



**HAL**  
open science

# Étude rétrospective portant sur 4 ans de diagnostic moléculaire dans le cadre de syndromes d'origine génétique avec vieillissement prématuré

Maude Grelet

► **To cite this version:**

Maude Grelet. Étude rétrospective portant sur 4 ans de diagnostic moléculaire dans le cadre de syndromes d'origine génétique avec vieillissement prématuré. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02359875

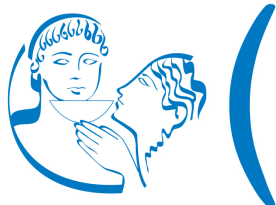
**HAL Id: dumas-02359875**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02359875>**

Submitted on 12 Nov 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**

Aix\*Marseille Université

**Etude rétrospective portant sur 4 ans de diagnostic moléculaire dans le cadre  
de syndromes d'origine génétique avec vieillissement prématuré**

# **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 7 Juin 2019**

**Par Madame Maude GRELET**

**Née le 3 janvier 1989 à Angers (49)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GÉNÉTIQUE MÉDICALE, CLINIQUE,

CHROMOSOMIQUE ET MOLÉCULAIRE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur LEVY Nicolas</b>	<b>Président</b>
<b>Madame le Professeur PHILIP-SARLES Nicole</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Professeur GAUDY-MARQUESTE Caroline</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur RICHARD Pascale</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur DE SANDRE-GIOVANNOLI Annachiara</b>	<b>Directeur</b>





**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**

Aix\*Marseille Université

**Etude rétrospective portant sur 4 ans de diagnostic moléculaire dans le cadre  
de syndromes d'origine génétique avec vieillissement prématuré**

# **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 7 Juin 2019**

**Par Madame Maude GRELET**

**Née le 3 janvier 1989 à Angers (49)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GÉNÉTIQUE MÉDICALE, CLINIQUE,

CHROMOSOMIQUE ET MOLÉCULAIRE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur LEVY Nicolas</b>	<b>Président</b>
<b>Madame le Professeur PHILIP-SARLES Nicole</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Professeur GAUDY-MARQUESTE Caroline</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur RICHARD Pascale</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur DE SANDRE-GIOVANNOLI Annachiara</b>	<b>Directeur</b>

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Doyen Georges LEONETTI**

**Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI**  
**Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS**

**Direction d'école** :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

**Assesseurs** :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission** :

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

**DOYENS HONORAIRES**

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)



**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS EMERITE

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERTGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSON François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

*ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité*  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 MONCLA Anne (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH)  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)



**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)  
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

## REMERCIEMENTS

Au Président de thèse,

À Monsieur le Professeur LEVY

Je vous remercie de siéger en tant que président de mon jury de thèse.

Je vous remercie d'avoir pris le temps de me recevoir tout au long de mon internat.

Au membre du jury

À Madame le Professeur PHILIP

Je suis très honorée que vous ayez accepté de siéger parmi les membres du jury.

Votre exigence et votre savoir sont un exemple pour moi.

Au membre du jury

À Madame le Professeur GAUDY-MARQUESTE

Je suis très honorée que vous ayez accepté de siéger parmi les membres du jury.

Je vous suis extrêmement reconnaissante de l'attention que vous acceptez de porter à ce travail de thèse.

Au membre du jury

À Madame le Docteur RICHARD

Je suis très honorée que vous ayez accepté de siéger parmi les membres du jury.

Je vous suis extrêmement reconnaissante de l'attention que vous acceptez de porter à ce travail de thèse.

À ma directrice de thèse,

À Madame le Docteur DE SANDRE-GIOVANNOLI

Je te remercie d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse.

Merci pour ta bienveillance, ta disponibilité et tes conseils avisés.

### **Au département de Génétique de la Timone :**

Aux Docteurs et Professeurs du Département, vous m'avez transmis votre savoir et votre passion pour la génétique. Je vous en remercie.

Merci aussi aux conseillères en génétique, techniciens, ingénieurs, infirmiers, secrétaires et cadres de santé.

### **Au service de génétique de Toulon :**

Merci pour votre accueil chaleureux et à très bientôt !!

**Aux autres services** de l'APHM où je suis passée en stage,

Merci au Pr Figarella, à Julia et Radia pour m'avoir intégrée dans votre activité de foetopathologie. Merci à Sophie.

Merci au Pr Michel et au Pr Chambost pour m'avoir accueillie au sein du service d'hématologie oncologie pédiatrique

### **À l'équipe de recherche de Stéphane Zaffran**

Je remercie toute l'équipe et en particulier Stéphane Zaffran pour sa bienveillance.

J'en profite pour remercier Corinne Dumonceaud sans qui je n'aurai peut-être pas eu de date de thèse !

### **Enfin à mes proches**

À **Adrien**, pour ta bonne humeur, ton sang-froid sans faille, ton sourire et tes fous rires qui me feront toujours craquer. Je t'aime.

À **ma famille**, merci à mes parents chéris de m'avoir soutenue depuis le début aussi bien financièrement (ah ah ah) que par votre écoute et vos conseils (CNV ☺) ! Je suis fière de faire partie de notre belle famille.

À ma petite sœur, Fleury, depuis les spectacles d'été des grelettes aux révisions avec les Brigitte et maintenant nos voyages entre sœurs. Je suis fière de toi et j'espère que tes rêves se réaliseront.

Et à Tommy, pour te faire redécouvrir Marseille sous un autre jour et évidemment à Mama Africa et la tristement célèbre rue d'Aubagne.

Merci à mes grands-parents, à mon parrain et ma marraine pour votre soutien.

Merci aussi à Alexandre pour m'avoir hébergée plus d'une fois à Paris.

### **À mes amis de l'Ouest.**

Juliette, du conservatoire d'Angers à nos thèses de médecine, que d'années parcourues !

Solène, merci pour pousser toujours plus loin mes exploits sportifs avec l'aide de Pedro !

Agathe, Sarah, Jenny : à notre maîtrise sans faille du portugais ☺

Sen et Joe le trio gagnant du concours de médecine !! Que de souvenirs et encore plein de bons moments en perspective ☺ <3

La team Dinard/antiquités merci Louise pour ta générosité, Vincent et Nuno pour votre accueil parisien chaleureux, Pauline pour m'avoir ramenée dans tes cours de danse !

La multicolor family : Norah et sa passion pour les volatiles, Jannick et les shampoings et Hélène, Benj et les obèses, Gwen + Gaspard et Ben, Fifi et sa belette Jean Mat et bien sûr Auguste qui est né le jour d'après, et Clément que je suis la seule à ne pas avoir vue !

**Au sud,**

À mes cointernes de génétique. Florence et Jérémie, merci pour votre accueil, je me souviens de la photo place Castellane...le temps passe si vite. Et puis à tous les nouveaux (± jeunes, ah ah ah) et à tous ceux qui sont passés en génétique, en particulier : Linda, Damien et Khaoula et aux copines du M2 : Lieve, Aline...

À mes cointernes d'anapath : Marion, Kim, Aurélie...=> passion restos

À mes cointernes de pédiatrie : Ilhem, Sophie B, Sophie F... => ne jamais oublier le 84444

À ma première cointerne : Pauline, tu m'as appris tellement de choses => M.E.R.C.I. « Tu es un modèle pour moi » (Bacquet et al. 2017)

À Odeline, de Marseille à Toulon ma néonate préférée <3

À l'internat : merci aux cafards de ne pas s'être logés dans mon oreille ☺ et de m'avoir permis de m'infiltrer dans le monde des pharmaciens :

Clémence, Léa, Estelle et à vos chéris : beaucoup de bons moments passés ensemble

Mais aussi Thibault, Jordan, Baptiste, encore Damien, Lucie, Chloé ....

Et puis aux lyonnais (ooooo c'est pas vrai) : Emi et Phil les nouveaux marseillais (on attend avec Juliette le guide culinaire de Marseille), Clément, Martin et Julie, Ben et Vio et la petite Jade, Jowan et Lucie, Greg et Caroline, Cagi et famille.

Aux toulonnais (je m'occupe bien de votre Bobby, je le jure) : Nasta Mahmoud et le petit Mahel, Steph, Julie, Mélanie.

À Julie, allez promis je ne parlerai plus de la tache de vin (hihi). Merci pour ton soutien. Vive le yogalate et les buffets à volonté !

À Juliette et Seboubou, merci ! Juliette, obligée de parler de la glandeuse du siècle (ah ah ah), merci pour ton grand cœur et ta force <3 !

À tous ceux que j'ai oubliés.

À Pauline Muller, tu nous as quittés trop tôt. Je te dédie cette thèse.

## SOMMAIRE

<b>ARTICLE.....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>31</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>33</b>
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>35</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>42</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>45</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>46</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>52</b>
<b>ABBRÉVIATIONS.....</b>	<b>64</b>

## E-mail confirmant la soumission de l'article à l'Orphanet Journal of Rare Diseases

Expéditeur: "Orphanet Journal of Rare Diseases Editorial Office"

<[em@editorialmanager.com](mailto:em@editorialmanager.com)<<mailto:em@editorialmanager.com>>>

Date: 13 mai 2019 ? 00:08:40 UTC+2

Destinataire: "Annachiara DE SANDRE GIOVANNOLI" <[annachiara.desandre@ap-hm.fr](mailto:annachiara.desandre@ap-hm.fr)<<mailto:annachiara.desandre@ap-hm.fr>>>

Objet: [PUB] Confirmation of your submission to Orphanet Journal of Rare Diseases - OJRD-D-19-00201

R?pondre ? : Orphanet Journal of Rare Diseases Editorial Office

<[may.seron@biomedcentral.com](mailto:may.seron@biomedcentral.com)<<mailto:may.seron@biomedcentral.com>>>

OJRD-D-19-00201

Outcomes of 4 years of molecular genetic diagnosis on a panel of genes involved in premature aging syndromes Maude GRELET; Véronique BLANCK; Sabine SIGAUDY, MD; Nicole PHILIP, MD PhD; Fabienne GIULIANO, MD; Khaoula KHACHNAOUI, MD; Godelieve MOREL; Sarah GROTTTO, MD; Julia SOPHIE, MD; C?line POIRSIER, MD; James LESPINASSE, MD PhD; Laurent ALRIC, MD PhD; Patrick CALVAS, MD PhD; Gihane CHALHOUB, MD; Val?rie LAYET, MD; Arnaud MOLIN, MD; Cindy COLSON, MD; Luisa MARSILI, MD; Patrick EDERY, MD PhD; Nicolas LEVY, MD PhD; Annachiara DE SANDRE GIOVANNOLI, MD PhD  
Orphanet Journal of Rare Diseases

Dear Dr DE SANDRE GIOVANNOLI,

Thank you for submitting your manuscript 'Outcomes of 4 years of molecular genetic diagnosis on a panel of genes involved in premature aging syndromes' to Orphanet Journal of Rare Diseases.

### The submission id is: OJRD-D-19-00201

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following website:

Your username is: ADE SANDRE GIOVANNOLI-458

If you forgot your password, you can click the 'Send Login Details' link on the EM Login page at [https://urldefense.proofpoint.com/v2/url?u=http-3A\\_\\_ojrd.edmgr.com\\_&d=DwlGaQ&c=0NIIIAWdCeDsuXWj8pRJTA&r=qoYF-dLTYE-z9roM4ksK1CSWPB0gXpz6fHR7zHynnPI&m=\\_Qro\\_WGRu5T0AXvZa1ODbkT6cTYbZBsby0YXJa78B9Y&s=GypGYAA-IHsNzpkoaZSvOjZhmAlaNS39kKQj9V3l6PY&e=](https://urldefense.proofpoint.com/v2/url?u=http-3A__ojrd.edmgr.com_&d=DwlGaQ&c=0NIIIAWdCeDsuXWj8pRJTA&r=qoYF-dLTYE-z9roM4ksK1CSWPB0gXpz6fHR7zHynnPI&m=_Qro_WGRu5T0AXvZa1ODbkT6cTYbZBsby0YXJa78B9Y&s=GypGYAA-IHsNzpkoaZSvOjZhmAlaNS39kKQj9V3l6PY&e=).

Best wishes,

Editorial Office

Orphanet Journal of Rare Diseases

[https://urldefense.proofpoint.com/v2/url?u=https-3A\\_\\_ojrd.biomedcentral.com\\_&d=DwlGaQ&c=0NIIIAWdCeDsuXWj8pRJTA&r=qoYF-dLTYE-z9roM4ksK1CSWPB0gXpz6fHR7zHynnPI&m=\\_Qro\\_WGRu5T0AXvZa1ODbkT6cTYbZBsby0YXJa78B9Y&s=QOOWg1Ag9wLEXtH-yhsDlIfOhUfDpPrc64lanXEWQ&e=](https://urldefense.proofpoint.com/v2/url?u=https-3A__ojrd.biomedcentral.com_&d=DwlGaQ&c=0NIIIAWdCeDsuXWj8pRJTA&r=qoYF-dLTYE-z9roM4ksK1CSWPB0gXpz6fHR7zHynnPI&m=_Qro_WGRu5T0AXvZa1ODbkT6cTYbZBsby0YXJa78B9Y&s=QOOWg1Ag9wLEXtH-yhsDlIfOhUfDpPrc64lanXEWQ&e=)

Recipients of this email are registered users within the Editorial Manager database for this journal. We will keep your information on file to use in the process of submitting, evaluating and publishing a manuscript. For more information on how we use your personal details please see our privacy policy at [https://urldefense.proofpoint.com/v2/url?u=https-3A\\_\\_www.springernature.com\\_production-2Dprivacy-2Dpolicy&d=DwlGaQ&c=0NIIIAWdCeDsuXWj8pRJTA&r=qoYF-dLTYE-z9roM4ksK1CSWPB0gXpz6fHR7zHynnPI&m=\\_Qro\\_WGRu5T0AXvZa1ODbkT6cTYbZBsby0YXJa78B9Y&s=tsyim4eLVNe2x8dvSBTHlgAwIM4SCWWrMQWJ57Z1YjA&e=](https://urldefense.proofpoint.com/v2/url?u=https-3A__www.springernature.com_production-2Dprivacy-2Dpolicy&d=DwlGaQ&c=0NIIIAWdCeDsuXWj8pRJTA&r=qoYF-dLTYE-z9roM4ksK1CSWPB0gXpz6fHR7zHynnPI&m=_Qro_WGRu5T0AXvZa1ODbkT6cTYbZBsby0YXJa78B9Y&s=tsyim4eLVNe2x8dvSBTHlgAwIM4SCWWrMQWJ57Z1YjA&e=). If you no longer wish to receive messages from this journal or you have questions regarding database management, please contact the Publication Office at the link below.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: [https://urldefense.proofpoint.com/v2/url?u=http-3A\\_\\_ojrd.edmgr.com\\_login.asp-3Fa-3Dr&d=DwlGaQ&c=0NIIIAWdCeDsuXWj8pRJTA&r=qoYF-dLTYE-z9roM4ksK1CSWPB0gXpz6fHR7zHynnPI&m=\\_Qro\\_WGRu5T0AXvZa1ODbkT6cTYbZBsby0YXJa78B9Y&s=BqCMIvviw8Y5LXkuWBjizK6uPjj\\_fCDYIshK9eKcFYfQ&e=](https://urldefense.proofpoint.com/v2/url?u=http-3A__ojrd.edmgr.com_login.asp-3Fa-3Dr&d=DwlGaQ&c=0NIIIAWdCeDsuXWj8pRJTA&r=qoYF-dLTYE-z9roM4ksK1CSWPB0gXpz6fHR7zHynnPI&m=_Qro_WGRu5T0AXvZa1ODbkT6cTYbZBsby0YXJa78B9Y&s=BqCMIvviw8Y5LXkuWBjizK6uPjj_fCDYIshK9eKcFYfQ&e=)). Please contact the publication office if you have any questions.

## Outcomes of 4 years of molecular genetic diagnosis on a panel of genes involved in premature aging syndromes

Maude GRELET<sup>1,2</sup>, Véronique BLANCK<sup>1</sup>, Sabine SIGAUDY<sup>1,2</sup>, Nicole PHILIP<sup>1,2</sup>, Fabienne GIULIANO<sup>3</sup>, Khaoula KHACHNAOUI<sup>3</sup>, Godelieve MOREL<sup>4</sup>, Sarah GROTTTO<sup>5</sup>, Julia SOPHIE<sup>6</sup>, Céline POIRSIER<sup>7</sup>, James LESPINASSE<sup>8</sup>, Laurent ALRIC<sup>9</sup>, Patrick CALVAS<sup>10</sup>, Gihane CHALHOUB<sup>11</sup>, Valérie LAYET<sup>12</sup>, Arnaud MOLIN<sup>13</sup>, Cindy COLSON<sup>14</sup>, Luisa MARSILI<sup>15</sup>, Patrick EDERY<sup>4</sup>, Nicolas LEVY<sup>1,2</sup>, Annachiara DE SANDRE-GIOVANNOLI<sup>1,2,16\*</sup>

- 1 Medical Genetics Department, Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Marseille, France.
- 2 Aix Marseille Univ, INSERM, MMG, Marseille, France.
- 3 Medical Genetics Unit 2, L'Archet Hospital, NICE, France
- 4 Hospices Civils de Lyon, Genetic Department and National HHT Reference Center, Femme-Mère-Enfants Hospital, Bron, F-69677
- 5 Genetics Department, AP-HP, Robert-Debré University Hospital, Paris, France.
- 6 Department of Medical Genetics, CHU Toulouse, Purpan Hospital, 31059, Toulouse, France.
- 7 Department of Genetics, Reims University Hospital, Reims, France.
- 8 Department of Genetics, Centre Hospitalier de Chambéry- Hôtel-dieu, Chambéry, France
- 9 Internal Medicine, CHU Toulouse, Rangueil Hospital, Toulouse 3 University Hospital Center, France
- 10 Department of Medical Genetics, CHU Toulouse, Purpan Hospital, 31059, Toulouse, France.
- 11 Internal Medecine, CHR Metz-Thionville Metz-Thionville, France
- 12 Department of Genetics, Le Havre Hospital, F76600, Le Havre, France.
- 13 CHU de Caen, Department of Genetics, avenue de la Cote de Nacre, Caen, 14000, France.
- 14 CHU de Caen, Department of Genetics, avenue de la Cote de Nacre, Caen, 14000, France.
- 15 Department of Clinical Genetics, Lille University Hospital, CHU Lille, France
- 16 CRB-TAC (Biological Ressource Center-Tissues, DNA, Cells), Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

### ABSTRACT

#### Background :

Segmental progeroid syndromes are a heterogeneous group of rare and often severe genetic disorders that have been studied since the 19th century. These progeroid syndromes are defined as segmental because only some of the features observed during natural aging are accelerated.

#### Methods :

Since 2015 the Molecular Genetics Laboratory in Marseille La Timone Hospital proposes molecular diagnosis of premature aging syndromes including laminopathies and related disorders upon NGS sequencing of a panel of 82 genes involved in these syndromes.

We analyzed the results obtained in 4 years on 66 patients issued from France and abroad.

#### Results :

Globally, 20 pathogenic or likely pathogenic variants (ACMG class 5 or 4) were identified in about 1/4 of the cases; among these, 9 pathogenic variants were novel. On the other hand, the diagnostic yield of our panel was over 60% when the patients were addressed upon a nosologically specific clinical suspicion, excepted for connective tissue disorders, for which clinical diagnosis may be more challenging. Prenatal testing was proposed to 3 families. We additionally detected 16 variants of uncertain significance, and reclassified 3 of them as benign upon segregation analysis in first degree relatives.

#### Conclusions:

High throughput sequencing using the Laminopathies/ Premature Aging disorders panel allowed molecular diagnosis of rare disorders associated with premature aging features and genetic counseling for families, representing an interesting first-level analysis before whole genome sequencing may be proposed, as a future second step, by the National high throughput sequencing platforms (Medicine France Genomics 2025" Plan), in families without molecular diagnosis.

**KEY WORDS :** progeroid, panel, pathogenic, variant



## BACKGROUND

Segmental progeroid syndromes are a heterogeneous group of rare genetic disorders, which were clinically described in medical journals since the end of the 19th century. These syndromes are defined as segmental because only some of the aging features are accelerated (1). Historically, and based on their main pathophysiological bases, three major groups of progeroid syndromes may be distinguished.

The first consists of syndromes due to alteration of DNA-repair genes. The RecQ family genes, encoding DNA helicases, are mainly involved in this group of syndromes (2,3). DNA helicases are enzymes involved in different DNA-repair processes and are referred to as guardians of the genome. They play important roles in genome stability and maintenance (4). Several syndromes are associated to the RecQ genes' family including Werner syndrome (WS), Bloom syndrome (BS) and Rothmund Thomson syndrome (RTS) (5–7), that are respectively associated with pathogenic variants in *RECQL2/WRN*, *RECQL3/BLM*, and *RECQL4* genes. These syndromes share autosomal recessive inheritance and an increased susceptibility to cancer. WS is an adult-onset progeria syndrome, whereas the first symptoms of BS and RTS appear in childhood. Cockayne syndrome is another autosomal recessive disorder caused by mutations of DNA-repair genes, the CS proteins. Pathogenic variants of *CSA/ERCC8* and *CSB/ERCC6* genes are responsible for the majority of cases (1,8,9).

The second group is deeply linked to studies issued from the Medical Genetics research laboratory of Marseille and, independently, from an American group. In 2003, De Sandre-Giovannoli et al. and Eriksson et al. identified a synonymous point mutation of the *LMNA* gene (NM\_170707.4: c.1824C>T; p.Gly608Gly) as causative of the disease in patients affected with Hutchinson Gilford Progeria Syndrome (HGPS) (10,11). This synonymous and apparently harmless heterozygous variant activates a cryptic donor splice site in *LMNA* pre-mRNAs, leading to the production of a prelamin A precursor that lacks the cleavage recognition site for the endoprotease ZMPSTE24. As a result, a truncated and permanently prenylated prelamin A isoform named progerin accumulates and exerts multiple toxic effects in cells' nuclei (10–12). Other *LMNA* mutations affecting prelamin A maturation result in more or less severe progeroid syndromes, called HGPS-like, depending essentially on the quantities of progerin/prelamin A isoforms produced (13). Two other syndromes, restrictive dermopathy (RD), a perinatal lethal genodermatosis, and type B mandibuloacral dysplasia (MAD-B), a relatively milder progeroid syndrome characterized by skeletal, metabolic and cutaneous abnormalities and lipodystrophy, have also been associated to pathological accumulation of prelamin A. Recessive pathogenic variants in *ZMPSTE24* have mostly been described in these syndromes, broadening the spectrum of prelamin-A associated disorders (1,14–19). Furthermore, several atypical progeroid syndromes (APS) or atypical Werner syndrome (AWS) with clinical features overlapping with HGPS and other prelamin A-linked disorders have been associated to missense mutations in the *LMNA* gene, which are often private and are seen in only a single or few families (20–27).

The third group is composed of syndromes characterized by features of premature aging that result from diverse pathophysiological processes. This group includes the Ehlers Danlos syndromes (EDS), a clinically and genetically heterogeneous group of diseases that affect connective tissues. EDS are classified into 13 subtypes according to the inheritance pattern, phenotype and pathogenetic mechanisms (28). Cutis Laxa (CL) syndromes presenting as well with progeroid features are also included in this third group (29).

Since 2015, the molecular genetics laboratory in Marseille La Timone Hospital proposes molecular diagnosis of premature aging syndromes as well as laminopathies and related syndromes upon NGS (next generation sequencing) analysis of a panel of 82 genes involved in those disorders (Table S1). To the best of our knowledge, this panel is unique in France (Figure 1) and in Europe (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs.php?lng=FR>).

We report herein the outcomes of 4 years of NGS molecular diagnosis in 66 index cases coming from France and abroad, affected with syndromes featuring premature aging, and attempt to provide a critical discussion of the results obtained.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Next Generation Sequencing and mutation identification procedures**

In a diagnostic setting, we performed the targeted analysis of 82 genes including genes associated to laminopathies, lamin-interactors, and genes linked to premature aging disorders (Table S1). Since 2015, 66 index cases affected with premature aging syndrome were subjected to the NGS analysis and included in this study. DNA was extracted from peripheral blood samples by the Biological Resources Center CRB-TAC (with NF-S 86-900 and ISO-9001 V2015 certifications) of the Department of Medical Genetics.

We created a SureSelectXT 12-24Mb library, custom 1032 gene panel in collaboration with Agilent Technologies (Santa Clara, California, USA), to be used for enrichment of targeted sequences for several molecular diagnosis indications in the laboratory. The coding regions and flanking intronic regions of the 1032 genes were enriched, in solution, using the SureSelect Target Enrichment System from Agilent (Santa Clara, California, USA), following the manufacturer recommendations. The Ion Proton platform (Thermo Fisher Scientific, USA) was used for high throughput sequencing. Then, raw data were converted to Fastq files and aligned to the reference sequence of the human genome (University of California Santa Cruz, hg19/GRCh37, (<https://genome.ucsc.edu/>), using the Torrent Suite software (Thermo Fisher). The same software was used to perform variant calling (`germline_low_stringency_targetseq`), with the following parameters (`min_cov_each_strand: 0`, `min_variant_score: 10`, `min_allele_freq: 0.1`, `snp_min_coverage: 6` snp and indel; `strand_bias: 0.98` snp and `0.85` indel). A variant calling format (VCF) file and binary alignment map and index (BAM/BAI) files were then obtained and used for variant annotation using the in-house software VarAFT (Variant Annotation and Filtration Tool, <https://varaft.eu/>) (30). The list of genes to be analyzed for each patient was also selected using dedicated bedfiles by VarAFT. Sequence reads and variants' visualization was performed using IGV (<https://software.broadinstitute.org/software/igv/>) (31).

The BEDTools-based VarAFT coverage module was used to compute breadth and depth of coverage data using BAM files for the selected gene list, producing a coverage report. Nucleotidic positions were interpreted only over a cutoff of 20X reads depth.

Variants whose allele frequencies were  $> 1\%$  in GnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org>) and 1000 genomes (<http://www.internationalgenome.org/>) were removed, as well as deep intronic variants. The remaining variants were analyzed according to their genomic position and their predicted effects on RNAs and proteins. In order to study the pathogenicity of the variants, we used population databases such as gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>), sequence databases such as ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), LOVD (<http://www.lovd.nl/3.0/home>), disease databases such as OMIM (<https://www.omim.org/>), integrated databases as ClinGen and *in silico* predictive algorithms such as Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>), Human Splicing Finder (<http://www.umd.be/HSF3/>) and UMD Predictor (<http://umd-predictor.eu/>), together with a review of the literature (32–34).

The variants were classified as “pathogenic”, “likely pathogenic”, “of uncertain significance”, “likely benign” or “benign” (respectively classes 5 to 1) according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) classification, using Intervar (<http://wintervar.wglab.org/>), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) and ClinGen (<https://www.clinicalgenome.org/>); the classification was manually adjusted using further ACMG criteria, whenever necessary, depending on the familial context and literature data (35). In each case, the additional ACMG criteria allowing the reclassification of variants are given in Table 1.

Only the variants of classes 5 to 3 were reported in molecular genetics diagnostic reports after Sanger sequencing confirmation. Genes were named following the Hugo gene nomenclature committee guidelines (<https://www.genenames.org/>); DNA mutations and predicted protein changes were named following the HGVS nomenclature guidelines (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>).

### **Sanger sequencing for the validation of variants**

We designed primers for PCR amplification using the Primer3 software (<http://bioinfo.ut.ee/primer3/>) in order to amplify the gene's exon. Briefly, Sanger sequencing was performed as follows: purification of PCR products was performed according to the manufacturer's instructions and both strands were sequenced using the Big Dye Terminator V.1.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems). Sequence reactions were purified on Sephadex G50 (Amersham Pharmacia Biotech, Foster City, California, USA). We performed capillary electrophoresis on a Genetic Analyzer ABI3500XL (Life Technologies, USA). Electrophoregrams were analyzed on the Sequence Analysis Software V.5.2 (Applied Biosystems) and aligned and interpreted relative to the reference sequence using Sequencher V.5.4.6.

## **RESULTS**

Since 2015, we analyzed 66 patients from all over France and abroad on a panel of genes involved in premature aging syndromes. As depicted in Figure 1, 50% of the patients were addressed from the southern regions of France and only 3% from abroad. To the best of our knowledge, this kind of gene panel largely exploring premature aging syndromes and laminopathies is unique in France and Europe (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>). Some overlap exists with other gene panels, specifically exploring sets of genes involved in particular diseases such as for example connective tissue disorders or Cockayne and related syndromes (Figure 2).

The average coverage obtained at 20X on the list of genes and corresponding reference transcripts we describe (Table S1) was 93% (248,228/267,610 nucleotides covered at 20X  $\pm$  10,237 mean nucleotides, i.e.  $\pm$  4% mean SD).

