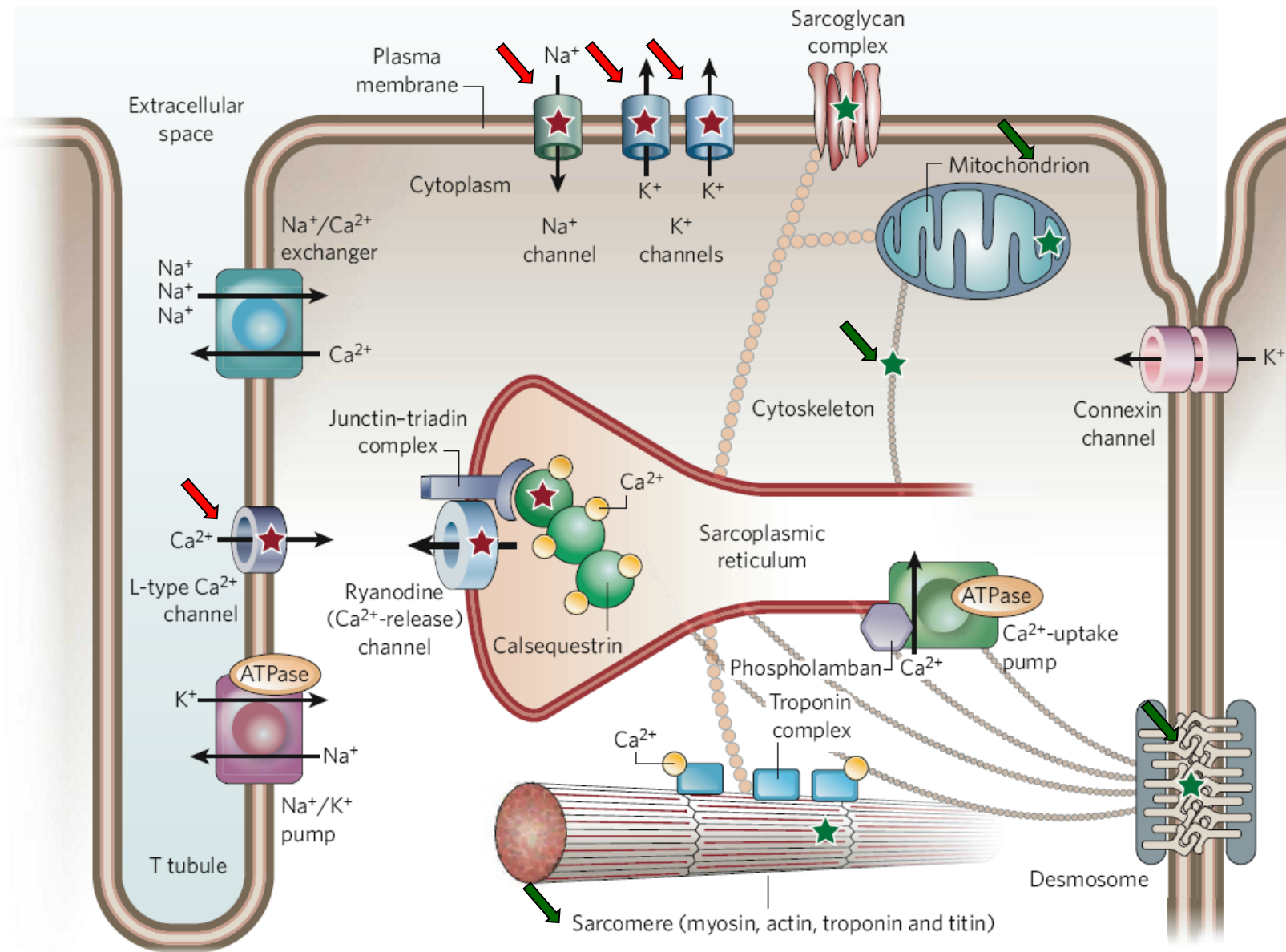


Pathologies héréditaires à risque de Mort Subite Cardiaque (canalopathies et cardiomyopathies) - Cas Cliniques



(D'après Knollmann et Roden, Nature 2008)

★ Complexes protéiques impliqués dans **les arythmies cardiaques primaires**

★ Complexes protéiques impliqués dans **les cardiomyopathies** (avec ou sans arythmies); sarcomère (CMH), desmosome (ARVC), enveloppe nucléaire, cytosquelette, complexe sarcoglycane, mitochondrie (CMD)

Aspects génétiques des arythmies cardiaques

❑ Myocarde sain

❑ Pathologies cliniquement et génétiquement très hétérogènes

- Pénétrance incomplète
 - Expressivité variable
- ↳ Corrélations génotype/phénotype difficiles !!

❑ Classification des canalopathies

- ↳ Syndrome du QT Long (prévalence 1/2000)
- ↳ Syndrome de Brugada (prévalence 1/5000) } Les plus fréquentes
- ↳ Syndrome d'Andersen
- ↳ Tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (prévalence 1/10000)
- ↳ Syndrome du QT Court

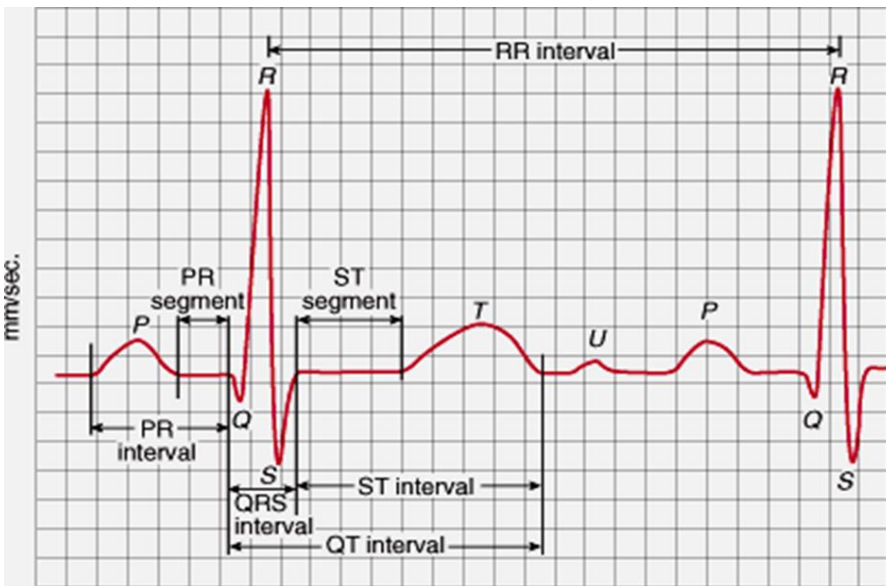


Table 3: Normal QTc Values by Age and Gender (Bazett formula)

QTc value (msec)	1-15 years	Males	Females
Normal	<440	<430	<450
Borderline	441-460	431-450	451-470
Prolonged	>460	>450	>470

QTc = corrected QT. Note absence of gender difference until early adolescence. Bazett formula adapted from Goldenberg, et al., 2006¹⁰

❑ Bases moléculaires des arythmies cardiaques

- Transmission essentiellement autosomique dominante
- Nombreux gènes impliqués
- Un même gène peut être impliqué dans différentes arythmies
- Forte hétérogénéité allélique
- Mutations majoritairement privées

Type	Freq.	Gène	Trans	Protéine
BS1	20%	SCN5A	AD	Nav1.5
BS2		GPD1L	AD	G3PD1L
BS3	5,5%	CACNA1C	AD	Ca _v 1.2
BS4	4,9%	CACNB2	AD	Ca _v β1.2
BS5		SCN1B	AD	Na _v β
BS6		KCNE3	AD	MiRP2
BS7		SCN3B	AD	Na _v β3
BS8		KCNJ8	AD	IK-ATP
BS9	1,8%	CACNA2D1	AD	ICa-L
BS10		KCND3	AD	Ito
BS11		MOG1	AD	INa
BS12		SLMAP	AD	INa
BS13		SCN2B	AD	INa
BS14		SCN10A	AD	INa

Gènes impliqués dans le Syndrome de Brugada

Type	Freq.	Gène	Trans.	Protéine
LQT1	30-35%	KCNQ1	AD	Kv7.1
LQT2	25-40%	KCNH2	AD	Kv11.1
LQT3	5-10%	SCN5A	AD	Nav1.5
LQT4	<1%	ANK2	AD	Ankyrin-B
LQT5	<1%	KCNE1	AD	minK
LQT6	<1%	KCNE2	AD	MiRP1
LQT7	Rare	KCNJ2	AD	Kir2.1
LQT8	Rare	CACNA1C	AD	Cav1.2
LQT9	Rare	CAV3	AD	Caveolin-3
LQT10	<0.1%	SCN4B	AD	β4
LQT11	Rare	AKAP9	AD	Yotiao
LQT12	Rare	SNTA1	AD	α1-syntrophin
LQT13	Rare	KCNJ5	AD	Ik-ACh
LQT14	Rare	CALM1	AD	Calmoduline
LQT15	Rare	CALM2	AD	

Gènes impliqués dans le Syndrome du QT Long

Aspects génétiques des cardiomyopathies

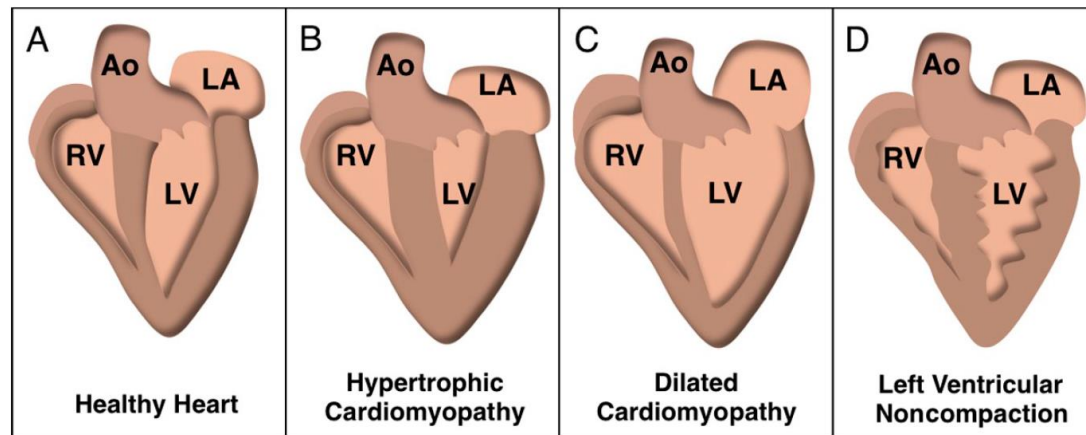
❑ Myocarde structurellement et fonctionnellement anormal (atteinte primitive)

❑ Pathologies cliniquement et génétiquement très hétérogènes

- ↪ Pénétrance incomplète
- ↪ Expressivité variable
- ↪ Corrélations génotype/phénotypes difficiles

❑ Classification

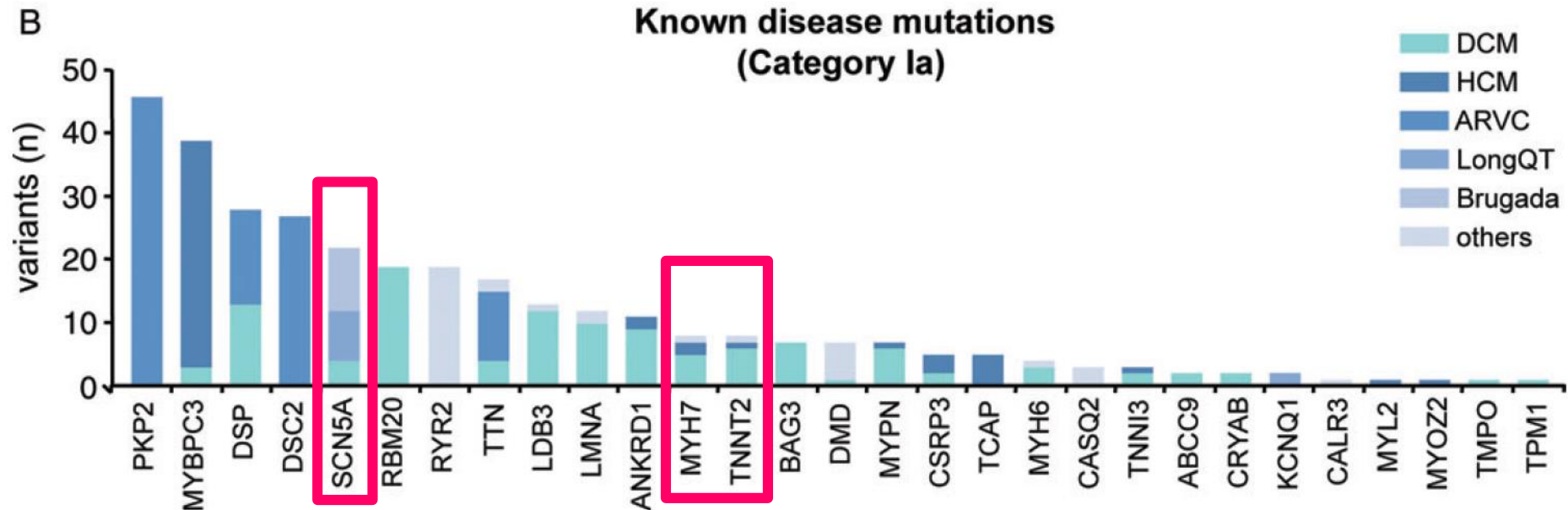
- ↪ Cardiomyopathie Hypertrophique (CMH) } Les plus fréquentes
- ↪ Cardiomyopathie Dilatée (CMD)
- ↪ Cardiomyopathie Restrictive (CMR)
- ↪ Non Compaction du Ventricule Gauche (NCVG)
- ↪ Cardiomyopathie Arythmogène du Ventricule Droit (ARVC)



Prévalence :	≈ 1/500	≈ 1/2500
% familial cases :	≈ 60%	≈ 30-50%

❑ Bases moléculaires des cardiomyopathies

- Transmission essentiellement selon un mode autosomique dominant
- Nombreux gènes impliqués
 - Plus de 50 gènes à ce jour
 - Forte implication des gènes sarcomériques (cardiomyopathie hypertrophique)
- Un même gène peut être impliqué dans différentes cardiomyopathies (*MYH7*, *TNNT2*,...) et même dans des arythmies (*SCN5A*, *HCN4*,...)
- Forte hétérogénéité allélique
- Mutations majoritairement privées
 - 5 à 10 % des cas index avec plus d'une mutation causale



Filière Cardiogen

(filière nationale de santé Maladies cardiaques héréditaires)

- **Centres de Référence CRMR (multi-sites) regroupant 13 équipes coordinatrices ou constitutives**
 - Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares Paris– Pr Ph. CHARRON
 - Centre de référence maladies cardiaques congénitales complexes Paris – Pr D. BONNET
 - Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l’Ouest – Nantes – Pr V. PROBST
 - Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares du Sud/Sud-Est Lyon – Pr Ph. CHEVALIER
- **Centres de Compétence des maladies rares**
- **Laboratoires médicaux de diagnostic génétique (Paris, Lyon, Nantes, Amiens, Grenoble, Marseille)**
- **Laboratoires de recherche**
- **Associations de patients**
 - ✓ La Ligue contre la cardiomyopathie
 - ✓ L’AMRYC (Association des Maladies héréditaires du Rythme Cardiaque)
 - ✓ L’Association Petit Cœur de beurre
 - ✓ L’ANCC (Association Nationale des Cardiaques Congénitaux)
 - ✓ L’AFCA (Association française contre l’Amylose)
 - ✓ L’APMF (Association des Patients porteurs de la Maladie de Fabry)
 - ✓ L’association Barth France
 - ✓ Les Maux du Cœur
 - ✓ Association CŒUR DES MAMANS – PRIORITÉ PRÉVENTION
 - ✓ APODEC (ASSOCIATION DES PORTEURS DE DÉFIBRILLATEUR OU DE STIMULATEUR CARDIAQUE)
 - ✓ .../...

❑ Stratégie Diagnostic moléculaire

- Stratégie initialement validée en nov. 2014
- Rendu Diagnostique
 - Gènes dont l'implication dans la survenue de la maladie est confirmée.
- Porte d'entrée dans l'analyse moléculaire toujours clinique
 - Cardiomyopathies
 - Troubles du rythme
 - Mort subite du jeune adulte
- Trois niveaux d'analyse (par complexité et coût croissants)
 - Niveau 1 : Gènes de première intention donnant lieu à un rendu d'analyse
 - Niveau 2 : Panel de gènes plus large avec gènes plus rarement impliqués.
Ce panel ne sera mis en œuvre qu'après une réévaluation de la clinique du patient et une nouvelle prescription.
 - Niveau 3 : Génome (WGS), Plan FMG 2025 (SeqOIA, AURAGEN)

- Arbres décisionnels d'analyse Génétique Moléculaire

Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire CARDIOMYOPATHIES

Cardiomyopathie Hypertrophique (1^o intention)

ACTC1
ACTN2
FLNC
GLA
LAMP2
MYBPC3
MYH7
MYL2

MYL3
PRKAG2
TNNC1
TNNI3
TNNT2
TPM1
TTR

Autres cardiomyopathies (70 gènes) (Cardiomyopathie Hypertrophique (2nde intention), Cardiomyopathie Dilatée, Cardiomyopathie Restrictive, Non Compaction du Ventricule Gauche)

ABCC9
ACTC1
ACTN2
ALPK3
ANKRD1
BAG3
CALR3
CRYAB
CSRP3
DES
DMD
DSP
DTNA
EMD
FHL1
FHOD3
FKTN
FLNC

GAA
GATA4
GATA5
GATA6
GATAD1
GLA
HAND1
HAND2
HCN4
JPH2
LAMA4
LAMP2
LDB3
LMNA
MYBPC3
MYH6
MYH7
MYL2

MYL3
MYLK2
MYLK3
MYOM1
MYOZ2
MYPN
NEBL
NKX2-5
PDLIM3
PLEKHM2
PLN
PPA2
PRDM16
PRKAG2
PTPN11
RAF1
RBM20
RYR2

SCN5A
SGCD
TAZ
TBX5
TBX20
TCAP
TMPO
TNNC1
TNNI3
TNNI3K
TNNT2
TPM1
TTN
TTR
VCL

DAVD

CTNNA3
DES
DSC2
DSG2
DSP
JUP
LMNA
PKP2
PLN
RYR2
SCN5A
TGFB3
TMEM43
TTN

Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire

TROUBLES DU RYTHME

↩️ Panels de 1^o intention

Syndrome QT Long	Syndrome Brugada	Syndrome QT court	Syndrome Andersen-Tawil	Syndrome de Timothy	TVPC	Tr. Conduction Cardiaque	S. Repolarisation Précoce
<i>KCNQ1</i> <i>KCNH2</i> <i>KCNJ2</i> <i>SCN5A</i> <i>KCNE1</i> <i>KCNE2</i>	<i>SCN5A</i>	<i>KCNH2</i> <i>KCNQ1</i>	<i>KCNJ2</i>	<i>CACNA1C</i>	<i>RYR2</i> <i>CASQ2</i> <i>TRDN</i> <i>KCNJ2</i> <i>CALM1</i> <i>CALM2</i> <i>CALM3</i>	<i>LMNA</i> <i>SCN5A</i> <i>TRPM4</i> <i>NKX2-5</i>	<i>CACNA1C</i> <i>CACNB2</i> <i>CACNA2D1</i> <i>SCN5A</i> <i>KCNJ8</i>

↩️ Panel Arythmie Cardiaque (40 gènes)

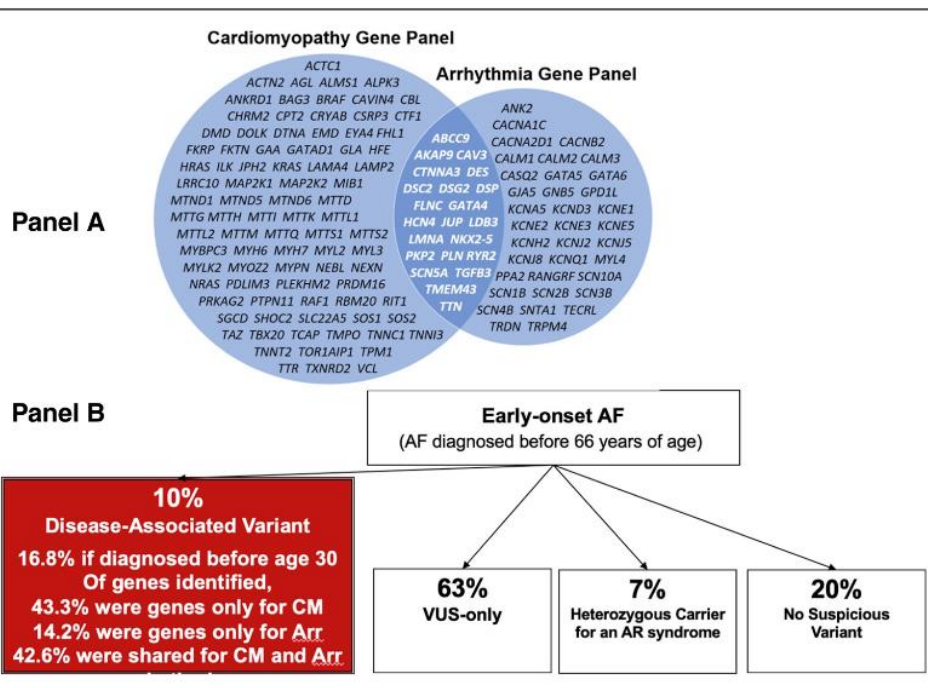
<i>AKAP9</i>	<i>CASQ2</i>	<i>KCNE3</i>	<i>NOS1AP</i>	<i>SCN4B</i>
<i>ANK2</i>	<i>DPP6</i>	<i>KCNE5</i>	<i>NPPA</i>	<i>SCN5A</i>
<i>CACNA1C</i>	<i>GJA1</i>	<i>KCNH2</i>	<i>RANGRF</i>	<i>SLC4A3</i>
<i>CACNA2D1</i>	<i>GJA5</i>	<i>KCNJ2</i>	<i>RYR2</i>	<i>SLMAP</i>
<i>CACNB2</i>	<i>KCNA5</i>	<i>KCNJ5</i>	<i>SCN10A</i>	<i>SNTA1</i>
<i>CALM1</i>	<i>KCND3</i>	<i>KCNJ8</i>	<i>SCN1B</i>	<i>TECRL</i>
<i>CALM2</i>	<i>KCNE1</i>	<i>KCNQ1</i>	<i>SCN2B</i>	<i>TRDN</i>
<i>CALM3</i>	<i>KCNE2</i>	<i>NKX2-5</i>	<i>SCN3B</i>	<i>TRPM4</i>

□ La complexité génétique des pathologies cardiaques héréditaires....

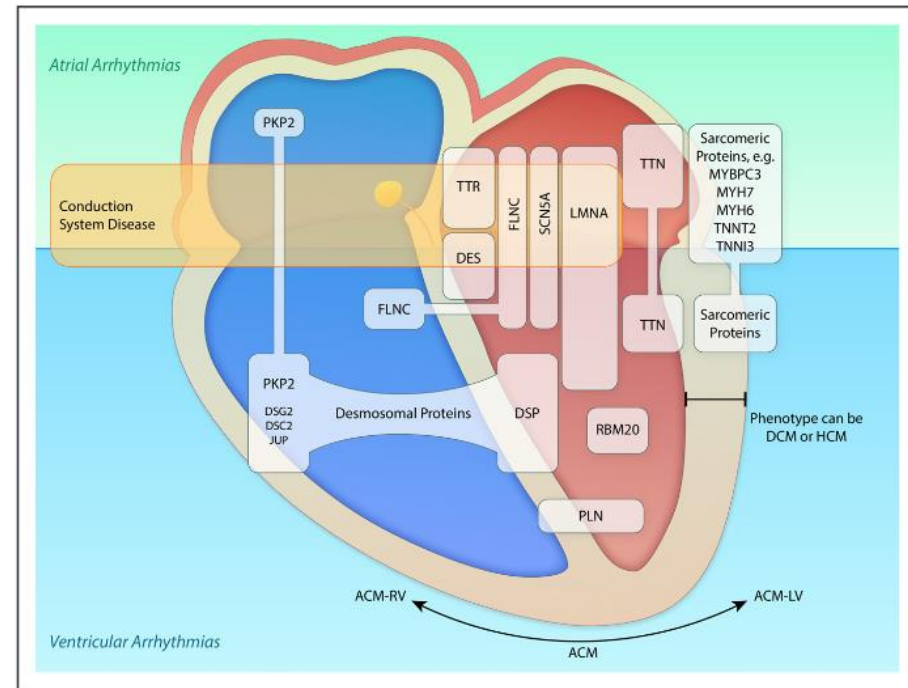
Arrhythmias as Presentation of Genetic Cardiomyopathy

J. Lukas Laws¹, Megan C. Lancaster¹, M. Ben Shoemaker¹, William G. Stevenson¹, Rebecca R. Hung¹, Quinn Wells¹, D. Marshall Brinkley¹, Sean Hughes, Katherine Anderson, Dan Roden¹, Lynne W. Stevenson¹

Circulation Research. 2022 May ;130:1698–1722



Detection of genes for cardiomyopathy and arrhythmias in patients with early onset atrial fibrillation



Examples of selected cardiomyopathy genes commonly associated with atrial or ventricular arrhythmias or conduction disease

■ Panel Maladies Cardiaques Héréditaires à risque de Mort Subite

- Septembre 2015 : panel initial de 95 gènes (900 kb soit environ 0,03% du génome humain)
- Septembre 2017 : 1^{ère} évolution du panel
 - 10 gènes supplémentaires : *GATA4, GATA5, GATA6, TBX5, TBX20, LAMA4, NEBL, MYOM1, ALPK3, PPA2*
- Janvier 2021 : 2^{nde} évolution du panel
 - 11 gènes supplémentaires : *FHOD3, GAA, GATAD1, HAND1, HAND2, MYLK3, PLEKHM2, PRDM16, TNNI3K, SLC4A3, TECRL*
 - Séquence complète gène *MYBPC3* (Janin et al. Hum Mutat. 2020 41:465-475)

Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire CARDIOMYOPATHIES

Cardiomyopathie Hypertrophique (1^{re} intention)

ACTC1
ACTN2
FLNC
GLA
LAMP2
MYBPC3
MYH7
MYL2

MYL3
PRKAG2
TNNC1
TNNI3
TNNI2
TPM1
TTR

Autres cardiomyopathies (70 gènes) (Cardiomyopathie Hypertrophique (2nde intention), Cardiomyopathie Dilatée, Cardiomyopathie Restrictive, Non Compaction du Ventricle Gauche)

ABCC9 *GAA* *MYL3* *SCN5A*
ACTC1 *GATA4* *MYLK2* *SGCD*
ACTN2 *GATA5* *MYLK3* *TAZ*
ALPK3 *GATA6* *MYOM1* *TBX5*
ANKRD1 *GATAD1* *MYOZ2* *TBX20*
BAG3 *GLA* *MYPN* *TCAP*
CALR3 *HAND1* *NEBL* *TMPO*
CRYAB *HAND2* *NKX2-5* *TNNC1*
CSRP3 *HCN4* *PDLIM3* *TNNI3*
DES *JPH2* *PLEKHM2* *TNNI3K*
DMD *LAMA4* *PLN* *TNNI2*
DSP *LAMP2* *PPA2* *TPM1*
DTNA *LDB3* *PRDM16* *TTN*
EMD *LMNA* *PRKAG2* *TTR*
FHL1 *MYBPC3* *PTPN11* *VCL*
FHOD3 *MYH6* *RAF1*
FTN *MYH7* *RBM20*
FLNC *MYL2* *RYR2*

CTNNA3
DES
DSC2
DSP
JUP
LMNA
PKP2
PLN
RYR2
SCN5A
TGFB3
TMEM43
TTN

Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire TROUBLES DU RYTHME

Panel de 1^{re} intention

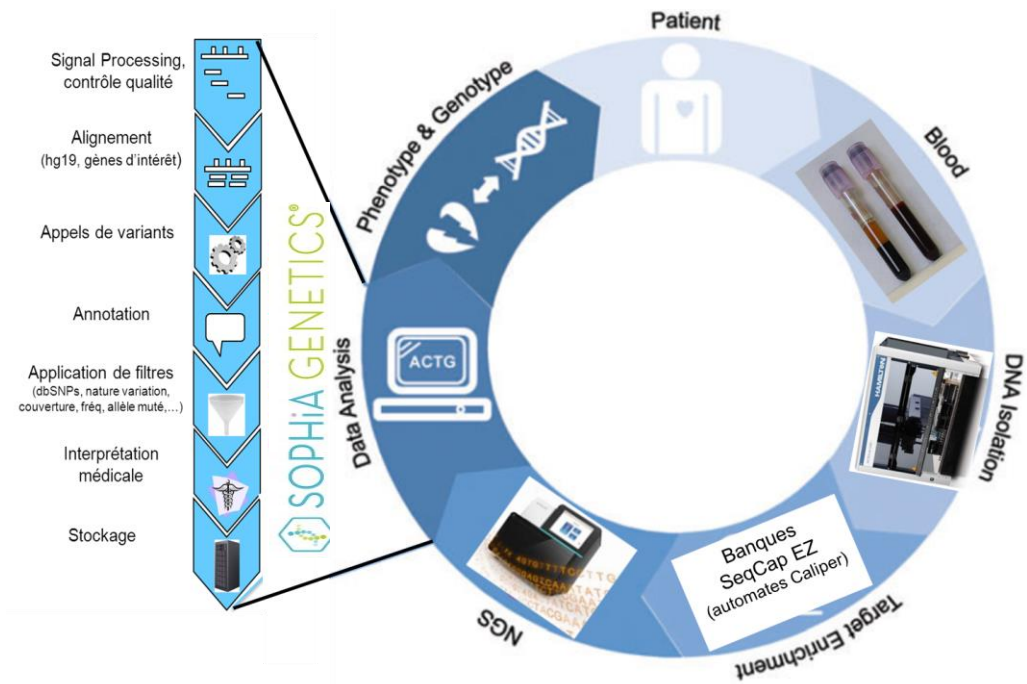
Syndrome QT Long	Syndrome Brugada	Syndrome QT court	Syndrome Andersen-Tawil	Syndrome de Timothy	TVP	Tr. Conduction Cardiaque	S. Repolarisation Précoce
<i>KCNQ1</i> <i>KCNH2</i> <i>KCNJ2</i> <i>SCN5A</i> <i>KCNE1</i> <i>KCNE2</i>	<i>SCN5A</i>	<i>KCNH2</i> <i>KCNQ1</i>	<i>KCNJ2</i>	<i>CACNA1C</i>	<i>RYR2</i> <i>CASQ2</i> <i>TRDN</i> <i>KCNJ2</i> <i>CALM1</i> <i>CALM2</i> <i>CALM3</i>	<i>LMNA</i> <i>SCN5A</i> <i>TRPM4</i> <i>NKX2-5</i>	<i>CACNA1C</i> <i>CACNB2</i> <i>CACNA2D1</i> <i>SCN5A</i> <i>KCNJ8</i>

Panel Arythmie Cardiaque (40 gènes)

<i>AKAP9</i> <i>ANK2</i> <i>CACNA1C</i> <i>CACNA2D1</i> <i>CACNB2</i> <i>CALM1</i> <i>CALM2</i> <i>CALM3</i>	<i>CASQ2</i> <i>DPP6</i> <i>GJA1</i> <i>GJA5</i> <i>KCNA5</i> <i>KCND3</i> <i>KCNE1</i> <i>KCNE2</i>	<i>KCNE3</i> <i>KCNE5</i> <i>KCNH2</i> <i>KCNJ2</i> <i>KCNJ5</i> <i>KCNJ8</i> <i>KCNQ1</i> <i>NKX2-5</i>	<i>NOS1AP</i> <i>NPPA</i> <i>RANGRF</i> <i>RYR2</i> <i>SCN10A</i> <i>SCN1B</i> <i>SCN2B</i> <i>SCN3B</i>	<i>SCN4B</i> <i>SCN5A</i> <i>SLC4A3</i> <i>SLMAP</i> <i>SNTA1</i> <i>TECRL</i> <i>TRDN</i> <i>TRPM4</i>
---	---	---	---	--

○ Analyses plus rapides

- Procédure semi-automatisée
- Délai de rendu $\cong$ 2 mois



Chanavat *et al.* Clin Chim Acta. 2016 453:80-5

○ Analyses plus sensibles

- Couverture parfaite des séquences ciblées
- Détection des CNV
- Possibilité d'explorer un nombre de gènes plus important
 - Exploration possible du gène *TTN* (principal gène impliqué dans les CMD)
- Taux de positivité : entre 30 et 35%
- ⚠ : séquençage « shorts reads » : problème détection éventuels SV



Classe de la variation

classe 1

classe 2

classe 3

classe 4

classe 5

Pas de
mutation
identifiée

Variation
bénigne

Variation
probablement
bénigne

VSI
variation de
signification incertaine

Variation probablement
pathogène

Variation
pathogène

Faible utilité clinique

Forte utilité clinique : conseil
génétique, DPN, DPI,.....

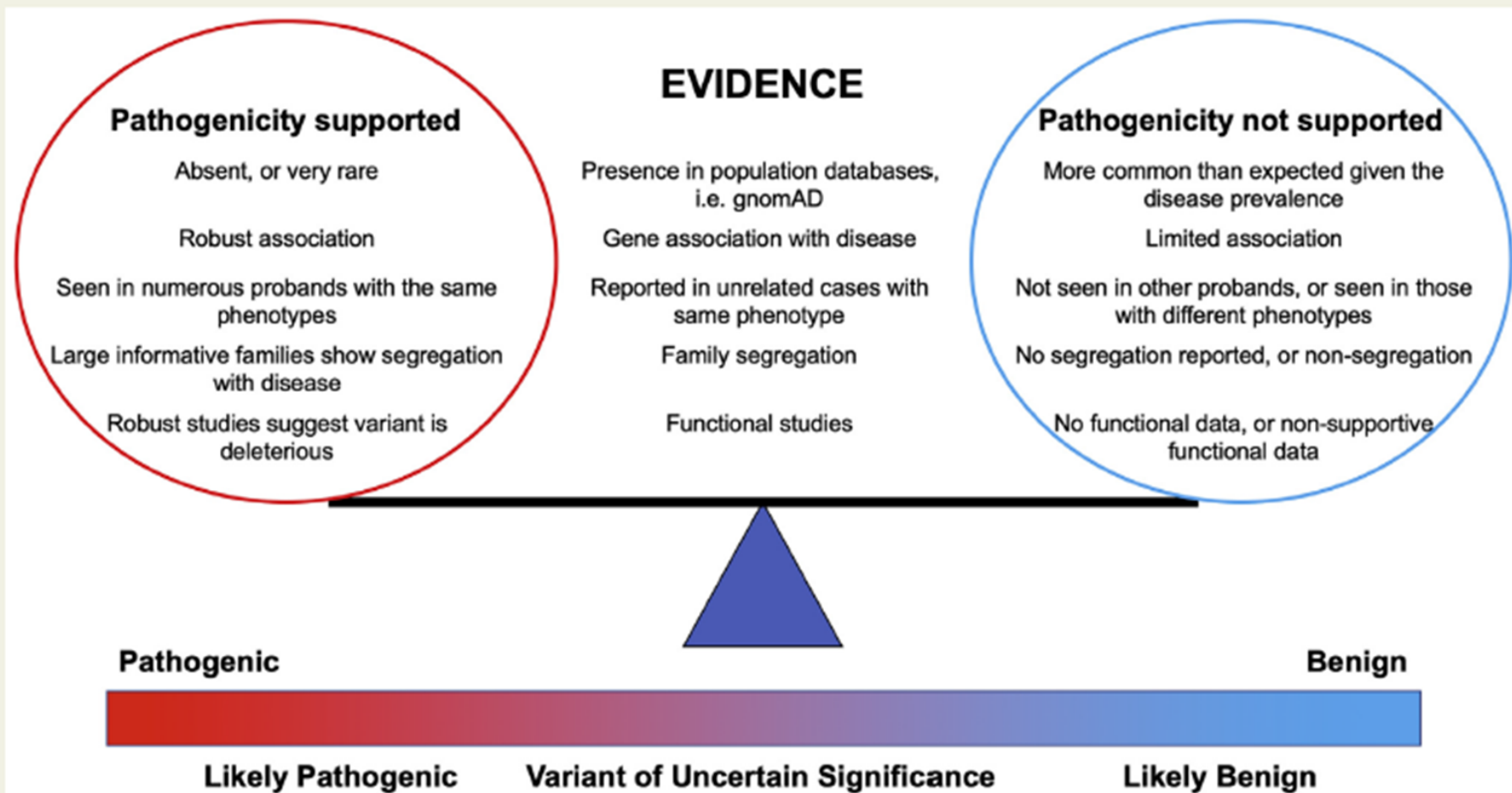


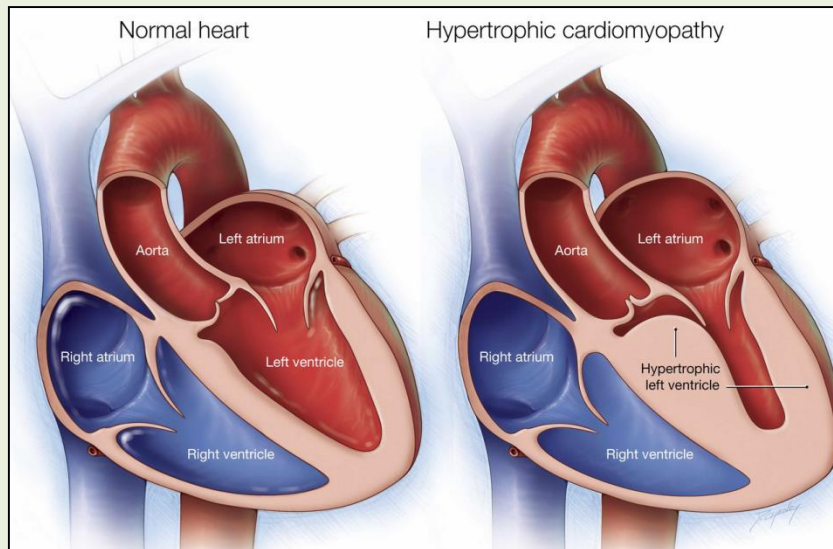
Figure 2 Weighing up the evidence for pathogenicity.
Abbreviation: gnomAD, Genome Aggregation Database.

