

# Etude de corrélation Génotype- Phénotype ARCI

**J Fischer,**

CEA institut de génomique - Evry

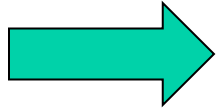
**E Bourrat et C Blanchet Bardon,**  
Dermatologie- Hôpital St Louis - Paris

# Projet initial

- Etude de corrélation génotype-phénotype sur une cohorte de 90 patients avec mutations identifiées sur les 6 gènes connus d'ARCI. (projet A)
- Balayage de génome sur 30 familles ARCI informatives sans mutations identifiées afin d'identifier des nouvelles localisations chromosomiques de gènes candidats.(projet B)

# Projet en cours (1)

- Financement accordé par l'AIM : 18 800 euros



financement du projet A: étude de corrélation génotype/phénotype

- Etat d'avancement du projet: déjà réalisés
  - 1100 euros : numérisation des photos argentiques
  - 7800 euros : financement d'un ARC pendant deux mois pour
    - Récupération des dossiers archivés
    - mise à jour des données cliniques: reconvocation de patients perdus de vue, données évolutives....
    - saisie informatique des données cliniques
  - Total dépensé : 8900 euros

# Projet en cours (2)

- Etat d'avancement du projet: en cours
  - Exploitation des données sur *Excel*
  - Durée prévisible : 2 mois 1/2
  - Budget prévu : 9000 euros (sur les 9 900 encore disponibles)

# Exploitations des résultats intermédiaires

- Etude de corrélation génotype-phénotype sur un sous groupe d'ARCI : le phénotype « ichtyose en maillot de bain »
  - Communication aux Journées Dermatologiques de Paris décembre 2009
  - Article terminé, soumis au *Journal of Investigative Dermatology*

# Communication JDP 2009

L'Ichtyose en maillot de bain (IMB)  
représente t'elle un profil de mutation  
spécifique du gène de la transglutaminase  
1 ?

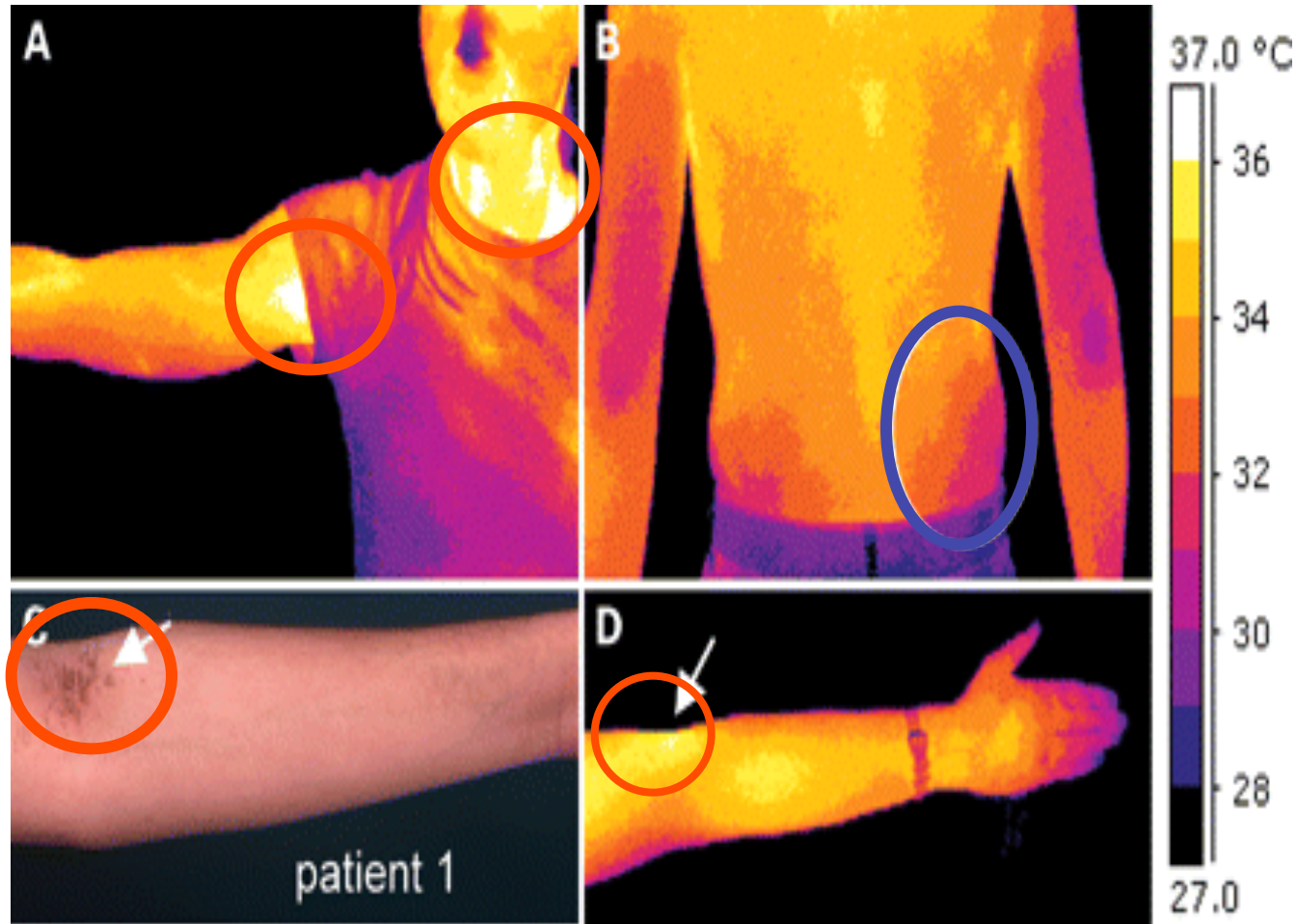
E Bourrat (1), C Blanchet-Bardon (1),  
J Fischer (2)