The molecular analysis allowed to identify 20 pathogenic or likely pathogenic variants in 16 patients according to ACMG, using Intervar (<http://wintervar.wglab.org/>), literature and databases, as described above (Table 1). Whenever necessary, the clinical interpretation of sequence variants was adjusted manually according to the literature, genetic databases and patients' clinical data.

Globally, class 1-2 (benign and likely benign) variants were identified in 59% of the patients, class 3 variants (VUS, variant of unknown significance) in 15% and class 5 and 4 variants (pathogenic or likely pathogenic, respectively) in 26% of the patients (about 1/4). In order to analyze the molecular diagnostic yield with respect to the nosologic specificity of the clinical suspicion, we divided the index cases in two, then in three groups according to the clinical diagnosis/indication for NGS: respectively "specific clinical suspicion and unspecified progeroid disorders" then "specific clinical suspicion other than connective tissue disorders, connective tissue disorders (namely including CL and EDS) and unspecified progeroid disorders" (Figure 3 A, B). As expected, when considering the first group of patients with "specific clinical suspicion" we obtained a 39% diagnostic yield for ACMG classes 4 and 5 variants (likely pathogenic or pathogenic), compared to the "unspecified progeroid disorders" for which the same types of variants were retrieved only in 10% of the patients. When we further divided the first group in two, i.e. "specific clinical suspicion other than connective tissue disorders and connective tissue disorders", we obtained a much higher diagnostic yield (62%) with ACMG classes 4 and 5 variants for patients with a nosologically defined clinical syndrome

vs only 26% for connective tissue disorders (Figure 3B). In the same graph, we can see that the detection rate of class 3 variants was the same for the two subgroups.

Table 1 compiles the 36 variants observed in our cohort from class 3 to 5; 9 of the 20 variants belonging to classes 4 and 5 are described in this report for the first time (Table 1).

In the group of nosologically defined, suspected clinical syndromes, we identified compound heterozygous pathogenic variants of RecQ family genes for three patients: *RECQL4* in two patients (P2 and P6) presenting with RTS and *WRN/RECQL2* in one patient with WS (P8). Both patients with RTS were female and had intrauterine and postnatal growth retardation, poikiloderma (collectively defining the following skin anomalies: reticulated hypo- and hyperpigmentation, punctate atrophy and telangiectasias) (Figure 4, B1-B3) and skeletal anomalies (fractures for patient P2 and decreased bone mineral density for patient P6). Patient P2 was older than patient P6, she developed a metastatic colon cancer and died at age 27. The pathogenic heterozygous variants found in patient P6 had already been described in a patient presenting with RTS (36–38), whereas the two pathogenic variants observed in patient P2 (c.2263C>T; p.(Arg755Trp) and c.2415\_2419dup; p.(Arg807fs113Ter)) are described for the first time in this report. Patient P8 affected with WS presented with bilateral cataract, premature graying of scalp hair, alterations of the skin (thin skin and hyperpigmentation), soft tissue calcification, Achille's tendinopathy, muscle atrophy and hypothyroidism at age 38. One of the pathogenic variants identified in the *WRN* gene (c.2313T>A; p.(Cys771Ter)) is novel as well. Another patient (P7) was referred to our laboratory with clinical features of late onset Cockayne Syndrome. A deletion of 4,8 Mb encompassing the *ERCC6* gene was already identified by array CGH and we observed a missense variant in exon 12 on the other *ERCC6* allele (c.2291T>C; p.(Leu764Ser)).

We identified already described pathogenic variants confirming the clinical diagnoses of SHORT Syndrome in patient P10, of Buschke-Ollendorf syndrome in patient P12, of Branchio-Oculo-Facial Syndrome (BOFS) in patient P4 and of Oculodentodigital Dysplasia in patient P16 (Table1), respectively in the *PIK3RI*, *LEMD3/MANI*, *TFAP2A* and *GJAI* genes (39–42). As it can be seen in Figure 4 (D1, D2), patient P10 affected with SHORT syndrome presented with short stature (below the 3rd SD), triangular face with prominent forehead, deep-set eyes, narrow tip of the nose, low-hanging columella and partial lipodystrophy at age 23. She also presented Axenfeld-Rieger anomaly, diabetes mellitus, hearing loss and ovarian cysts.

In the group of connective tissue disorders, we identified new compound heterozygous or homozygous class 4 or 5 variants in patients presenting with Cutis Laxa: *GORAB* (c.546A>T; p.(Glu182Asp)) and c.859C>T; p.(Arg287Ter)) for patient P5 and an homozygous novel variant in *ALDH18A1* (c.1499G>T; p.(Gly500Val)) for patient P13 (Table 1 and Figure 4, F1-F4 ). Patient P5 was evaluated in his first year of life: he showed joint laxity, bilateral congenital hip dislocation, fracture of the tibia, skin wrinkling, premature aged appearance of the face, deep set eyes, droopy cheeks and a pinched nose (Figure 4, C1, C2). His nonsense variant was inherited from the mother, who presented with a mild phenotype associating joint laxity and a pinched nose. *GORAB* compound heterozygous variants and the clinical features of patient P5 were compatible with Geroderma osteodysplastica (GO) or Autosomic Recessive Cutis Laxa type 2 (ARCL2) diagnoses. Patient P13 was the first child of a consanguineous couple from Senegal; IUGR (intrauterine growth retardation) was observed during pregnancy. He was born prematurely with height and weight below the third centile and his head circumference was between the 5<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> percentile. Clinical examination at 1 month of life evidenced retarded postnatal growth (below the 3<sup>rd</sup> centile, as at birth), hypotonia, failure to thrive, large fontanelles, facial progeroid appearance and cutis laxa. He also presented stenosis of the aortic arch. *ALDH18A1* pathogenic variants are responsible of De Barsy syndrome, previously known as ARCL3A, defining a molecular diagnosis that was compatible with the clinical features of patient P13 (29). Other pathogenic variants already described in the literature confirmed the

diagnosis of CL for patients P1 and P3 (Table 1 and Figure 4, A1-A4 for patient P1) (43–45). Patient P1 (Figure 4, A1-A4) presented with aged appearance, a prominent forehead, loss of adipose tissue, translucent and wrinkly skin with visible veins. He also showed hypotonia and prenatal and postnatal growth retardation with conserved head circumference. This variant had already been associated with autosomal recessive Cutis Laxa (43,44). As mentioned above, EDS is another clinically and genetically heterogeneous group of connective tissue disorders. We identified two heterozygous nonsense variants in *COL5A1* in two patients presenting with classical EDS: one of them (c.1884\_1891del; p.(Asp629Phefs16Ter) is described in this report for the first time, in patient P9 while the other (c.2374C>T; p.(Arg792Ter) (46)) was observed in a compound heterozygous state with a novel missense VUS in the same gene : (c.4030C>T ; p.(Pro1344Ser)) in patient P14 (Table 1). Brittle Cornea syndrome is classified as one of the EDS subtypes (28,42,47). In our cohort, patient P15, carried a homozygous nonsense variant in *PRMD5* that was not reported before (c.1036C>T; p.(Arg346Ter), Table 1). Patient P15 was issued from a consanguineous union; at the age of 35 years, he presented with bilateral keratoconus, keratoglobus with bilateral corneal transplants, bilateral cataract surgery, blue sclerae, hearing loss, scoliosis and joint laxity.

We additionally observed 3 *LMNA* variants, of which one was considered as pathogenic based on previous publications (c.1003C>T; p.(Arg335Trp)) (48–54). This variant was previously described in two patients presenting with acro-osteolysis and dilated cardiomyopathy (DCM), another with a cardiac phenotype, acro-osteolysis and hypertriglyceridemia and other patients presenting with isolated DCM (48–52). As described in Lambert et al., (54) patient P11 presented with a severe progeroid phenotype including acro-osteolysis with painful articulations of hands and feet, she had a pace-maker for heart rhythm disturbances (atrial fibrillation and atrioventricular block) without DCM on echocardiograms and she reported that children laughed at her at school for her “aged face and skin” (54). Patient P11, shown in Figure 4, E1-E4 at 63 years old, presented with a pinched nose, malar hypoplasia, and an emaciated aspect of the face with aged, thin and dyspigmented skin, brachydactyly due to osteolysis predominating on the first three distal phalanges of both hands, and xerosis of the skin.

We additionally identified 16 variants of unknown significance (VUS, ACMG class 3 variants). Among them, 3 were reclassified as benign upon segregation analysis on DNAs of first-degree relatives. In the remaining cases, we didn't receive parental DNAs to help reclassify them. Almost all VUS were identified in patients referred to our laboratory for Ehlers Danlos syndrome or unspecified progeroid syndromes. Among the suspected EDS, at least two patients (P20 and P28) had hypermobile EDS for which no gene was identified yet (28).

As mentioned above, one VUS in *COL5A1* was associated with a pathogenic variant of the same gene in patient P14. The patient almost fulfilled the diagnostic criteria of Classical-Like EDS (clEDS) syndrome, i.e. as major criteria: skin hyperextensibility, general joint hypermobility (Beighton score: 8/9), spontaneous ecchymoses, autosomal recessive inheritance because she was born from a consanguineous couple and minor criteria: hand acrogeria with clinodactyly, pes planus, hallux valgus. However, she also presented atrophic scarring which is a major criterion for Classical EDS (cEDS) and is normally absent from clEDS. She had one brother with clinical signs of EDS. We did not identify pathogenic variants in *TNXB* (whose coding sequence NM\_019105.6 was entirely covered by the genomic sequencing), but we observed one *COL5A1* already known pathogenic variant (c.2374C>T; p.(Arg792Ter)) and one novel VUS (c.4030C>T; p.(Pro1344Ser)) (46). Compound heterozygosity of *COL5A1* has already been described in one family, with one missense *COL5A1* variant playing the role of a “modifier gene” (55,56). In order to determine the impact of the VUS, the analysis of its segregation in the patient's family would be useful.

Finally, two unreported heterozygous VUS that we would like to report were identified in the *LMNA* gene. One of these VUS (c.1016C>T; p.(Ala339Val)) was identified in patient P18,

a 59 years old man, who displayed a range of premature-aging symptoms: premature balding since his twenties, short stature (-2.5 SD), low body weight (-2.25 DS), atrophic skin, sparse eyebrows and eyelashes, prominent eyes, micrognathia, and sloping shoulders. He suffered from intracranial hemorrhage at age 47 due to a ruptured posterior inferior cerebellar artery aneurysm. He also presented with aortic valve calcification associated with mild aortic insufficiency, incomplete right bundle branch block, hypertension, hypertriglyceridemia, and recurrent bone fractures upon osteoporosis. His cognitive development was normal. He was the only child of unrelated parents and he was childless. None of his relatives presented with premature aging features.

The other VUS in the *LMNA* gene was detected in patient P17 who was addressed for a clinical phenotype evocative of cEDS. This variant was located in the 3'UTR region of Lamin A-encoding transcripts (NM\_170707.4: c.1698+17G>A) and in the last codon of Lamin C-encoding transcripts (NM\_005572.3) (c.1715G>A; p.(Arg572His)). Unfortunately, no segregation study could be performed in the patient's first-degree relatives.

## DISCUSSION

We report the outcomes of 4 years of molecular genetic diagnosis by high throughput sequencing on a cohort of 66 patients affected with premature aging syndromes using a panel of 82 genes. To the best of our knowledge, this panel is the only available in France and in Europe to offer a wide molecular genetics exploration of disorders including features of premature aging. Other panels, mostly involved in the molecular diagnosis of connective tissue disorders or more restrained nosologic entities among premature aging syndromes, partially share genes with the panel we present.

This panel allowed us to provide molecular genetics results for patients from all over France and, in a few cases, from French overseas territories or abroad. As expected, and as seen in Figure 1, more than half of the patients' samples received in Marseille La Timone molecular genetics Laboratory were issued from the southern part of France. This is due to the strong previous interactions established in other diagnostic contexts with other southern French University Hospitals, and their facilitation by the establishment of financial agreements among regional hospitals in France. Nonetheless, the other cases were addressed from the rest of French territories or abroad, probably due to the unique availability of a large molecular screening in this kind of rare syndromes where, in some cases, large clinical overlaps can be observed. Additionally, this may be explained by the long-lasting involvement of our medical team in translational research and diagnosis of premature aging disorders linked to Lamins A/C (1,10,13,27,57–62).

While for the global cohort of patients (n=66) the diagnostic yield (i.e. identification of pathogenic or likely pathogenic variants) was of about 1/4 (26%), by further dividing the cohort in two groups, depending on the strength of the clinical suspicion towards a nosologically defined progeroid syndrome vs. an unspecified progeroid disorder (UPS), we observed that the diagnostic yield largely relied on this parameter, with almost 40% resolved cases in the first category of patients. When those groups were further subdivided in three ("specified clinical suspicion other than connective tissue disorders", "connective tissue disorders" and "unspecified progeroid disorders"), the diagnostic yields were respectively 62%, 26% and 10%. Indeed, this allows to observe, as expected, that the lowest yield is obtained in UPS, but a low yield is also retrieved in connective tissue disorders. This group of patients represents about 1/3<sup>rd</sup> of the cases addressed to our laboratory, with a clinical diagnosis or suspicion of EDS (Figure 3 and data not shown). The International EDS Consortium recently defined 13 EDS subtypes and listed 19 causal genes (28). In our panel, we analyze more than 50% of them, including the most frequently mutated ones (11/19). In France, to date, there is no available diagnostic panel exploring the 19 genes. For example, the extended panel of Tübingen in Germany, studies 90 % of these 19 genes (17/19). Our panel thus represents the most extensive

offer in France for EDS molecular diagnosis and the number of patients that we received for this clinical indication points to a probably uncovered diagnostic need in France, together with the fact that it's often hard to have a precise clinical suspicion given the high phenotypic variability of the EDS subtypes as well as the clinical overlap among EDS subtypes and other connective tissue disorders, making it interesting to use a large panel including most of the genes involved in those disorders with features of premature aging. This was also the reason why, although no specific gene has been identified yet, patients with a clinical diagnosis of hypermobile EDS were accepted and included in the molecular analysis. Indeed, more widely, many syndromes that are associated with the 82 genes included in our panel have overlapping clinical features (28,63). We report in this work 20 pathogenic or likely pathogenic variants in different clinical indications, 9 of them being novel. Among these novel variants 4 were non-sense and 2 frameshifting. We detected novel variants and in some cases reclassified them as pathogenic or likely pathogenic according to ACMG criteria, relative to genetic databases, literature and patients' clinical history (Table 1): for *RECQL4* c.2263C>T; p.(Arg755Trp) and c.2415\_2419dup; p.(Arg807fs113Ter) variants in patient P2 presenting with clinical RTS, for *GORAB* c.546A>T; p.(Glu182Asp) and c.859C>T; p.(Arg287Ter) in patient P5 presenting with clinical CL. Indeed, even if most pathogenic variants of *GORAB* (*alias: SCYL1BP1*) responsible of GO are nonsense, homozygous missense variants in compound heterozygosity with null alleles have already been associated with GO in previous publications (64-67).

We also reclassified the *ERCC6* (c.2291T>C; p.(Leu764Ser)) variant in patient P7 carrying a deletion of *ERCC6* on the other allele and a clinical diagnosis of late onset Cockayne syndrome; of note, Ghai et al described a patient affected with Cockayne syndrome carrying almost the same deletion as P7 associated to a splice variant (68). For *ALDH18A1* the homozygous variant: c.1499G>T; p.(Gly500Val) was reclassified in patient P13 presenting with features of CL; for *COL5A1*, the (c.1884\_1891del; p.(Asp629Phefs16Ter)) nonsense variant was reclassified in patient P14 presenting with classical EDS. Other novel variants already classified as pathogenic by Intervar, an ACMG variant classification tool, were observed in *PRDM5* (homozygous variant: c.1036C>T; p.(Arg346Ter)) in patient P15 presenting with Brittle Cornea syndrome and in *WRN* (c.2313T>A; p.(Cys771Ter)) associated with another already described nonsense variant in patient P8 presenting with classical Werner syndrome.

Other previously described pathogenic variants were identified in patients affected with syndromes as diverse as SHORT, Buschke-Ollendorf syndrome, Branchio-Oculo-Facial Syndrome (BOFS), and Oculodentodigital Dysplasia.

Among the 16 VUS observed, 3 were re-classified as benign by studying their segregation in first degree relatives' DNAs.

Interestingly, three variants were detected in *LMNA*: one known pathogenic variant and two novel VUS, whose pathogenicity could not be proven for the moment, due to the lack of segregation studies or functional *in vitro* analyses. One of the *LMNA* VUS (NM\_170707.4: c.1016C>T; p.(Ala339Val)) was found in a male proband (patient P18) who presented with an adult-onset progeroid phenotype suggestive of Atypical Werner Syndrome (AWS), described in patients presenting with some clinical signs of WS and carrying heterozygous missense *LMNA* variants (20, 22, 67-69). Furthermore, the *WRN* gene, whose coding sequence NM\_000553.5 was entirely covered by the genomic sequencing, did not show any pathogenic or likely pathogenic variants. We consider the *LMNA* p.(Ala339Val) variant as likely responsible for the patient's phenotype, although it doesn't fulfill ACMG criteria for (likely) pathogenicity (35). Indeed, Ala339 is a very conserved residue and the *LMNA* gene has only a few well-known polymorphic variants (SNPs), making every undescribed variant very suspect of being pathogenic, especially if compatible with previously described laminopathies. Moreover, it is located nearby other previously reported AWS mutations (22, 68, 69).

The other *LMNA* VUS we observed (NM\_005572.3: c.1715G>A; p.(Arg572His)) affected only Lamin C-encoding transcripts, being otherwise located in the 3' UTR region of Lamin A-encoding transcripts, in patient P17, who was addressed for a suspicion of cEDS. It would be very interesting to perform the variant segregation study in this patient's first relatives since, to the best of our knowledge, no variant affecting uniquely Lamin C isoforms has ever been described in human. Indeed, most laminopathies, including atypical progeria syndromes (24,26,72), have been associated to missense mutations affecting both Lamin A and C isoforms, and the mutation of only Lamin C isoforms may be compatible with a relatively mild clinical phenotype.

The familial segregation of these VUS and eventual functional analyses will be important to determine whether or not they are major pathogenic factors at the origin of the clinical phenotypes of the patients or only possible phenotype modifiers.

Patient P11 carrying the heterozygous c.1003C>T; p.(Arg335Trp) pathogenic variant in *LMNA* (NM\_170707.4), already described in (48–54), presented since a young age with a severe progeroid phenotype of acro-osteolysis and cutaneous premature aging associated with heart rhythm disturbances; by giving us the authorization of publishing her pictures, the patient allows the medical community to become more familiar with the spectrum of clinical phenotypes (ranging from isolated dilated cardiomyopathy to premature aging phenotypes) linked to this particular *LMNA* mutation, as already reported for other *LMNA* mutations (73,74).

Finally, the identification of pathogenic variants allowed us to offer genetic counselling and propose prenatal testing: four prenatal tests were performed in the three families with mutations in *GORAB*, *RECQL4* and *TFAP2A*.

## CONCLUSION

Globally, the NGS molecular exploration of 66 patients using a panel of 82 genes associated with premature aging syndromes allowed us to confirm or establish a final diagnosis in 26% (about 1/4<sup>th</sup>) of the cases, while segregation analysis of first-degree relatives would help to reclassify the VUS identified in about 15% of the cohort.

The identification of a molecular diagnosis for these rare but often severe disorders, allowed to provide genetic counseling to the families and to propose prenatal diagnosis, contributing to personalized genomic, medical healthcare.

In order to further improve our panel's diagnostic yield, clinicians will need to be sensitized to the utility of completing the segregation analyses in the families with VUS and sending at once the trios DNAs (affected patient and parents) whenever possible; also, research projects including functional *in vitro* analysis on human biological samples may be designed in order to include patients with VUS if the segregation analysis is compatible with a likely pathogenic effect, in order to provide arguments for it and refine the molecular diagnosis. On the other hand, for patients for whom only ACMG classes 1 or 2 were observed (which represent overall, about 60% of the patients of our cohort) further studies in a research context may be proposed.

Alternatively, the French government has financed the first two National high throughput whole genome sequencing platforms for trios in the context of the "Medicine France Genomics 2025" Plan (<https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/france-genomique>), aiming to sustain and improve molecular genetic diagnosis of patients affected with rare disorders and therapeutic follow up of patients affected with cancer in the context of genomic, personalized medicine, allowing to further integrate scientific advances into healthcare and to facilitate the access to innovation to all patients. These patients and their relatives may also be candidate for this second level screening in the next years.



## **ACKNOWLEDGEMENTS**

We thank all the patients and their families for their precious collaboration to this work.

We also thank the AP-HM data protection representative for helping us in guaranteeing patients' data protection complying with the RGPD regulation and the Conseil Départemental des Bouches du Rhône for financial support, through the attribution of the "Prix Départemental pour la Recherche en Provence 2017" to our research team (Inserm U1251-Marseille Medical Genetics, Aix-Marseille Université).

## **LIST OF ABBREVIATIONS**

ACMG American College of Medical Genetics  
aCGH array comparative genomic hybridization  
APS atypical progeroid syndromes  
AWS Atypical Werner Syndrome  
BS Bloom syndrome  
BOFS Branchio-Oculo-Facial Syndrome  
cEDS Classical EDS  
CL Cutis Laxa  
clEDS Classical-Like EDS  
CRB-TAC Biological Resources Center, Tissues-DNA-Cells  
DNA Desoxyribonucleic acid  
DCM Dilated Cardiomyopathy  
EDS Ehlers Danlos Syndrome  
HGPS Hutchinson Gilford Progeria Syndrome  
MAD-B type B mandibuloacral dysplasia  
RD Restrictive Dermopathy  
RTS Rothmund Thomson Syndrome  
SHORT Short stature, Hyperextensibility of joints, Ocular depression, Rieger anomaly, Teething delay  
UPS Unspecified Progeroid Disorder  
VUS Variant of Unknown Significance  
WS Werner syndrome

## **DECLARATIONS**

### **Ethics Approval and Consent to Participate**

This study fully complies with the European RGPD directive (n°2016/679): the use of genetic and clinical data issued from molecular genetics diagnostics procedures were validated from the Data Protection Officer of APHM (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille), in agreement with the European and French regulation.

### **Consent for publication**

All the patients or the parents/legal guardians for minors, provided written informed consent for genetic analysis following the French regulation (L1131-1-1 Code de la Santé Publique). Specific consents for publication were additionally obtained from the patients or the parents / legal guardians of the minor patients whose clinical presentation is further developed in the article, namely including their pictures.

**Availability of data and supporting materials section**

The excel tables contained in the main text and in the supporting materials section will be freely downloadable. Please contact author for other data requests.

**Competing Interests**

The authors declare that they have no competing interests.

**Funding**

The authors received no personal funding for this work. Publication charges were supported thanks to the attribution to our research team (Aging Prenylation and Cancer, Inserm U1251-Marseille Medical Genetics, Aix-Marseille Université) of the “Prix Départemental pour la Recherche en Provence 2017” by the Conseil Départemental des Bouches du Rhône.

**Authors' Contributions**

MG performed the retrospective study of the whole cohort, organized the results, prepared a critical analysis of them and drafted the paper ; AD SG is the medical practitioner in charge for the molecular genetics diagnostic tests in the laboratory, she supervised the work as well as the article organization, critical discussion and writing.

VB is the engineer that works on the panel , SS, NP,FG, KK, GM, SG,JS, CP, JL, LA, PC, GC,VL, AM, CC, LM, PE, and NL sent their patients' samples to the molecular genetics laboratory for genetic testing and participated to the critical review of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript

## BIBLIOGRAPHY

1. Cau P, Navarro C, Harhour K, Roll P, Sigaudy S, Kaspi E, et al. Nuclear matrix, nuclear envelope and premature aging syndromes in a translational research perspective. *Semin Cell Dev Biol.* 2014 May;29:125–47.
2. Ordookhanian C, Taylor N. 10 The Premature Aging Characteristics of RecQ Helicases. *Aging Explor Complex Phenom.* 2017;1980.
3. Fu W, Ligabue A, Rogers KJ, Akey JM, Monnat RJ. Human *RECQ* Helicase Pathogenic Variants, Population Variation and “Missing” Diseases: HUMAN MUTATION. *Hum Mutat.* 2017 Feb;38(2):193–203.
4. Croteau DL, Popuri V, Opresko PL, Bohr VA. Human RecQ Helicases in DNA Repair, Recombination, and Replication. *Annu Rev Biochem.* 2014 Jun 2;83(1):519–52.
5. Yu C-E, Oshima J, Fu Y-H, Wijsman EM, Hisama F, Alisch R, et al. Positional Cloning of the Werner’s Syndrome Gene. *Science.* 1996 Apr 12;272(5259):258–62.
6. Ellis NA, Groden J, Ye T-Z, Straughen J, Lennon DJ, Ciocci S, et al. The Bloom’s syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell.* 1995 Nov;83(4):655–66.
7. Kitao S, Shimamoto A, Goto M, Miller RW, Smithson WA, Lindor NM, et al. Mutations in *RECQL4* cause a subset of cases of Rothmund-Thomson syndrome. *Nat Genet.* 1999 May;22(1):82–4.
8. Wilson BT, Stark Z, Sutton RE, Danda S, Ekbote AV, Elsayed SM, et al. The Cockayne Syndrome Natural History (CoSynH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care. *Genet Med.* 2016;18(5):483.
9. Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, et al. Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome. *J Med Genet.* 2018;55(5):329–343.
10. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, Navarro C, Amiel J, Boccaccio I, et al. Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science.* 2003;300(5628):2055–2055.
11. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature.* 2003 May 15;423(6937):293–8.
12. Goldman RD, Shumaker DK, Erdos MR, Eriksson M, Goldman AE, Gordon LB, et al. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Jun 15;101(24):8963–8.
13. Barthélémy F, Navarro C, Fayek R, Da Silva N, Roll P, Sigaudy S, et al. Truncated prelamin A expression in HGPS-like patients: a transcriptional study. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2015 Aug;23(8):1051–61.
14. Agarwal AK, Fryns J-P, Auchus RJ, Garg A. Zinc metalloproteinase, ZMPSTE24, is mutated in mandibuloacral dysplasia. *Hum Mol Genet.* 2003;12(16):1995–2001.
15. Navarro CL, De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Boccaccio I, Boyer A, Genevieve D, et al. Lamin A and ZMPSTE24 (FACE-1) defects cause nuclear disorganization and identify restrictive dermopathy as a lethal neonatal laminopathy. *Hum Mol Genet.* 2004;13(20):2493–2503.