Cas clinique n°1

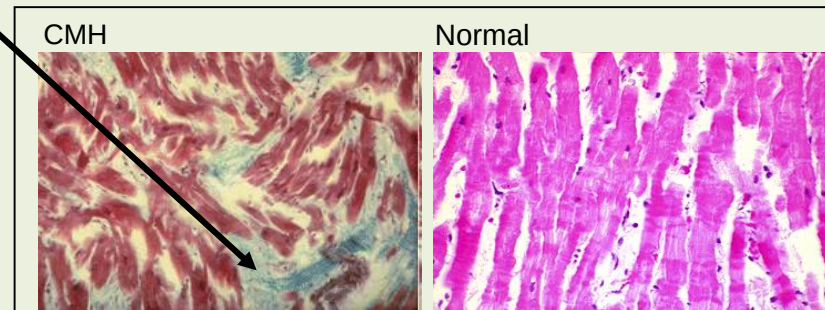
Cardiomyopathie hypertrophique

❑ Cardiomyopathie hypertrophique

- Hypertrophie totale ou partielle du myocarde (**atteinte primitive**)
 - Hypertrophie septum ≥ 15 mm
 - Fibrose
 - Hypertrophie et désorganisation des myocytes
- **Prévalence : 1/500**
- Age de début : adolescence, mais variable
- Symptômes : dyspnée, palpitations, douleurs, syncope
- Diagnostic : échographie, ECG
- Complications : mortalité < 1 % par an
- Mort subite (effort, entre 10 et 40 ans le plus svt)
- Insuffisance cardiaque (après 30 ans le plus svt)
- Traitement
 - Proscrire le sport de compétition
 - Médicaments / Chirurgie / Alcoolisation / Défibrillateur



Fibrose





Pathologies Cardiaques Héréditaires

Dr Gilles MILLAT (resp) gilles.millat@chu-lyon.fr
Dr Alexandre JANIN alexandre.janin01@chu-lyon.fr
Dr Cécile CAZENEUVE cecile.cazeneuve@chu-lyon.fr

Tél (secrétariat) : 0472129586 ou 0472129501

IMES

Nature des prélèvements : 2 tubes de sang sur EDTA (bouchon violet)
(cf Catalogue des analyses biobook.chi)

Réception des prélèvements : du lundi au jeudi, de 9h à 1

PRESCRIPTEUR (SENIOR)	
Nom et prénom :	
Service :	
Institution :	C.H.U. de Nîmes
Adresse :	Laboratoire Cytogénétique
	Docteur Jean CHIESA
Téléphone :	N° RPPS : 10003197760
Fax :	30029 Nîmes Cedex 0 - Tél : 046634180
courriel :	

Nom et prénom :	
Service :	
Date :	22/03/21
Heure :	16h30
CHU DE NIMES	
Centre de prélèvements	
ASENCIO Jacqueline, IDE	

PATIENT Sexe : M ☐ F ☐	Un apparenté a-t-il déjà été prélevé dans le but de réaliser une étude moléculaire liée au diagnostic évoqué chez le patient ? non ☒ oui ☐
Nom :	Si oui, indiquer ci-dessous:
Prénom :	Les nom et prénom de l'apparenté :
Nom de jeune fille :	Le laboratoire où le prélèvement a été envoyé :
Date de naissance :	Consanguinité des parents : non ☒ oui ☐
Lieu et pays de naissance :	Mode de transmission : Familial ☐ Sporadique ☐
Origine Ethnique :	
Nature du prélèvement : ☒ Sang ☐ ADN ☐ Autre (préciser) :	

Non renseigné !!!



ANALYSE(S) MOLECULAIRE(S) DEMANDEE(S)

• ANALYSE(S) du CAS INDEX par séquençage NGS

Cardiomyopathie Hypertrophique

- ☒ Analyse des gènes majeurs - panel 1^{er} intention (code RIHN : N351; BHN 5570)
(ACTC1, ACTN2, FHLL, FLNC, GLA, LAMP2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, PRKAG2, TNNC1, TNIN3, TNNT2, TPM1 et TTR)
- ☐ Analyse de la totalité du panel de gènes «cardiomyopathies»* - panel 2^{ème} intention (code RIHN : N352; BHN 8170)
(Après confirmation de l'hypothèse diagnostique et précisions phénotypiques nécessaires à l'interprétation)

Cardiomyopathie Dilatée

- ☐ Analyse de la totalité du panel de gènes «cardiomyopathies»* (code RIHN : N352; BHN 8170)

Cardiomyopathie Restrictive

- ☐ Analyse de la totalité du panel de gènes «cardiomyopathies»* (code RIHN : N352; BHN 8170)

Non Compaction du Ventricle Gauche

- ☐ Analyse de la totalité du panel de gènes «cardiomyopathies»* (code RIHN : N352; BHN 8170)

* Voir liste des gènes analysés ci-après

• RECHERCHE DIRECTE DE VARIATION(S) CHEZ UN APPARENTE (A REMPLIR)

(code RIHN : N353; BHN 720)

Symptomatique ☒ Non symptomatique ☐

1^{er} prélèvement ☒ 2^{ème} prélèvement ☐

Gène : Variation : (ou photocopie du résultat précédent)

Gène : Variation : (ou photocopie du résultat précédent)

INDICATION DU DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

Sujet à risque ☐ symptomatique ☐ non symptomatique ☐ Sujet non à risque (conjoint) ☐

☐ DIAGNOSTIC DE CONFIRMATION DU PHENOTYPE

☐ CONSEIL GENETIQUE :

☐ DIAGNOSTIC PRESYMPTOMATIQUE (l'analyse moléculaire est effectuée seulement si la personne est prise en charge dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire déclarée)

Cabinet de Cardiologie :
Unité d'exploration de Cardiopathies Valvulaires et Structurelles
7 rue Jean Bouin - 30000 NIMES
Tél. : 04 66 28 16 92

DR CIOBOTARU Vlad
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Assistant - Chef de Clinique

Nîmes, le 02/03/2021

Cher confrère,

Je vous adresse, Mme
de CMH

Soumia, âgé(e) de 41 ans 4 mois, pour bilan genetique

je la suis depuis 2 ans pour une CMH contrôlé par le Tt betabloquant
l'IRM réalisée en 13.01.2020 montrait un aspect de type sarcomérique avec une hypertrophie
asymétrique antéroseptale basale et inféro moyenne 20mm avec rehaussement tardif intra myocardique
avec tendance au SAM

Ses antécédents familiaux : pas de notion de mort subite

sa maman présente également une CMH mais dans un contexte d'HTA
l'IRM montrait toutefois une hypertrophie asymétrique au niveau du segment
inférieur moyen apical, mesurée autour de 17mm avec faible rehaussement tardif intramyocardique.
Oreillette gauche modérément dilatée à 48 mm

depistage négatif chez ses 4 enfants (5, 9, 14, 18 ans)

A l'interrogatoire : dyspnée modérée sous Tt cardésien 1.25x 2

pas de palpitations ni trouble de rythme identifié
ECG T négative en inférieure

Un test génétique avec sa maman qui a la maladie me paraît utile

Confraternellement.

Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire CARDIOMYOPATHIES

Cardiomyopathie Hypertrophique (1^{re} intention)

ACTC1
ACTN2
FLNC
GLA
LAMP2
MYBPC3
MYH7
MYL2

MYL3
PRKAG2
TNNC1
TNNI3
TNNT2
TPM1
TTR

Autres cardiomyopathies (70 gènes) (Cardiomyopathie Hypertrophique (2^{de} intention), Cardiomyopathie Dilatée, Cardiomyopathie Restrictive, Non Compaction du Ventricule Gauche)

ABCC9 GAA MYL3 SCN5A
ACTC1 ACTA4 MYLK2 SGCD
ACTN2 GATA5 MYLK3 TAZ
ALPK3 GATA6 MYOM1 TBX5
ANKRD1 GATAD1 MYOZ2 TBX20
BAG3 GLA MYPN TCAP
CALR3 HAND1 NEBL TMPO
CRYAB HAND2 NKX2-5 TNNC1
CSRP3 HCN4 PDLIM3 TNNI3
DES JPH2 PLEKHM2 TNNI3K
DMD LAMA4 PLN TNNT2
DSP LAMP2 PPA2 TPM1
DTNA LDB3 PRDM16 TTN
EMD LMNA PRKAG2 TTR
FHL1 MYBPC3 PTPN11 VCL
FHOD3 MYH6 RAF1
FKTN MYH7 RBM20
FLNC MYL2 RYR2

DAVD

CTNNA3
DES
DSC2
DSG2
DSP
JUP
LMNA
PKP2
PLN
RYR2
SCN5A
TGFB3
TMEM43
TTN



Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire TROUBLES DU RYTHME

⚡ Panels de 1^{re} intention

Syndrôme
QT Long
KCNQ1
KCNH2
KCNJ2
SCN5A
KCNK1
KCNK2

Syndrôme
Brugada
SCN5A

Syndrôme
QT court
KCNH2
KCNQ1

Syndrôme
Andersen-Tawil
KCNJ2

Syndrôme de
Timothy
CACNA1C

TVPC
RYR2
CASQ2
TRDN
KCNJ2
CALM1
CALM2
CALM3

Tr. Conduction
Cardiaque
LMNA
SCN5A
TRPM4
NKX2-5

S. Repolarisation
Précoce
CACNA1C
CACNB2
CACNA2D1
SCN5A
KCNB8

⚡ Panel Arythmie Cardiaque (40 gènes)

AKAP9
ANK2
CACNA1C
CACNA2D1
CACNB2
CALM1
CALM2
CALM3

CASQ2
DPP6
GJA1
GJA5
KCNH2
KCNJ2
KCNJ5
KCNK1
KCNK2

KCNH3
KCNH5
KCNH2
KCNJ2
KCNJ5
KCNJ8
KCNQ1
NKX2-5

NOS1AP
NPPA
RANGRF
RYR2
SCN10A
SCN1B
SCN2B
SCN3B

SCN4B
SCN5A
SLC4A3
SLMAP
SNTA1
TECRL
TRDN
TRPM4



Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire CARDIOMYOPATHIES

Cardiomyopathie Hypertrophique (1^{re} intention)

ACTC1
ACTN2
FLNC
GLA
LAMP2
MYBPC3
MYH7
MYL2

MYL3
PRKAG2
TNNC1
TNNI3
TNNT2
TPM1
TTR

Autres cardiomyopathies (70 gènes) (Cardiomyopathie Hypertrophique (2^{de} intention), Cardiomyopathie Dilatée, Cardiomyopathie Restrictive, Non Compaction du Ventricule Gauche)

ABCC9 GAA MYL3 SCN5A
ACTC1 ACTA4 MYLK2 SGCD
ACTN2 GATA5 MYLK3 TAZ
ALPK3 GATA6 MYOM1 TBX5
ANKRD1 GATAD1 MYOZ2 TBX20
BAG3 GLA MYPN TCAP
CALR3 HAND1 NEBL TMPO
CRYAB HAND2 NKX2-5 TNNC1
CSRP3 HCN4 PDLIM3 TNNI3
DES JPH2 PLEKHM2 TNNI3K
DMD LAMA4 PLN TNNT2
DSP LAMP2 PPA2 TPM1
DTNA LDB3 PRDM16 TTN
EMD LMNA PRKAG2 TTR
FHL1 MYBPC3 PTPN11 VCL
FHOD3 MYH6 RAF1
FKTN MYH7 RBM20
FLNC MYL2 RYR2

DAVD

CTNNA3
DES
DSC2
DSG2
DSP
JUP
LMNA
PKP2
PLN
RYR2
SCN5A
TGFB3
TMEM43
TTN



- Analyse panel 1° intention CMH

SOPHiA DDM

WORKSPACE Requests VDB Variant Database Browser ANALYSIS 11530 #20007-0107

PROJECT Interpretation 2 SAMPLE #200045788 11530 < 5/24 > RUN 01/06/2017 NBG_CardioMai2017_Run58_JR_GM 11530 55 -

cardio_nimbleg... 95 genes CMH-1° intention 5 genes

Low Coverage Patient's Disease (0)

OVERVIEW SCREENING GENES SNVs/INDELS CNVs FUSION WARNINGS

Variant List - sorted by: PRED_CAT > PATHOGENICITY_CLASS > GENE

P	P...	T...	Chr...	Gene...	E...	Coding cons...	c.DNA	Protein	D...	VF%	Frequency ...	Pol...	P...	SIFT	Mu...	Processed ClinVar ra
A	5	SNP	11	MYBPC3	21	splice_accept...	c.1928-2A>G	p.?	928	47.3	32				1.0	pathogenic
C	2	INDEL	11	MYBPC3	5	intronic	c.506-12delC		629	92.5	3378					non-pathogenic
C	2	SNP	1	TNNT2	8	synonymous	c.207G>A	p.= (p.Ser69Ser)	1148	46.5	643					non-pathogenic
C	1	SNP	11	MYBPC3	30	intronic	c.3191-21A>G		674	54.9	761					non-pathogenic
C	1	SNP	11	MYBPC3	13	intronic	c.1091-24C>T		394	31.7	1873					non-pathogenic
C	1	SNP	14	MYH7	24	synonymous	c.2967T>C	p.= (p.Ile989Ile)	1645	49.1	2571					non-pathogenic
C	1	SNP	14	MYH7	30	intronic	c.3973-30A>G		226	55.3	1887					non-pathogenic
C	1	SNP	14	MYH7	3	synonymous	c.189C>T	p.= (p.Thr63Thr)	1025	47.1	3370					non-pathogenic
C	1	SNP	14	MYH7	28	intronic	c.3853+27T>A		1044	47.6	1904					non-pathogenic
C	1	SNP	14	MYH7	12	synonymous	c.1095G>A	p.= (p.Lys365Lys)	1241	47.0	1180					non-pathogenic
C	1	INDEL	12	MYL2	4	intronic	c.274+25_274+26dupGT		968	34.7	695					probable-non-pathogenic
C	1	INDEL	12	MYL2	5	intronic	c.353+20delG		1374	44.5	1699					non-pathogenic
C	1	SNP	12	MYL2	3	synonymous	c.132T>C	p.= (p.Ile44Ile)	1128	48.7	647					non-pathogenic

SOPHiA Filters

Retained Variants 16

Highly Pathogenic 1

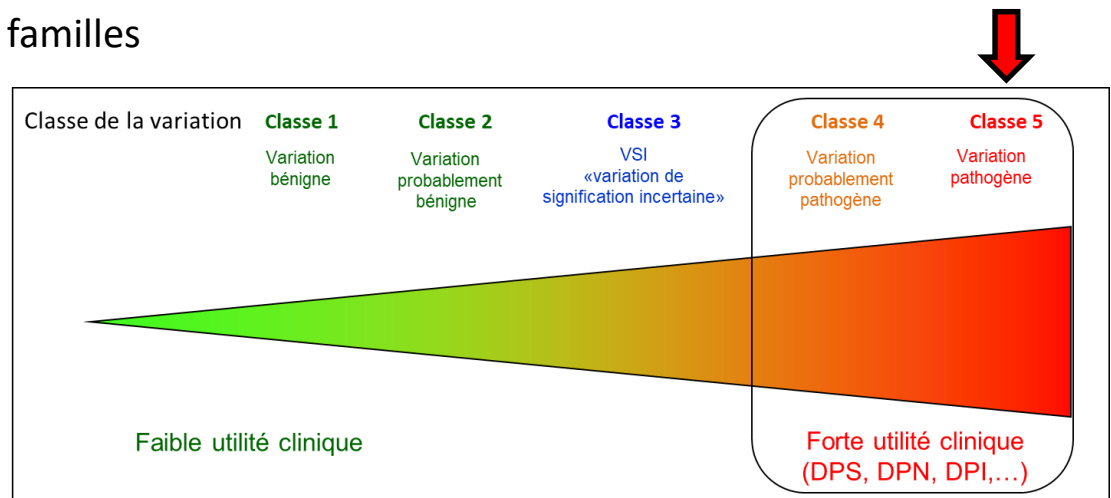
Potentially Pathogenic 0

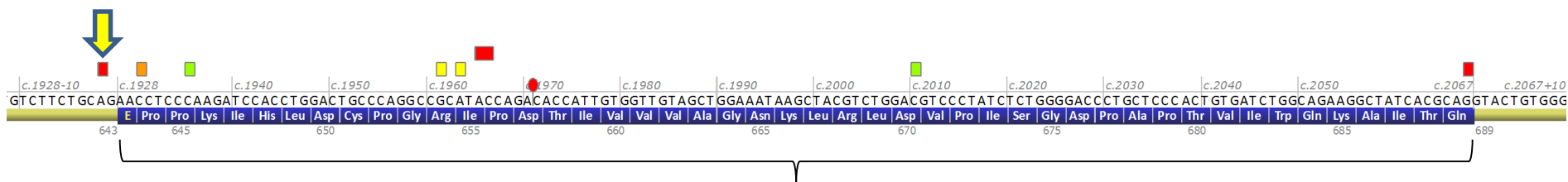
Unknown Significance 0

Likely Benign 15

Variation de *MYBPC3* (Myosin binding protein C, cardiac)

- Nomenclature HGVS (v15.11)
 - Niveau cDNA: NM_000256.3:c.1928-2A>G
 - Niveau gDNA: Chr11(GRCh37):g.47361343T>C
 - Niveau protéique: p.?
- Class 5-Certainly pathogenic
- Epissage : substitution dans site accepteur d'épissage de l'intron 20 $\Rightarrow$ saut exon 21
- Ce variant est absent de GnomAD
- Ce variant est recensé comme **pathogène** dans ClinVar:
 - RCV000515302.1 (Pathogenic* -)
 - RCV000158133.5 (Pathogenic* - not provided)
 - RCV000157326.2 (Pathogenic** - Primary familial hypertrophic cardiomyopathy)
 - RCV000229899.3 (Pathogenic* - Hypertrophic cardiomyopathy)
 - RCV000250981.2 (Pathogenic* - Cardiovascular phenotype)
 - RCV000009136.7 (Pathogenic* - Familial hypertrophic cardiomyopathy 4)
- Occurrences nationales
 - Paris : ≥ 80 familles; Lyon : > 70 familles





Exon 21

gène

exon 20

exon 21

exon 22

ARNm normal

exon 20

exon 21

exon 22

ARNm muté

exon 20

exon 22

p.Glu643GlyfsX3

[BMC Med Genet.](#) 2012 Nov 10;13:105. doi: 10.1186/1471-2350-13-105.

A human MYBPC3 mutation appearing about 10 centuries ago results in a hypertrophic cardiomyopathy with delayed onset, moderate evolution but with a risk of sudden death.

Teirlinck CH¹, Senni F, Malti RE, Majoor-Krakauer D, Fellmann F, Millat G, André-Fouët X, Pernot F, Stumpf M, Bouvarin J, Bouvagnet P.

CONCLUSION: A founder mutation arising at about the 10th century in the MYBPC3 gene accounts for 8.4% of all HCM in center east France and results in a cardiomyopathy starting late and evolving slowly but with an apparent risk of sudden death similar to other sarcomeric mutations.

Genetic Testing for Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy Mimics

Yield and Clinical Significance

Table 1. Cardiac and Extracardiac Manifestations of Hypertrophic Cardiomyopathy Mimics

Disease	Gene	Typical Cardiac Manifestations	Extracardiac Manifestations
Fabry disease	<i>GLA</i>	ECG: high-voltage QRS, short PR interval, conduction abnormalities ³ ; Echo: LVH, RV hypertrophy ⁴ ; MRI: fibrosis in basal inferolateral wall ⁵ and low native T1 ⁶	Angiokeratoma, cornea verticillata, neuropathic pain, stroke/transient ischemic attack, vertigo, tinnitus, hearing impairment, renal failure and proteinuria, GI symptoms ⁷
<i>PRKAG2</i> -related cardiomyopathy	<i>PRKAG2</i>	ECG: LVH, high-voltage QRS, short PR interval, preexcitation, sinus node dysfunction, conduction abnormalities, atrioventricular block, supraventricular tachyarrhythmia ⁸ ; Echo: LVH ⁸	Skeletal myopathy ^{*8}
Amyloidosis	<i>TTR</i>	ECG: pseudo-infarct pattern, low-voltage QRS, conduction abnormalities ⁹ ; Echo: LVH+right ventricular hypertrophy ¹⁰ ; MRI: global subendocardial or transmural late enhancement, suboptimal myocardial nulling ¹¹	Neuropathy, autonomic dysfunction, Carpal tunnel syndrome, renal failure and proteinuria ¹⁰
Danon disease	<i>LAMP2</i>	ECG: high-voltage QRS, preexcitation pattern, short PR interval; Echo: LVH ¹²	Skeletal myopathy, intellectual disability ¹³
Noonan syndrome	<i>PTPN11</i> <i>RAF1</i>	ECG: left or extreme right axis deviation; Echo: congenital heart defects (mainly pulmonary stenosis and hypertrophic cardiomyopathy) ¹⁴	Typical facies, short stature, webbed neck, pectus excavatum/carinatum, developmental delay, bleeding disorders ¹⁴
Desminopathy	<i>DES</i>	ECG: atrioventricular block; Echo/MRI: hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, arrhythmogenic cardiomyopathy ¹⁵	Skeletal myopathy ¹⁵

GI indicates gastrointestinal; LVH, ventricular hypertrophy; MRI, magnetic resonance imaging; and RV, right ventricle.

*In a minority of patients.

Cas clinique n°2

Une possible phénocopie de la
Cardiomyopathie hypertrophique :
La maladie de Fabry

Service de Cardiogénétique Moléculaire

- Troubles du rythme et Cardiomyopathies

Dr Gilles MILLAT (gilles.millat@chu-lyon.fr), Dr Alexandre JANIN (alexandre.janin01@chu-lyon.fr)

Tél : 0472129586 ou 0472129501 (secrétariat), Fax : 0472357335

Nature des prélèvements : 2 tubes de sang sur EDTA (bouchon violet) à conserver à température ambiante
Réception des prélèvements : du lundi au jeudi, de 9h à 17h ; le vendredi, de 9h à 12h

PRESCRIPTEUR (SENIOR)		PRELEVEUR	
Nom et prénom : <i>Dr Gilles Millat</i>		Nom et prénom : <i>Isabelle Combes</i>	
Service : <i>Cardio</i>		Service : <i>Cardio</i>	
Institution : <i>CHU de Lyon</i>		Date : <i>02.10.19</i>	
Adresse : <i>59 rue du Dr Janin</i>		Heure : <i>15h05</i>	
Téléphone : <i>0472129586</i>			
Fax : <i>0472357335</i>			
courriel : <i>g.millat@chu-lyon.fr</i>			

PATIENT Sexe : M ☒ F ☐ Nom : Prénom : Nom de jeune fille : Date de naissance : <i>14/11/60</i> Lieu et pays de naissance : <i>FRANCE</i> Origine Ethnique : <i>CAUCASIEN</i> Nature du prélèvement : ☒ Sang ☐ ADN ☐ Autre (préciser) :		Un apparenté a-t-il déjà été prélevé dans le but de réaliser une étude moléculaire liée au diagnostic évoqué chez le patient ? non ☒ oui ☐ Si oui, indiquer ci-dessous : Les nom et prénom de l'apparenté : Le laboratoire où le prélèvement a été envoyé : Consanguinité des parents : non ☐ oui ☐ Mode de transmission : Familial ☐ Sporadique ☐
---	--	---

Non renseigné !!!



ANALYSE(S) MOLECULAIRE(S) DEMANDEE(S)

• ANALYSE(S) CAS INDEX par séquençage NGS

Cardiomyopathie Hypertrophique Familiale

- ☒ Analyse des gènes majeurs (MYBPC3, MYH7, MYL2, TNNI3, TNNI2) (code RIHN : N350; BHN 3270) – panel 1^{er} intention
- ☐ Analyse de la totalité du panel de gènes «cardiomyopathies»* (code RIHN : N352; BHN 8170) – panel 2nd intention
(Après confirmation de l'hypothèse diagnostique et précisions phénotypiques nécessaires à l'interprétation)

Cardiomyopathie Dilatée Familiale

- ☐ Analyse de la totalité du panel de gènes «cardiomyopathies»* (code RIHN : N352; BHN 8170)

Cardiomyopathie Restrictive Familiale

- ☐ Analyse de la totalité du panel de gènes «cardiomyopathies»* (code RIHN : N352; BHN 8170)

Non Compaction du Ventricule Gauche

- ☐ Analyse de la totalité du panel de gènes «cardiomyopathies»* (code RIHN : N352; BHN 8170)

* Voir liste des gènes analysés ci-après



INDICATION DU DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

Sujet à risque ☐symptomatique ☒non symptomatique ☐Sujet non à risque (conjoint) ☐

N° Dossier: 1900461340

☒ DIAGNOSTIC DE CONFIRMATION DU PHENOTYPE☐ CONSEIL GENETIQUE :☐ DIAGNOSTIC PRESYMPTOMATIQUE (l'analyse moléculaire est effectuée seulement si la personne est prise en charge dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire déclarée)

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES PERMETTANT D'ORIENTER LES ANALYSES :

Premiers symptôme(s): *SS* Age de début: *SS ans*Age du diagnostic: *SS ans*Manifestations Cliniques (Oui/non): *Oui*Dyspnée ☒Douleurs thoraciques ☐Malaises ☐Syncope ☐Mort subite ☐Autres cas dans la famille (précisez): *non*

Tests réalisés :

ECG ☒Echocardiogramme ☒IRM ☐Test effort ☐

Cardiomyopathie Type:

Hypertrophique

☒

Dilatée

☐

Restrictive

☐

Non compaction VG

☐Septum: *20* mmFEVG: *65%*

Paroi Post: _____ mm

Troubles Rythmiques :

Troubles de conduction AV

PR court

WPW

☐ Oui☐ Non

BAV.....

☐

Autre

☐

Signes associés :

Atteinte myopathique

☐ Oui☐ Non

Retard mental

☐ Oui☐ Non

Taux de CK :

✓ Analyse panel Cardiomyopathies

SOPHiA DDM

WORKSPACE
Requests

VDB
Variant Database Browser

ANALYSIS 17173
#20007-0190

CHU LYON - Cardio
Community, Cardio Peer Netw...

Requests
?

Interpretation 1

SAMPLE #200153264 17173 < 27/71 >

RUN 20/11/2019 NBG_Novembre2019_Run131_NH_GM

17173 527 --

cardio_nimbleg...
105 genes

CM-2nde intention
44 genes

Low Coverage

Patient's Disease (0)

REPORTED 1/1
GLA

Cardio Nimblegen Lyon v
genes

OVERVIEW

SCREENING

GENES

SNVs/INDELs

CNVs

FUSIONS

WARNINGS

Interpretation Scope: cardio_nimblegen_Lyon_v

SOPHiA Filters

Retained Variants
135

Highly Pathogenic
0

Potentially Pathogenic
1

Unknown Significance
1

Likely Benign
133

Low Confidence Variants
492

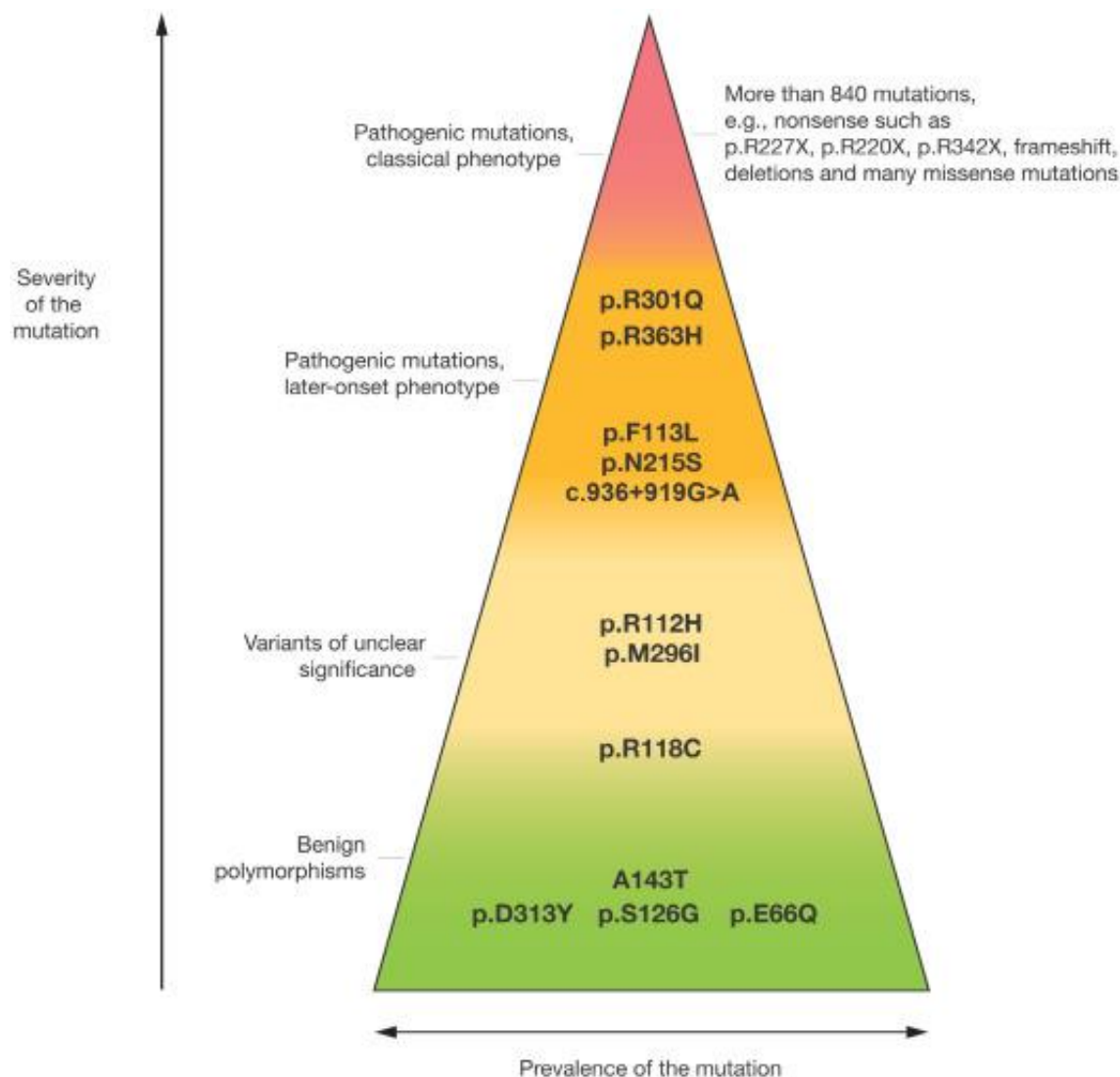
Flagged Variants
168

Variant List - sorted by: Frequency in Account

	P...	C...	Gene	RefSeq Id	Ex...	Coding c...	c.DNA	Protein	D...	VF%	F...	...	F...	P...	P...	PO...	SIFT	Mu...	Processed ClinV...	Cardio Pe...	Gno...	A...		
A	4	★	SNP X	GLA	NM_000169	5	missense	c.644A>G	p.(Asn215Ser)	605	100.0	1	2	1	5	0.048	0.004	0.996	1.0	Pathogenic	0.0	Y		
C	2		SNP 1	RYR2	NM_001035	31	intronic	c.4160+7A>G		1060	50.0	1	3	7					Conflicting_interp...		1.0E-4			
C	1		SNP 2	TTN	NM_001256850	91	missense	c.25898A>G	p.(Tyr8633Cys)	1291	51.0	1	4	9	88	0.001	0.003	0.826	1.0	Uncertain_signific...		3.0E-4		
C	1		SNP 2	TTN	NM_001256850	46	missense	c.11797G>A	p.(Val3933Met)	1382	49.3	1	5	21	-1345	0.0	0.001	0.968	0.0	Conflicting_interp...		9.0E-4		
B	1		SNP 2	TTN	NM_001256850	226	missense	c.47929C>T	p.(Arg15977Cys)	1547	48.9	1	5	20	147	1.0	0.999	0.999	1.0	Conflicting_interp...		0.001		
B	2		SNP 10	NEBL	NM_006393	7	missense	c.656C>A	p.(Ala219Asp)	1311	42.7	2	19	136	-29	1.0	0.999	1.0	1.0	Benign		0.0193		
C			I... 10	ANKRD1	NM_014391	4	intronic	c.346-12_34...		106	19.8	2	30	24							0.0			
C	1		SNP 14	MYH7	NM_000257	33	intronic	c.4520-25C>T		1440	46.5	2	52	244					Benign/Likely_benign		0.0073			
C	2		SNP 1	LMNA	NM_170707	1	synonymous	c.51C>T	p.(Ser17=)	697	44.9	3	105	580	51				Benign/Likely_benign		0.0101			
C	2		SNP 6	DSP	NM_004415	24	synonymous	c.8175C>A	p.(Arg2725=)	1315	48.4	10	275	1965	-442				Benign/Likely_benign		0.0456			
D	2		SNP 7	PRKAG2	NM_016203	1	intronic	c.114+12C>T		900	45.9	11	292	1609					Benign/Likely_benign		0.0514			
D	1		SNP 12	MYL2	NM_000432	3	synonymous	c.132T>C	p.(Ile44=)	1090	50.1	16	336	2256	-38				Benign/Likely_benign		0.0997			
D	2		SNP 14	MYH6	NM_002471	35	intronic	c.5164-22A>G		1001	50.0	15	351	1764					Benign		0.0799			
D	1		SNP 19	TNNI3	NM_000363	3	intronic	c.108+21G>A		1028	50.9	10	355	2043					Benign		0.0638			
D	1		SNP 19	TNNI3	NM_000363	7	synonymous	c.537G>A	p.(Glu179=)	1305	49.4	10	357	2315	-13				Benign/Likely_benign		0.0634			
D	2		SNP 1	NEXN	NM_144573	13	3'UTR	c.*22C>G		896	47.4	12	403	1808	391				Likely_benign		0.1207			
D	1		SNP 20	MYLK2	NM_033118	12	intronic	c.1710+15A>G		670	54.9	11	406	1799					Benign/Likely_benign		0.0652			
D	1		SNP 20	MYLK2	NM_033118	4	synonymous	c.684T>C	p.(Ile228=)	1115	49.2	11	416	2207	-89				Benign/Likely_benign		0.0668			
D	1		SNP 2	TTN	NM_001256850	308	synonymous	c.101352G>C	p.(Gly33784=)	1319	52.9	8	437	2173	-100				Benign/Likely_benign		0.0659			
D	1		I... 12	MYL2	NM_000432	4	intronic	c.274+25_27...		528	26.1	19	441	2271					Likely_benign		0.0825			
D	1		SNP 1	LMNA	NM_170707	6	intronic	c.1157+16G>A		1364	48.5	12	475	3098					Benign/Likely_benign		0.1079			
D	1		SNP 1	LMNA	NM_170707	5	synonymous	c.861T>C	p.(Ala287=)	991	55.5	12	478	3500	51				Benign/Likely_benign		0.1092			
D	2		SNP 11	MYBPC3	NM_000256	7	synonymous	c.786C>T	p.(Thr262=)	983	43.4	16	493	3025	14				Benign/Likely_benign		0.0899			
D	1		SNP 11	MYBPC3	NM_000256	13	intronic	c.1223+29G>A		502	51.8	16	500	2533					Benign		0.0974			
D	1		SNP 1	LMNA	NM_170707	7	synonymous	c.1338T>C	p.(Asp446=)	1420	49.7	11	507	3644	-43			1.0	Benign/Likely_benign		0.1278			
D	2		SNP 11	MYBPC3	NM_000256	6	missense	c.706A>G	p.(Ser236Gly)	1106	49.0	18	513	3141	52	0.0	0.0	0.0	0.001	Benign/Likely_benign		0.0968		
D	2		SNP 14	MYH6	NM_002471	26	missense	c.3388G>A	p.(Ala1130Thr)	1341	41.2	16	595	3279	46	0.891	0.713	0.672	0.996	Benign/Likely_benign		0.0925		
D	2		SNP 1	ACTN2	NM_001103	8	intronic	c.783+22G>A		1050	46.5	14	633	2691					Benign		0.1607			
D	2		I... 10	ANKRD1	NM_014391	7	intronic	c.652-13del		789	93.5	26	661	2810					Benign/Likely_benign		0.1537			
D	1		SNP 1	ACTN2	NM_001103	21	synonymous	c.2610G>A	p.(Ser870=)	1136	47.6	20	689	3610	-76				Benign/Likely_benign		0.1682			

α -Galactosidase A Genotype N215S Induces a Specific Cardiac Variant of Fabry Disease.

Oder D¹, Liu D¹, Hu K¹, Üçeyler N¹, Salinger T¹, Müntze J¹, Lorenz K¹, Kandolf R¹, Gröne HJ¹, Sommer C¹, Ertl G¹, Wanner C¹, Nordbeck P^{2,3}.

