SEQUENCAGE CIBLE PETIT PANEL RESULTAT POSITIF

le

Monsieur le Docteur ……..

Résultats de Génétique Moléculaire
Syndrome de Usher (Analyse de 10 gènes)

Cher collègue,

Vous trouverez ci-dessous les résultats de l'analyse moléculaire réalisée chez **XY**, chez qui vous suspectez un syndrome de Usher.

Nom du patient : **XY**	*Sexe :* M
Date de Naissance : 00/00/2000	
Type de prélèvement : ADN	*N° interne :* SU 03719

Techniques de criblage :
Séquençage des exons et jonctions introns-exons sur Illumina Miseq après enrichissement par capture en phase liquide des gènes Usher (10 gènes ; liste et numéros d'accession en annexe).
Couverture des exons : 99.9% >50X et 100 % >40X.
Filtre (Alignement, assignation des variants et contrôle qualité) : MiseqReporterV2.2 ®.

Sensibilité analytique de détection : 96 % (substitutions nucléotidiques et indels).
L'approche ne détecte pas les grands réarrangements.

Techniques de confirmation :
- Séquençage Sanger des variations susceptibles d'être pathogènes.

Numéro d'accession de la séquence de référence USH2A : NG_009497.1 ; NM_206933.2 (Attention : numérotation contigüe des exons de 1 à 72 ; A du codon d'initiation =+1).

RESULTATS

XY, né le 00/00/2000 :

Présence de deux mutations pathogènes dans le gène ***USH2A*** :
- c.2431A>T - p.(Lys811*) à l'état hétérozygote
- c.2299delG p.(Glu767fs) à l'état hétérozygote

CONCLUSIONS

1) La mutation **c.2431A>T - p.(Lys811*)** du gène ***USH2A*** est décrite ici pour la première fois. Cette substitution prédit l'apparition d'un codon stop prématuré, ce qui est en faveur de sa pathogénicité.
2) La mutation **c.2299delG - p.(Glu767fs)** du gène ***USH2A*** a déjà été décrite dans la littérature chez de nombreux patients atteints du syndrome de Usher de type 2. Cette délétion entraîne un décalage du cadre de lecture et prédit l'apparition d'un codon stop prématuré.

3) Seule une analyse de ségrégation familiale permettrait d'affirmer que **XY** a hérité d'un allèle muté de chacun de ses parents, et de confirmer ainsi l'implication du gène *USH2A* dans le syndrome de USHER diagnostiqué chez ce patient.

Remarque: L'analyse NGS a également identifié le variant c.238dupC (p.Arg80fs) dans l'exon 3 du **gène *USH1C*** à l'état hétérozygote. Ce variant a déjà été rapporté dans la littérature et est considéré comme pathogène.

Avec mes salutations confraternelles.

XX

Annexe : Liste des gènes inclus dans le design « Usher »

Gène	**Nb d'exons**	**N° accession**	**Ref. seq NG_**
MYO7A	49	NM_000260.3	NG_009086.1
USH1C	27	NM_153676.3	NG_011883.1
CDH23	69	NM_022124.5	NG_008835.1
PCDH15	35	NM_033056.3	NG_009191.1
USH1G	3	NM_173477.2	NG_007882.1
USH2A	72	NM_206933.2	NG_009497.1
GPR98	90	NM_032119.3	NG_007083.1
DFNB31	12	NM_015404.3	NG_016700.1
CLRN1	3	NM_174878.2	NG_009168.1
CIB2	6	NM_006383.3	NG_033006.1

Annexe non incluse dans le CR :

Raw data for MiSeq-112 (SU3719)

Run id: 140924_M70106_0025_000000000-AA8PP
Filter: ALL
Aligned bases: 389142348
Ontarget bases: 290243528 (74.59%)
Aligned reads: 2997891
Ontarget reads: 2557576 (85.31%)
Duplicates reads: 48.8%
Median insert size: 188 bp
Mean Doc: 411.7
Doc > 20X: 99.3 % bp
Doc > 50X: 97.7 % bp
# of identified SNVs: 663
# of identified indels: 45

SEQUENCAGE CIBLE LARGE PANEL RESULTAT NEGATIF

Entête CHU

Dr xxx

ETUDE D'UN PANEL DE 275 GENES IMPLIQUES DANS *PATHOLOGIE*

Nom d'usage :		Référence ADN/Archive:	**ADN…**
Nom de naissance :		Date de prélèvement :	
Prénom :		Date de réception :	
Date de naissance :		Date de prescription conforme :	
Sexe :		Nature de l'échantillon reçu :	ADN extrait
Ref. prescripteur :		Date d'édition :	(N° CR)

INDICATION : Suspicion clinique. Exploration génétique dans le cadre d'une *pathologie*

RESULTAT : Aucun variant pathogène ou de signification inconnue n'a été identifié dans le panel de gènes explorés.

COMMENTAIRES :

Dans la limite des techniques utilisées et des connaissances actuelles, l'analyse des séquences codantes des 275 gènes ciblés n'a pas permis d'identifier de mutation pathogène ou potentiellement pathogène pouvant expliquer les troubles cognitifs présentés par ce patient.

Limites: ce résultat n'exclut pas une cause génétique aux symptomes présentés par ce patient. Outre les gènes non testés dans ce panel, ce test n'explore pas les mutations introniques profondes ou du promoteur.

Signature

Valeurs de qualité : Profondeur de lecture moyenne[1] : 443 ; Taux de profondeur supérieur à 40X[2] : 99,45 % ;
[1]La profondeur de lecture correspond au nombre de lectures indépendantes couvrant chaque nucléotide des régions ciblées (séquence codante +/- 10 bases introniques des séquences RefSeq des gènes du panel). [2] Pourcentage de cibles lues par au moins 40 lectures indépendantes.

METHODE D'ANALYSE :
1. Capture des régions codantes de 275 gènes (RM_v2) réalisée par hybridation (SureSelect XT, Agilent)
2. Séquençage haut-débit (HiSeq2500, Illumina, Plateforme IGBMC) (Redin et al., J Med Genet, 2012).
3. Pipeline bioinformatique v2a Plateforme IGBMC : alignement des séquences (version Hg19), identification des variations, calcul des couvertures moyennes. Les variants sont classés et filtrés (Redin et al., J Med Genet, 2012) à l'aide du programme Varank (Geoffroy et al., PeerJ, 2015)

CRITERES QUALITES ET LIMITES: Sensibilité de détection dans ces régions : > 99% pour les substitutions nucléotidiques, taux inférieur pour les indels. L'analyse des couvertures relatives permet également la détection de CNV, mais la sensibilité de détection n'est pas garantie. La détection de mutation en mosaique n'est pas garantie. Les mutations introniques profondes ou du promoteur ne sont pas explorées.

Ci-joint la liste des 275 gènes cibles (RM_V02). Les annexes suivantes sont disponibles sur demande : détails du pipeline bioinformatique et des filtres appliqués pour l'analyse des variants (SNVs, indels, CNVs); détails des variations ; Détails des régions mal ou non couvertes (< 40X).

