



« 3<sup>EME</sup> JEUDI » – 18 OCTOBRE 2018

Institut *IMAGINE* – Hôpital Necker-Enfants malades, Paris  
« Génomatoses »

Organisateurs : Alain Hovnanian et Arthur Sorlin  
En lien avec la Filière Maladies Rares « FIMARAD »

**Matin : 10:00 – 13:00**

**1/ Virginia Sybert**, Clinical Professor, Division of Medical Genetics Department of Medicine  
University of Washington, US

- *Penttinen Syndrome, Palmoplantar keratoderma of Sybert and other stories*

**2 et 3/ Pr. Alain Hovnanian**, MD, Ph.D., Service de Génétique médicale, INSERM UMR 1163, Laboratoire  
des Maladies Génétiques Cutanées, Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris Descartes - Sorbonne  
Paris Cité, Institut *Imagine* des maladies génétiques, Paris

- *Identification d'un nouveau gène du syndrome d'Olmsted et d'une forme récessive d'erythrodermie*

- *EBGRAFT: Essai de thérapie génique ex vivo des épidermolyses bulleuses dystrophiques récessives*

**4/ Arthur Sorlin**, Centre de Génétique et Centre de référence MAGEC, site Dijon-Mosaïques, Équipe de  
recherche GAD - INSERM UMR1231 LNC, Université de Bourgogne, CHU Dijon-Bourgogne

- *Analyse de données de séquençage d'exome pour la détection des SNVs et CNVs en mosaïque dans  
l'hypomélanose d'Ito*

**5/ Pr. Alain Hovnanian**, MD, Ph.D., Service de Génétique médicale, INSERM UMR 1163, Laboratoire des  
Maladies Génétiques Cutanées, Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris Descartes - Sorbonne  
Paris Cité, Institut *Imagine* des maladies génétiques, Paris

- *Autres exemples de génomatoses en mosaïque*

**6/ Asma Smahi**, PhD, INSERM UMR 1163, Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité, Institut *Imagine*  
des maladies génétiques, Paris

- *Génétique du Psoriasis*

**Après-midi : 14:00 – 16:00**

**L'après-midi sera coordonné par le Dr. Arthur SORLIN ([arthur.sorlin@chu-dijon.fr](mailto:arthur.sorlin@chu-dijon.fr)) en collaboration avec  
la Société des Internes de Génétique médicale de France (SIGF).**

**NOTE : les observations présentées par les internes peuvent être adressées à l'intention de Camille ENGEL  
et Bertrand CHESNEAU, à l'adresse : [contact@interne-genetique.org](mailto:contact@interne-genetique.org)**

**1/ Syndrome du mois** : « PIK3CA-related overgrowth syndrome ». Dr Maxime LUU, Centre d'Investigation  
Clinique, Module Plurithématique, CHU Dijon-Bourgogne et INSERM CIC 1432

**2/ Les 15 minutes NGS** : "Décrypter les données de SHD d'exomes : les variants mitochondriaux en  
lumière", Philippine Garret, Équipe de recherche GAD -INSERM UMR1231 LNC, Université de Bourgogne, et  
Laboratoire CERBA, Saint-Ouen l'Aumône, France

### 3/ Observations

- **Dr Bursztejn Anne-Claire (Nancy)**

- **Erythrokeratodermie variable atypique ou PeriOPtER syndrome**

Deux équipes ont récemment rapportés des cas d'érythrokeratodermies variables atypiques avec mutation du gène KDSR. Nous en rapportons un nouveau cas, soulignant les particularités phénotypiques et l'intérêt de les reconnaître en raison d'une amélioration clinique sous isotrétinoïne.

- **Kératose pilaire et mutations DSP : un signe à reconnaître ?**

Les mutations du gène DSP sont associées à des atteintes cardiaques, une fragilité cutanée et une atteinte des cheveux (alopécie, wooly hair). La kératose pilaire est rarement décrite chez les patients atteints. Nous présentons un cas de kératodermie palmo-plantaire sévère associé à des anomalies des cheveux, une fragilité cutanée et une kératose pilaire marquée.

- **Dr Radka Stoeva (Le Mans)**

- **Ela M, 7 ans**

Premier enfant d'un couple non consanguin d'origine turque. Grossesse marquée par RCIU, oligoamnios, CN élevée, absence des OPN, ventriculomégalie modérée. Caryotype fœtal 46,XX. Accouchement à terme avec PN 1520g, TN 37,5 cm, PCN 27,5 cm et Apgar 5 - 9. CIA sur ostium secundum. RCIU non rattrapée, croissance postnatale inférieure à -3 DS. Retard global des acquisitions – absence de langage et de marche autonome. Dymorphie faciale. Arthrogrypose des membres supérieures et inférieures. Hypertrichose généralisée (après 3 ans). Epilepsie convulsive début 5 a. IRM cérébrale – absence de malformations. Diagnostic posé par exome.

- **Margaux Serey-Gaut (Besançon)**

- **Appel à collaboration**

Suite à l'identification de mutation homozygote de *RIPPLY2* chez deux sœurs atteintes d'agénésie des arcs postérieurs des vertèbres cervicales, nous avons obtenu un financement pour passer 15 patients sur une puce de 5 gènes (*RIPPLY2*, *GDF6*, *GDF3*, *MEOX1*, *MYO18B*) impliqués dans les malformations vertébrales cervicales.

