPGM, 2016]</p> <p>https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM_030-v2-Cardiomyopathies.pdf</p>

ORGANISATIONS, PAYS TYPE DE DOCUMENT	TITRE DU DOCUMENT (DATE DE PUBLICATION : HYPERLIEN) RECOMMANDATIONS, POSITIONS ET AUTRES INFORMATIONS D'INTÉRÊT	[AUTEUR, ANNÉE] HYPERLIEN
	<p>cas, une consultation avec un psychologue est proposée et un délai de réflexion est nécessaire avant la réalisation du test génétique.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chez les sujets atteints et les apparentés atteints, le diagnostic moléculaire constitue une confirmation de la maladie. ▪ Une prise en charge pluridisciplinaire est proposée. <p>Diagnostic prénatal</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le diagnostic prénatal (DPN) est autorisé en France pour les maladies d'une particulière gravité et incurables et encadré par la loi. Les demandes de DPN sont rarement acceptées pour les cardiomyopathies. ▪ Toutefois, lorsque la mutation est connue pour donner des formes précoces et sévères, un DPN peut être accepté. ▪ Le diagnostic préimplantatoire dans le cadre d'aide médicale à la procréation peut également être accepté. ▪ Dans chacun des cas, uniquement la mutation familiale portée par l'un des parents sera recherchée. ▪ Modalités : prélèvement du fœtus (villosités chorales ou liquide amniotique) et prélèvement des 2 parents. ▪ Séquençage direct de la mutation pathogène chez le fœtus et ses parents 	

ANNEXE G

Groupes phénotypiques des maladies cardiovasculaires héréditaires

La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est la maladie cardiaque héréditaire la plus fréquente. Elle touche entre 1 personne sur 500 et 1 sur 200 dans la population générale [Semsarian *et al.*, 2015; Gersh *et al.*, 2011]. Elle est caractérisée par une hypertrophie du ventricule gauche, une désorganisation des cardiomyocytes et la présence de fibrose. La CMH est d'hérédité autosomale dominante avec une pénétrance variable et à égalité des genres [Semsarian *et al.*, 2015]. Le risque global de mort cardiaque subite chez les personnes atteintes d'une CMH se situerait entre 1 et 2 % [Christiaans *et al.*, 2010].

La cardiomyopathie dilatée (CMD) est caractérisée par un élargissement des ventricules et une dysfonction systolique provoquant une insuffisance cardiaque. Environ 5 à 8 personnes sur 100 000 développent cette maladie annuellement aux États-Unis. Dans 20 % à 35 % des cas, elle est d'origine héréditaire [MSAC, 2020]¹. Le profil de transmission est d'hérédité autosomique dominante dans 80 % à 90 % des cas familiaux [Dellefave et McNally, 2010].

La cardiomyopathie arythmogène (CMA) est caractérisée par un remplacement progressif du myocarde normal par du tissu fibro-graisseux, prédisposant les jeunes individus et les athlètes à une tachycardie ventriculaire et une mort cardiaque subite. La prévalence de la CMA est estimée entre 1 sur 1250 à 1 sur 1000 dans la population en général [MSAC, 2020]. Quoique dans la plupart des cas, le mode de transmission est d'hérédité autosomale dominante, le profil récessif existe également [Corrado *et al.*, 2017].

La non-compaction du ventricule gauche (NCVG) est une cardiomyopathie congénitale rare caractérisée par des trabéculations ventriculaires gauches proéminentes et des niches intratrabéculaires profondes. Son mode de transmission est d'hérédité autosomique dominante ou récessive, récessive liée à l'X ou d'hérédité mitochondriale².

La cardiomyopathie restrictive (CMR) est un trouble cardiaque rare dans lequel le muscle du cœur est rigide et ne peut pas complètement se relâcher après chaque contraction. Elle est caractérisée par la présence d'une capacité altérée de remplissage ventriculaire et d'un volume diastolique diminué, mais une épaisseur pariétale et une fonction systolique à peu près normales [AIM, 2019; ANPGM, 2016]. La prévalence est estimée à 0,003 % [ANPGM, 2016]. Le mode de transmission est habituellement d'hérédité autosomique dominante, mais celle-ci peut aussi être autosomique récessive, liée à l'X ou de transmission mitochondriale [Towbin *et al.*, 2019].

¹ Le Manuel Merck – Version pour professionnels de la santé. Cardiomyopathie dilatée [site Web]. Disponible à : <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-cardiovasculaires/cardiomyopathies/cardiomyopathie-dilat%C3%A9e#:~:text=Une%20cardiomyopathie%20dilat%C3%A9e%20est%20une%20fatigue%20et%20des%20C5%93d%C3%A8mes%20p%C3%A9riph%C3%A9riques>.

² Orphanet. Non-compaction ventriculaire gauche [site Web]. Disponible à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=54260.

ANNEXE H

Recommandations et critères d'évaluation des maladies cardiovasculaires héréditaires proposés par le groupe de cardiogénétique du RQDM

Recommandations de la société canadienne cardiovasculaire sur l'analyse génétique dans les syndromes d'arythmies héréditaires [Gollob *et al.*, 2011]

Syndrome du QT long

Table 1. Summary recommendations for genetic testing in long QT syndrome

Symptom	Testing	Comment
Cardiac arrest survivor [§] with QT prolongation on resting ECGs	++	Exception is the patient with transient QT prolongation that is commonly seen with anoxic brain injury immediately after cardiac arrest
Syncope QTc abnormal*	++	Not necessary for diagnostic purposes but plays a role in risk stratification, family screening, and therapeutic decisions
QTc borderline [†]	+/-	Not recommended unless characteristic abnormal T wave morphology is present and/or a concerning family history exists
QTc normal [‡]	-	Genetic testing is not recommended
Asymptomatic [§] QTc abnormal*	++	May be useful for diagnosis, risk stratification, choice of therapy, and family screening
QTc borderline [†]	-	Not recommended unless abnormal T wave morphology is present and/or a concerning family history exists
First-degree relative Proband genotype positive	++	Useful for diagnostic and therapeutic purposes
Proband genotype negative	-	In rare circumstances, if QTc is consistently borderline or prolonged, genetic testing may be considered

Recommendations: ++ (strongly recommended), + (recommended), - (not recommended).

* QTc > 480 milliseconds in women, > 460 milliseconds in men.

† QTc 460 to 480 milliseconds in women, 450 to 460 milliseconds in men.

‡ QTc < 460 milliseconds in women, < 450 milliseconds in men.

§ Secondary causes of QT prolongation ruled out (structural heart disease, electrolyte abnormalities, provoking drugs).

Note : L'analyse génétique chez un membre de la famille se limite à la recherche du variant pathogénique spécifique identifié chez le cas index.

Syndrome de Brugada

Table 2. Summary recommendations for genetic testing in Brugada syndrome

Symptom	Testing	Comment
Cardiac arrest survivor		
Persistent or provokable type 1 Brugada ECG pattern	++	Not for diagnostic or therapeutic purposes but plays a role in family screening
Apparent type 2 or 3 ECG pattern* with nonprovokable type 1 ECG pattern	–	Genetic testing is not recommended as the diagnosis of Brugada syndrome requires evidence of the type 1 ECG pattern
Syncope		
Persistent or provokable type 1 Brugada ECG pattern	++	Principally for the purpose of family screening
Apparent type 2 or 3 ECG pattern with nonprovokable type 1 ECG pattern	–	Not recommended in the absence of observed type 1 ECG pattern
Asymptomatic		
Persistent type 1 Brugada ECG pattern	++	Not useful for risk stratification; principally for the purpose of family screening
Apparent type 2 or 3 ECG pattern with nonprovokable type 1 ECG pattern	–	Genetic testing is not recommended
First-degree relative		
Proband genotype positive	++	Clinical implications of an isolated positive genotype in the absence of a phenotype are unknown
Proband genotype negative	–	Not recommended

Recommendations: ++ (strongly recommended), – (not recommended).

*Type 2 or 3 ECG patterns may resemble early repolarization or variations of normal ST segments.

Notes : Depuis la publication de ces recommandations, plusieurs études ont démontré une utilité pronostique de l'analyse génétique dans le syndrome de Brugada. Spécifiquement, les patients porteurs d'un variant pathogénique dans le gène *SCN5A* ont un risque augmenté d'arythmies ventriculaires malignes [Ciconte *et al.*, 2021; Yamagata *et al.*, 2017]. L'analyse génétique chez un membre de famille se limite à la recherche du variant pathogénique spécifique identifié chez le cas index.

Tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (CPVT)

Table 4. Summary recommendations for genetic testing in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

Clinical scenario	Testing	Comment
Clinically suspected CPVT	++	Genetic testing useful for the primary purpose of identifying at-risk family members
First-degree relative Proband genotype positive	++	Useful for decisions of medical surveillance and lifestyle modification

Recommendations: ++ (strongly recommended).
CPVT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.

Note :

Les critères diagnostiques de la CPVT selon le consensus d'expert de 2013 [Priori *et al.*, 2013] sont les suivants :

Expert Consensus Recommendations on CPVT Diagnosis

1. CPVT **is diagnosed** in the presence of a structurally normal heart, normal ECG, and unexplained exercise or catecholamine-induced bidirectional VT or polymorphic ventricular premature beats (VPBs) or VT in an individual younger than 40 years.
2. CPVT **is diagnosed** in patients (index case or family member) who have a pathogenic mutation.
3. CPVT **is diagnosed** in family members of a CPVT index case with a normal heart who manifest exercise-induced premature ventricular contractions or bidirectional/ polymorphic VT.
4. CPVT **can be diagnosed** in the presence of a structurally normal heart and coronary arteries, normal ECG, and unexplained exercise or catecholamine-induced bidirectional VT or polymorphic VPBs or VT in an individual older than 40 years.

L'analyse génétique chez un membre de la famille se limite à la recherche du variant pathogénique spécifique identifié chez le cas index.

Recommandations du groupe de travail de cardiogénétique du RQDM pour les autres syndromes

Syndrome du QT court

- Une analyse génétique est indiquée chez un cas index avec un QTc < 330ms, ou < 360ms en présence d'une suspicion clinique de syndrome du QT court basée sur les antécédents personnels (arrêt cardiaque, syncope suspecte) ou l'histoire familiale [Priori *et al.*, 2013]
- Une analyse génétique avec recherche de variant spécifique identifié chez un cas index avec syndrome du QT court est indiquée chez les membres de famille du premier degré.

Syndrome d'Andersen-Tawil

- Une analyse génétique est indiquée chez un cas index avec suspicion clinique de syndrome d'Andersen-Tawil, selon les critères diagnostiques usuels [Statland *et al.*, 2018]
 - Presence of two of the following three criteria:
 - Periodic paralysis
 - Symptomatic cardiac arrhythmias or electrocardiographic evidence of enlarged U-waves, ventricular ectopy, or a prolonged QTc or QUc interval
 - Characteristic facies, dental anomalies, small hands and feet, AND at least two of the following:
 - Low-set ears
 - Widely spaced eyes
 - Small mandible
 - Fifth-digit clinodactyly
 - Syndactyly of toes 2 and 3

Trouble de conduction cardiaque

- Une analyse génétique est à considérer chez un patient avec un trouble de conduction nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque <50 ans, ou <60 ans en présence d'histoire familiale de trouble de conduction, mort subite ou cardiomyopathie.

Arrêt cardiaque inexpliqué

- Une analyse génétique est indiquée chez un survivant d'arrêt cardiaque avec fibrillation ventriculaire documentée, lorsque l'évaluation clinique suggère un diagnostic d'une maladie héréditaire :
 - Lorsqu'un diagnostic d'un syndrome d'arythmie héréditaire ou cardiomyopathie spécifique est définitif, un panel génétique ciblé est recommandé;
 - Lorsque l'étiologie de l'arrêt cardiaque est imprécise, un panel génétique large d'arrêt cardiaque inexpliqué pourrait être considéré.
- Une analyse génétique est indiquée en post-mortem dans les cas de mort subite lorsque l'évaluation du coronar, pathologiste, pathologiste cardiovasculaire suggère une cause cardiaque héréditaire.

ANNEXE I

Consultations effectuées par les demandeurs

Les spécialistes et experts consultés par les demandeurs pour l'élaboration des panels et des algorithmes cliniques sont les suivants (membres du groupe de cardiogénétique du RQDM) :

- **D^{re} Anne-Marie Laberge**, généticienne médicale, CHU Sainte-Justine
- **M. Benjamin Neveu**, biochimiste clinique, Institut de cardiologie de Montréal (ICM)
- **D^r Christian Steinberg**, cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ)
- **D^{re} Emmanuelle Lemyre**, généticienne médicale, CHU Sainte-Justine
- **D^{re} Jacqueline Joza**, cardiologue, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
- **D^r Jean Gekas**, généticien médical, CHU de Québec – Université Laval
- **M^{me} Johannie Gagnon**, Conseillère en génétique, Institut de cardiologie de Montréal (ICM)
- **D^{re} Julia Cadrin-Tourigny**, cardiologue, Institut de cardiologie de Montréal (ICM)
- **D^{re} Julie Amyot**, biochimiste clinique, Institut de cardiologie de Montréal (ICM)
- **M. Marc-André Rodrigue**, biologiste moléculaire, CHU de Québec – Université Laval
- **D^r Rafik Tadros**, cardiologue, Institut de cardiologie de Montréal (ICM)
- **D^r Réjean Drouin**, généticien médical, CHU de Québec – Université Laval
- **D^r Sébastien Thériault**, médecin biochimiste, Institut de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ)
- **D^r Zaki El-Haffaf**, généticien médical, Centre universitaire de l'Université de Montréal (CHUM)

ANNEXE J

Conception des panels des maladies cardiovasculaires héréditaires et idiopathiques – Rationnel de décision

Protocole d'élaboration et de révision des listes de gènes

Les listes de gènes ont principalement été conçues selon le protocole *Niveau d'évidence minimal pour déterminer les gènes à inclure dans une analyse* du RQDM.

En résumé, les listes de gènes ont préalablement été élaborées par la consultation des outils PanelApp (<https://panelapp.genomicsengland.co.uk/>) du National Health Service (Angleterre, Royaume-Uni) et de ClinGen (<https://clinicalgenome.org/>) du National Institutes of Health (États-Unis). Ces outils partagent de l'information sur la validation d'associations gène-maladie (phénotype/génotype) et proposent des panels de gènes validés par des experts internationaux pour certaines indications cliniques. Les références (hyperliens PanelApp et ClinGen) pour chacun des sous-panels cardiovasculaires considérés sont présentées au [tableau J-1](#). Les listes ont aussi été bonifiées de certains gènes issus de la littérature et des consultations avec les experts du groupe de cardiogénétique du RQDM (Annexe I).

Pour être sélectionné de façon définitive, un gène devait faire l'objet d'une approbation par consensus de deux évaluateurs chargés de réviser les évidences scientifiques actuelles. Les désaccords ont été discutés et résolus au sein du groupe d'experts de cardiogénétique du RQDM.

Listes des gènes sélectionnés

La liste des gènes considérés, inclus et exclus des sous-panels des arythmies et cardiomyopathies héréditaires, soit des syndromes du QT long ([Tableau J-2](#)), du QT court ([Tableau J-3](#)), de Brugada ([Tableau J-4](#)), du trouble de la conduction cardiaque ([Tableau J-5](#)), de la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique ([Tableau J-6](#)), des cardiomyopathies (CMP) hypertrophiques ([Tableau J-7](#)), des CMP dilatées ([Tableau J-8](#)) et des CMP arythmogènes du ventricule gauche ([Tableau J-9](#)), ainsi que les principales évidences associées, sont présentés dans les tableaux suivants. Au total, 112 gènes ont été considérés dont 71 ont été inclus dans le panel global des arythmies et cardiomyopathies héréditaires ou idiopathiques. Ces gènes sont également présentés sous forme d'un tableau comparatif ([Tableau J-10](#)) en fonction de la maladie. À noter que le groupe d'experts a décidé par consensus que le panel d'arrêt cardiaque inexplicé inclurait tous les gènes retenus dans les panels d'arythmies et de cardiomyopathies (panel global – [Tableau J-10](#)), en raison de l'hétérogénéité de cette présentation clinique et des implications diagnostiques et thérapeutiques.

Les gènes considérés, inclus et exclus des panels des aortopathies héréditaires ainsi que les principales évidences associées sont présentés sous forme d'un tableau comparatif ([Tableau J-11](#)) en fonction de la maladie. Au total, 33 gènes ont été considérés dont 26 ont été inclus dans le panel global des aortopathies héréditaires.