Ce résultat de génétique doit être communiqué et commenté à la personne concernée dans le cadre d'une consultation médicale individuelle (décret n°2000-570) ; une copie du résultat doit être remise au patient (Arrêté du 27/05/2013)

Annexe : Liste des gènes RM_v2

ACY1	CTNNB1	HIST1H4B	NIPBL	**SHANK3***	WDR45B	FGD1	MID1	SMC1A
ADSL	CYFIP1	HIVEP2	NPC2	SKI	WDR62	FLNA	MIR222	SMS
ALDH18A1	CYP2U1	HRAS	NRXN1	SLC2A1	YY1	FMR1	NAA10	SOX3
ALDH5A1	DDHD2	IGF1	NRXN2	SLC46A1	ZBTB20	AFF2	NDP	SRPX2
ALG6	DIP2B	IGF1R	NSD1	SLC6A1	ZC3H14	FRMPD4	NDUFA1	SYN1
AMT	DISC1	KANSL1	NSUN2	SMC3	ZEB2	FTSJ1	NHS	SYP
ANK3	DLG2	KATNAL2	NTNG1	SOBP	ZNF292	GDI1	NLGN3	TIMM8A
ANKRD11	DOCK8	KCNJ10	PACS1	SOX5	ZNF526	GK	NLGN4X	TSPAN7
AP4B1	DYNC1H1	KCNK9	PAFAH1B1	SPTAN1	ACSL4	GPC3	NSDHL	UBE2A
AP4E1	DYRK1A	KCNMA1	PCDH8	SRD5A3	AGTR2	GRIA3	**NXF5***	UPF3B
AP4M1	EHMT1	KCNQ2	PDHX	SRGAP3	AP1S2	HCCS	OCRL	WDR45
AP4S1	AGO1	KCNQ3	PEX7	ST3GAL3	ARHGEF6	HCFC1	OFD1	ZCCHC12
ARID1B	ELP2	KCTD13	PIGV	STIL	ARHGEF9	HDAC8	OPHN1	ZDHHC15
ARIH1	EP300	KDM5A	PMM2	STXBP1	**ARX****	HPRT1	OTC	ZDHHC9
ASPM	EPB41L1	KDM6A	PNKP	SYNGAP1	ATP6AP2	HSD17B10	PAK3	ZMYM3
AUTS2	ERLIN2	KIF1A	POGZ	TBL1XR1	ATP7A	HUWE1	PCDH19	ZNF41
BCKDK	FOLR1	LAMC3	PRKRA	TBR1	ATRX	IDS	PDHA1	ZNF674
C12orf57	FOXG1	LIMK1	PRODH	TCF4	BCOR	IGBP1	PHF6	ZNF711
CA8	FOXP1	LRP2	PRRT2	TECR	BRWD3	IKBKG	PHF8	ZNF81
CACNA1C	FOXP2	MAN1B1	PRSS12	TRAPPC9	CACNA1F	IL1RAPL1	PLP1	
CACNA1G	FTCD	MANBA	PTEN	TRIO	CASK	**IQSEC2***	PORCN	
CACNG2	GABRB3	MBD5	RAI1	TSC2	CCDC22	KDM5C	PQBP1	
CAMTA1	GAMT	MCPH1	RELN	TUBA1A	CDKL5	SHROOM4	PRPS1	
CC2D1A	GATAD2B	MED13L	RNF135	TUBB2B	CLCN4	KIAA2022	PTCHD1	
CDH15	GRID2	MED17	SATB2	TUSC3	CLIC2	KLF8	RAB39B	
CDK5RAP2	GRIK2	MED23	SCN1A	UBE3A	CNKSR2	L1CAM	RAB40AL	
CENPJ	GRIN1	MEF2C	SCN2A	UBE3B	CUL4B	LAMP2	RBM10	
CHD8	GRIN2A	MLL2	SCN8A	UBR1	DCX	MAGT1	RPL10	
CHRNA7*	GRIN2B	MPI	SETBP1	UPB1	DKC1	MAOA	RPS6KA3	
CNTNAP2	HAL	MTHFR	SETD5	UROC1	DLG3	MBTPS2	SLC16A2	
CRBN	HDAC4	MYT1L	SHANK1	VLDLR	DP71	**MECP2****	SLC6A8	
CREBBP	HEPACAM	NFIX	SHANK2	VPS13B	EIF2S3	MED12	SLC9A6	

Les régions codantes de l'ensemble des isoformes RefSeq des gènes sont couvertes à 100% avec une profondeur de lecture > ou égale à 40X sauf pour les gènes marqués par une ou plusieurs astérix:

* moins de 1% de leur séquence codante est mal couverte (<40X)

** moins de 5% de leur séquence codante est mal couverte (<40X)

*** moins de 10% de la séquence codante est mal couverte (<40X)

SEQUENCAGE CIBLE LARGE PANEL RESULTAT POSITIF

Entête CHU

Dr xxx

BGADM

ETUDE D'UN PANEL DE 275 GENES IMPLIQUES DANS *PATHOLOGIE*

Nom d'usage :	Référence ADN/Archive:
Nom de naissance :	Date de prélèvement :
Prénom :	Date de réception :
Date de naissance :	Date de prescription conforme :
Sexe :	Nature de l'échantillon reçu : Sang total
Ref. prescripteur :	Date d'édition :

INDICATION : Suspicion clinique. Exploration génétique dans le cadre d'une pathologie

RESULTAT : Présence d'un variant dans le gène ***xxxx*** **NM_00xxx :c.328-1G>T (p.?)** à l'état hétérozygote.
Cette mutation entraine la disparition d'un site consensus d'épissage localisé au niveau de l'intron 3 du gène.
(Mode de transmission des pathologies associées à des mutations de ce gène : AD).
Confirmation de la présence de la mutation et ségrégation familiale effectuée par séquençage Sanger au laboratoire ; confirmation du statut *de novo* par marqueurs microsatellites.

COMMENTAIRES :
L'analyse des séquences codantes de 275 gènes cibles a permis d'identifier une mutation à l'état hétérozygote et *de novo* dans le gène *xxx.* Cette mutation est considérée comme responsable des troubles cognitifs/symptômes présentés par ce patient (mutation de classe 5*).
Un conseil génétique doit être proposé à cette famille. Un diagnostic prénatal peut être leur être proposé malgré un risque théorique faible de récurrence (risque non établi à ce jour).

Signature

Valeurs de qualité : Profondeur de lecture moyenne[1] : 408X ; Taux de profondeur supérieur à 40X[2] : 99,37 %
[1]La profondeur de lecture correspond au nombre de lectures indépendantes couvrant chaque nucléotide des régions ciblées (séquence codante +/- 10 bases introniques des séquences RefSeq des gènes du panel). [2] Pourcentage de cibles lues par au moins 40 lectures indépendantes.

METHODE D'ANALYSE :
1. Capture des régions codantes de 275 gènes (RM_v2) réalisée par hybridation (SureSelect XT, Agilent)
2. Séquençage haut-débit (HiSeq2500, Illumina, Plateforme IGBMC) (Redin et al., J Med Genet, 2012).
3. Pipeline bioinformatique v2a Plateforme IGBMC : alignement des séquences (version Hg19), identification des variations, calcul des couvertures moyennes. Les variants sont classés et filtrés (Redin et al., J Med Genet, 2012) à l'aide du programme Varank (Geoffroy et al., PeerJ, 2015)

CRITERES QUALITES ET LIMITES: Sensibilité de détection dans ces régions : > 99% pour les substitutions nucléotidiques, taux inférieur pour les indels. L'analyse des couvertures relatives permet également la détection de CNV, mais la sensibilité de détection n'est pas garantie. La détection de mutation en mosaique n'est pas garantie. Les mutations introniques profondes ou du promoteur ne sont pas explorées.

Ci-joint la liste des 275 gènes cibles (RM_V02). Les annexes suivantes sont disponibles sur demande : détails du pipeline bioinformatique et des filtres appliqués pour l'analyse des variants (SNVs, indels, CNVs); détails des variations ; Détails des régions mal ou non couvertes (< 40X).

