Groupe d'auteurs : C. BILLON

LABORATOIRE DE GENETIQUE – SECTEUR CARDIOVASCULAIRE
Hôpital européen G. Pompidou

Pathologies dépistées, gènes et méthodes d'analyse (Liste des gènes et méthodes d'analyse réactualisées régulièrement en fonction des avancées scientifiques).

syndromes d'Ehlers Danlos et pathologies apparentées du tissu conjonctif	**Gènes**	**Méthode d'analyse principale**
Syndrome d'Ehlers-Danlos type arthrochalasique	AEBP1	NGS
Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire	ATP7A	NGS
Syndrome d'Ehlers-Danlos classique	COL1A1	NGS
Syndrome d'Ehlers-Danlos classique-like	COL1A2	NGS
Syndrome d'Ehlers-Danlos type cardiaque valvulaire	COL3A1	NGS
Syndrome d'Ehlers-Danlos type dermatosparaxis	COL5A1	NGS
Syndrome d'Ehlers-Danlos parodontal	COL5A2	NGS
Syndrome d'Ehlers-Danlos type cardiaque valvulaire	DSE	NGS
Cutis laxa autosomique récessive	TNXB*	NGS
Cutis laxa autosomique dominante	ADAMTS2	NGS
Syndrome d'Ehlers-Danlos type cyphoscoliotique	C1R	NGS
Syndrome d'Ehlers-Danlos avec hétérotopie	C1S	NGS
périventriculaire	EFEMP2	NGS
Syndrome d'Ehlers-Danlos myopathique	ELN	NGS
Syndrome de la cornée fragile	FBLN5	NGS
Syndrome d'Ehlers-Danlos spondylodysplasique	FKBP14	NGS
Syndrome d'Ehlers-Danlos musculocontractural	FLNA	NGS
Syndrome de la corne occipitale	PLOD1	NGS
	COL12A1	NGS
(analyse par séquençage de nouvelle génération, NGS)	ZNF469	NGS
	PRDM5	NGS
	B4GALT7	NGS
	B3GALT6	NGS
	SLC39A13	NGS
	CHST14	NGS
Pseudoxanthome élastique et pathologies apparentées	**Gènes**	**Méthode d'analyse principale**
Pseudoxanthome élastique	*ABCC6*	NGS
Syndrome pseudoxanthome élastique-like	*CYP2U1*	NGS
Syndrome de calcification artérielle et articulaire	*ENPP1*	NGS
Pseudoxanthome-élastique et apparentés	*GGCX*	NGS
(analyse par séquençage de nouvelle génération, NGS)	*NT5E*	NGS
Prédisposition aux anévrysmes et dissections artérielles	**Gènes**	**Méthode d'analyse principale**
Anévrisme familial de l'aorte thoracique et dissection	*ACTA2*	NGS
aortique	*BGN*	NGS
Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire	*COL1A1*	NGS
Syndrome d'Ehlers-Danlos classique	*COL3A1*	NGS
Syndrome d'Ehlers-Danlos type arthrochalasique	*COL4A1*	NGS
Syndrome de Marfan	*COL4A2*	NGS
Syndrome d'Ehlers-Danlos avec hétérotopie	*COL5A1*	NGS
périventriculaire	*COL5A2*	NGS
Syndrome de tortuosité artérielle	*FBN1*	NGS