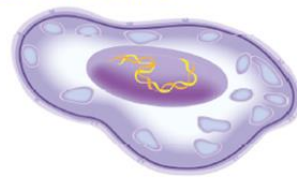


❑ Maladie héréditaire de transmission liée à l'X

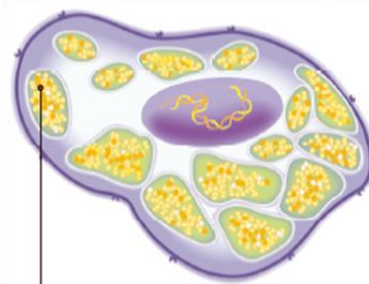
Sphingolipidose d'origine génétique liée à une mutation du gène *GLA* (chr Xq21.3 - q22)

❑ Maladie de surcharge lysosomale liée au déficit enzymatique en α -galactosidase A (Accumulation de son substrat (Gb₃) au sein des lysosomes)

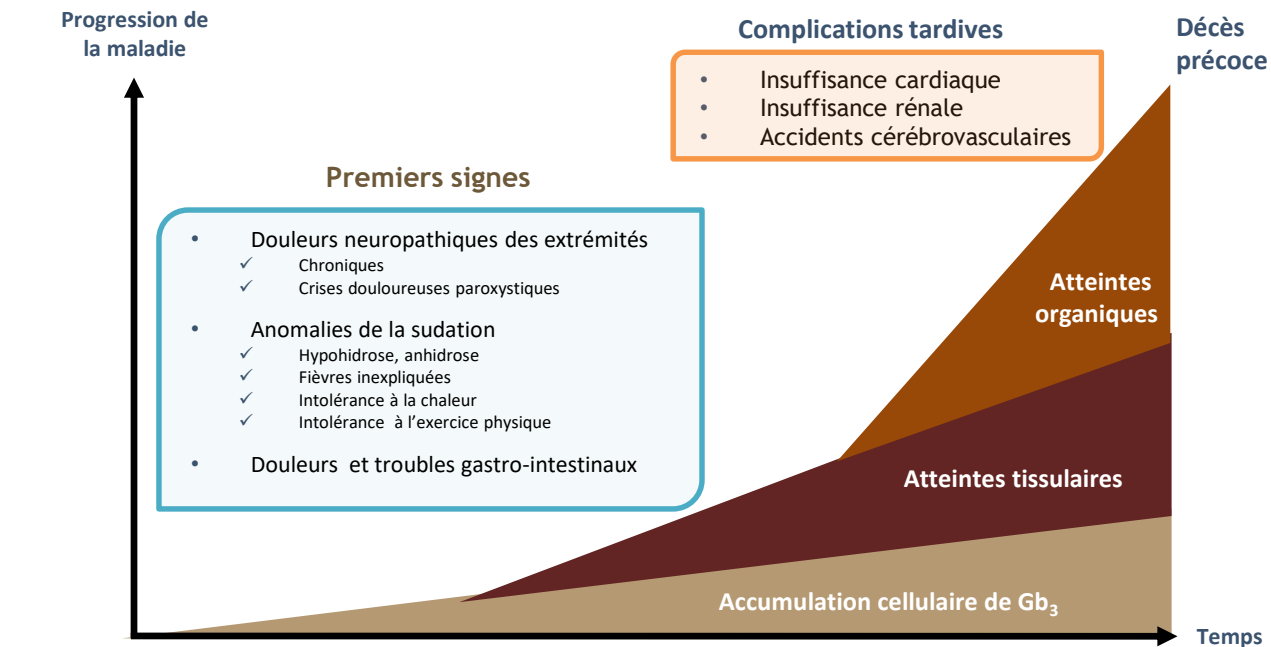
Cellule saine



Cellule d'un patient atteint de la maladie de Fabry



Lysosomes
surchargés
en Gb₃



**Atteintes cardiaques :
1^{ère} cause de décès
chez les patients atteints
de maladie de Fabry**

- Dépôt
- Epaissement des feuillets valvulaires
- Régurgitation

Valve

Cardiomyocyte

- Hypertrophie
- Changements de la fonction
- Mort des cardiomyocytes

**Accumulation
de sphingolipides dans les
lysosomes du tissu cardiaque**

Endothélium

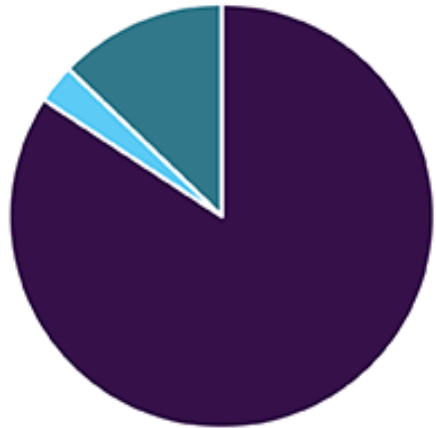
- Altération de la fonction endothéliale
- Vasorégulation anormale
- Occlusion accrue des petits vaisseaux

- Dépôt
- Toxicité directe
- Fibrose associée à des modifications de la MEC*

**Système de
conduction**

* MEC: matrice extracellulaire

❑ Stratégies Thérapeutiques

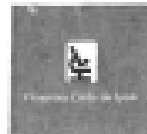


- Enzyme Replacement Therapy (ERT)
- Chaperone Treatment
- Substrate Reduction Therapy (SRT)
- Others



Cas clinique n°3

Une possible phénocopie de la
Cardiomyopathie hypertrophique :
L'amylose cardiaque à transthyrétine



Service de Cardiogénétique Moléculaire

- Troubles du rythme et Cardiomyopathies -

Dr Gilles Millat (gilles.millat@chu-lyon.fr), Dr Alexandre Janin (alexandre.janin@chu-lyon.fr)

Tél : 0472129586 ou 0472129627 (secrétariat), Fax : 047855900

Nature des prélèvements : 2 tubes de sang sur EDTA (bouchon violet) à conserver à température ambiante

Réception des prélèvements : du lundi au jeudi, de 9h à 17h ; le vendredi, de 9h à 12h

CHU Clermont-Ferrand Hôpital Pasteur HOSPITALISATION DE CARDIOLOGIE & CARDIOPEDETRIE A	
Nom et prénom : HAUTIER	Nom et prénom : PRELEVEUR
Service : Cardiologie	Service : Cardiologie
Institution : DCH	Date : 21/8/19
Adresse : N° RPPS : 10003173860	Heure : 12h00
Téléphone : Tél : 04 73 75 14 12 / 04 73 75 14 51	
Fax : Fax : 04 73 75 48 14	
Courriel : 	

PATIENT Sexe : ☒ M ☐ F	Un apparenté a-t-il déjà été prélevé dans le but de réaliser une étude moléculaire liée au diagnostic évoqué chez le patient ? non ☐ oui ☐
Nom : 	Si oui, indiquer ci-dessous :
Prén : 	Les nom et prénom de l'apparenté :
Nom : 	Le laboratoire où le prélèvement a été envoyé :
Date : 	Consanguinité des parents : non ☐ oui ☐
Lieu : 	Mode de transmission : Familial ☐ Sporadique ☐
Orig : Né(e) le 08/05/1988 Date d'envoi 08/2019 UF3239 CARDIOLOGIE A_HC	
Nature du prélèvement : ☐ Sang ☐ ADN ☐ Autre (préciser) :	

Non renseigné !!!



ANALYSE(S) MOLECULAIRE(S) DEMANDEE(S)

• ANALYSE(S) DE NIVEAU 1 : SÉQUENCAGE PANEL NGS RESTREINT (RIHN 350)

Cardiomyopathie Hypertrophique Familiale

☐ Analyse des gènes majeurs (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, MYL2)

Cardiomyopathie Dilatée Familiale

☐ Analyse des gènes majeurs (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, MYL2, LMNA)

Cardiomyopathie Restrictive Familiale

☒ Analyse des gènes majeurs (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, MYL2, LMNA)

Non Compaction du Ventricule Gauche

☐ Analyse des gènes majeurs (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, MYL2, LMNA)

INDICATION DU DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

Sujet à risque : ☐ symptomatique ☒ non symptomatique ☐

Sujet non à risque (conjoint) ☐

☒ DIAGNOSTIC DE CONFIRMATION DU PHENOTYPE

☐ CONSEIL GENETIQUE :

☐ DIAGNOSTIC PRESYMPTOMATIQUE (l'analyse moléculaire est effectuée seulement si la personne est prise en charge dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire déclarée)

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES PERMETTANT D'ORIENTER LES ANALYSES :

Premiers symptôme(s):

Age de début: 62 ans Age du diagnostic: 68 ans.

Manifestations Cliniques (Oui/non):

Dyspnée, Taux de CK, Taux de CK

Dyspnée ☒

Douleurs thoraciques ☐

Malaises ☐

Syncope ☐

Mort subite ☐

Autres cas dans la famille (précisez): non

Tests réalisés :

ECG ☒

Echo ☒

IRM ☐

Test effort ☐

Cardiomyopathie Type:

Hypertrophique ☐

Dilatée ☐

Restrictive ☒

Non compaction VG ☐

Septum: 9 mm

FEVG: 65

Paroi Post: 9 mm

Troubles Rythmiques :

Troubles de conduction AV

PR court

WPW

☐ Oui

☐

☐

☒ Non

BAV.....

Autre

Signes associés :

Atteinte Myopathique

Retard mental

☐ Oui

☐ Oui

☒ Non

☒ Non

Taux de CK :

✓ Analyse panel Cardiomyopathie

Interpretation 1

SAMPLE #200149571 16851 < 17/72 >

RUN 21/10/2019 NBG_CardioOctobre2019_Run129_V3_CD...

16851 517 --

cardio_nimbleg...
105 genes

CM-2nde intention
44 genes

Low Coverage

Patient's Disease (0)

REPORTED
TTR

OVERVIEW SCREENING GENES SNVs/INDELs CNVs FUSIONS WARNINGS

Variant List - sorted by: Prediction>Pathogenicity class>Gene

P	P...	...	C...	Gene	RefSeq Id	Ex...	Coding c...	c.DNA	Protein	D...	VF%	F...	...	F...	F...
A	5	★	SNP 18	TTR	NM_000371	4	missense	c.424G>A	p.(Val142Ile)	2389	53.0 1	12	47	-2	
B	2		SNP 10	LDB3	NM_007078	11	missense	c.1903G>A	p.(Val635Ile)	1968	46.5 5	65	296	46	
B	2		SNP 10	MYPN	NM_032578	20	missense	c.3846T>A	p.(Ser1282Arg)	2709	50.0 1	7	21	53	
B	2		SNP 2	TTN	NM_001256850	151	missense	c.33848G>A	p.(Arg11283His)	1889	39.9 2	17	77	40	
B	2		SNP 2	TTN	NM_001256850	308	missense	c.97180G>A	p.(Asp32394Asn)	2545	47.0 1	4	22	13	
B	1		SNP 11	MYBPC3	NM_000256	13	missense	c.1144C>T	p.(Arg382Trp)	1798	47.6 2	31	142	54	
C	3		SNP 2	TTN	NM_001256850	73	missense	c.20934A>C	p.(Arg6978Ser)	2208	47.8 1	1	1	-7	
C	2		SNP 11	CSRP3	NM_003476	4	intronic	c.281+25T>G		1784	48.2 1	4	15		
C	2		SNP 18	DSG2	NM_001943	15	missense	c.2708C>T	p.(Thr903Ile)	1840	47.2 2	18	67	37	
C	2		SNP 18	DSG2	NM_001943	15	missense	c.2647T>C	p.(Ser883Pro)	1496	50.1 2	18	67	31	
C	2		SNP 7	FLNC	NM_001458	33	synonymous	c.5418G>A	p.(Ser1806=)	1612	47.6 1	2	8	20	
C	2	!	SNP 7	FLNC	NM_001458	48	synonymous	c.8121T>C	p.(Ile2707=)	1636	99.7 1	33	239	-5	
C	2		SNP 7	FLNC	NM_001458	25	synonymous	c.4302C>T	p.(Arg1434=)	2144	45.6 1	10	55	14	
C	2	!	SNP 7	FLNC	NM_001458	48	synonymous	c.8118C>T	p.(Leu2706=)	1650	42.2 1	34	243	-6	
C	2		SNP 15	HCN4	NM_005477	3	intronic	c.1371+8C>T		1483	45.0 1	15	280		
C	2		SNP 15	HCN4	NM_005477	5	intronic	c.1591-21G>A		1471	46.5 1	15	275		
C	2		SNP 10	MYPN	NM_032578	2	synonymous	c.843A>G	p.(Pro281=)	2037	46.7 5	79	309	-6	

SOPHiA Filters

Retained Variants
227

Highly Pathogenic
1

Potentially Pathogenic
0

Unknown Significance
2

Likely Benign
224

Low Confidence Variants
625

Variation de *TTR* (Transthyretin)

- Nomenclature HGVS (v15.11)
 - Niveau cDNA: NM_000371.3:c.424G>A
 - Niveau gDNA: Chr18(GRCh37):g.29178618G>A
 - **Niveau protéique: p.Val142Ile**
- Class 5-Certainly pathogenic
- Ce variant est recensé comme variant pathogène dans ClinVar:
 - RCV000735409.1 (Pathogenic* -), RCV000515257.1 (Pathogenic* -),
 - RCV000211747.1 (Not provided - Cardiomyopathy),
 - RCV000243161.3 (Pathogenic* - Cardiovascular phenotype), RCV000078674.9 (Pathogenic** - not provided),
 - RCV000014368.30 (Pathogenic** - Amyloidogenic transthyretin amyloidosis),
 - RCV000030575.1 (Pathogenic* - Amyloid Cardiomyopathy, Transthyretin-related).
- Ce variant est recensé dans gnomAD (2.1) <Exomes+Genomes>:
ALL:0.15% - AFR:1.62% - AMR:0.059% - SAS:0.0065% - NFE:0.0031% - OTH:0.042%
- Eléments de pathogénicité
 - Nucléotide moyennement conservé (phyloP: 2.38 [-14.1;6.4])
 - **Acide aminé très conservé jusqu'à Tétraodon** (sur 12 espèces)
 - **Ecart physico-chimique entre Val et Ile peu important** (Dist. de Grantham: 29 [0-215])
 - Cette variation est située dans le domaine protéique: Transthyretin/hydroxyisourate hydrolase, superfamily
 - **Align GVGD (v2007): C0 (GV: 123.47 - GD: 28.68)**
 - SIFT (v6.2.0): Tolerated (score: 0.14, median: 2.98)
 - **MutationTaster (v2013): disease causing (p-value: 1)**
 - **Polyphen : 1 (probably damaging)**

❑ Classification des amyloses

- La classification repose sur la nature de la protéine amyloïde impliquée dans la formation des dépôts
- Une vingtaine de protéines peuvent former des fibrilles amyloïdes (Fibrinogène, apo A1...)
- Les formes cardiaques les plus fréquentes sont les amyloses AL (immunoglobuliniques) et les amyloses à transthyréline (TTR) : héréditaire (TTR mutée) ou sénile (TTR sauvage)

Type d'amylose	Amylose AL	Amylose à transthyréline		Amylose AA
		Héréditaire	Sénile	
Dépôts	Chaînes légères d'Ig(Kappa ou Lambda)	Transthyréline mutée	Transthyréline sauvage	Protéine inflammatoire
Source	Moelle osseuse	Foie	Foie	Protéine inflammatoire
Organes atteints	Coeur, rein, foie, système nerveux	Système nerveux périphérique, coeur	Coeur	Rein, Foie



FOIE

TTR

TTR

**FIBRILLES AMYLOÏDES
À TTR AVEC
DÉPLIAGE ANORMAL**

**FIBRILLES
AMYLOÏDES**

La TTR est principalement synthétisée dans le foie

Normalement, la TTR est un tétramère composé de quatre monomères identiques

Dans l'amylose h-ATTR, le tétramère est déstabilisé, ce qui induit un dépliage anormal de la protéine et son agrégation en fibrilles amyloïdes

Des fibrilles amyloïdes se déposent dans différents sites de l'organisme, tels que les nerfs, le cœur ou le système gastro-intestinal (GI), ce qui entraîne des lésions à l'origine des symptômes cliniques

❑ Cardiomyopathie sous-diagnostiquée

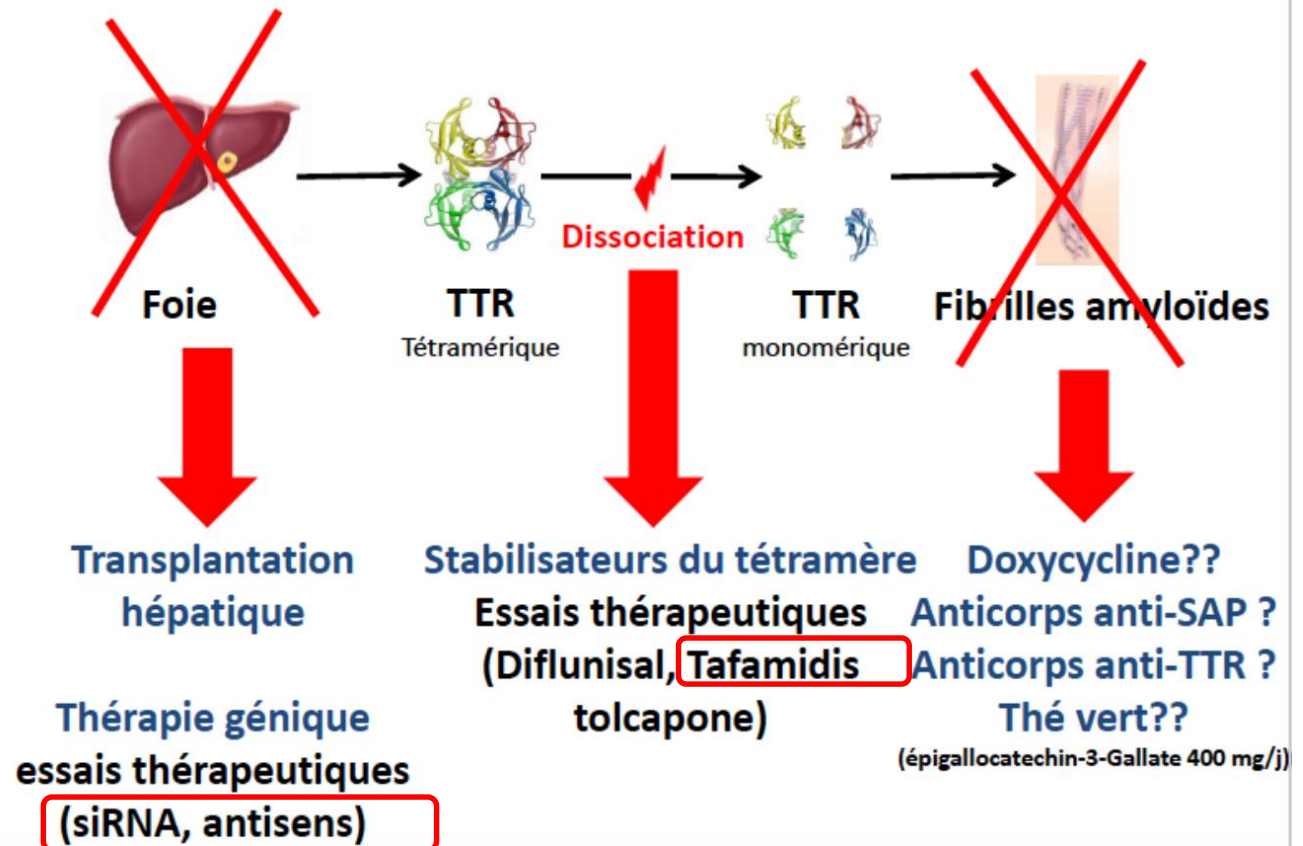
âge médian de 74 ans (69-79)

❑ Pronostic m-TTR :

- médiane de survie de 26 mois après diagnostic
- survie globale de 60% à deux ans (p.Val142Ile)
- survie meilleure en cas d'autres mutations 98% à deux ans et 75% à cinq ans

❑ Traitements

Les amyloses à transthyrétine

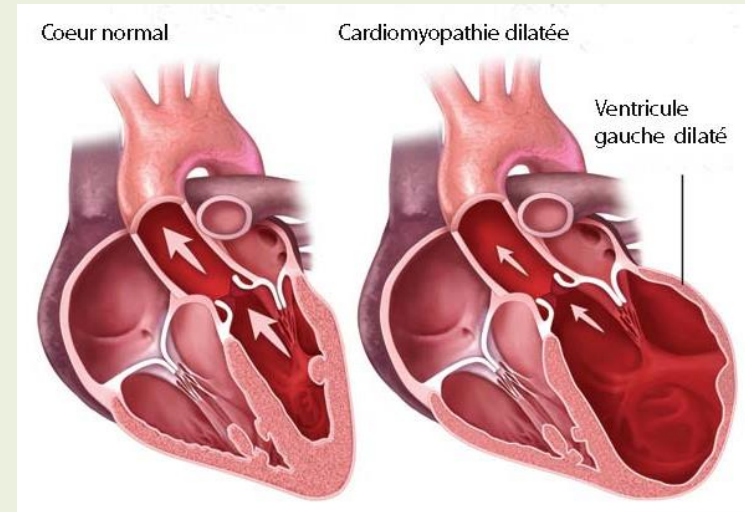


Cas clinique n°4

Cardiomyopathie dilatée

❑ Cardiomyopathie dilatée

- Dilatation ventriculaire (diamètre VG > 27 mm/m²) avec altération de la fonction systolique (FEVG < à 40-45%)
- Origine multifactorielle
- Prévalence : environ 1/2500
- Age de début : adolescence, adulte jeune
- Symptômes : dyspnée d'effort, palpitations,...
- Diagnostic : échographie, ECG, bilan étiologique
- Complications :
 - ✓ Mortalité 30-50% à 5 ans (1^{ère} indication des greffes cardiaques)
 - ✓ **Insuffisance cardiaque réfractaire**
 - ✓ Mort subite
- Traitement :
 - ✓ Médicaments (insuffisance cardiaque)
 - ✓ **Transplantation cardiaque**
- **Génétique**
 - ✓ **20 à 35% : Formes familiales** (Autosomique dominante (85 à 90%))
 - ✓ 65 à 80 % : Formes sporadiques/multifactorielle
 - ✓ Plus de 40 gènes morbides connus
 - Protéines sarcomériques identiques à celles impliquées dans CMH (*MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2*,...)
 - **Titine** (mutations «PTC» 25% cas familiaux; 18% des cas sporadiques)
 - Protéines Bande Z
 - Protéines structurales (Tafazzine, Dystrophine, d-sarcoglycanes...),
 - Protéines des filaments intermédiaires (Desmine)
 - Protéines de la membrane nucléaire (Emerine, **lamine A/C**)
 - Protéine du métabolisme Ca²⁺ (**Phospholamban**)
 - Épissage (**RBM20**),
 - .../....



Service de Cardiogénétique Moléculaire

- Troubles du rythme et Cardiomyopathies -

Dr Gilles Millat (gilles.millat@chu-lyon.fr), Dr Alexandre Janin (alexandre.janin01@chu-lyon.fr)

Tél : 0472129586 ou 0472129627 (secrétariat), Fax : 0472855900



Nature des prélèvements : 2 tubes de sang sur EDTA (bouchon violet) à conserver à température ambiante

Réception des prélèvements : du lundi au jeudi, de 9h à 17h ; le vendredi, de 9h à 12h

Nom et prénom : <u>Carriou A. Lorian</u>	Nom et prénom : <u>Carriou A. Lorian</u>
Service : <u>CHU de Saint-Ferrand</u>	Service : <u>CHU de Saint-Ferrand</u>
Institution : <u>Rue de la République 63003 Clermont-Ferrand Cedex 2</u>	Date : <u>15/08/2017</u>
Adresse : <u>63003 Clermont-Ferrand Cedex 2</u>	Heure : <u>15h30</u>
Téléphone : <u>04 73 75 45 45</u>	
Fax : <u>04 73 75 45 45</u>	
courriel : <u>g.millat@chu-clermont-ferrand.fr</u>	

PATIENT Sexe : <u>M</u> ☐ <u>F</u> ☒	Un apparenté a-t-il déjà été prélevé dans le but de réaliser une étude moléculaire liée au diagnostic évoqué chez le patient ? <u>non</u> ☒ <u>oui</u> ☐
Nom : <u>Carriou A. Lorian</u>	Si oui, indiquer ci-dessous :
Prénom : <u>Lorian</u>	Les nom et prénom de l'apparenté :
Nom de jeune fille : <u>Lorian</u>	Le laboratoire où le prélèvement a été envoyé :
Date de naissance : <u>12/09/1989</u>	Consanguinité des parents : <u>non</u> ☒ <u>oui</u> ☐
Lieu et pays de naissance : <u>France</u>	Mode de transmission : Familial ☐ <u>Sporadique</u> ☒
Origine Ethnique : <u>Européenne</u>	
Nature du prélèvement : <u>Sang</u> ☒ <u>ADN</u> ☐ <u>Autre (préciser) :</u> ☐	

ANALYSE(S) MOLECULAIRE(S) DEMANDEE(S)

- ANALYSE(S) DE NIVEAU 1 : SÉQUENCAGE PANEL NGS RESTREINT (RIHN 350)

Cardiomyopathie Hypertrophique Familiale

- ☐ Analyse des gènes majeurs (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, MYL2)

Cardiomyopathie Dilatée Familiale

- ☒ Analyse des gènes majeurs (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, MYL2, LMNA)

Cardiomyopathie Restrictive Familiale

- ☐ Analyse des gènes majeurs (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, MYL2, LMNA)

Non Compaction du Ventricule Gauche

- ☐ Analyse des gènes majeurs (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, MYL2, LMNA)

- ANALYSE DE NIVEAU 2 : SÉQUENCAGE PANEL NGS ELARGI (RIHN 352)

(Après confirmation de l'hypothèse diagnostique et précisions phénotypiques nécessaires à l'interprétation)

- ☐ Cardiomyopathie Hypertrophique, Dilatée, restrictive, non compaction du ventricule Gauche

- RECHERCHE DIRECTE DE MUTATION(S) CHEZ UN APPARENTE (A REMPLIR) (RIHN 353)

Symptomatique ☐ Non symptomatique ☐ 1er prélèvement ☐ 2ème prélèvement ☐

- ☐ Gène

- ☐ Mutation (ou photocopie du résultat précédent)

INDICATION DU DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

Sujet à risque : ☐ symptomatique ☒ non symptomatique ☐

Sujet non à risque (conjoint) ☐

☒ DIAGNOSTIC DE CONFIRMATION DU PHENOTYPE

☐ CONSEIL GENETIQUE :

☐ DIAGNOSTIC PRESYMPTOMATIQUE (l'analyse moléculaire est effectuée seulement si la personne est prise en charge dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire déclarée)

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES PERMETTANT D'ORIENTER LES ANALYSES :

Premiers symptôme(s) : hives Age de début : 2016-2017 Age du diagnostic : juin 2017

Manifestations Cliniques (Oui/non) : non

Dyspnée ☒ Douleurs thoraciques ☐ Malaises ☐ Syncopes ☐ Mort subite ☐

Autres cas dans la famille (précisez) :

Tests réalisés : ECG ☒ Echo ☒ IRM ☒ Test effort ☐

Cardiomyopathie Type : Hypertrophique ☐ Septum : 15% mm Paroi Post : 15 mm
Dilatée ☒ FEVG : 15%
Restrictive ☐
Non compaction VG ☐

Troubles Rythmiques : Troubles de conduction AV ☐ Oui ☐ Non BAV : non

PR court ☐
WPW ☐ Autre : non

Signes associés : Atteinte Myopathique ☐ Oui ☒ Non Taux de CK : non
Retard mental ☐ Oui ☒ Non

DOCUMENTS A JOINDRE IMPERATIVEMENT AVEC LA DEMANDE

- Bon de commande de l'établissement prescripteur
- Arbre généalogique (à joindre)
- Consentement écrit (à joindre où remplir sur la feuille)

ATTESTATION DE CONSENTEMENT

Je soussigné, Dr REDAIE, certifie que, conformément au Code Civil (Art. 16-10) et au Code de la Santé Publique (Art. L1131-1 ou, pour le diagnostic prénatal, R2131-7), je suis en possession du consentement éclairé signé par le sujet dans le cadre du diagnostic moléculaire.

Date : 18.08.2017

Signature
C.H.U. Clermont-Ferrand
CARDIOLOGIE-CARDIOPEDIATRIE A

Docteur Claire DAUPHIN
Hopital Gabriel Montpied

04 73 751 412 - 04 73 751 451
04 73 754 814

CADRE RESERVE AU LABORATOIRE DE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE

DATE D'ARRIVEE :

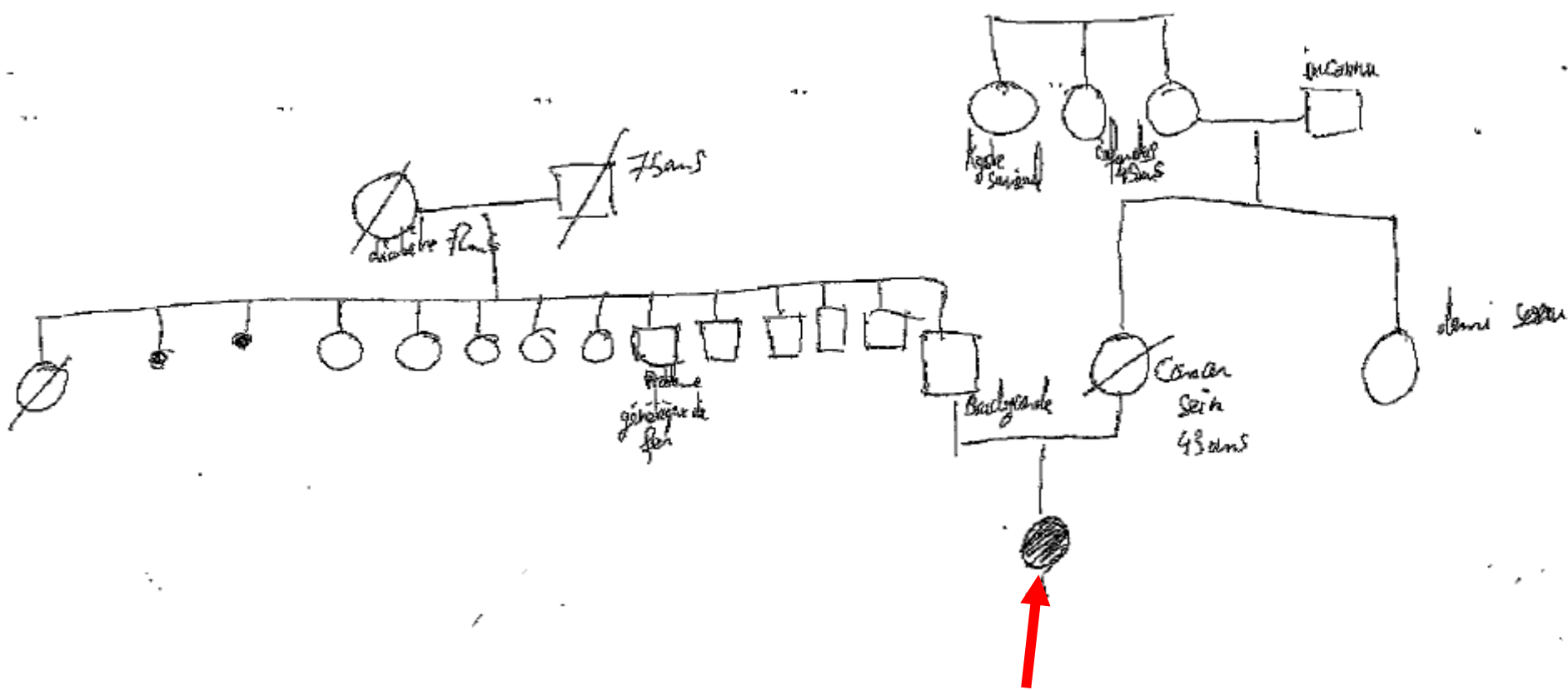
CONFORMITE DU PRELEVEMENT : ☐ Oui ☐ Non

SI NON CONFORMITE : ☐ Tubes non étiquetés

Service Prévenu : ☐ Oui ☐ Non

☐ Discordance Tube et Feuille ☐ Pas de Consentement

☐ Autre : non



Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire CARDIOMYOPATHIES

Cardiomyopathie Hypertrophique (1^{re} intention)

ACTC1
ACTN2
FLNC
GLA
LAMP2
MYBPC3
MYH7
MYL2

MYL3
PRKAG2
TNNC1
TNNI3
TNNT2
TPM1
TTR

Autres cardiomyopathies (70 gènes) (Cardiomyopathie Hypertrophique (2^{de} intention), Cardiomyopathie Dilatée, Cardiomyopathie Restrictive, Non Compaction du Ventricule Gauche)

ABCC9 GAA MYL3 SCN5A
ACTC1 GATA4 MYLK2 SGCD
ACTN2 GATA5 MYLK3 TAZ
ALPK3 GATA6 MYOM1 TBX5
ANKRD1 GATAD1 MYOZ2 TBX20
BAG3 GLA MYPN TCAP
CALR3 HAND1 NEBL TMPO
CRYAB HAND2 NKX2-5 TNNC1
CSR3 HCN4 PDLIM3 TNNI3
DES JPH2 PLEKHM2 TNNI3K
DMD LAMA4 PLN TNNT2
DSP LAMP2 PPA2 TPM1
DTNA LDB3 PRDM16 TTN
EMD LMNA PRKAG2 TTR
FHL1 MYBPC3 PTPN11 VCL
FHOD3 MYH6 RAF1
FKTN MYH7 RBM20
FLNC MYL2 RYR2

DAVD

CTNNA3
DES
DSC2
DSG2
DSP
JUP
LMNA
PKP2
PLN
RYR2
SCN5A
TGFB3
TMEM43
TTN



Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire TROUBLES DU RYTHME

Panel de 1^{re} intention

Syndrôme QT Long	Syndrôme Brugada	Syndrôme QT court	Syndrôme Andersen-Tawil	Syndrôme de Timothy	TVPC	Tr. Conduction Cardiaque	S. Repolarisation Précoce
KCNQ1 KCNH2 KCNJ2 SCN5A KCNK1 KCNK2	SCN5A	KCNH2 KCNQ1	KCNJ2	CACNA1C	RYR2 CASQ2 TRDN KCNJ2 CALM1 CALM2 CALM3	LMNA SCN5A TRPM4 NKX2-5	CACNA1C CACNB2 CACNA2D1 SCN5A KCNK8

Panel Arythmie Cardiaque (40 gènes)

AKAP9 ANK2 CACNA1C CACNA2D1 CACNB2 CALM1 CALM2 CALM3	CASQ2 DPP6 GJA1 GJA5 KCNH2 KCNJ5 KCNJ8 KCNQ1 KCNK2	KCNK3 KCNK5 KCNH2 KCNJ2 KCNJ5 KCNJ8 KCNQ1 NKX2-5	NOS1AP NPPA RANGRF RYR2 SCN10A SNTA1 SCN1B SCN2B SCN3B	SCN4B SCN5A SLC4A3 SLMAP SNTA1 TECL1 TRDN TRPM4
---	--	---	--	--



Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire CARDIOMYOPATHIES

Cardiomyopathie Hypertrophique (1^{re} intention)

ACTC1
ACTN2
FLNC
GLA
LAMP2
MYBPC3
MYH7
MYL2

MYL3
PRKAG2
TNNC1
TNNI3
TNNT2
TPM1
TTR

Autres cardiomyopathies (70 gènes) (Cardiomyopathie Hypertrophique (2^{de} intention), Cardiomyopathie Dilatée, Cardiomyopathie Restrictive, Non Compaction du Ventricule Gauche)

ABCC9 GAA MYL3 SCN5A
ACTC1 GATA4 MYLK2 SGCD
ACTN2 GATA5 MYLK3 TAZ
ALPK3 GATA6 MYOM1 TBX5
ANKRD1 GATAD1 MYOZ2 TBX20
BAG3 GLA MYPN TCAP
CALR3 HAND1 NEBL TMPO
CRYAB HAND2 NKX2-5 TNNC1
CSR3 HCN4 PDLIM3 TNNI3
DES JPH2 PLEKHM2 TNNI3K
DMD LAMA4 PLN TNNT2
DSP LAMP2 PPA2 TPM1
DTNA LDB3 PRDM16 TTN
EMD LMNA PRKAG2 TTR
FHL1 MYBPC3 PTPN11 VCL
FHOD3 MYH6 RAF1
FKTN MYH7 RBM20
FLNC MYL2 RYR2

DAVD

CTNNA3
DES
DSC2
DSG2
DSP
JUP
LMNA
PKP2
PLN
RYR2
SCN5A
TGFB3
TMEM43
TTN



✓ Analyse panel complet

SOPHiA DDM

WORKSPACE Requests VDB Variant Database Browser ANALYSIS 12165 #20007-0122 CHU LYON - Cardio ? ? ?

PROJECT Interpretation 1 SAMPLE #200057360 12165 < 22/24 RUN 08/10/2017 NBG_CardioOctobre2017_Run69_v3_AE_AJ 12165 522 Gilles Millat

cardio_nimbleg... 105 genes Patient's Disease (0) REPORTED TTN 1/1 Cardio Nimblegen Lyon genes

OVERVIEW SCREENING GENES SNVs/INDELs CNVs FUSION WARNINGS Interpretation Scope: cardio_nimblegen_Lyon...