---

*Ce résultat de génétique doit être communiqué et commenté à la personne concernée dans le cadre d'une consultation médicale individuelle (décret n°2000-570) ; une copie du résultat doit être remise au patient (Arrêté du 27/05/201***1/2**

Annexe : Liste des gènes RM_v2

ACY1	CTNNB1	HIST1H4B	NIPBL	**SHANK3***	WDR45B	FGD1	MID1	SMC1A
ADSL	CYFIP1	HIVEP2	NPC2	SKI	WDR62	FLNA	MIR222	SMS
ALDH18A1	CYP2U1	HRAS	NRXN1	SLC2A1	YY1	FMR1	NAA10	SOX3
ALDH5A1	DDHD2	IGF1	NRXN2	SLC46A1	ZBTB20	AFF2	NDP	SRPX2
ALG6	DIP2B	IGF1R	NSD1	SLC6A1	ZC3H14	FRMPD4	NDUFA1	SYN1
AMT	DISC1	KANSL1	NSUN2	SMC3	ZEB2	FTSJ1	NHS	SYP
ANK3	DLG2	KATNAL2	NTNG1	SOBP	ZNF292	GDI1	NLGN3	TIMM8A
ANKRD11	DOCK8	KCNJ10	PACS1	SOX5	ZNF526	GK	NLGN4X	TSPAN7
AP4B1	DYNC1H1	KCNK9	PAFAH1B1	SPTAN1	ACSL4	GPC3	NSDHL	UBE2A
AP4E1	DYRK1A	KCNMA1	PCDH8	SRD5A3	AGTR2	GRIA3	**NXF5***	UPF3B
AP4M1	EHMT1	KCNQ2	PDHX	SRGAP3	AP1S2	HCCS	OCRL	WDR45
AP4S1	AGO1	KCNQ3	PEX7	ST3GAL3	ARHGEF6	HCFC1	OFD1	ZCCHC12
ARID1B	ELP2	KCTD13	PIGV	STIL	ARHGEF9	HDAC8	OPHN1	ZDHHC15
ARIH1	EP300	KDM5A	PMM2	STXBP1	**ARX****	HPRT1	OTC	ZDHHC9
ASPM	EPB41L1	KDM6A	PNKP	SYNGAP1	ATP6AP2	HSD17B10	PAK3	ZMYM3
AUTS2	ERLIN2	KIF1A	POGZ	TBL1XR1	ATP7A	HUWE1	PCDH19	ZNF41
BCKDK	FOLR1	LAMC3	PRKRA	TBR1	ATRX	IDS	PDHA1	ZNF674
C12orf57	FOXG1	LIMK1	PRODH	TCF4	BCOR	IGBP1	PHF6	ZNF711
CA8	FOXP1	LRP2	PRRT2	TECR	BRWD3	IKBKG	PHF8	ZNF81
CACNA1C	FOXP2	MAN1B1	PRSS12	TRAPPC9	CACNA1F	IL1RAPL1	PLP1	
CACNA1G	FTCD	MANBA	PTEN	TRIO	CASK	**IQSEC2***	PORCN	
CACNG2	GABRB3	MBD5	RAI1	TSC2	CCDC22	KDM5C	PQBP1	
CAMTA1	GAMT	MCPH1	RELN	TUBA1A	CDKL5	SHROOM4	PRPS1	
CC2D1A	GATAD2B	MED13L	RNF135	TUBB2B	CLCN4	KIAA2022	PTCHD1	
CDH15	GRID2	MED17	SATB2	TUSC3	CLIC2	KLF8	RAB39B	
CDK5RAP2	GRIK2	MED23	SCN1A	UBE3A	CNKSR2	L1CAM	RAB40AL	
CENPJ	GRIN1	MEF2C	SCN2A	UBE3B	CUL4B	LAMP2	RBM10	
CHD8	GRIN2A	MLL2	SCN8A	UBR1	DCX	MAGT1	RPL10	
CHRNA7*	GRIN2B	MPI	SETBP1	UPB1	DKC1	MAOA	RPS6KA3	
CNTNAP2	HAL	MTHFR	SETD5	UROC1	DLG3	MBTPS2	SLC16A2	
CRBN	HDAC4	MYT1L	SHANK1	VLDLR	DP71	**MECP2****	SLC6A8	
CREBBP	HEPACAM	NFIX	SHANK2	VPS13B	EIF2S3	MED12	SLC9A6	

Les régions codantes de l'ensemble des isoformes RefSeq des gènes sont couvertes à 100% avec une profondeur de lecture > ou égale à 40X sauf pour les gènes marqués par une ou plusieurs astérix:

* moins de 1% de leur séquence codante est mal couverte (<40X)

** moins de 5% de leur séquence codante est mal couverte (<40X)

*** moins de 10% de la séquence codante est mal couverte (<40X)

SEQUENCAGE CIBLE LARGE PANEL RESULTAT NON-CONCLUANT

Entête CHU

Dr xxx

ETUDE D'UN PANEL DE 275 GENES IMPLIQUES DANS LES TROUBLES COGNITIFS

Nom d'usage :	Référence ADN/Archive:
Nom de naissance :	Date de prélèvement :
Prénom :	Date de réception :
Date de naissance :	Date de prescription conforme :
Sexe :	Nature de l'échantillon reçu :
Ref. prescripteur :	Date d'édition :

INDICATION : Suspicion clinique. Exploration génétique dans le cadre d'une déficience intellectuelle

---

RESULTAT : Aucun variant clairement pathogène n'a été identifié chez ce patient.

COMMENTAIRES :

Dans la limite des techniques utilisées, l'analyse des séquences codantes des 275 gènes ciblés n'a pas permis d'identifier de mutation pathogène pouvant expliquer les troubles cognitifs présentés par le patient.

Présence d'un variant rare, *de novo*, de signification inconnue (variation de classe 3), voire lettre jointe. A ce jour, il n'est pas possible d'affirmer ou d'infirmer la participation de ce variant à la symtomatologie de ce patient. Selon les recommandations HAS, les variants de classe 3 ne doivent pas être utilisés pour la prise en charge du patient, pour un diagnostic prénatal ou en conseil génétique (information de la parentèle).

Signature

Profondeur de lecture moyenne[1] : 396X ; Taux de régions couvertes avec profondeur supérieur à 40X[2] : 99,3 %

[1]La profondeur de lecture correspond au nombre de lectures indépendantes couvrant chaque nucléotide des régions ciblées (séquence codante +/- 10 bases introniques des séquences RefSeq des gènes du panel). [2] Pourcentage de cibles lues par au moins 40 lectures indépendantes.

METHODE D'ANALYSE :

1. Capture des régions codantes de 275 gènes (RM_v2) réalisée par hybridation (SureSelect XT, Agilent)
2. Séquençage haut-débit (HiSeq2500, Illumina, Plateforme IGBMC) (Redin et al., J Med Genet, 2012).
3. Pipeline bioinformatique v2a Plateforme IGBMC : alignement des séquences (version Hg19), identification des variations, calcul des couvertures moyennes. Les variants sont classés et filtrés (Redin et al., J Med Genet, 2012) à l'aide du programme Varank (Geoffroy et al., PeerJ, 2015)

CRITERES QUALITES ET LIMITES: Sensibilité de détection dans ces régions : > 99% pour les substitutions nucléotidiques, taux inférieur pour les indels. L'analyse des couvertures relatives permet également la détection de CNV, mais la sensibilité de détection n'est pas garantie. La détection de mutation en mosaique n'est pas garantie. Les mutations introniques profondes ou du promoteur ne sont pas explorées.

Ci-joint la liste des 275 gènes cibles (RM_V02). Les annexes suivantes sont disponibles sur demande : détails du pipeline bioinformatique et des filtres appliqués pour l'analyse des variants (SNVs, indels, CNVs); détails des variations ; Détails des régions mal ou non couvertes (< 40X).