Syndrome d'arthrose-anévrisme Syndrome de Loeys-Dietz (type 1 à 4) *(analyse par séquençage de nouvelle génération, NGS)*	*FBN2* *FLNA* *IPO8* *LTBP3* *MFAP5* *PDGFRB* *SLC2A10* *SMAD2* *SMAD3* *TGFB2* *TGFB3* *TGFBR1* *TGFBR2*	NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS
Prédisposition aux anévrysmes et dissections aortiques	**Gènes**	**Méthode d'analyse principale**
Anévrisme familial de l'aorte thoracique et dissection aortique Syndrome de persistance du canal artériel et anévrysme de l'aorte thoracique Syndrome d'Ehlers-Danlos type arthrochalasique Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire Syndrome d'Ehlers-Danlos classique Cutis laxa autosomique dominante sténose aortique supravalvulaire Syndrome de Marfan Syndrome d'Ehlers-Danlos avec hétérotopie périventriculaire Bicuspidie aortique familiale Syndrome de Shprintzen-Goldberg Syndrome de tortuosité artérielle Syndrome d'arthrose-anévrisme Syndrome de Loeys-Dietz (type 1 à 4) Syndrome de Loeys-Dietz like *(analyse par séquençage de nouvelle génération, NGS)*	*ACTA2* *BGN* *COL1A1* *COL3A1* *COL5A1* *COL5A2* *ELN* *FBN1* *FBN2* *FLNA* *FOXE3* *HCN4* *IPO8* *LOX* *LTBP2* *LTBP3* *MAT2A* *MFAP5* *MYH11* *MYLK* *NOTCH1* *PRKG1* *ROBO4* *SKI* *SLC2A10* *SMAD2* *SMAD3* *SMAD4* *SMAD6* *TGFB2* *TGFB3* *TGFBR1* *TGFBR2* *THSD4 (ADAMTSL6)* *ARIH1* *EMILIN1*	NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS
Syndrome de Marfan / Loeys-Dietz et apparentés	**Gènes**	**Méthode d'analyse principale**
Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire Syndrome de Marfan et apparentés Syndrome de Loeys-Dietz (type 1 à 4) Syndrome d'arthrose-anévrisme Ectopie du cristallin familiale	*ADAMTSL4* *BGN* *COL3A1* *FBN1* *FBN2*	NGS NGS NGS NGS NGS

Syndrome de Loeys-Dietz like Syndrome de dysmorphie craniofaciale-hyperélasticité de la peau-lésions de la substance blanche *(analyse par séquençage de nouvelle génération, NGS)*	*LTBP2* *MFAP5* *SMAD2* *SMAD3* *TGFB2* *TGFB3* *TGFBR1* *TGFBR2* *IPO8* *PDGFRB*	NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS
Bicuspidie aortique	**Gènes**	**Méthode d'analyse principale**
Anévrisme et dissection familial de l'aorte thoracique aortique Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire Syndrome d'Ehlers-Danlos avec hétérotopie périventriculaire Bicuspidie aortique familiale Syndrome d'arthrose-anévrisme Syndrome de Loeys-Dietz (type 1 à 4) *(analyse par séquençage de nouvelle génération, NGS)*	*ACTA2* *COL3A1* *FBN1* *FLNA* *MAT2A* *MFAP5* *NOTCH1* *ROBO4* *SMAD3* *SMAD6* *TGFB2* *TGFB3* *TGFBR1* *TGFBR2*	NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS

* En raison d'une grande homologie de séquences entre le gène *TNXB* et son pseudogène *TNXA*, les exons 32 à 44 de TNXB ne sont pas analysés en NGS et en séquençage Sanger.

Panel de gènes de prédisposition aux cardiomyopathies	**Gènes**	**Méthode d'analyse principale**
Cardiomyopathie hypertrophique et dilatée Cardiomyopathie restrictive Amylose cardiaque Non-compaction ventriculaire gauche Desminopathie Glycogénose par déficit en LAMP-2 Syndrome de Carvajal Dysplasie ventriculaire arythmogène familiale Syndrome de cardiomyopathie auriculaire-bloc cardiaque Maladie de Fabry Maladie de Pompe	*ABCC9* *ACAD9* *ACTC1* *ACTN2* *ALMS1* *ALPK3* *ANKRD1* *BAG3* *BRAF* *CALR3* *CAV3* *CRYAB* *CSRP3* *CTNNA3* *DES* *DMD* *DSC2* *DSG2* *DSP* *DTNA* *EMD* *FHL1* *FKTN* *FLNC* *GAA*	NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS NGS