Variant List - sorted by: PRED_CAT > PATHOGENICITY_CLASS > GENE

P	P...	★	⚠	T...	Chr...	Gene	Ex...	Coding co...	c.DNA	Protein	D...	VF%	F...	F...	F...	...	Po...	Pol...	P...	SIFT	Mu...	ESP	Processe...	d...	G1000	ExAC
A	4	★		INDEL	2	TTN	276	frameshift	c.73950delA	p.Pro24652Glnfs*14	2169	47.7	1	1	1	CTT CT	7949									
A	2			INDEL	6	DSP	1	splice_acce...	c.1dupA	p.?	492	38.4	6	199	864	CA CAA	0						unknown	rs6...	0.1997	0.158
A	2			SNP	3	SCN5A	12	missense	c.1673A>G	p.His558Arg	1489	49.8	10	336	2058	T C	-155	0.0	0.0	0.0	0.002	0.2456	conflict	rs1...	0.2304	0.221
B	3			SNP	17	JUP	2	missense	c.56C>T	p.Thr191Ile	1469	48.1	1	1	G A	-56	0.999	0.915	0.993	0.92			unknown	rs5...	2.0E-4	1.0E-4
B	2			SNP	7	DPP6	23	splice_dono...	c.2304+3G>A	p.?	1275	99.9	24	809	3077	G A	0					0.9737		rs9...	0.9878	0.97
B	2			SNP	1	NOS1AP	4	missense	c.311G>A	p.Ser104Asn	1493	44.5	1	6	18	G A	-34	0.053	0.038	0.635		0.0024		rs4...	0.0024	0.0033
C	3			SNP	7	KCNH2	11	missense	c.2690A>C	p.Lys897Thr	496	54.4	14	326	1688	T G	3	0.952	0.305	0.775	1.0	0.1691	non-pathog...	rs1...	0.1362	0.18
C	2			SNP	12	ABCC9	17	intronic	c.2199-11T>C		992	1...	24	808	2331	A G	0					0.9979	other	rs6...	0.9982	1.0
C	2			INDEL	15	ACTC1	6	intronic	c.809-30_809-13...		325	20.0	9	357	598	T...	T	0						rs1...		
C	2			INDEL	1	ACTN2	15	intronic	c.1657-29_1657-...		1229	45.6	3	58	134	A...	A	0						rs1...	0.0146	0.025
C	2			SNP	4	ANK2	46	3'UTR	c.*7C>T		1423	48.6	2	60	216	C T	0			1.0	0.0329	non-pathog...	rs3...	0.0178	0.029	
C	2			INDEL	10	ANKRD1	4	intronic	c.346-15_346-14...		877	31.0	6	158	245	T...	TA	0					non-pathog...	rs7...		0.019
C	2			SNP	1	CASQ2	11	synonymous	c.1194T>C	p.= (p.Asp398Asp)	1573	51.9	6	121	597	A G	7				0.0427	non-pathog...	rs2...	0.031	0.054	
C	2			SNP	X	DMD	59	missense	c.8810G>A	p.Arg2937Gln	1612	99.9	24	778	3038	C T	128	0.0	0.001	0.58	1.0	0.9566	non-pathog...	rs1...	0.8819	0.898
C	2			SNP	X	DMD	11	intronic	c.1331+26A>G		1215	48.2	1	8	25	T C	0					0.0062	non-pathog...	rs4...	0.0114	0.0095
C	2			SNP	X	DMD	37	missense	c.5234G>A	p.Arg1745His	1916	51.6	11	426	1750	C T	-80	1.0	0.997	0.994	1.0	0.3365	non-pathog...	rs1...	0.4652	0.516
C	2			INDEL	7	DPP6	1	intronic	c.243+13delC		74	93.2	13	224	599	TC T	0							rs1...	0.2835	0.106
C	2			INDEL	18	DSC2	7	intronic	c.942+12_942+1...		1809	92.2	24	809	3483	T ...	0						non-pathog...	rs3...	0.996	0.999
C	2			SNP	6	DSP	23	synonymous	c.3963G>A	p.= (p.Gln1321Gln)	1412	53.5	1	28	171	G A	879				0.0115	non-pathog...	rs6...	0.0058	0.014	

SOPHiA Filters

- Retained Variants 266
- Highly Pathogenic A 0
- Potentially Pathogenic B 2
- Unknown Significance C 177
- Likely Benign D 87
- Low Confidence Variants 1184
- Flagged Variants 107

OVERVIEW DETAILS FLAGGING VIEWER SIMILAR PATIENTS WARNINGS SCREENING

reads 2169 DEPTH 30 min 2968 max 47% VARIANT FRACTION

frequencies 1/24 RUN 0% ACCOUNT .1% COMMUNITY

Flagging 0 0 0 0 0 1 2 3 4 5 predictions D C B A In Report 1 Set To False + 0

transcript NM_001256850 Exon rank 276 CDS rank cDNA c.73950delA ref/alt CTT→CT sequence GAAGGG→GAGGGC amino acid EG→EG protein p.Pro24652Glnfs*14

dbSNP ID ClinVar INDEL del 1 7949 276-276 frameshift

strand POLYPHEN2 N/A MutationTaster N/A SIFT N/A ESP N/A G1000 N/A ExAC N/A

↑ Links

✓ Analyse panel CMD

WORKSPACE
Requests

VDB
Variant Database Browser

ANALYSIS 12165
#20007-0122

CHU LYON - Cardio
Cardio Peer Network, Commu...

Requests

Interpretation 1

SAMPLE #200057360 12165 < 22/24 >

RUN 08/10/2017 NBG_CardioOctobre2017_Run69_v3_AE_AJ

12165 522

cardio_nimbleg...
105 genes

CM-2nde intention
44 genes

Patient's Disease (0)

REPORTED 1/1
TTN

Cardio Nimbleg...
genes

OVERVIEW

SCREENING

GENES

SNVs/INDELs

CNVs

FUSIONS

WARNINGS

Interpretation Scope: cardio_nimbleg...

SOPHiA Filters

Retained Variants
127

Highly Pathogenic
0

Potentially Pathogenic
1

Unknown Significance
1

Likely Benign
125

Low Confidence Variants
503

Flagged Variants
176

Variant List - sorted by: Prediction>Pathogenicity class>Gene

	P...	P...	...	C...	Gene	RefSeq Id	Ex...	Coding c...	c.DNA	Protein	D...	VF%	F...	...	F...	P...	P...	PO...	1-S...	Mu...	Processed ClinV...	Cardio Pe...	Gno.
★	★	★	...	I...	2	TTN	NM_001256850	276	frameshift	c.73950delA	p.Pro24652Glnfs...	2169	47.7	1	1	1	7949						0.0
★	2	...	I...	6	DSP	NM_004415	1	splice_acc...	c.1dupA	p.?	492	38.4	6	832	9280						unknown		0.0
★	2	...	SNP	3	SCN5A	NM_198056	12	missense	c.1673A>G	p.His558Arg	1489	49.8	10	1358	16934	-155	0.0	0.0	0.0	0.002	conflict		0.0
C	2	...	I...	15	ACTC1	NM_005159	6	intronic	c.809-30_80...		325	20.0	9	1347	6771								0.0
C	2	...	I...	1	ACTN2	NM_001103	15	intronic	c.1657-29_1...		1229	45.7	3	216	2259								0.0
C	2	...	I...	10	ANKRD1	NM_014391	4	intronic	c.346-15_34...		877	31.0	6	675	1758						non-pathogenic		0.0
C	2	...	SNP	6	DSP	NM_004415	23	synonymous	c.3963G>A	p.= (p.Gln1321Gln)	1412	53.5	1	114	1289	879					non-pathogenic		0.0
C	2	...	SNP	X	GLA	NM_000169	1	5'UTR	c.-12G>A		1550	49.0	1	199	3195						non-pathogenic		0.0
C	2	...	I...	11	MYBPC3	NM_000256.3	5	intronic	c.506-12delC		1117	92.7	24	3029	33603						non-pathogenic		0.0
C	2	...	SNP	10	MYPN	NM_032578	17	missense	c.3403C>A	p.Pro1135Thr	1456	99.7	12	2153	23847	-91	1.0	1.0	0.993	1.0	non-pathogenic		0.0
C	2	...	I...	10	MYPN	NM_032578	17	intronic	c.3493+15_3...		1602	93.7	12	2178	22510						non-pathogenic		0.0
C	2	...	SNP	10	RBM20	NM_001134363	8	intronic	c.1801-11G>C		1501	48.2	3	191	2320						non-pathogenic		0.0
C	2	...	SNP	1	RYR2	NM_001035	20	synonymous	c.2046A>G	p.= (p.Thr682Thr)	1743	48.8	1	18	120	85					non-pathogenic		0.0
C	2	...	I...	3	SCN5A	NM_198056	16	intronic	c.2787+28_2...		403	82.9	10	1186	9707						non-pathogenic		0.0
C	2	...	I...	1	TNNT2	NM_001001430	4	intronic	c.53-11_53-7...		1503	93.9	18	2709	31535						non-pathogenic		0.0
C	2	...	SNP	15	TPM1	NM_001018005	4	synonymous	c.486T>C	p.= (p.Tyr162Tyr)	1344	51.7	3	428	5401	-7					non-pathogenic		0.0
C	2	...	SNP	2	TTN	NM_001256850	15	missense	c.2432C>T	p.Thr811Ile	1937	52.3	6	1456	15143	-62	0.999	0.951	1.0	0.938	non-pathogenic		0.0
C	1	...	SNP	12	ABCC9	NM_005691	8	synonymous	c.1296T>C	p.= (p.Pro432Pro)	942	99.9	24	3311	36660	25					non-pathogenic		0.0
C	1	...	SNP	12	ABCC9	NM_005691	7	intronic	c.1164+11A>G		1379	99.9	24	3310	35871						non-pathogenic		0.0
C	1	...	SNP	12	ABCC9	NM_005691	22	intronic	c.2769+28A>C		1437	99.9	17	2115	22436						non-pathogenic		0.0
C	1	...	SNP	12	ABCC9	NM_005691	5	intronic	c.574-5C>A		1364	51.1	21	2894	32656						non-pathogenic		0.0
C	1	...	SNP	12	ABCC9	NM_005691	7	intronic	c.1164+23C>A		1343	100.0	24	3309	34691						non-pathogenic		0.0
C	1	...	SNP	12	ABCC9	NM_005691	17	intronic	c.2199-11T>C		992	100.0	24	3310	33590						other		0.0
C	1	...	SNP	1	ACTN2	NM_001103	4	synonymous	c.378C>T	p.= (p.Asn126Asn)	1885	100.0	24	3306	35373	17					non-pathogenic		0.0
C	1	...	SNP	1	ACTN2	NM_001103	3	synonymous	c.351T>C	p.= (p.Ile117Ile)	1789	99.8	24	3311	35680	-11					non-pathogenic		0.0
C	1	...	SNP	1	ACTN2	NM_001103	10	intronic	c.877-8C>G		741	99.9	22	3106	33037						non-pathogenic		0.0
C	1	...	SNP	10	ANKRD1	NM_014391	4	intronic	c.346-19T>A		800	88.5	16	1495	10200						non-pathogenic		0.0
C	1	...	SNP	10	ANKRD1	NM_014391	4	intronic	c.346-15T>A		820	41.5	13	1294	11955						non-pathogenic		0.0
C	1	...	SNP	10	BAG3	NM_004281	2	missense	c.451T>C	p.Cys151Arg	1069	56.3	10	1077	12877	-57	0.664	0.317	0.98	1.0	non-pathogenic		0.0

Variation de *TTN* (Titin)

- Nomenclature HGVS (v15.11)

Niveau cDNA: NM_001256850.1:c.73950del

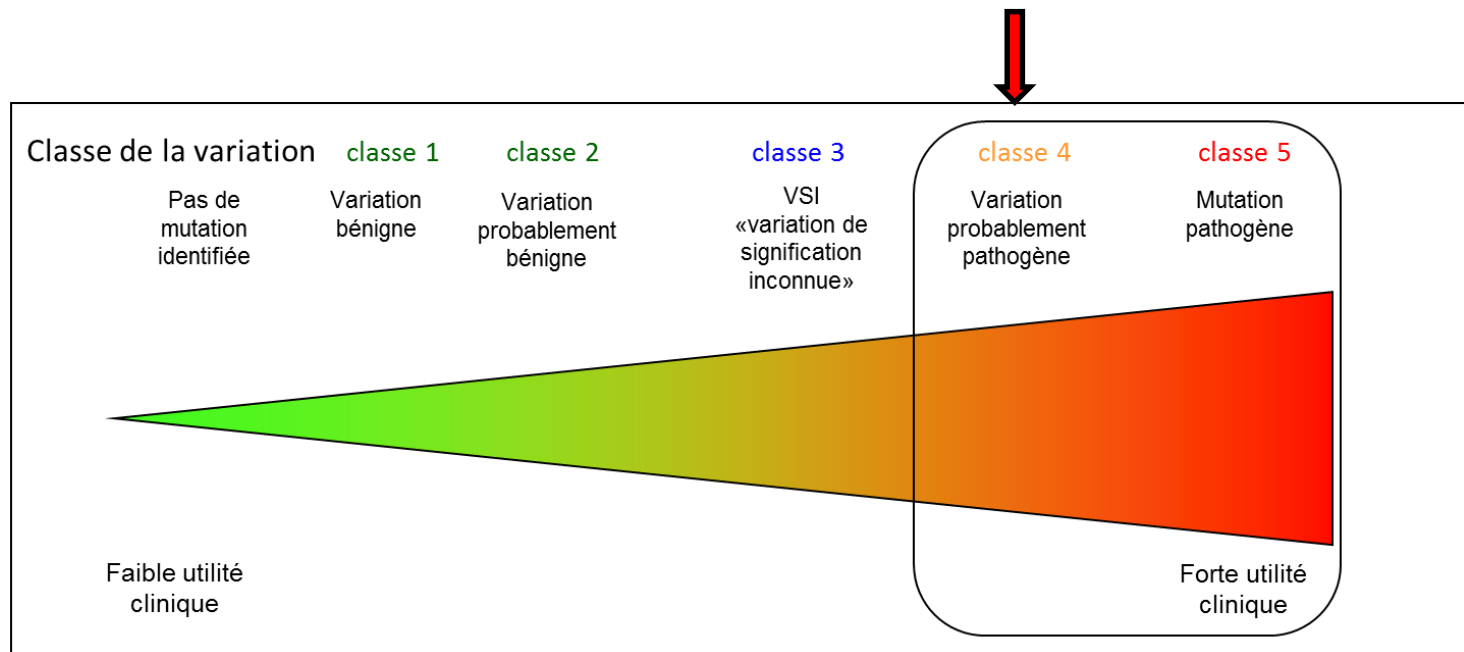
Niveau gDNA: Chr2(GRCh37):g.179431986del

Niveau protéique: **p.Pro24652Glnfs**

- **Class 4-Likely pathogenic**

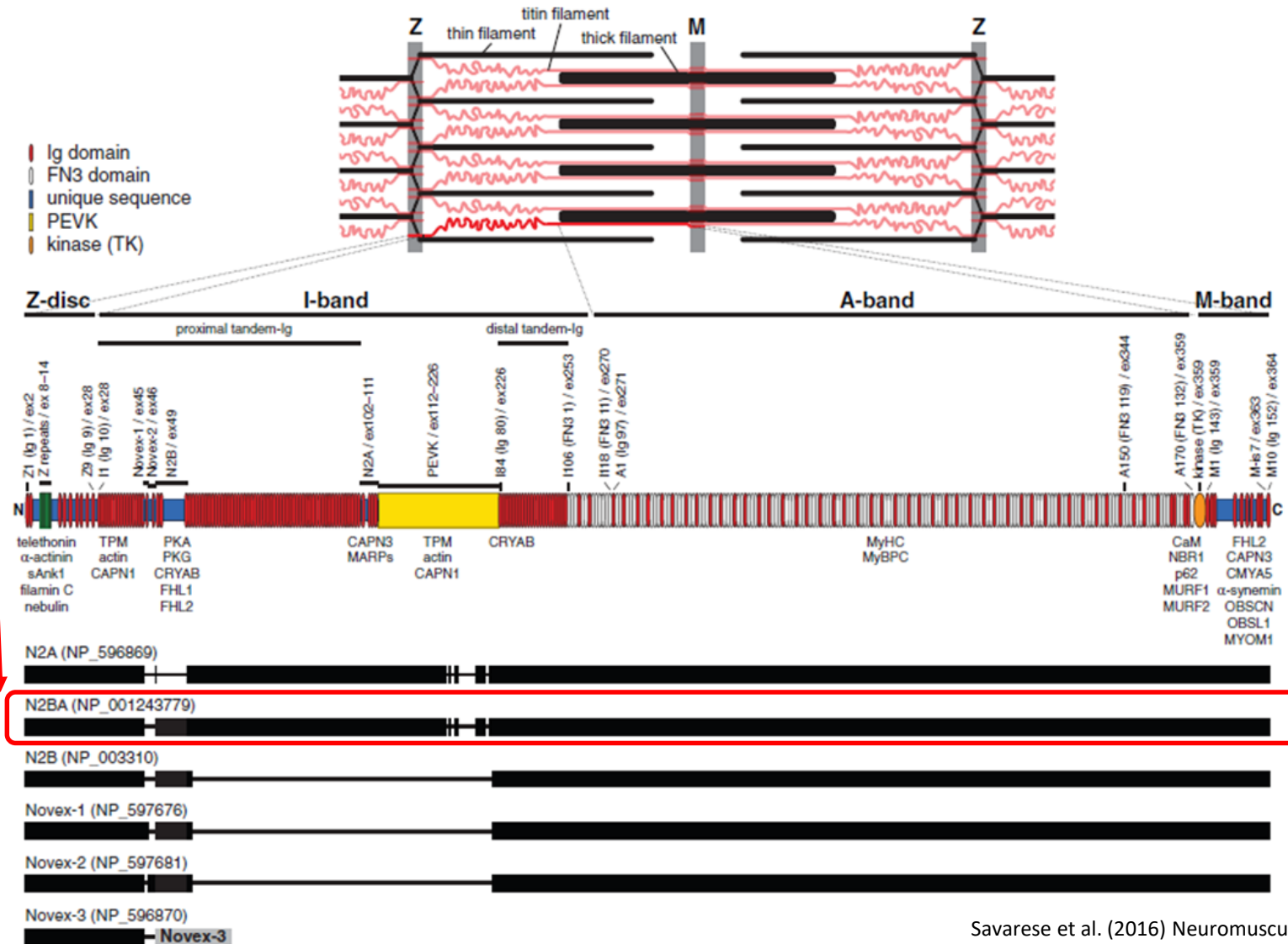
- Délétion (1 pb) dans l'exon 276.

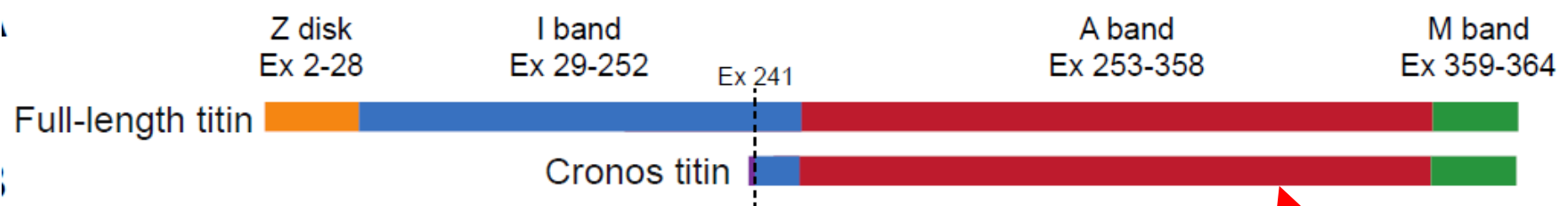
- Ce variant provoque un décalage du cadre de lecture (frame shift) à partir du codon Pro24652. Le nouveau cadre de lecture se termine sur un codon STOP 14 positions en aval.



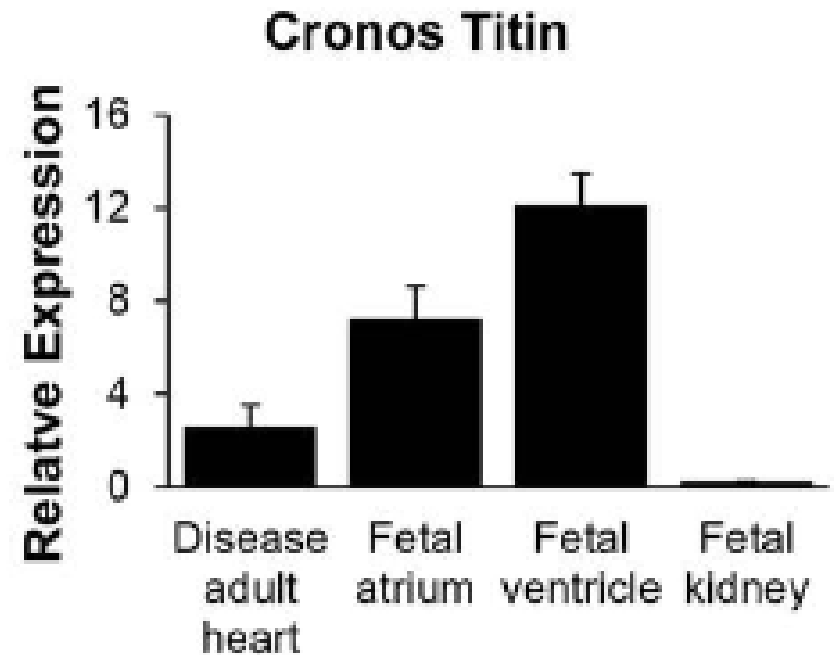
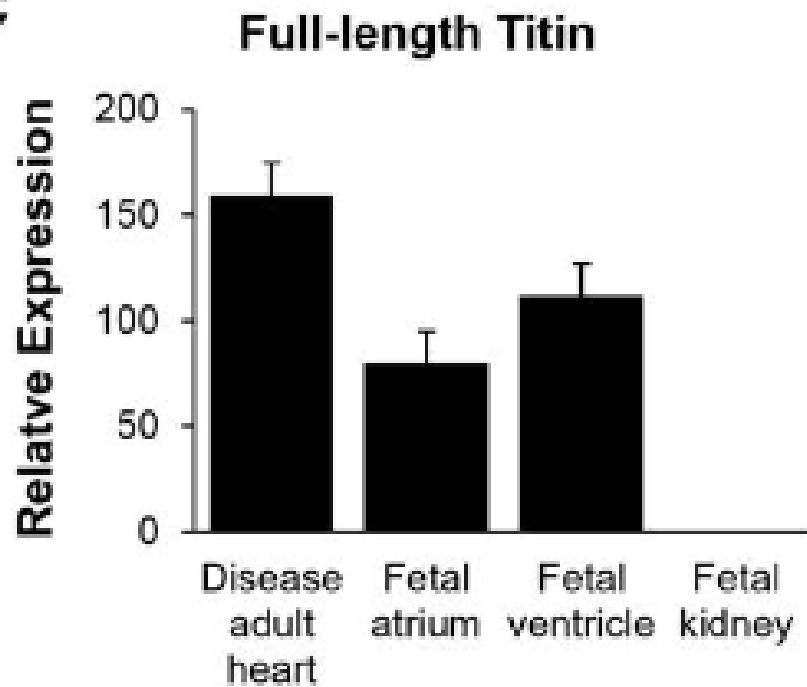
Gène TTN

- ❑ Gène d'environ : 300 kb, 363 exons
- ❑ ARNm N2BA : transcrit cardiaque majeur
 - 313 exons, code une protéine 34350 aa, bande I distale et bande A codées à partir exon 190

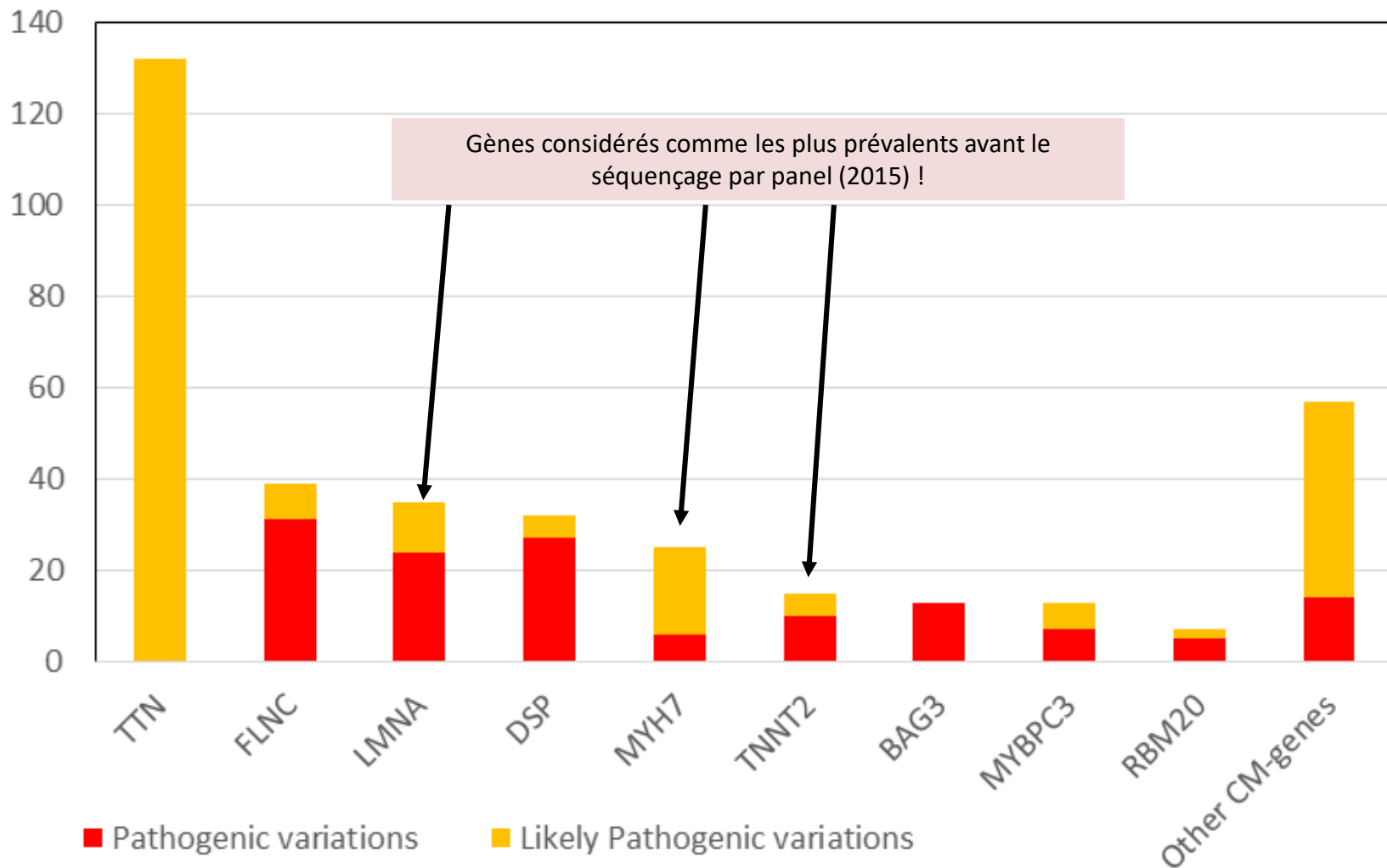




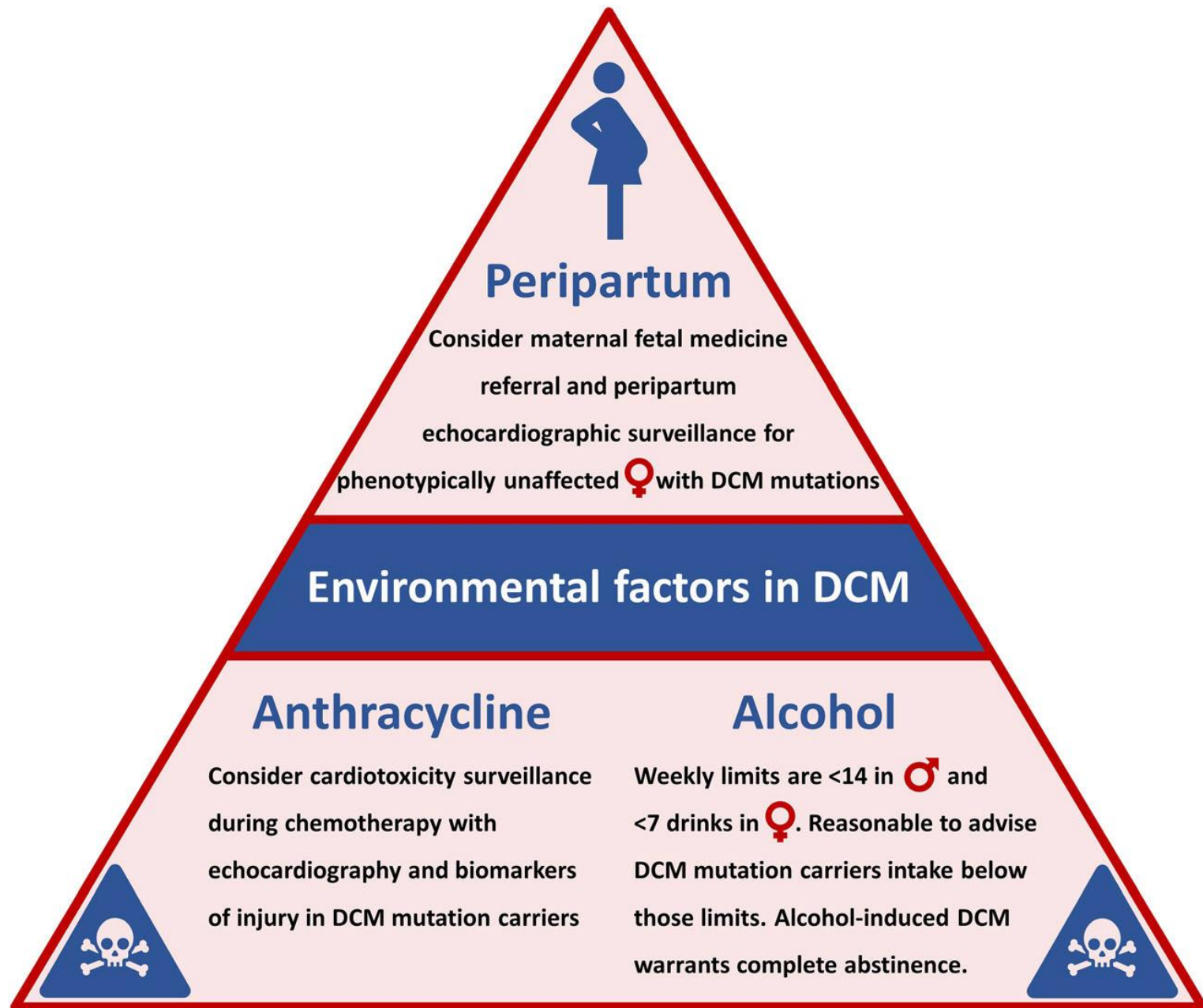
Localisation du variant p.Pro24652Glnfs
identifié chez notre patient n°5



❑ Amélioration du diagnostic moléculaire de la CMD grâce au séquençage NGS



Diagnostic moléculaire de 1361 patients avec CMD (données personnelles)



Facteurs environnementaux qui peuvent accélérer la CMD

Cas clinique n°5

Cardiomyopathie dilatée

Contexte clinique : patient de 57 ans avec CMD

(+ Troubles de la conduction + BAV + FA)

Panel Cardiomyopathies

- *Suspicion variant pathogène LMNA (bon gène candidat au vu tableau clinique)*

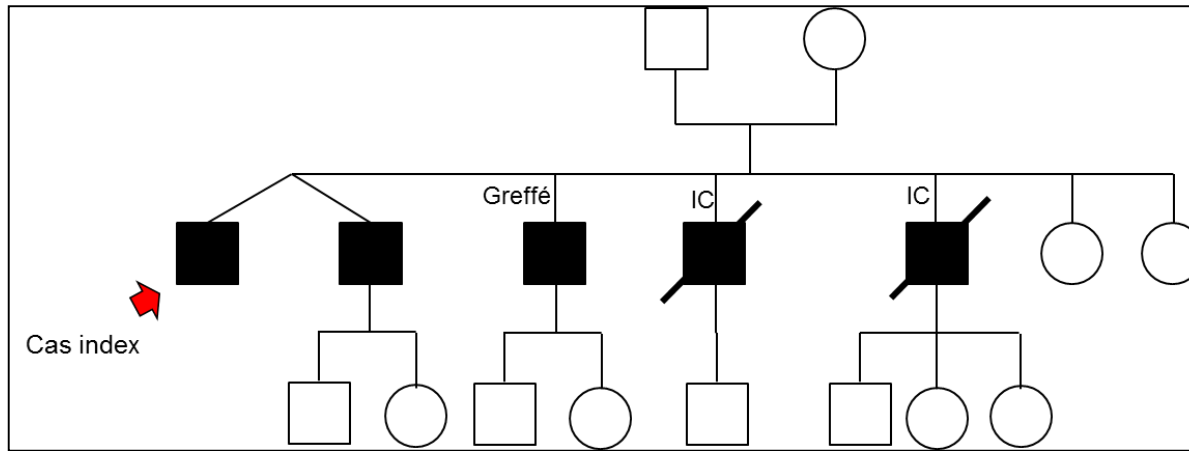
⇒ **MYH7-p.Arg1337Gln** (variant de signification inconnue)

- gnomAD : 31 occurrences, fréquence allèle muté : 0,012%
- logiciels de prédiction d'effet mutants faux-sens : pas de consensus

Variation de **MYH7** (Myosin heavy chain 7); Transition de G en A dans l'exon 30

- Ce variant est recensé dans ClinVar :
RCV000619617.1 (Uncertain significance* - Cardiovascular phenotype)
RCV000158627.2 (Uncertain significance* - not specified)
- Ce variant est recensé dans gnomAD (2.0.1) <Exomes+Genomes>: **ALL:0.012% (31 occurrences)**
- Nomenclature HGVS (v15.11)
Niveau cDNA: NM_000257.3:c.4010G>A
Niveau gDNA: Chr14(GRCh37):g.23887578C>T
Niveau protéique: p.Arg1337Gln
- Éléments de pathogénicité
Nucléotide très conservé; **Acide aminé moyennement conservé (sur 12 espèces)**
Ecart physico-chimique entre Arg et Gln peu important
Align GVG D (v2007): C0;
SIFT (v6.2.0): Tolerated;
MutationTaster (v2013): disease causing;
Polyphen : (Benign)

↳ Infos supplémentaires obtenus.....