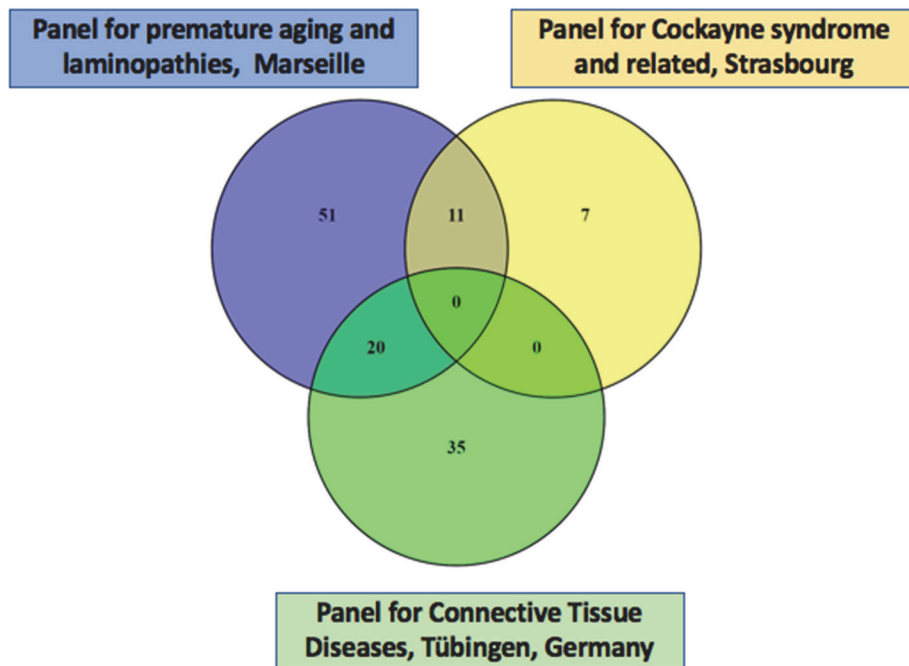
16. Navarro CL, Cadiñanos J, De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Courier S, Boccaccio I, et al. Loss of ZMPSTE24 (FACE-1) causes autosomal recessive restrictive dermopathy and accumulation of Lamin A precursors. *Hum Mol Genet.* 2005 Jun 1;14(11):1503–13.
17. Navarro CL, Poitelon Y, Lévy N. Laminas A et syndromes progéroïdes—Une farnésylation persistante aux conséquences dramatiques. *médecine/sciences.* 2008;24(10):833–840.
18. Worman HJ, Ostlund C, Wang Y. Diseases of the Nuclear Envelope. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010 Feb 1;2(2):a000760–a000760.
19. Navarro CL, Esteves-Vieira V, Courier S, Boyer A, Duong Nguyen T, Huong LTT, et al. New ZMPSTE24 (FACE1) mutations in patients affected with restrictive dermopathy or related progeroid syndromes and mutation update. *Eur J Hum Genet.* 2014 Aug;22(8):1002–11.
20. Chen L, Lee L, Kudlow BA, Dos Santos HG, Sletvold O, Shafeghati Y, et al. LMNA mutations in atypical Werner’s syndrome. *The Lancet.* 2003 Aug;362(9382):440–5.
21. Madej-Pilarczyk A, Kmieć T, Fidziańska A, Rekawek J, Niebrój-Dobosz I, Turska-Kmieć A, et al. Progeria caused by a rare LMNA mutation p.S143F associated with mild myopathy and atrial fibrillation. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2008 Sep;12(5):427–30.
22. Renard D, Fourcade G, Milhaud D, Bessis D, Esteves-Vieira V, Boyer A, et al. Novel LMNA Mutation in Atypical Werner Syndrome Presenting With Ischemic Disease. *Stroke [Internet].* 2009 Feb [cited 2019 Mar 10];40(2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.108.531780>
23. Madej-Pilarczyk A, Rosińska-Borkowska D, Rekawek J, Marchel M, Szaluś E, Jabłońska S, et al. Progeroid syndrome with scleroderma-like skin changes associated with homozygous R435C LMNA mutation. *Am J Med Genet A.* 2009 Nov;149A(11):2387–92.
24. Garg A, Subramanyam L, Agarwal AK, Simha V, Levine B, D’Apice MR, et al. Atypical Progeroid Syndrome due to Heterozygous Missense LMNA Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;94(12):4971–83.
25. Liang L, Zhang H, Gu X. Homozygous LMNA mutation R527C in atypical Hutchinson-Gilford progeria syndrome: evidence for autosomal recessive inheritance. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2009 Aug;98(8):1365–8.
26. Doubaj Y, De Sandre-Giovannoli A, Vera E-V, Navarro CL, Elalaoui SC, Tajir M, et al. An inherited LMNA gene mutation in atypical Progeria syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012 Nov;158A(11):2881–7.
27. Soria-Valles C, Carrero D, Gabau E, Velasco G, Quesada V, Bárcena C, et al. Novel LMNA mutations cause an aggressive atypical neonatal progeria without progerin accumulation. *J Med Genet.* 2016 Nov;53(11):776–85.
28. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. In: *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.* Wiley Online Library; 2017. p. 8–26.

29. Mohamed M, Voet M, Gardeitchik T, Morava E. Cutis Laxa. In: Halper J, editor. *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014 [cited 2019 Feb 2]. p. 161–84. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7893-1\\_11](http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7893-1_11)
30. Desvignes J-P, Bartoli M, Delague V, Krahn M, Miltgen M, Bérout C, et al. VarAFT: a variant annotation and filtration system for human next generation sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2018;
31. Robinson JT, Thorvaldsdóttir H, Winckler W, Guttman M, Lander ES, Getz G, et al. Integrative genomics viewer. *Nat Biotechnol.* 2011;29(1):24.
32. Desmet F-O, Hamroun D, Lalande M, Collod-Bérout G, Claustres M, Bérout C. Human Splicing Finder: an online bioinformatics tool to predict splicing signals. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(9):e67–e67.
33. Schwarz JM, Rödelsperger C, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations. *Nat Methods.* 2010;7(8):575.
34. Salgado D, Desvignes J-P, Rai G, Blanchard A, Miltgen M, Pinard A, et al. UMD-predictor: A high-throughput sequencing compliant system for pathogenicity prediction of any human cDNA substitution. *Hum Mutat.* 2016;37(5):439–446.
35. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2015 May;17(5):405–24.
36. Pujol LA, Erickson RP, Heidenreich RA, Cunniff C. Variable presentation of Rothmund-Thomson syndrome. *Am J Med Genet.* 2000 Nov 27;95(3):204–7.
37. Wang LL, Gannavarapu A, Kozinetz CA, Levy ML, Lewis RA, Chintagumpala MM, et al. Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQL4 gene in Rothmund-Thomson syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2003 May 7;95(9):669–74.
38. Siitonen HA, Sotkasiira J, Biervliet M, Benmansour A, Capri Y, Cormier-Daire V, et al. The mutation spectrum in RECQL4 diseases. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2009 Feb;17(2):151–8.
39. Wiest T, Herrmann O, Stögbauer F, Grasshoff U, Enders H, Koch MJ, et al. Clinical and genetic variability of oculodentodigital dysplasia. *Clin Genet.* 2006 Jul;70(1):71–2.
40. Hellemans J, Debeer P, Wright M, Janecke A, Kjaer KW, Verdonk PC, et al. Germline LEMD3 mutations are rare in sporadic patients with isolated melorheostosis. *Hum Mutat.* 2006;27(3):290–290.
41. Reiber J, Sznajer Y, Posteguillo EG, Müller D, Lyonnet S, Baumann C, et al. Additional clinical and molecular analyses of TFAP2A in patients with the branchio-oculo-facial syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010 Apr;152A(4):994–9.
42. Dymant DA, Smith AC, Alcantara D, Schwartzentruber JA, Basel-Vanagaite L, Curry CJ, et al. Mutations in PIK3R1 cause SHORT syndrome. *Am J Hum Genet.* 2013 Jul 11;93(1):158–66.
43. Reversade B, Escande-Beillard N, Dimopoulou A, Fischer B, Chng SC, Li Y, et al. Mutations in PYCR1 cause cutis laxa with progeroid features. *Nat Genet.* 2009 Sep;41(9):1016–21.

44. Kretz R, Bozorgmehr B, Kariminejad MH, Rohrbach M, Hausser I, Baumer A, et al. Defect in proline synthesis: pyrroline-5-carboxylate reductase 1 deficiency leads to a complex clinical phenotype with collagen and elastin abnormalities. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Jun;34(3):731–9.
45. Fischer-Zirnsak B, Escande-Beillard N, Ganesh J, Tan YX, Al Bughaili M, Lin AE, et al. Recurrent De Novo Mutations Affecting Residue Arg138 of Pyrroline-5-Carboxylate Synthase Cause a Progeroid Form of Autosomal-Dominant Cutis Laxa. *Am J Hum Genet*. 2015 Sep;97(3):483–92.
46. Wenstrup RJ, Florer JB, Willing MC, Giunta C, Steinmann B, Young F, et al. COL5A1 haploinsufficiency is a common molecular mechanism underlying the classical form of EDS. *Am J Hum Genet*. 2000 Jun;66(6):1766–76.
47. Al-Hussain H, Zeisberger SM, Huber PR, Giunta C, Steinmann B. Brittle cornea syndrome and its delineation from the kyphoscoliotic type of Ehlers–Danlos syndrome (EDS VI): report on 23 patients and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2004;124(1):28–34.
48. Lakdawala NK, Funke BH, Baxter S, Cirino AL, Roberts AE, Judge DP, et al. Genetic testing for dilated cardiomyopathy in clinical practice. *J Card Fail*. 2012;18(4):296–303.
49. Bollati M, Barbiroli A, Favalli V, Arbustini E, Charron P, Bolognesi M. Structures of the lamin A/C R335W and E347K mutants: implications for dilated cardiomyopathies. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;418(2):217–221.
50. Stallmeyer B, Koopmann M, Schulze-Bahr E. Identification of novel mutations in LMNA associated with familial forms of dilated cardiomyopathy. *Genet Test Mol Biomark*. 2012 Jun;16(6):543–9.
51. Carboni N, Politano L, Floris M, Mateddu A, Solla E, Olla S, et al. Overlapping syndromes in laminopathies: a meta-analysis of the reported literature. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol*. 2013 May;32(1):7–17.
52. Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, Hynes E, Seidman MA, Baxter SM, et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med*. 2014;16(8):601.
53. Zaragoza MV, Hakim SA, Hoang V, Elliott AM. Heart-hand syndrome IV: a second family with LMNA -related cardiomyopathy and brachydactyly: Letter to the Editor. *Clin Genet*. 2017 Mar;91(3):499–500.
54. Lambert J-C, Baudart P, De Sandre-Giovannoli A, Molin A, Marcelli C. Lamin A/C gene (LMNA) mutation associated with laminopathy: A rare cause of idiopathic acroosteolysis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2018 Dec 6.
55. Giunta C, Steinmann B. Compound heterozygosity for a disease-causing G1489E [corrected] and disease-modifying G530S substitution in COL5A1 of a patient with the classical type of Ehlers-Danlos syndrome: an explanation of intrafamilial variability? *Am J Med Genet*. 2000 Jan 3;90(1):72–9.
56. Malfait F, De Paepe A. Molecular genetics in classic Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005 Nov 15;139C(1):17–23.
57. Lo Cicero A, Saidani M, Allouche J, Egesipe AL, Hoch L, Bruge C, et al. Pathological modelling of pigmentation disorders associated with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) revealed an impaired melanogenesis pathway in iPS-derived melanocytes. *Sci Rep*. 2018 Jun 14;8(1):9112.

58. Harhour K, Frankel D, Bartoli C, Roll P, De Sandre-Giovannoli A, Lévy N. An overview of treatment strategies for Hutchinson-Gilford Progeria syndrome. *Nucl Austin Tex.* 2018 Jan 1;9(1):246–57.
59. Harhour K, Navarro C, Depetris D, Mattei M-G, Nissan X, Cau P, et al. MG132-induced progerin clearance is mediated by autophagy activation and splicing regulation. *EMBO Mol Med.* 2017;9(9):1294–313.
60. Elouej S, Beleza-Meireles A, Caswell R, Colclough K, Ellard S, Desvignes JP, et al. Exome sequencing reveals a de novo POLD1 mutation causing phenotypic variability in mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features, and lipodystrophy syndrome (MDPL). *Metabolism.* 2017;71:213–25.
61. Harhour K, Navarro C, Baquerre C, Da Silva N, Bartoli C, Casey F, et al. Antisense-Based Progerin Downregulation in HGPS-Like Patients' Cells. *Cells.* 2016 Jul 11;5(3).
62. Ambrosi P, Kreitmann B, Lepidi H, Habib G, Levy N, Philip N, et al. A novel overlapping phenotype characterized by lipodystrophy, mandibular dysplasia, and dilated cardiomyopathy associated with a new mutation in the LMNA gene. *Int J Cardiol.* 2016 Apr 15;209:317–8.
63. Morava E, Guillard M, Lefeber DJ, Wevers RA. Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2009 Sep;17(9):1099–110.
64. Hennies HC, Kornak U, Zhang H, Egerer J, Zhang X, Seifert W, et al. Geroderma osteodysplastica is caused by mutations in SCYL1BP1, a Rab-6 interacting golgin. *Nat Genet.* 2008 Dec;40(12):1410–2.
65. Al-Dosari M, Alkuraya FS. A novel missense mutation in SCYL1BP1 produces geroderma osteodysplastica phenotype indistinguishable from that caused by nullimorphic mutations. *Am J Med Genet A.* 2009 Oct;149A(10):2093–8.
66. Ghai SJ, Shago M, Shroff M, Yoon G. Cockayne syndrome caused by paternally inherited 5 Mb deletion of 10q11. 2 and a frameshift mutation of ERCC6. *Eur J Med Genet.* 2011;54(3):272–276.
67. Doh YJ, Kim HK, Jung ED, Choi SH, Kim JG, Kim BW, et al. Novel LMNA gene mutation in a patient with Atypical Werner's Syndrome. *Korean J Intern Med.* 2009 Mar;24(1):68–72.
68. Motegi S, Yokoyama Y, Uchiyama A, Ogino S, Takeuchi Y, Yamada K, et al. First Japanese case of atypical progeroid syndrome/atypical Werner syndrome with heterozygous LMNA mutation. *J Dermatol.* 2014 Dec;41(12):1047–52.
69. Yanhua X, Suxian Z. Cerebral Haemorrhage in a Young Patient With Atypical Werner Syndrome Due to Mutations in LMNA. *Front Endocrinol.* 2018;9:433.
70. Csoka AB, Cao H, Sammak PJ, Constantinescu D, Schatten GP, Hegele RA. Novel lamin A/C gene (LMNA) mutations in atypical progeroid syndromes. *J Med Genet.* 2004 Apr;41(4):304–8.
71. Brown CA, Lanning RW, McKinney KQ, Salvino AR, Cherniske E, Crowe CA, et al. Novel and recurrent mutations in lamin A/C in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Med Genet.* 2001 Sep 1;102(4):359–67.
72. van der Kooi AJ, Bonne G, Eymard B, Duboc D, Talim B, Van der Valk M, et al. Lamin A/C mutations with lipodystrophy, cardiac abnormalities, and muscular dystrophy. *Neurology.* 2002 Aug 27;59(4):620–3.

## FIGURES, TABLE AND SUPPLEMENTAL DAT



**Figure 1: Venny diagrams showing the existing overlaps among available gene lists in a diagnostic setting according to Orphanet, available to test patients with premature aging disorders (source: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>) and data available on the laboratories' websites (<https://www.cegat.de/en/diagnostics/diagnostic-panels/connective-tissue-diseases/>; [http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/u110/NER\\_18genes\\_190308\\_2.pdf](http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/u110/NER_18genes_190308_2.pdf)). We compare our gene panel with a panel of 55 genes associated with connective tissue diseases in Tübingen, Germany (CeGaT GmbH) and a panel of 18 genes associated with Cockayne and related syndromes, in Strasbourg, France (CHU de Strasbourg - Hôpital Civil).**



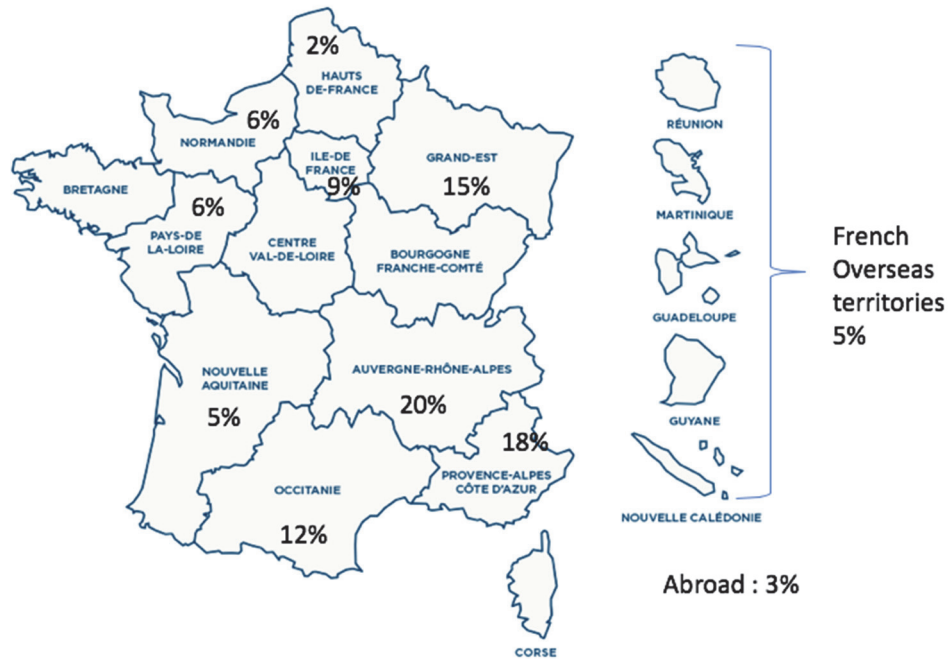


Figure 2: Map of France depicting the origin of index cases.

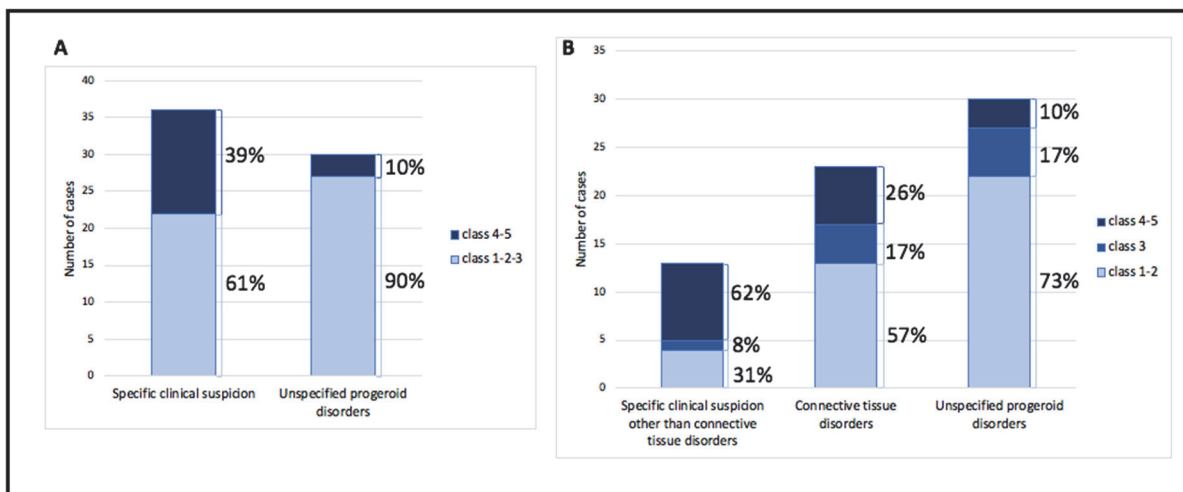
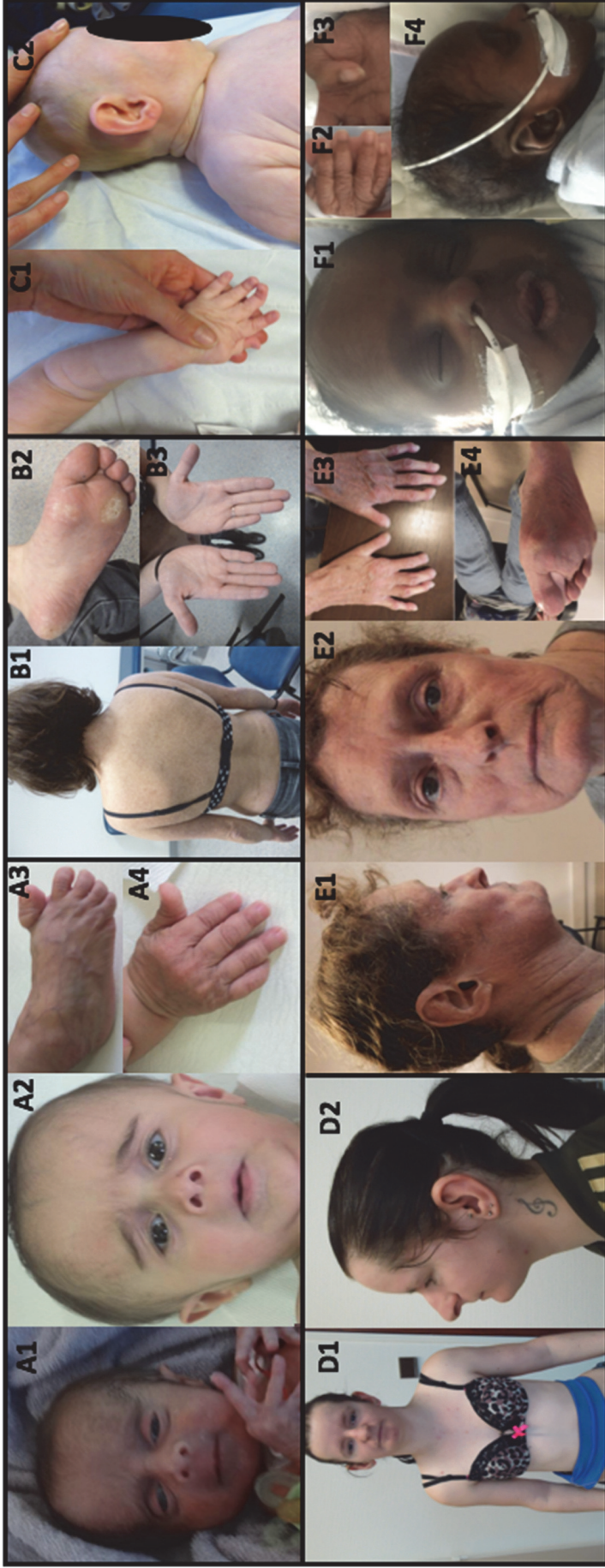


Figure 3. A and B: Total number of variants identified according to the clinical indication for analysis and corresponding ACMG classes. A: the cohort is divided in two groups upon the specificity of the clinical suspicion, B: the "specific clinical suspicion" group was divided in two: "specific clinical suspicion other than connective tissue disorders" and "connective tissue disorders"



**Figure 4. Pictures of patients P1, P2, P5, P10, P11, P13.** A1-A4: Patient P1, on A1 ten days after birth and on A2-A4 at the age of 11 months, affected with De Barsy syndrome (*PYCR1*: c.616G>A at homozygous state); B1-B3 : Patient P2 affected with Rothmund-Thomson syndrome at the age of 26 (*RECQL4*: c.2263C>T and c.2415\_2419dup) ; C1, C2: Patient P5 affected with Geroderma Osteodysplastica at the age of 5 months (*GORAB*: c.546A>T and c.859C>T); D1, D2: Patient P10 affected with SHORT syndrome (*PIK3R1*: c.1945C>T) at the age of 23 ; E1-E4 : Patient P11 at the age of 63, affected with a progeroid laminopathy (*LMNA*: c.1003C>T); F1-F4 : Patient P13 affected with cutis laxa (*ALDH18A1*: homozygous c.1499G>T) at the age of 1 month.

Patient	Age at referral	Indication	Gene	NM	Haplotype	cDNA change	Amino acid change	ACMG (default Intervar)	Details of Intervar	ACMG (Intervar reinterpreted or manual-Maryland)	Additional criteria leading to the variant class change	ExAC	GnomAD	Mutation Taster	UMD-predictor	HSF	Literature
P1	11m	CL 2B	PYCR1	NM_006907.3	hoz	c.616G>A	p.(Gly206Arg)	LP	PM1 PM2 PP3 PP5	P	PS1 PP1	1/23214 (4.308e-05)	2/186106 (1.07e-5)	D0.99	P 100	Probably no impact on splicing	Kretz et al. 2011; Reversade et al. 2009
P2	26y	RTS	RECQL4	NM_004260.3	comp.het	c.2263C>T	p.(Arg755Trp)	VUS	PM1 PM2 PP3 BP1	LP	PM3	NA	1/240964 (4.15e-6)	NA	NA	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
						c.2415_2419dup	p.(Arg807fs113Ter)	NA		P	PM2 PVS1 PP3	NA	NA	NA	NA	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
P3	9y2m	CL	ALDH18A1	NM_002860.4	het	c.413G>A	p.(Arg138Gln)	LP	PM1 PM2 PP2 PP3 PP5	P	PS1	NA	NA	D0.999	P84	Potential alteration of splicing	Fischer-Zirnsak et al. 2015
P4	19y	BOFS	TFAP2A	NM_003220.3	het	c.710G>A	p.(Arg237Gln)	LP	PM1 PM2 PP2 PP3 PP5	P	PS1	NA	NA	D0.999	P87	Potential alteration of splicing	Reiber et al. 2010 and p.(Arg237Gly) in Milunsky et al., 2010
P5	6m	CL	GORAB	NM_152281.2	comp.het	c.546A>T	p.(Glu182Asp)	VUS	PM2	LP	PM3 PP3 PP4	NA	NA	D0.999	PP72	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
						c.859C>T	p.(Arg287Ter)	VUS	PM2 PP3 PP5	P	PVS1 PM3	2/121244(1.65e-05)	3/251106 (1.19e-5)	D1	P100	Probably no impact on splicing	THIS REPORT
P6	8m	RTS	RECQL4	NM_004260.3	comp.het	c.1573delT	p.(Cys525Alafs33Ter)	NA		P	PVS1 PM2 PM3 PP5	7/104602(2.581e-04)	69/276484 (2.5e-4)	NA	NA	Potential alteration of splicing	Kitao et al. 1999; Siitonen et al. 2009
						c.2269C>T	p.(Gln757Ter)	P	PVS1 PM2 PP3 PP5	P		9/113308(7.943e-05)	32/271122 (1.18e-4)	NA	NA	Potential alteration of splicing	Pujol et al.2000; Wang et al. 2003;Siitonen et al. 2009
P7	19y	Cockayne Sd	ERCC6	NM_000124.4	het	c.2291T>C	p.(Leu764Ser)	VUS	PM1 PM2 PP3 BP1	LP	PM3 (deletion of the other allele)	NA	NA	D0.999	P90	Probably no impact on splicing	THIS REPORT
P8	41y	Werner Sd	WRN	NM_000553.5	comp.het	c.2313T>A	p.(Cys771Ter)	P	PVS1 PM2 PP3	P		NA	1/251244 (3.98e-6)	D1	P100	Probably no impact on splicing	THIS REPORT
						c.2665C>T	p.(Arg889Ter)	P	PVS1 PM2 PP3 PP5	P		4/120718(3.314e-05)	6/251074 (2.39e-5)	D1	P100	Potential alteration of splicing	<a href="http://www.pathology.washington.edu/research/werner/database/">http://www.pathology.washington.edu/research/werner/database/</a>
P9	43y	EDS	COL5A1	NM_000093.4	het	c.1884_1891del	p.(Asp629Phefs16Ter)	NA		LP	PVS1 PM2	NA	NA	NA	NA	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
P10	24y	SHORT Sd	PIK3R1	NM_181523.2	het	c.1945C>T	p.(Arg649Trp)	LP	PM1 PM2 PP3 PP5	P	PS1 PP2	NA	NA	D0.999	P93	Potential alteration of splicing	Dyment et al. 2013
P11	63y	UPS	LMNA	NM_170707.4	het	c.1003C>T	p.(Arg335Trp)	VUS	PM2 PP3 PP5	P	PS1 PM1	NA	NA	D 0.999	P96	Probably no impact on splicing	Zaragova et al. 2017; Lambert et al., 2018
P12	37y	Buschke Ollendorf Sd	LEMD3	NM_014319.4	het	c.1323C>A	p.(Tyr441Ter)	VUS	PM2 PP3	P	PVS1 PS1 PP5	NA	NA	D1	P100	Potential alteration of splicing	Hellemans et al. 2006
P13	2m	CL	ALDH18A1	NM_002860.3	hoz	c.1499G>T	p.(Gly500Val)	LP	PM1 PM2 PP2 PP3	P	PP1 PM3	NA	0/239782 (0)	D0.99	P90	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
P14	39y	EDS	COL5A1	NM_000093.4	comp.het	c.4030C>T	p.(Pro1344Ser)	VUS	PM2 PP3 BP1	VUS		NA	NA	D 0.999	P96	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
						c.2374C>T	p.(Arg792Ter)	P	PVS1 PM2 PP3 PP5	P		NA	NA	D1	P100	Potential alteration of splicing	Wenstrup et al. 2010
P15	36y	Brittle cornea	PRDM5	NM_018699.2	hoz	c.1036C>T	p.(Arg346Ter)	P	PVS1 PM2 PP3	P		3/119938 (2.501e-05)	3/244748 (1.23e-5)	D1	P100	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
P16	6y7m	Oculodentodigital dysplasia	GJA1	NM_000165.5	het	c.287T>A	p.(Val196Glu)	LP	PM1 PM2 PP2 PP3	P	PS1 PP5	NA	NA	D0.99	P100	NA	Wiest et al. 2006
P17	41y	EDS	LMNA	NM_005572.3 (Lamin C isoform)	het	c.1715G>A	p.(Arg572His)	VUS	PM2	VUS		NA	0/149540 (0)	Polym 0.992	Prob Polym	Probably no impact on splicing	THIS REPORT
P18	59y	Werner Sd	LMNA	NM_170707.4	het	c.1016C>T	p.(Ala339Val)	VUS	PM2 PP3	VUS		NA	NA	D0.999	P84	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
P19	4m	UPS	RECQL4	NM_004260.3	hoz	c.2756-8G>T	p.?	NA		VUS		17/107602 (1.58e-04)	59/276606 (2.13e-4)	NA	NA	Probably no impact on splicing	THIS REPORT
P20	68y	EDS	ALDH18A1	NM_002860.4	het	c.1597G>A	p.(Val533Met)	VUS	PM1 PP2	VUS		NA	3/178100 (1.68e-5)	Polym 0,960	PP69	Probably no impact on splicing	THIS REPORT
P21	47y	EDS	COL1A2	NM_000089.3	het	c.798A>C	p.(Glu266Asp)	VUS	PM2	VUS		NA	2/282868 (7.07e-6)	D0,999	Polym45	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
P22	20y	UPS	SYNE1	NM_182961.4	het	c.21209T>G	p.(Leu7070Trp)	VUS	BP1	VUS		NA	NA	Polym 0,890	P78	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
P23*	21m	UPS	ATR	NM_001184.4	het	c.4750A>C	p.(Met1584Leu)	VUS	PM2	B	lack of segregation with the disease in the family	NA	3/251454 (1.19e-5)	D0,999	PP72	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
P24*	17y	EDS	COL1A1	NM_000088.3	het	c.310G>A	p.(Asp104Asn)	VUS	PM2	B	lack of segregation with the disease in the family	NA	NA	Polym0,999	Polym33	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
P25	57y	UPS	COL5A2	NM_000393.5	het	c.463C>T	p.(Arg155Cys)	VUS	PP3	VUS		1/49686 (2.013e-5)	7/209120 (3.35e-5)	D0,999	P100	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
			SYNE2	NM_182914.2	het	c.20632_20634delinsGAA	p.(Ser6878Glu)	NA		VUS		NA	NA	NA	NA	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
P26*	65y	UPS	ATR	NM_001184.4	hoz	c.7701A>G	p.(Lys2567Lys)	VUS	BP4 BP7	B	lack of segregation with the disease in the family	NA	NA	D1	P77	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
P27	21y	UPS	ELN	NM_001278913.1	het	c.1063_1086del	p.(355_362del)	NA		VUS		NA	NA	NA	NA	NA	THIS REPORT
P28	28y	EDS	TNXB	NM_019105.7	het	c.747C>T	p.(Cys249Cys)	LB	PM2 BP4 BP7	VUS		1/102780 (9.73e-06)	1/245798 (4.07e-6)	D1	Polym 11	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
P29	57y	UPS	FBN1	NM_000138.4	het	c.5347A>T	p.(Ile1783Phe)	VUS		VUS		NA	NA	D0,999	P78	Potential alteration of splicing	THIS REPORT
P30	19y	EDS	ACAN	NM_013227.3	het	c.7205G>A	p.(Arg2402His)	VUS	PM1 PM2	VUS		8/119916 (6.671e-05)	20/248986 (8.03e-5)	D0,999	P87	Probably no impact on splicing	THIS REPORT