Syndrome de Noonan *(analyse par séquençage de nouvelle génération, NGS)*	*GATA4*	NGS
	GLA	NGS
	HCN4	NGS
	HEY2	NGS
	HRAS	NGS
	JPH2	NGS
	JUP	NGS
	KRAS	NGS
	LAMA4	NGS
	LAMP2	NGS
	LDB3	NGS
	LMNA	NGS
	MIB1	NGS
	MYBPC3	NGS
	MYH6	NGS
	MYH7	NGS
	MYL2	NGS
	MYL3	NGS
	MYLK2	NGS
	MYOM1	NGS
	MYOT	NGS
	MYOZ2	NGS
	MYPN	NGS
	NEBL	NGS
	NEXN	NGS
	NKX2-5	NGS
	NSD1	NGS
	PDLIM3	NGS
	PKP2	NGS
	PLN	NGS
	PRDM16	NGS
	PRKAG2	NGS
	PTPN11	NGS
	RAF1	NGS
	RBM20	NGS
	RYR2	NGS
	SCN5A	NGS
	SDHA	NGS
	SGCD	NGS
	SHOC2	NGS
	SLC25A4	NGS
	SOS1	NGS
	TAZ	NGS
	TCAP	NGS
	TGFB3	NGS
	TMEM43	NGS
	TMPO	NGS
	TNNC1	NGS
	TNNI3	NGS
	TNNT2	NGS
	TPM1	NGS
	TRIM63	NGS
	TTN	NGS
	TTR	NGS
	VCL	NGS

Des analyses complémentaires peuvent être réalisées au cas par cas (Sanger, MLPA, PCR Long Range, QMPSF).

Pathologies	Gènes	Méthode d'analyse principale
Amylose	*TTR*	Sanger
Maladie de Fabry	*GLA*	Sanger

Prélèvement :

- 2 tubes de sang total de 5-7 mL sur EDTA ; possibilité de réduire la quantité pour les enfants très jeunes
- à adresser à température ambiante de préférence dans les 72h* aux coordonnées suivantes :

Pr Xavier JEUNEMAITRE
Laboratoire de Génétique
Hôpital Européen Georges Pompidou
20-40 rue Leblanc
75908 Paris Cedex 15
xavier.jeunemaitre@egp.aphp.fr

Si vous nous adressez un échantillon d'ADN extrait (température ambiante), une quantité minimale de 10 microgrammes est nécessaire. Merci de nous indiquer la méthode d'extraction.

* Au-delà de 72h d'acheminement, l'ADN pourra être extrait mais sa qualité sera évaluée avant analyse et un nouveau prélèvement pourra être demandé, si besoin.

Documents et informations à joindre au prélèvement :
- un consentement signé par le médecin prescripteur et le patient (ou les parents en cas de patient mineur)
- un compte-rendu d'hospitalisation ou de consultation ou résumé clinique
- le questionnaire phénotypique correspondant
- un arbre généalogique
- un bon de commande indiquant le dépistage génétique demandé et l'adresse de facturation de votre hôpital (hors AP-HP)
- Informations concernant l'échantillon biologique :
    - Patient : nom de naissance, nom d'usage, prénom, date de naissance, sexe;
    - Préleveur : nom, prénom et qualité professionnelle;
    - Echantillon : nature de l'échantillon, date de prélèvement de l'échantillon primaire, heure de prélèvement si pertinent;
    - Prescripteur : nom du clinicien (attention, en cas de prescription par un médecin non permanent, merci d'indiquer aussi le nom du médecin en mesure de suivre le patient)

Délai de rendu :
- cas index : 3 à 9 mois après réception du prélèvement et du dossier complet et conforme, permettant la prescription du (des) test(s). Ce délai est fonction de la taille et du nombre de gènes à analyser.
- dépistage familial : 2 à 4 mois après réception du prélèvement.

La clinique du patient est une information indispensable à communiquer car elle permet de cibler au mieux les gènes à étudier et dans certains cas, de faciliter l'interprétation des résultats.
Aucune analyse ne peut être réalisée en l'absence du consentement signé.

La pertinence d'une demande de dépistage génétique pré-symptomatique chez le sujet mineur sera examinée par le biologiste responsable de la pathologie concernée. Cette indication pourra être discutée entre le biologiste et le médecin prescripteur si besoin.