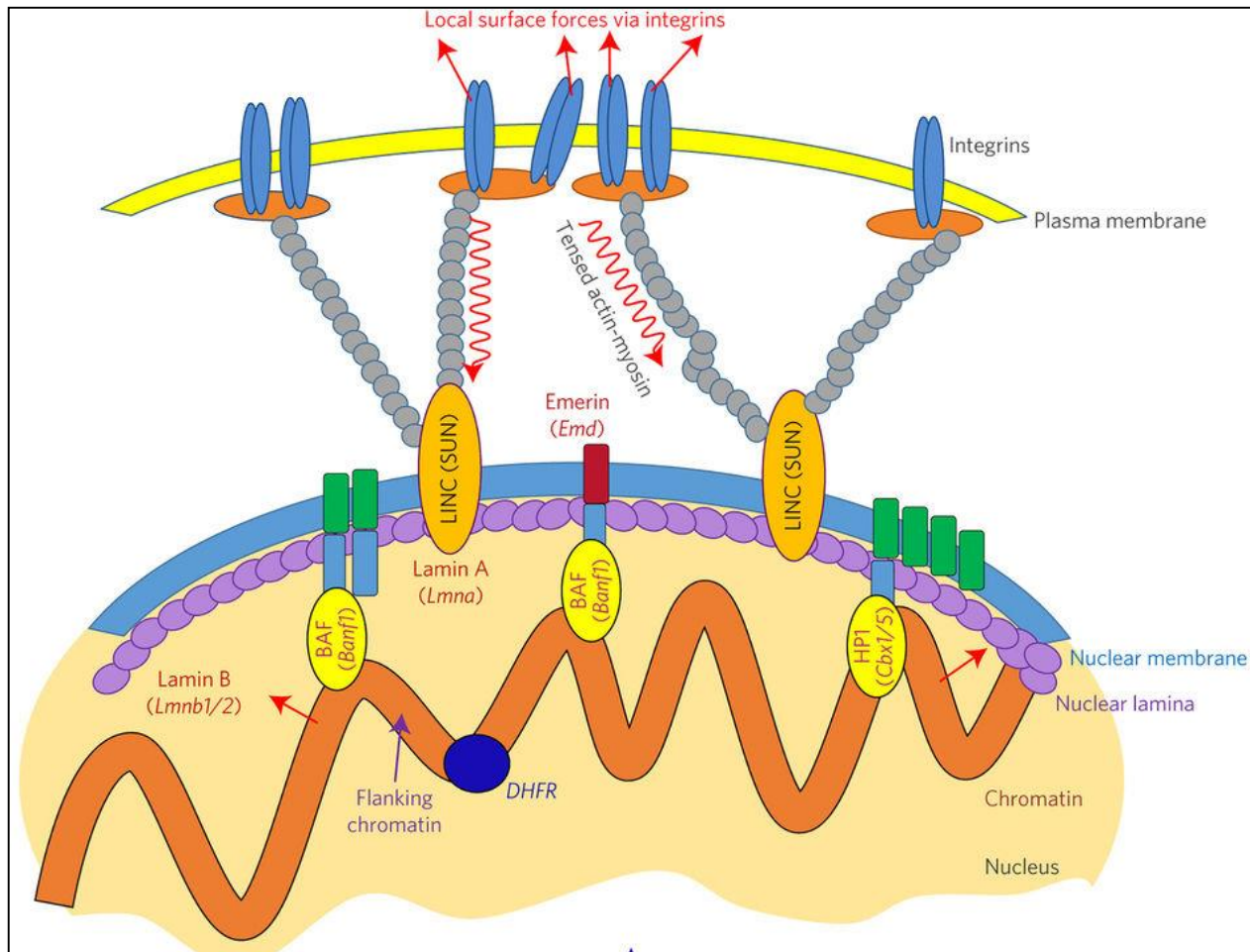


⇒ *EMD*-p.Gly24Trp

- gnomAD : 0 occurrence (absence)

Variation de *EMD* (Emerin)

- **Class 4-Likely pathogenic**
- Transversion de G en T dans l'exon 1; Substitution faux-sens: Gly24 change en Trp.
- Nomenclature HGVS (v15.11)
 - Niveau cDNA: NM_000117.2:c.70G>T
 - Niveau gDNA: ChrX(GRCh37):g.153607914G>T
 - Niveau protéique: **p.Gly24Trp**
- Éléments de pathogénicité
 - Acide aminé très conservé jusqu'à Tétraodon (sur 11 espèces)
 - Ecart physico-chimique entre Gly et Trp très important (Dist. de Grantham: 184 [0-215])
 - Align GVGD (v2007): C15;
 - SIFT (v6.2.0): Deleterious;
 - MutationTaster (v2013): disease causing;
 - Polyphen : 1 (probably damaging)



Tajik et al. 2016, Nature Materials 15, 1287–1296

- ✓ Ségrégation OK pour variant EMD mais pas pour variant MYH7
- ✓ Corrélation génotype/phénotype cohérente

Conclusions

- Identification d'une nouvelle mutation causale «CMD» dans le gène *EMD*
(uniquement 3 rapportées à ce jour dans la littérature, habituellement associées à myopathie Emery-Dreyfuss)
 - ⇒ Conseil génétique possible
 - ⇒ Stratégies thérapeutiques adaptées

Cas clinique n°6

Dysplasie Arythmogène ventricule droit

❑ Cardiomyopathie Ventriculaire Droite Arythmogène

- Anatomopathologie: remplacement du tissu musculaire par du tissu fibro-adipeux
- Prévalence : ~1/5.000
- Age de début : adolescence, adulte jeune
- Symptômes : palpitations, syncope (évocateur à l'effort)
- Diagnostic: ECG, IRM, scintigraphie, angio VDt
- Complications :
 - Mort subite (effort)
 - Insuffisance cardiaque (dysfonction VD ou VG)
- Traitement :
 - Proscrire le sport (de compétition)
 - Médicaments (β -bloquants, anti-arythmiques) / Défibrillateur
- Pathologie des desmosomes cardiaques



LABORATOIRE DE BIOLOGIE MEDICALE MULTI SITES du CHU de LYON
Service de Biochimie, Centre de Biologie et Pathologie EST, Groupement Hospitalier Est
59 Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex

Pathologies Cardiaques Héréditaires

Dr Gilles MILLAT (resp) gilles.millat@chu-lyon.fr
Dr Alexandre JANIN alexandre.janin01@chu-lyon.fr
Dr Cécile CAZENEUVE cecile.cazeneuve@chu-lyon.fr

Tél (secrétariat) : 0472139586 ou 0472139501
Fax : 0472357335

Nature des prélèvements : 2 tubes de sang sur EDTA (bouchon violet) à conserver à température ambiante
(cf Catalogue des analyses bio-book.chu-lyon.fr)

Réception des prélèvements : du lundi au jeudi, de 9h à 17h ; le vendredi, de 9h à 12h

PRESCRIPTEUR (SENIOR)		PRELEVEUR	
Nom et prénom :		Nom et prénom : SABATIER MARIE	
Service :		Service : Cardiologie	
Institution :	Groupement Hospitalier Est	Date : 2016/12/1	
Adresse :	Hôpital Cardiologique Louis Pradel	Heure : 08h23	
	Centre National de Référence des Troubles du Rythme Cardiaque		
Téléphone :	Docteur Antoine DELMERE		
Fax :	28, av. Doyen-Lépine - 69677 BRON Cedex		
courriel :	Tél : Secrétaire 04 72 35 73 35		
		 Dossier: 0211306687 26/07/2021 13:20  IPP: 00002873222	
PATIENT Sexe : M ☒ F ☐		Un apparenté a-t-il déjà été prélevé pour réaliser une étude moléculaire liée au diagnostic évoqué chez le patient ? non ☒ oui ☐	
Nom :		Si oui, indiquer ci-dessous :	
Prénom : ... B 697 825 441 0 30/11/1994		Les nom et prénom de l'apparenté :	
Nom de jeun		Le laboratoire où le prélèvement a été envoyé :	
Date de nais 		Consanguinité des parents : non ☒ oui ☐	
Lieu et pays : 33120 33120 BOME SURV CD		Mode de transmission : Familial ☐ Sporadique ☒	
Origine Ethnique : Algérien			
Nature du prélèvement : ☒ Sang ☐ ADN ☐ Autre (préciser) :			

ANALYSE(S) MOLECULAIRE(S) DEMANDEE(S)

- ANALYSE(S) du CAS INDEX par séquençage NGS

Dysplasie Arythmogène du Ventricule Droit

- ☒ Analyse des gènes majeurs – panel de 1^{ère} intention
(DSG2, DSG2, DSP, LMNA et PKP2)

(code BHM : N350; BHM 3270)

- ☐ Analyse des gènes secondaires – panel de 2^{ème} intention
(CTNNA3, DES, JUP, PLN, RYR2, SCN5A, TGFBI, TMEM43 et TTN)

(code BHM : N353; BHM 6170)

ATCD extra-cardiaque:

- déficit en facteur XI suivi par le Dr MEUNIER, bilan de coagulation normal
- bronchite asthmatiforme
- ablation testiculaire G: torsion testiculaire in utero: 1994
- orchidopexie droite: 1996
- abcès rétropharyngé: 1999
- chirurgie conjonctivale: 2005
- arthroscopie ménisectomie G 2015

Allergie: Pollen et poils de chats.

HDM:

Consulte à la CCU le 11/07 pour 2ème épisode de palpitations survenant à l'effort. Patiente jeune, sportif, ayant présenté il y a deux semaines un épisode de palpitations rapides survenant à l'effort, avec sensation pré-lipothymique (1er épisode de ce type). Tableau similaire hier, lors d'une séance de sport, motivant la consultation à la CCU

Ex clinique: SP, pas de décompensation cardiaque droite ni gauche

ECG: RSR, PR normal, onde T négatives amples V1-V4, ESV isolées provenant du VD (QRS + aVL, QRS - en inférieur) + repolarisation précoce V5-V6

Bio à la CCU: Hb 146g/L, pas de SIB, TP 66%
fonction rénale normale créatinine 95µmol/l, DFG > 90ml/min
Troponine négative (27 puis 21), TSH normale

Coroscaner réalisé à la CCU: Absence d'anomalie coronaire ou perfusionnelle myocardique

Avis rythmo Dr GARDEY: ESV possiblement évocatrices de DAVD- nécessité d'hospitalisation pour bilan complémentaire par:

- surveillance télémétrique
- ETT à faire ds le service
- Épreuve d'effort (prévue demain à 8h30)
- Confirmation du dg par IRM cardiaque (vois si possible de l'avoir pendant l'hospitalisation)

Service
d'électrophysiologie et de
Stimulation cardiaque



Copie à :
M. KHALDOUN MALIK
MEDECIN TRAITANT

Secrétariat

☎ 04 72 35 75 65

☎ 04 72 35 71 22

Chef de service

Pr Ph. CHEVALIER

philippe.chevalier@chu-lyon.fr

Unité

d'hospitalisation Rythmologie

Praticiens

Dr A. DULAC (PH)

☎ 04 72 35 76 60

Dr K. GARDEY (PH)

☎ 04 27 85 51 84

Dr F. BESSIERE (PHU)

☎ 04 72 11 90 75

Dr A. DELINIERE (CCA)

☎ 04 72 68 49 57

Dr C. HADDAD (CCA)

☎ 04 72 35 74 89

Praticiens Attachés

Dr M. ARISHA

☎ 04 72 35 69 91

Date d'entrée : 16 juillet 2021

Date de sortie : 21 juillet 2021

Compte rendu remis au patient le 21/07/2021

A Lyon, le 21/07/2021

Cher Confrère,

Nous avons reçu en hospitalisation en Rythmologie votre patient, **Monsieur**
né le 30/11/1994 (âgé de 26 ans).

Ce jeune patient de 26 ans sans antécédent cardiologique personnel, s'est présenté à la consultation cardiologique d'urgence le 12/07/21 pour deux épisodes de palpitations avec lipothymies à l'effort. Il n'a par ailleurs aucun autre symptôme cardiovasculaire, et n'a jamais été victime de syncope.

Il n'y a pas d'antécédent familial connu de mort subite à un âge jeune. Ses parents et ses 2 frères n'ont a priori jamais été victimes de syncope.

Le bilan a permis de diagnostiquer une **cardiomyopathie/dysplasie arythmogène du ventricule droit (C/DAVD)** sans signe d'atteinte du ventricule gauche.

Le bilan a été complété par une analyse génétique dont les résultats seront disponibles dans quelques mois. Nous indiquons au patient l'importance d'un bilan familial et d'un suivi cardiologique pour l'ensemble de ses apparentés du premier degré devant le caractère familial de cette cardiomyopathie.

Sous l'angle thérapeutique, nous avons introduit un traitement par SOTALOL (80 mg matin et soir) au prix d'une discrète bradycardie sinusale de repos à 45 bpm bien tolérée, sans allongement du QTc. Le contrôle de l'épreuve d'effort sous traitement montre un blocage adrénergique satisfaisant avec une fréquence cardiaque maximale à 146/min, une nette diminution de l'excitabilité ventriculaire avec simplement une seule extrasystole ventriculaire isolée au pic de l'effort. Chez ce jeune patient sportif, la restriction des activités physiques intenses est un élément important de la prise en charge, le sport de compétition est aussi contre-indiqué, afin de limiter le risque rythmique ventriculaire et de protéger le ventricule droit des contraintes mécaniques. Monsieur KHALDOUN a bien compris les objectifs de la prise en charge.

Devant l'ensemble de ces éléments, nous avons retenu collégialement une indication d'implantation d'un défibrillateur cardiaque en prévention primaire de la mort subite. Après discussion, un matériel endocavitaire simple chambre est privilégié devant la nécessité fréquente de stimulation anti-tachycardique dans cette affection. Le patient est en accord avec cette stratégie après une information détaillée. L'implantation aura lieu au mois d'août.

En synthèse, découverte d'une cardiomyopathie/dysplasie arythmogène du ventricule droit. Introduction d'un traitement anti-arythmique par SOTALOL, indication retenue d'implantation d'un défibrillateur endocavitaire simple chambre en prévention primaire de la mort subite.

Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire CARDIOMYOPATHIES

Cardiomyopathie Hypertrophique (1^{re} intention)

ACTC1
ACTN2
FLNC
GLA
LAMP2
MYBPC3
MYH7
MYL2

MYL3
PRKAG2
TNNC1
TNNI3
TNNT2
TPM1
TTR

Autres cardiomyopathies (70 gènes) (Cardiomyopathie Hypertrophique (2^{de} intention), Cardiomyopathie Dilatée, Cardiomyopathie Restrictive, Non Compaction du Ventricule Gauche)

ABCC9 GAA MYL3 SCN5A
ACTC1 ACTC1 MYLK2 SGCD
ACTN2 GATA5 MYLK3 TAZ
ALPK3 GATA6 MYOM1 TBX5
ANKRD1 GATAD1 MYOZ2 TBX20
BAG3 GLA MYPN TCAP
CALR3 HAND1 NEBL TMPO
CRYAB HAND2 NKX2-5 TNNC1
CSR3 HCN4 PDLIM3 TNNI3
DES JPH2 PLEKHM2 TNNI3K
DMD LAMA4 PLN TNNT2
DSP LAMP2 PPA2 TPM1
DTNA LDB3 PRDM16 TTN
EMD LMNA PRKAG2 TTR
FHL1 MYBPC3 PTPN11 VCL
FHOD3 MYH6 RAF1
FKTN MYH7 RBM20
FLNC MYL2 RYR2

DAVD

CTNNA3
DES
DSC2
DSG2
DSP
JUP
LMNA
PKP2
PLN
RYR2
SCN5A
TGFB3
TMEM43
TTN



Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire TROUBLES DU RYTHME

Panel de 1^{re} intention

Syndrôme QT Long	Syndrôme Brugada	Syndrôme QT court	Syndrôme Andersen-Tawil	Syndrôme de Timothy	TVPC	Tr. Conduction Cardiaque	S. Repolarisation Précoce
KCNQ1 KCNH2 KCNJ2 SCN5A KCNK1 KCNK2	SCN5A	KCNH2 KCNQ1	KCNJ2	CACNA1C	RYR2 CASQ2 TRDN KCNJ2 CALM1 CALM2 CALM3	LMNA SCN5A TRPM4 NKX2-5	CACNA1C CACNB2 CACNA2D1 SCN5A KCNK8

Panel Arythmie Cardiaque (40 gènes)

AKAP9 ANK2 CACNA1C CACNA2D1 CACNB2 CALM1 CALM2 CALM3	CASQ2 DPP6 GJA1 GJA5 KCNJ2 KCNJ5 KCNJ8 KCNQ1 KCNK1 KCNK2	KCNK3 KCNK5 KCNH2 KCNJ2 KCNJ5 KCNJ8 KCNQ1 NKX2-5	NOS1AP NPPA RANGRF RYR2 SCN10A SCN1B SCN2B SCN3B	SCN4B SCN5A SLC4A3 SLMAP SNTA1 TECRL TRDN TRPM4
---	---	---	---	--



Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire CARDIOMYOPATHIES

Cardiomyopathie Hypertrophique (1^{re} intention)

ACTC1
ACTN2
FLNC
GLA
LAMP2
MYBPC3
MYH7
MYL2

MYL3
PRKAG2
TNNC1
TNNI3
TNNT2
TPM1
TTR

Autres cardiomyopathies (70 gènes) (Cardiomyopathie Hypertrophique (2^{de} intention), Cardiomyopathie Dilatée, Cardiomyopathie Restrictive, Non Compaction du Ventricule Gauche)

ABCC9 GAA MYL3 SCN5A
ACTC1 ACTC1 MYLK2 SGCD
ACTN2 GATA5 MYLK3 TAZ
ALPK3 GATA6 MYOM1 TBX5
ANKRD1 GATAD1 MYOZ2 TBX20
BAG3 GLA MYPN TCAP
CALR3 HAND1 NEBL TMPO
CRYAB HAND2 NKX2-5 TNNC1
CSR3 HCN4 PDLIM3 TNNI3
DES JPH2 PLEKHM2 TNNI3K
DMD LAMA4 PLN TNNT2
DSP LAMP2 PPA2 TPM1
DTNA LDB3 PRDM16 TTN
EMD LMNA PRKAG2 TTR
FHL1 MYBPC3 PTPN11 VCL
FHOD3 MYH6 RAF1
FKTN MYH7 RBM20
FLNC MYL2 RYR2

DAVD

CTNNA3
DES
DSC2
DSG2
DSP
JUP
LMNA
PKP2
PLN
RYR2
SCN5A
TGFB3
TMEM43
TTN



✓ Analyse panel DAVD 1^{re} intention

WORKSPACE
Requests

VDB
Variant Database Browser

ANALYSIS 21851
#20007-0236

CHU LYON - C
Cardio Peer Network

NGS1_DAVD
116 genes

SAMPLE #200236753 21851 < 62/72 >
DAVD_1^{re} intention
5 genes

Patient's Disease (0)

REPORT
PKP2

RUN 18/08/2021 SCD4_CardioAout2021_Run159_CD_GM 21851 S62

OVERVIEW SCREENING GENES SNVs/INDELs CNVs FUSIONS WARNINGS

SOPHIA Filters

Retained Variants
20

Pathogenic
1

Likely Pathogenic
0

Uncertain Significance
0

Likely Benign
19

Low Confidence Variants
56

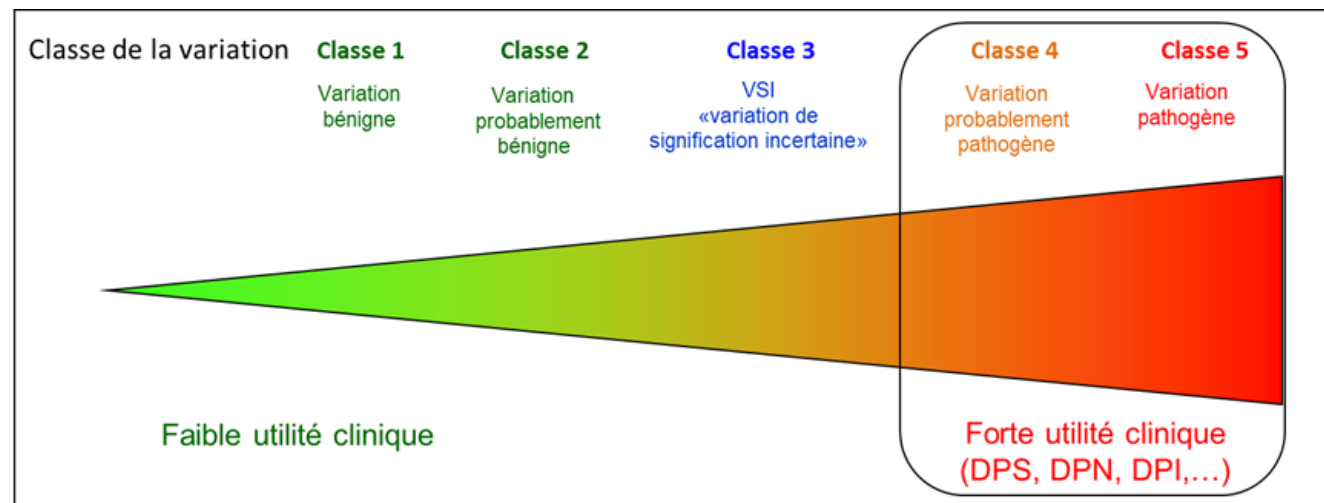
Flagged Variants
24

Variant List - sorted by: Prediction>Pathogenicity class>Gene

P	P...	...	C...	Gene	RefSeq Id	Ex...	Coding c...	c.DNA	Protein	D...	VF%	F...	...	F...	P...	P...	PO...	1-S...	Mu...	Processed ClinV...	Cardio Pe...	Gno...	A...
C	5	★	I...	12	PKP2	NM_004572	3	frameshift	c.667_670dup	p.(Gly224Alafs*5)	2073	48.4	1	1	1	335							
C	1		I...	1	LMNA	NM_170707	12	3'UTR	c.*498_*499del		1773	15.7	72	1390	16916	-485						0.006	
D	2		I...	6	DSP	NM_004415	1	no-start	c.1dupA	p.(Met1?)	1352	47.4	16	317	14084	2				Conflicting_interp...		0.1677	
D	1		I...	18	DSC2	NM_024422	7	intronic	c.942+12_94...		1244	99.0	72	1390	53752							0.9992	
D	1		SNIP	18	DSG2	NM_001943	15	synonymous	c.3321T>C	p.(Val1107=)	2275	50.5	39	828	34419	-37				Benign		0.4296	
D	1		SNIP	18	DSG2	NM_001943	15	synonymous	c.2505A>G	p.(Thr835=)	1663	52.1	15	331	13070	171				Benign		0.1306	
D	1		I...	18	DSG2	NM_001943	15	3'UTR	c.*1714_*171...		1251	50.9	39	827	2520	-550				Likely_benign		0.4802	
D	1		SNIP	18	DSG2	NM_001943	15	3'UTR	c.*1866T>C		1269	51.1	39	829	2528	-400				Benign		0.4886	
D	1		I...	18	DSG2	NM_001943	15	3'UTR	c.*611_*612dup		1207	47.7	20	387	1085	1636				Likely_benign		0.1253	
D	1		SNIP	18	DSG2	NM_001943	8	synonymous	c.861C>T	p.(Asn287=)	1459	53.5	39	827	34159	33				Benign		0.4183	
D	1	⚠	SNIP	18	DSG2	NM_001943	5	intronic	c.523+24T>A		1681	41.3	16	337	12096				Benign		0.103		
D	1		SNIP	18	DSG2	NM_001943	15	3'UTR	c.*1339G>A		1418	44.4	14	318	997	-927				Benign		0.1326	
D	1		SNIP	6	DSP	NM_004415	6	synonymous	c.741T>G	p.(Ala247=)	1157	99.7	72	1390	58353	15				Likely_benign		0.9993	
D	1		SNIP	6	DSP	NM_004415	22	intronic	c.3084+28G>A		921	100.0	68	1341	52836				Benign		0.7787		
D	1		SNIP	6	DSP	NM_004415	24	synonymous	c.8472G>C	p.(Gly2824=)	1862	99.8	65	1291	57280	-145				Benign		0.7095	
D	1		SNIP	6	DSP	NM_004415	22	intronic	c.3084+24T>G		966	99.8	67	1335	53311				Benign		0.7714		
D	1		SNIP	6	DSP	NM_004415	19	synonymous	c.2631G>A	p.(Arg877=)	1521	99.9	67	1335	56022	1				Benign		0.7702	
D	1		SNIP	6	DSP	NM_004415	15	synonymous	c.2091A>G	p.(Gly697=)	1529	50.2	69	1324	55790	-40				Benign		0.7633	
D	1		SNIP	12	PKP2	NM_004572	1	intergenic			1150	35.3	57	1166	37727				Likely_benign		0.5037		
D	1		SNIP	12	PKP2	NM_004572	14	3'UTR	c.*944C>A		1467	100.0	72	1381	4107	-735				Benign		0.9224	

Variation de *PKP2* (Plakophilin 2)

- Nomenclature
 - Niveau cDNA: NM_004572.3:c.667_670dup
 - Niveau gDNA: Chr12(GRCh37):g.33031144_33031147dup
 - Niveau protéique: p.Gly224Alafs
- Duplication (4 pbs) dans l'exon 3 :
 - décalage du cadre de lecture (frameshift) à partir du codon Gly224.
 - Le nouveau cadre de lecture se termine sur un codon STOP 5 positions en aval.
- Class 5-Certainly pathogenic
- Ce variant est absent de GnomAD

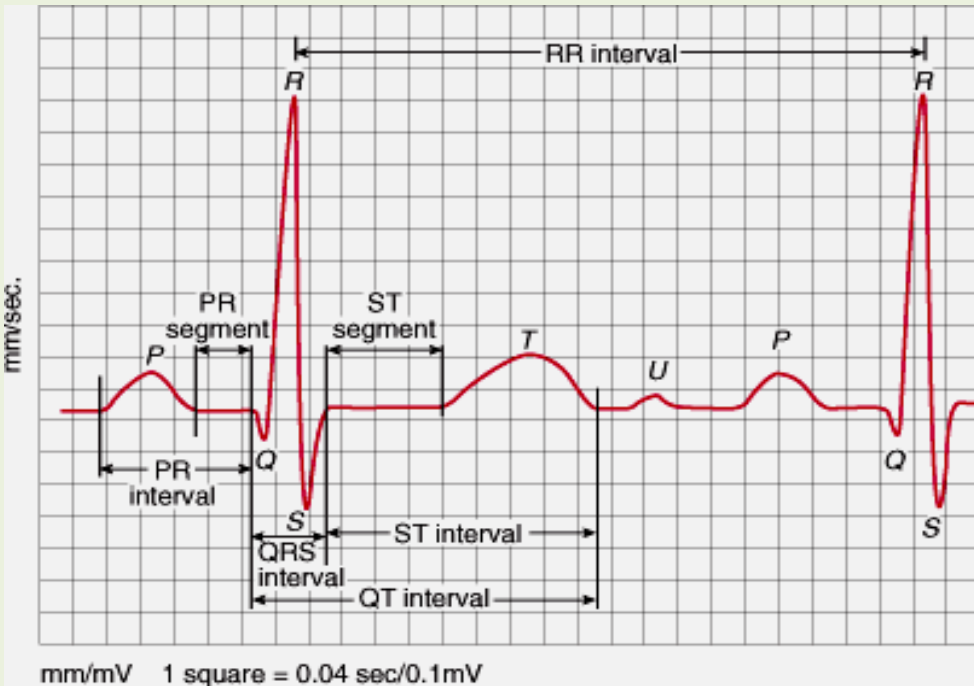


Cas clinique n°7

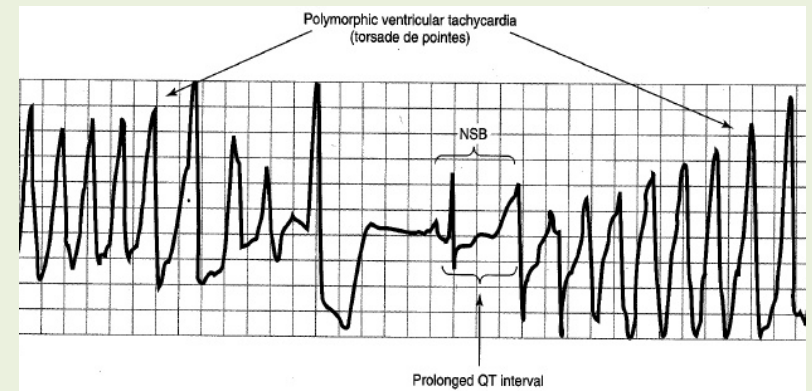
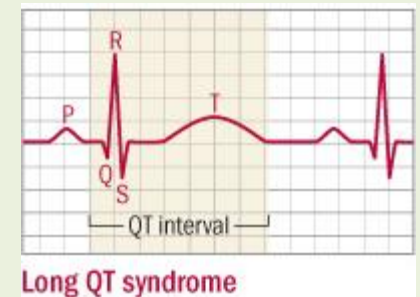
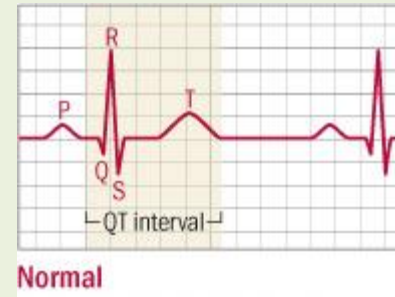
Syndrome du QT Long

❑ Syndrome du QT Long

- Maladie génétique (prévalence 1/2000)
- Transmission autosomale dominante (95%)
- ECG : intervalle QTc allongé, torsades de Pointes, anomalies de morphologie de l'onde T, bradycardie sinusale ou BAV 2/1



Formule de Bazett : $QTc = QT / \sqrt{RR}$



G.H.E	BIO34425-1-C-RCARYTHM-2010-10-20	ENREGISTREMENT	
C.B.P.E		Norme 15189	1
Cardiopathies à risque de Mort Subite	DEMANDE DE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE - TROUBLES DU RYTHME -	Date d'application	20/10/2010
		Date de révision	20/10/2012
		Page 1 sur 2	

Laboratoire de Cardiogénétique Moléculaire
Troubles du rythme et Cardiomyopathies

Centre de Biologie et Pathologie EST
Groupement Hospitalier EST
59 Boulevard Pinel
69677 BRON CEDEX

Tél : 0472129586 ou 0472129674

HOSPICES CIVILS DE LYON



Hôpitaux de Lyon

Praticien responsable: Pr Robert Rousson courriel : robert.rousseau@chu-lyon.fr

Biologiste: Dr Gilles Millat courriel : gilles.millat@chu-lyon.fr

Laboratoire: 04 72 12 95 86 (☎); Secrétariat : 04 72 12 96 27 (☎); 04 27 85 59 00 (📠)

Prescripteur Nom et Prénom : <u>Dr Robert Rousson</u> Service : <u>Cardiologie</u> Institution : <u>Hospices Civils de Lyon</u> Adresse : <u>59 Boulevard Pinel</u> Téléphone : <u>04 72 12 95 86</u> Fax : <u>04 72 12 96 27</u> Courriel : <u>robert.rousseau@chu-lyon.fr</u>	Préleveur Nom et Prénom : <u>Gilles Millat</u> Service : <u>Cardiologie</u> Date et heure : <u>20/10/2010 15</u>
---	---

PATIENT (si possible)

Pat. **3664560** 15/05/1961

Nom et Prénom :

Nom de jeune :

Date de naissance :

Sexe : ☐ M ☐ F

Origine ethnique : Caennaise

Nature du prélèvement : ☒ Sang (2 tubes EDTA à conserver à T° ambiante (72 h max))

☐ ADN ☐ Autre (préciser) :

ANALYSE MOLECULAIRE DEMANDEE

1- Exploration moléculaire complète

- ☒ Syndrome du QT Long (QTL) [gènes explorés : KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2]
- ☐ Syndrome de Brugada (BS) [gène exploré : SCN5A]
- ☐ Syndrome de la Mort Inattendue du nourrisson (MSIN) [gènes explorés : KCNQ1, KCNH2, SCN5A]
- ☐ Syndrome de Jervell et Lange-Nielsen (JLNS) [gènes explorés : KCNQ1, KCNE1]
- ☐ Autres (Syndrome du QT court, syndrome d'Andersen, Fibrillation Atriale, ...) :

2- Confirmation d'une mutation précédemment identifiée chez un cas index

Pathologie : ☐ QTL ☐ BS ☐ MSIN ☐ JLNS ☐ Autre

Mutation à confirmer (description précise de la mutation) :

3- Recherche directe d'une mutation chez un apparenté

Pathologie : ☐ CMH ☐ CMD ☐ CMR ☐ Autres

Mutation à rechercher (description précise de la mutation) :

S'agit-il du 1^{er} prélèvement ☒ du 2nd prélèvement ☐

Totalité des renseignements !!!!!



- Clinique : Troubles du rythme (torsade de pointes, tachycardies ventriculaires), Syncope, Mort subite,...

Table 1 Diagnostic Criteria for LQTS (Schwartz Score)

		Points
Electrocardiographic findings[#]		
A	QTc [^]	
	≥480 ms	3
	460-479 ms	2
	450-459 ms (in males)	1
B	QTc [^] 4th minute of recovery from exercise stress test ≥480 ms	1
C	Torsade de pointes*	2
D	T wave alternans	1
E	Notched T wave in 3 leads	1
F	Low heart rate for age [@]	0.5
Clinical History		
A	Syncope*	
	With stress	2
	Without stress	1
B	Congenital deafness	0.5
Family History		
A	Family members with definite LQTS ^{\$}	1
B	Unexplained sudden cardiac death age 30 among immediate family members ^{\$}	0.5

4 points

[#]In the absence of medications or disorders known to affect these electrocardiographic features; [^]QTc calculated by Bazett's formula where $QTc = QT / \sqrt{RR}$; *Mutually exclusive; [@]Resting heart-rate below the 2nd percentile for age; ^{\$}The same family member cannot be counted in A and B.

Score: ≤1 point: low probability of LQTS; 1.5 to 3 points: intermediate probability of LQTS; ≥3.5 points high probability.

Score de probabilité de la présence d'un syndrome du QT long congénital (Schwartz et al. 2011)

Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire CARDIOMYOPATHIES

Cardiomyopathie Hypertrophique (1^o intention)

ACTC1
ACTN2
FLNC
GLA
LAMP2
MYBPC3
MYH7
MYL2

MYL3
PRKAG2
TNNC1
TNNI3
TNNI2
TPM1
TTR

Autres cardiomyopathies (70 gènes) (Cardiomyopathie Hypertrophique (2nd intention), Cardiomyopathie Dilatée, Cardiomyopathie Restrictive, Non Compaction du Ventricule Gauche)

ABCC9
ACTC1
ACTN2
ALPK3
ANKRD1
BAG3
CALR3
CRYAB
CSRP3
DES
DMD
DTNA
EMD
FHL1
FHOD3
FKTN
FLNC

GAA
GATA4
GATA5
GATA6
GATAD1
GLA
HAND1
HAND2
HCN4
JPH2
LAMA4
LAMP2
LDB3
LMNA
MYBPC3
MYH6
MYH7
MYL2

MYL3
MYLK2
MYLK3
MYOM1
MYOZ2
MYPN
NEBL
NKX2-5
PDLIM3
PLEKHM2
PLN
PPA2
PRDM16
PRKAG2
PTPN11
RAF1
RBM20
RMY2

SCN5A
SGCD
TAZ
TBX5
TBX20
TCAP
TMPO

TNNC1
TNNI3
TNNI3K
TPM1
TTN

DAVD

CTNNA3
DES
DSG2
DSP
JUP
LMNA
PKP2
PLIN
RYYR
SCN5A
TGFB3
TMEM43
TTN



Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire TROUBLES DU RYTHME

⚡ Panels de 1^o intention

Syndrome
QT Long
KCNQ1
KCNH2
KCNJ2
SCN5A
KCNK1
KCNK2

Syndrome
Brugada
SCN5A

Syndrome
QT court
KCNH2
KCNQ1

Syndrome
Andersen-Tawil
KCNJ2

Syndrome de
Timothy
CACNA1C

TVPC
RYYR
CASQ2
TRDN
KCNJ2
CALM1
CALM2
CALM3

Tr. Conduction
Cardiaque
LMNA
SCN5A
TRPM4
NKX2-5

S. Repolarisation
Précoce
CACNA1C
CACNB2
CACNA2D1
SCN5A
KCNJ8

⚡ Panel Arythmie Cardiaque (40 gènes)

AKAP9
ANK2
CACNA1C
CACNA2D1
CACNB2
CALM1
CALM2
CALM3

CASQ2
DPP6
GJA1
GJA5
KCNH2
KCNJ2
KCNJ5
KCNJ8
KCNQ1
KCNQ2
KCNQ3
KCNQ4
KCNQ5
KCNQ6
KCNQ7
KCNQ8
KCNQ9
KCNQ10
KCNQ11
KCNQ12
KCNQ13
KCNQ14
KCNQ15
KCNQ16
KCNQ17
KCNQ18
KCNQ19
KCNQ20
KCNQ21
KCNQ22
KCNQ23
KCNQ24
KCNQ25
KCNQ26
KCNQ27
KCNQ28
KCNQ29
KCNQ30
KCNQ31
KCNQ32
KCNQ33
KCNQ34
KCNQ35
KCNQ36
KCNQ37
KCNQ38
KCNQ39
KCNQ40

KCNH2
KCNH3
KCNH4
KCNH5
KCNH6
KCNH7
KCNH8
KCNH9
KCNH10
KCNH11
KCNH12
KCNH13
KCNH14
KCNH15
KCNH16
KCNH17
KCNH18
KCNH19
KCNH20
KCNH21
KCNH22
KCNH23
KCNH24
KCNH25
KCNH26
KCNH27
KCNH28
KCNH29
KCNH30
KCNH31
KCNH32
KCNH33
KCNH34
KCNH35
KCNH36
KCNH37
KCNH38
KCNH39
KCNH40

KCNJ2
KCNJ3
KCNJ4
KCNJ5
KCNJ6
KCNJ7
KCNJ8
KCNJ9
KCNJ10
KCNJ11
KCNJ12
KCNJ13
KCNJ14
KCNJ15
KCNJ16
KCNJ17
KCNJ18
KCNJ19
KCNJ20
KCNJ21
KCNJ22
KCNJ23
KCNJ24
KCNJ25
KCNJ26
KCNJ27
KCNJ28
KCNJ29
KCNJ30
KCNJ31
KCNJ32
KCNJ33
KCNJ34
KCNJ35
KCNJ36
KCNJ37
KCNJ38
KCNJ39
KCNJ40

KCNQ1
KCNQ2
KCNQ3
KCNQ4
KCNQ5
KCNQ6
KCNQ7
KCNQ8
KCNQ9
KCNQ10
KCNQ11
KCNQ12
KCNQ13
KCNQ14
KCNQ15
KCNQ16
KCNQ17
KCNQ18
KCNQ19
KCNQ20
KCNQ21
KCNQ22
KCNQ23
KCNQ24
KCNQ25
KCNQ26
KCNQ27
KCNQ28
KCNQ29
KCNQ30
KCNQ31
KCNQ32
KCNQ33
KCNQ34
KCNQ35
KCNQ36
KCNQ37
KCNQ38
KCNQ39
KCNQ40

KCNH2
KCNH3
KCNH4
KCNH5
KCNH6
KCNH7
KCNH8
KCNH9
KCNH10
KCNH11
KCNH12
KCNH13
KCNH14
KCNH15
KCNH16
KCNH17
KCNH18
KCNH19
KCNH20
KCNH21
KCNH22
KCNH23
KCNH24
KCNH25
KCNH26
KCNH27
KCNH28
KCNH29
KCNH30
KCNH31
KCNH32
KCNH33
KCNH34
KCNH35
KCNH36
KCNH37
KCNH38
KCNH39
KCNH40

KCNJ2
KCNJ3
KCNJ4
KCNJ5
KCNJ6
KCNJ7
KCNJ8
KCNJ9
KCNJ10
KCNJ11
KCNJ12
KCNJ13
KCNJ14
KCNJ15
KCNJ16
KCNJ17
KCNJ18
KCNJ19
KCNJ20
KCNJ21
KCNJ22
KCNJ23
KCNJ24
KCNJ25
KCNJ26
KCNJ27
KCNJ28
KCNJ29
KCNJ30
KCNJ31
KCNJ32
KCNJ33
KCNJ34
KCNJ35
KCNJ36
KCNJ37
KCNJ38
KCNJ39
KCNJ40

KCNQ1
KCNQ2
KCNQ3
KCNQ4
KCNQ5
KCNQ6
KCNQ7
KCNQ8
KCNQ9
KCNQ10
KCNQ11
KCNQ12
KCNQ13
KCNQ14
KCNQ15
KCNQ16
KCNQ17
KCNQ18
KCNQ19
KCNQ20
KCNQ21
KCNQ22
KCNQ23
KCNQ24
KCNQ25
KCNQ26
KCNQ27
KCNQ28
KCNQ29
KCNQ30
KCNQ31
KCNQ32
KCNQ33
KCNQ34
KCNQ35
KCNQ36
KCNQ37
KCNQ38
KCNQ39
KCNQ40



Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire TROUBLES DU RYTHME

⚡ Panels de 1^o intention

Syndrome QT Long

KCNQ1
KCNH2
KCNJ2
SCN5A
KCNQ1
KCNQ2
KCNQ3

Syndrome Brugada

SCN5A

Syndrome QT court

KCNH2
KCNQ1

Syndrome Andersen-Tawil

KCNJ2

Syndrome de Timothy

CACNA1C

TVPC

RYYR
CASQ2
TRDN
KCNJ2
CALM1
CALM2
CALM3

Tr. Conduction Cardiaque

LMNA
SCN5A
TRPM4
NKX2-5

S. Repolarisation Précoce

CACNA1C
CACNB2
CACNA2D1
SCN5A
KCNJ8

⚡ Panel Arythmie Cardiaque (40 gènes)

AKAP9
ANK2
CACNA1C
CACNA2D1
CACNB2
CALM1
CALM2
CALM3

CASQ2
DPP6
GJA1
GJA5
KCNH2
KCNJ2
KCNJ5
KCNJ8
KCNQ1
KCNQ2
KCNQ3
KCNQ4
KCNQ5
KCNQ6
KCNQ7
KCNQ8
KCNQ9
KCNQ10
KCNQ11
KCNQ12
KCNQ13
KCNQ14
KCNQ15
KCNQ16
KCNQ17
KCNQ18
KCNQ19
KCNQ20
KCNQ21
KCNQ22
KCNQ23
KCNQ24
KCNQ25
KCNQ26
KCNQ27
KCNQ28
KCNQ29
KCNQ30
KCNQ31
KCNQ32
KCNQ33
KCNQ34
KCNQ35
KCNQ36
KCNQ37
KCNQ38
KCNQ39
KCNQ40

KCNH2
KCNH3
KCNH4
KCNH5
KCNH6
KCNH7
KCNH8
KCNH9
KCNH10
KCNH11
KCNH12
KCNH13
KCNH14
KCNH15
KCNH16
KCNH17
KCNH18
KCNH19
KCNH20
KCNH21
KCNH22
KCNH23
KCNH24
KCNH25
KCNH26
KCNH27
KCNH28
KCNH29
KCNH30
KCNH31
KCNH32
KCNH33
KCNH34
KCNH35
KCNH36
KCNH37
KCNH38
KCNH39
KCNH40

NOS1AP
NPPA
RANGRF
RYYR
SCN10A
SCN1B
SCN2B
SCN3B

SCN4B
SCN5A
SLC4A3
SLMAP
SNTA1
TECRL
TRDN
TRPM4

✓ Analyse panel complet

SOPHIA DDM

WORKSPACE Requests VDB Variant Database Browser ANALYSIS 15595 #20007-0180

CHU LYON - Cardio Community, Cardio Peer Netw...