**Table 1: Pathogenic variants and VUS identified from 2015 to 2018 in our laboratory by NGS. Pathogenic variants are shown in bold, VUS are in plain text.**

\* : the variant has been searched in family, allowing us to reclassify a VUS into a benign variant, P23: the variant was absent from affected mother, P24 and P26: the variant was present in unaffected first degree relatives ; P7● also carried an heterozygous deletion of ERCC6 . y: years old, m: months old , Sd : syndrome; RTS: Rothmund Thomson Syndrome, BOFS: Branchiooculofacial syndrome; CL Cutis laxa; EDS : Ehlers Danlos Syndrome; UPS: Unspecified Progeroid syndrome; het : heterozygous ; comp.het : compound heterozygous; hom: homozygous; P: pathogenic; LP : likely pathogenic ; VUS : variant of unknown significance; LB : likely benign ; B : benign; NA: not available; D : disease causing; Polym : polymorphism; P: pathogenic; PP : probably pathogenic. Intervar: <http://wintervar.wglab.org/>; Maryland: [http://www.medschool.umaryland.edu/Genetic\\_Variant\\_Interpretation\\_Tool1.html](http://www.medschool.umaryland.edu/Genetic_Variant_Interpretation_Tool1.html)



Gene	Location	Complete name of gene	Gene MIM number	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance
<b>ABCC9</b>	12p12.1	ATP-BINDING CASSETTE, subfamily C, member 9	601439	Atrial fibrillation, familial, 12	<a href="#">614050</a>	AD
				Cardiomyopathy, dilated, 10	<a href="#">608569</a>	/
				Hypertrichotic osteochondrodysplasia	<a href="#">239850</a>	AD
<b>ACAN</b>	15q26.1	AGGRECAN 1	155760	Spondyloepimetaphyseal dysplasia, aggrecan type	<a href="#">612813</a>	AR
				Spondyloepiphyseal dysplasia, Kimberley type	<a href="#">608361</a>	AD
				Short stature and advanced bone age, with or without early-onset osteoarthritis and/or osteochondritis dissecans	<a href="#">165800</a>	AD
<b>ADIPOQ</b>	3q27.3	ADIPOCYTE-, C1q-, AND COLLAGEN DOMAIN CONTAINING	605441	Adiponectin deficiency	<a href="#">612556</a>	/
<b>AGPAT2</b>	9q34.3	1-ACYLGLYCEROL-3-PHOSPHATE O-ACYLTRANSFERASE 2	603100	Lipodystrophy, congenital generalized, type 1	<a href="#">608594</a>	AR
<b>ALDH18A1</b>	10q24.1	ALDEHYDE DEHYDROGENASE 18 FAMILY, MEMBER A1	138250	Cutis laxa, autosomal dominant 3	<a href="#">616603</a>	AD
				Cutis laxa, autosomal recessive, type IIIA; De Barsy syndrome	<a href="#">219150</a>	AR,IC
				Spastic paraplegia 9A, autosomal dominant	<a href="#">601162</a>	AD
				Spastic paraplegia 9B, autosomal recessive	<a href="#">616586</a>	AR
<b>ANTXR1</b>	2p13.3	ANTHRAX TOXIN RECEPTOR 1	606410	GAPO syndrome	<a href="#">230740</a>	AR
				Hemangioma, capillary infantile, susceptibility to}	<a href="#">602089</a>	AD
<b>ATM</b>	11q22.3	ATAXIA-TELANGECTASIA MUTATED GENE	607585	Ataxia-telangiectasia	<a href="#">208900</a>	AR
				Lymphoma, B-cell non-Hodgkin, somatic	/	/
				Lymphoma, mantle cell, somatic	/	/
				T-cell prolymphocytic leukemia, somatic	/	/
				{Breast cancer, susceptibility to}	<a href="#">114480</a>	SMu, AD
<b>ATP6V0A2</b>	12q24.31	ATPase, H+ TRANSPORTING, LYOSOMAL, V0 SUBUNIT A2	611716	Cutis laxa, autosomal recessive, type IIA	<a href="#">219200</a>	AR
				Wrinkly skin syndrome	<a href="#">278250</a>	AR
<b>ATP7A</b>	Xq21.1	ATPase, Cu(2+)-TRANSPORTING, ALPHA POLYPEPTIDE	300011	Menkes disease	<a href="#">309400</a>	XLR
				Occipital horn syndrome	<a href="#">304150</a>	XLR
				Spinal muscular atrophy, distal, X-linked 3	<a href="#">300489</a>	XLR
<b>ATR</b>	3q23	ATAXIA-TELANGECTASIA AND RAD3-RELATED	601215	Cutaneous telangiectasia and cancer syndrome, familial	<a href="#">614564</a>	AD
				Seckel syndrome 1	<a href="#">210600</a>	AD
				Ehlers-Danlos syndrome, spondylodysplastic type, 2	<a href="#">615349</a>	AR

<b>B3GALT6</b>	1p36.33	BETA-1,3- GALACTOSYLTRANSFERASE 6	615291	Spondyloepimetaphyseal dysplasia with joint laxity, type 1, with or without fractures	<a href="#">271640</a>	AR
<b>B4GALT7</b>	5q35.3	BETA-1,4- GALACTOSYLTRANSFERASE 7	604327	Ehlers-Danlos syndrome, spondylodysplastic type, 1	<a href="#">130070</a>	AR
<b>BANF1</b>	11q13.1	BARRIER-TO- AUTOINTEGRATION FACTOR 1	603811	Nestor-Guillermo progeria syndrome	<a href="#">614008</a>	AR
<b>BLM</b>	15q26.1	RECQ PROTEIN-LIKE 3	604610	Bloom syndrome	<a href="#">210900</a>	AR
<b>BSCL2</b>	11q12.3	BSCL2 GENE	606158	Encephalopathy, progressive, with or without lipodystrophy	<a href="#">615924</a>	AR
				Lipodystrophy, congenital generalized, type 2	<a href="#">269700</a>	AR
				Neuropathy, distal hereditary motor, type VA	<a href="#">600794</a>	AD
				Silver spastic paraplegia syndrome	<a href="#">270685</a>	AD
<b>CAV1</b>	7q31.2	CAVEOLIN 1	601047	Lipodystrophy, congenital generalized, type 3	<a href="#">612526</a>	/
				Partial lipodystrophy, congenital cataracts, and neurodegeneration syndrome	<a href="#">606721</a>	AD
				Pulmonary hypertension, primary, 3	<a href="#">615343</a>	AD
<b>CAVIN1</b>	17q21.2	CAVEOLAE-ASSOCIATED PROTEIN 1	603198	Lipodystrophy, congenital generalized, type 4	<a href="#">613327</a>	AR
<b>CIDEC</b>	3p25.3	CELL DEATH-INDUCING DFFA- LIKE EFFECTOR C	612120	Lipodystrophy, familial partial, type 5	<a href="#">615238</a>	AR
<b>COL1A1</b>	17q21.33	COLLAGEN TYPE I, ALPHA-1	120150	Caffey disease	<a href="#">114000</a>	AD
				Ehlers-Danlos syndrome, arthrochalasia type, 1	<a href="#">130060</a>	AD
				Osteogenesis imperfecta, type I	<a href="#">166200</a>	AD
				Osteogenesis imperfecta, type II	<a href="#">166210</a>	AD
				Osteogenesis imperfecta, type III	<a href="#">259420</a>	AD
				Osteogenesis imperfecta, type IV	<a href="#">166220</a>	AD
				{Bone mineral density variation QTL, osteoporosis}	<a href="#">166710</a>	AD
<b>COL1A2</b>	7q21.3	COLLAGEN, TYPE I, ALPHA-2	120160	Ehlers-Danlos syndrome, arthrochalasia type, 2	<a href="#">617821</a>	AD
				Ehlers-Danlos syndrome, cardiac valvular type	<a href="#">225320</a>	AR
				Osteogenesis imperfecta, type II	<a href="#">166210</a>	AD
				Osteogenesis imperfecta, type III	<a href="#">259420</a>	AD
				Osteogenesis imperfecta, type IV	<a href="#">166220</a>	AD
				{Osteoporosis, postmenopausal}	<a href="#">166710</a>	AD
<b>COL3A1</b>	2q32.2	COLLAGEN, TYPE III, ALPHA-1	120180	Ehlers-Danlos syndrome, vascular type	<a href="#">130050</a>	AD
<b>COL5A1</b>	9q34.3	COLLAGEN, TYPE V, ALPHA-1	120215	Ehlers-Danlos syndrome, classic type, 1	<a href="#">130000</a>	AD
<b>COL5A2</b>	2q32.2	COLLAGEN, TYPE V, ALPHA-2	120190	Ehlers-Danlos syndrome, classic type, 2	<a href="#">130010</a>	AD
<b>DKC1</b>	Xq28	DYSKERIN	300126	Dyskeratosis congenita, X- linked	<a href="#">305000</a>	XLR

<b>EFEMP2</b>	11q13.1	EGF-CONTAINING FIBULIN-LIKE EXTRACELLULAR MATRIX PROTEIN 2	604633	Cutis laxa, autosomal recessive, type IB	<a href="#">614437</a>	AR
<b>EGFR</b>	7p11.2	EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR	131550	Inflammatory skin and bowel disease, neonatal, 2	<a href="#">616069</a>	AR
				Adenocarcinoma of lung, response to tyrosine kinase inhibitor in	<a href="#">211980</a>	AR
				Nonsmall cell lung cancer, response to tyrosine kinase inhibitor in	<a href="#">211980</a>	AR
				{Nonsmall cell lung cancer, susceptibility to}	<a href="#">211980</a>	AR
<b>ELN</b>	7q11.23	ELASTIN	130160	Cutis laxa, autosomal dominant	<a href="#">123700</a>	AD
				Supravalvar aortic stenosis	<a href="#">185500</a>	AD
<b>EMD</b>	Xq28	EMERIN	300384	Emery-Dreifuss muscular dystrophy 1, X-linked	<a href="#">310300</a>	XLR
<b>ERCC1</b>	19q13.32	EXCISION REPAIR, COMPLEMENTING DEFECTIVE, IN CHINESE HAMSTER, 1	126380	Cerebrooculofacioskeletal syndrome 4	<a href="#">610758</a>	AR
<b>ERCC2</b>	19q13.32	EXCISION REPAIR, COMPLEMENTING DEFECTIVE, IN CHINESE HAMSTER, 2	126340	Cerebrooculofacioskeletal syndrome 2	<a href="#">610756</a>	AR
				Trichothiodystrophy 1, photosensitive	<a href="#">601675</a>	AR
				Xeroderma pigmentosum, group D	<a href="#">278730</a>	AR
<b>ERCC3</b>	2q14.3	EXCISION REPAIR, COMPLEMENTING DEFECTIVE, IN CHINESE HAMSTER, 2	133510	Trichothiodystrophy 2, photosensitive	<a href="#">616390</a>	AR
				Xeroderma pigmentosum, group B	<a href="#">610651</a>	AR
<b>ERCC4</b>	16p13.12	EXCISION REPAIR, COMPLEMENTING DEFECTIVE, IN CHINESE HAMSTER, 4	133520	XFE progeroid syndrome	<a href="#">610965</a>	AR
				Fanconi anemia, complementation group Q	<a href="#">615272</a>	AR
				Xeroderma pigmentosum, group F	<a href="#">278760</a>	AR
				Xeroderma pigmentosum, type F/Cockayne syndrome	<a href="#">278760</a>	AR
<b>ERCC5</b>	13q33.1	EXCISION REPAIR, COMPLEMENTING DEFECTIVE, IN CHINESE HAMSTER, 5;	133530	Cerebrooculofacioskeletal syndrome 3	<a href="#">616570</a>	AR
				Xeroderma pigmentosum, group G	<a href="#">278780</a>	AR
				Xeroderma pigmentosum, group G/Cockayne syndrome	<a href="#">278780</a>	AR
<b>ERCC6</b>	10q11.23	EXCISION REPAIR CROSS-COMPLEMENTING, GROUP 6	609413	Cerebrooculofacioskeletal syndrome 1	<a href="#">214150</a>	AR
				Cockayne syndrome, type B	<a href="#">133540</a>	AR
				De Sanctis-Cacchione syndrome	<a href="#">278800</a>	AR
				Premature ovarian failure 11	<a href="#">616946</a>	AD
				UV-sensitive syndrome 1	<a href="#">600630</a>	AR
				{Lung cancer, susceptibility to}	<a href="#">211980</a>	AR
				{Macular degeneration, age-related, susceptibility to, 5}	<a href="#">613761</a>	/
<b>ERCC8</b>	5q12.1	EXCISION REPAIR CROSS-COMPLEMENTING, GROUP 8;	609412	Cockayne syndrome, type A	<a href="#">216400</a>	AR
				UV-sensitive syndrome 2	<a href="#">614621</a>	AR

<b>FBLN5</b>	14q32.12	FIBULIN 5	604580	Cutis laxa, autosomal dominant 2	<a href="#">614434</a>	/
				Cutis laxa, autosomal recessive, type IA	<a href="#">219100</a>	AR
				Macular degeneration, age-related, 3	<a href="#">608895</a>	AD
				Neuropathy, hereditary, with or without age-related macular degeneration	<a href="#">608895</a>	AD
<b>FBN1</b>	15q21.1	FIBRILLIN 1	134797	Acromicric dysplasia	<a href="#">102370</a>	AD
				Ectopia lentis, familial	<a href="#">129600</a>	AD
				Geleophysic dysplasia 2	<a href="#">614185</a>	AD
				Marfan lipodystrophy syndrome	<a href="#">616914</a>	AD
				Marfan syndrome	<a href="#">154700</a>	AD
				MASS syndrome	<a href="#">604308</a>	AD
				Stiff skin syndrome	<a href="#">184900</a>	AD
				Weill-Marchesani syndrome 2, dominant	<a href="#">608328</a>	AD
<b>GJA1</b>	6q22.31	GAP JUNCTION PROTEIN, ALPHA-1	121014	Atrioventricular septal defect 3	<a href="#">600309</a>	AD
				Craniometaphyseal dysplasia, autosomal recessive	<a href="#">218400</a>	AR
				Erythrokeratoderma variabilis et progressiva 3	<a href="#">617525</a>	AD
				Hypoplastic left heart syndrome 1	<a href="#">241550</a>	AR
				Oculodentodigital dysplasia	<a href="#">164200</a>	AD
				Oculodentodigital dysplasia, autosomal recessive	<a href="#">257850</a>	AR
				Syndactyly, type III	<a href="#">186100</a>	AD
				Palmoplantar keratoderma with congenital alopecia	<a href="#">104100</a>	AD
<b>GORAB</b>	1q24.2	GOLGIN, RAB6-INTERACTING	607983	Geroderma osteodysplasticum	<a href="#">231070</a>	AR
<b>GTF2H5</b>	6q25.3	GENERAL TRANSCRIPTION FACTOR IIH, POLYPEPTIDE 5	608780	Trichothiodystrophy 3, photosensitive	<a href="#">616395</a>	/
<b>IFT122</b>	3q21.3-q22.1	INTRAFLAGELLAR TRANSPORT 122, CHLAMYDOMONAS, HOMOLOGUE OF	606045	Cranioectodermal dysplasia 1	<a href="#">218330</a>	AR
<b>IFT43</b>	14q24.3	INTRAFLAGELLAR TRANSPORT 43, CHLAMYDOMONAS, HOMOLOG OF	614068	Cranioectodermal dysplasia 3	<a href="#">614099</a>	AR
				Retinitis pigmentosa 81	<a href="#">617871</a>	AR
				Short-rib thoracic dysplasia 18 with polydactyly	<a href="#">617866</a>	/
<b>KCNJ6</b>	21q22.13	POTASSIUM CHANNEL, INWARDLY RECTIFYING, SUBFAMILY J, MEMBER 6	600877	Keppen-Lubinsky syndrome	<a href="#">614098</a>	AD
<b>LBR</b>	1q42.12	LAMIN B RECEPTOR	600024	Reynolds syndrome	<a href="#">613471</a>	AD
				Greenberg skeletal dysplasia	<a href="#">215140</a>	AR
				Pelger-Huet anomaly	<a href="#">169400</a>	AD
				Pelger-Huet anomaly with mild skeletal anomalies	<a href="#">618019</a>	
<b>LEMD3</b>	12q14.3	LEM DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 3	607844	Buschke-Ollendorff syndrome	<a href="#">166700</a>	AD
				Osteopoikilosis with or without melorheostosis	<a href="#">166700</a>	AD
<b>LIPE</b>	19q13.2	LIPASE, HORMONE-SENSITIVE	151750	Lipodystrophy, familial partial, type 6	<a href="#">615980</a>	AR
				Cardiomyopathy, dilated, 1A	<a href="#">115200</a>	AD



<b>LMNA</b>	1q22	LAMIN A/C	150330	Charcot-Marie-Tooth disease, type 2B1	<a href="#">605588</a>	AR
				Emery-Dreifuss muscular dystrophy 2, autosomal dominant	<a href="#">181350</a>	AD
				Emery-Dreifuss muscular dystrophy 3, autosomal recessive	<a href="#">616516</a>	AR
				Heart-hand syndrome, Slovenian type	<a href="#">610140</a>	AD
				Hutchinson-Gilford progeria	<a href="#">176670</a>	AR, AD
				Lipodystrophy, familial partial, type 2	<a href="#">151660</a>	AD
				Malouf syndrome	<a href="#">212112</a>	AD
				Mandibuloacral dysplasia	<a href="#">248370</a>	AR
				Muscular dystrophy, congenital	<a href="#">613205</a>	AD
				Restrictive dermopathy, lethal	<a href="#">275210</a>	AR
<b>LMNB1</b>	5q23.2	LAMIN B1	150340	Leukodystrophy, adult-onset, autosomal dominant	<a href="#">169500</a>	AD
<b>LMNB2</b>	19p13.3	LAMIN B2	150341	Epilepsy, progressive myoclonic, 9	<a href="#">616540</a>	AR
				{Lipodystrophy, partial, acquired, susceptibility to}	<a href="#">608709</a>	AD
<b>LTBP4</b>	19q13.2	LATENT TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA-BINDING PROTEIN 4	604710	Cutis laxa, autosomal recessive, type IC	<a href="#">613177</a>	AR
<b>MAGEL2</b>	15q11.2	MAGE-LIKE 2	605283	Schaaf-Yang syndrome	<a href="#">615547</a>	AD
<b>MGP</b>	12p12.3	MATRIX GAMMA-CARBOXYGLUTAMIC ACID	154870	Keutel syndrome	<a href="#">245150</a>	/
<b>MPLKIP</b>	7p14.1	M-PHASE-SPECIFIC PLK1-INTERACTING PROTEIN	609188	Trichothiodystrophy 4, nonphotosensitive	<a href="#">234050</a>	AR
<b>NAA10</b>	Xq28	N-ALPHA-ACETYLTRANSFERASE 10, NatA CATALYTIC SUBUNIT	300013	Microphthalmia, syndromic 1	<a href="#">309800</a>	XL
				Ogden syndrome	<a href="#">300855</a>	XLD, XLR
<b>PCNA</b>	20p12.3	PROLIFERATING CELL NUCLEAR ANTIGEN	176740	Ataxia-telangiectasia-like disorder 2	<a href="#">615919</a>	AR
<b>PDGFRB</b>	5q32	PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR, BETA	173410	Basal ganglia calcification, idiopathic, 4	<a href="#">615007</a>	AD
				Kosaki overgrowth syndrome	<a href="#">616592</a>	AD
				Myeloproliferative disorder with eosinophilia	<a href="#">131440</a>	AD
				Myofibromatosis, infantile, 1	<a href="#">228550</a>	AD
				Premature aging syndrome, Penttinen type	<a href="#">601812</a>	AD
<b>PIK3R1</b>	5q13.1	PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE, REGULATORY SUBUNIT 1	171833	Agammaglobulinemia 7, autosomal recessive	<a href="#">615214</a>	AR
				Immunodeficiency 36	<a href="#">616005</a>	AD
				SHORT syndrome	<a href="#">269880</a>	AD
<b>PLIN1</b>	15q26.1	PERILIPIN 1	170290	Lipodystrophy, familial partial, type 4	<a href="#">613877</a>	AD
<b>POLD1</b>	19q13.33	POLYMERASE (DNA-DIRECTED), DELTA 1, CATALYTIC SUBUNIT	174761	Mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features, and lipodystrophy syndrome	<a href="#">615381</a>	AD
				{Colorectal cancer, susceptibility to, 10}	<a href="#">612591</a>	AD
				Carotid intimal medial thickness 1	<a href="#">609338</a>	/

<b>PPARG</b>	3p25.2	PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR-GAMMA	601487	Insulin resistance, severe, digenic	<a href="#">604367</a>	AD
				Lipodystrophy, familial partial, type 3	<a href="#">604367</a>	AD
				Obesity, severe	<a href="#">601665</a>	AR, AD, Mi
				[Obesity, resistance to] {Diabetes, type 2}	<a href="#">125853</a>	AD
<b>PRDM5</b>	4q27	PR DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 5	614161	Brittle cornea syndrome 2	<a href="#">614170</a>	AR
<b>PSMB8</b>	6p21.32	PROTEASOME SUBUNIT, BETA-TYPE, 8	177046	Proteasome-associated autoinflammatory syndrome 1 and digenic forms	<a href="#">256040</a>	AR
<b>PTDSS1</b>	8q22.1	PHOSPHATIDYLSERINE SYNTHASE 1	612792	Lenz-Majewski hyperostotic dwarfism	<a href="#">151050</a>	AD
<b>PYCR1</b>	17q25.3	PYRROLINE-5-CARBOXYLATE REDUCTASE 1	179035	Cutis laxa autosomal recessive type IIB	<a href="#">612940</a>	AR
				Cutis laxa, autosomal recessive, type IIIB; De Barys syndrome	<a href="#">614438</a>	/
<b>RECQL4</b>	8q24.3	DNA HELICASE, RECQ-LIKE, TYPE 4; RECQ4	603780	Baller-Gerold syndrome	<a href="#">218600</a>	AR
				RAPADILINO syndrome	<a href="#">266280</a>	AR
				Rothmund-Thomson syndrome	<a href="#">268400</a>	AR
<b>RIN2</b>	20p11.23	RAS AND RAB INTERACTOR 2; RIN2	610222	Macrocephaly, alopecia, cutis laxa, and scoliosis	<a href="#">613075</a>	AR
<b>SH3PXD2B</b>	<a href="#">5q35.1</a>	SH3 AND PX DOMAINS-CONTAINING PROTEIN 2B; SH3PXD2B	613293	Frank-ter Haar syndrome	<a href="#">249420</a>	AR
<b>SLC39A13</b>	<a href="#">11p11.2</a>	SOLUTE CARRIER FAMILY 39 (ZINC TRANSPORTER), MEMBER 13; SLC39A13	608735	Ehlers-Danlos syndrome, spondylodysplastic type, 3	<a href="#">612350</a>	AR
<b>SPRTN</b>	<a href="#">1q42.2</a>	SprT-LIKE N-TERMINAL DOMAIN PROTEIN; SPRTN	616086	Ruijs-Aalfs syndrome	<a href="#">616200</a>	AR
<b>SYNE1</b>	<a href="#">6q25.2</a>	SPECTRIN REPEAT-CONTAINING NUCLEAR ENVELOPE PROTEIN 1;SYNE1	608441	Emery-Dreifuss muscular dystrophy 4, autosomal dominant	<a href="#">612998</a>	AD
				Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 8	<a href="#">610743</a>	AR
<b>SYNE2</b>	<a href="#">14q23.2</a>	SPECTRIN REPEAT-CONTAINING NUCLEAR ENVELOPE PROTEIN 2;SYNE2	608442	Emery-Dreifuss muscular dystrophy 5, autosomal dominant	<a href="#">612999</a>	AD
<b>TALDO1</b>	11p15.5	TRANSALDOLASE 1; TALDO1	602063	Transaldolase deficiency	<a href="#">606003</a>	AR
<b>TFAP2A</b>	6p24.3	TRANSCRIPTION FACTOR AP2-ALPHA;	107580	Branchiooculofacial syndrome	<a href="#">113620</a>	AD
<b>TMEM43</b>	<a href="#">3p25.1</a>	TRANSMEMBRANE PROTEIN 43;TMEM43	612048	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 5	<a href="#">604400</a>	AD
				Emery-Dreifuss muscular dystrophy 7, AD	<a href="#">614302</a>	AD
<b>TMPO</b>	12q23.1	THYMOPOIETIN; TMPO	188380	formerly CARDIOMYOPATHY, DILATED, 1T	recently RECLASSIFIED	/
<b>TNXB</b>	<a href="#">6p21.33-p21.32</a>	TENASCIN XB; TNXB	600985	Ehlers-Danlos syndrome, classic-like, 1	<a href="#">606408</a>	AR
				Vesicoureteral reflux 8	<a href="#">615963</a>	AD
<b>WDR19</b>	<a href="#">4p14</a>	WD REPEAT-CONTAINING PROTEIN 19;WDR19	608151	Cranioectodermal dysplasia 4	<a href="#">614378</a>	AR
				Short-rib thoracic dysplasia 5 with or without polydactyly	<a href="#">614376</a>	AR
				Nephronophthisis 13	<a href="#">614377</a>	AR
				Senior-Loken syndrome 8	<a href="#">616307</a>	AR
		WD REPEAT-CONTAINING		Cranioectodermal dysplasia 2	<a href="#">613610</a>	AR

<b>WDR35</b>	<a href="#">4p14</a>	WD REPEAT-CONTAINING PROTEIN 35;WDR35	613602	Short-rib thoracic dysplasia 7 with or without polydactyly	<a href="#">614091</a>	AR
<b>WRN</b>	<a href="#">8p12</a>	RECQ PROTEIN-LIKE 2; RECQL2	604611	Werner syndrome	<a href="#">277700</a>	AR
<b>XPA</b>	<a href="#">9q22.33</a>	XPA GENE; XPA	611153	Xeroderma pigmentosum, group A	<a href="#">278700</a>	AR
<b>ZMPSTE24</b>	<a href="#">1p34.2</a>	ZINC METALLOPROTEINASE STE24;ZMPSTE24	606480	Mandibuloacral dysplasia with type B lipodystrophy	<a href="#">608612</a>	AR
				Restrictive dermopathy, lethal	<a href="#">275210</a>	AR
<b>ZNF469</b>	<a href="#">16q24.2</a>	ZINC FINGER PROTEIN 469; ZNF469	612078	Brittle cornea syndrome 1	<a href="#">229200</a>	AR

**Table S1. Alphabetical list of genes included in the NGS panel "premature ageing syndromes and laminopathies".** AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessive; Mi: mitochondrial; XLR: X linked recessive; XLD: X linked dominant; Smu: somatic mutation; IC: isolated cases.