Tableau J-1 Principales sources consultées (PanelApp et ClinGen) pour déterminer la pertinence clinique des gènes à inclure dans les panels des maladies cardiovasculaires héréditaires et idiopathiques

MALADIES CARDIOVASCULAIRES HÉRÉDITAIRES OU IDIOPATHIQUES	ÉVIDENCES SCIENTIFIQUES	
	ClinGen ^a	PanelApp ^b (version)
<i>Arythmies héréditaires</i>		
Syndrome du QT long	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31983240/	https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/76/ (2.22)
Syndrome du QT court	À venir (voir site ClinGen)	https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/224/ (2.7)
Syndrome de Brugada	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29959160	https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/13/ (2.33)
Trouble de la conduction cardiaque	NA	https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/506/ (1.37)
TVP catécholaminergique	À venir (voir site ClinGen)	https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/214/ (2.18)
Syndrome d'Andersen-Tawil*	NA	NA
Arrêt cardiaque inexplicé	NA	https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/841/ (9.186)
<i>Cardiomyopathies (CMP) héréditaires</i>		
CMP hypertrophique	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30681346	https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/49/ (2.21)
CMP dilatée / non-compaction	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33947203/	https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/652/ (1.25)
CMP arythmogène du ventricule droit	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33831308/	https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/134/ (2.13)
Amyloïdose cardiaque de type TTR*	NA	NA
<i>Aortopathies héréditaires</i>		
Anévrisme et dissection héréditaire de l'aorte thoracique	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30071989	https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/700/ (1.7)
Anévrisme de l'aorte familial non-syndromique	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30071989	NA
Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30071989	NA
Syndrome de Loeys-Dietz	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30071989	NA
Syndrome de Marfan	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30071989	NA
Anévrisme de l'aorte syndromique	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30071989	NA
Syndrome d'Ehlers-Danlos classique	Voir site ClinGen	NA

Abréviations : CMP : cardiomyopathie; NA : non applicable; TTR : transthyréine; TVP : tachycardie ventriculaire polymorphe

^a ClinGen, National Institutes of Health (États-Unis) : <https://clinicalgenome.org/>

^b PanelApp, National Health Service (Angleterre, Royaume-Uni) : <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/>

* Le syndrome d'Andersen-Tawil (gène *KCNJ2*) et l'amyloïdose cardiaque à transthyréine (gène *TTR*) sont des conditions monogéniques.

Tableau J-2 Gènes considérés, inclus et exclus du sous-panel du syndrome du QT long et niveaux d'évidence associés

	Gène	Panel App	ClinGen	Évidences génétiques (PMID)	Données expérimentales (PMID)	Étude(s) contradictoire(s)	Réviseur 1	Réviseur 2	Consensus
1	<i>CACNA1C</i>	Green	Moderate. Definitive (Timothy syndrome)				Oui	Oui	Inclure
2	<i>CALM1</i>	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
3	<i>CALM2</i>	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
4	<i>CALM3</i>	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
5	<i>KCNE1</i>	Green	Limited. Strong (acquired LQTS). Moderate (Jervell Lange-Nielsen syndrome)				Oui	Oui	Inclure
6	<i>KCNE2</i>	Green	Disputed. Strong (acquired LQTS)				Oui	Oui	Inclure
7	<i>KCNH2</i>	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
8	<i>KCNJ2</i>	Green	Limited. Definitive (Andersen-Tawil syndrome)				Oui	Oui	Inclure en raison de phénotypie (allongement QT-U)
9	<i>KCNQ1</i>	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
10	<i>SCN5A</i>	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
11	<i>TECRL</i>	Red	NA	27861123	27861123	Non	Oui	Oui	Inclure
12	<i>TRDN</i>	Amber	Strong (Recessive)				Oui	Oui	Inclure
13	<i>AKAP9</i>	Red	Disputed				Non	Non	Exclure
14	<i>ANK2*</i>	Red	Disputed				Non	Non	Exclure
15	<i>CAV3</i>	Red	Limited				Non	Non	Exclure
16	<i>KCNJ5</i>	Red	Disputed				Non	Non	Exclure
17	<i>SCN4B</i>	Red	Disputed				Non	Non	Exclure
18	<i>SNTA1</i>	Red	Disputed				Non	Non	Exclure

Abréviations : NA : non applicable; PMID : numéro d'identification de la publication sur PubMed (*PubMed Identifier*); s. o. : sans objet.

* Le gène *ANK2* est toutefois associé à la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit ([Tableau J-9](#)).

Tableau J-3 Gènes considérés, inclus et exclus du sous-panel du syndrome du QT court et niveaux d'évidence associés

	Gène	PanelApp	ClinGen	Évidences génétiques (PMID)	Données expérimentales (PMID)	Étude(s) contradictoire(s)	Réviseur 1	Réviseur 2	Consensus
1	CACNA1C	Green	Disputed				Oui	Oui	Inclure
2	KCNH2	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
3	KCNJ2	Green	Moderate				Oui	Oui	Inclure
4	KCNQ1	Green	Strong				Oui	Oui	Inclure
5	SCN5A	Amber	Disputed	22490985	22490985	Oui	Oui	Oui	Inclure en raison du chevauchement avec le syndrome de Brugada
6	SLC4A3	Amber	Moderate				Oui	Oui	Inclure
7	CACNA2D1	Amber	Disputed				Non	Non	Exclure
8	CACNB2	Amber	Disputed				Non	Non	Exclure

Abréviation : PMID : numéro d'identification de la publication sur PubMed (*PubMed Identifier*).

Tableau J-4 Gènes considérés, inclus et exclus du sous-panel du syndrome de Brugada et niveaux d'évidence associés

	Gène	PanelApp	ClinGen	Évidences génétiques (PMID)	Données expérimentales (PMID)	Étude(s) contradictoire(s)	Réviseur 1	Réviseur 2	Consensus
1	SCN5A	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
2	KCNH2*	Amber	Disputed				Non	Non	Exclure

Abréviation : PMID : numéro d'identification de la publication sur PubMed (*PubMed Identifier*).

* Le gène *KCNH2* est toutefois associé aux syndromes du QT long ([Tableau J-2](#)) et QT court ([Tableau J-3](#)).

Tableau J-5 Gènes considérés, inclus et exclus du sous-panel des troubles de la conduction cardiaque et niveaux d'évidence associés

Gène	PanelApp	ClinGen	Évidences génétiques (PMID)	Données expérimentales (PMID)	Étude(s) contradictoire(s)	Réviseur 1	Réviseur 2	Consensus	
1	<i>DES</i>	Green	NA			Oui	Oui	Inclure	
2	<i>EMD</i>	Green	NA			Oui	Oui	Inclure	
3	<i>GLA</i>	Green	NA			Oui	Oui	Inclure	
4	<i>HCN4</i>	Green	NA			Oui	Oui	Inclure	
5	<i>LAMP2</i>	Green	NA			Oui	Oui	Inclure	
6	<i>LMNA</i>	Green	NA			Oui	Oui	Inclure	
7	<i>NKX2-5</i>	Green	NA			Oui	Oui	Inclure	
8	<i>PRKAG2</i>	Green	NA			Oui	Oui	Inclure	
9	<i>SCN5A</i>	Green	NA			Oui	Oui	Inclure	
10	<i>TBX5</i>	Amber	NA	30552424	11572777	Non	Oui	Oui	Inclure
11	<i>TNNI3K</i>	Green	NA			Oui	Oui	Inclure	
12	<i>TRPM4</i>	Amber	NA	19726882, 20562447, 21887725	19726882, 20562447, 30021168	Non	Oui	Oui	Inclure
13	<i>TTR</i>	Green	NA			Oui	Oui	Inclure	
14	<i>CLCA2</i>	Amber	NA			Non	Non	Exclure	
15	<i>SCN1B</i>	Amber	NA			Non	Non	Exclure	

Abréviation : PMID : numéro d'identification de la publication sur PubMed (*PubMed Identifier*).