Requests

Interpretation 1 SAMPLE #200125076 15595 < 37/72 > RUN 26/04/2019 NBG_Cardio_Mars2019_Run121_V3_JR_GM 15595 S37 - -

cardio_nimbleg... 105 genes

Low Coverage

Patient's Disease (0)

REPORTED 1/1 KCNH2

Cardio Nimblegen Lyon v2 105 genes germline

Interpretation Scope: cardio_nimblegen_Lyon_v2_105g

OVERVIEW SCREENING GENES SNVs/INDELs CNVs FUSIONS WARNINGS

Variant List - sorted by: Prediction>Pathogenicity class>Gene

SOPHIA Filters

Retained Variants 335

Highly Pathogenic A 1

Potentially Pathogenic B 1

Unknown Significance C 1

Likely Benign D 332

Low Confidence Variants 1382

Flagged Variants

P	P...	...	C...	Gene	RefSeq Id	Ex...	Coding c...	c.DNA	Protein	D...	VF%	F...	...	F...	P...	P...	PO...	1-S...	Mu...	Processed Clin...
A	5	★	SNP 7	KCNH2	NM_000238	7	missense	c.1841C>T	p.Ala614Val	1303	40.8 1	1	3	105	1.0	0.999	0.999	1.0	Pathogenic	
B	3		SNP 11	CRYAB	NM_001885	3	missense	c.337T>G	p.Phe113Val	1434	50.6 1	1	1	-13	0.207	0.319	0.997	1.0		
B	2		SNP 15	ALPK3	NM_020778	6	missense	c.4234C>T	p.Arg1412Trp	735	43.8 4	121	193	-190	1.0	0.927	1.0	0.0	Benign	
B	2		SNP 2	DES	NM_001927	4	missense	c.893C>T	p.Ser298Leu	1398	47.4 1	4	9	-5	1.0	0.966	0.999	1.0	Conflicting_inte	
B	2		SNP 14	MYH6	NM_002471	28	missense	c.3883G>C	p.Glu1295Gln	1591	51.8 1	46	315	-24	0.993	0.952	0.999	1.0	Benign/Likely_b	
B	2		SNP 2	TTN	NM_001256850	84	missense	c.23929A>G	p.Arg7977Gly	1903	48.6 9	207	2443	-96	0.153	0.053	0.925	1.0	Benign/Likely_b	
B	2		SNP 2	TTN	NM_001256850	274	missense	c.64207C>T	p.Pro21403Ser	1904	48.6 4	41	338	283	0.957	0.642	0.979	1.0	Conflicting_inte	
B	2		SNP 2	TTN	NM_001256850	227	missense	c.48269T>C	p.Ile16090Thr	2072	51.1 1	65	1225	96	1.0	0.998	0.97	1.0	Benign/Likely_b	
B	2		SNP 2	TTN	NM_001256850	201	missense	c.41779C>T	p.Pro13927Ser	1506	48.9 1	1	13	-6	1.0	0.999	0.993	1.0	Uncertain_signi	
C	2		SNP 1	ACTN2	NM_001103	1	5'UTR	c.-22C>T		726	44.9 6	256	2665						Benign/Likely_b	
C	2		SNP 4	ANK2	NM_001148	21	synonymous	c.2337C>T	p.= (p.Val779Val)	1319	47.4 5	206	2491	-40					Benign/Likely_b	
C	2		SNP 6	DSP	NM_004415	24	synonymous	c.8175C>A	p.= (p.Arg2725Arg)	1485	48.2 7	386	4841	-442					Benign/Likely_b	
C	2		I... 18	DTNA	NM_001390	20	intronic	c.2082-28dupT		1278	47.3 1	5	9							
C	2	▲	SNP 7	KCNH2	NM_000238	2	intronic	c.307+27G>C		375	46.1 1	13	127							
C	2		SNP 1	LMNA	NM_170707	1	synonymous	c.51C>T	p.= (p.Ser17Ser)	651	43.6 5	141	1366	51					Benign/Likely_b	
C	2		SNP 14	MYH7	NM_000257	37	synonymous	c.5451G>C	p.= (p.Ala1817Ala)	1740	49.9 1	1	4	109						
C	2		SNP 10	MYPN	NM_032578	5	synonymous	c.1134C>T	p.= (p.Ile378Ile)	1325	45.7 2	60	685	4					Benign	
C	2		SNP 1	RYR2	NM_001025	28	missense	c.2407C>T	p.= (p.Val1124Val)	1424	46.5 2	54	507	17	0.0	0.004	0.234	1.0	Benign/Likely_b	

gilles.millat@chu-lyon.fr CHU LYON - Cardio 20007 Last login: 24/12/2020 12:45 O, A

SOPHIA CENET CS* 5.8.0.3--h5-edeb693

10:38 27/12/2020

✓ Analyse panel 1° intention Syndrome QT Long

SOPHiA DDM

WORKSPACE
Requests

VDB
Variant Database Browser

ANALYSIS 15595
#20007-0180

CHU LYON - Cardio
Community, Cardio Peer Netw...

Interpretation 1

SAMPLE #200125076 15595 < 37/72 >

RUN 26/04/2019 NBG_Cardio_Mars2019_Run121_V3_JR_GM

15595 S37

cardio_nimbleg...
105 genes

QT Long -1° int...
5 genes

Low Coverage

Patient's Disease (0)

REPORTED 1/1
KCNH2

Cardi genes

OVERVIEW

SCREENING

GENES

SNVs/INDELS

CNVs

FUSIONS

WARNINGS

Interpretation Scope: cardio

SOPHiA Filters

Retained Variants
14

Highly Pathogenic
1

Potentially Pathogenic
0

Unknown Significance
0

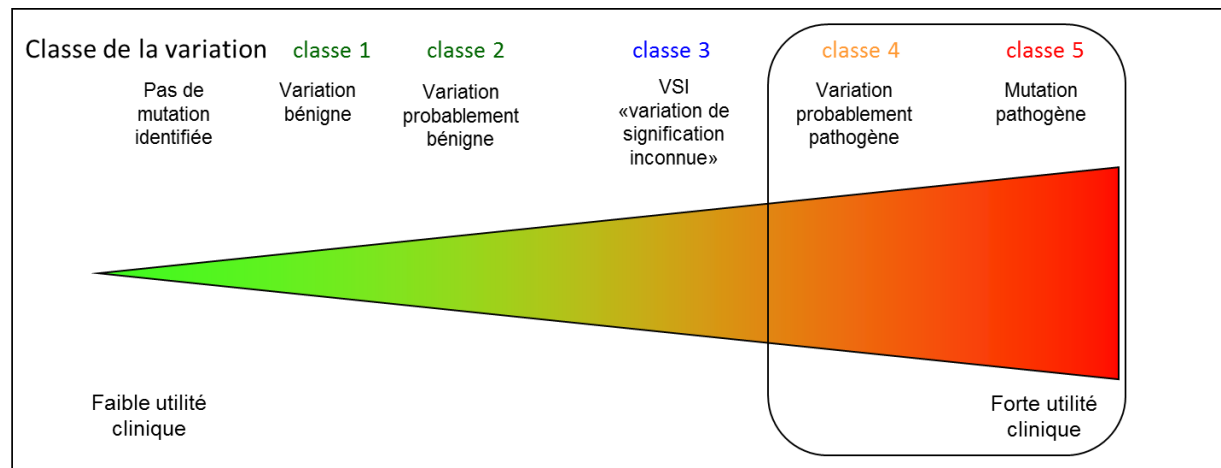
Likely Benign
13

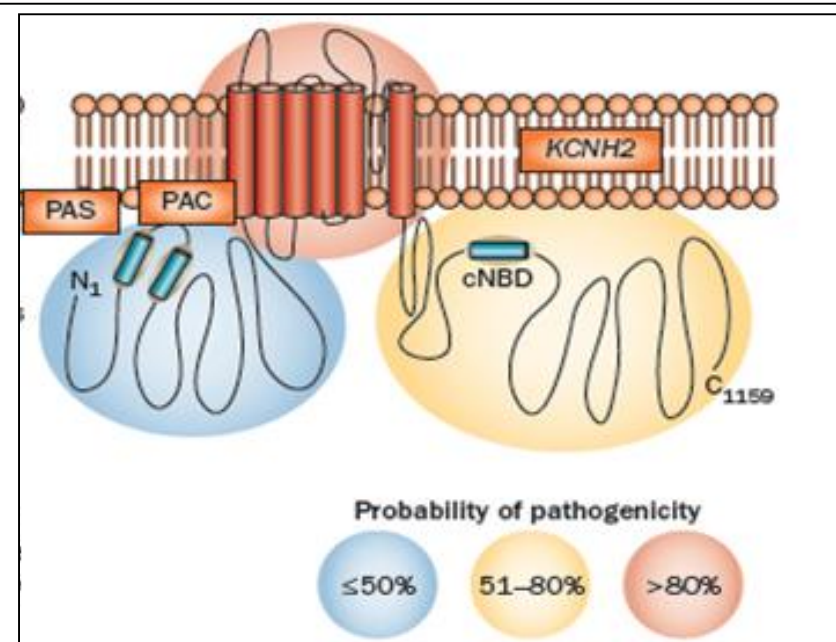
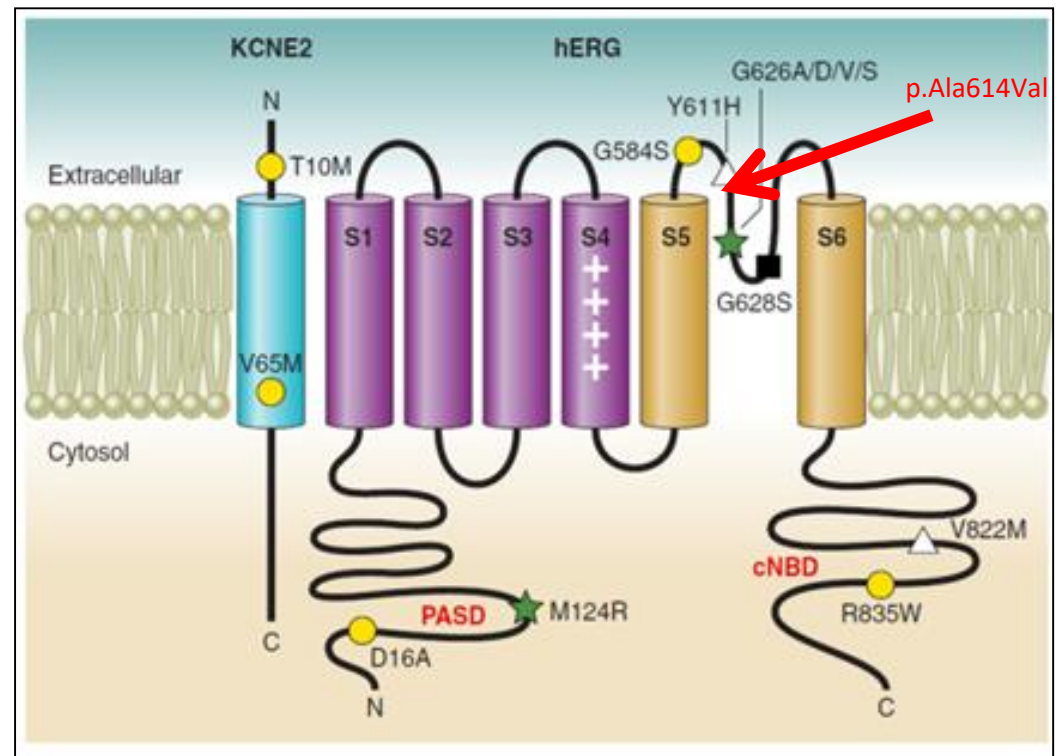
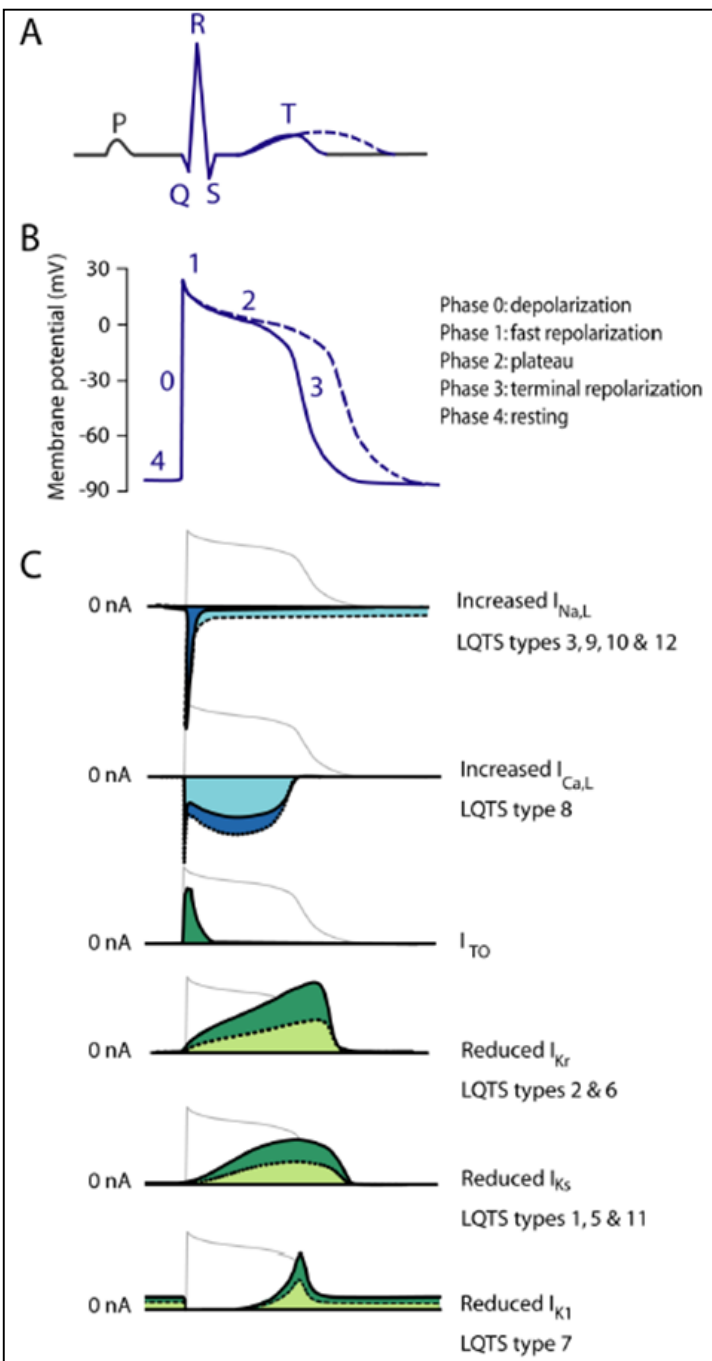
Variant List - sorted by: Prediction>Pathogenicity class>Gene

P	P...	...	C...	Gene	RefSeq Id	Ex...	Coding c...	c.DNA	Protein	D...	VF%	F...	...	F...	P...	P...	PO...
A	5	★		SNP 7	KCNH2	NM_000238	7	missense	c.1841C>T	p.Ala614Val	1303	40.8	1	1	3	105	1.0 0.999
C	2	⚠		SNP 7	KCNH2	NM_000238	2	intronic	c.307+27G>C		375	46.1	1	13	127		
D	2			I...	3	SCN5A	NM_198056	16	intronic	c.2787+28_2...	520	73.7	26	1186	9707		
D	1			SNP 21	KCNE1	NM_000219	4	missense	c.112A>G	p.Ser38Gly	1224	99.9	57	2887	34365	-112	0.0 0.0
D	1			SNP 7	KCNH2	NM_000238	6	synonymous	c.1539C>T	p.= (p.Phe513Phe)	1283	49.6	37	1340	18139	19	
D	1			SNP 7	KCNH2	NM_000238	7	synonymous	c.1692A>G	p.= (p.Leu564Leu)	773	98.8	56	2107	25651	-135	
D	1			SNP 7	KCNH2	NM_000238	8	synonymous	c.1956T>C	p.= (p.Tyr652Tyr)	508	98.4	61	2866	33905	-11	
D	1	⚠		SNP 7	KCNH2	NM_000238	13	intronic	c.3152+22G>A		721	50.5	37	1378	17491		
D	1			SNP 7	KCNH2	NM_000238	6	synonymous	c.1467C>T	p.= (p.Ile489Ile)	1409	47.5	37	1350	18362	91	
D	1			SNP 11	KCNQ1	NM_000218	16	synonymous	c.1986C>T	p.= (p.Tyr662Tyr)	812	99.9	30	1204	14668	-46	
D	1			SNP 11	KCNQ1	NM_000218	13	synonymous	c.1638G>A	p.= (p.Ser546Ser)	817	45.3	26	1115	14195	48	
D	1			SNP 3	SCN5A	NM_198056	2	synonymous	c.87A>G	p.= (p.Ala29Ala)	1394	99.9	71	3161	37893	-87	
D	1			SNP 3	SCN5A	NM_198056	28	synonymous	c.5457T>C	p.= (p.Asp1819Asp)	1733	50.6	39	1960	24507	595	
D	1			SNP 3	SCN5A	NM_198056	17	synonymous	c.3183A>G	p.= (p.Glu1061Glu)	1336	100.0	72	3279	39361	46	

Variation de *KCNH2* (Potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 2)

- **Class 5-Certainly pathogenic**, Transition C en T dans exon 7; substitution faux-sens: Ala614 change en Val.
- **Ce variant est recensé comme pathogène dans ClinVar:**
RCV000254785.3 (Pathogenic* - not provided), RCV000022643.26 (Pathogenic* - Long QT syndrome 2),
RCV000462085.4 (Pathogenic** - Long QT syndrome)
- Nomenclature HGVS (v15.11)
Niveau cDNA: NM_000238.3:c.1841C>T
Niveau gDNA: Chr7(GRCh37):g.150648640G>A
Niveau protéique: p.Ala614Val
- Éléments de pathogénicité
Nucléotide très conservé (phyloP: 4.89 [-14.1;6.4])
Acide aminé très conservé jusqu'à Tétraodon (sur 14 espèces)
Ecart physico-chimique entre Ala et Val peu important (Dist. de Grantham: 64 [0-215])
Align GVGD (v2007): C0 (GV: 99.13 - GD: 64.43)
SIFT (v6.2.0): Deleterious (score: 0.01, median: 3.81)
MutationTaster (v2013): disease causing (p-value: 1)
Polyphen : 1 et 0.999 (probably damaging)
GnomAD : 0 occurrence





Médicaments contre-indiqués, déconseillés, ou à utiliser avec précaution dans le syndrome du QT long congénital

*Document rédigé par le Centre de référence
pour les maladies cardiaques héréditaires, Paris, www.cardiogen.aphp.fr*

La liste des médicaments suivants doit dans tous les cas être discutée avec le cardiologue traitant, de façon à adapter la liste à la situation de chaque patient.

Les médicaments **contre-indiqués** sont ceux pour lesquels des complications de type torsades de pointes ont pu être documentées.

Les médicaments **déconseillés ou à utiliser avec précautions** sont des substances qui ne sont pas électrophysiologiquement neutres. Il est préférable de les éviter, ou de ne les prescrire que sous stricte surveillance de l'électrocardiogramme (ECG).

A-MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES

1- Antiarythmiques de classe I:

Contre-indiqués :

- Quinidine (Cardioquine®, Longacor®, Quinidurule®, Sérécort®),
- Disopyramide (Rythmodan®, Isorhythm®)

Déconseillés :

- Cibenzoline (Cipralan®, Exacor®)
- Flécaïnide (Flécaïne®)
- Propafénone (Rythmol®)
- Aprindine (Fiboran®)

2- Antiarythmiques de classes III

Contre indiqués :

- Amiodarone (Cordarone®, Corbionax®)
- Sotalol (Sotalex®)
- Ibutilide (Corvert®)

3- Inhibiteurs calciques :

Contre-indiqué : Bépridil (Cordium®)

4- Diurétiques :

Contre-indiqués : tous les diurétiques hypokaliémiants

5- Vasodilatateurs cérébraux :

Contre-indiqués : Les dérivés de la Vincamine (Vinca®, Voncafor®, Rhéobral®, Vincartine®)

B- PSYCHOTROPES

Contre-indiqués :

- Neuroleptiques : Chlorpromazine (Largactil®), Dripéridol (Droleptan®), Halopéridol (Haldol®), Sultopride (Barnétal®), Thioridazine (Melleril®), Pimozide (Orap®), Risperidone (Risperdal®)

- Antidépresseurs : Imipramine (Tofranil®), Désipramine (Perlofran®), Amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®), Doxépine (Quitaxon®), Maprotiline (Ludionil®), Fluoxétine (Prozac®)

Déconseillés : tous les médicaments de la famille des phénothiazines, des butyrophénones, des benzamides, des imipraminiques, le lithium.

C- ANTI-INFECTIEUX

Contre-Indiqués :

- Erythromycine (Erythrocin®, Abboticine®, Propiocrine®, Ery®)
- Clarythromycine (Zeclar®, Naxy®)
- Spiramycine (Rovamycine®, Rodogyl®)
- Amphotéricine B (Fungizone®, Amphocycline®)
- Triméthoprim Sulfaméthoxazole (Bactrim®, Eusaprim®)
- Amantadine (Mantadix®)
- Pentamidine (Pentacarinal®)
- Sparfloxacin (Zagam®)
- Chloroquine (Nivaquine®, Halofantrine (Halfan®))
- Azolés : Kétoconazole (Nizoral®), Miconazole (Daktarin®), Itraconazole (Sporanox®)

Déconseillés : les médicaments de la classe des macrolides et les autres antipaludéens : Quinine (Quinimax®, Quinoforme®), Méfloquine (Lariam®), Amodiaquine (Flavoquine®)

D- ANTI-ALLERGIQUES

Déconseillés :

- Les antihistaminiques anticholinergiques : Hydroxyzine (Atarax®), Cyproheptadine (Périactine®), Prométhazine (Phénergan®), Dexchlorphéniramine Polaramine®, Alimémazine (Théralène®), Carboxinamine (Allergafond®), Buclizine (Aphilan®), Bromphéniramine (Dimégan®), Méquitazine (Primalan®), Isothipendyl, (Istanil®), Doxylamine (Méréprine®, Donormyl®)
- Les autres antihistaminiques H1 non anticholinergiques : Cétirizine (Zyrtec®, Virlix®), Laratidine (Clarityne®), Oxatamide (Tinset®)
- Les produits classés dans les 'décongestionnants' qui contiennent des antihistaminiques
- Attention aux associations entre les antihistaminiques et les dérivés azolés.

E- AUTRES CLASSES THERAPEUTIQUES

Contre-indiqués :

- Doxorubicine (Adriblastine®) ;
- Cisapride (Prépulsid®) ;
- Antimitotique : Tamoxifène (Nolvadex®, Kessar®)

Déconseillés : Sildénafil (Viagra®). Héxaquine® qui contient de la Quinine. Les laxatifs irritants, notamment en association avec les dérivés azolés. Le dompéridone (Motilium®). Antimigraigneux : Sumatriptan (Imigrane®)

Arrêté du 8 décembre 2014 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale

- Certaines maladies génétiques peuvent bénéficier de mesures de prévention et de soins, c'est pourquoi il peut être essentiel d'informer les membres de sa famille sur sa maladie. Ils pourront ainsi effectuer un test génétique qui leur permettra de bénéficier de toutes ces mesures médicales en cas de besoin.
- C'est le rôle du médecin prescripteur ou du conseiller en génétique de définir qui, dans la famille, présente ou non un risque d'avoir l'anomalie génétique familiale.
- Si on vous diagnostique une maladie génétique héréditaire, vous pourrez soit le dire directement aux membres de votre famille concernée, soit demander au médecin de le faire pour vous.
 - Si vous choisissez de les informer vous-même, votre médecin peut vous aider. Si vous en ressentez le besoin, un psychologue pourra vous accompagner dans cette démarche.
 - Si vous demandez à votre médecin de procéder à cette information, il enverra aux membres de votre famille une lettre qui ne mentionnera ni votre identité, ni le diagnostic de la maladie, mais qui recommandera de prendre rendez-vous auprès d'une consultation de génétique en raison des mesures de prévention ou de soin possibles.
- Au delà du caractère médical et éthique de cette démarche, l'information à la parentèle est une obligation encadrée par la loi : la loi de bioéthique rend obligatoire l'information des proches si, en cas de maladie grave, des mesures de dépistage et de prévention sont possibles.

Tribunal judiciaire de Clermont-Ferrand

N° téléphone : 0473317700

N° télécopie : 0473317800



**ORDONNANCE DE COMMISSION D'EXPERT
AUX FINS D'EXAMEN MÉDICAL**

Nous, _____, juge d'instruction, étant en notre cabinet au Tribunal judiciaire de Clermont-Ferrand ;

Vu l'information concernant :

X

du chef :

- de HOMICIDE INVOLONTAIRE faits commis le 10 octobre 2018 à CLERMONT FERRAND
prévus par ART.221-6 AL.1 C.PENAL,
et réprimés par ART.221-6 AL.1, ART.221-8, ART.221-10 C.PENAL.

Partie Civile :

Monsieur

Adresse : 11 Les Premières Cabanes 34250 PALAVAS LES FLOTS

Ayant pour avocat, Maître PORTEJOIE Gilles-jean avocat au barreau de CLERMONT-FERRAND.

Victime :

Monsieur

Quentin (ddn : 28/05/1998)

Décédé

Vu les articles 81, 156 et suivants du code de procédure pénale ;

COMMETTONS

Docteur MILLAT Gilles demeurant : Laboratoire de biologie médicale Multi sites du CHU de LYON, Centre de biologie et pathologie EST (Bât A3), Groupement hospitalier Est, Service de cardiogénétique moléculaire, troubles du rythme et cardiomyopathies, 59 boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX FRANCE, expert qui prêterait le serment prévu à l'article 160 du code de procédure pénale choisi en raison de sa particulière compétence en ce domaine, (article 157 al 2 du code de procédure pénale), aux fins de procéder aux opérations ci-après indiquées ;

Cas clinique n°8

Syndrome du QT Long

Service de Cardiogénétique Moléculaire

- Troubles du rythme et Cardiomyopathies -

Pr Robert Rousson, Dr Gilles Millat, Dr Dominique Bozon (prenom.nom@chu-lyon.fr);

Tél : 0472129586 ou 0472129627 (secrétariat), Fax : 0427855900

Nature des prélèvements : 2 tubes de sang sur EDTA (bouchon violet) à conserver à température ambiante
Réception des prélèvements : du lundi au jeudi, de 9h à 17h ; le vendredi, de 9h à 12h

PRESCRIPTEUR : Nom et prénom : Centre de Génétique Humaine Service : CHU St Sacques Institution : CHU St Sacques Adresse : 7 place St Sacques Téléphone : 03 81 21 81 81 Fax : 03 81 21 81 81 courriel : r.rousseau@chu-besancon.fr	PRELEVEUR : Nom et prénom : Service : Date : Heure :
---	---

PATIENT : Sexe : ☐ M ☒ F Nom : Prénom : Nom de jeune fille : Date de naissance : 06.12.1958 Lieu et pays de naissance : Besançon, France Origine Ethnique : Caennaise	Un apparenté a-t-il déjà été prélevé dans le but de réaliser une étude moléculaire liée au diagnostic évoqué chez le patient ? non ☒ oui ☐ Si oui, Indiquer ci-dessous : Les nom et prénom de l'apparenté : Le laboratoire où le prélèvement a été envoyé : Consanguinité des parents : non ☒ oui ☐ Mode de transmission : Familial ☒ sporadique ☐
Nature du prélèvement : ☐ Sang ☒ ADN ☐ Autre (préciser) :	

Contexte clinique :

- Patiente de 59 ans avec QTc à 496 ms
- Nombreuses extrasystoles ventriculaires polymorphes isolées et en doublet tout au long de l'effort
- Mère DCD avec ATCD de QT à 570 ms

1) SCREENING DE GÈNES PAR SÉQUENÇAGE HAUT-DÉBIT CHEZ UN CAS INDEX

• ANALYSE(S) DE NIVEAU 1

Mère décédée avec atcd de QT à 570ms.

☒ Syndrome du QTL ☐ Syndrome du QT court Valeur QTc : 415 ms QT à 460 ms ECG, allure de l'onde T en faveur de : LQT1 ☐ LQT2 ☐ LQT3 ☐ Test ECG d'effort : ☒ OUI ☐ NON Résultats : nombreuses extrasystoles ventriculaires polymorphes isolées et en doublet tout au long de l'effort	☒ Analyse de 5 gènes majeurs pour le QT long (* 2 gènes pour le QT court): KCNQ1*, KCNH2*, KCNE1, KCNE2, SCN5A
☐ Syndrome de Brugada ECG au repos : Sus décalage du segment ST > 2 mm ☐ OUI ☐ NON Bloc de branche droit ☐ OUI ☐ NON Anomalie à l'Echographie cardiaque ou autres ☐ OUI ☐ NON Test à l'Aïmaline : ☐ Positif (sus décalage sup à 2mm) ☐ Négatif	☐ Analyse du gène majeur : SCN5A
☐ Trouble de la conduction cardiaque ECG : Aspect de bloc de branche ☐ droit ☐ gauche ☐ NON Bloc auriculo-ventriculaire ☐ OUI ☐ NON Anomalie cardiaque à l'échographie, à l'angiographie, à l'IRM : ☐ OUI ☐ NON	☐ Analyse de 2 gènes majeurs : SCN5A, LMNA

• ANALYSE(S) DE NIVEAU 2 (Après confirmation de l'hypothèse diagnostique)

☐ Panel élargi de gènes impliqués dans les arythmies cardiaques

2) RECHERCHE DIRECTE DE MUTATION(S) CHEZ UN APPARENTÉ

Symptomatique ☐ Asymptomatique ☐ 1^{er} prélèvement ☐ 2^{ème} prélèvement ☐
 Gène Mutation (ou photocopie du résultat précédent)

✓ Analyse panel complet

WORKSPACE
Requests

VDB
Variant Database Browser

ANALYSIS 13283
#20007-0141

PROJECT Interpretation 1

SAMPLE #200078779 13283 < 9/24 >

RUN 09/04/2018 NBG_CardioAvril2018_Run88_v3_AE_GM

13283 S9 --

cardio_nimbleg...
105 genes

Low Coverage

Patient's Disease (0)

OVERVIEW SCREENING GENES SNVs/INDELs CNVs FUSION WARNINGS

SOPHiA Filters

Retained Variants
319

Highly Pathogenic
A
0

Potentially Pathogenic
B
1

Unknown Significance
C
219

Likely Benign
D
99

Variant List - sorted by: [FREQ_ALL](#)

P...	P...	T...	Chr...	Gene	Ex...	Coding co...	c.DNA	Protein	D...	VF%	F...	Pol...	P...	SIFT	Mu...	Processe...	ExAC
B	2	★	6	LAMA4	16	missense	c.1999G>T	p.Asp667Tyr	1953	51.3	1	0.986	0.742	0.983	1.0	unknown	0.0011
B	★	SNP	7	KCNH2	11	missense	c.2660G>C	p.Arg887Pro	991	51.4	1	0.998	0.989	0.983	1.0		
C		SNP	1	TNNT2	12	intronic	c.571-24C>T		1163	51.2	1						
C		SNP	4	ANK2	45	intronic	c.11859+19C>G		1386	50.1	2						0.0
C		SNP	19	CALR3	4	intronic	c.492+9T>C		1681	47.6	2						0.0
C	2	SNP	10	RBM20	10	intronic	c.2655+15A>G		1610	47.0	11					non-pathog...	0.0028
C	2	SNP	2	TTN	144	intronic	c.33044-30G>A		1866	48.4	29						0.0066
C	1	SNP	14	MYH6	33	intronic	c.4959+13G>A		1648	50.5	46					non-pathog...	0.0096
C		SNP	6	LAMA4	5	intronic	c.423-4T>G		1896	47.3	70					non-pathog...	0.013
C		SNP	8	GATA4	7	3'UTR	c.*1355G>A		1913	99.8	81						
C	2	SNP	3	TMEM43	3	synonymous	c.222C>T	p.= (p.Pro74Pro)	1575	48.2	86					non-pathog...	0.008
B	2	SNP	6	LAMA4	11	splice_dono...	c.1357+4G>T	p.?	1881	51.1	104					non-pathog...	0.032
C		SNP	15	ALPK3	6	synonymous	c.4317C>T	p.= (p.Asp1439Asp)	841	44.5	113						0.049

✓ Analyse panel 1° intention Syndrome QT Long

SOPHiA DDM

WORKSPACE Requests VDB Variant Database Browser ANALYSIS 13283 #20007-0141

PROJECT Interpretation 1 SAMPLE #200078779 13283 < 9/24 > RUN 09/04/2018 NBG_CardioAvril2018_Run88_v3_AE_GM 13283 S9 -

cardio_nimbleg... 105 genes QT Long -1° int... 5 genes

Low Coverage Patient's Disease (0)

OVERVIEW SCREENING GENES SNVs/INDELs CNVs FUSION WARNINGS

Variant List - sorted by: [FREQ_ALL](#)

IP	P...	★	T...	Chr...	Gene	Ex...	Coding co...	c.DNA	Protein	D...	VF%	F...	Pol...	P...	SIFT	Mu...	Processe...	ExAC
B	★	SNP	7	KCNH2	11	missense	c.2660G>C	p.Arg887Pro	991	51.4	1	0.998	0.989	0.983	1.0			
C	2	INDEL	3	SCN5A	16	intronic	c.2787+28_2787+29ins24		576	76.9	942							
C	1	SNP	7	KCNH2	7	synonymous	c.1692A>G	p.= (p.Leu564Leu)	1034	50.4	2742						non-pathog...	0.478
C	2	SNP	3	SCN5A	28	synonymous	c.5457T>C	p.= (p.Asp1819Asp)	2025	50.7	2885						non-pathog...	0.388
C	1	SNP	7	KCNH2	8	synonymous	c.1956T>C	p.= (p.Tyr652Tyr)	687	49.0	3460						non-pathog...	0.663
D	2	SNP	21	KCNE1	4	missense	c.112A>G	p.Ser38Gly	1439	52.2	3862	0.0	0.0	0.599	0.0		non-pathog...	0.647
C	1	SNP	3	SCN5A	17	synonymous	c.3183A>G	p.= (p.Glu1061Glu)	1488	99.9	4613						non-pathog...	0.912
C	1	SNP	3	SCN5A	2	synonymous	c.87A>G	p.= (p.Ala29Ala)	1526	99.9	4622						non-pathog...	0.773