Annexe 1: Liste des gènes RM_v2

ACY1	CTNNB1	HIST1H4B	NIPBL	**SHANK3***	WDR45B	FGD1	MID1	SMC1A
ADSL	CYFIP1	HIVEP2	NPC2	SKI	WDR62	FLNA	MIR222	SMS
ALDH18A1	CYP2U1	HRAS	NRXN1	SLC2A1	YY1	FMR1	NAA10	SOX3
ALDH5A1	DDHD2	IGF1	NRXN2	SLC46A1	ZBTB20	AFF2	NDP	SRPX2
ALG6	DIP2B	IGF1R	NSD1	SLC6A1	ZC3H14	FRMPD4	NDUFA1	SYN1
AMT	DISC1	KANSL1	NSUN2	SMC3	ZEB2	FTSJ1	NHS	SYP
ANK3	DLG2	KATNAL2	NTNG1	SOBP	ZNF292	GDI1	NLGN3	TIMM8A
ANKRD11	DOCK8	KCNJ10	PACS1	SOX5	ZNF526	GK	NLGN4X	TSPAN7
AP4B1	DYNC1H1	KCNK9	PAFAH1B1	SPTAN1	ACSL4	GPC3	NSDHL	UBE2A
AP4E1	DYRK1A	KCNMA1	PCDH8	SRD5A3	AGTR2	GRIA3	**NXF5***	UPF3B
AP4M1	EHMT1	KCNQ2	PDHX	SRGAP3	AP1S2	HCCS	OCRL	WDR45
AP4S1	AGO1	KCNQ3	PEX7	ST3GAL3	ARHGEF6	HCFC1	OFD1	ZCCHC12
ARID1B	ELP2	KCTD13	PIGV	STIL	ARHGEF9	HDAC8	OPHN1	ZDHHC15
ARIH1	EP300	KDM5A	PMM2	STXBP1	**ARX****	HPRT1	OTC	ZDHHC9
ASPM	EPB41L1	KDM6A	PNKP	SYNGAP1	ATP6AP2	HSD17B10	PAK3	ZMYM3
AUTS2	ERLIN2	KIF1A	POGZ	TBL1XR1	ATP7A	HUWE1	PCDH19	ZNF41
BCKDK	FOLR1	LAMC3	PRKRA	TBR1	ATRX	IDS	PDHA1	ZNF674
C12orf57	FOXG1	LIMK1	PRODH	TCF4	BCOR	IGBP1	PHF6	ZNF711
CA8	FOXP1	LRP2	PRRT2	TECR	BRWD3	IKBKG	PHF8	ZNF81
CACNA1C	FOXP2	MAN1B1	PRSS12	TRAPPC9	CACNA1F	IL1RAPL1	PLP1	
CACNA1G	FTCD	MANBA	PTEN	TRIO	CASK	**IQSEC2***	PORCN	
CACNG2	GABRB3	MBD5	RAI1	TSC2	CCDC22	KDM5C	PQBP1	
CAMTA1	GAMT	MCPH1	RELN	TUBA1A	CDKL5	SHROOM4	PRPS1	
CC2D1A	GATAD2B	MED13L	RNF135	TUBB2B	CLCN4	KIAA2022	PTCHD1	
CDH15	GRID2	MED17	SATB2	TUSC3	CLIC2	KLF8	RAB39B	
CDK5RAP2	GRIK2	MED23	SCN1A	UBE3A	CNKSR2	L1CAM	RAB40AL	
CENPJ	GRIN1	MEF2C	SCN2A	UBE3B	CUL4B	LAMP2	RBM10	
CHD8	GRIN2A	MLL2	SCN8A	UBR1	DCX	MAGT1	RPL10	
CHRNA7*	GRIN2B	MPI	SETBP1	UPB1	DKC1	MAOA	RPS6KA3	
CNTNAP2	HAL	MTHFR	SETD5	UROC1	DLG3	MBTPS2	SLC16A2	
CRBN	HDAC4	MYT1L	SHANK1	VLDLR	DP71	**MECP2****	SLC6A8	
CREBBP	HEPACAM	NFIX	SHANK2	VPS13B	EIF2S3	MED12	SLC9A6	

Les régions codantes de l'ensemble des isoformes RefSeq des gènes sont couvertes à 100% avec une profondeur de lecture > ou égale à 40X sauf pour les gènes marqués par une ou plusieurs astérix:

* moins de 1% de la séquence codante du gène est mal couverte (<40X)

** moins de 5% de leur séquence codante du gène est mal couverte (<40X)

*** moins de 10% de la séquence codante du gène est mal couverte (<40X)

Annexe 2: Détails sur le(s) variant(s) de signification inconnue

Dr xxx

Strasbourg, le 23/12/2014

Chère collègue,

Voici ci-joint le résultat du séquençage haut débit de votre patient(e) réalisé dans le cadre de la déficience intellectuelle :

patient, né(e) le N° de prélèvement :

L'analyse des séquences codantes de 275 gènes cibles n'a pas permis d'identifier de mutation clairement pathogène.

Elle a cependant permis d'identifier une variation faux-sens à l'état hétérozygote dans le gène **xxx. NM_xxx : c.xxx (p.xxx).** Confirmation de la présence de la mutation et ségrégation familiale effectuée par séquençage Sanger au laboratoire ; confirmation du statut *de novo* par marqueurs microsatellites

- Cette variation n'a jamais été rapportée dans les bases de données.
- Elle est prédite délétère par les logiciels SIFT et Polyphen2
- Elle affecte un acide aminé très conservé entre les différentes espèces
- Cette variation est apparue de novo
- Des mutations tronquantes dans ce gène ont été rapportées chez des patients avec déficience intellectuelle, retard de croissance, hypotonie et troubles du spectre autistique (*Machin et al., 2014*).
- Aucune mutation faux-sens n'a pour l'instant été décrite
- Le patient présente des signes cliniques qui concordent partiellement avec ceux décrit par Machin et al.

Ces éléments ne nous ont pas permis de classer cette variation dans la classe pathogène avec certitude (classe 4-5). Cette variation reste donc de signification inconnue (classe 3). Elle peut possiblement participer à la symptomatologie clinique de cette enfant mais les évidences ne sont pas suffisantes à l'heure actuelle pour le démontrer avec certitude. La conclusion sur la pathogénicité de cette variation pourrait être révisée dans le futur en fonction de l'avancée des connaissances.

Nous restons bien sûr à votre disposition pour tout complément d'information,

Très cordialement,

Signature

SEQUENÇAGE PETIT PANEL D'ONCOGENETIQUE (RESULTAT POSITIF)

Les recommandations de prise en charge seront faites lors de la consultation de génétique.

HÔPITAL

SERVICE DE GENETIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef de Service
PU-PH Paris Descartes

GENETIQUE CONSTITUTIONNELLE
Dr Claude HOUDAYER
Chef d'Unité
Praticien spécialiste
MCU-PH Paris Descartes
claude.houdayer@curie.fr

Dr Etienne ROULEAU
Praticien spécialiste
etienne.rouleau@curie.fr

Dr Alice FIEVET
Praticien assistant spécialiste
alice.fievet@curie.fr

Dr Agnès COLLET
Praticien assistant spécialiste
agnes.collet@curie.fr

Dr Marc-Henri STERN
Praticien consultant
marc-henri.stern@curie.fr

Pierre ANEZO
Catherine GUET
Cadre de laboratoire
01 44 32 42 49
pierre.anezo@curie.fr
catherine.guet@curie.fr

LABORATOIRE : 01 44 32 46 96

SECRETARIAT : 01 56 24 58 98
Fax : 01 53 10 26 48

GENETIQUE SOMATIQUE
Dr Olivier DELATTRE
Chef d'Unité
Gaëlle PIERRON
Coordinateur de l'Unité

PHARMACOGENOMIQUE
Dr Ivan BIECHE
Chef d'Unité
MCU-PH Paris Descartes
Dr Etienne ROULEAU
Dr Céline CALLENS
Praticiens spécialistes