Tableau J-6 Gènes considérés, inclus et exclus du sous-panel de la tachycardie ventriculaire polymorphe (TVP) catécholaminergique et niveaux d'évidence associés

Gène	PanelApp	ClinGen	Évidences génétiques (PMID)	Données expérimentales (PMID)	Étude(s) contradictoire(s)	Réviseur 1	Réviseur 2	Consensus	
1	<i>CALM1</i>	Green	Strong			Oui	Oui	Inclure	
2	<i>CALM2</i>	Green	Strong			Oui	Oui	Inclure	
3	<i>CALM3</i>	Green	Strong			Oui	Oui	Inclure	
4	<i>CASQ2</i>	Green	Definitive			Oui	Oui	Inclure	
5	<i>KCNJ2</i>	Red	Disputed	24561538, 22589293	24561538	Non	Oui	Oui	Inclure en raison de phénotypie (TV bidirectionnelle)
6	<i>RYR2</i>	Green	Definitive			Oui	Oui	Inclure	
7	<i>TECRL</i>	Amber	Definitive			Oui	Oui	Inclure	
8	<i>TRDN</i>	Green	Definitive			Oui	Oui	Inclure	
9	<i>ANK2*</i>	Red	Disputed			Non	Non	Exclure	

Abréviation : PMID : numéro d'identification de la publication sur PubMed (*PubMed Identifier*).

* Le gène *ANK2* est toutefois associé à la cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit ([Tableau J-9](#)).

Tableau J-7 Gènes considérés, inclus et exclus du sous-panel des cardiomyopathies hypertrophiques et niveaux d'évidence associés

Gène	Panel App	ClinGen	Évidences génétiques (PMID)	Données expérimentales (PMID)	Étude(s) contradictoire(s)	Réviseur 1	Réviseur 2	Consensus
1	<i>ACTC1</i>	Green	Definitive			Oui	Oui	Inclure
2	<i>ACTN2</i>	Green	Moderate (intrinsic cardiomyopathy)			Oui	Oui	Inclure
3	<i>ALPK3</i>	Amber	Strong (syndromic but isolated LVH seen)			Oui	Oui	Inclure
4	<i>BRAF</i>	Red	Definitive (syndromic)			Oui	Oui	Inclure
5	<i>CACNA1C</i>	Green	Definitive (syndromic but isolated LVH seen)			Oui	Oui	Inclure
6	<i>CSRP3</i>	Green	Moderate			Oui	Oui	Inclure
7	<i>FHL1</i>	Green	Definitive (syndromic but isolated LVH seen)			Oui	Oui	Inclure
8	<i>FHOD3</i>	Green	NA			Oui	Oui	Inclure
9	<i>FLNC</i>	Green	Definitive (syndromic but isolated LVH seen)			Oui	Oui	Inclure
10	<i>GAA</i>	Red	Definitive (syndromic)			Oui	Oui	Inclure
11	<i>GLA</i>	Green	Definitive (syndromic but isolated LVH seen)			Oui	Oui	Inclure
12	<i>JPH2</i>	Green	Moderate			Oui	Oui	Inclure
13	<i>LAMP2</i>	Green	Definitive (syndromic but isolated LVH seen)			Oui	Oui	Inclure
14	<i>MYBPC3</i>	Green	Definitive			Oui	Oui	Inclure
15	<i>MYH7</i>	Green	Definitive			Oui	Oui	Inclure
16	<i>MYL2</i>	Green	Definitive			Oui	Oui	Inclure
17	<i>MYL3</i>	Green	Definitive			Oui	Oui	Inclure
18	<i>PLN</i>	Green	Moderate (intrinsic cardiomyopathy)			Oui	Oui	Inclure
19	<i>PRKAG2</i>	Green	Definitive (syndromic but isolated LVH seen)			Oui	Oui	Inclure
20	<i>PTPN11</i>	Red	Definitive (syndromic but isolated LVH seen)			Oui	Oui	Inclure
21	<i>RAF1</i>	Red	Definitive (syndromic but isolated LVH seen)			Oui	Oui	Inclure
22	<i>RIT1</i>	NA	Definitive (syndromic but isolated LVH seen)			Oui	Oui	Inclure
23	<i>SOS1</i>	Red	Definitive (syndromic)			Oui	Oui	Inclure
24	<i>TNNC1</i>	Green	Moderate			Oui	Oui	Inclure
25	<i>TNNI3</i>	Green	Definitive			Oui	Oui	Inclure
26	<i>TNNT2</i>	Green	Definitive			Oui	Oui	Inclure
27	<i>TPM1</i>	Green	Definitive			Oui	Oui	Inclure
28	<i>TTR</i>	Green	Definitive (syndromic but isolated LVH seen)			Oui	Oui	Inclure
29	<i>ABCC9</i>	NA	Definitive (syndromic)			Non	Non	Exclude
30	<i>ANKRD1</i>	Red	Limited			Non	Non	Exclude

	Gène	Panel App	ClinGen	Évidences génétiques (PMID)	Données expérimentales (PMID)	Étude(s) contradictoire(s)	Réviseur 1	Réviseur 2	Consensus
31	ATAD3A	Amber	NA				Non	Non	Exclure
32	BAG3*	NA	Definitive (syndromic)				Non	Non	Exclure
33	CAV3	Red	Definitive (syndromic)				Non	Non	Exclure
34	COX15	NA	Strong (syndromic)				Non	Non	Exclure
35	CRYAB	Red	Definitive (syndromic)				Non	Non	Exclure
36	DES**	Red	Definitive (syndromic but isolated LVH seen)				Non	Non	Exclure
37	FXN	Red	Definitive (syndromic)				Non	Non	Exclure
38	LDB3	Red	Moderate (syndromic)				Non	Non	Exclure
39	MT-TI	Amber	NA				Non	Non	Exclure
40	MYH6	Red	Limited				Non	Non	Exclure
41	MYLK2	Amber	Limited				Non	Non	Exclure
42	MYO6	Red	Definitive (syndromic)				Non	Non	Exclure
43	MYOZ2	Red	Limited				Non	Non	Exclure
44	MYPN	Amber	Limited				Non	Non	Exclure
45	NEXN***	Red	Limited				Non	Non	Exclure
46	SLC25A4	Red	Definitive (syndromic)				Non	Non	Exclure
47	TCAP	Red	Limited				Non	Non	Exclure

Abréviation : PMID : numéro d'identification de la publication sur PubMed (*PubMed Identifier*).

* Le gène *BAG3* est toutefois associé aux cardiomyopathies dilatées ([Tableau J-8](#)).

** Le gène *DES* est toutefois associé aux troubles de la conduction cardiaque ([Tableau J-5](#)), aux cardiomyopathies dilatées ([Tableau J-8](#)) et arythmogènes du ventricule gauche ([Tableau J-9](#)).

*** Le gène *NEXN* est toutefois associé aux cardiomyopathies dilatées ([Tableau J-8](#)).

Tableau J-8 Gènes considérés, inclus et exclus du sous-panel des cardiomyopathies dilatées et niveaux d'évidence associés

	Gène	PanelApp	ClinGen	Évidences génétiques (PMID)	Données expérimentales (PMID)	Étude(s) contradictoire(s)	Réviseur 1	Réviseur 2	Consensus
1	AARS2	Green (childhood cardiomyopathy)	NA				NA	NA	Inclure après discussion en comité
2	ACTC1	Green	Moderate				Oui	Oui	Inclure
3	ACTN2	Green	Moderate (intrinsic cardiomyopathy)				Oui	Oui	Inclure
4	BAG3	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
5	DES	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
6	DMD	Green	NA				Oui	Oui	Inclure
7	DOLK	Green	NA				Non	Oui	Inclure après discussion en comité
8	DSC2	Green	NA				Oui	Oui	Inclure
9	DSG2	Green	Limited				Oui	Oui	Inclure
10	DSP	Green	Strong				Oui	Oui	Inclure
11	EMD	Green	NA				Oui	Oui	Inclure
12	FKRP	Amber	NA	15833432, 32914449, 19705481, 29545480	29545480	Non	Non	Oui	Inclure après discussion en comité en raison du phénotype musculaire pouvant être discret au diagnostic de cardiomyopathie
13	FKTN	Amber	NA	17036286, 19015585	31848331	Non	Non	Oui	Inclure après discussion en comité en raison du phénotype musculaire pouvant être discret au diagnostic de cardiomyopathie
14	FLNC	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
15	HCN4	Green (childhood cardiomyopathy)	NA				NA	NA	Inclure après discussion en comité
16	JPH2	NA	Moderate				Oui	Oui	Inclure
17	JUP	Green	NA				Oui	Oui	Inclure
18	LAMP2	Green	NA				Oui	Oui	Inclure
19	LMNA	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
20	MYBPC3	Green	Limited				Oui	Oui	Inclure
21	MYH7	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
22	NEXN	Green	Moderate				Oui	Oui	Inclure
23	NKX2-5	Green	Limited				Oui	Oui	Inclure
24	PKP2	Green	Disputed				Oui	Oui	Inclure
25	PLN	Green	Definitive (cardiomyopathy)				Oui	Oui	Inclure
26	PPCS	Green (childhood cardiomyopathy)	NA				Oui	NA	Inclure après discussion en comité
27	PPP1R13L	Green (childhood cardiomyopathy)	NA				Oui	NA	Inclure après discussion en comité
28	RAF1	Green (childhood cardiomyopathy)	NA				Oui	N	Inclure après discussion en comité
29	RBM20	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
30	RYR2	Green	NA				Oui	Oui	Inclure

