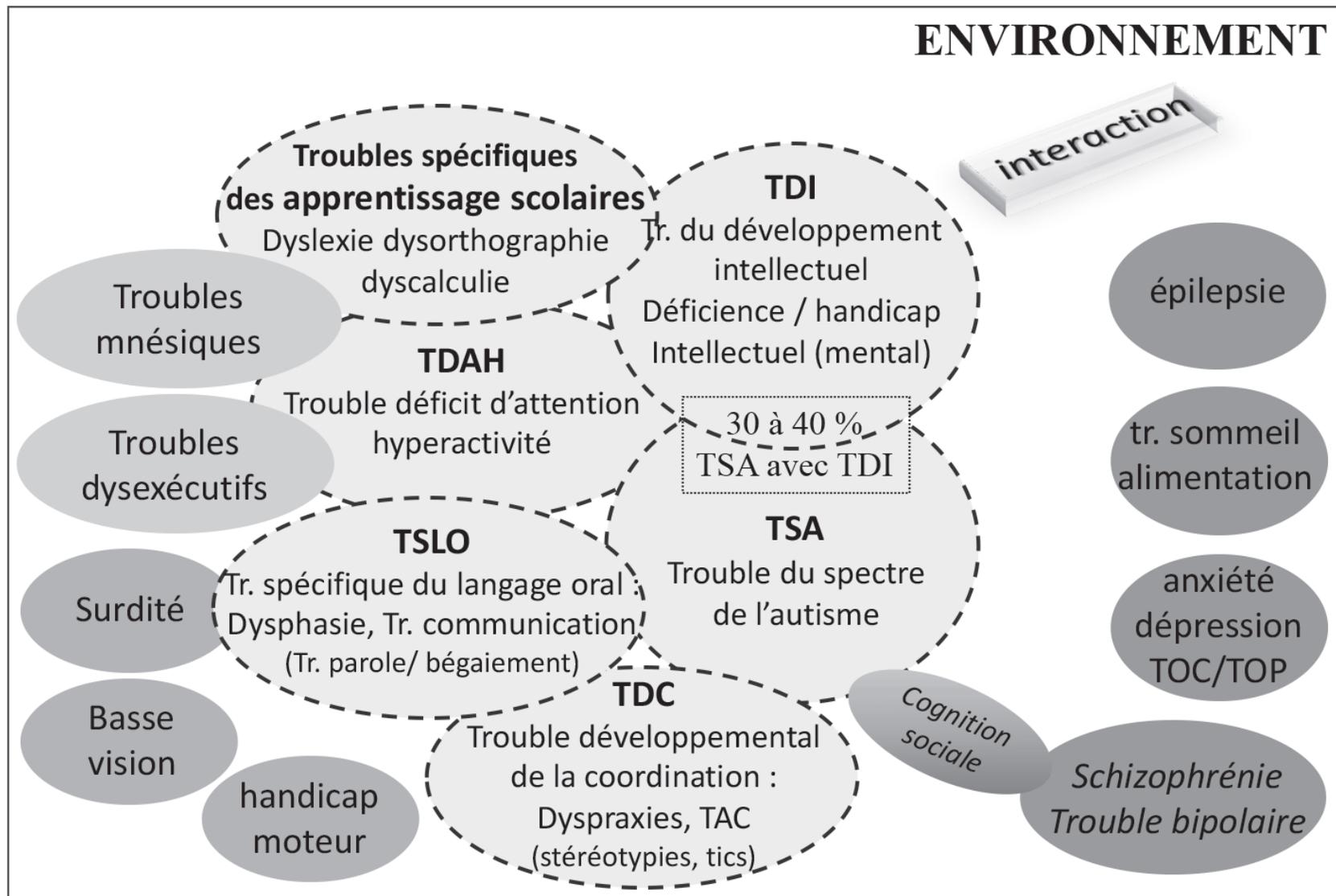


# Liens Génétiques entre Surdités et Troubles Neurodéveloppementaux

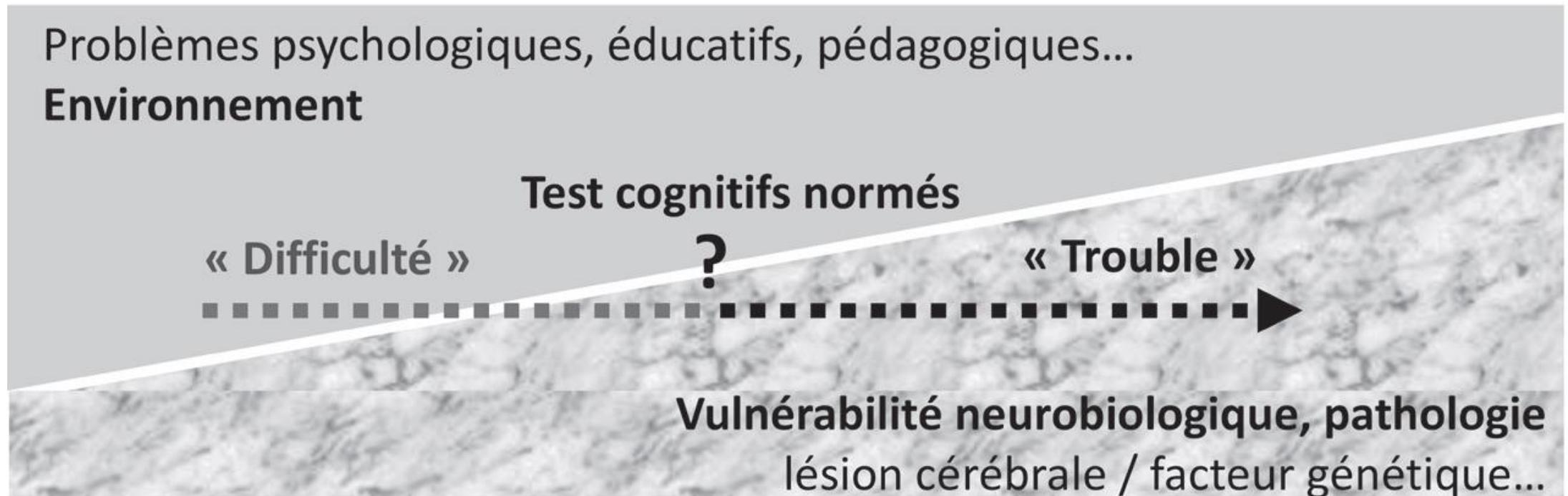
**Sandrine Marlin**

**Centre de référence des Surdités Génétiques**

Service de Médecine génomique des Maladies Rares  
UF Morphogenèse et Développement; Hôpital Necker; APHP  
INSERM UMR1163; Institut Imagine



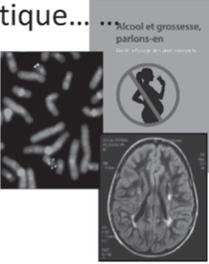
# Des simples difficultés scolaires à un trouble des apprentissages un continuum



# Facteurs de haut risque de TND

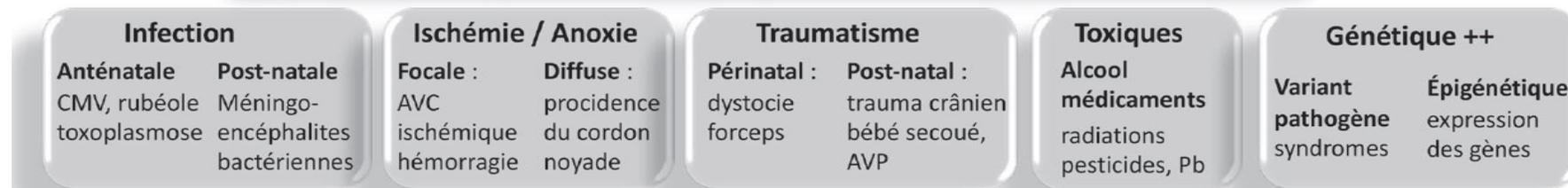
- Frère ou soeur ou parent de 1er degré ayant un tnd
- Exposition prénatale à un toxique majeur du neurodéveloppement (alcool, certains antiépileptiques, etc.)
- Grande prématurité (moins de 32 semaines d'aménorrhée)
- Poids de naissance inférieur à 1 500 g
- **Encéphalopathies aiguës néonatales** (incluant convulsions)
- Anomalies cérébrales de pronostic incertain (ventriculomégalie, agénésie du corps calleux, etc.)
- Microcéphalie (PC < -2 ds, congénitale ou secondaire)
- **Infections congénitales ou néonatales** (cmv, toxoplasmose, rubéole, méningites/ encéphalites, etc.)
- **Syndromes génétiques pouvant affecter le neurodéveloppement**
- Cardiopathies congénitales complexes opérées
- Chirurgie majeure (cerveau, abdomen, thorax)
- **Ictère néonatal sévère**, y compris à terme (bilirubine >400 µmol/l)