GENETIQUE CLINIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef d'Unité
Dr Marion GAUTHIER-VILLARS
Dr Bruno BUECHER
Praticiens spécialistes
Antoine DE PAUW
Camille ELAN
Conseillers en génétique

26 rue d'Ulm
75248 PARIS CEDEX 05

Analyse d'un panel de gènes dans le cadre d'une suspicion de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire

(Attention ce compte rendu comporte 3 pages)

Nom, Prénom	: [redacted]
Nom de naissance	: [redacted]
Date de naissance	: [redacted]
NIP Curie	: [redacted]
N° Dossier Génétique	: [redacted]

Médecin prescripteur	: Dr CARRE-PIGEON Frédérique
Date du(des) prélèvement(s)	: 25/02/2016 et 25/02/2016
Date de réception du(des) prélèvement(s)	: 26/02/2016 et 26/02/2016
Nature du(des) prélèvement(s)	: Sang total et Salive Oragene
Matériel	: ADN génomique
N° de série	: 310 et TG1453 [redacted]

Gène(s) étudié(s) :

BRCA1, BRCA2, PALB2

Résultats :

Présence de la mutation c.5266dup / p.(Gln1756Profs*74), à l'état hétérozygote, sur l'exon 20 (amplicon 20e) du gène *BRCA1*.

Aucune mutation délétère détectée sur les gènes *BRCA2, PALB2*.

Conclusion :

Par les stratégies actuelles d'analyse, il a été mis en évidence une mutation sur le gène *BRCA1* qui génère une perte de fonction biologique de la protéine correspondante et peut donc être considérée comme délétère. La présence de cette mutation augmente le risque tumoral. Elle peut être utilisée comme base d'un test génétique chez les apparentés.

Dr FIEVET A.

Les recommandations de prise en charge seront faites lors de la consultation de génétique.

HÔPITAL

SERVICE DE GENETIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef de Service
PU-PH Paris Descartes

GENETIQUE CONSTITUTIONNELLE
Dr Claude HOUDAYER
Chef d'Unité
Praticien spécialiste
MCU-PH Paris Descartes
claude.houdayer@curie.fr

Dr Etienne ROULEAU
Praticien spécialiste
etienne.rouleau@curie.fr

Dr Alice FIEVET
Praticien assistant spécialiste
alice.fievet@curie.fr

Dr Agnès COLLET
Praticien assistant spécialiste
agnes.collet@curie.fr

Dr Marc-Henri STERN
Praticien consultant
marc-henri.stern@curie.fr

Pierre ANEZO
Catherine GUET
Cadre de laboratoire
01 44 32 42 49
pierre.anezo@curie.fr
catherine.guet@curie.fr

LABORATOIRE : 01 44 32 46 96

SECRETARIAT : 01 56 24 58 98
Fax : 01 53 10 26 48

GENETIQUE SOMATIQUE
Dr Olivier DELATTRE
Chef d'Unité
Gaëlle PIERRON
Coordinateur de l'Unité

PHARMACOGENOMIQUE
Dr Ivan BIECHE
Chef d'Unité
MCU-PH Paris Descartes
Dr Etienne ROULEAU
Dr Céline CALLENS
Praticiens spécialistes

GENETIQUE CLINIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef d'Unité
Dr Marion GAUTHIER-VILLARS
Dr Bruno BUECHER
Praticiens spécialistes
Antoine DE PAUW
Camille ELAN
Conseillers en génétique

26 rue d'Ulm
75248 PARIS CEDEX 05

Analyse d'un panel de gènes dans le cadre d'une suspicion de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire

(Attention ce compte rendu comporte 3 pages)

Nom, Prénom	: [redacted]
Nom de naissance	: [redacted]
Date de naissance	: [redacted]
NIP Curie	: [redacted]
N° Dossier Génétique	: [redacted]

Médecin prescripteur	: Dr CARRE-PIGEON Frédérique
Date du(des) prélèvement(s)	: 25/02/2016 et 25/02/2016
Date de réception du(des) prélèvement(s)	: 26/02/2016 et 26/02/2016
Nature du(des) prélèvement(s)	: Sang total et Salive Oragene
Matériel	: ADN génomique
N° de série	: 310 et TG1453

Gène(s) complémentaire(s) étudiés :

APC, BMPR1A, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2 (exons 6 à 8 et exon 10), PTEN, SMAD4, STK11

Résultats complémentaires :

Aucune mutation délétère ponctuelle supplémentaire détectée sur les gènes *APC, BMPR1A, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2 (exons 6 à 8 et exon 10), PTEN, SMAD4, STK11.*

Conclusion complémentaire :

Par les stratégies actuelles d'analyse, aucune mutation délétère ponctuelle n'a pu être détectée sur les gènes complémentaires étudiés.

Dr FIEVET A.

Les recommandations de prise en charge seront faites lors de la consultation de génétique.

HÔPITAL

SERVICE DE GENETIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef de Service
PU-PH Paris Descartes

GENETIQUE CONSTITUTIONNELLE
Dr Claude HOUDAYER
Chef d'Unité
Praticien spécialiste
MCU-PH Paris Descartes
claude.houdayer@curie.fr

Dr Etienne ROULEAU
Praticien spécialiste
etienne.rouleau@curie.fr

Dr Alice FIEVET
Praticien assistant spécialiste
alice.fievet@curie.fr

Dr Agnès COLLET
Praticien assistant spécialiste
agnes.collet@curie.fr

Dr Marc-Henri STERN
Praticien consultant
marc-henri.stern@curie.fr

Pierre ANEZO
Catherine GUET
Cadre de laboratoire
01 44 32 42 49
pierre.anezo@curie.fr
catherine.guet@curie.fr

LABORATOIRE : 01 44 32 46 96

SECRETARIAT : 01 56 24 58 98
Fax : 01 53 10 26 48

GENETIQUE SOMATIQUE
Dr Olivier DELATTRE
Chef d'Unité
Gaëlle PIERRON
Coordinateur de l'Unité

PHARMACOGENOMIQUE
Dr Ivan BIECHE
Chef d'Unité
MCU-PH Paris Descartes
Dr Etienne ROULEAU
Dr Céline CALLENS
Praticiens spécialistes

GENETIQUE CLINIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef d'Unité
Dr Marion GAUTHIER-VILLARS
Dr Bruno BUECHER
Praticiens spécialistes
Antoine DE PAUW
Camille ELAN
Conseillers en génétique

26 rue d'Ulm
75248 PARIS CEDEX 05

Analyse d'un panel de gènes dans le cadre d'une suspicion de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire

(Attention ce compte rendu comporte 3 pages)

Stratégie d'analyse :

1) Séquençage sur NextSeq (ILLUMINA®), enrichissement SureSelect QXT (AGILENT®)
2) Vérifications par séquençage Sanger en Big Dye Terminator sur ABI 3500XL.
3) Recherche de réarrangements de grande taille par analyse bio-informatique ou par Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) sur ABI 3130XL (MRC Holland®) le cas échéant (les réarrangements de grande taille ne sont pas recherchés pour les gènes complémentaires).
4) PCR long range ou RT - PCR encadrant la zone délétée le cas échéant.
5) Analyse *in-silico* des modifications nucléotidiques identifiées (Alamut, Interactive Biosoftware®).

La sensibilité des techniques utilisées est estimée à 95%.
Seuls sont rapportés les variants nucléotidiques de classe 3 (signification inconnue), 4 (probablement causal) et 5 (causal) lors de l'analyse des gènes principaux (1ère page) et seuls les variants nucléotidiques de classe 5 (causal) pour les gènes complémentaires (2ème page le cas échéant).
Analyse bioinformatique des données effectuée à l'aide du pipeline BioInfo UGC v1.2 L'alignement des lectures est réalisé à l'aide de Bowtie2. La détection et l'annotation des variants est réalisée à l'aide de VarScan 2 et Annovar (variants ponctuels et de petite taille), Pindel (indels), Melt (insertions de séquences Alu) et DESeq (réarrangements de grande taille).