(1) Centre de référence des génodermatoses, Hôpital  
Saint Louis Paris

(2) CEA, Institut de Génomique, Centre National de  
Génotypage, Evry






Bathing suit ichthyosis is caused by transglutaminase-1 deficiency:  
evidence for a temperature-sensitive phenotype  
(Oji et al. Hum Mol Genet 2006)



# Corrélation degré d'atteinte cutanée/température locale



# Commentaires

- 18 mutations non sens *TGM1* associées au phénotype IMB
  - 9 uniquement IMB dont  3 à l'origine  d'un mutant thermosensible démontré
  - 9 communes ARCI (et Self Healing Colodion Baby pour 2)
- 5 sont particulièrement fréquentes: R315H, R315C, R315G, R315 L, R307G qui sont toutes des mutations communes
- La présence chez un hétérozygote composite d'une mutation *TGM1* entraînant une perte totale de fonction de l'enzyme n'est pas incompatible  avec un phénotype IMB

# Conclusion (1)

- Certaines mutations faux sens de *TGM1* sont plus souvent associées au phénotype IMB

mais

- Ces mêmes mutations sont parfois associées à un phénotype ARCI ou un phénotype SHCB



- Possibilité d'évolution phénotypique secondaire IMB → ARCI généralisée



- Discordance phénotypique intra familiale



Gènes modificateurs et/ou facteurs d'environnement autres que la température ?

# Conclusion (2)

- La corrélation génotype-phénotype n'a qu'une valeur prédictive imparfaite en terme de topographie généralisée ou limitée de l'ARCI
- Elle reste indispensable - associée à l'étude ultra structurale et fonctionnelle - à la compréhension de la physiopathogénie des ichtyoses.

# Article

**Bathing suit ichthyosis (BSI) and self-improving collodion ichthyosis (SICI) may represent a specific mutation profile for the transglutaminase 1 gene**

**Phenotypic and genotypic data from 10 patients with dynamic ARCI phenotypes (BSI and SICI)**

E. Bourrat<sup>1</sup>, C. Blanchet-Bardon<sup>1</sup>, Céline Derbois<sup>2</sup>, S. Cure<sup>3</sup>, J. Fischer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Hôpital Saint-Louis, 75010 Paris, France

<sup>2</sup>CEA, Institut de Génomique, Centre Nationale de Génotypage (CNG), Evry, France

<sup>3</sup>CEA, Institut de Génomique, Centre Nationale de Séquençage (CNS), Genoscope, Evry, France