	Gène	PanelApp	ClinGen	Évidences génétiques (PMID)	Données expérimentales (PMID)	Étude(s) contradictoire(s)	Réviseur 1	Réviseur 2	Consensus
31	SCN5A	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
32	TAZ	Green (LVNC)	NA				Oui	Oui	Inclure
33	TMEM43	Green	NA				Oui	Oui	Inclure
34	TNNC1	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
35	TNNI3	Green	Moderate				Oui	Oui	Inclure
36	TNNI3K	Green	Limited				Oui	Oui	Inclure
37	TNNT2	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
38	TPM1	Green	Moderate				Oui	Oui	Inclure
39	TTN	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
40	VCL	Green	Moderate				Oui	Oui	Inclure
41	ABCC9	Red	Limited				Non	Non	Exclure
42	ANK2*	Amber	NA				Non	Non	Exclure
43	ANKRD1	Amber	Limited				Non	Non	Exclure
44	CDH2*	Green	NA				Non	Non	Exclure
45	CRYAB	Amber	NA				Non	Non	Exclure
46	CSRP3**	Amber	Limited				Non	Non	Exclure
47	GATA6	Amber	NA				Non	Non	Exclure
48	LDB3	Amber	Limited				Non	Non	Exclure
49	MYH6	Amber	Limited				Non	Non	Exclure
50	MYPN	Amber	Limited				Non	Non	Exclure
51	PRDM16	Amber	Limited				Non	Non	Exclure
52	SGCD	Amber	Limited				Non	Non	Exclure
53	TBX20	Amber	Limited				Non	Non	Exclure
54	TCAP	Amber	Limited				Non	Non	Exclure

Abréviation : PMID : numéro d'identification de la publication sur PubMed (*PubMed Identifier*).

* Les gènes ANK2 et CDH2 sont toutefois associés aux cardiomyopathies arythmogènes du ventricule gauche ([Tableau J-9](#)).

** Le gène CRSP3 est toutefois associé aux cardiomyopathies hypertrophiques ([Tableau J-7](#)).

Tableau J-9 Gènes considérés, inclus et exclus du sous-panel des cardiomyopathies arythmogènes du ventricule droit et niveaux d'évidence associés

	Gène	PanelApp	ClinGen	Évidences génétiques (PMID)	Données expérimentales (PMID)	Étude(s) contradictoire(s)	Réviseur 1	Réviseur 2	Consensus
1	<i>ANK2</i>	Amber	NA	31264976	31264976	Non	Oui	Oui	Inclure
2	<i>CDH2</i>	Green	Limited				Oui	Oui	Inclure
3	<i>DES</i>	Green	Moderate				Oui	Oui	Inclure
4	<i>DSC2</i>	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
5	<i>DSG2</i>	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
6	<i>DSP</i>	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
7	<i>FLNC</i>	Green	Definitive (dilated cardiomyopathy)				Oui	Oui	Inclure
8	<i>JUP</i>	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
9	<i>LMNA</i>	Green	Limited (ARVC) / Definitive (dilated cardiomyopathy)				Oui	Oui	Inclure
10	<i>PKP2</i>	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
11	<i>PLN</i>	Green	Definitive (cardiomyopathy)				Oui	Oui	Inclure
12	<i>TMEM43</i>	Green	Definitive				Oui	Oui	Inclure
13	<i>RBM20*</i>	Red	Definitive (dilated cardiomyopathy)				Non	Non	Exclure
14	<i>RYR2**</i>	Amber	Refuted				Non	Non	Exclure
15	<i>SCN5A***</i>	Red	Limited (ARVC) / Definitive (dilated cardiomyopathy)				Non	Non	Exclure
16	<i>TGFB3</i>	Red	Limited				Non	Non	Exclure
17	<i>TTN****</i>	Red	Limited (ARVC) / Definitive (dilated cardiomyopathy)				Non	Non	Exclure

Abréviation : PMID : numéro d'identification de la publication sur PubMed (*PubMed Identifier*).

* Le gène *RBM20* est toutefois associé aux cardiomyopathies dilatées ([Tableau J-8](#)).

** Le gène *RYR2* est toutefois associé aux tachycardies ventriculaires polymorphes catécholaminergiques ([Tableau J-6](#)) et aux cardiomyopathies dilatées ([Tableau J-8](#)).

*** Le gène *SCN5A* est toutefois associé aux syndrome du QT long ([Tableau J-2](#)), du QT court ([Tableau J-3](#)), de Brugada ([Tableau J-4](#)), aux troubles de la conduction cardiaque ([Tableau J-5](#)) et aux cardiomyopathies dilatées ([Tableau J-8](#)).

**** Le gène *TTN* est toutefois associé aux cardiomyopathies dilatées ([Tableau J-8](#)).

Tableau J-10 Liste comparative des gènes inclus dans le panel global (71 gènes) et les sous-panels des arythmies et cardiomyopathies héréditaires ou idiopathiques

	GÈNE	QT long	QT court	Brugada	Trouble de conduction	TVP catéchol.	Andersen-Tawil	CMP hypertrophique	CMP dilatée	CMP arythmogène VD	CMP Amyloïde à TTR	Arrêt cardiaque inexplicé
1	AARS2								x			x
2	ACTC1							x	x			x
3	ACTN2							x	x			x
4	ALPK3							x				x
5	ANK2									x		x
6	BAG3								x			x
7	BRAF							x				x
8	CACNA1C	x	x					x				x
9	CALM1	x				x						x
10	CALM2	x				x						x
11	CALM3	x				x						x
12	CASQ2					x						x
13	CDH2									x		x
14	CSRP3							x				x
15	DES				x				x	x		x
16	DMD								x			x
17	DOLK								x			x
18	DSC2								x	x		x
19	DSG2								x	x		x
20	DSP								x	x		x
21	EMD				x				x			x
22	FHL1							x				x
23	FHOD3							x				x
24	FKRP								x			x
25	FKTN								x			x
26	FLNC							x	x	x		x
27	GAA							x				x
28	GLA				x			x				x
29	HCN4				x				x			x
30	JPH2							x	x			x
31	JUP								x	x		x
32	KCNE1	x										x
33	KCNE2	x										x
34	KCNH2	x	x									x
35	KCNJ2	x	x			x	x					x
36	KCNQ1	x	x									x
37	LAMP2				x			x	x			x
38	LMNA				x				x	x		x
39	MYBPC3							x	x			x
40	MYH7							x	x			x
41	MYL2							x				x
42	MYL3							x				x
43	NEXN								x			x
44	NKX2-5				x				x			x
45	PKP2								x	x		x
46	PLN							x	x	x		x
47	PPCS								x			x
48	PPP1R13L								x			x
49	PRKAG2				x			x				x
50	PTPN11							x				x
51	RAF1							x	x			x
52	RBM20								x			x
53	RIT1							x				x
54	RYR2					x			x			x

	GÈNE	QT long	QT court	Brugada	Trouble de conduction	TVP catéchol.	Andersen-Tawil	CMP hypertrophique	CMP dilatée	CMP arythmogène VD	CMP Amyloïde à TTR	Arrêt cardiaque inexpliqué
55	<i>SCN5A</i>	x	x	x	x				x			x
56	<i>SLC4A3</i>		x									x
57	<i>SOS1</i>							x				x
58	<i>TAZ</i>								x			x
59	<i>TBX5</i>				x							x
60	<i>TECRL</i>	x				x						x
61	<i>TMEM43</i>								x	x		x
62	<i>TNNC1</i>							x	x			x
63	<i>TNNI3</i>							x	x			x
64	<i>TNNI3K</i>				x				x			x
65	<i>TNNT2</i>							x	x			x
66	<i>TPM1</i>							x	x			x
67	<i>TRDN</i>	x				x						x
68	<i>TRPM4</i>				x							x
69	<i>TTN</i>								x			x
70	<i>TTR</i>				x			x			x	x
71	<i>VCL</i>								x			x

Abréviations : CMP : cardiomyopathie; TTR : transthyréine; TVP cathécol. : tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique; VD : ventricule gauche.