Couverture des gènes étudiés :

La couverture des gènes impliqués dans la pathologie est de 100% et 30X de profondeur minimum.
Les autres gènes étudiés ont la couverture suivante :
APC (100,00%), *BMPR1A* (100,00%), *CDH1* (100,00%), *MLH1* (100,00%), *MSH2* (100,00%), *MSH6* (100,00%), *MUTYH* (100,00%), *PMS2 (exons 6 à 8 et exon 10)* (100,00%), *PTEN* (100,00%), *SMAD4* (100,00%), *STK11* (100,00%).

Séquence(s) de référence :

APC (NM_000038.5), BMPR1A (NM_004329.2), BRCA1 (NM_007294.3), BRCA2 (NM_000059.3), CDH1 (NM_004360.3), MLH1 (NM_000249.3), MSH2 (NM_000251.2), MSH6 (NM_000179.2), MUTYH (NM_001048171.1), PALB2 (NM_024675.3), PMS2 (NM_000535.5), PTEN (NM_000314.4), SMAD4 (NM_005359.3), STK11 (NM_000455.4).
Nomenclature selon les recommandations HGVS : le A de l'ATG initiateur de la traduction, a été choisi comme le n°1 de la référence.

Dr FIEVET A.

SEQUENÇAGE PETIT PANEL D'ONCOGENETIQUE (RESULTAT NEGATIF)

Page 1 sur 3

Les recommandations de prise en charge seront faites lors de la consultation de génétique.

HÔPITAL

SERVICE DE GENETIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef de Service
PU-PH Paris Descartes

GENETIQUE CONSTITUTIONNELLE
Dr Claude HOUDAYER
Chef d'Unité
Praticien spécialiste
MCU-PH Paris Descartes
claude.houdayer@curie.fr

Dr Etienne ROULEAU
Praticien spécialiste
etienne.rouleau@curie.fr

Dr Alice FIEVET
Praticien assistant spécialiste
alice.fievet@curie.fr

Dr Agnès COLLET
Praticien assistant spécialiste
agnes.collet@curie.fr

Dr Marc-Henri STERN
Praticien consultant
marc-henri.stern@curie.fr

Pierre ANEZO
Catherine GUET
Cadre de laboratoire
01 44 32 42 49
pierre.anezo@curie.fr
catherine.guet@curie.fr

LABORATOIRE : 01 44 32 46 96

SECRETARIAT : 01 56 24 58 98
Fax : 01 53 10 26 48

GENETIQUE SOMATIQUE
Dr Olivier DELATTRE
Chef d'Unité
Gaëlle PIERRON
Coordinateur de l'Unité

PHARMACOGENOMIQUE
Dr Ivan BIECHE
Chef d'Unité
MCU-PH Paris Descartes
Dr Etienne ROULEAU
Dr Céline CALLENS
Praticiens spécialistes

GENETIQUE CLINIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef d'Unité
Dr Marion GAUTHIER-VILLARS
Dr Bruno BUECHER
Praticiens spécialistes
Antoine DE PAUW
Camille ELAN
Conseillers en génétique

26 rue d'Ulm
75248 PARIS CEDEX 05

Analyse d'un panel de gènes dans le cadre d'une suspicion de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire

(Attention ce compte rendu comporte 3 pages)

Nom, Prénom	: [redacted]
Nom de naissance	: -
Date de naissance	: [redacted]
NIP Curie	: [redacted]
N° Dossier Génétique	: [redacted]
Médecin prescripteur	: Dr STOPPA-LYONNET Dominique
Date du(des) prélèvement(s)	: 04/04/2016
Date de réception du(des) prélèvement(s)	: 05/04/2016
Nature du(des) prélèvement(s)	: Sang total
Matériel	: ADN génomique
N° de série	: 317 [redacted]

Gène(s) étudié(s) :

BRCA1, BRCA2, PALB2

Résultats :

Aucune mutation délétère détectée sur les gènes *BRCA1, BRCA2, PALB2*.

Conclusion :

Par les stratégies actuelles d'analyse, aucune mutation délétère n'a pu être détectée sur les gènes étudiés. Il n'est donc pas possible actuellement de mettre en place de tests génétiques chez les apparentés du sujet. La présence d'un facteur génétique de prédisposition autre ne peut pas être exclue.

Dr GOLMARD L.

Compte rendu créé le 10/06/2016 10:31:29 - Imprimé le 16/06/2016
Page 1 sur 3 - Compte rendu n° [redacted]

Les recommandations de prise en charge seront faites lors de la consultation de génétique.

HÔPITAL

SERVICE DE GENETIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef de Service
PU-PH Paris Descartes

GENETIQUE CONSTITUTIONNELLE
Dr Claude HOUDAYER
Chef d'Unité
Praticien spécialiste
MCU-PH Paris Descartes
claude.houdayer@curie.fr

Dr Etienne ROULEAU
Praticien spécialiste
etienne.rouleau@curie.fr

Dr Alice FIEVET
Praticien assistant spécialiste
alice.fievet@curie.fr

Dr Agnès COLLET
Praticien assistant spécialiste
agnes.collet@curie.fr

Dr Marc-Henri STERN
Praticien consultant
marc-henri.stern@curie.fr

Pierre ANEZO
Catherine GUET
Cadre de laboratoire
01 44 32 42 49
pierre.anezo@curie.fr
catherine.guet@curie.fr

LABORATOIRE : 01 44 32 46 96

SECRETARIAT : 01 56 24 58 98
Fax : 01 53 10 26 48

GENETIQUE SOMATIQUE
Dr Olivier DELATTRE
Chef d'Unité
Gaëlle PIERRON
Coordinateur de l'Unité

PHARMACOGENOMIQUE
Dr Ivan BIECHE
Chef d'Unité
MCU-PH Paris Descartes
Dr Etienne ROULEAU
Dr Céline CALLENS
Praticiens spécialistes

GENETIQUE CLINIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef d'Unité
Dr Marion GAUTHIER-VILLARS
Dr Bruno BUECHER
Praticiens spécialistes
Antoine DE PAUW
Camille ELAN
Conseillers en génétique

26 rue d'Ulm
75248 PARIS CEDEX 05

Analyse d'un panel de gènes dans le cadre d'une suspicion de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire

(Attention ce compte rendu comporte 3 pages)

Nom, Prénom	: [redacted]
Nom de naissance	: -
Date de naissance	: [redacted]
NIP Curie	: [redacted]
N° Dossier Génétique	: [redacted]

Médecin prescripteur	: Dr STOPPA-LYONNET Dominique
Date du(des) prélèvement(s)	: 04/04/2016
Date de réception du(des) prélèvement(s)	: 05/04/2016
Nature du(des) prélèvement(s)	: Sang total
Matériel	: ADN génomique
N° de série	: 317

Gène(s) complémentaire(s) étudiés :

APC, BMPR1A, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2 (exons 6 à 8 et exon 10), PTEN, SMAD4, STK11

Résultats complémentaires :

Aucune mutation délétère ponctuelle détectée sur les gènes *APC, BMPR1A, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2 (exons 6 à 8 et exon 10), PTEN, SMAD4, STK11.*

Conclusion complémentaire :

Par les stratégies actuelles d'analyse, aucune mutation délétère ponctuelle n'a pu être détectée sur les gènes complémentaires étudiés.

Dr GOLMARD L.

Les recommandations de prise en charge seront faites lors de la consultation de génétique.