## INTRODUCTION

Les syndromes progéroïdes « segmentaires » constituent un groupe de maladies rares d'origine génétique et sont décrits dans les articles médicaux/scientifiques depuis la fin du 19<sup>ème</sup> siècle. Ces syndromes sont dits « segmentaires » car seulement une partie des signes observés lors du vieillissement naturel sont accélérés (1). On peut diviser ces syndromes en trois groupes majeurs en fonction des bases physiopathologiques et de l'histoire de leur découverte.

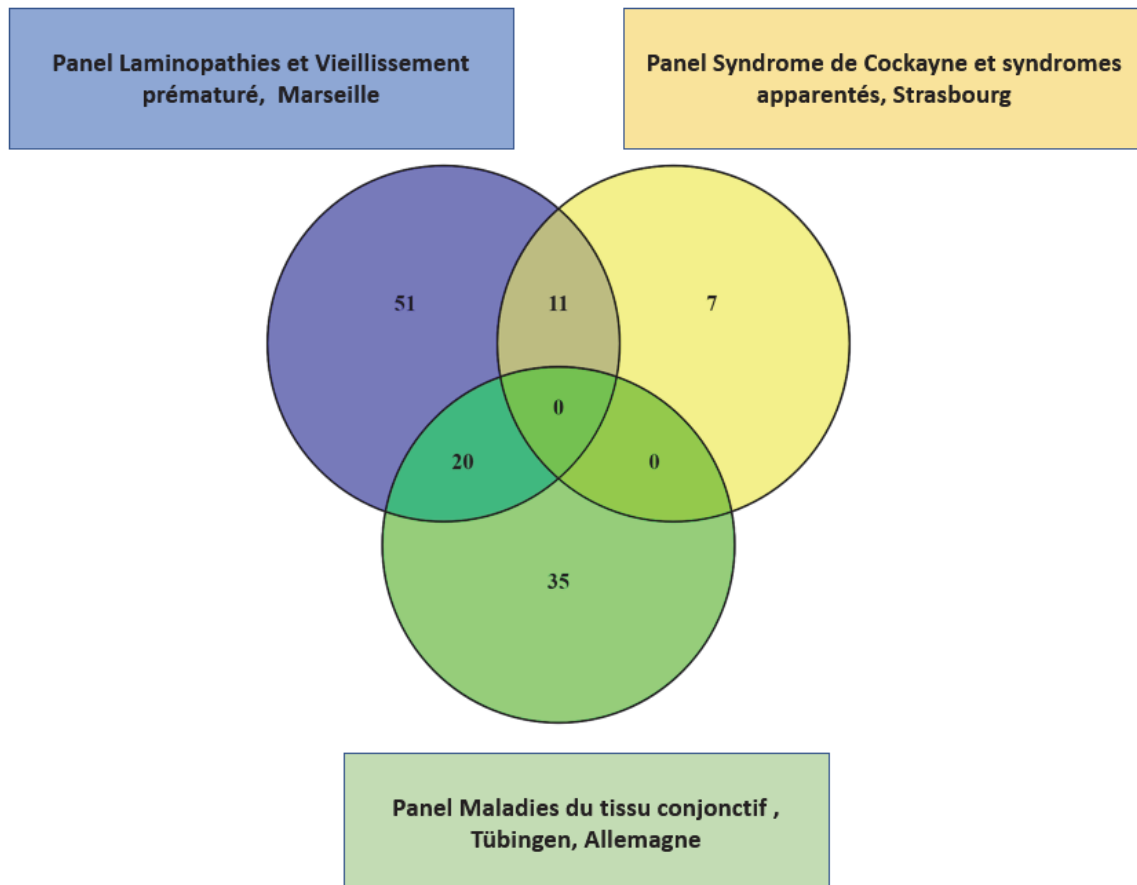
Le premier groupe est celui des syndromes liés à l'altération de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN. Les gènes principalement impliqués dans ce groupe sont ceux codant pour les hélicases de la famille « RecQ » (2,3). Les hélicases sont des enzymes impliquées dans différents processus de réparation de l'ADN et sont décrites comme les « gardiennes du génome ». Elles ont un rôle majeur dans la stabilité et la maintenance de celui-ci (4). Différents syndromes sont associés à la famille « RecQ » : les variants pathogènes de *RECQL2/WRN* sont responsables du syndrome de Werner (WS), de *RECQL3/BLM* du syndrome de Bloom (BS) et du gène *RECQL4* du syndrome de Rothmund Thomson (RTS) (5–7). Ces trois syndromes partagent une hérédité autosomique récessive et une susceptibilité augmentée aux cancers. Les premiers signes cliniques du WS apparaissent plus tard chez le jeune adulte, alors qu'ils sont présents dès l'enfance pour le BS et le RTS. Le syndrome de Cockayne (CS) est un autre syndrome autosomique récessif, associé à des variants pathogènes dans des gènes codant pour des protéines impliquées dans la réparation d'ADN. Les gènes *CSA/ERCC8* et *CSB/ERCC6* sont responsables de la majorité des cas décrits (1,8,9).

Le second groupe est fortement lié aux études menées par le laboratoire de recherche de Marseille et d'un autre laboratoire indépendant américain. En 2003, De Sandre-Giovannoli et al. et Eriksson et al. ont démontré l'effet pathogène d'une variation synonyme du gène *LMNA* (NM\_170707.3: c.1824C>T; p.Gly608Gly) chez des patients atteints du syndrome Progéria de Hutchinson-Gilford (HGFS) (10,11). Ce variant synonyme *a priori* silencieux, est responsable de l'activation d'un site cryptique d'épissage dans les pre-ARNm issus de l'allèle *LMNA* muté, ayant pour conséquence la production d'un précurseur la prélamine A qui ne contient plus le site de clivage reconnu par l'endoprotéase *ZMPSTE24*. Ceci aboutit à l'accumulation toxique d'une prélamine A tronquée et farnésylée, appelée la progérine (10–12). D'autres variants pathogènes affectant la maturation de la prélamine sont associés à des syndromes progéroïdes plus ou moins sévères appelés « HGFS-like ». Leur sévérité dépend essentiellement des quantités de progérine/d'autres isoformes de prélamine A tronquée produites (13). Deux autres syndromes ont aussi été associés à l'accumulation pathologique de prélamine A sauvage. Il s'agit de la dermopathie restrictive (RD), une génodermatose périnatale létale, et la dysplasie mandibulo-acrale de type B (MAD-B), un syndrome progéroïde moins sévère caractérisé par des anomalies cranio-faciales et squelettiques ainsi qu'une lipodystrophie. Le plus souvent ce sont des variants récessifs pathogènes dans le gène *ZMPSTE24* qui ont été rapportés dans ces syndromes, élargissant le spectre des syndromes associés à l'accumulation de prélamine A. (1,14–19). De plus, de nombreux cas de syndromes progéroïdes atypiques, incluant les syndromes de Werner atypiques (AWS), avec des signes cliniques mixtes HGFS/syndromes associés à l'accumulation de prélamine A/autres laminopathies, sont la conséquence de variants faux sens pathogènes dominants ou récessifs du gène *LMNA* dits « privés » car retrouvés dans une seule famille ou chez un seul individu (20–27).

Le troisième groupe est composé de syndromes avec des signes de vieillissement prématuré dus à des processus physiopathologiques variés et hétérogènes. Par exemple, les syndromes d'Ehlers Danlos (EDS) sont un groupe de pathologies hétérogènes cliniquement et génétiquement, caractérisées par une atteinte du tissu conjonctif. Récemment, une nouvelle classification en 13 types a été réalisée selon le type d'hérédité, le phénotype et les mécanismes

de pathogénicité (28). Un autre exemple est le groupe des syndromes Cutis Laxa qui inclut aussi des signes de vieillissement prématuré (29).

Depuis 2015, le Laboratoire de Génétique Moléculaire au sein du Département de Génétique Médicale de l'hôpital de la Timone propose en diagnostic moléculaire un panel de 82 gènes impliqués dans des syndromes associés à un vieillissement prématuré (**Annexe 1**). Ce panel représente une offre diagnostique unique en France et en Europe (**Figure1**) (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs.php?lng=FR>).



**Figure 1: Diagrammes obtenus par le logiciel Venny montrant le nombre de gènes communs existant entre différents panels selon les données Orphanet concernant les tests diagnostiques disponibles pour les syndromes associés à un vieillissement prématuré (source: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs.php?lng=FR>) et les données des sites web des laboratoires (<https://www.cegat.de/en/diagnostics/diagnostic-panels/connective-tissue-diseases/>; [http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/u110/NER\\_18\\_genes\\_190308\\_2.pdf](http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/u110/NER_18_genes_190308_2.pdf))**

Nous avons comparé notre panel au panel de 55 gènes proposé à Tübingen, en Allemagne pour les maladies du tissu conjonctif (CeGaT GmbH) et à celui proposé par Strasbourg pour le syndrome de Cockayne et les syndromes apparentés comprenant 18 gènes (CHU de Strasbourg - Hôpital Civil).

Nous avons analysé 66 cas index en provenance de la France et de l'étranger. Nous présentons le bilan de 4 années (2015-2018) de diagnostic moléculaire par séquençage de nouvelle génération (NGS) chez des patients présentant des syndromes avec vieillissement prématuré.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

### Éthique et consentements

Tous les patients ou leur représentant légal pour les mineurs ont signé un consentement écrit relatif aux analyses génétiques effectuées conformément à la loi Française (L1131-1-1 Code de la Santé Publique). Un consentement supplémentaire, spécifique à cette publication, a été obtenu par les patients eux-mêmes ou leur représentant légal pour les mineurs ou leur ayant droit pour les patients décédés afin d'utiliser les données cliniques et/ou les photographies. Cette étude est conforme au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) (n°2016/679): l'utilisation des données cliniques et génétiques issues du diagnostic moléculaire a été validée par le Délégué à la Protection des Données de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille conformément à la réglementation Française et Européenne.

### Séquençage de nouvelle génération

Depuis 2015, 66 cas index ont été analysés dans notre laboratoire. L'ADN a été extrait à partir des prélèvements sanguins. Le Centre de Ressource Biologique (CRB-TAC) (certifications NF-S 86-900 and ISO-9001 V2015) du Département de Génétique Médicale a préparé et fourni ces ADN au laboratoire de Biologie Moléculaire du même département afin qu'ils y soient analysés.

À l'aide de la librairie Custom SureSelectXT 12-24Mb, nous avons conçu et fait préparer un kit « à façon » portant sur 1032 gènes en collaboration avec Agilent Technologies (Santa Clara, California, USA) ; ce kit est utilisé pour l'enrichissement de séquences cibles analysées dans les différents panels NGS proposés par le laboratoire.

Les régions codantes et les jonctions introniques flanquant les 1032 gènes ont été enrichies en solution, en utilisant le SureSelect Target Enrichment System from Agilent (Santa Clara, California, USA), conformément aux recommandations du fournisseur. Le séquençage haut débit a été réalisé sur la plateforme Ion Proton (Thermo Fisher Scientific, USA). Les données brutes obtenues ont été converties en fichiers Fastq et alignées à la séquence de référence du génome humain (University of California Santa Cruz, hg19/GRCh37, (<https://genome.ucsc.edu/>) en utilisant le logiciel Torrent Suite (Thermo Fisher). Ce même logiciel est utilisé pour effectuer l'étape de variant calling (`germline_low_stringency_targetseq`), selon les paramètres suivants : `min_cov_each_strand: 0`, `min_variant_score: 10`, `min_allele_freq: 0.1`, `snp_min_coverage: 6 snp and indel`, `strand_bias: 0.98 snp and 0.85 indel`.

Un fichier au format .VCF (variant call format) et un fichier .BAM/.BAI (binary alignment map and index) sont obtenus et utilisés pour l'annotation des variants avec le logiciel « maison » VarAFT (Variant Annotation and Filtration Tool, <https://varaft.eu/>) (30). La liste des gènes à analyser pour chaque patient est ciblée en utilisant le bedfile correspondant (fichier qui définit les coordonnées chromosomiques des régions qui doivent être analysées) du panel d'intérêt enregistré dans VarAFT. La visualisation des variants et la lecture des séquences sont réalisées avec IGV (<https://software.broadinstitute.org/software/igv/>) (31).

Dans le cadre du diagnostic moléculaire, nous avons analysé 82 gènes incluant les gènes associés aux laminopathies et les gènes connus impliqués dans les syndromes avec vieillissement prématuré (**Annexe 1**). Le module de couverture basé sur BEDTools et contenu dans VarAFT a été utilisé pour calculer la couverture et la profondeur des données de séquençage à partir des fichiers BAM de la liste de gènes sélectionnée, produisant un rapport de couverture. L'interprétation des positions nucléotidiques n'a été réalisée que si les nucléotides étaient séquencés à une profondeur minimum de 20X selon les recommandations de la Société Européenne de Génétique Humaine (ESHG).

Les variants dont la fréquence était  $> 1\%$  dans GnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org>) et 1000 genomes (<http://www.internationalgenome.org/>) ont été éliminés, ainsi que les variants introniques profonds. Les variants restant ont été analysés d'après leur position génomique et leur effets prédits sur les ARN et les protéines. Afin d'étudier la pathogénicité des variants retenus, nous avons utilisé différentes bases de données de populations comme gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>), de patients telles ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), LOVD (<http://www.lovd.nl/3.0/home>), de maladies génétiques comme OMIM (<https://www.omim.org/>) de bases de données intégrées comme ClinGen et des logiciels de prédiction bio-informatiques tels MutationTaster (<http://www.mutationtaster.org/>), Human Splicing Finder (<http://www.umd.be/HSF3/>) et UMD Predictor (<http://umd-predictor.eu/>), ainsi que les données de la littérature (32–34).

Les variants sont ensuite classés en « pathogène », « probablement pathogène », « de signification inconnue », « probablement bénin » et « bénin » (respectivement de classe 5 à 1) en accord avec les recommandations de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) et en utilisant les logiciels Intervar (<http://wintervar.wglab.org/>), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) et ClinGen (<https://www.clinicalgenome.org/>) La classification était ajustée manuellement si besoin selon les données bibliographiques, cliniques et familiales (35) (**Annexe 2**). Pour chaque cas, les critères de la classification ACMG que nous avons rajoutés sont détaillés dans le **tableau 1**.

Seulement les variants de classes 3 à 5 ont été rapportés dans le compte rendu diagnostique après confirmation par séquençage Sanger. Les gènes ont été nommés en suivant les recommandations HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee) (<https://www.genenames.org/>); les changements au niveau génomique et protéique ont été nommés selon les recommandations HGVS (<http://varnomen.hgvs.org/>).

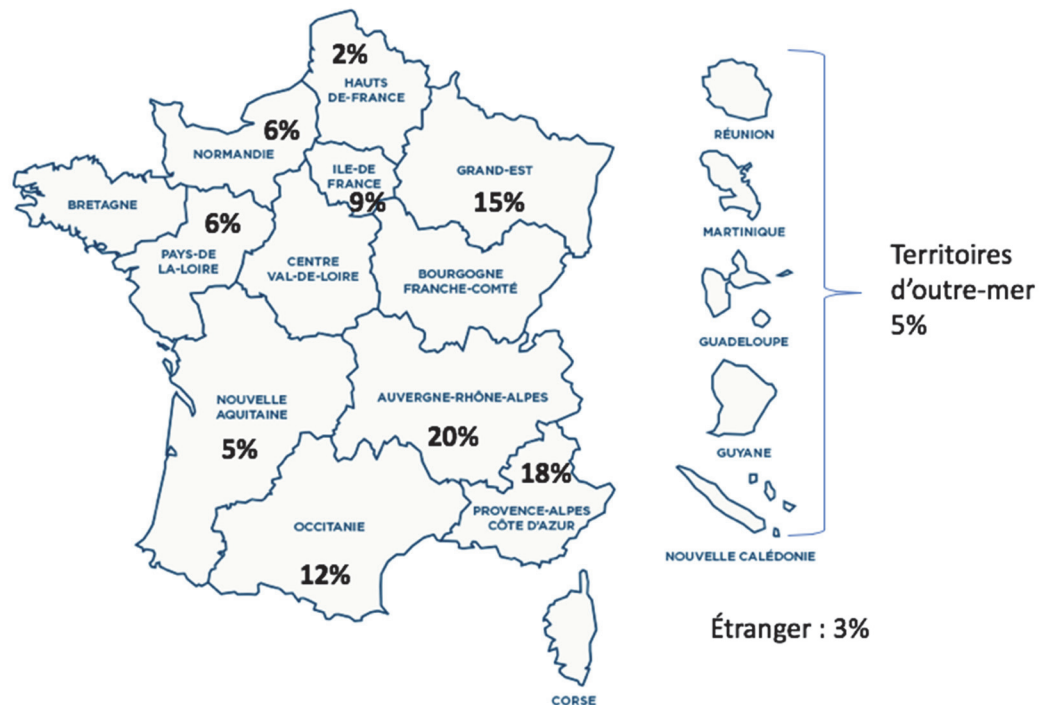
### **Séquençage Sanger pour la validation des variants identifiés**

Les primers adaptés au séquençage des régions d'intérêt ont été choisis avec le logiciel Primer3 (<http://primer3.ut.ee/>). Les produits de PCR ont été purifiés selon les recommandations du fournisseur, et les brins ont été séquencés en utilisant le kit de séquençage Big Dye Terminator V.1.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems). Les séquences ont été purifiées sur le Sephadex G50 (Amersham Pharmacia Biotech, Foster City, California, USA) et l'électrophorèse capillaire a été réalisée sur le Genetic Analyser ABI3500XL (Life Technologies, USA). Finalement les électrophoregrammes ont été analysés grâce au logiciel d'analyse de séquence Sequence Analysis Software V.5.2 (Applied Biosystems), puis alignés et validés par rapport à la séquence de référence en utilisant le logiciel Sequencher V.5.4.6 (Gene Codes Corporation).



## RÉSULTATS

Depuis 2015, 66 cas index provenant de toute la France et de l'étranger ont été analysés sur notre panel, dont les gènes sont impliqués dans les syndromes avec vieillissement prématuré. Comme décrit dans la **Figure 2**, 50% des prélèvements étaient originaires du Sud de la France et seulement 3% de l'étranger.



**Figure 2 : Carte de la France représentant l'origine des prélèvements analysés dans notre laboratoire.**

À notre connaissance, ce type de panel élargi sur les syndromes associés au vieillissement prématuré et aux laminopathies est unique en France et en Europe (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>). Certains gènes de notre panel sont étudiés dans d'autres panels, notamment ceux analysant les gènes impliqués dans les syndromes d'Elhers Danlos ou le syndrome de Cockayne et les syndromes associés (**Figure 1**).

20 variants "pathogènes" ou "probablement pathogènes" selon les recommandations ACMG ont été identifiés chez 16 patients, en utilisant Intervar (<http://wintervar.wglab.org/>), les données de la littérature et les outils bioinformatiques, comme décrit plus haut (**Tableau 1**). Quand cela était nécessaire, nous avons ajusté manuellement la classification des variants, selon la littérature, les bases de données et les données cliniques et familiales de chaque patient (**Annexe 2**).

La couverture moyenne obtenue à 20X sur notre liste des gènes était de 93% (**Annexe 1**) (248,228/267,610 nucléotides couverts à 20X  $\pm$  10,237 nucléotides en moyenne, soit  $\pm$  4% DS).



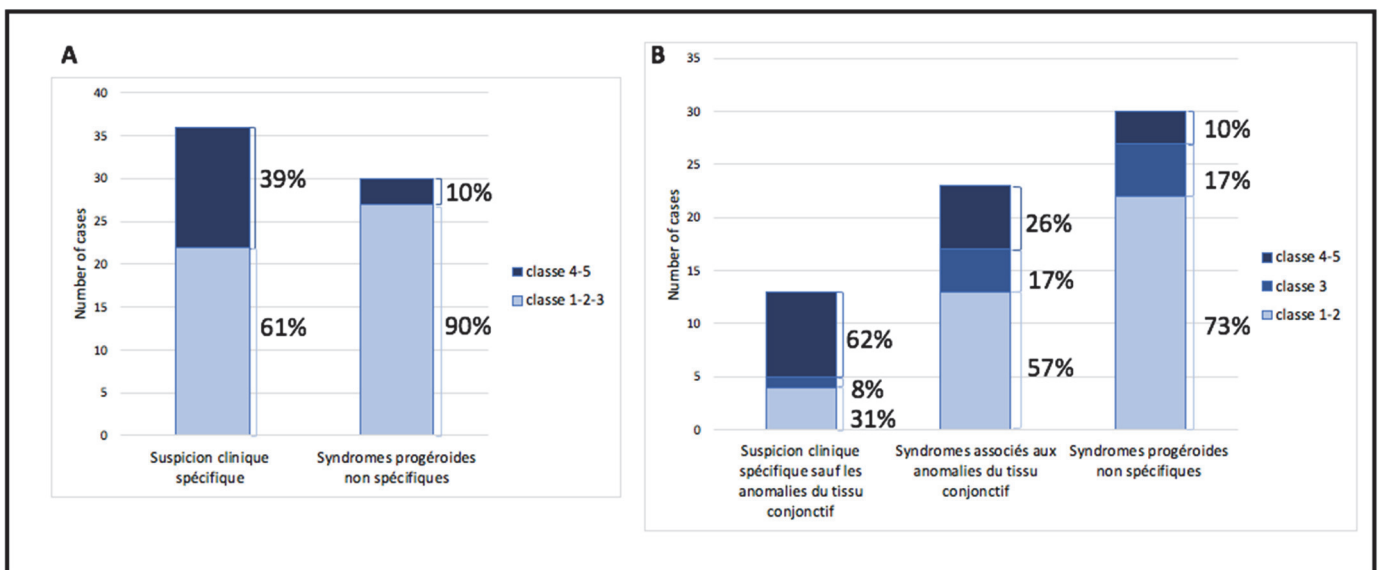
Patient	Âge lors de l'analyse	Indication	Gène	NM	Haplotype	cDNA	Acides Aminés	Classification ACMG (d'après Intervar)	Détails de la classification par Intervar	ACMG (Réinterprétation d'après Intervar ou Maryland)	Critères ajoutés à la classification	ExAC	GnomAD	Mutation Taster	UMD-predictor	HSF	Littérature
P1	11m	CL 2B	PKC1	NM_006907.3	hoz	c.616G>A	p.(Gly206Arg)	PP	PM1 PM2 PP3 PP5	P	PS1 PP1	1/23214 (4.308e-05)	2/186106 (1.07e-5)	D0.99	P100	Probablement pas d'impact sur l'épissage	Kretz et al. 2011; Reversed et al. 2009
P2	26a	RTS	RECQL4	NM_004260.3	comp.het	c.2263C>T	p.(Arg755Trp)	VSI	PM1 PM2 PP3 BP1	LP	PM3	ND	1/240964 (4.15e-6)	ND	ND	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
						c.2415_2419dup	p.(Arg807fs113Ter)	ND		P	PM2 PVS1 PP3	ND	ND	ND	ND	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
P3	9a2m	CL	ALDH18A1	NM_002860.4	het	c.413G>A	p.(Arg138Gln)	PP	PM1 PM2 PP2 PP3 PP5	P	PS1	ND	ND	D0.999	P84	Altération potentielle de l'épissage	Fischer-Zirnsak et al. 2015
P4	19a	BOFS	TFAP2A	NM_003220.3	het	c.710G>A	p.(Arg237Gln)	PP	PM1 PM2 PP2 PP3 PP5	P	PS1	ND	ND	D0.999	P87	Altération potentielle de l'épissage	Reiber et al. 2010 and p.(Arg237Gln) in Milunsky et al., 2010
P5	6a	CL	GORAB	NM_152281.2	comp.het	c.546A>T	p.(Glu182Asp)	VSI	PM2	PP	PM3 PP3 PP4	ND	ND	D0.999	PP72	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
						c.859C>T	p.(Arg287Ter)	VSI	PM2 PP3 PP5	P	PVS1 PM3	2/123244(1.65e-05)	3/251106 (1.19e-5)	D1	P100	Probablement pas d'impact sur l'épissage	CETTE ÉTUDE
P6	8a	RTS	RECQL4	NM_004260.3	comp.het	c.1573delT	p.(Cys525Alafs33Ter)	ND		P	PVS1 PM2 PM3 PP5	27/104602(2.581e-04)	69/276484 (2.5e-4)	ND	ND	Altération potentielle de l'épissage	Kitao et al. 1999; Sitonen et al. 2009
						c.2269C>T	p.(Gln757Ter)	P	PVS1 PM2 PP3 PP5	P		9/113308(7.943e-05)	32/271122 (1.18e-4)	ND	ND	Altération potentielle de l'épissage	Pujol et al.2000; Wang et al. 2003;Sitonen et al. 2009
P7	19a	Cockayne Sd	ERCC6	NM_000124.4	het	c.2291T>C	p.(Leu764Ser)	VSI	PM1 PM2 PP3 BP1	PP	PM3 (deletion of the other allele)	ND	ND	D0.999	P90	Probablement pas d'impact sur l'épissage	CETTE ÉTUDE
P8	41a	Werner Sd	WRN	NM_000553.5	comp.het	c.2313T>A	p.(Cys771Ter)	P	PVS1 PM2 PP3	P		ND	1/251344 (3.88e-6)	D1	P100	Probablement pas d'impact sur l'épissage	CETTE ÉTUDE
						c.2665C>T	p.(Arg889Ter)	P	PVS1 PM2 PP3 PP5	P		4/120718(3.314e-05)	6/251074 (2.39e-5)	D1	P100	Altération potentielle de l'épissage	<a href="http://www.pathology.washington.edu/research/werner/database/">http://www.pathology.washington.edu/research/werner/database/</a>
P9	43a	EDS	COL5A1	NM_000093.4	het	c.1884_1891del	p.(Asp629Phefs16Ter)	ND		PP	PVS1 PM2	ND	ND	ND	ND	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
P10	24a	SHORT Sd	PIK3R1	NM_181523.2	het	c.1945C>T	p.(Arg649Trp)	PP	PM1 PM2 PP3 PP5	P	PS1 PP2	ND	ND	D0.999	P93	Altération potentielle de l'épissage	Dymont et al. 2013
P11	63a	UPS	LMNA	NM_170707.4	het	c.1009C>T	p.(Arg335Trp)	VSI	PM2 PP3 PP5	P	PS1 PM1	ND	ND	D 0.999	P96	Probablement pas d'impact sur l'épissage	Zaragova et al. 2017; Lambert et al., 2018
P12	37a	Buschke Ollendorf Sd	LEMD3	NM_014319.4	het	c.1323C>A	p.(Tyr441Ter)	VSI	PM2 PP3	P	PVS1 PVS1 PP5	ND	ND	D1	P100	Altération potentielle de l'épissage	Hellemans et al. 2006
P13	2m	CL	ALDH18A1	NM_002860.3	hoz	c.1499G>T	p.(Gly500Val)	PP	PM1 PM2 PP2 PP3	P	PP1 PM3	ND	0/239782 (0)	D0.99	P90	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
P14	39a	EDS	COL5A1	NM_000093.4	comp.het	c.4030C>T	p.(Pro1344Ser)	VSI	PM2 PP3 BP1	VSI		ND	ND	D 0.999	P96	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
						c.2374C>T	p.(Arg792Ter)	P	PVS1 PM2 PP3 PP5	P		ND	ND	D1	P100	Altération potentielle de l'épissage	Wenstrup et al. 2010
P15	36a	Syndrome de la corne fragile	PRDM5	NM_018699.2	hoz	c.1036C>T	p.(Arg346Ter)	P	PVS1 PM2 PP3	P		3/119938 (2.501e-05)	3/244748 (1.23e-5)	D1	P100	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
P16	6a7m	Dysplasie oculo-dento-digitale	GJA1	NM_000165.5	het	c.287T>A	p.(Val96Glu)	PP	PM1 PM2 PP2 PP3	P	PS1 PP5	ND	ND	D0.99	P100	ND	Wiest et al. 2006
P17	41a	EDS	LMNA	NM_005572.3 (Lamin C isoform)	het	c.1715G>A	p.(Arg572His)	VSI	PM2	VSI		ND	0/149540 (0)	Polym 0.992	Prob Polym	Probablement pas d'impact sur l'épissage	CETTE ÉTUDE
P18	59a	Werner Sd	LMNA	NM_170707.4	het	c.1016C>T	p.(Ala339Val)	VSI	PM2 PP3	VSI		ND	ND	D0.999	P84	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
P19	4m	UPS	RECQL4	NM_004260.3	hoz	c.2756-8G>T	p.?	ND		VSI		17/107602 (1.58e-04)	59/276606 (2.13e-4)	ND	ND	Probablement pas d'impact sur l'épissage	CETTE ÉTUDE
P20	68a	EDS	ALDH18A1	NM_002860.4	het	c.1597G>A	p.(Val533Met)	VSI	PM1 PP2	VSI		ND	3/178100 (1.68e-5)	Polym 0.960	PP69	Probablement pas d'impact sur l'épissage	CETTE ÉTUDE
P21	47a	EDS	COL1A2	NM_000089.3	het	c.798A>C	p.(Glu266Asp)	VSI	PM2	VSI		ND	2/282868 (7.07e-6)	D0.999	Polym45	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
P22	20a	UPS	SYNE1	NM_182961.4	het	c.21209T>G	p.(Leu7070Trp)	VSI	BP1	VSI		ND	ND	Polym 0.890	P78	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
P23*	21m	UPS	ATR	NM_001184.4	het	c.4750A>C	p.(Met1584Leu)	VSI	PM2	B	lack of segregation with the disease in the family	ND	3/251454 (1.19e-5)	D0.999	PP72	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
P24*	17a	EDS	COL1A1	NM_000088.3	het	c.310G>A	p.(Asp104Asn)	VSI	PM2	B	lack of segregation with the disease in the family	ND	ND	Polym0.999	Polym33	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
P25	57a	UPS	COL5A2	NM_000393.5	het	c.463C>T	p.(Arg155Cys)	VSI	PP3	VSI		1/49686 (2.013e-5)	7/209120 (3.35e-5)	D0.999	P100	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
			SYNE2	NM_182914.2	het	c.20632_20634delinsGAA	p.(Ser6878Glu)	ND		VSI		ND	ND	ND	ND	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
P26*	65a	UPS	ATR	NM_001184.4	hoz	c.7701A>G	p.(Lys2567Lys)	VSI	BP4 BP7	B	lack of segregation with the disease in the family	ND	ND	D1	P77	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
P27	21a	UPS	ELN	NM_001278913.1	het	c.1063_1086del	p.(355_362del)	ND		VSI		ND	ND	ND	ND	ND	CETTE ÉTUDE
P28	28a	EDS	TNXB	NM_019105.7	het	c.747C>T	p.(Cys249Cys)	PB	PM2 BP4 BP7	VSI		1/102780 (9.73e-06)	1/245798 (4.07e-6)	D1	Polym 11	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
P29	57a	UPS	FBNI	NM_000138.4	het	c.5347A>T	p.(Ile1783Phe)	VSI		VSI		ND	ND	D0.999	P78	Altération potentielle de l'épissage	CETTE ÉTUDE
P30	19a	EDS	ACAN	NM_013227.3	het	c.7205G>A	p.(Arg2402His)	VSI	PM1 PM2	VSI		8/119916 (6.671e-05)	20/248986 (8.03e-5)	D0.999	P87	Probablement pas d'impact sur l'épissage	CETTE ÉTUDE