Tableau J-11 Liste comparative des gènes considérés, inclus et exclus du panel global et des panels sous-panels des aortopathies familiales et niveaux d'évidence associés

	Gène	Panel App	ClinGen	Évidences génétiques (PMID)	Données expérimentales (PMID)	Étude(s) contradictoire(s)	Inclusion du gène	AA synd.	AAF non-synd.	SEDv	SEDc	SLD	Marfan
1	ACTA2	Green	Definitive				Oui	X	X				
2	CBS	Green	Limited (publication ClinGen maladie aortique)				Oui	X					
3	COL1A1	NA	NA	10739762; 17211858; 23587214; 25597651		Non	Oui	X	X	X	X		
4	COL3A1	Green	Definitive (syndromique)				Oui	X	X	X			
5	COL5A1	Green	No evidence (publication ClinGen maladie aortique)				Oui	X			X		
6	COL5A2	Green	No evidence (publication ClinGen maladie aortique)				Oui	X			X		
7	EFEMP2	Green	Moderate				Oui	X					
8	ELN	Green	Limited (publication ClinGen maladie aortique)				Oui	X					
9	FBLN5	Green	NA				Oui	X					
10	FBN1	Green	Definitive (syndromique)				Oui	X	X				X
11	FKBP14	Green	NA				Oui	X					
12	FLNA	Green	Limited				Oui	X					
13	LOX	Green	Strong				Oui	X	X				
14	MYH11	Green	Definitive				Oui	X	X				
15	MYLK	Green	Strong				Oui	X	X				
16	PLOD1	Green	No evidence (publication ClinGen maladie aortique)				Oui	X					
17	PRKG1	Green	Strong				Oui	X	X				
18	SKI	Green	Limited (publication ClinGen maladie aortique)				Oui	X					
19	SLC2A10	Green	Limited				Oui	X					
20	SMAD2	Green	Moderate				Oui	X	X			X	
21	SMAD3	Green	Definitive (syndromique)				Oui	X	X			X	
22	SMAD4	Green	Limited (publication ClinGen maladie aortique)				Oui	X	X				
23	TGFB2	Green	Definitive (syndromique)				Oui	X	X			X	
24	TGFB3	Green	Limited				Oui	X	X			X	
25	TGFBR1	Green	Definitive (syndromique)				Oui	X	X			X	
26	TGFBR2	Green	Definitive (syndromique)				Oui	X	X			X	
27	ABL1	Green	NA				Non						
28	BGN	Green	Limited				Non						
29	FBN2	Green	Limited				Non						
30	FOXE3	Green	Moderate				Non						
31	MFAP5	Green	Moderate				Non						
32	NOTCH1	Green	Limited				Non						
33	SMAD6	Green	No evidence (publication ClinGen maladie aortique)				Non						

Abréviations : AA synd. : anévrisme de l'aorte syndromique; AAF non-synd. : anévrisme de l'aorte familiale non-syndromique; N/A : non applicable; PMID : numéro d'identification de la publication sur PubMed (*PubMed Identifier*); SEDc : syndrome d'Ehlers-Danlos classique; SEDv : syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire; SLD : syndrome de Loews-Dietz.

ANNEXE K

Gènes potentiellement associés à des conditions cardiovasculaires héréditaires dans la population desservie par le CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean

GÈNE	VARIANT IDENTIFIÉ	CLASSIFICATION CinVar	PHÉNOTYPE	CLASSIFICATION PAR LE LABORATOIRE HORS QUÉBEC
FLNC*	c.5810T>A (p.Ile19937Asn)	LP/VUS	CMH avec apparition précoce et greffe cardiaque dans la vingtaine et la quarantaine chez 4 membres d'une même famille	LP / Blueprint
	c.7289C>T (p.Ala2430Val)	VUS/LB	4 CMH non-apparentées	VUS / Invitae + GeneDx
	c.5954C>T (p.Ser1985Leu)	VUS/LB	1 CMH	VUS / GeneDx
SGCD	c.494G>A (p.Arg165Gln)	VUS	1 CMH	VUS / Invitae
			2 CMD (père + fils); fils avec mort subite réanimée	VUS / Prevetion Genetics + Blueprint
TBX20	c.654+1G>C	?	2 CMNC précoce (2 sœurs dont 1 greffe cardiaque à 26 ans)	LP / Blueprint (panel <i>Development Disorders</i> 2021)
MYPN	c.611A>G (p.Glu204Gly)	VUS	1 mort subite réanimée à 29 ans	VUS / Blueprint
			1 CMH	VUS / GeneDx
	c.757G>C (p.Gly253Arg)	VUS	1 CMH	VUS / GeneDx
	c.845A>G (p.Glu282Gly)	VUS	1 CMD	VUS / Invitae
	c.1103G>A (p.Gly368Asp)	VUS	1 CMH	VUS / DDC Clinics
c.2863C>T (p.Arg955Trp)	VUS/LB	1 CMH	VUS / GeneDx	
NOTCH1	c.7279G>A (p.Gly2427Ser)	VUS	1 Loeys-Dietz suspecté	VUS / Blueprint
			1 bicuspidie + 1 anévrisme aorte abdominale (même famille)	
	c.454G>A (p.Gly152Ser)	VUS	1 DA familiale	VUS / CTGT
			1 bicuspidie avec phénotype Marfanoïde	VUS / Invitae
			1 découverte secondaire (panel dyskinésie ciliaire)	VUS / Invitae
c.5114C>A (p.Ala1705Glu)	?	1 DA familiale	VUS / Blueprint	
c.147C>T (p.Gly49=)	VUS/LB	1 phénotype Marfanoïde	VUS / Invitae	
FBN2	c.7918C>G (p.Pro2640Ala)	VUS	1 bicuspidie avec phénotype Marfanoïde	VUS / Invitae

Source : Données transmises par un membre du comité consultatif en date du 5 novembre 2021.

Sigles et abréviations : CMD : cardiomyopathie dilatée; CMH : cardiomyopathie hypertrophique; CMNC : cardiomyopathie par non compaction; DA : dilatation aortique; LB : variant probablement bénin (de l'anglais *Likely benign*); LP : variant probablement pathogène (de l'anglais *Likely pathogenic*); VUS : variant de signification incertaine (de l'anglais *Variant of uncertain significance*).

* Ne pas considérer. Le gène FLNC est inclus dans les panels des cardiomyopathies hypertrophiques, dilatées et arythmogènes du ventricule droit de l'offre de services du RQDM.

ANNEXE L

Analyse détaillée des données économiques publiées par le MSAC et évaluation de la transposabilité des résultats d'efficacité au contexte québécois

Comparaison de l'offre de service du Québec et du Medical Services Advisory Committee (MSAC) d'Australie pour le diagnostic moléculaire des arythmies et des cardiomyopathies héréditaires [MSAC, 2021; MSAC, 2020]

Outre les panels pour l'investigation des aortopathies familiales non couverts par les rapports du MSAC, l'offre globale du service d'analyse de l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) pour les arythmies et les cardiomyopathies héréditaires concerne 11 sous-populations spécifiques contre 6 pour l'Australie ([Tableau K-1](#)). Les différences les plus notables entre les analyses offertes au Québec et en Australie sont les suivantes :

- Le Québec offre 11 sous-panels de gènes selon la présentation clinique et les types d'arythmie ou de CMP contre 2 pour l'Australie (sans distinction entre les sous-types d'arythmies et de CMP).
- Toutes arythmies et cardiomyopathies confondues, les sous-panels du Québec comportent 71 gènes individuels alors que ceux de l'Australie en comptent 41.
- Des 20 gènes inclus dans le panel des arythmies de l'Australie, 6 ne sont pas inclus dans les panels du Québec, soit *AKAP9*, *ALG10*, *CAV3*³, *KCNJ5*⁴, *SCN4B* et *SNTA1*. Ces gènes ont été considérés mais non retenus sur la base des évidences actuelles (gènes classés RED dans PanelApp ou Disputed dans ClinGen pour les conditions visées en date du 24 novembre 2021). La pertinence de ces gènes est donc remise en question.