HÔPITAL

SERVICE DE GENETIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef de Service
PU-PH Paris Descartes

GENETIQUE CONSTITUTIONNELLE
Dr Claude HOUDAYER
Chef d'Unité
Praticien spécialiste
MCU-PH Paris Descartes
claude.houdayer@curie.fr

Dr Etienne ROULEAU
Praticien spécialiste
etienne.rouleau@curie.fr

Dr Alice FIEVET
Praticien assistant spécialiste
alice.fievet@curie.fr

Dr Agnès COLLET
Praticien assistant spécialiste
agnes.collet@curie.fr

Dr Marc-Henri STERN
Praticien consultant
marc-henri.stern@curie.fr

Pierre ANEZO
Catherine GUET
Cadre de laboratoire
01 44 32 42 49
pierre.anezo@curie.fr
catherine.guet@curie.fr

LABORATOIRE : 01 44 32 46 96

SECRETARIAT : 01 56 24 58 98
Fax : 01 53 10 26 48

GENETIQUE SOMATIQUE
Dr Olivier DELATTRE
Chef d'Unité
Gaëlle PIERRON
Coordinateur de l'Unité

PHARMACOGENOMIQUE
Dr Ivan BIECHE
Chef d'Unité
MCU-PH Paris Descartes
Dr Etienne ROULEAU
Dr Céline CALLENS
Praticiens spécialistes

GENETIQUE CLINIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef d'Unité
Dr Marion GAUTHIER-VILLARS
Dr Bruno BUECHER
Praticiens spécialistes
Antoine DE PAUW
Camille ELAN
Conseillers en génétique

26 rue d'Ulm
75248 PARIS CEDEX 05

Analyse d'un panel de gènes dans le cadre d'une suspicion de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire

(Attention ce compte rendu comporte 3 pages)

Stratégie d'analyse :

1) Séquençage sur NextSeq (ILLUMINA®), enrichissement SureSelect QXT (AGILENT®)
2) Vérifications par séquençage Sanger en Big Dye Terminator sur ABI 3500XL.
3) Recherche de réarrangements de grande taille par analyse bio-informatique ou par Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) sur ABI 3130XL (MRC Holland®) le cas échéant (les réarrangements de grande taille ne sont pas recherchés pour les gènes complémentaires).
4) PCR long range ou RT - PCR encadrant la zone délétée le cas échéant.
5) Analyse *in-silico* des modifications nucléotidiques identifiées (Alamut, Interactive Biosoftware®).

La sensibilité des techniques utilisées est estimée à 95%.
Seuls sont rapportés les variants nucléotidiques de classe 3 (signification inconnue), 4 (probablement causal) et 5 (causal) lors de l'analyse des gènes principaux (1ère page) et seuls les variants nucléotidiques de classe 5 (causal) pour les gènes complémentaires (2ème page le cas échéant).
Analyse bioinformatique des données effectuée à l'aide du pipeline BioInfo UGC v1.2 L'alignement des lectures est réalisé à l'aide de Bowtie2. La détection et l'annotation des variants est réalisée à l'aide de VarScan 2 et Annovar (variants ponctuels et de petite taille), Pindel (indels), Melt (insertions de séquences Alu) et DESeq (réarrangements de grande taille).

Couverture des gènes étudiés :

La couverture des gènes impliqués dans la pathologie est de 100% et 30X de profondeur minimum.
Les autres gènes étudiés ont la couverture suivante :
APC (100,00%), *BMPR1A* (100,00%), *CDH1* (100,00%), *MLH1* (100,00%), *MSH2* (100,00%), *MSH6* (100,00%), *MUTYH* (100,00%), *PMS2 (exons 6 à 8 et exon 10)* (100,00%), *PTEN* (100,00%), *SMAD4* (100,00%), *STK11* (100,00%).

Défauts de couverture :

Aucun défaut de couverture n'a été constaté pour les gènes complémentaires.

Séquence(s) de référence :

APC (NM_000038.5), BMPR1A (NM_004329.2), BRCA1 (NM_007294.3), BRCA2 (NM_000059.3), CDH1 (NM_004360.3), MLH1 (NM_000249.3), MSH2 (NM_000251.2), MSH6 (NM_000179.2), MUTYH (NM_001048171.1), PALB2 (NM_024675.3), PMS2 (NM_000535.5), PTEN (NM_000314.4), SMAD4 (NM_005359.3), STK11 (NM_000455.4).
Nomenclature selon les recommandations HGVS : le A de l'ATG initiateur de la traduction, a été choisi comme le n°1 de la référence.

Dr GOLMARD L.

SEQUENÇAGE PETIT PANEL D'ONCOGENETIQUE (VARIANT DE SIGNIFICATION CLINIQUE INCONNUE)

Les recommandations de prise en charge seront faites lors de la consultation de génétique.

HÔPITAL

SERVICE DE GENETIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef de Service
PU-PH Paris Descartes

GENETIQUE CONSTITUTIONNELLE
Dr Claude HOUDAYER
Chef d'Unité
Praticien spécialiste
MCU-PH Paris Descartes
claude.houdayer@curie.fr

Dr Etienne ROULEAU
Praticien spécialiste
etienne.rouleau@curie.fr

Dr Alice FIEVET
Praticien assistant spécialiste
alice.fievet@curie.fr

Dr Agnès COLLET
Praticien assistant spécialiste
agnes.collet@curie.fr

Dr Marc-Henri STERN
Praticien consultant
marc-henri.stern@curie.fr

Pierre ANEZO
Catherine GUET
Cadre de laboratoire
01 44 32 42 49
pierre.anezo@curie.fr
catherine.guet@curie.fr

LABORATOIRE : 01 44 32 46 96

SECRETARIAT : 01 56 24 58 98
Fax : 01 53 10 26 48

GENETIQUE SOMATIQUE
Dr Olivier DELATTRE
Chef d'Unité
Gaëlle PIERRON
Coordinateur de l'Unité

PHARMACOGENOMIQUE
Dr Ivan BIECHE
Chef d'Unité
MCU-PH Paris Descartes
Dr Etienne ROULEAU
Dr Céline CALLENS
Praticiens spécialistes

GENETIQUE CLINIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef d'Unité
Dr Marion GAUTHIER-VILLARS
Dr Bruno BUECHER
Praticiens spécialistes
Antoine DE PAUW
Camille ELAN
Conseillers en génétique

26 rue d'Ulm
75248 PARIS CEDEX 05

Analyse d'un panel de gènes dans le cadre d'une suspicion de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire

(Attention ce compte rendu comporte 3 pages)

Nom, Prénom	: [redacted]
Nom de naissance	: [redacted]
Date de naissance	: [redacted]
NIP Curie	: [redacted]
N° Dossier Génétique	: [redacted]

Médecin prescripteur	: Dr NOGUES Catherine
Date du(des) prélèvement(s)	: 04/04/2016 et 04/04/2016
Date de réception du(des) prélèvement(s)	: 05/04/2016 et 05/04/2016
Nature du(des) prélèvement(s)	: Sang total et Frottis buccal
Matériel	: ADN génomique
N° de série	: 317 et TG1486 [redacted]

Gène(s) étudié(s) :

BRCA1, BRCA2, PALB2

Résultats :

Aucune mutation délétère détectée sur les gènes *BRCA1, BRCA2, PALB2*.

Présence du variant nucléotidique de signification inconnue c.1012C>G / p.(Pro338Ala), à l'état hétérozygote, sur l'exon 4 (amplicon 04III) du gène *PALB2*.

Conclusion :

Par les stratégies actuelles d'analyse, aucune mutation délétère n'a pu être détectée sur les gènes étudiés.
Toutefois, il a été mis en évidence un variant nucléotidique rare de signification inconnue dont l'effet n'est pas évalué à ce jour. Il ne peut pas être utilisé comme base d'un test génétique chez les apparentés. La présence d'un facteur génétique de prédisposition autre ne peut pas être exclue.