Nous souhaiterions colliger un maximum de patients avec malformation des arcs vertébraux postérieurs en priorité. Nous serions ainsi disposés à assurer le séquençage de ces gènes pour vos patients présentant soit un défaut de fusion des arcs postérieurs, soit la malformation de Klippel-Feil (fusion de deux ou plusieurs corps vertébraux cervicaux).

Merci de bien vouloir nous soumettre vos observations en nous contactant [mserey@chu-besancon.fr](mailto:mserey@chu-besancon.fr) et [Ivanmaldergem@chu-besancon.fr](mailto:Ivanmaldergem@chu-besancon.fr)

- **Louise Goujon (Rennes):**

- **A propos de deux cas non apparentés de duplication 12q incluant PTPN11 en diagnostic prénatal.**

L. Goujon<sup>1</sup> (louise.goujon@gmail.com), E. Launay<sup>1</sup>, J. Lucas<sup>1</sup>, P. Loget<sup>2</sup>, S. Odent<sup>3</sup>, M. Beaumont<sup>1</sup>, C. Henry<sup>1</sup>, G. Le Bouar<sup>4</sup>, A.-G. Grebille-Ruette<sup>5</sup>, M.-A. Belaud-Rotureau<sup>1</sup>, S. Jaillard<sup>1</sup>

Les mutations avec gain de fonction du gène *PTPN11* sont responsables d'environ 50% des syndromes de Noonan. Par ailleurs, de rares cas de duplication 12q incluant *PTPN11* chez des patients présentant un phénotype de type Noonan ont été rapportés dans la littérature laissant suggérer que les duplications de ce gène pourraient avoir le même impact que des mutations activatrices, par effet de dosage génique. Nous rapportons deux nouveaux cas de duplication 12q24, identifiées en période anténatale. Les deux fœtus présentaient à l'échographie du premier trimestre une clarté nucale augmentée, isolée chez le premier et associée à un œdème sous-cutané chez le second. Les analyses cytogénétiques ont permis d'identifier chez le premier fœtus une délétion terminale de 3 Mb en 1q44 associée à un gain de 23,4 Mb de la région 12q terminale (12q24.11q24.33), correspondant à la présence d'un dérivé 1 d'une translocation (1;12). Le deuxième fœtus présentait une duplication de 15,6 Mb en 12q23.3q24.31. Dans les deux cas, le gain 12q incluait les gènes *PTPN11*, *TBX5* et *TBX3*. Les examens foetopathologiques ont mis en évidence plusieurs anomalies communes : dymorphie faciale, anomalies des extrémités, malformation cardiaque et mésentère commun. Si certains signes cliniques sont compatibles avec un syndrome de Noonan, d'autres ne s'inscrivent pas dans ce spectre phénotypique suggérant l'impact probable d'autres gènes. A notre connaissance, il s'agit des deux premiers cas anténataux décrits de duplication 12q24 incluant *PTPN11*. Leur comparaison avec les cas rapportés dans la littérature contribue à définir une région minimale critique pouvant être responsable des signes cliniques communs observés chez les patients et permet de préciser la description phénotypique, notamment en anténatal, associée à ces remaniements. Cette description renforce l'hypothèse de l'implication des gains de copies de gènes comme mécanisme à l'origine de certaines pathologies du développement.

- **Aurore Garde (Dijon)**

- **Apport de méthodes innovantes pour le diagnostic des anomalies chromosomiques**

La patiente est un nourrisson de 10 mois atteint d'un syndrome polymalformatif comprenant un retard de croissance, une dymorphie, une hypotonie globale, des troubles alimentaires, une laryngomalacie, une atteinte cardiaque avec CIV, et une atteinte cérébrale avec ventriculomégalie. Certains signes furent décelés en anténatal ce qui conduisit à la réalisation d'une amniocentèse à 27 SA. Le caryotype et la CGH-array n'ont pas montré d'anomalie, dans les limites des techniques utilisées.

Le diagnostic a pu être posé en post natal à l'aide de méthodes innovantes d'analyse des données de séquençage d'exome. Il a pu être confirmé par la ré-analyse des examens anténataux et vérifié sur le plan clinique par le reverse phenotyping.

- **Jean-Marie Ravel (Nancy)**

- **Diagnostic syndromique d'une néphropathie complexe**

Nous rapportons ici le cas d'un enfant atteint d'une insuffisance rénale chronique terminale conduisant au diagnostic d'un syndrome néphrotique impur et d'un syndrome de Fanconi. D'autre part le patient présente un trouble du neurodéveloppement et des épisodes infectieux sévère non expliqué par l'atteinte rénale. L'exome met en évidence un variant pathogène de *FOXP3* confirmant le diagnostic clinique de syndrome IPEX et un autre variant faux sens rare de signification indéterminée du gène *DYNC1H1*.

- **Geoffroy Delplancq (Besançon):**

Présentation d'un patient de 46 ans avec naevus épidermique et rhumatisme inflammatoire. (Diagnostic résolu)

- **Evan Gouy (Reims):**

**SNITJ - Les Frères O : SAF, autre diagnostic ou synergie délétère ?** Evan Gouy, Céline Poirsier, Martine Doco-Fenzy - CHU de Reims : Nous présentons 2 frères avec des tableaux cliniques similaires comprenant une dymorphie cranio-faciale et des extrémités, un retard de croissance, un décalage des acquisitions, une épilepsie, une cardiopathie et des troubles de la déglutition. Les parents ne sont pas apparentés. Il existe un contexte d'alcoolisation fœtale mais nous cherchons des hypothèses qui expliqueraient mieux le tableau clinique qu'un SAF. Sur le plan génétique l'ACPA est négative.