

Cardiomyopathies et troubles du rythme

L'apport de la cardiogénétique dans la prise
en charge des patients et de leurs familles





Au-delà des facteurs de risques cardiovasculaires bien connus (tabagisme, hypertension artérielle, etc.), certaines maladies cardiaques ont une origine génétique. Elles peuvent ainsi se transmettre, essentiellement selon un mode dominant, voire selon un mode récessif ou lié à l'X, et ainsi concerner d'autres membres de la famille.

Diagnostiquer les anomalies génétiques à l'origine de ces maladies cardiaques est primordial pour pouvoir mettre en place la meilleure des prises en charge voire une prise en charge personnalisée dans certains cas, pour chaque patient et sa famille.

Ces dernières années, les techniques moléculaires ont connu un réel essor, en particulier le séquençage à haut débit de type NGS (*Next Generation Sequencing*), dont les applications en cardiogénétique sont majeures.

Cette technologie permet de séquencer simultanément différents gènes d'intérêt (ou panel de gènes) impliqués dans une pathologie. Il en résulte une analyse ciblée permettant d'identifier plus facilement et rapidement les patients porteurs d'une ou plusieurs variations génétiques.

Cette approche par panel répond au besoin de séquençage que nécessite l'hétérogénéité clinique, génétique et allélique des maladies cardiaques et permet d'accroître le rendement diagnostique.

Impact de l'exploration génétique

Dans les cardiomyopathies et troubles du rythme, l'impact des tests génétiques est multiple :

Impact diagnostique

L'exploration génétique sous forme de panel de gènes permet d'améliorer le taux diagnostique en permettant d'analyser des gènes de grande taille et en apportant un diagnostic plus exhaustif en cas de présence de plusieurs variations chez un même patient. L'identification de la ou des mutation(s) causale(s) peut parfois permettre de mettre en place une prise en charge médicale adaptée réduisant significativement le risque de complications pour le patient.

Impact sur le conseil génétique

Après identification d'une mutation causale, un conseil génétique sera proposé aux différents apparentés au sein de la famille.

Impact en diagnostic prénatal et préimplantatoire

L'identification de la mutation causale peut permettre aux couples ayant un projet de grossesse de s'informer sur les risques de transmission de la maladie et dans les cas les plus sévères d'envisager éventuellement un recours à un diagnostic prénatal (DPN), un diagnostic préimplantatoire (DPI) ou à un don de gamètes.

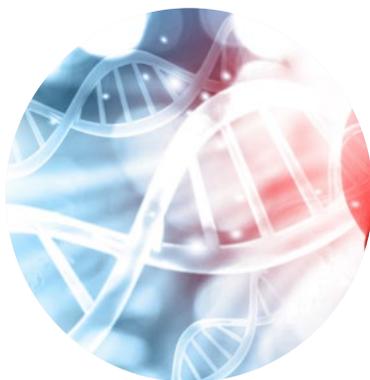
La cardiogénétique par Eurofins Biomnis

L'exploration génétique nécessite des compétences cliniques, génétiques ainsi que scientifiques et bio-informatiques.

Fort de son expertise et de son organisation dans ce domaine, Eurofins Biomnis propose après séquençage de l'exome, une analyse bio-informatique ciblée sur un panel de gènes relatifs à la pathologie du patient. Les panels incluent des gènes dont les variations sont connues dans la littérature scientifique pour causer la pathologie en question. Ces panels sont régulièrement mis à jour au gré de l'évolution des connaissances médicales et de la filière nationale de santé maladies cardiaques héréditaires ou rares.

Nos panels ciblés par pathologie¹

- ▶ Cardiomyopathie Hypertrophique Familiale
- ▶ Cardiomyopathie Dilatée Familiale
- ▶ Cardiomyopathie Restrictive Familiale
- ▶ Non Compaction du Ventricule Gauche
- ▶ Dysplasie Arythmogène du Ventricule Droit
- ▶ Syndrome du QT Long congénital
- ▶ Syndrome de Brugada
- ▶ Syndrome du QT Court
- ▶ Syndrome de Jervell et Lange-Nielsen
- ▶ Syndrome d'Andersen-Tawil
- ▶ Syndrome de Timothy
- ▶ Troubles de la Conduction cardiaque
- ▶ Tachycardie Ventriculaire Polymorphe Catécholaminergique
- ▶ Mort Subite Cardiaque



Technique

La totalité des régions codantes des gènes des panels est analysée par séquençage nouvelle génération sur un séquenceur Illumina Novaseq.

La solution bio-informatique SeqOne est ensuite utilisée pour l'analyse et l'interprétation des données issues du séquençage.

Performances

- ▶ couverture de l'exome entier : ~22 000 gènes et cible de 37.5 Mégabases
- ▶ ~ 98% des bases couvertes au-delà de 30X²
- ▶ > 99% de sensibilité³

Pourquoi Eurofins Biomnis ?