³ Le gène *CAV3* serait plutôt associé aux rhabdomyolyses et désordres musculaires (GREEN pour *Rhabdomyolysis and metabolic muscle disorders / Neuromuscular disorders / Limb girdle muscular dystrophy*; RED pour *Hypertrophic cardiomyopathy – teen and adult / Short QT syndrome / Long QT syndrome / Brugada syndrome*). Consulté le 24 novembre 2021.

⁴ Le gène *KCNJ5* serait plutôt associé à l'hypertension précoce selon PanelApp (GREEN pour *Extreme early-onset hypertension*; RED pour *Long QT syndrome / Short QT syndrome*). Consulté le 24 novembre 2021.

Tableau L-1 Maladies cardiovasculaires héréditaires, nombre de gènes actuellement inclus dans les sous-panels offerts au Québec et par le MSAC et estimation du rendement diagnostique

MALADIE CARDIOVASCULAIRE HÉRÉDITAIRE	GÈNES, N		RENDEMENT DIAGNOSTIQUE, %		
	ICM	MSAC	ICM (N) ^a		MSAC
			VP / VPP	VP / VPP / VSI / VM	
<i>Arythmies héréditaires</i>			13,6 (177)	74,6 (177)	26,3 ^c
Arrêt cardiaque inexplicé ^b	71	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Syndrome du QT court	6	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Trouble de conduction cardiaque	13	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Syndrome du QT long [*]	12	20	16,2 (71)	59,5 (71)	33,7 ^c
Tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique [*]	8		0 (2)	0 (2)	20,0 ^c
Syndrome de Brugada (gène <i>SCN5A</i>) [*]	1		9 (9)	55,6 (9)	12,8 ^c
Syndrome Andersen-Tawil (gène <i>KCNJ1</i>) [*]	1		n. d.	n. d.	n. d.
<i>Cardiomyopathies héréditaires</i>			21,5 (688)	63,8 (688)	32,5 ^d
Cardiomyopathie dilatée par non-compaction du ventricule gauche [*]	40	22	16,7 (264)	77,7 (264)	23 (32,5 – 46) ^d
Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit [*]	12		23,9 (46)	54,3 (46)	31 (34 - 59) ^d
Cardiomyopathie hypertrophique [*]	28		24,8 (319)	48,9 (319)	37 (32 – 44) ^d
Amyloïdose héréditaire à transthyrétine (gène <i>TTR</i>)	1	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Sigles : VP : variant pathogénique; VPP : variant probablement pathogénique; VSI : variant de signification incertaine; VM : variant modificateur (variant qui ne cause pas la maladie mais qui peut l'aggraver selon les preuves scientifiques établies)

^{*} Maladies cardiovasculaires couvertes par les rapports du MSAC pour les arythmies et les cardiomyopathies.

^a Données transmises par l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) en date du 26 octobre 2021. Il s'agit du taux de détection de variants tous types confondus (c.-à-d., variants pathogéniques, probablement pathogéniques, de signification incertaine ou modifiants) obtenu pour les analyses effectuées entre le 1^{er} avril 2019 et le 20 octobre 2021.

^b Dans le cas d'un arrêt cardiaque inexplicé, un panel exhaustif qui comporte l'ensemble des gènes associés aux arythmies et aux cardiomyopathies héréditaires sera offert en raison de l'hétérogénéité de cette présentation clinique et des implications diagnostiques et thérapeutiques potentielles.

^c Les données australiennes de génomique sur le rendement diagnostique pour les arythmies publiées par Austin [2021] ont été utilisées comme postulat dans les analyses économiques et financières du MSAC dans le cadre des arythmies héréditaires [Austin *et al.*, 2021; MSAC, 2020]. Il est toutefois à noter que les analyses moléculaires effectuées dans le cadre de l'étude d'Austin [2021] n'étaient pas celles proposées par le MSAC. Il s'agissait de panels ciblés dans 70 % des tests génétiques, suivis du séquençage de l'exome entier (21,2 %), du séquençage du génome entier (6,9 %) et de gène unique (0,2 %) [Austin *et al.*, 2021].

^d Rendement proposé dans les analyses économiques du MSAC pour les cardiomyopathies [MSAC, 2021].

Arythmies [MSAC, 2020]

Le MSAC a réalisé une analyse d'efficacité d'un panel d'arythmies effectué par séquençage de nouvelle génération (SNG) pour la population ayant reçu un diagnostic d'arythmie et dont la cause héréditaire est suspectée ainsi que de leurs apparentés du premier et second degré. Le comparateur est la prise en charge orientée par les signes et symptômes cardiaques pour les cas index et suivi médical pour les apparentés sans tests génétiques. Une analyse coût-efficacité, selon la perspective du ministère de la santé australien, a été privilégiée et elle repose sur un modèle de Markov.

Selon les résultats de l'analyse clinique du MSAC, le bénéfice incrémental du SNG serait associé à des économies dues à une surveillance évitée chez les membres de la famille de génotype négatif et aurait une validité clinique à visée diagnostique et pronostique pour les cas index et leurs apparentés. Les résultats des analyses coût-efficacité portent à croire qu'en comparaison aux soins usuels, le SNG serait une technologie dominante par rapport aux soins usuels puisqu'elle permet d'identifier 0,72 variant et de générer un bénéfice (réduction de coût) de 680 \$ AU.

Le Evaluation Sub-committee (ESC)⁵ note que les résultats de l'analyse regroupant les personnes atteintes d'arythmie et leurs parents de premier et de second degré sont très incertains et que la dominance du SNG par rapport aux soins usuels s'appuie notamment sur des hypothèses optimistes (adhésion de 100 % au test SNG et au suivi médical à tous les deux ans sur un horizon de 40 ans chez les apparentés) qui ont un impact très élevé, selon les analyses univariées, sur la dominance du SNG

Transposabilité des résultats en contexte québécois

Les postulats associés aux intrants cliniques du modèle ont été validés par un groupe d'experts québécois. Trois principales différences sont ressorties de cette validation. Tout d'abord, l'adhésion au test chez les apparentés est variable selon les individus et leurs caractéristiques sociodémographiques et n'atteint pas 100 % comme stipulé par le MSAC. De plus, au Québec, le dépistage des apparentés de second degré est considéré. Enfin, le suivi des personnes à risque d'arythmie se fait sur une base annuelle et non aux deux ans comme en Australie.

Par ailleurs, le rendement diagnostique attendu en contexte québécois (14 %) est plus faible que celui anticipé en contexte australien (26 %) (voir [tableau J-1](#)). Il est toutefois important de noter que les rendements diagnostiques utilisés dans les postulats du MSAC pour les arythmies sont ceux publiés par Austin [2021]. Les analyses génétiques de cette étude étaient majoritairement des panels ciblés (70 %), suivis du séquençage de l'exome (21,2 %), du génome (6,9 %) et de gène unique (0,2 %) [Austin *et al.*, 2021]. Les rendements des panels proposés par le MSAC pourraient donc être inférieurs à ceux utilisés dans les postulats économiques (26 %), ce qui suggère la prudence quant aux potentielles économies. De plus, dépendamment des types de variant considérés

⁵ Comité ayant pour mandat de fournir des conseils sur la qualité, la validité et la pertinence des évaluations internes et externes des soumissions examinées par le MSAC.

(variants pathogéniques – VP et probablement pathogéniques – VPP uniquement ou VP, VPP, variants de signification incertaine – VSI et variants modifiants – VM), les rendements diagnostiques des analyses effectuées à l'ICM pourraient être inférieurs (14 % de VP / VPP) ou supérieurs (75 % de VP / VPP / VSI / VM) à ceux utilisés dans les postulats économiques du MSAC ([Tableau K-1](#)).

Les coûts associés au panel d'arythmies ont également été estimés en contexte québécois. Le coût de suivi médical est très similaire tandis que le coût du panel est plus élevé en Australie qu'au Québec (1 200 \$ AU pour les cas index et 400 \$ AU pour les apparentés en comparaison respectivement de 730 \$ CAN et 200 \$ CAN pour le Québec).

Sur la base des résultats de l'analyse de sensibilité univariée du MSAC, les différentes particularités du contexte québécois porteraient à la hausse les économies anticipées par rapport à celles de l'analyse australienne. Toutefois, un plus faible nombre de personnes en bénéficieraient, puisque le rendement diagnostique attendu au Québec serait inférieur à celui de l'Australie (section 6.2). En résumé, comme le mentionne l'ESC, l'efficacité du SNG apparaît très incertaine, voir optimiste selon les hypothèses formulées.