SOPHiA Filters

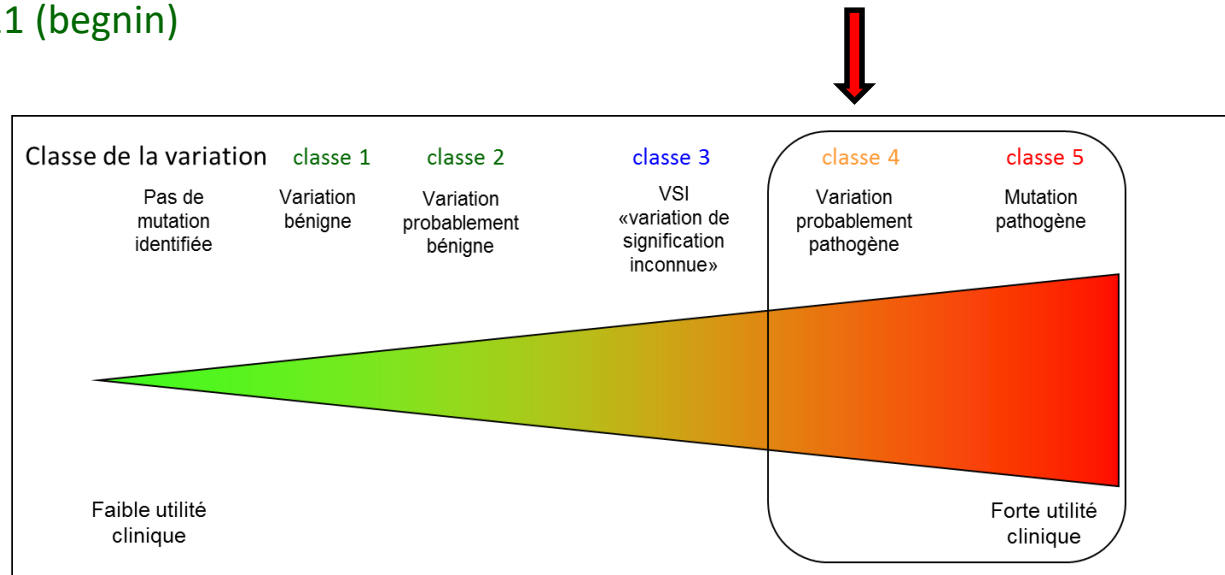
Retained Variants 8

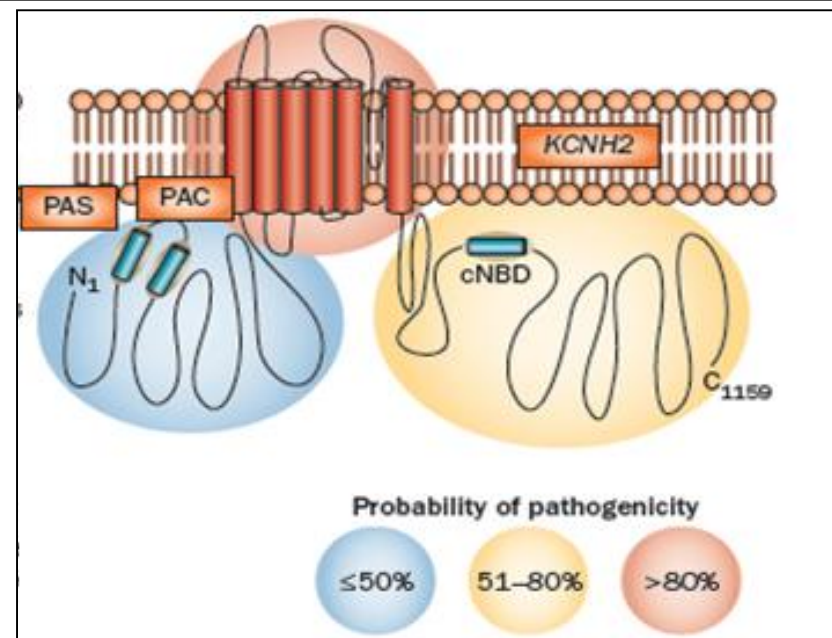
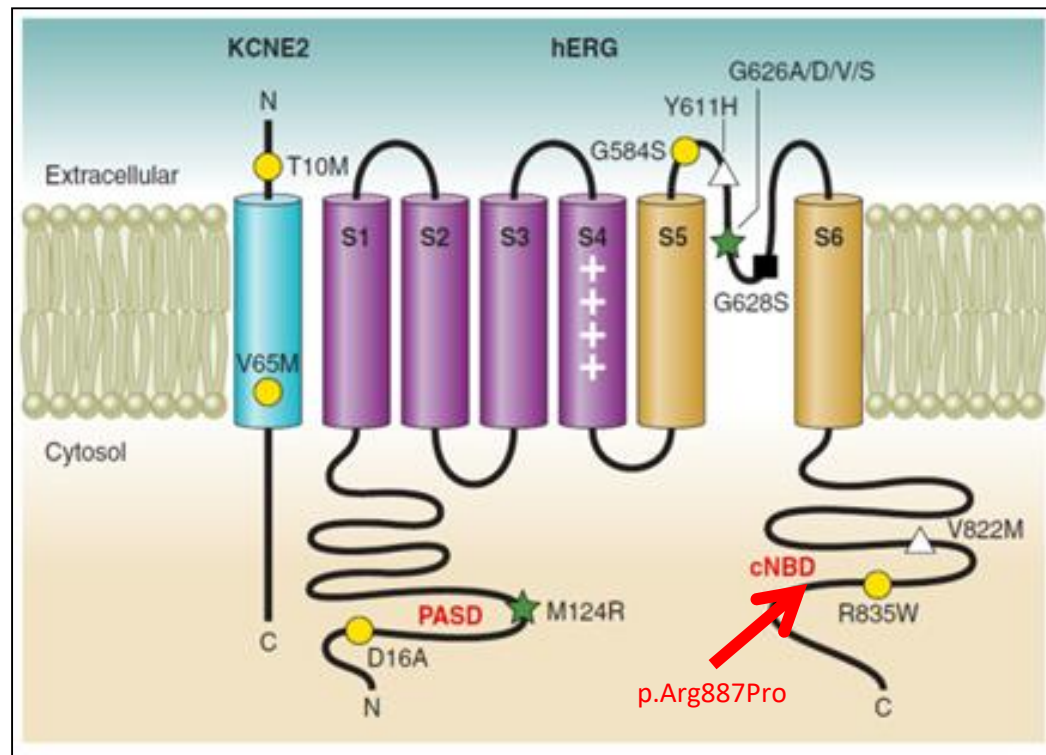
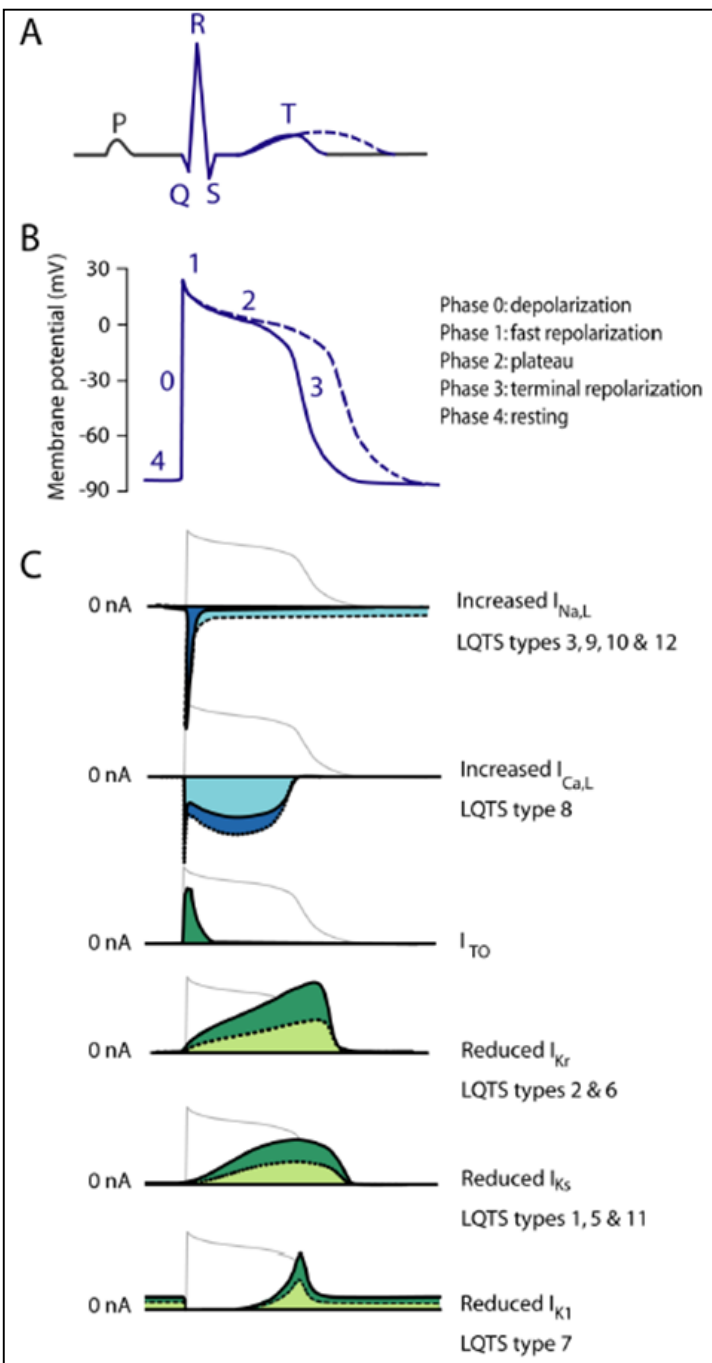
Highly Pathogenic 0

Potentially Pathogenic 1

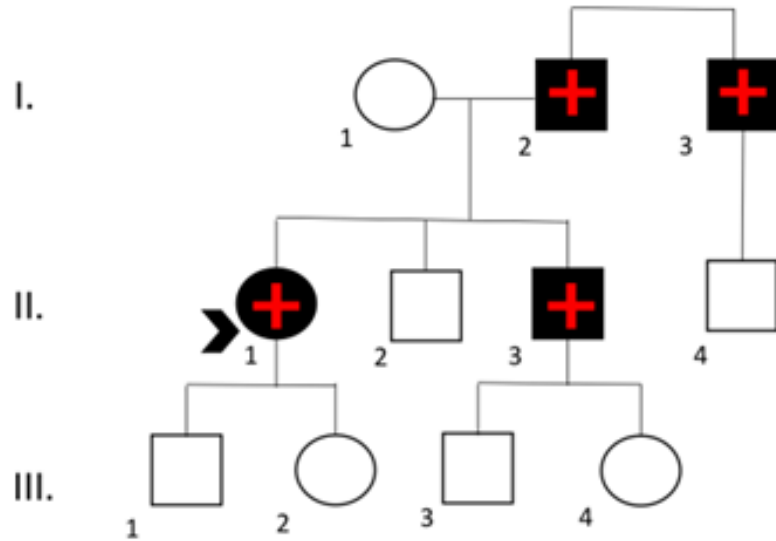
Variation de *KCNH2* (Potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 2)

- Nomenclature HGVS (v15.11)
 - Niveau cDNA: NM_000238.3:c.2660G>C
 - Niveau gDNA: Chr7(GRCh37):g.150645564C>G
 - Niveau protéique: **p.Arg887Pro**
- **Class 4-Likely pathogenic**, Transversion G en C (exon 11), substit. faux-sens: Arg887 change en Pro.
- Éléments de pathogénicité
 - Nucléotide très conservé (phyloP: 4.56 [-14.1;6.4])
 - Acide aminé moyennement conservé (sur 14 espèces)
 - Ecart physico-chimique entre Arg et Pro important (Dist. de Grantham: 103 [0-215])
 - Align GVGD (v2007): C0 (GV: 353.86 - GD: 0.00)
 - SIFT (v6.2.0): Tolerated (score: 0.08, median: 4.32)
 - MutationTaster (v2013): disease causing (p-value: 0.999)
 - Polyphen : 0.015 et 0.011 (begin)
 - gnomAD : 0 occ

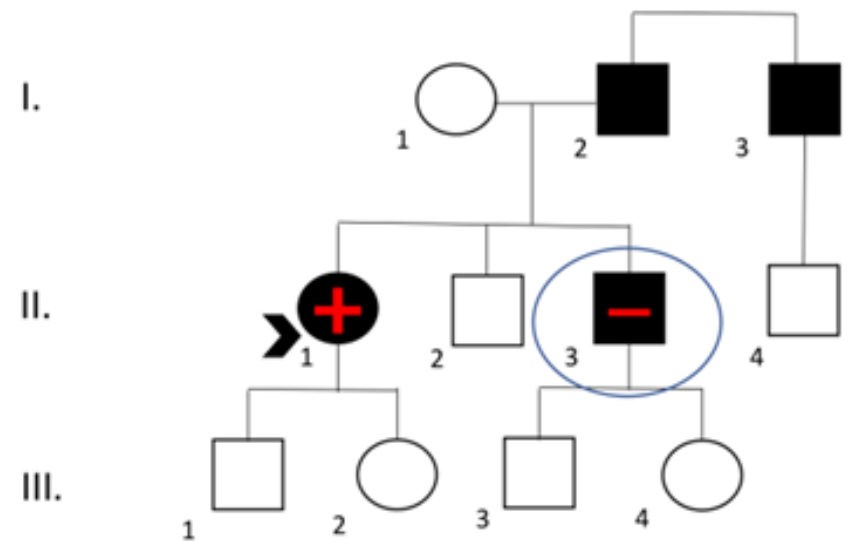




- ✓ Tester, si possible, la ségrégation du variant au sein de la famille



A. Co-segregation



B. Non-segregation

Cas clinique n°9

Syndrome de Brugada

❑ Syndrome de Brugada

- Entité clinique décrite en 1992 par les frères Brugada (syncopes et morts subites)
 - 4% des MS, 20% des MS sur cœur sain
- Syndrome est caractérisé par :
 - Aspect anormal de l'ECG (sus-décalage du segment ST en V1-V3, parfois transitoire)
 - Risque de mort subite par fibrillation ventriculaire
- Prévalence estimée dans la population: 1/2000-50000
 - Pays orientaux prévalence plus importante (env 1/700-1/800) /Europe et USA (1/3300 à 1/10 000)
- Syndrome plus fréquents chez les hommes que chez les femmes
 - Sex-ratio 8 :1
 - Prévalence plus élevée chez l'homme âgé de 30-50 ans
- Clinique
 - Asymptomatique,
 - Syncope, énurésie nocturne, réveil brutal nocturne
 - Mort Subite
 - Contexte : repos, fièvre
- ❑ Transmission Autosomique dominante
 - Pénétrance et expressivité variable
 - Mutation perte de fonction *SCN5A* (20% des cas)

Service de Cardiogénétique Moléculaire - Troubles du rythme et Cardiomyopathies -

Pr Robert Rousson, Dr Gilles Millat, Dr Dominique Bozon [prenom.nom@chu-lyon.fr];

Tél : 0472129586 ou 0472129627 (secrétariat), Fax : 0427855900

Nature des prélèvements : 2 tubes de sang sur EDTA (bouchon violet) à conserver à température ambiante
Réception des prélèvements : du lundi au jeudi, de 9h à 17h ; le vendredi, de 9h à 12h

PRESCRIPTEUR (SENIOR)	PRELEVEUR
Nom et prénom :	Nom et prénom :
Service :	Service :
Institution :	Date :
Adresse :	Heure :
..... Département de Cardiologie Médicale	UF 5835 VITELLO Roberto - IDE
Téléphone :	
Fax :	
courriel :	

PATIENT Sexe : M ☒ F ☒	Un apparenté a-t-il déjà été prélevé dans le but de réaliser une étude moléculaire liée au diagnostic évoqué chez le patient ?
Nom :	non ☒ oui ☐
Prénom :	Si oui, indiquer ci-dessous :
Nom de jet :	Les nom et prénom de l'apparenté :
Date de na :	Le laboratoire où le prélèvement a été envoyé :
Lieu et pay : E08-51676533 E 11/04/2018	Consanguinité des parents : non ☒ oui ☐
Origine Eth : à 09:46	Mode de transmission : Familial ☒ sporadique ☐
Nature du prélèvement : ☒ Sang ☐ ADN ☐ Autre (préciser) :	

1) SCREENING DE GÈNES PAR SÉQUENCAGE HAUT-DÉBIT CHEZ UN CAS INDEX

• ANALYSE(S) DE NIVEAU 1

☐ Syndrome du QTL	☐ Analyse de 5 gènes majeurs pour le QT long (* 2 gènes pour le QT court): KCNQ1*, KCNH2*, KCNE1, KCNE2, SCN5A
☐ Syndrome du QT court	
Valeur QTc :	
ECG, allure de l'onde T en faveur de : LQT1 ☐ LQT2 ☐ LQT3 ☐	
Test ECG d'effort : ☐ OUI ☐ NON Résultats :	
☒ Syndrome de Brugada	☒ Analyse du gène majeur : SCN5A
ECG au repos : Sus décalage du segment ST > 2 mm ☒ OUI ☐ NON	
Bloc de branche droit ☐ OUI ☒ NON	
Anomalie à l'Echographie cardiaque ou autres ☐ OUI ☒ NON	
Test à l'Ajmaline : ☐ Positif (sus décalage sup à 2mm) ☒ Négatif	
☐ Trouble de la conduction cardiaque	☐ Analyse de 2 gènes majeurs : SCN5A, LMNA
ECG : Aspect de bloc de branche ☐ droit ☐ gauche ☐ NON	
Bloc auriculo-ventriculaire ☐ OUI ☐ NON	
Anomalie cardiaque à l'échographie, à l'angiographie, à l'IRM : ☐ OUI ☐ NON	

- ANALYSE(S) DE NIVEAU 2 (Après confirmation de l'hypothèse diagnostique)
☐ Panel élargi de gènes impliqués dans les arythmies cardiaques

2) RECHERCHE DIRECTE DE MUTATION(S) CHEZ UN APPARENTÉ

Symptomatique ☐ Asymptomatique ☐ 1^{er} prélèvement ☐ 2^{ème} prélèvement ☐
Gène Mutation (ou photocopie du résultat précédent)

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES PERMETTANT D'ORIENTER LES ANALYSES

Premiers symptôme(s):

Age de début: _____

Age du diagnostic: 8/ans

Manifestations Cliniques (Oui/non):

Dyspnée ☐

Douleurs thoraciques ☐

Malaises ☐

Syncopes ☐

Mort subite ☐

Autres cas dans la famille (précisez):

Tests réalisés: ECG ☒

Echo ☐

IRM ☐

Test effort ☐

Autres (préciser) ☐

Troubles Rythmiques :

Troubles de conduction AV

☐ Oui

☐

Non

BAV

☐ Oui

☐

Non

PR court

☐ Oui

☐

Non

WPW

Autres (préciser) :

Aspect QRS fins
Bisphasa de type 1
Spontané sur ECG

+ ATCD familial de Mort subite

DOCUMENTS A JOINDRE IMPERATIVEMENT AVEC LA DEMANDE

- Bon de commande de l'établissement prescripteur
- Arbre généalogique (à joindre)
- Consentement écrit (à joindre où remplir sur la feuille)

ATTESTATION DE CONSENTEMENT

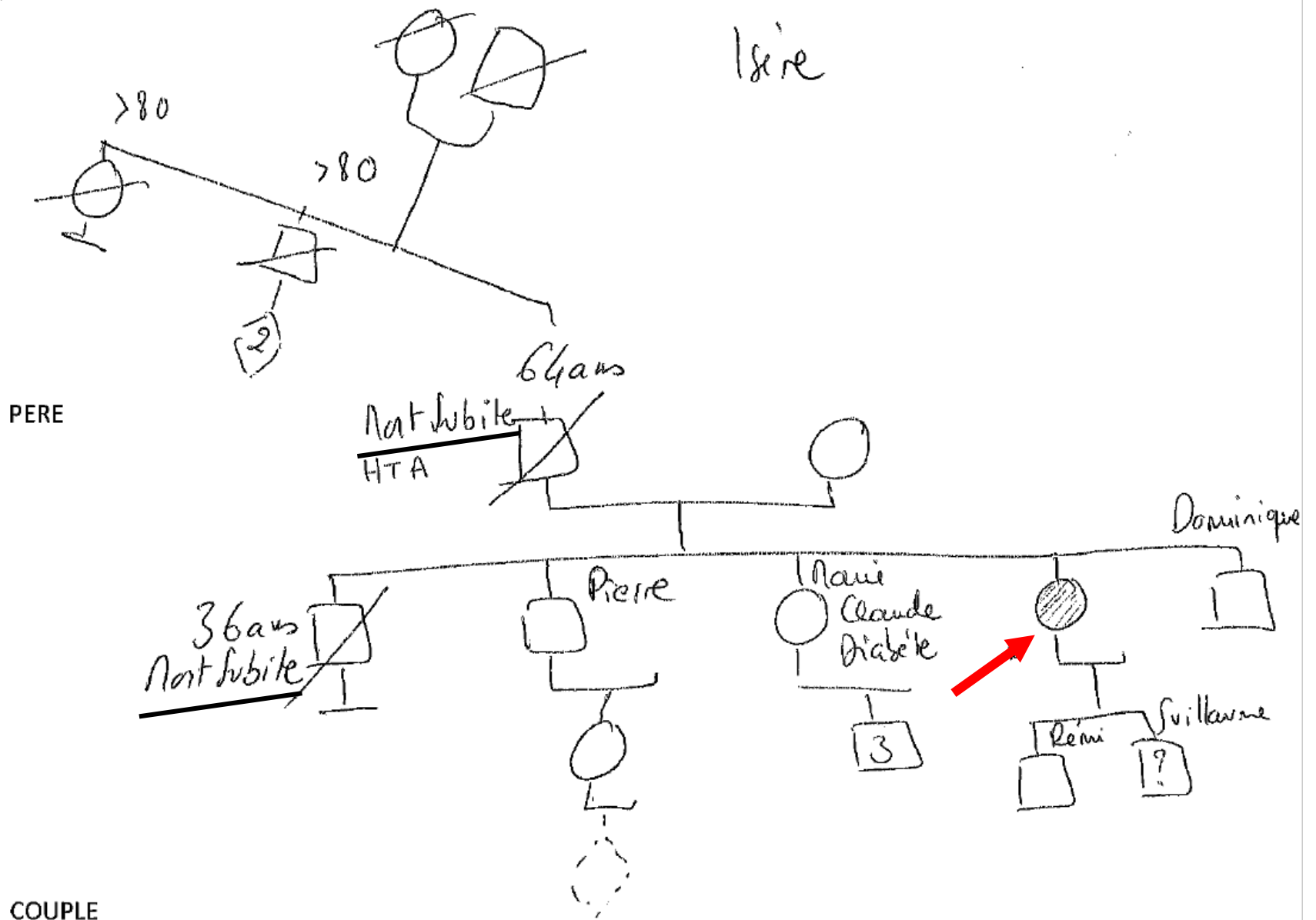
Je soussigné, Dr N. Juge, certifie que, conformément au Code Civil (Art. 16-10) et au Code de la Santé Publique (Art. L1131-1 ou pour le diagnostic prénatal, R2131-7), je suis en possession du *consentement éclairé* signé par le sujet dans le cadre du diagnostic moléculaire.

Date :

11/4/18

Signature

Isère



Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire CARDIOMYOPATHIES

Cardiomyopathie Hypertrophique (1^{re} intention)

ACTC1
ACTN2
FLNC
GLA
LAMP2
MYBPC3
MYH7
MYL2

MYL3
PRKAG2
TNNC1
TNNI3
TNNI2
TPM1
TTR

Autres cardiomyopathies (70 gènes) (Cardiomyopathie Hypertrophique (2^{de} intention), Cardiomyopathie Dilatée, Cardiomyopathie Restrictive, Non Compaction du Ventricule Gauche)

ABCC9
ACTC1
ACTN2
ALPK3
ANKRD1
BAG3
CALR3
CRYAB
CSRP3
DES
DMD
LDB3
EMD
FHL1
FHOD3
FKTN
FLNC

GAA
GATA4
GATA5
GATA6
GATAD1
GLA
HAND1
HAND2
HCN4
JPH2
LAMA4
LAMP2
LDB3
LMNA
MYBPC3
MYH6
MYH7
MYL2

MYL3
MYLK2
MYLK3
MYOM1
MYOZ2
MYPN
NEBL
NKX2-5
PDLIM3
PLEKHM2
PLN
PRDM16
PRKAG2
PTPN11
RAF1
RBM20
ROR2

SCN5A
SGCD
TAZ
TBX5
TBX20
TCAP
TMPO

CTNNA3
DES
DSG2
DSP
JUP
LMNA
PKP2
PLN
ROR2
SCN5A
TGFB3
TMEM43
TTN



Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire TROUBLES DU RYTHME

⚡ Panels de 1^{re} intention

Syndrome
QT Long
KCNQ1
KCNH2
KCNJ2
SCN5A
KCNE1
KCNE2

Syndrome
Brugada
SCN5A

Syndrome
QT court
KCNH2
KCNQ1

Syndrome
Andersen-Tawil
KCNJ2

Syndrome de
Timothy
CACNA1C

TVPC
ROR2
CASQ2
TRDN
KCNJ2
CALM1
CALM2
CALM3

Tr. Conduction
Cardiaque
LMNA
SCN5A
TRPM4
NKX2-5

S. Repolarisation
Précoce
CACNA1C
CACNB2
CACNA2D1
SCN5A
KCNJ8

⚡ Panel Arythmie Cardiaque (40 gènes)

AKAP9
ANK2
CACNA1C
CACNA2D1
CACNB2
CALM1
CALM2
CALM3

CASQ2
DPP6
GJA1
GJA5
KCNJ5
KCNJ8
KCNQ1
KCNE2

KCNE3
KCNE5
KCNH2
KCNJ2
KCNJ5
KCNJ8
KCNQ1
NKX2-5

NOS1AP
NPPA
RANGRF
ROR2
SCN10A
SCN1B
SCN2B
SCN3B

SCN4B
SCN5A
SLC4A3
SLMAP
SNTA1
TECRL
TRDN
TRPM4



Arbre décisionnel d'analyse Génétique Moléculaire TROUBLES DU RYTHME

⚡ Panels de 1^{re} intention

Syndrome QT Long

KCNQ1
KCNH2
KCNJ2
SCN5A
KCNE1
KCNE2

Syndrome Brugada

SCN5A

Syndrome QT court

KCNH2
KCNQ1

Syndrome Andersen-Tawil

KCNJ2

Syndrome de Timothy

CACNA1C

TVPC

ROR2
CASQ2
TRDN
KCNJ2
CALM1
CALM2
CALM3

Tr. Conduction Cardiaque

LMNA
SCN5A
TRPM4
NKX2-5

S. Repolarisation Précoce

CACNA1C
CACNB2
CACNA2D1
SCN5A
KCNJ8

⚡ Panel Arythmie Cardiaque (40 gènes)

AKAP9
ANK2
CACNA1C
CACNA2D1
CACNB2
CALM1
CALM2
CALM3

CASQ2
DPP6
GJA1
GJA5
KCNJ5
KCNJ8
KCNQ1
KCNE2

KCNE3
KCNE5
KCNH2
KCNJ2
KCNJ5
KCNJ8
KCNQ1
NKX2-5

NOS1AP
NPPA
RANGRF
ROR2
SCN10A
SCN1B
SCN2B
SCN3B

SCN4B
SCN5A
SLC4A3
SLMAP
SNTA1
TECRL
TRDN
TRPM4

✓ Analyse panel complet

SOPHIA DDM

WORKSPACE

Requests

VDB

Variant Database Browser

ANALYSIS 13633

#20007-0149

CHU LYON - Cardio

?

↑

+

PROJECT

Interpretation 1

SAMPLE

#200084941 13633

< 2/24

RUN

03/06/2018

NBG_CardioMai2018_Run93_v3_FP_AJ

13633 52

Gilles Millat

cardio_nimbleg...

105 genes

!

Low Coverage

Patient's Disease (0)

REPORTED 2/2

Cardio Nimblegen Lyon v2 genes

OVERVIEW

SCREENING

GENES

SNVs/INDELS

CNVs

FUSION

WARNINGS

Interpretation Scope: cardio_nimblegen_Lyon_v2

SOPHIA Filters

Retained Variants

348

Highly Pathogenic

A

1

Potentially Pathogenic

B

7

Unknown Significance

C

236

Likely Benign

D

104

Low Confidence Variants

1377

Flagged Variants

119

Variant List - sorted by: PRED_CAT > PATHOGENICITY_CLASS > GENE

save column preference

P	↑	P...	★	⚠	T...	Chr...	Gene	Ex...	Coding co...	c.DNA	Protein	D...	VF%	F...	F...	F...	...	...	Po...	Pol...	P...	SIFT	Mu...	ESP	Processe...	d...	G1000	ExAC
A	5	★			SNP	3	SCN5A	27	splice_acce...	c.4543-1G>T	p.?	839	47.1	1	1	C	A	0				1.0						
B	4	★			SNP	3	SCN5A	14	missense	c.2039G>A	p.Arg680His	987	46.6	1	1	C	T	-16	0.001	0.002	0.851	0.066		probable-n...	rs1...			
B	2				SNP	11	CSRP3	3	missense	c.10T>C	p.Trp4Arg	1246	49.4	1	6	20	A	G	-10	0.888	0.657	1.0	1.0	0.0039	unknown,n...	rs4...	0.0018	0.0024
B	2				SNP	7	DPP6	23	splice_dono...	c.2304+3G>A	p.?	865	99.1	24	785	3053	G	A	0				0.9737		rs9...	0.9878	0.97	
B	2				SNP	6	DSP	19	missense	c.2723G>A	p.Arg908His	1305	51.3	1	6	14	G	A	-71	0.993	0.72	0.997	1.0	0.0011	unknown,n...	rs1...		0.0011
B	2				SNP	9	FKTN	4	missense	c.166C>T	p.Arg56Cys	1257	50.7	3	52	191	C	T	1	1.0	0.917	0.966	1.0	0.0201	other	rs4...	0.0104	0.018
B	2				SNP	2	TTN	308	missense	c.100865C>T	p.Ala33622Val	1204	52.5	2	15	52	G	A	587	0.0	0.001	0.743	1.0	0.0098	probable-n...	rs6...	0.0052	0.011
B	2				SNP	2	TTN	308	missense	c.100864G>T	p.Ala33622Ser	1186	51.2	2	15	52	C	A	588	0.001	0.002	0.796	1.0	0.0098	probable-n...	rs6...	0.0052	0.011
B	2				SNP	11	CSRP3	4	missense	c.149C>A	p.Ala50Glu	1116	53.6	1	1	G	T	-37	0.999	0.991	0.994	1.0						
B	2				SNP	6	LAMA4	26	missense	c.3431A>G	p.His1144Arg	1186	46.9	1	1	T	C	-17	1.0	0.998	0.753	1.0						
B	2				SNP	10	NEBL	5	missense	c.493A>G	p.Ile165Val	1424	52.9	1	1	T	C	-37	0.016	0.01	0.421	1.0	0.0014	non-pathog...	rs1...	0.0014	0.0011	
B	2				SNP	1	NOS1AP	4	missense	c.311G>A	p.Ser104Asn	1076	48.6	1	6	18	G	A	-34	0.053	0.038	0.635		0.0024		rs4...	0.0024	0.0033
B	2				SNP	3	SLMAP	19	missense	c.2170A>T	p.Ser724Cys	1556	49.2	1	2	10	A	T	-39	0.996	0.893	0.991	1.0	7.0E-4		rs1...	4.0E-4	9.0E-4
B	2				SNP	2	TTN	285	missense	c.85922C>T	p.Thr28641Met	1527	50.4	1	2	2	G	A	426	1.0	0.993	0.999	1.0		unknown	rs7...		0.0
C	2				SNP	12	ABCC9	17	intronic	c.2199-11T>C		930	99.8	24	784	2307	A	G	0				0.9979	other	rs6...	0.9982	1.0	
C	2				INDEL	10	ANKRD1	4	intronic	c.346-29_346-12delA...		997	57.0	18	539	1448	A...	A	0						rs7...			
C	2		⚠		SNP	10	CACNB2	13	3'UTR	c.*10G>T		540	98.2	24	744	3101	G	T	0				0.7589	non-pathog...	rs4...	0.7744	0.786	
C	2				SNP	X	DMD	59	missense	c.8810G>A	p.Arg2937Gln	1223	1...	23	757	3017	C	T	128	0.0	0.001	0.58	1.0	0.9566	non-pathog...	rs1...	0.8819	0.898
C	2				INDEL	18	DSC2	7	intronic	c.942+12_942+13insTTA		1428	88.9	24	785	3435	T	...	0						non-pathog...	rs3...	0.996	0.999
C	2				SNP	18	DSG2	14	missense	c.2137G>A	p.Glu713Lys	1037	45.8	3	104	573	G	A	136	0.913	0.129	0.891	0.0	0.0575	non-pathog...	rs7...	0.026	0.052
C	2				SNP	6	DSP	19	synonymous	c.2631G>A	p.= (p.Arg877Arg)	1085	1...	23	749	3929	G	A	1				0.7449	non-pathog...	rs1...	0.7354	0.771	
C	2				SNP	6	DSP	15	synonymous	c.2091A>G	p.= (p.Gly697Gly)	1200	51.1	22	743	3823	A	G	-40				0.7819	non-pathog...	rs2...	0.7744	0.761	
C	2				INDEL	18	DTIA	8	intronic	c.1001+31delC		1121	47.3	2	165	449	AC	A	0						rs3...	0.1146	0.11	
C	2				SNP	7	FLNC	27	missense	c.4700G>A	p.Arg1567Gln	1009	47.5	4	122	484	G	A	-38	1.0	0.997	0.964	0.999	0.0657	non-pathog...	rs2...	0.0625	0.076
C	2		⚠		SNP	7	FLNC	25	synonymous	c.4404T>C	p.= (p.Asp1468Asp)	732	1...	24	785	2874	T	C	-53				0.9912	non-pathog...	rs2...	0.9906	0.997	
C	2				SNP	20	JPH2	3	missense	c.1186G>A	p.Ala396Thr	740	99.2	5	229	862	C	T	-17	0.967	0.605	0.882	1.0	0.1999	non-pathog...	rs3...	0.2704	0.184
C	2				SNP	12	KCHIA5	1	synonymous	c.1149T>C	p.= (p.Gly383Gly)	922	1...	24	785	3116	T	C	-694				0.9844	non-pathog...	rs2...	0.981	0.995	
C	2				INDEL	11	MYBPC3	5	intronic	c.506-12delC		1072	46.2	22	717	3378	A...	...	0						non-pathog...	rs3...	0.6108	0.636
C	2				SNP	11	MYBPC3	7	synonymous	c.786C>T	p.= (p.Thr262Thr)	452	45.4	5	172	966	G	A	-14				0.0938	non-pathog...	rs1...	0.0611	0.072	

✓ Analyse panel 1° intention Syndrome Brugada (SCN5A)

SOPHiA DDM

WORKSPACE
Requests

VDB
Variant Database Browser

ANALYSIS 13633
#20007-0149

PROJECT Interpretation 1

SAMPLE #200084941 13633 < 2/24 >

RUN 03/06/2018 NBG_CardioMai2018_Run93_v3_FP_AJ

13633 S2

cardio_nimbleg...
105 genes

Brugada/FVI-1 ° ...
1 genes

Low Coverage

Patient's Disease (0)

OVERVIEW

SCREENING

GENES

SNVs/INDELs

CNVs

FUSION

WARNINGS

SOPHiA Filters

Retained Variants
6

Highly Pathogenic
1

Variant List - sorted by: PRED_CAT > PATHOGENICITY_CLASS > GENE

P	P...	T...	Chr...	Gene...	Ex...	Coding co...	c.DNA	Protein	D...	VF%	F...	Pol...	P...	SIFT	Mu...	Processe...	ExAC
A	5	★	SNP	3	SCN5A	27	splice_acce...	c.4543-1G>T	p.?	839	47.1	1			1.0		
B	4	★	SNP	3	SCN5A	14	missense	c.2039G>A	p.Arg680His	987	46.6	1	0.001	0.002	0.851	0.066	probable-n...
C	2		INDEL	3	SCN5A	16	intronic	c.2787+28_2787+29ins24		289	83.0	942					
C	2		SNP	3	SCN5A	28	synonymous	c.5457T>C	p.= (p.Asp1819Asp)	1178	51.0	2885				non-pathog...	0.388
C	1		SNP	3	SCN5A	17	synonymous	c.3183A>G	p.= (p.Glu1061Glu)	886	1...	4613				non-pathog...	0.912
C	1		SNP	3	SCN5A	2	synonymous	c.87A>G	p.= (p.Ala29Ala)	986	1...	4622				non-pathog...	0.773

Variation de *SCN5A* (Sodium voltage-gated channel alpha subunit 5)

- Nomenclature HGVS (v15.11)

Niveau cDNA: NM_198056.2:c.4543-1G>T

Niveau gDNA: Chr3(GRCh37):g.38596041C>A

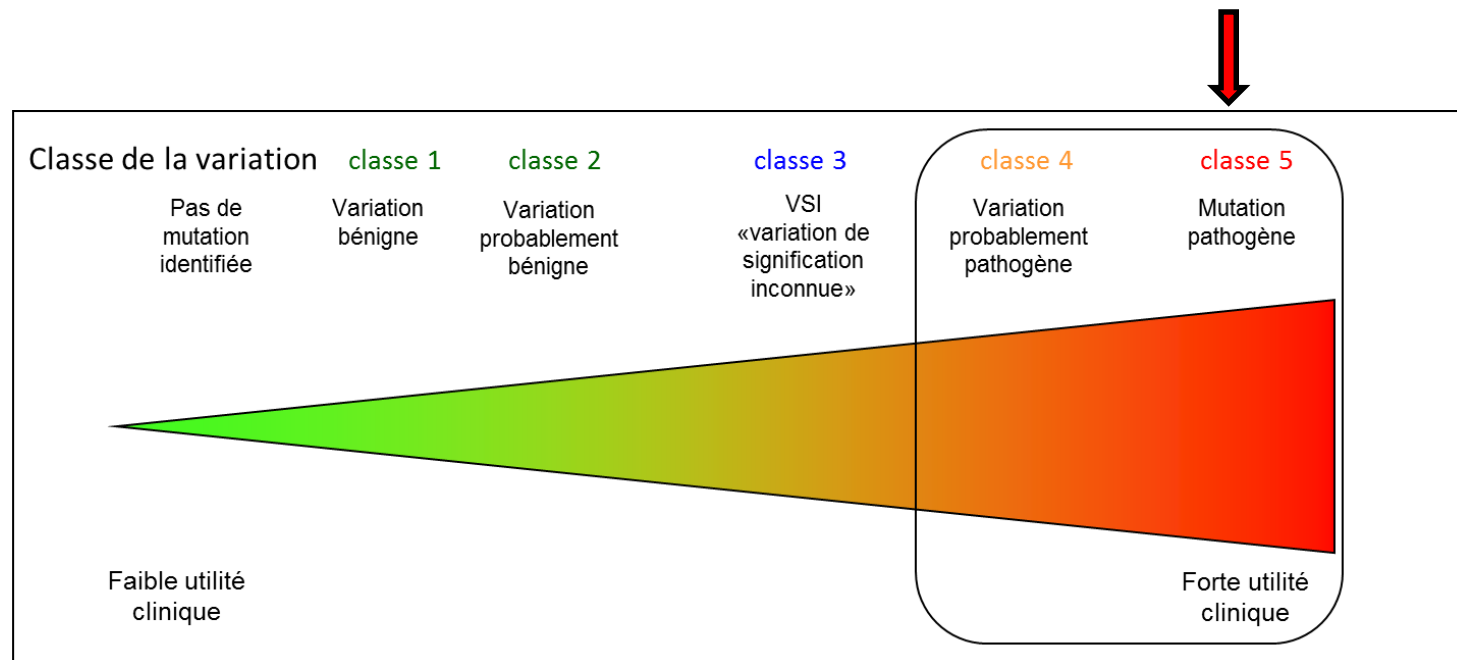
Niveau protéique: **p.?**

- **Class 5-Certainly pathogenic**

- Substitution sur un site d'épissage (site accepteur d'épissage de l'intron 26)

Un saut de l'exon 27 (271 pb) est très probable.