- Laboratoire de biologie médicale spécialisée
- Accréditation ISO 15189
- Autorisation à la réalisation d'examens de génétique constitutionnelle
- Biologistes agréés
- Maîtrise des techniques de séquençage en pratique diagnostique



Une collaboration avec des experts pour un rendement diagnostique optimal

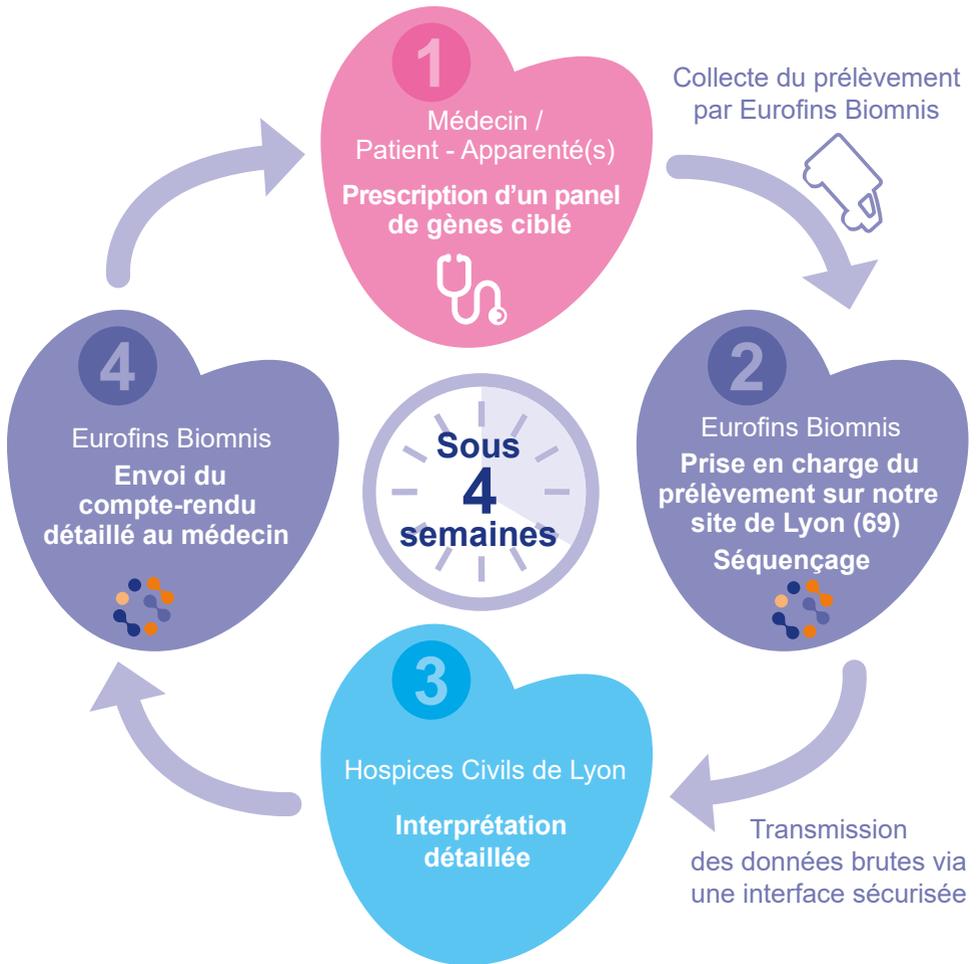
L'interprétation des variants est l'un des challenges du séquençage de l'exome.

La finesse d'interprétation et *in fine* du diagnostic est intrinsèquement liée à la collaboration clinico-biologique associant qualité de séquençage d'une part et expertise de la pathologie d'autre part.

Afin d'offrir aux médecins un outil toujours plus fiable et précis de décisions thérapeutiques, **Eurofins Biomnis collabore avec les Hospices Civils de Lyon**, centre reconnu pour ses experts en cardiogénétique, pour l'interprétation des variants.



Réalisez vos panels ciblés avec Eurofins Biomnis et les HCL



Références

- Janin, A., Januel, L., Cazeneuve, C. et al. *Molecular Diagnosis of Inherited Cardiac Diseases in the Era of Next-Generation Sequencing: A Single Center's Experience Over 5 Years*. *Mol Diagn Ther* (2021). <https://doi.org/10.1007/s40291-021-00530-w>

- Ingles J, et al. *Genetic Testing in Inherited Heart Diseases*. *Heart, Lung and Circulation* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.10.014>

1. liste des gènes sur demande
2. cible CDS Refseq +/- 2 paires de base
3. Données calculées à partir des SNV des échantillons du NIST002, pour 40 millions de paires de reads générées



En pratique

Test	Panels de gènes ciblés Cardiomyopathies et troubles du rythme cardiaques héréditaires
Code analyse	EXOME
Délai	4 semaines hors éventuels examens complémentaires
Indications	<ul style="list-style-type: none">▶ Diagnostic des Cardiomyopathies et troubles du rythme héréditaires▶ Conseil génétique
Prélèvement	5 mL de sang total EDTA ou ADN extrait
Conservation et transport	Température ambiante
Technique	Séquençage d'exome
Cotation	Code RIHN : N350 , N351 ou N352 (cf. détails sur bon de demande B61)
Documents requis	Bon de demande d'analyse B61 disponible sur www.eurofins-biomnis.com > Référentiel > Code analyse EXOME
Tests complémentaires	<ul style="list-style-type: none">▶ Etude des apparentés par séquençage Sanger : 5 mL de sang total sur EDTA ou ADN par apparenté▶ Malformations cardiaques congénitales : merci d'utiliser le bon de demande B34 disponible sur www.eurofins-biomnis.com > Référentiel des examens > Code analyse EXOME

Pour en savoir plus

Dr Laure Raymond, Biologiste
Tél. : 04 72 80 23 68
Laure.Raymond@biomnis.eurofinseu.com

Dr Gilles MILLAT, Biologiste
Tél. : 04 72 12 96 74
gilles.millat@chu-lyon.fr

Dr Alexandre Janin, Biologiste
Tél : 04 72 12 96 61
alexandre.janin01@chu-lyon.fr



eurofins

Biomnis

Eurofins Biomnis

17/19 avenue Tony Garnier
BP 7322 - 69357 LYON Cedex 07 - FRANCE
www.eurofins-biomnis.com