**Tableau 1 : Variants de séquence (classes 3 à 5) identifiés de 2015 à 2018 dans notre laboratoire.**

En gras les variants de classe 4 et 5, les VUS en texte normal. \* : VSI reclassés en bénin suite à l'analyse de la ségrégation du variant chez les apparentés au premier degré, P23 : variant non présent chez la mère atteinte, P24 and P26: variant retrouvé chez des apparentés sains au premier degré; P7● porteur d'une délétion hétérozygote emportant tout le gène *ERCC6*. Pour les patients porteurs de variants hétérozygotes composites nous avons pu confirmer la ségrégation en trans de ces variants par l'analyse des parents dans les cas suivant : P1,P5,P6,P13.

a: années, m: mois, Sd : syndrome; RTS: Syndrome de Rothmund Thomson BOFS: Syndrome Branchio-oculo-facial ; CL Cutis laxa; EDS : Syndrome d'Ehlers Danlos ; UPS: Syndrome Progéroïde non spécifique; het : hétérozygote ; comp.het : hétérozygote composite; hom: homozygote; P: pathogène; PP : probablement pathogène ; VUS : variant de signification inconnue; PB : probablement bénin ; B : bénin; ND: non disponible; D : disease causing; Polym : polymorphisme; P: pathogène; PP : probablement pathogène. Intervar: <http://wintervar.wglab.org/> ; Maryland: [http://www.medschool.umaryland.edu/Genetic\\_Variant\\_Interpretation\\_Tool1.html/](http://www.medschool.umaryland.edu/Genetic_Variant_Interpretation_Tool1.html/)

Au total, sur la cohorte de 66 cas index adressés dans notre laboratoire, notre rendement diagnostique selon la classification ACMG, a été de 59% pour les variants de classe 1 et 2 (bénin et probablement bénin respectivement), de 15% pour les variants de signification inconnue (VSI en français, VUS en anglais) et de 26%, soit environ 1/4, pour les variants de classe 5 et 4 (pathogène et probablement pathogène respectivement) (ces données n’ont pas été représentées graphiquement). En analysant ces données en fonction de la précision nosologique du diagnostic clinique/de l’indication à la réalisation du panel, nous avons réparti les cas index en 2 puis en 3 groupes : « suspicion clinique spécifique et syndromes progéroïdes non spécifiques » puis « suspicion clinique précise à l’exception des anomalies du tissu conjonctif, les syndromes associés aux anomalies du tissu conjonctif (incluant les syndromes de Cutis Laxa et d’Ehlers Danlos) et les syndromes progéroïdes non spécifiques » (**Figure 3 A,B**). Dans la première répartition, nous avons alors obtenu pour les variants de classe 4 et 5 un rendement diagnostique de 39% dans le groupe « suspicion clinique précise » contre seulement 10% pour le groupe « syndromes progéroïdes non spécifiques ». Ensuite, en divisant le premier groupe en 2, à savoir « suspicion clinique précise à l’exception des anomalies du tissu conjonctif » et « syndromes associés aux anomalies du tissu conjonctif », nous avons obtenu pour les variants de classe 4 et 5, un rendement de 62% pour le premier et de 26% pour le second (**Figure 3B**). Concernant le pourcentage des variants de classe 3 (VSI), ils sont identiques pour les groupes « syndromes associés aux anomalies du tissu conjonctif » et « syndromes progéroïdes non spécifiques ».



**Figure 3. A et B : Nombre total de variants identifiés en fonction des indications cliniques et leur classification selon les recommandations ACMG.** A: Cohorte divisée en 2 groupes selon la précision de la suspicion clinique. B : le groupe “Suspicion clinique spécifique” est divisé en 2 groupes “Suspicion clinique spécifique sauf les anomalies du tissu conjonctif » et « syndromes associés aux anomalies du tissu conjonctif ».

Sur le tableau 1 sont rapportés tous les variants de classe 3 à 5 observés dans notre cohorte. Parmi les 20 variants que nous avons classés pathogènes ou probablement pathogènes, 9 sont décrits dans ce travail pour la première fois (**Tableau 1**).

Dans le groupe des syndromes cliniques spécifiques du point de vue nosologique, nous avons identifié des variants hétérozygotes composites dans les gènes de la famille RecQ chez trois cas index : dans le gène *RECQL4* pour les patients P2 et P6 présentant un RTS, et dans le gène *WRN/RECQL2* chez le patient P8 présentant un WS.

Les cas index P2 et P6 étaient toutes les 2 des femmes, et on observait chez elles un retard de croissance intra utérin (RCIU) et post natal, une poïkilodermie (définissant l'ensemble d'anomalies cutanées suivantes : hypo et hyper-pigmentation réticulée, atrophie et télangiectasies), et des anomalies osseuses (plusieurs fractures pour la patiente P2 et une diminution de la densité osseuse pour la patiente P6) (**Figure 4, B1-B3**). La patiente P2 était la plus âgée des deux, elle a présenté un cancer colique métastatique et est décédée à 27 ans. Les deux variants pathogènes retrouvés pour la patiente P6 avaient déjà été décrits dans la littérature en association avec le RTS (36–38), alors que ceux présents chez la patiente P2 (c.2263C>T; p.(Arg755Trp) et c.2415\_2419dup; p.(Arg807fs113Ter)) sont rapportés ici pour la première fois. Le patient P8 atteint de WS, à l'âge de 38 ans avait déjà été opéré d'une cataracte bilatérale, et présentait une canitie apparue précocement, des anomalies cutanées (peau fine, mélanodermie), des calcifications des tissus mous, une tendinopathie d'Achille, une atrophie musculaire des jambes et une hypothyroïdie. L'un des variants identifiés dans le gène *WRN* (c.2313T>A; p.(Cys771Ter)) n'avait jamais été rapporté dans la littérature.

Le prélèvement du patient P7 nous a été adressé devant une suspicion de syndrome de Cockayne à début tardif. Une délétion hétérozygote de 4,8Mb emportant la totalité du gène *ERCC6* avait été mise en évidence en ACPA (Analyse Chromosomique par Puce à ADN). Nous avons mis en évidence chez ce patient un variant faux-sens hémizygoté dans l'exon 12 du gène *ERCC6* (c.2291T>C; p.(Leu764Ser)).

Nous avons également identifié des variants pathogènes permettant de confirmer le diagnostic clinique de syndrome SHORT chez le cas index P10, de Buschke-Ollendorf chez le cas index P12, de syndrome Branchio-Oculo-Facial chez le cas index P4 et de Dysplasie oculo-dento-digitale chez le cas index P16 (**Tableau 1**), respectivement dans les gènes *PIK3R1*, *LEMD3/MANI*, *TFAP2A* et *GJAI* (39–42).

Comme nous pouvons le voir dans la **Figure 4 (D1, D2)**, la patiente P10 atteinte d'un syndrome SHORT présentait, à l'âge de 23 ans, un retard de croissance (taille à -3DS), un visage triangulaire avec un front proéminent, une enophtalmie, une pointe du nez fine avec une columelle saillante et une lipoatrophie partielle. Elle avait aussi des anomalies de Rieger, un diabète insulino-résistant, une surdité, et des kystes ovariens.

Dans le groupe des syndromes associés aux anomalies du tissu conjonctif, nous avons identifié de nouveaux variants de classe 4 ou 5, hétérozygotes composites ou homozygotes chez des patients présentant une suspicion clinique de Cutis Laxa : *GORAB* (c.546A>T; p.(Glu182Asp)) et c.859C>T; p.(Arg287Ter)) pour le cas index P5 et un variant homozygote *ALDH18A1* (c.1499G>T; p.(Gly500Val)) pour le cas index P13 (**Tableau 1 et Figure 4, F1-F4**).

Le patient P5 avait été évalué cliniquement dans sa première année de vie : il présentait une laxité articulaire, une luxation de hanche bilatérale, une fracture du tibia, une peau ridée, un aspect progéroïde du visage avec une enophtalmie, des joues tombantes, et des ailes du nez pincées (**Figure 4, C1, C2**). Son variant non-sens était hérité de sa mère qui présentait une hyperlaxité articulaire et des ailes du nez pincées. L'association de variants hétérozygotes composites du gène *GORAB* et des signes cliniques du cas index P5 étaient compatibles avec un diagnostic de Gérodermie ostéodysplasique (GO) ou Cutis Laxa Autosomique Récessif de type 2 (ARCL2).

Le patient P13 était le premier enfant d'un couple consanguin originaire du Sénégal, durant la grossesse un RCIU avait été diagnostiqué. Il était né prématurément avec un poids et une taille inférieurs au 3<sup>ème</sup> percentile avec un périmètre crânien entre le 5<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup>

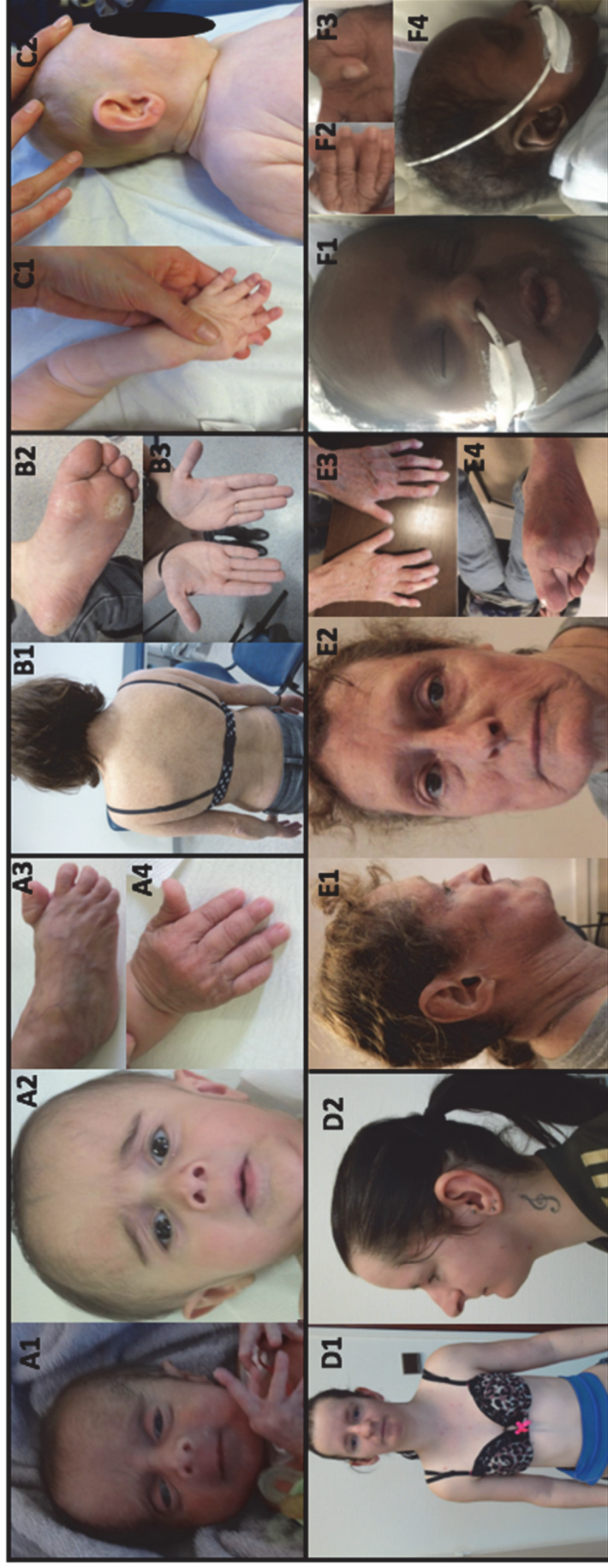
percentile. L'examen clinique, réalisé à un mois de vie, retrouvait un retard de croissance (inférieur au 3ème percentile), une hypotonie, des difficultés d'alimentation, des fontanelles élargies, une apparence progéroïde et une peau de type cutis laxa. Il présentait aussi une sténose de l'arc aortique. Les variants pathogènes du gène ALDH18A1 retrouvés chez le patient P13 sont responsables du Syndrome De Barys aussi connu sous le nom ARCL3A, ce qui était en accord avec ses signes cliniques (29).

Les autres variants pathogènes mis en évidence chez les patients P1 et P3 avaient déjà été décrits dans la littérature et confirmaient le diagnostic de CL (Tableau 1 and Figure 4, A1-A4 pour le patient P1) (43–45). Le patient P1 (Figure 4, A1-A4) avait une apparence progéroïde, un front proéminent, avec une lipoatrophie, une peau ridée et fine rendant visibles les veines sous cutanées. On retrouvait chez lui une hypotonie, un RCIU et un retard de croissance post natal avec un périmètre crânien conservé. Le variant homozygote identifié chez lui avait déjà été associé au Cutis Laxa Autosomique Récessif (43, 44).

Les syndromes d'Ehlers Danlos (EDS), mentionnés plus haut, représentent un groupe cliniquement et génétiquement hétérogène de syndromes liés à des anomalies du tissu conjonctif (28). Nous avons identifié 2 variants hétérozygotes non-sens dans COL5A1 chez 2 patients présentant un EDS classique (cEDS) : l'un d'eux (c.1884\_1891del; p.(Asp629Phefs16Ter) est décrit ici pour la première fois chez le cas index P9, l'autre (c.2374C>T; p.(Arg792Ter)(46)) a été identifié en hétérozygotie composite avec un nouveau variant faux-sens (c.4030C>T; p.(Pro1344Ser)) chez le cas index P14 (Tableau 1). L'un des types décrit dans la classification des EDS est le syndrome de la cornée fragile (Brittle cornea syndrome) (28, 42, 47). Dans notre cohorte, nous avons observé un variant homozygote non-sens dans le gène PRMD5 jamais rapporté (c.1036C>T; p.(Arg346Ter), Tableau 1). Le patient P15 était l'enfant d'un couple consanguin. A l'âge de 35 ans, il présentait un kératocône et un kératoglobus bilatéraux progressifs et avait bénéficié d'une greffe de cornée bilatérale ainsi que d'une chirurgie de la cataracte bilatérale. Il avait des sclères bleues, une surdité, une scoliose et une hyperlaxité articulaire qui sont les signes décrits dans ce syndrome.

De plus, nous avons identifié 3 variants dans le gène LMNA ; l'un d'eux a été classé pathogène grâce aux données de la littérature (c.1003C>T; p.(Arg335Trp)) (48–54). Ce variant avait été décrit chez 2 patients présentant une acro-ostéolyse et une cardiomyopathie dilatée (DCM), chez un autre patient avec un phénotype cardiaque, une acro-ostéolyse et une hypertriglycémie, et chez d'autres patients présentant une DCM isolée (48–52). Comme décrit dans la publication de Lambert et al., la patiente P11 présentait un syndrome progéroïde sévère incluant une acro-ostéolyse avec des arthralgies des mains et des pieds, elle portait un pace-maker (fibrillation atriale et bloc atrioventriculaire) sans DCM à l'échocardiographie et elle rapportait que lorsqu'elle était enfant ses camarades se moquaient de l'aspect vieilli de sa peau (54). La patiente, visible dans la Figure 4, E1-E4 à 63 ans, avait des ailes du nez pincées, une hypoplasie malaire, un visage émacié avec une peau fine, dépigmentée et un aspect « vieilli ». Quant à ses mains, on retrouvait une brachydactylie due à une ostéolyse prédominante sur les 3 premières phalanges distales et une xérose.





**Figure 4. Photographies des patients P1, P2, P5, P10, P11, P13.**

A1-A4: Patient P1, sur A1 à 10 jours de vie et sur A2-A4 à 11 mois, il est atteint du syndrome De Bary (*PYCR1*: c.616G>A homozygote); B1-B3 : Patient P2 atteint du syndrome de Rothmund-Thomson à 26 ans (*RECQL4*: c.2263C>T et c.2415\_2419dup) ; C1, C2: Patient P5 atteint de Geroderme Osteodysplasique à 5 mois (*GORAB*: c.546A>T et c.859C>T); D1, D2: Patiente P10 atteinte du syndrome SHORT (*PIK3RI*: c.1945C>T) à 23 ans ; E1-E4 : Patiente P11 âgée de 63 ans, atteinte d'une laminopathie progéroïde (*LMNA*: c.1003C>T); F1-F4 : Patient P13 atteint de Cutis Laxa à un mois (*ALDH18A1*: homozygous c.1499G>T).

De plus, nous avons rapporté 16 VSI, parmi lesquels 3 ont été reclassés comme bénins grâce à l'analyse de ségrégation familiale (**Tableau 1 et Annexe 2**). Dans les autres cas, nous n'avons pas reçu l'ADN des apparentés pour aider à les reclasser. La plupart des VSI ont été détectés chez les patients présentant un syndrome d'Ehlers Danlos ou un syndrome progéroïde aspécifique. Parmi les cas suspectés d'EDS, au moins deux (P20 and P28) avaient un EDS hypermobile, syndrome pour lequel aucun gène n'a été identifié jusqu'à présent (28).

Comme mentionné plus haut, un VSI dans *COL5A1* était associé à un variant pathogène du même gène chez la patiente P14 (**Tableau 1**). Cette patiente remplissait quasiment tous les critères d'un syndrome EDS classique-like (cEDS), les critères majeurs suivants : hyperextensibilité cutanée, hyperlaxité articulaire (Score Beighton 8/9), ecchymoses spontanées, hérédité récessive suspectée car enfant d'un couple consanguin ; les critères mineurs suivant : acrogérie avec clinodactylie, pieds plats, hallux valgus. Néanmoins elle avait aussi des cicatrices atrophiques qui sont un des critères majeurs du cEDS et sont normalement absentes du cEDS. Chez cette patiente, aucun variant pathogène n'était présent dans le gène *TNXB* (dont la séquence codante NM\_019105.6 avait été entièrement couverte par le séquençage effectué) mais nous avons observé dans *COL5A1* un variant pathogène connu (c.2374C>T; p.(Arg792Ter)) et un nouveau VSI (c.4030C>T; p.(Pro1344Ser)) (46). L'hétérozygotie composite pour le gène *COL5A1* a déjà été décrite dans une famille, avec le VSI jouant le rôle de « gène modificateur » (55, 56). Pour déterminer l'impact de ce VSI, l'analyse de sa ségrégation dans la famille de la patiente est indispensable, notamment chez son frère qui présente des signes cliniques d'EDS.

Finalement, nous avons mis en évidence la présence de 2 nouveaux VSI du gène *LMNA* (**Tableau 1**). L'un d'eux (c.1016C>T; p.(Ala339Val)) a été identifié chez un patient (P18) qui à 59 ans présentait des signes compatibles avec un vieillissement prématuré : calvitie précoce (depuis ses 20 ans), retard staturopondéral, une peau atrophique, des cils et sourcils éparses, une micrognathie et des épaules tombantes. Il avait eu une hémorragie intracrânienne à 47 ans suite à une rupture d'anévrisme et plusieurs fractures dues à de l'ostéoporose et était suivi pour une cardiopathie associant une calcification de la valve aortique avec insuffisance aortique, des troubles du rythme, une hypertension. Son bilan retrouvait une hypertriglycémie. Son intelligence était normale et il était fils unique, sans enfants. Aucun membre de sa famille ne présentait de signes cliniques similaires.

L'autre VSI du gène *LMNA* a été identifié chez le cas index P17, qui était adressé pour une suspicion clinique de cEDS. Le variant était localisé en 3'UTR du transcrit lamine A spécifique (NM\_170707.4: c.1698+17G>A) et dans le dernier codon du transcrit de la lamine C spécifique (NM\_005572.3) (c.1715G>A; p.(Arg572His)). L'analyse de ségrégation familiale de ce variant n'a pas pu être réalisée à ce jour.

## DISCUSSION

Nous rapportons les données issues de 4 ans de diagnostic moléculaire par séquençage haut débit avec un panel de 82 gènes sur une cohorte de 66 patients atteints de syndromes associés à un vieillissement prématuré. A notre connaissance, ce panel est le seul disponible en France et en Europe permettant d'offrir un diagnostic moléculaire large pour différents syndromes incluant des signes cliniques de vieillissement prématuré. Comme nous le montrons dans la figure 1, d'autres panels, pour la plupart impliqués dans les syndromes associés aux anomalies du tissu conjonctif, contiennent certains gènes inclus dans notre panel.

Ce panel nous permet de proposer un diagnostic moléculaire pour des patients venant de toute la France métropolitaine et dans quelques cas des territoires français d'Outre-mer et de l'étranger. Comme nous pouvions le présager, plus de la moitié des prélèvements adressés à notre laboratoire de génétique moléculaire était originaire du Sud de la France (Figure 2). Ceci peut s'expliquer de par les liens étroits établis entre les Hôpitaux Universitaires Français du sud de la France, et par les conventions inter-hospitalières existant dans ce cadre et facilitant les échanges. Néanmoins, nous avons aussi reçu des prélèvements en provenance de régions plus éloignées, des territoires d'Outre-mer et de l'étranger. Cela peut s'expliquer par la possibilité unique proposée par notre laboratoire d'étudier de nombreux syndromes associés à un vieillissement prématuré, lesquels, dans certains cas, partagent un certain nombre de signes cliniques. De plus, le laboratoire de diagnostic et l'équipe de recherche de Marseille, sont impliqués depuis de nombreuses années dans le vieillissement prématuré lié aux Lamine A/C (1, 10, 13, 27, 57–62).

Pour la totalité des cas index (n=66), le rendement diagnostic (identification de variants pathogènes ou probablement pathogènes) était d'environ  $\frac{1}{4}$  (26%). Nous avons séparé la cohorte en 2, selon la précision nosologique de l'indication clinique, en « suspicion clinique précise et syndromes progéroïdes non spécifiques », nous avons alors obtenu un meilleur rendement diagnostic, de quasiment 40% pour le premier groupe, comme attendu. Puis, nous avons divisé la cohorte en 3 groupes : « suspicion clinique précise à l'exception des anomalies du tissu conjonctif » et « syndromes associés aux anomalies du tissu conjonctif » (les syndromes de Cutis Laxa et d'Ehlers Danlos) et « syndromes progéroïdes non spécifiques » ; après cette subdivision le rendement diagnostic était de 62%, 26% et 10% respectivement. Le rendement était plus faible pour les deux derniers groupes comme nous pouvions nous y attendre, soulignant toutefois la réduction importante du rendement diagnostic induite par les cas suspectés de syndromes associés aux anomalies du tissu conjonctif, pour lesquels il existe une superposition phénotypique importante, avec des formes (e.g. EDS hypermobile) qui n'ont pas de gène identifié à ce jour. En effet, les suspicions d'EDS représentaient environ  $\frac{1}{3}$  des cas index de notre cohorte (**Figure 3 et données non montrées**). Le consortium international a récemment défini 13 types d'EDS et listé 19 gènes causaux (28). Dans notre panel, nous analysons plus de 50% de ces gènes, dont les plus fréquents (11/19). En France, à ce jour, il n'y a pas de panel diagnostic impliquant les 19 gènes. En Allemagne, le panel de Tübingen propose l'analyse de 90% de ces gènes (17/19). Ainsi notre panel représente l'offre la plus étendue pour le diagnostic moléculaire d'EDS en France, ce qui explique la part importante de prélèvements reçus pour cette indication dans notre laboratoire et pointe le manque d'offre de diagnostic moléculaire sur le territoire Français pour ces syndromes. Il est parfois difficile d'établir un diagnostic clinique certain car plusieurs symptômes sont communs à différents types d'EDS et il existe une variabilité phénotypique intra et inter familiale : un même patient peut présenter une forme chevauchante entre deux types d'EDS ou avec d'autres syndromes affectant le tissu conjonctif ; d'où l'intérêt d'offrir le panel le plus large possible comprenant les gènes impliqués dans ces pathologies associées à des signes de vieillissement prématuré. C'est pour cette raison également que, bien qu'aucun gène n'ait été identifié dans d'EDS hypermobile, nous avons



accepté d'effectuer l'analyse pour cette indication chez les cas index qui nous ont été référés. Par ailleurs, de nombreux syndromes associés aux 82 gènes étudiés dans notre panel présentent certains signes cliniques communs (13,14,15,10,28,63).

Nous rapportons 20 variants classés pathogènes ou probablement pathogènes chez des cas index adressés pour des syndromes différents. 9 d'entre eux n'ont jamais été décrits auparavant ; parmi ceux-ci, 4 sont des variants non-sens et 2 des variants décalant le cadre de lecture (frameshift). Nous avons pu classer ou reclasser certains de ces variants en pathogènes ou probablement pathogènes selon les données de la littérature, les bases de données génétiques et les informations cliniques des cas index, (**Tableau 1, Annexe 2**) : cela a été le cas pour les variants (c.2263C>T; p.(Arg755Trp)) et (c.2415\_2419dup; p.(Arg807fs113Ter)) du gène *RECQL4* chez la patiente P2 atteinte de RTS, ainsi que les variants (c.546A>T; p.(Glu182Asp)) et (c.859C>T; p.(Arg287Ter)) du gène *GORAB* pour le patient P5 atteint de CL. En effet, bien que la plupart des variants pathogènes de *GORAB* (*alias: SCYL1BP1*) responsables du GO soient des non-sens, des variants faux-sens homozygotes ont déjà été associés au GO et semblent affecter les fonctions physiologiques de *GORAB* (64–67).