Cardiomyopathies héréditaires [MSAC, 2021]

Le MSAC a réalisé une analyse d'efficacité d'un panel de cardiomyopathies effectué par séquençage de nouvelle génération (SNG) pour la population ayant reçu un diagnostic de cardiomyopathie et dont la cause héréditaire est suspectée ainsi que de leurs apparentés au premier degré. Le comparateur est la prise en charge orientée par les signes et symptômes cardiaques pour les cas index et le suivi médical pour les apparentés. Une analyse coût-utilité, selon la perspective du ministère de la santé australien, sur un horizon à vie a été privilégiée et elle repose sur un modèle de Markov.

Selon l'analyse clinique du MSAC, les preuves concernant l'impact du test génétique sur la prise en charge de la personne atteinte sont limitées. Il existe toutefois des preuves de très faible qualité selon lesquelles les patients chez qui un variant pathogène du gène *LMNA* est identifié pourraient recevoir un défibrillateur. Le principal avantage du test génétique réside chez les membres de la famille d'un patient index. Les membres de la famille qui ne sont pas porteurs du variant pathogène peuvent éviter un suivi médical en cardiologie. Les résultats des analyses coût-utilité portent à croire que pour les personnes atteintes de cardiomyopathie, le RCUI du SNG en comparaison aux soins usuels serait de 68 000 \$ AU/QALY. Ce ratio apparaît toutefois hautement incertain, puisqu'il s'appuie sur des différentiels de coûts (460 \$ AU) et de QALY (0,007) très faibles.

Le Evaluation Sub-committee (ESC) considère que le nombre global de patients qui pourraient bénéficier d'un changement de traitement à la suite des résultats du test pour les variants du *LMNA* est faible. En effet, l'ESC note que le rendement diagnostique global est de 1,1 %. Ce qui explique d'ailleurs le faible différentiel de QALY.

Transposabilité des résultats en contexte québécois

Les postulats associés aux intrants cliniques du modèle ont été validés par un groupe d'experts québécois. Trois principales différences sont ressorties de cette validation. Tout d'abord, l'adhésion au test chez les apparentés est variable selon les individus et leurs caractéristiques sociodémographiques et n'atteint pas 100 % comme stipulé par le MSAC. De plus, selon les experts consultés, la proportion de variants *LMNA* serait plus faible (3 % plutôt que 4,5 %) en contexte québécois. Enfin, le suivi médical chez les enfants atteints de cardiomyopathie est similaire au contexte australien, mais celui chez les adultes se fait aux 3 à 5 ans au Québec, plutôt qu'aux 5 ans en Australie. Ainsi, la réduction de coûts de suivi anticipée au Québec serait vraisemblablement supérieure à celle de l'Australie. En contexte québécois et australien, les coûts associés au suivi médical et au panel cardiomyopathie sont les mêmes que pour le panel arythmies.

Sur la base des résultats de l'analyse de sensibilité univariée du MSAC, toutes choses étant égales par ailleurs, il apparaît que les particularités propres au contexte québécois porteraient à la baisse à la fois le nombre de QALY et les coûts. Comme les QALY générés sont considérés comme très faibles, voire cliniquement non significatifs, la mise en place de la technologie SNG au Québec pourrait donc être associée à des coûts moindres.

RÉFÉRENCES

- AIM. Genetic testing for hereditary cardiac disease. Clinical Appropriateness Guidelines. Chicago, IL : AIM Specialty Health; 2019. Disponible à : <https://aimspecialtyhealth.com/guidelines/PDFs/2019/Sept09/HereditaryCardiacDisease.pdf>.
- Association des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM). Cardiomyopathies héréditaires. Version 2. Paris, France : ANPGM; 2016. Disponible à : https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM_030-v2-Cardiomyopathies.pdf.
- Austin R, Quinn MC, 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.
- Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134(23):e579-e646.
- Christiaans I, Nannenbergh EA, Dooijes D, Jongbloed RJ, Michels M, Postema PG, et al. Founder mutations in hypertrophic cardiomyopathy patients in the Netherlands. *Neth Heart J* 2010;18(5):248-54.
- Ciconte G, Monasky MM, Santinelli V, Micaglio E, Vicedomini G, Anastasia L, et al. Brugada syndrome genetics is associated with phenotype severity. *Eur Heart J* 2021;42(11):1082-90.
- Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res* 2017;121(7):784-802.
- Dellefave L et McNally EM. The genetics of dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2010;25(3):198-204.
- Fatkin D. Guidelines for the diagnosis and management of familial dilated cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 2011;20(11):691-3.
- Fatkin D, Johnson R, McGaughran J, Weintraub RG, Atherton JJ. Position statement on the diagnosis and management of familial dilated cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 2017;26(11):1127-32.
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(25):e212-60.

- Gollob MH, Blier L, Brugada R, Champagne J, Chauhan V, Connors S, et al. Recommendations for the use of genetic testing in the clinical evaluation of inherited cardiac arrhythmias associated with sudden cardiac death: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society joint position paper. *Can J Cardiol* 2011;27(2):232-45.
- Hamilton-Craig C, McGavigan A, Semsarian C, Martin A, Atherton J, Stanton T, et al. The Cardiac Society of Australia and New Zealand position statement on the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (2019 update). *Heart Lung Circ* 2020;29(1):40-8.
- Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2018a;20(9):899-909.
- Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy—A Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail* 2018b;24(5):281-302.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Panel de gènes - Cardiomyopathies et arythmies familiales (Référence 2013.03.002). Avis d'évaluation. Québec, Qc : INESSS; 2014a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Juin_2014/INESSS_Avis_ministre_analyses_biologie_medicale_juin_2014_1.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Aortopathies familiales - Panels de gènes (Référence – 2013.03.002). Avis d'évaluation. Québec, Qc : INESSS; 2014b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Avril_2014/Aortopathies_familiales-Panels_genes.pdf.
- Medical Services Advisory Committee (MSAC). Application No. 1599 – Genomic testing for the diagnosis of heritable cardiomyopathies. Public Summary Document. Canberra, Australie : MSAC - Australian Government; 2021. Disponible à : [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/B8099D37BBC59F0DCA2584800013CD66/\\$File/1599%20Final%20PSD%20-%20Mar-Apr%202021.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/B8099D37BBC59F0DCA2584800013CD66/$File/1599%20Final%20PSD%20-%20Mar-Apr%202021.pdf).
- Medical Services Advisory Committee (MSAC). Application No. 1598 – Genetic testing for diagnosis of inheritable cardiac rhythm disorders. Public Summary Document. Canberra, Australie : MSAC - Australian Government; 2020. Disponible à : [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/CE612E4A44B40BEDCA258480000BD9C0/\\$File/1598%20Final%20PSD_Nov2020.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/CE612E4A44B40BEDCA258480000BD9C0/$File/1598%20Final%20PSD_Nov2020.pdf).
- Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, Klinedinst NJ, Landstrom AP, Parikh VN, et al. Genetic testing for inherited cardiovascular diseases: A scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2020;13(4):e000067.
- National Health Service (NHS). National Genomic Test Directory for rare and inherited disease. Londres, Angleterre : NHS; 2021. Disponible à : <https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>.

- Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;10(12):1932-63.
- Semsarian C. Diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy – Position statement. Sydney, Australie : Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ); 2016. Disponible à : https://www.csanz.edu.au/wp-content/uploads/2017/07/Hypertrophic-Cardiomyopathy_ratified_25-Nov-2016.pdf.
- Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(12):1249-54.
- Statland JM, Fontaine B, Hanna MG, Johnson NE, Kissel JT, Sansone VA, et al. Review of the diagnosis and treatment of periodic paralysis. *Muscle Nerve* 2018;57(4):522-30.
- Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy: Executive summary. *Heart Rhythm* 2019;16(11):e373-e407.
- Wilson RD, De Bie I, Armour CM, Brown RN, Campagnolo C, Carroll JC, et al. Joint SOGC-CCMG opinion for reproductive genetic carrier screening: An update for all Canadian providers of maternity and reproductive healthcare in the era of direct-to-consumer testing. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(8):742-62.e3.
- Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, et al. Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: A Japanese multicenter registry. *Circulation* 2017;135(23):2255-70.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