Prédictions d'épissage à la jonction la plus proche Changement prédit au site accepteur 1 pbs en aval: -100.0% MaxEnt: -100.0%, NNSPLICE: -100.0%, HSF: -100.0%



Variation de SCN5A (Sodium voltage-gated channel alpha subunit 5)

Nomenclature HGVS (v15.11)

Niveau cDNA: NM_198056.2:c.2039G>A

Niveau gDNA: Chr3(GRCh37):g.38639443C>T

Niveau protéique: **p.Arg680His**

Class 3-Unknown pathogenicity

Ce variant est recensé dans ClinVar :

RCV000156507.1 (Likely benign* - not specified),

RCV000058473.3 (Not provided - SUDDEN INFANT DEATH SYNDROME).

Éléments de pathogénicité

Nucléotide faiblement conservé (phyloP: 1.58 [-14.1;6.4])

Acide aminé faiblement conservé (sur 9 espèces)

Ecart physico-chimique entre Arg et His peu important (Dist. de Grantham: 29 [0-215])

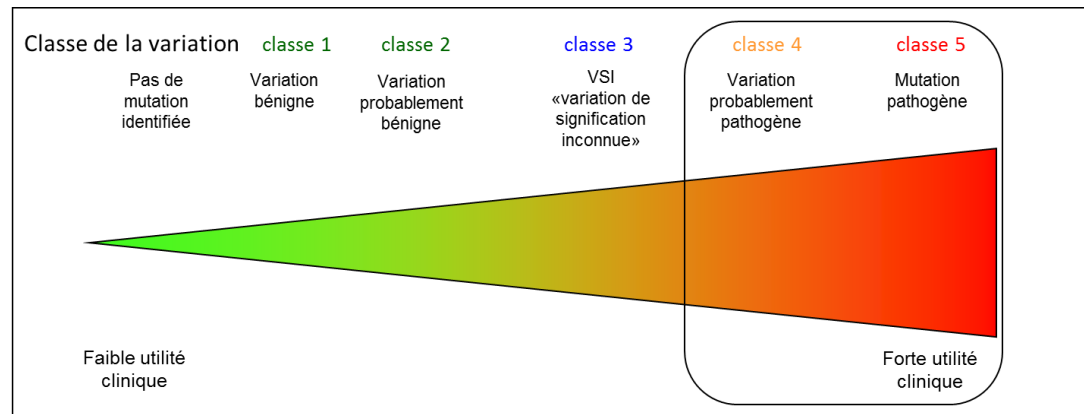
Align GVGD (v2007): C0 (GV: 44.91 - GD: 0.00)

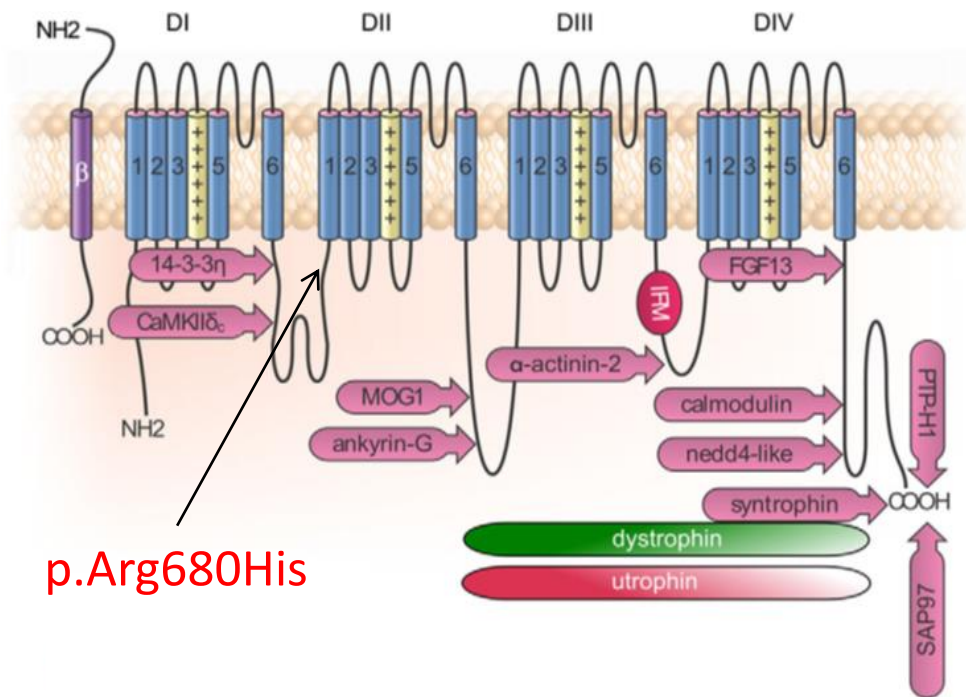
SIFT (v6.2.0): Tolerated (score: 1, median: 4.32)

MutationTaster (v2013): polymorphism (p-value: 0.934)

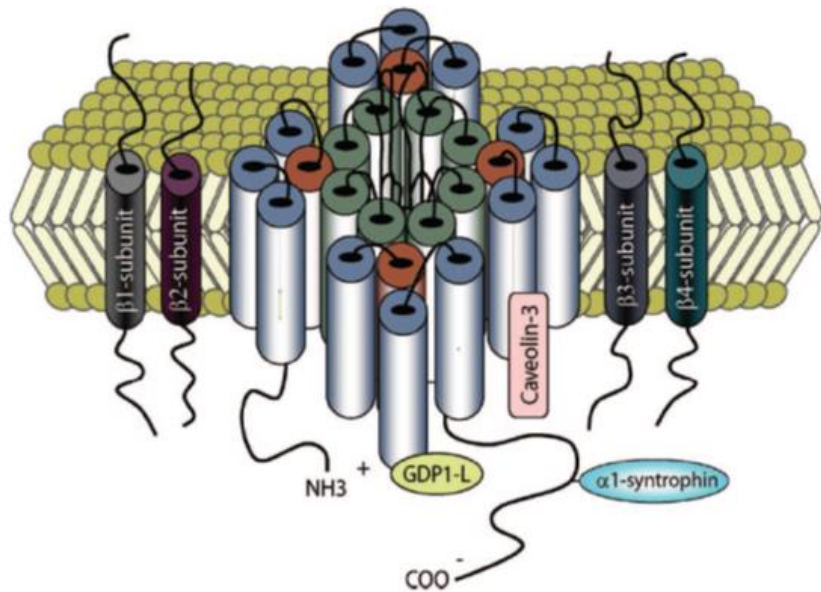
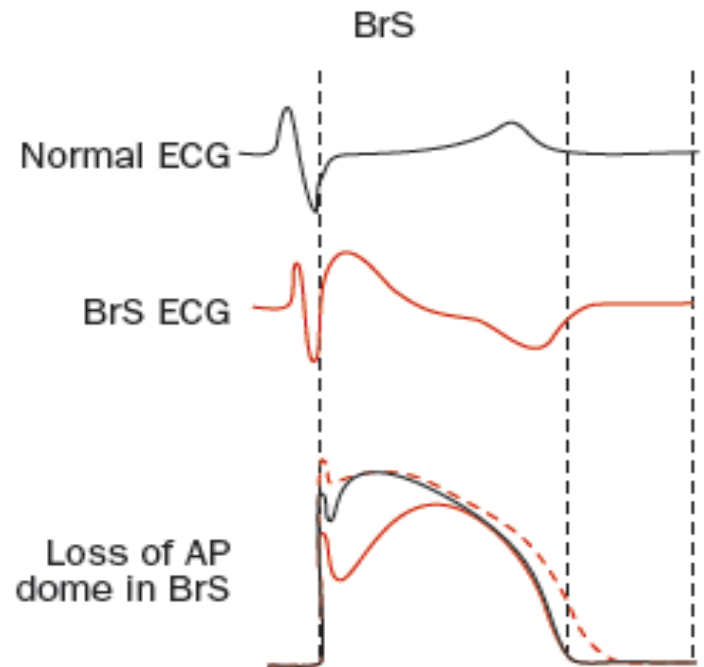
Polyphen : 0.001 et 0.002 (benign)

GnomAD : 1 occ





p.Arg680His



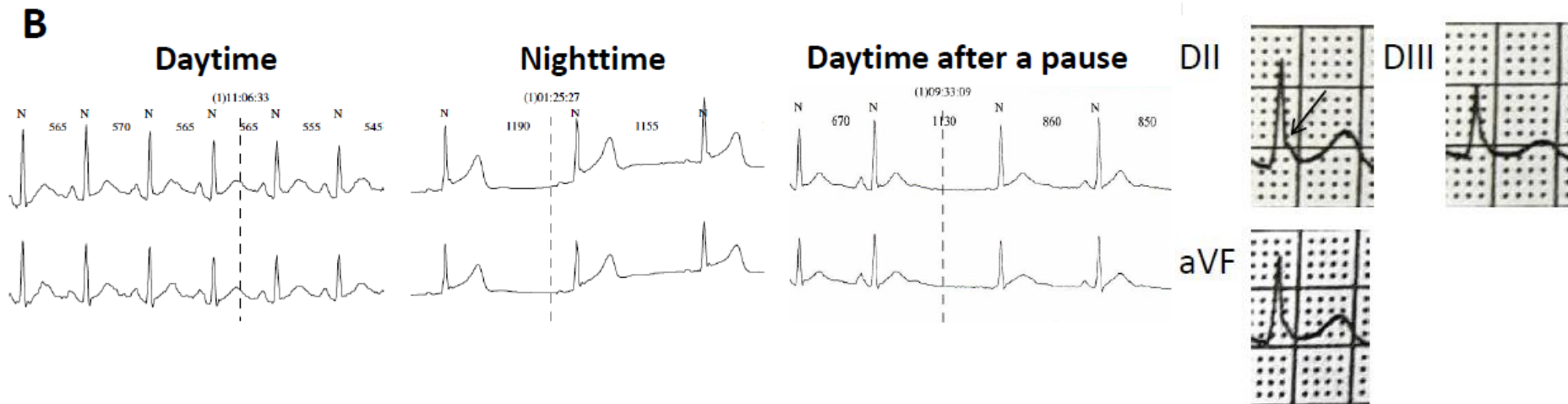
I_{KATP} (BrS8)
 I_{to} (BrS5, BrS9)
 I_{Na} (BrS1, BrS2, BrS6)
 $I_{Ca,L}$ (BrS3, BrS4, BrS10)

Cas clinique n°10

Arythmie cardiaque mal étiquetée :
syndrome de repolarisation précoce ??

Contexte clinique :

- Homme 26 ans précédemment sain, sans histoire familiale de mort cardiaque subite
- Admis en raison d'un ACR arrivé quelques heures après avoir joué au tennis
- ECG : présence d'une repolarisation précoce



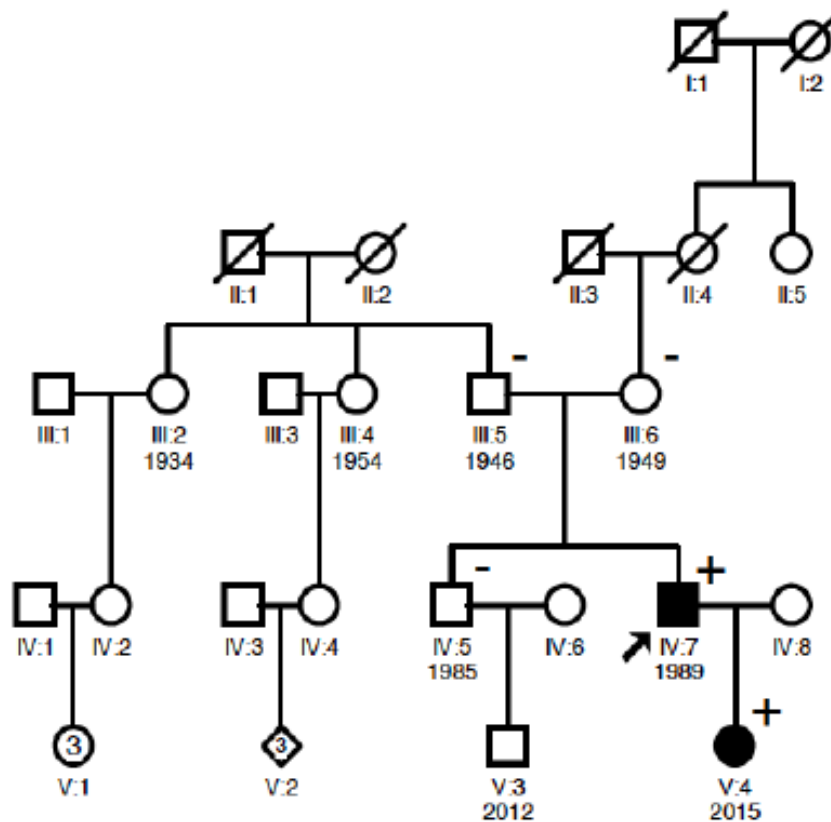
Panel Mort Subite Cardiaque

Intérêt particulier bien évidemment pour les gènes rapportés pour être associés au syndrome de repolarisation précoce (*ABCC9*, *KCNJ8*, *CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA2D1*, *SCN5A* et *SCN10A*)

⇒ Aucun SNV ou indel retenu comme pathogène ou probablement pathogène

⇒ Présence d'un CNV : duplication du gène *KCND3* (confirmée par CGH-array)

[illegible]



⇒ Ségrégation familiale OK
(CNV *de novo*)

○ Données additionnelles de la littérature :

- variations gain-de-fonction dans canal potassique KCND3 précédemment rapportées dans des patients avec syndrome de Brugada (patient avec arythmies et anomalies de la repolarisation)
- méta-analyse GWAS pour syndrome de repolarisation précoce avait identifié une région d'intérêt dans une région intronique du gène *KCND3*

○ Conclusion :

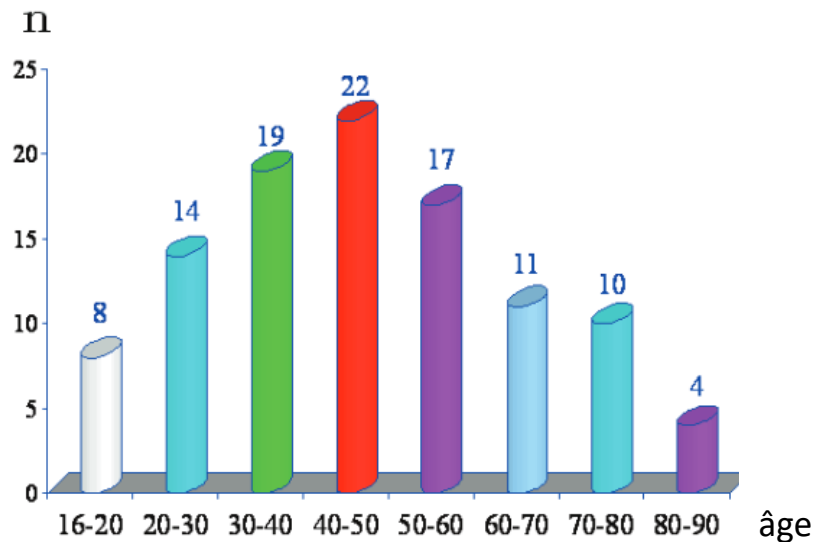
- Etude suggérant pour la première fois l'implication du gène *KCND3* dans le syndrome de repolarisation précoce (Janin *et al.* 2017, Heart Rhythm Case Reports)
- Séquençage NGS permet de détecter simultanément SNV, indels, et CNV

Cas clinique n°11

Non-compaction du ventricule gauche
et bradycardie sinusale

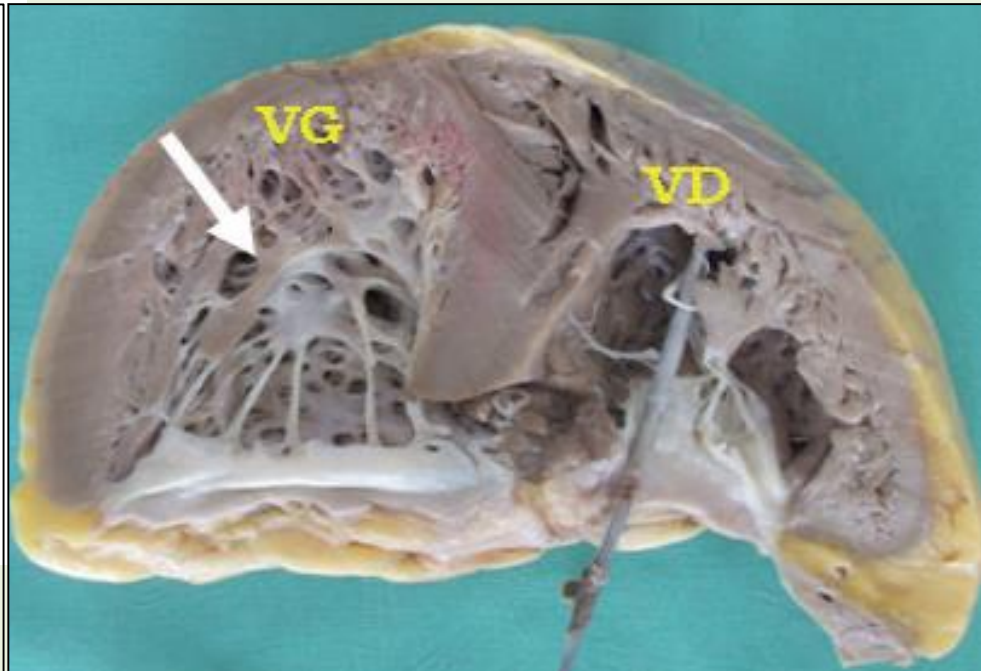
❑ Non-compaction du ventricule gauche (NCVG)

- Cause rare de cardiomyopathie supposée résulter de l'arrêt de l'embryogenèse normale du myocarde (arrêt compaction progressive du myocarde ventriculaire qui se produit normalement entre la 5ème et la 8ème semaine)
- Persistance de trabéculations ventriculaires proéminentes séparées par des récessus profonds,
- Présence de nombreux cas de NCVG familiales => **origine génétique ?!**
- Initialement considérée comme une cardiopathie très sévère du sujet jeune (avec mortalité élevée par insuffisance cardiaque), la NCVG est également fréquemment associée à une fraction d'éjection VG normale et associée à un pronostic favorable dans un grand nombre de cas et pouvait s'observer à tout âge



Distribution des âges au diagnostic de NCVG

(registre français des NCVG, Habib G et al Eur J Heart Fail. 2011;13:177-85)



Contexte clinique :

- Trois sœurs (12, 18, et 24 ans) avec NVCG + arythmies cardiaques
- Mère décédée subitement à 45 ans durant son sommeil

Panel Cardiomyopathies sur l'ADN d'une des 3 sœurs ⇒ RAS



Panel NGS Mort Subite Cardiaque ⇒ *HCN4*- p.Gly482Arg



Séquençage SANGER ADN des 2 autres sœurs :

Présence *HCN4*- p.Gly482Arg (hétérozygote)

Séquençage SANGER ADN du père :

Absence *HCN4*- p.Gly482Arg



Variation de *HCN4* (Hyperpolarization activated cyclic nucleotide-gated potassium channel 4)

- Class 5-Certainly pathogenic,
- Transition de G en A dans l'exon 4, Substitution faux-sens: Gly482 change en Arg.
- Ce variant est recensé dans ClinVar : RCV000178241.2 (Likely pathogenic* - Sick sinus syndrome 2, autosomal dominant).
- Nomenclature HGVS (v15.11)
 - Niveau cDNA: NM_005477.2:c.1444G>A
 - Niveau gDNA: Chr15(GRCh37):g.73622060C>T
 - Niveau protéique: p.Gly482Arg
- Absence de la base de données gnomAD
- Éléments de pathogénicité
 - Acide aminé très conservé jusqu'à Opossum (sur 8 espèces)
 - Ecart physico-chimique entre Gly et Arg important (Dist. de Grantham: 125 [0-215])
 - Align GVGD (v2007): C65 (GV: 0.00 - GD: 125.13)
 - SIFT (v6.2.0): Deleterious (score: 0, median: 4.32)
 - MutationTaster (v2013): disease causing (p-value: 1)

avant 2015,....

Location	Phenotype
15q24.1	Brugada syndrome 8
	Sick sinus syndrome 2



Gène présent dans le panel «arythmies cardiaques»
(responsables de dysfonctions sinusales)

après 2015,....

J Am Coll Cardiol. 2014 Aug 26;64(8):745-56. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.045.

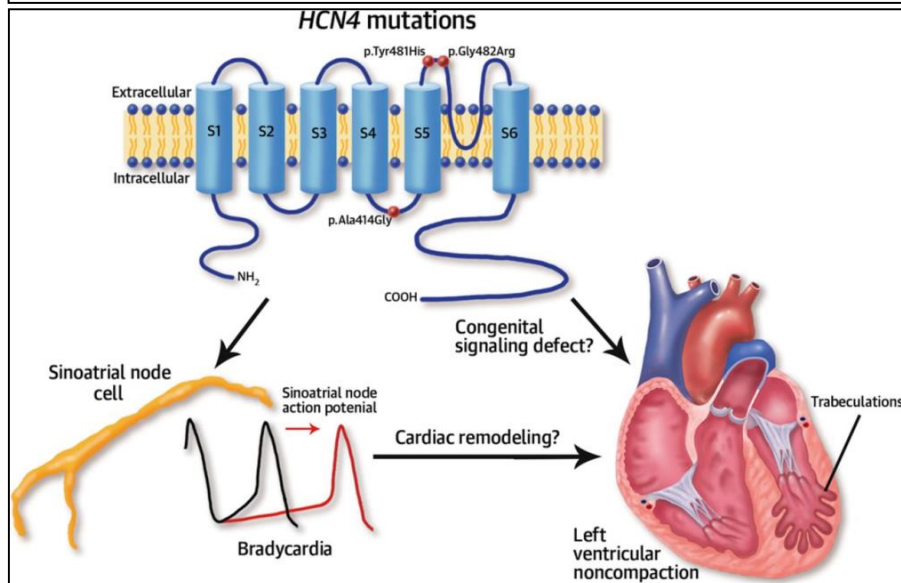
HCN4 mutations in multiple families with bradycardia and left ventricular noncompaction cardiomyopathy.

Milano A¹, Vermeer AM², Lodder EM¹, Barc J³, Verkerk AO⁴, Postma AV⁴, van der Bilt IA¹, Baars MJ², van Haelst PL⁵, Caliskan K⁶, Hoedemaekers YM⁷, Le Scouarnec S⁸, Redon R⁹, Pinto YM¹, Christiaans I², Wilde AA¹, Bezzina CR¹⁰.

Eur J Med Genet. 2015 Jul 21;58(9):439-442. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.06.004. [Epub ahead of print]

HCN4 mutation as a molecular explanation on patients with bradycardia and non-compaction cardiomyopathy.

Millat G¹, Janin A², de Tauriac O³, Roux A⁴, Dauphin C⁴.



Gène également présent dans le panel
«cardiomyopathies»
(responsables de phénotype clinique mixte
combinant NCVG et bradycardie sinusale)

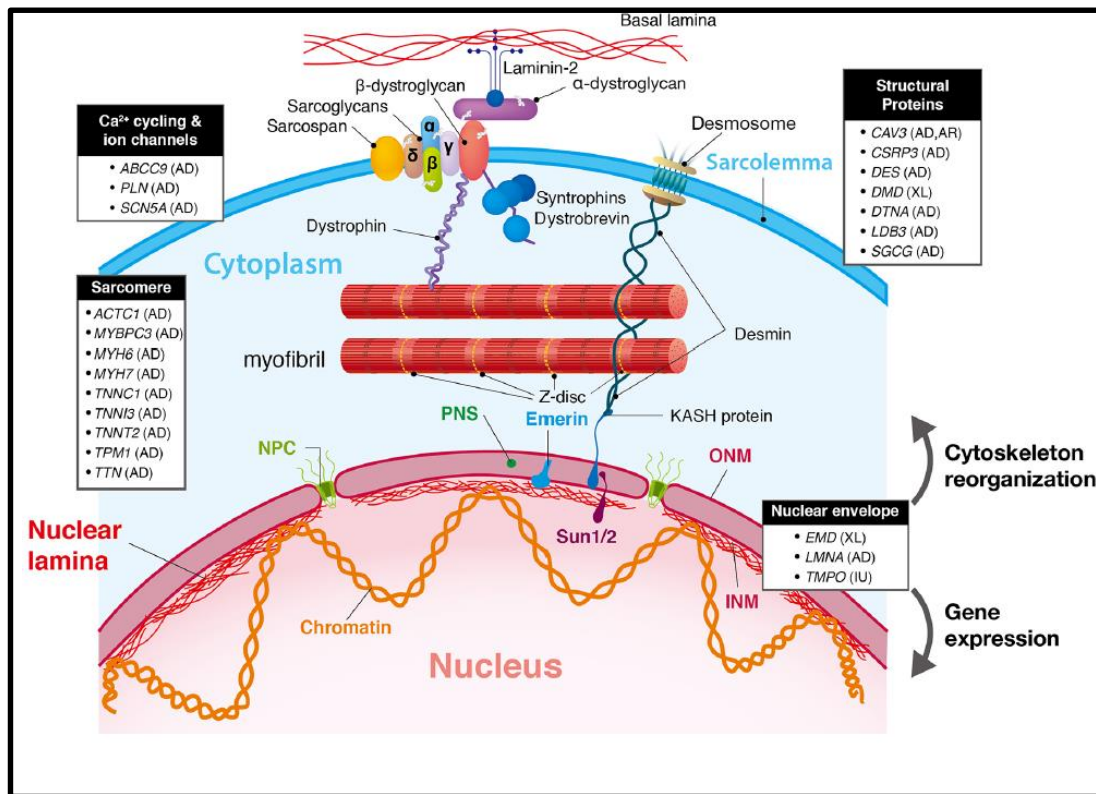
Cas clinique n°12

Contexte clinique :

- 2013, prescription diagnostic moléculaire pour **Sd de Brugada** chez Mme Cath. A. (19 ans)
- Patiente ayant fait de nombreux malaises, ECG : anomalie de la repolarisation
- ATCD familiaux : famille avec apparemment de nombreux cas (> 17 cas sur 4 générations) d'anomalies rythmiques, et de troubles de la conduction. Nombreux cas de MS

Panel NGS (analyse du gène de 1^o intention dans S. Brugada (SCN5A) ⇒ **RAS** 😞

Panel NGS Mort Subite Cardiaque (105 gènes) ⇒ **LMNA- IVS7+1G>A** (NM_170707.3:c.1380+1G>A) 😊



Laminopathy	Heart involvement
Dilated cardiomyopathy with conduction defects	Left ventricle dilatation, systolic dysfunction, atrioventricular conduction block, arrhythmia, congestive heart failure
Emery Dreifuss muscular dystrophy	Atrioventricular conduction block, arrhythmia, systolic dysfunction, congestive heart failure
Limb girdle muscular dystrophy	Atrioventricular block, progressive left ventricle dysfunction, arrhythmia
Variant progeroid syndrome with right ventricular cardiomyopathy	Right atrium and ventricle dilatation, tricusped valve dilatation
Atypical progeroid syndrome with cardiomyopathy	Right ventricle dilatation, arrhythmia, tricusped valve regurgitation
Familial partial lipodystrophy of dunningan type 2	Left ventricle dilatation, systolic dysfunction, atrioventricular block, complete left bundle branch block
Lipodystrophy with hypertrophic cardiomyopathy	Left ventricle hypertrophy, aortic valve calcification, stenosis and regurgitation
Charcot Marie Tooth type 2 axonal neuropathy	Left ventricle dilatation, systolic dysfunction,
Severe metabolic syndrome*	Left ventricle dilatation, systolic dysfunction, ventricular extra systole

Cas clinique n°13

Cas clinique n°14

Données incidentelles

Liste ACMG v3.1

☐ Liste de 78 gènes (v3.1)

➤ 38 gènes « Cardiovasculaire »

- Aortopathies (6 gènes)
- **Cardiomyopathies et arythmies cardiaques (28 gènes)**
- Syndrome Ehlers-Danlos (1 gène)
- Hypercholestérolémie familiale (3 gènes)

➤ 28 gènes « Cancer »

➤ 4 gènes « Maladies Héréditaires du Métabolisme »

➤ .../...



Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	<i>DSC2</i>	<i>DSG2</i>	<i>DSP</i>	<i>PKP2</i>	<i>TMEM43</i>			
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	<i>CASQ2</i>	<i>RYR2</i>	<i>TRDN</i>					
Dilated cardiomyopathy	<i>BAG3</i>	<i>DES</i>	<i>FLNC</i>	<i>LMNA</i>	<i>RBM20</i>	<i>TNNC1</i>	<i>TNNT2</i>	<i>TTN</i>
Hypertrophic cardiomyopathy	<i>ACTC1</i>	<i>MYH7</i>	<i>MYBPC3</i>	<i>MYL2</i>	<i>MYL3</i>	<i>PRKAG2</i>	<i>TNNI3</i>	<i>TPM1</i>
Long QT syndrome types 1 and 2	<i>KCNH2</i>	<i>KCNQ1</i>						
Long QT syndrome 3, Brugada syndrome	<i>SCN5A</i>							
Fabry disease	<i>GLA</i>							
Hereditary TTR amyloidosis	<i>TTR</i>							



LABORATOIRE DE BIOLOGIE MEDICALE MULTI SITES du CHU de LYON
Service de Biochimie, Centre de Biologie et Pathologie EST, Groupement Hospitalier Est
59 Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex

Pathologies Cardiaques Héréditaires

Dr Gilles MILLAT (resp) gilles.millat@chu-lyon.fr
Dr Alexandre JANIN alexandre.janin01@chu-lyon.fr
Dr Cécile CAZENEUVE cecile.cazenueve@chu-lyon.fr

Tél (secrétariat) : 0472129586 ou 0472129501
Fax : 0472357335

Nature des prélèvements : 2 tubes de sang sur EDTA (bouchon violet) à conserver à température ambiante
(cf Catalogue des analyses biobank.chu-lyon.fr)

Réception des prélèvements : du lundi au jeudi, de 9h à 17h ; le vendredi, de 9h à 12h

PRESCRIPTEUR (SENIOR) Nom et prénom : Groupement Hospitalier Est Service : Hôpital Cardiologique Louis Pradel Institution : Centre National de Référence des Troubles du rythme cardiaque Adresse : Professeur Philippe CHEVALIER 28, av. Doyen Lapine - 69677 BRON Cedex Téléphone : 04 72 35 76 89 Fax : Tél. Secrétariat 04 72 35 76 89 courriel :	PRELEVEUR Nom et prénom : J. R. S. S. S. Service :
---	--

PATIENT Sexe : ☐ M ☐ F Nom : Prénom : R 570 284 360 6 02/11/2006 Nom de j : Date de n : Lieu et p : 33504 C REF RYTHME HEREDIT Origine Ethnique : Nature du prélèvement : ☒ Sang ☐ ADN ☐ Autre (préciser) :	Un apparié a-t-il déjà été prélevé dans le but de réaliser une étude moléculaire liée au diagnostic évoqué chez le patient ? ☐ non ☐ oui Si oui, indiquer ci-dessous : Les nom et prénom de l'apparié : Le laboratoire où le prélèvement a été envoyé : Consanguinité des parents : ☒ non ☐ oui Mode de transmission : Familial ☐ Sporadique ☐
---	--

ANALYSE(S) MOLECULAIRE(S) DEMANDEE(S)

• ANALYSE(S) du CAS INDEX par séquençage NGS

- ☒ **Panels de 1^{re} intention** (code RIHN : N350; BHN 3270)
- ☒ Syndrome du QT Long congénital (analyse des gènes KCNQ1, KCNH2, KCNJ2, KCNE1, KCNE2 et SCN5A)
 - ☐ Syndrome de Brugada (analyse du gène SCN5A)
 - ☐ Syndrome du QT Court (analyse des gènes CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1 et SLC4A3)
 - ☐ Syndrome de Jervell et Lange-Nielsen (analyse des gènes KCNQ1 et KCNE1)
 - ☐ Syndrome d'Andersen-Tawil (analyse du gène KCNJ2)
 - ☐ Syndrome de Timothy (analyse du gène CACNA1C)
 - ☐ Syndrome de Repolarisation Précoce (analyse des gènes CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, KCNJ8 et SCN5A)
 - ☐ Troubles de la Conduction cardiaque (analyse des gènes DES, LMNA, NCKX2-5, PRKAG2, SCN5A et TRPM4)
 - ☐ Tachycardie Ventriculaire Polymorphe Catécholaminergique (CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, KCNJ2, RYR2, TECRL et TRDA)
- ☒ **Panels de 2^{de} intention** (code RIHN : N352; BHN 8170)
- ☐ **Analyse de la totalité du panel de gènes «arythmies cardiaques»*** * Voir liste des gènes analysés ci-après
(Après confirmation de l'hypothèse diagnostique et précisions phénotypiques nécessaires à l'interprétation)

• RECHERCHE DIRECTE DE VARIATION(S) CHEZ UN APPARENTE (A REMPLIR)

(code RIHN : N353; BHN 720)

Symptomatique ☐ Non symptomatique ☐
1^{er} prélèvement ☐ 2^{ème} prélèvement ☐
Gène : Variation : (ou photocopie du résultat précédent)
Gène : Variation : (ou photocopie du résultat précédent)

INDICATION DU DIAGNOSTIC MOLECULAIRE	
Sujet à risque ☒ symptomatique ☒ non symptomatique ☐ Sujet non à risque (transmis) ☐	
☒ DIAGNOSTIC DE CONFIRMATION DU PHENOTYPE	
☐ CONSEIL GENETIQUE :	
☐ DIAGNOSTIC PRESYMPTOMATIQUE (l'analyse moléculaire est effectuée seulement si la personne est prise en charge dans l	

Données fournies :

- Asthénie franche associée a des douleurs thoraciques un peu atypiques, surtout à l'effort
- Pas de malaise, de lipothymie ou de palpitation
- QTc : 466 ms avec une onde T semblant pathologique
- Découverte fortuite à l'occasion d'un dyspnée d'effort, d'un allongement de l'intervalle QT
- Antécédents d'arythmies chez son frère et visiblement pathologie génétique cardiaque chez sa grand-mère

Panel gènes de 1° intention dans Syndrome du QT Long

⇒ **SCN5A- variation probablement pathogène p.(Val1777Met) (classe 4)**

- Variation présente à une très faible fréquence dans la base de données gnomAD (fréquence allèle muté : 0.0018%; identifiée chez 5 individus htz (5/282605)
- Logiciels de prédiction utilisés (SIFT, CADD, Polyphen2, MutationTaster) en faveur d'un caractère pathogène pour cette variation qui affecte un acide aminé très conservé
- Variation rapportée dans la littérature associée à un phénotype de syndrome du QT long
- Variation caractérisée sur le plan fonctionnel par des études *in vitro*

Panel NGS Mort Subite Cardiaque (116 gènes)

⇒ **SCN5A- variation probablement pathogène p.(Val1777Met) (classe 4)**
mais également....

⇒ **MYBPC3- variant pathogène p.(Arg502Trp) (classe 5)**

- Variant pathogène responsable de cardiomyopathie hypertrophique.