Pour le cas index P7, nous avons aussi reclassé le variant *ERCC6* (c.2291T>C; p.(Leu764Ser)) qui était associé à une délétion hétérozygote emportant tout le gène *ERCC6*. Le cas index présentait un tableau compatible avec un syndrome de Cockayne à début tardif. Ghai et al. avaient déjà rapporté l'association d'une délétion similaire à celle de notre cas index et d'un variant frameshift (68). Nous avons aussi ajusté la classification des variants suivants (**Tableau 1**) : le variant homozygote (c.1499G>T; p.(Gly500Val)) du gène *ALDH18A1* du cas index P13 atteint de CL; le variant non-sens (c.1884\_1891del; p.(Asp629Phefs16Ter)) de *COL5A1* du cas index P14 atteint d'un cEDS. D'autres variants, quant à eux, étaient déjà classés pathogènes par le logiciel Intervar d'après la classification ACMG : un variant non-sens homozygote dans le gène *PRDM5* (c.1036C>T; p.(Arg346Ter)) chez le patient P15 ayant un diagnostic clinique de syndrome de la cornée fragile, et un variant non-sens dans le gène *WRN* (c.2313T>A; p.(Cys771Ter)) associé chez le patient P8, atteint de WS, à un autre variant non-sens déjà décrit.

D'autres variants déjà identifiés dans la littérature ont été retrouvés dans notre cohorte chez des patients atteints de syndromes divers tels les syndromes SHORT, de Buschke-Ollendorf, Branchio-Oculo-Facial, et la dysplasie Oculo-dento-digitale.

Nous avons aussi identifié 16 VSI, parmi lesquels 3 ont été reclassés bénins grâce à l'analyse de ségrégation chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré.

3 variants ont par ailleurs été détectés dans le gène *LMNA* : 2 nouveaux VSI, dont la pathogénicité n'a pas pu être établie pour le moment, dû à l'absence de réalisation d'analyses de ségrégation et/ou d'études fonctionnelles *in vitro*, et un variant pathogène. Un des VSI, (NM\_170707.4: c.1016C>T; p.(Ala339Val)), a été mis en évidence chez le patient P18, âgé de 59ans, qui présentait un syndrome progéroïde à début tardif. Il avait été adressé pour probable WS mais aucun variant de classe 4 ou 5 n'a été observé dans le gène *WRN* (dont la séquence codante NM\_000553.5 avait été entièrement couverte par le séquençage à 20X). D'après les critères diagnostic du WS (<http://www.wernersyndrome.org/registry/diagnostic.html>) il présentait un retard statural, une calvitie précoce, une peau atrophique, et de l'ostéoporose mais pas de cataracte, pas dysmorphie évocatrice, de diabète, de néoplasie ni d'hypogonadisme. Bien que seule l'analyse de ségrégation de ce variant et des analyses fonctionnelles puissent permettre de modifier ce VSI en classe 4 ou 5 selon les critères de classification ACMG, le patient présente selon nous probablement un Syndrome de Werner Atypique. En effet, cette entité a déjà été décrite chez des patients présentant certains signes cliniques du WS associés à des variants hétérozygotes faux-sens du gène *LMNA* (20, 22, 67–69). Dans notre cas, on sait que l'Alanine 339 est un acide aminé très conservé et certains des variants hétérozygotes associés au Syndrome de Werner Atypique sont localisés à proximité de cet acide aminé des

Lamines A/C (22, 68, 69). Enfin, le gène *LMNA* est très peu polymorphe, présentant uniquement quelques SNPs récurrents, ce qui rend chaque nouveau variant très suspect d'être pathogène, d'autant plus si le phénotype clinique est déjà associé au spectre clinique des syndromes associés à ce gène.

L'autre VSI n'affectait que le transcrypt codant pour la Lamine C (NM\_005572.3: c.1715G>A; p.(Arg572His)), et était localisé en 3'UTR du transcrypt Lamine A-spécifique. Il a été identifié chez un patient adressé pour suspicion de cEDS. Il serait très intéressant d'étudier la ségrégation de ce variant chez les apparentés au premier degré puisque d'après les données de la littérature, aucun variant affectant uniquement les isoformes Lamine C n'a jamais été décrit. En effet, la plupart des laminopathies, incluant les syndromes progéroïdes atypiques, ont été associées à des variants faux-sens affectant les deux isoformes Lamines A et C. Il est possible qu'un variant touchant uniquement l'isoforme Lamine C puisse être compatible avec un phénotype clinique modéré (24,26,72).

La ségrégation familiale des VSI et d'éventuelles analyses fonctionnelles seraient utiles pour déterminer s'ils représentent des facteurs pathogènes majeurs à l'origine des tableaux cliniques présentés par les patients ou bien seulement des variants « modificateurs » du phénotype.

La patiente P11 était porteuse d'un variant hétérozygote pathogène (c.1003C>T; p.(Arg335Trp)) dans le gène *LMNA* déjà rapporté dans la littérature (48–54), et présentait un syndrome progéroïde sévère avec acro-ostéolyse, vieillissement prématuré cutané et troubles du rythme cardiaque. En nous autorisant à publier les photos de son visage, la patiente permet à la communauté médicale de devenir plus familière avec les aspects cliniques et morphologiques du spectre très large de syndromes dus à des variants du gène *LMNA* (73,74).

Enfin, l'identification de variants pathogènes a permis d'apporter non seulement un conseil génétique adapté à chaque cas index et ses apparentés, mais aussi de réaliser 4 analyses prénatales pour 3 familles porteuses de variants pathogènes dans les gènes *GORAB*, *RECQL4* et *TFAP2A*.

## CONCLUSION

Globalement, le diagnostic moléculaire réalisé par NGS sur l'ADN de 66 cas index en utilisant un panel de 82 gènes impliqués dans des syndromes avec vieillissement prématuré, a permis de confirmer ou de préciser le diagnostic dans 26% des cas. L'analyse de ségrégation des apparentés au premier degré nous aiderait à reclasser les VSI qui représentent 15% des variants identifiés.

L'identification par diagnostic moléculaire pour ces syndromes très rares avec parfois un pronostic très réservé, a permis d'adapter la prise en charge des cas index mais aussi d'accéder un conseil génétique approprié et de réaliser plusieurs diagnostics prénataux pour certaines familles.

Pour améliorer le rendement diagnostique de ce panel, nous nous devons de sensibiliser les prescripteurs à l'intérêt des analyses de ségrégation, notamment dans les cas de VSI et donc à l'intérêt de prélever d'emblée des trios (cas index et parents) lorsque cela est réalisable. Des projets de recherche, impliquant des études fonctionnelles *in vitro*, seraient utiles pour les VSI suspects de pathogénicité suite aux analyses de ségrégation familiale, afin de pouvoir parfaire le diagnostic moléculaire. De même, les cas index chez lesquels nous n'avons pas retenu de variants de classe 3, 4 ou 5, soit environ 60% de la cohorte, pourraient bénéficier d'analyses supplémentaires dans un cadre de recherche en constituant des cohortes de patients autant que possible homogènes du point de vue clinique.

D'autre part, le gouvernement Français a lancé le plan « France Médecine génomique 2025 » et a financé les 2 premières plateformes nationales de séquençage à haut débit du génome entier. Ce programme devrait à terme apporter des réponses en diagnostic génétique chez des patients notamment atteints de syndromes génétiques rares ou de pathologies cancéreuses, permettant d'adapter la prise en charge en vue d'une médecine « personnalisée ». Si l'exploration moléculaire ciblée par panels de gènes reste intéressante pour un premier niveau d'analyse, répondant à environ un quart des demandes diagnostiques dans notre cas, les patients restés sans résultat moléculaire probant pourraient être candidats à ce type d'approche plus large, qui considèrera d'emblée au minimum le cas index et ses apparentés au premier degré dans l'interprétation des résultats génétiques.

## RÉFÉRENCES

1. Cau P, Navarro C, Harhour K, Roll P, Sigaudy S, Kaspi E, et al. Nuclear matrix, nuclear envelope and premature aging syndromes in a translational research perspective. *Semin Cell Dev Biol.* 2014 May;29:125–47.
2. Ordookhanian C, Taylor N. 10 The Premature Aging Characteristics of RecQ Helicases. *Aging Explor Complex Phenom.* 2017;1980.
3. Fu W, Ligabue A, Rogers KJ, Akey JM, Monnat RJ. Human *RECQ* Helicase Pathogenic Variants, Population Variation and “Missing” Diseases: HUMAN MUTATION. *Hum Mutat.* 2017 Feb;38(2):193–203.
4. Croteau DL, Popuri V, Opresko PL, Bohr VA. Human RecQ Helicases in DNA Repair, Recombination, and Replication. *Annu Rev Biochem.* 2014 Jun 2;83(1):519–52.
5. Yu C-E, Oshima J, Fu Y-H, Wijsman EM, Hisama F, Alisch R, et al. Positional Cloning of the Werner’s Syndrome Gene. *Science.* 1996 Apr 12;272(5259):258–62.
6. Ellis NA, Groden J, Ye T-Z, Straughen J, Lennon DJ, Ciocci S, et al. The Bloom’s syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell.* 1995 Nov;83(4):655–66.
7. Kitao S, Shimamoto A, Goto M, Miller RW, Smithson WA, Lindor NM, et al. Mutations in *RECQL4* cause a subset of cases of Rothmund-Thomson syndrome. *Nat Genet.* 1999 May;22(1):82–4.
8. Wilson BT, Stark Z, Sutton RE, Danda S, Ekbote AV, Elsayed SM, et al. The Cockayne Syndrome Natural History (CoSyNH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care. *Genet Med.* 2016;18(5):483.
9. Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, et al. Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome. *J Med Genet.* 2018;55(5):329–343.
10. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, Navarro C, Amiel J, Boccaccio I, et al. Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science.* 2003;300(5628):2055–2055.
11. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature.* 2003 May 15;423(6937):293–8.
12. Goldman RD, Shumaker DK, Erdos MR, Eriksson M, Goldman AE, Gordon LB, et al. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Jun 15;101(24):8963–8.
13. Barthélémy F, Navarro C, Fayek R, Da Silva N, Roll P, Sigaudy S, et al. Truncated prelamin A expression in HGPS-like patients: a transcriptional study. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2015 Aug;23(8):1051–61.
14. Agarwal AK, Fryns J-P, Auchus RJ, Garg A. Zinc metalloproteinase, ZMPSTE24, is mutated in mandibuloacral dysplasia. *Hum Mol Genet.* 2003;12(16):1995–2001.

15. Navarro CL, De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Boccaccio I, Boyer A, Genevieve D, et al. Lamin A and ZMPSTE24 (FACE-1) defects cause nuclear disorganization and identify restrictive dermopathy as a lethal neonatal laminopathy. *Hum Mol Genet.* 2004;13(20):2493–2503.
16. Navarro CL, Cadiñanos J, De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Courrier S, Boccaccio I, et al. Loss of ZMPSTE24 (FACE-1) causes autosomal recessive restrictive dermopathy and accumulation of Lamin A precursors. *Hum Mol Genet.* 2005 Jun 1;14(11):1503–13.
17. Navarro CL, Poitelon Y, Lévy N. Lamines A et syndromes progéroïdes—Une farnésylation persistante aux conséquences dramatiques. *médecine/sciences.* 2008;24(10):833–840.
18. Worman HJ, Ostlund C, Wang Y. Diseases of the Nuclear Envelope. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010 Feb 1;2(2):a000760–a000760.
19. Navarro CL, Esteves-Vieira V, Courrier S, Boyer A, Duong Nguyen T, Huong LTT, et al. New ZMPSTE24 (FACE1) mutations in patients affected with restrictive dermopathy or related progeroid syndromes and mutation update. *Eur J Hum Genet.* 2014 Aug;22(8):1002–11.
20. Chen L, Lee L, Kudlow BA, Dos Santos HG, Sletvold O, Shafeghati Y, et al. LMNA mutations in atypical Werner’s syndrome. *The Lancet.* 2003 Aug;362(9382):440–5.
21. Madej-Pilarczyk A, Kmieć T, Fidziańska A, Rekawek J, Niebrój-Dobosz I, Turska-Kmieć A, et al. Progeria caused by a rare LMNA mutation p.S143F associated with mild myopathy and atrial fibrillation. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2008 Sep;12(5):427–30.
22. Renard D, Fourcade G, Milhaud D, Bessis D, Esteves-Vieira V, Boyer A, et al. Novel LMNA Mutation in Atypical Werner Syndrome Presenting With Ischemic Disease. *Stroke* [Internet]. 2009 Feb [cited 2019 Mar 10];40(2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.108.531780>
23. Madej-Pilarczyk A, Rosińska-Borkowska D, Rekawek J, Marchel M, Szaluś E, Jabłońska S, et al. Progeroid syndrome with scleroderma-like skin changes associated with homozygous R435C LMNA mutation. *Am J Med Genet A.* 2009 Nov;149A(11):2387–92.
24. Garg A, Subramanyam L, Agarwal AK, Simha V, Levine B, D’Apice MR, et al. Atypical Progeroid Syndrome due to Heterozygous Missense LMNA Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;94(12):4971–83.
25. Liang L, Zhang H, Gu X. Homozygous LMNA mutation R527C in atypical Hutchinson-Gilford progeria syndrome: evidence for autosomal recessive inheritance. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2009 Aug;98(8):1365–8.
26. Doubaj Y, De Sandre-Giovannoli A, Vera E-V, Navarro CL, Elalaoui SC, Tajir M, et al. An inherited LMNA gene mutation in atypical Progeria syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012 Nov;158A(11):2881–7.
27. Soria-Valles C, Carrero D, Gabau E, Velasco G, Quesada V, Bárcena C, et al. Novel LMNA mutations cause an aggressive atypical neonatal progeria without progerin accumulation. *J Med Genet.* 2016 Nov;53(11):776–85.
28. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. In: *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.* Wiley Online Library; 2017. p. 8–26.

29. Mohamed M, Voet M, Gardeitchik T, Morava E. Cutis Laxa. In: Halper J, editor. *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014 [cited 2019 Feb 2]. p. 161–84. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7893-1\\_11](http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7893-1_11)
30. Desvignes J-P, Bartoli M, Delague V, Krahn M, Miltgen M, Bérout C, et al. VarAFT: a variant annotation and filtration system for human next generation sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2018;
31. Robinson JT, Thorvaldsdóttir H, Winckler W, Guttman M, Lander ES, Getz G, et al. Integrative genomics viewer. *Nat Biotechnol.* 2011;29(1):24.
32. Desmet F-O, Hamroun D, Lalande M, Collod-Bérout G, Claustres M, Bérout C. Human Splicing Finder: an online bioinformatics tool to predict splicing signals. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(9):e67–e67.
33. Schwarz JM, Rödelberger C, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations. *Nat Methods.* 2010;7(8):575.
34. Salgado D, Desvignes J-P, Rai G, Blanchard A, Miltgen M, Pinard A, et al. UMD-predictor: A high-throughput sequencing compliant system for pathogenicity prediction of any human cDNA substitution. *Hum Mutat.* 2016;37(5):439–446.
35. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2015 May;17(5):405–24.
36. Pujol LA, Erickson RP, Heidenreich RA, Cunniff C. Variable presentation of Rothmund-Thomson syndrome. *Am J Med Genet.* 2000 Nov 27;95(3):204–7.
37. Wang LL, Gannavarapu A, Kozinetz CA, Levy ML, Lewis RA, Chintagumpala MM, et al. Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQL4 gene in Rothmund-Thomson syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2003 May 7;95(9):669–74.
38. Siitonen HA, Sotkasiira J, Biervliet M, Benmansour A, Capri Y, Cormier-Daire V, et al. The mutation spectrum in RECQL4 diseases. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2009 Feb;17(2):151–8.
39. Wiest T, Herrmann O, Stögbauer F, Grasshoff U, Enders H, Koch MJ, et al. Clinical and genetic variability of oculodentodigital dysplasia. *Clin Genet.* 2006 Jul;70(1):71–2.
40. Hellemans J, Debeer P, Wright M, Janecke A, Kjaer KW, Verdonk PC, et al. Germline LEMD3 mutations are rare in sporadic patients with isolated melorheostosis. *Hum Mutat.* 2006;27(3):290–290.
41. Reiber J, Sznajer Y, Posteguillo EG, Müller D, Lyonnet S, Baumann C, et al. Additional clinical and molecular analyses of TFAP2A in patients with the branchio-oculo-facial syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010 Apr;152A(4):994–9.
42. Dymont DA, Smith AC, Alcantara D, Schwartzentruber JA, Basel-Vanagaite L, Curry CJ, et al. Mutations in PIK3R1 cause SHORT syndrome. *Am J Hum Genet.* 2013 Jul 11;93(1):158–66.
43. Reversade B, Escande-Beillard N, Dimopoulou A, Fischer B, Chng SC, Li Y, et al. Mutations in PYCR1 cause cutis laxa with progeroid features. *Nat Genet.* 2009 Sep;41(9):1016–21.

44. Kretz R, Bozorgmehr B, Kariminejad MH, Rohrbach M, Hausser I, Baumer A, et al. Defect in proline synthesis: pyrroline-5-carboxylate reductase 1 deficiency leads to a complex clinical phenotype with collagen and elastin abnormalities. *J Inher Metab Dis*. 2011 Jun;34(3):731–9.
45. Fischer-Zirnsak B, Escande-Beillard N, Ganesh J, Tan YX, Al Bughaili M, Lin AE, et al. Recurrent De Novo Mutations Affecting Residue Arg138 of Pyrroline-5-Carboxylate Synthase Cause a Progeroid Form of Autosomal-Dominant Cutis Laxa. *Am J Hum Genet*. 2015 Sep;97(3):483–92.
46. Wenstrup RJ, Florer JB, Willing MC, Giunta C, Steinmann B, Young F, et al. COL5A1 haploinsufficiency is a common molecular mechanism underlying the classical form of EDS. *Am J Hum Genet*. 2000 Jun;66(6):1766–76.
47. Al-Hussain H, Zeisberger SM, Huber PR, Giunta C, Steinmann B. Brittle cornea syndrome and its delineation from the kyphoscoliotic type of Ehlers–Danlos syndrome (EDS VI): report on 23 patients and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2004;124(1):28–34.
48. Lakdawala NK, Funke BH, Baxter S, Cirino AL, Roberts AE, Judge DP, et al. Genetic testing for dilated cardiomyopathy in clinical practice. *J Card Fail*. 2012;18(4):296–303.
49. Bollati M, Barbiroli A, Favalli V, Arbustini E, Charron P, Bolognesi M. Structures of the lamin A/C R335W and E347K mutants: implications for dilated cardiomyopathies. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;418(2):217–221.
50. Stallmeyer B, Koopmann M, Schulze-Bahr E. Identification of novel mutations in LMNA associated with familial forms of dilated cardiomyopathy. *Genet Test Mol Biomark*. 2012 Jun;16(6):543–9.
51. Carboni N, Politano L, Floris M, Mateddu A, Solla E, Olla S, et al. Overlapping syndromes in laminopathies: a meta-analysis of the reported literature. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol*. 2013 May;32(1):7–17.
52. Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, Hynes E, Seidman MA, Baxter SM, et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med*. 2014;16(8):601.
53. Zaragoza MV, Hakim SA, Hoang V, Elliott AM. Heart-hand syndrome IV: a second family with *LMNA* -related cardiomyopathy and brachydactyly: Letter to the Editor. *Clin Genet*. 2017 Mar;91(3):499–500.
54. Lambert J-C, Baudart P, De Sandre-Giovannoli A, Molin A, Marcelli C. Lamin A/C gene (LMNA) mutation associated with laminopathy: A rare cause of idiopathic acro-osteolysis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2018 Dec 6;
55. Giunta C, Steinmann B. Compound heterozygosity for a disease-causing G1489E [corrected] and disease-modifying G530S substitution in COL5A1 of a patient with the classical type of Ehlers-Danlos syndrome: an explanation of intrafamilial variability? *Am J Med Genet*. 2000 Jan 3;90(1):72–9.
56. Malfait F, De Paepe A. Molecular genetics in classic Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005 Nov 15;139C(1):17–23.
57. Lo Cicero A, Saidani M, Allouche J, Egesipe AL, Hoch L, Bruge C, et al. Pathological modelling of pigmentation disorders associated with Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) revealed an impaired melanogenesis pathway in iPSC-derived melanocytes. *Sci Rep*. 2018 Jun 14;8(1):9112.

58. Harhour K, Frankel D, Bartoli C, Roll P, De Sandre-Giovannoli A, Lévy N. An overview of treatment strategies for Hutchinson-Gilford Progeria syndrome. *Nucl Austin Tex.* 2018 Jan 1;9(1):246–57.
59. Harhour K, Navarro C, Depetris D, Mattei M-G, Nissan X, Cau P, et al. MG132-induced progerin clearance is mediated by autophagy activation and splicing regulation. *EMBO Mol Med.* 2017;9(9):1294–313.
60. Elouej S, Belezza-Meireles A, Caswell R, Colclough K, Ellard S, Desvignes JP, et al. Exome sequencing reveals a de novo POLD1 mutation causing phenotypic variability in mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features, and lipodystrophy syndrome (MDPL). *Metabolism.* 2017;71:213–25.
61. Harhour K, Navarro C, Baquerre C, Da Silva N, Bartoli C, Casey F, et al. Antisense-Based Progerin Downregulation in HGPS-Like Patients' Cells. *Cells.* 2016 Jul 11;5(3).
62. Ambrosi P, Kreitmann B, Lepidi H, Habib G, Levy N, Philip N, et al. A novel overlapping phenotype characterized by lipodystrophy, mandibular dysplasia, and dilated cardiomyopathy associated with a new mutation in the LMNA gene. *Int J Cardiol.* 2016 Apr 15;209:317–8.
63. Morava E, Guillard M, Lefeber DJ, Wevers RA. Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2009 Sep;17(9):1099–110.
64. Hennies HC, Kornak U, Zhang H, Egerer J, Zhang X, Seifert W, et al. Geroderma osteodysplastica is caused by mutations in SCYL1BP1, a Rab-6 interacting golgin. *Nat Genet.* 2008 Dec;40(12):1410–2.
65. Al-Dosari M, Alkuraya FS. A novel missense mutation in SCYL1BP1 produces geroderma osteodysplastica phenotype indistinguishable from that caused by nullimorphic mutations. *Am J Med Genet A.* 2009 Oct;149A(10):2093–8.
66. Gardeitchik T, Mohamed M, Fischer B, Lammens M, Lefeber D, Lace B, et al. Clinical and biochemical features guiding the diagnostics in neurometabolic cutis laxa. *Eur J Hum Genet.* 2014 Jul;22(7):888–95.
67. Egerer J, Emmerich D, Fischer-Zirnsak B, Chan WL, Meierhofer D, Tuysuz B, et al. GORAB Missense Mutations Disrupt RAB6 and ARF5 Binding and Golgi Targeting. *J Invest Dermatol.* 2015 Oct;135(10):2368–76.
68. Ghai SJ, Shago M, Shroff M, Yoon G. Cockayne syndrome caused by paternally inherited 5 Mb deletion of 10q11. 2 and a frameshift mutation of ERCC6. *Eur J Med Genet.* 2011;54(3):272–276.
69. Doh YJ, Kim HK, Jung ED, Choi SH, Kim JG, Kim BW, et al. Novel LMNA gene mutation in a patient with Atypical Werner's Syndrome. *Korean J Intern Med.* 2009 Mar;24(1):68–72.
70. Motegi S, Yokoyama Y, Uchiyama A, Ogino S, Takeuchi Y, Yamada K, et al. First Japanese case of atypical progeroid syndrome/atypical Werner syndrome with heterozygous LMNA mutation. *J Dermatol.* 2014 Dec;41(12):1047–52.
71. Yanhua X, Suxian Z. Cerebral Haemorrhage in a Young Patient With Atypical Werner Syndrome Due to Mutations in LMNA. *Front Endocrinol.* 2018;9:433.



72. Csoka AB, Cao H, Sammak PJ, Constantinescu D, Schatten GP, Hegele RA. Novel lamin A/C gene (LMNA) mutations in atypical progeroid syndromes. *J Med Genet.* 2004 Apr;41(4):304–8.
73. Brown CA, Lanning RW, McKinney KQ, Salvino AR, Cherniske E, Crowe CA, et al. Novel and recurrent mutations in lamin A/C in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Med Genet.* 2001 Sep 1;102(4):359–67.
74. van der Kooi AJ, Bonne G, Eymard B, Duboc D, Talim B, Van der Valk M, et al. Lamin A/C mutations with lipodystrophy, cardiac abnormalities, and muscular dystrophy. *Neurology.* 2002 Aug 27;59(4):620–3.

## ANNEXES

Gène	Position génomique	Nom complet	Gène numéro MIM	Phénotype	Phénotype numéro MIM	Hérédité
<i>ABCC9</i>	12p12.1	ATP-BINDING CASSETTE, subfamily C, member 9	601439	Atrial fibrillation, familial, 12	<a href="#">614050</a>	AD
				Cardiomyopathy, dilated, 10	<a href="#">608569</a>	/
				Hypertrichotic osteochondrodysplasia	<a href="#">239850</a>	AD
<i>ACAN</i>	15q26.1	AGGRECAN 1	155760	Spondyloepimetaphyseal dysplasia, aggrecan type	<a href="#">612813</a>	AR
				Spondyloepiphyseal dysplasia, Kimberley type	<a href="#">608361</a>	AD
				Short stature and advanced bone age, with or without early-onset osteoarthritis and/or osteochondritis dissecans	<a href="#">165800</a>	AD
<i>ADIPOQ</i>	3q27.3	ADIPOCYTE-, C1q-, AND COLLAGEN DOMAIN CONTAINING	605441	Adiponectin deficiency	<a href="#">612556</a>	/
<i>AGPAT2</i>	9q34.3	1-ACYLGLYCEROL-3-PHOSPHATE O-ACYLTRANSFERASE 2	603100	Lipodystrophy, congenital generalized, type 1	<a href="#">608594</a>	AR
<i>ALDH18A1</i>	10q24.1	ALDEHYDE DEHYDROGENASE 18 FAMILY, MEMBER A1	138250	Cutis laxa, autosomal dominant 3	<a href="#">616603</a>	AD
				Cutis laxa, autosomal recessive, type IIIA; De Bary syndrome	<a href="#">219150</a>	AR,IC
				Spastic paraplegia 9A, autosomal dominant	<a href="#">601162</a>	AD
				Spastic paraplegia 9B, autosomal recessive	<a href="#">616586</a>	AR
<i>ANTXR1</i>	2p13.3	ANTHRAX TOXIN RECEPTOR 1	606410	GAPO syndrome	<a href="#">230740</a>	AR
				Hemangioma, capillary infantile, susceptibility to}	<a href="#">602089</a>	AD
<i>ATM</i>	11q22.3	ATAXIA-TELANGECTASIA MUTATED GENE	607585	Ataxia-telangiectasia	<a href="#">208900</a>	AR
				Lymphoma, B-cell non-Hodgkin, somatic	/	/
				Lymphoma, mantle cell, somatic	/	/

				T-cell prolymphocytic leukemia, somatic	/	/
				{Breast cancer, susceptibility to}	<a href="#">114480</a>	SMu, AD
<i>ATP6V0A2</i>	12q24.31	ATPase, H <sup>+</sup> TRANSPORTING, LYSOSOMAL, V0 SUBUNIT A2	611716	Cutis laxa, autosomal recessive, type IIA	<a href="#">219200</a>	AR
				Wrinkly skin syndrome	<a href="#">278250</a>	AR
<i>ATP7A</i>	Xq21.1	ATPase, Cu(2+)-TRANSPORTING, ALPHA POLYPEPTIDE	300011	Menkes disease	<a href="#">309400</a>	XLR
				Occipital horn syndrome	<a href="#">304150</a>	XLR
				Spinal muscular atrophy, distal, X-linked 3	<a href="#">300489</a>	XLR
<i>ATR</i>	3q23	ATAXIA-TELANGECTASIA AND RAD3-RELATED	601215	Cutaneous telangiectasia and cancer syndrome, familial	<a href="#">614564</a>	AD
				Seckel syndrome 1	<a href="#">210600</a>	AD
<i>B3GALT6</i>	1p36.33	BETA-1,3-GALACTOSYLTRANSFERASE 6	615291	Ehlers-Danlos syndrome, spondylodysplastic type, 2	<a href="#">615349</a>	AR
				Spondyloepimetaphyseal dysplasia with joint laxity, type 1, with or without fractures	<a href="#">271640</a>	AR
<i>B4GALT7</i>	5q35.3	BETA-1,4-GALACTOSYLTRANSFERASE 7	604327	Ehlers-Danlos syndrome, spondylodysplastic type, 1	<a href="#">130070</a>	AR
<i>BANFI</i>	11q13.1	BARRIER-TO-AUTOINTEGRATION FACTOR 1	603811	Nestor-Guillermo progeria syndrome	<a href="#">614008</a>	AR
<i>BLM</i>	15q26.1	RECQ PROTEIN-LIKE 3	604610	Bloom syndrome	<a href="#">210900</a>	AR
<i>BSCL2</i>	11q12.3	BSCL2 GENE	606158	Encephalopathy, progressive, with or without lipodystrophy	<a href="#">615924</a>	AR
				Lipodystrophy, congenital generalized, type 2	<a href="#">269700</a>	AR
				Neuropathy, distal hereditary motor, type VA	<a href="#">600794</a>	AD
				Silver spastic paraplegia syndrome	<a href="#">270685</a>	AD
<i>CAVI</i>	7q31.2	CAVEOLIN 1	601047	Lipodystrophy, congenital generalized, type 3	<a href="#">612526</a>	/
				Partial lipodystrophy, congenital cataracts, and neurodegeneration syndrome	<a href="#">606721</a>	AD