Dr GOLMARD L.

Les recommandations de prise en charge seront faites lors de la consultation de génétique.

HÔPITAL

SERVICE DE GENETIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef de Service
PU-PH Paris Descartes

GENETIQUE CONSTITUTIONNELLE
Dr Claude HOUDAYER
Chef d'Unité
Praticien spécialiste
MCU-PH Paris Descartes
claude.houdayer@curie.fr

Dr Etienne ROULEAU
Praticien spécialiste
etienne.rouleau@curie.fr

Dr Alice FIEVET
Praticien assistant spécialiste
alice.fievet@curie.fr

Dr Agnès COLLET
Praticien assistant spécialiste
agnes.collet@curie.fr

Dr Marc-Henri STERN
Praticien consultant
marc-henri.stern@curie.fr

Pierre ANEZO
Catherine GUET
Cadre de laboratoire
01 44 32 42 49
pierre.anezo@curie.fr
catherine.guet@curie.fr

LABORATOIRE : 01 44 32 46 96

SECRETARIAT : 01 56 24 58 98
Fax : 01 53 10 26 48

GENETIQUE SOMATIQUE
Dr Olivier DELATTRE
Chef d'Unité
Gaëlle PIERRON
Coordinateur de l'Unité

PHARMACOGENOMIQUE
Dr Ivan BIECHE
Chef d'Unité
MCU-PH Paris Descartes
Dr Etienne ROULEAU
Dr Céline CALLENS
Praticiens spécialistes

GENETIQUE CLINIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef d'Unité
Dr Marion GAUTHIER-VILLARS
Dr Bruno BUECHER
Praticiens spécialistes
Antoine DE PAUW
Camille ELAN
Conseillers en génétique

26 rue d'Ulm
75248 PARIS CEDEX 05

institutCurie

Analyse d'un panel de gènes dans le cadre d'une suspicion de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire

(Attention ce compte rendu comporte 3 pages)

Nom, Prénom	: [redacted]
Nom de naissance	: [redacted]
Date de naissance	: [redacted]
NIP Curie	: [redacted]
N° Dossier Génétique	: [redacted]

Médecin prescripteur	: Dr NOGUES Catherine
Date du(des) prélèvement(s)	: 04/04/2016 et 04/04/2016
Date de réception du(des) prélèvement(s)	: 05/04/2016 et 05/04/2016
Nature du(des) prélèvement(s)	: Sang total et Frottis buccal
Matériel	: ADN génomique
N° de série	: 317 et TG1486

Gène(s) complémentaire(s) étudiés :

APC, BMPR1A, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2 (exons 6 à 8 et exon 10), PTEN, SMAD4, STK11

Résultats complémentaires :

Aucune mutation délétère ponctuelle détectée sur les gènes *APC, BMPR1A, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2 (exons 6 à 8 et exon 10), PTEN, SMAD4, STK11.*

Conclusion complémentaire :

Par les stratégies actuelles d'analyse, aucune mutation délétère ponctuelle n'a pu être détectée sur les gènes complémentaires étudiés.

Dr GOLMARD L.

Les recommandations de prise en charge seront faites lors de la consultation de génétique.

HÔPITAL

SERVICE DE GENETIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef de Service
PU-PH Paris Descartes

GENETIQUE CONSTITUTIONNELLE
Dr Claude HOUDAYER
Chef d'Unité
Praticien spécialiste
MCU-PH Paris Descartes
claude.houdayer@curie.fr

Dr Etienne ROULEAU
Praticien spécialiste
etienne.rouleau@curie.fr

Dr Alice FIEVET
Praticien assistant spécialiste
alice.fievet@curie.fr

Dr Agnès COLLET
Praticien assistant spécialiste
agnes.collet@curie.fr

Dr Marc-Henri STERN
Praticien consultant
marc-henri.stern@curie.fr

Pierre ANEZO
Catherine GUET
Cadre de laboratoire
01 44 32 42 49
pierre.anezo@curie.fr
catherine.guet@curie.fr

LABORATOIRE : 01 44 32 46 96

SECRETARIAT : 01 56 24 58 98
Fax : 01 53 10 26 48

GENETIQUE SOMATIQUE
Dr Olivier DELATTRE
Chef d'Unité
Gaëlle PIERRON
Coordinateur de l'Unité

PHARMACOGENOMIQUE
Dr Ivan BIECHE
Chef d'Unité
MCU-PH Paris Descartes
Dr Etienne ROULEAU
Dr Céline CALLENS
Praticiens spécialistes

GENETIQUE CLINIQUE
Pr Dominique STOPPA-LYONNET
Chef d'Unité
Dr Marion GAUTHIER-VILLARS
Dr Bruno BUECHER
Praticiens spécialistes
Antoine DE PAUW
Camille ELAN
Conseillers en génétique

26 rue d'Ulm
75248 PARIS CEDEX 05

Analyse d'un panel de gènes dans le cadre d'une suspicion de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire

(Attention ce compte rendu comporte 3 pages)

Stratégie d'analyse :

1) Séquençage sur NextSeq (ILLUMINA®), enrichissement SureSelect QXT (AGILENT®)
2) Vérifications par séquençage Sanger en Big Dye Terminator sur ABI 3500XL.
3) Recherche de réarrangements de grande taille par analyse bio-informatique ou par Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) sur ABI 3130XL (MRC Holland®) le cas échéant (les réarrangements de grande taille ne sont pas recherchés pour les gènes complémentaires).
4) PCR long range ou RT - PCR encadrant la zone délétée le cas échéant.
5) Analyse *in-silico* des modifications nucléotidiques identifiées (Alamut, Interactive Biosoftware®).

La sensibilité des techniques utilisées est estimée à 95%.
Seuls sont rapportés les variants nucléotidiques de classe 3 (signification inconnue), 4 (probablement causal) et 5 (causal) lors de l'analyse des gènes principaux (1ère page) et seuls les variants nucléotidiques de classe 5 (causal) pour les gènes complémentaires (2ème page le cas échéant).
Analyse bioinformatique des données effectuée à l'aide du pipeline BioInfo UGC v1.2 L'alignement des lectures est réalisé à l'aide de Bowtie2. La détection et l'annotation des variants est réalisée à l'aide de VarScan 2 et Annovar (variants ponctuels et de petite taille), Pindel (indels), Melt (insertions de séquences Alu) et DESeq (réarrangements de grande taille).

Couverture des gènes étudiés :

La couverture des gènes impliqués dans la pathologie est de 100% et 30X de profondeur minimum.
Les autres gènes étudiés ont la couverture suivante :
APC (100,00%), *BMPR1A* (100,00%), *CDH1* (100,00%), *MLH1* (100,00%), *MSH2* (100,00%), *MSH6* (100,00%), *MUTYH* (100,00%), *PMS2 (exons 6 à 8 et exon 10)* (100,00%), *PTEN* (100,00%), *SMAD4* (100,00%), *STK11* (100,00%).

Défauts de couverture :

Aucun défaut de couverture n'a été constaté pour les gènes complémentaires.

Séquence(s) de référence :

APC (NM_000038.5), BMPR1A (NM_004329.2), BRCA1 (NM_007294.3), BRCA2 (NM_000059.3), CDH1 (NM_004360.3), MLH1 (NM_000249.3), MSH2 (NM_000251.2), MSH6 (NM_000179.2), MUTYH (NM_001048171.1), PALB2 (NM_024675.3), PMS2 (NM_000535.5), PTEN (NM_000314.4), SMAD4 (NM_005359.3), STK11 (NM_000455.4).
Nomenclature selon les recommandations HGVS : le A de l'ATG initiateur de la traduction, a été choisi comme le n°1 de la référence.

Dr GOLMARD L.