				Pulmonary hypertension, primary, 3	<a href="#">615343</a>	AD
<i>CAVIN1</i>	17q21.2	CAVEOLAE-ASSOCIATED PROTEIN 1	603198	Lipodystrophy, congenital generalized, type 4	<a href="#">613327</a>	AR
<i>CIDEC</i>	3p25.3	CELL DEATH-INDUCING DFFA-LIKE EFFECTOR C	612120	Lipodystrophy, familial partial, type 5	<a href="#">615238</a>	AR
<i>COL1A1</i>	17q21.33	COLLAGEN TYPE I, ALPHA-1	120150	Caffey disease	<a href="#">114000</a>	AD
				Ehlers-Danlos syndrome, arthrochalasia type, 1	<a href="#">130060</a>	AD
				Osteogenesis imperfecta, type I	<a href="#">166200</a>	AD
				Osteogenesis imperfecta, type II	<a href="#">166210</a>	AD
				Osteogenesis imperfecta, type III	<a href="#">259420</a>	AD
				Osteogenesis imperfecta, type IV	<a href="#">166220</a>	AD
				{Bone mineral density variation QTL, osteoporosis}	<a href="#">166710</a>	AD
<i>COL1A2</i>	7q21.3	COLLAGEN, TYPE I, ALPHA-2	120160	Ehlers-Danlos syndrome, arthrochalasia type, 2	<a href="#">617821</a>	AD
				Ehlers-Danlos syndrome, cardiac valvular type	<a href="#">225320</a>	AR
				Osteogenesis imperfecta, type II	<a href="#">166210</a>	AD
				Osteogenesis imperfecta, type III	<a href="#">259420</a>	AD
				Osteogenesis imperfecta, type IV	<a href="#">166220</a>	AD
				{Osteoporosis, postmenopausal}	<a href="#">166710</a>	AD
<i>COL3A1</i>	2q32.2	COLLAGEN, TYPE III, ALPHA-1	120180	Ehlers-Danlos syndrome, vascular type	<a href="#">130050</a>	AD
<i>COL5A1</i>	9q34.3	COLLAGEN, TYPE V, ALPHA-1	120215	Ehlers-Danlos syndrome, classic type, 1	<a href="#">130000</a>	AD
<i>COL5A2</i>	2q32.2	COLLAGEN, TYPE V, ALPHA-2	120190	Ehlers-Danlos syndrome, classic type, 2	<a href="#">130010</a>	AD
<i>DKC1</i>	Xq28	DYSKERIN	300126	Dyskeratosis congenita, X-linked	<a href="#">305000</a>	XLR
<i>EFEMP2</i>	11q13.1	EGF-CONTAINING FIBULIN-LIKE EXTRACELLULAR MATRIX PROTEIN 2	604633	Cutis laxa, autosomal recessive, type IB	<a href="#">614437</a>	AR

<i>EGFR</i>	7p11.2	EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR	131550	Inflammatory skin and bowel disease, neonatal, 2	<a href="#">616069</a>	AR
				Adenocarcinoma of lung, response to tyrosine kinase inhibitor in	<a href="#">211980</a>	AR
				Nonsmall cell lung cancer, response to tyrosine kinase inhibitor in	<a href="#">211980</a>	AR
				{Nonsmall cell lung cancer, susceptibility to}	<a href="#">211980</a>	AR
<i>ELN</i>	7q11.23	ELASTIN	130160	Cutis laxa, autosomal dominant	<a href="#">123700</a>	AD
				Supravalvar aortic stenosis	<a href="#">185500</a>	AD
<i>EMD</i>	Xq28	EMERIN	300384	Emery-Dreifuss muscular dystrophy 1, X-linked	<a href="#">310300</a>	XLR
<i>ERCC1</i>	19q13.32	EXCISION REPAIR, COMPLEMENTING DEFECTIVE, IN CHINESE HAMSTER,1	126380	Cerebrooculofacioskeletal syndrome 4	<a href="#">610758</a>	AR
<i>ERCC2</i>	19q13.32	EXCISION REPAIR, COMPLEMENTING DEFECTIVE, IN CHINESE HAMSTER,2	126340	Cerebrooculofacioskeletal syndrome 2	<a href="#">610756</a>	AR
				Trichothiodystrophy 1, photosensitive	<a href="#">601675</a>	AR
				Xeroderma pigmentosum, group D	<a href="#">278730</a>	AR
<i>ERCC3</i>	2q14.3	EXCISION REPAIR, COMPLEMENTING DEFECTIVE, IN CHINESE HAMSTER,2	133510	Trichothiodystrophy 2, photosensitive	<a href="#">616390</a>	AR
				Xeroderma pigmentosum, group B	<a href="#">610651</a>	AR
<i>ERCC4</i>	16p13.12	EXCISION REPAIR, COMPLEMENTING DEFECTIVE, IN CHINESE HAMSTER, 4	133520	XFE progeroid syndrome	<a href="#">610965</a>	AR
				Fanconi anemia, complementation group Q	<a href="#">615272</a>	AR
				Xeroderma pigmentosum, group F	<a href="#">278760</a>	AR
				Xeroderma pigmentosum, type F/Cockayne syndrome	<a href="#">278760</a>	AR
<i>ERCC5</i>	13q33.1	EXCISION REPAIR, COMPLEMENTING DEFECTIVE, IN CHINESE HAMSTER, 5;	133530	Cerebrooculofacioskeletal syndrome 3	<a href="#">616570</a>	AR
				Xeroderma pigmentosum, group G	<a href="#">278780</a>	AR

				Xeroderma pigmentosum, group G/Cockayne syndrome	<a href="#">278780</a>	AR
<i>ERCC6</i>	10q11.23	EXCISION REPAIR CROSS-COMPLEMENTING, GROUP 6	609413	Cerebrooculofacioskeletal syndrome 1	<a href="#">214150</a>	AR
				Cockayne syndrome, type B	<a href="#">133540</a>	AR
				De Sanctis-Cacchione syndrome	<a href="#">278800</a>	AR
				Premature ovarian failure 11	<a href="#">616946</a>	AD
				UV-sensitive syndrome 1	<a href="#">600630</a>	AR
				{Lung cancer, susceptibility to}	<a href="#">211980</a>	AR
				{Macular degeneration, age-related, susceptibility to, 5}	<a href="#">613761</a>	/
<i>ERCC8</i>	5q12.1	EXCISION REPAIR CROSS-COMPLEMENTING, GROUP 8;	609412	Cockayne syndrome, type A	<a href="#">216400</a>	AR
				UV-sensitive syndrome 2	<a href="#">614621</a>	AR
<i>FBLN5</i>	14q32.12	FIBULIN 5	604580	Cutis laxa, autosomal dominant 2	<a href="#">614434</a>	/
				Cutis laxa, autosomal recessive, type IA	<a href="#">219100</a>	AR
				Macular degeneration, age-related, 3	<a href="#">608895</a>	AD
				Neuropathy, hereditary, with or without age-related macular degeneration	<a href="#">608895</a>	AD
<i>FBNI</i>	15q21.1	FIBRILLIN 1	134797	Acromicric dysplasia	<a href="#">102370</a>	AD
				Ectopia lentis, familial	<a href="#">129600</a>	AD
				Geleophysic dysplasia 2	<a href="#">614185</a>	AD
				Marfan lipodystrophy syndrome	<a href="#">616914</a>	AD
				Marfan syndrome	<a href="#">154700</a>	AD
				MASS syndrome	<a href="#">604308</a>	AD
				Stiff skin syndrome	<a href="#">184900</a>	AD
				Weill-Marchesani syndrome 2, dominant	<a href="#">608328</a>	AD
<i>GJAI</i>	6q22.31	GAP JUNCTION PROTEIN, ALPHA-1	121014	Atrioventricular septal defect 3	<a href="#">600309</a>	AD

				Cranio metaphyseal dysplasia, autosomal recessive	<a href="#">218400</a>	AR
				Erythrokeratoderma variabilis et progressiva 3	<a href="#">617525</a>	AD
				Hypoplastic left heart syndrome 1	<a href="#">241550</a>	AR
				Oculodentodigital dysplasia	<a href="#">164200</a>	AD
				Oculodentodigital dysplasia, autosomal recessive	<a href="#">257850</a>	AR
				Syndactyly, type III	<a href="#">186100</a>	AD
				Palmoplantar keratoderma with congenital alopecia	<a href="#">104100</a>	AD
<i>GORAB</i>	1q24.2	GOLGIN, RAB6-INTERACTING	607983	Geroderma osteodysplasticum	<a href="#">231070</a>	AR
<i>GTF2H5</i>	6q25.3	GENERAL TRANSCRIPTION FACTOR IIIH, POLYPEPTIDE 5	608780	Trichothiodystrophy 3, photosensitive	<a href="#">616395</a>	/
<i>IFT122</i>	3q21.3-q22.1	INTRAFLAGELLAR TRANSPORT 122, CHLAMYDOMONAS, HOMOLOGUE OF	606045	Cranioectodermal dysplasia 1	<a href="#">218330</a>	AR
<i>IFT43</i>	14q24.3	INTRAFLAGELLAR TRANSPORT 43, CHLAMYDOMONAS, HOMOLOG OF	614068	Cranioectodermal dysplasia 3	<a href="#">614099</a>	AR
				Retinitis pigmentosa 81	<a href="#">617871</a>	AR
				Short-rib thoracic dysplasia 18 with polydactyly	<a href="#">617866</a>	/
<i>KCNJ6</i>	21q22.13	POTASSIUM CHANNEL, INWARDLY RECTIFYING, SUBFAMILY J, MEMBER 6	600877	Keppen-Lubinsky syndrome	<a href="#">614098</a>	AD
<i>LBR</i>	1q42.12	LAMIN B RECEPTOR	600024	Reynolds syndrome	<a href="#">613471</a>	AD
				Greenberg skeletal dysplasia	<a href="#">215140</a>	AR
				Pelger-Huet anomaly	<a href="#">169400</a>	AD
				Pelger-Huet anomaly with mild skeletal anomalies	<a href="#">618019</a>	
<i>LEMD3</i>	12q14.3	LEM DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 3	607844	Buschke-Ollendorff syndrome	<a href="#">166700</a>	AD
				Osteopoikilosis with or without melorheostosis	<a href="#">166700</a>	AD
<i>LIPE</i>	19q13.2	LIPASE, HORMONE-SENSITIVE	151750	Lipodystrophy, familial partial, type 6	<a href="#">615980</a>	AR

<i>LMNA</i>	1q22	LAMIN A/C	150330	Cardiomyopathy, dilated, 1A	<a href="#">115200</a>	AD
				Charcot-Marie-Tooth disease, type 2B1	<a href="#">605588</a>	AR
				Emery-Dreifuss muscular dystrophy 2, autosomal dominant	<a href="#">181350</a>	AD
				Emery-Dreifuss muscular dystrophy 3, autosomal recessive	<a href="#">616516</a>	AR
				Heart-hand syndrome, Slovenian type	<a href="#">610140</a>	AD
				Hutchinson-Gilford progeria	<a href="#">176670</a>	AR, AD
				Lipodystrophy, familial partial, type 2	<a href="#">151660</a>	AD
				Malouf syndrome	<a href="#">212112</a>	AD
				Mandibuloacral dysplasia	<a href="#">248370</a>	AR
				Muscular dystrophy, congenital	<a href="#">613205</a>	AD
				Restrictive dermopathy, lethal	<a href="#">275210</a>	AR
<i>LMNB1</i>	5q23.2	LAMIN B1	150340	Leukodystrophy, adult-onset, autosomal dominant	<a href="#">169500</a>	AD
<i>LMNB2</i>	19p13.3	LAMIN B2	150341	Epilepsy, progressive myoclonic, 9	<a href="#">616540</a>	AR
				{Lipodystrophy, partial, acquired, susceptibility to}	<a href="#">608709</a>	AD
<i>LTBP4</i>	19q13.2	LATENT TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA-BINDING PROTEIN 4	604710	Cutis laxa, autosomal recessive, type IC	<a href="#">613177</a>	AR
<i>MAGEL2</i>	15q11.2	MAGE-LIKE 2	605283	Schaaf-Yang syndrome	<a href="#">615547</a>	AD
<i>MGP</i>	12p12.3	MATRIX GAMMA-CARBOXYGLUTAMIC ACID	154870	Keutel syndrome	<a href="#">245150</a>	/
<i>MPLKIP</i>	7p14.1	M-PHASE-SPECIFIC PLK1-INTERACTING PROTEIN	609188	Trichothiodystrophy 4, nonphotosensitive	<a href="#">234050</a>	AR
<i>NAA10</i>	Xq28	N-ALPHA-ACETYLTRANSFERASE 10, NatA CATALYTIC SUBUNIT	300013	Microphthalmia, syndromic 1	<a href="#">309800</a>	XL
				Ogden syndrome	<a href="#">300855</a>	XLD, XLR
<i>PCNA</i>	20p12.3	PROLIFERATING CELL NUCLEAR ANTIGEN	176740	Ataxia-telangiectasia-like disorder 2	<a href="#">615919</a>	AR



<i>PDGFRB</i>	5q32	PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR, BETA	173410	Basal ganglia calcification, idiopathic, 4	<a href="#">615007</a>	AD
				Kosaki overgrowth syndrome	<a href="#">616592</a>	AD
				Myeloproliferative disorder with eosinophilia	<a href="#">131440</a>	AD
				Myofibromatosis, infantile, 1	<a href="#">228550</a>	AD
				Premature aging syndrome, Penttinen type	<a href="#">601812</a>	AD
<i>PIK3R1</i>	5q13.1	PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE, REGULATORY SUBUNIT 1	171833	Agammaglobulinemia 7, autosomal recessive	<a href="#">615214</a>	AR
				Immunodeficiency 36	<a href="#">616005</a>	AD
				SHORT syndrome	<a href="#">269880</a>	AD
<i>PLIN1</i>	15q26.1	PERILIPIN 1	170290	Lipodystrophy, familial partial, type 4	<a href="#">613877</a>	AD
<i>POLD1</i>	19q13.33	POLYMERASE (DNA-DIRECTED), DELTA 1, CATALYTIC SUBUNIT	174761	Mandibular hypoplasia, deafness, progeroid features, and lipodystrophy syndrome	<a href="#">615381</a>	AD
				{Colorectal cancer, susceptibility to, 10}	<a href="#">612591</a>	AD
<i>PPARG</i>	3p25.2	PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR-GAMMA	601487	Carotid intimal medial thickness 1	<a href="#">609338</a>	/
				Insulin resistance, severe, digenic	<a href="#">604367</a>	AD
				Lipodystrophy, familial partial, type 3	<a href="#">604367</a>	AD
				Obesity, severe	<a href="#">601665</a>	AR, AD, Mi
				[Obesity, resistance to]		
				{Diabetes, type 2}	<a href="#">125853</a>	AD
<i>PRDM5</i>	4q27	PR DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 5	614161	Brittle cornea syndrome 2	<a href="#">614170</a>	AR
<i>PSMB8</i>	6p21.32	PROTEASOME SUBUNIT, BETA-TYPE, 8	177046	Proteasome-associated autoinflammatory syndrome 1 and digenic forms	<a href="#">256040</a>	AR
<i>PTDSS1</i>	8q22.1	PHOSPHATIDYLSERINE SYNTHASE 1	612792	Lenz-Majewski hyperostotic dwarfism	<a href="#">151050</a>	AD
<i>PYCR1</i>	17q25.3	PYRROLINE-5-CARBOXYLATE REDUCTASE 1	179035	Cutis laxa autosomal recessive type IIB	<a href="#">612940</a>	AR

				Cutis laxa, autosomal recessive, type IIB; De Bary syndrome	<a href="#">614438</a>	/
<i>RECQL4</i>	8q24.3	DNA HELICASE, RECQ-LIKE, TYPE 4; RECQ4	603780	Baller-Gerold syndrome	<a href="#">218600</a>	AR
				RAPADILINO syndrome	<a href="#">266280</a>	AR
				Rothmund-Thomson syndrome	<a href="#">268400</a>	AR
<i>RIN2</i>	20p11.23	RAS AND RAB INTERACTOR 2; RIN2	610222	Macrocephaly, alopecia, cutis laxa, and scoliosis	<a href="#">613075</a>	AR
<i>SH3PXD2B</i>	<a href="#">5q35.1</a>	SH3 AND PX DOMAINS-CONTAINING PROTEIN 2B; SH3PXD2B	613293	Frank-ter Haar syndrome	<a href="#">249420</a>	AR
<i>SLC39A13</i>	<a href="#">11p11.2</a>	SOLUTE CARRIER FAMILY 39 (ZINC TRANSPORTER), MEMBER 13; SLC39A13	608735	Ehlers-Danlos syndrome, spondylodysplastic type, 3	<a href="#">612350</a>	AR
<i>SPRTN</i>	<a href="#">1q42.2</a>	SprT-LIKE N-TERMINAL DOMAIN PROTEIN; SPRTN	616086	Ruijs-Aalfs syndrome	<a href="#">616200</a>	AR
<i>SYNE1</i>	<a href="#">6q25.2</a>	SPECTRIN REPEAT-CONTAINING NUCLEAR ENVELOPE PROTEIN 1; SYNE1	608441	Emery-Dreifuss muscular dystrophy 4, autosomal dominant	<a href="#">612998</a>	AD
				Spinocerebellar ataxia, autosomal recessive 8	<a href="#">610743</a>	AR
<i>SYNE2</i>	<a href="#">14q23.2</a>	SPECTRIN REPEAT-CONTAINING NUCLEAR ENVELOPE PROTEIN 2; SYNE2	608442	Emery-Dreifuss muscular dystrophy 5, autosomal dominant	<a href="#">612999</a>	AD
<i>TALDO1</i>	11p15.5	TRANSALDOLASE 1; TALDO1	602063	Transaldolase deficiency	<a href="#">606003</a>	AR
<i>TFAP2A</i>	6p24.3	TRANSCRIPTION FACTOR AP2-ALPHA;	107580	Branchiooculofacial syndrome	<a href="#">113620</a>	AD
<i>TMEM43</i>	<a href="#">3p25.1</a>	TRANSMEMBRANE PROTEIN 43; TMEM43	612048	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 5	<a href="#">604400</a>	AD
				Emery-Dreifuss muscular dystrophy 7, AD	<a href="#">614302</a>	AD
<i>TMPO</i>	12q23.1	THYMOPOIETIN; TMPO	188380	formerly CARDIOMYOPATHY, DILATED, 1T	recently RECLASSIFIED	/
<i>TNXB</i>	<a href="#">6p21.33-p21.32</a>	TENASCIN XB; TNXB	600985	Ehlers-Danlos syndrome, classic-like, 1	<a href="#">606408</a>	AR
				Vesicoureteral reflux 8	<a href="#">615963</a>	AD
<i>WDR19</i>	<a href="#">4p14</a>	WD REPEAT-CONTAINING PROTEIN 19; WDR19	608151	Cranioectodermal dysplasia 4	<a href="#">614378</a>	AR

				Short-rib thoracic dysplasia 5 with or without polydactyly	<a href="#">614376</a>	AR
				Nephronophthisis 13	<a href="#">614377</a>	AR
				Senior-Loken syndrome 8	<a href="#">616307</a>	AR
<i>WDR35</i>	<a href="#">4p14</a>	WD REPEAT-CONTAINING PROTEIN 35; WDR35	613602	Cranioectodermal dysplasia 2	<a href="#">613610</a>	AR
				Short-rib thoracic dysplasia 7 with or without polydactyly	<a href="#">614091</a>	AR
<i>WRN</i>	<a href="#">8p12</a>	RECQ PROTEIN-LIKE 2; RECQL2	604611	Werner syndrome	<a href="#">277700</a>	AR
<i>XPA</i>	<a href="#">9q22.33</a>	XPA GENE; XPA	611153	Xeroderma pigmentosum, group A	<a href="#">278700</a>	AR
<i>ZMPSTE24</i>	<a href="#">1p34.2</a>	ZINC METALLOPROTEINASE STE24; ZMPSTE24	606480	Mandibuloacral dysplasia with type B lipodystrophy	<a href="#">608612</a>	AR
				Restrictive dermopathy, lethal	<a href="#">275210</a>	AR
<i>ZNF469</i>	<a href="#">16q24.2</a>	ZINC FINGER PROTEIN 469; ZNF469	612078	Brittle cornea syndrome 1	<a href="#">229200</a>	AR

**Annexe 1 : Liste alphabétique des 82 gènes inclus dans le panel "laminopathies/vieillesse prématuré".** AD: autosomique dominant; AR: autosomique récessif; Mi: mitochondrial; XLR: Récessif lié à l'X; XLD: Dominant lié à l'X ; Smu: mutation somatique ; IC: cas isolé



# UNIVERSITY of MARYLAND SCHOOL OF MEDICINE

[Program for Personalized and Genomic Medicine](#)

[Programs Program for Personalized and Genomic Medicine Implementation Projects](#) Genetic Variant Interpretation Tool

## Genetic Variant Interpretation Tool

To aid our variant interpretation process, we created an openly-available online tool to efficiently classify variants based on the evidence categories outlined in the article: [Richards, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. 2015](#). This site displays the evidence categories and descriptions from Table 3 and Table 4 with simple checkboxes for selecting appropriate criteria. The site then incorporates the algorithm in Table 5 to automatically assign the pathogenicity or benign impact based on the selected evidence categories. Since our process often requires analyzing multiple variants per patient, we have also allowed the option of aggregating each variant into an exportable table at the foot of the website for easy documentation of the variant review process for our records. Although this tool is based on the ACMG/AMP Standards and Guidelines, it is not affiliated with ACMG, AMP, or any of the authors of the publication.

[Click here to group evidence by category.](#)

Patient ID:   
Variant ID:

PVS1 null variant (nonsense, frameshift, canonical  $\pm 1$  or 2 splice sites, initiation codon, single or multiexon deletion) in a gene where LOF is a known mechanism of disease

PS1 Same amino acid change as a previously established pathogenic variant regardless of nucleotide change

PS2 De novo (both maternity and paternity confirmed) in a patient with the disease and no family history

PS3 Well-established in vitro or in vivo functional studies supportive of a damaging effect on the gene or gene product

PS4 The prevalence of the variant in affected individuals is significantly increased compared with the prevalence in controls

PP1 (Strong evidence) Cosegregation with disease in multiple affected family members in a gene definitively known to cause the disease

PM1 Located in a mutational hot spot and/or critical and well-established functional domain (e.g., active site of an enzyme) without benign variation

PM2 Absent from controls (or at extremely low frequency if recessive) in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium

PM3 For recessive disorders, detected in trans with a pathogenic variant

PM4 Protein length changes as a result of in-frame deletions/insertions in a nonrepeat region or stop-loss variants

PM5 Novel missense change at an amino acid residue where a different missense change determined

to be pathogenic has been seen before

- PM6 Assumed de novo, but without confirmation of paternity and maternity
- PP1 (Moderate evidence) Cosegregation with disease in multiple affected family members in a gene definitively known to cause the disease

- PP1 Cosegregation with disease in multiple affected family members in a gene definitively known to cause the disease
- PP2 Missense variant in a gene that has a low rate of benign missense variation and in which missense variants are a common mechanism of disease
- PP3 Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.)
- PP4 Patient's phenotype or family history is highly specific for a disease with a single genetic etiology
- PP5 Reputable source recently reports variant as pathogenic, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation

- BP1 Missense variant in a gene for which primarily truncating variants are known to cause disease
- BP2 Observed in trans with a pathogenic variant for a fully penetrant dominant gene/disorder or observed in cis with a pathogenic variant in any inheritance pattern
- BP3 In-frame deletions/insertions in a repetitive region without a known function
- BP4 Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.)
- BP5 Variant found in a case with an alternate molecular basis for disease
- BP6 Reputable source recently reports variant as benign, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation
- BP7 A synonymous (silent) variant for which splicing prediction algorithms predict no impact to the splice consensus sequence nor the creation of a new splice site AND the nucleotide is not highly conserved

- BS1 Allele frequency is greater than expected for disorder
- BS2 Observed in a healthy adult individual for a recessive (homozygous), dominant (heterozygous), or X-linked (hemizygous) disorder, with full penetrance expected at an early age
- BS3 Well-established in vitro or in vivo functional studies show no damaging effect on protein function or splicing
- BS4 Lack of segregation in affected members of a family

- BA1 Allele frequency is >5% in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium

- Sequencing artifact as determined by depth, quality, or other previously reviewed data

## Variant Classification:

None

Patient Name

Variant Effect Evidence To delete

[Add Variant to Table](#)

[Download Table as CSV](#)

Annexe 2 : Outil d'interprétation des variants tirés du site Maryland : [http://www.medschool.umaryland.edu/Genetic\\_Variant\\_Interpretation\\_Tool1.html/](http://www.medschool.umaryland.edu/Genetic_Variant_Interpretation_Tool1.html/)

## ABBREVIATIONS

ACMG	American College of Medical Genetics
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ACPA	Analyse Chromosomique par Puce à ADN
APS	Syndrome Progéroïde atypique
AWS	Syndrome de Werner Atypique
BS	Syndrome de Bloom
BOFS	Syndrome Branchio-Oculo-Facial
CL	Cutis Laxa
CRB-TAC	Biological Resources Center, Tissues-DNA-Cells
DNA	Desoxyribonucleic acid
DCM	Cardiomyopathie dilatée
HGPS	Hutchinson Gilford Progeria Syndrome
MAD-B	Dysplasie Mandibuloacrale type B
RD	Restrictive Dermopathy
RTS	Syndrome de Rothmund Thomson
EDS	Syndrome d'Ehlers Danlos
cEDS	EDS Classique
clEDS	EDS Classique like
SHORT	Short stature, Hyperextensibility of joints, Ocular depression, Rieger anomaly, Teething delay
UPS	Unspecified Progeroid Disorder / Syndrome progéroïde non spécifique
VSI	Variant de Signification Inconnue
WS	Syndrome de Werner



## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**





# Étude rétrospective portant sur 4 ans de diagnostic moléculaire dans le cadre de syndromes d'origine génétique avec vieillissement prématuré

## Résumé

### Introduction :

Les syndromes progéroïdes “segmentaires” représentent un groupe de pathologies rares et souvent sévères qui ont été étudiées depuis le 19<sup>ème</sup> siècle. Ces syndromes progéroïdes sont dits “segmentaires” car seulement une partie des signes cliniques observés dans le vieillissement naturel sont accélérés.

### Méthodes :

Depuis 2015, le Laboratoire de Génétique Moléculaire de Marseille (APHM, Hôpital Timone Enfants) propose le diagnostic moléculaire des syndromes caractérisés par un vieillissement prématuré, incluant les laminopathies et les maladies associées, en utilisant un panel de 82 gènes impliqués dans ces syndromes. Nous avons analysé les résultats obtenus sur les 66 cas index analysés avec ce panel, de 2015 à 2018.

### Résultats :

Au total, nous avons identifié dans environ ¼ des cas des variants pathogènes ou probablement pathogènes (ACMG classes 5 ou 4 respectivement), parmi lesquels 9 n'avaient jamais été décrits auparavant. En prenant en compte l'indication clinique pour la réalisation de l'examen, le rendement diagnostique est de quasiment 60% pour les cas index adressés avec une suspicion clinique précise du point de vue nosologique, à l'exception des syndromes liés aux anomalies du tissu conjonctif, pour lesquels le diagnostic clinique est souvent plus complexe. Ces résultats nous ont permis de proposer un conseil génétique pour un quart des patients adressés et de réaliser quatre diagnostics prénataux pour 3 familles. Nous décrivons par ailleurs 16 variants de signification inconnue dont 3 ont été reclassés en bénin grâce à l'analyse de ségrégation familiale.

### Conclusions :

Le séquençage à haut débit par le biais du panel laminopathies/syndromes de vieillissement prématuré offre un diagnostic moléculaire large pour des pathologies rares et permet de délivrer un conseil génétique adapté dans environ ¼ des cas. Ce panel représente un premier niveau d'analyse intéressant avant que soit éventuellement proposé dans le futur le séquençage du génome entier chez les patients restés sans diagnostic moléculaire, par les plateformes nationales de séquençage à haut débit prévues dans le plan « Médecine France génomique 2025 ».

**Mots clés :** syndrome progéroïde, panel, NGS, séquençage à haut débit, variant, pathogène, VSI, ACMG