# Les quatre types de diagnostics positif, catégoriel, fonctionnel, étiologique

<p><b>QUOI ?</b></p> <p><b>Affirmer un TND</b> Pas une simple variante du développement ?</p> <p><b>1</b> diagnostic « positif »</p>  <p><b>Outils diagnostiques :</b> Trajectoire développementale après intervention précoce <b>Échelles de développement</b></p>	<p><b>QUOI ?</b></p> <p><b>Préciser le(s) type(s) de TND:</b> TSA, TDI, TDC, TSA + TDI... ?</p> <p><b>2</b> diagnostic catégoriel</p>  <p><b>Outils diagnostiques :</b> Critères diagnostiques DSM5, CIM11 <b>Tests standardisés diagnostiques</b> (psychométrie, ADI, ADOS, bilan langage oral / écrit, praxies...)</p>
<p><b>COMMENT ?</b></p> <p><b>Préciser les forces et les faiblesses</b> fonctionnement cognitif, affectif, émotionnel</p> <p><b>3</b> diagnostic fonctionnel</p>  <p><b>Outils diagnostiques :</b> <b>Évaluation multidimensionnelle</b> Audition, vision, motricité, apprentissages, régulation émotionnelle...</p>	<p><b>POURQUOI ?</b></p> <p><b>Trouver la cause:</b> Infection, toxique, génétique...</p> <p><b>4</b> diagnostic étiologique</p>  <p><b>Outils diagnostiques :</b> <b>Cs génétique, neuropédiatrie</b> Anamnèse, examen clinique IRM cérébrale, tests génétiques</p>

# Étiologies, facteurs neurobiologiques, réseaux neuronaux altérés dans les TND

## 1. Agent causal (congénital ou postnatal / génétique ou acquis / unique ou multiples)



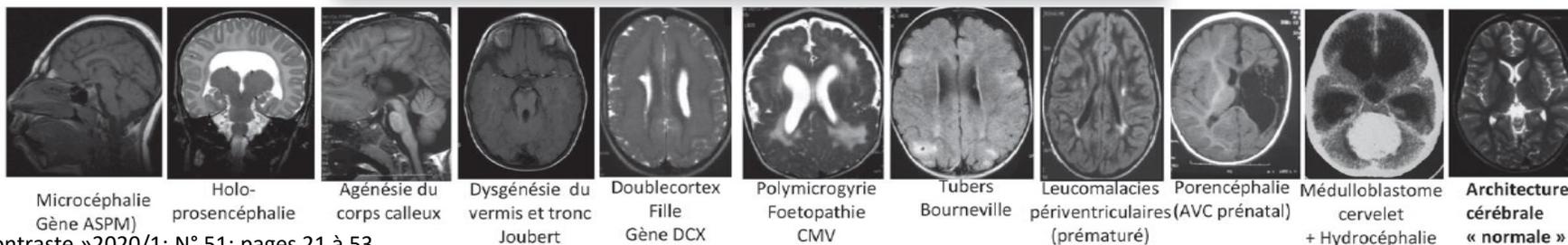
## 2. Altération structurelle et fonctionnelle (moléculaire, cellulaire, tissulaire)



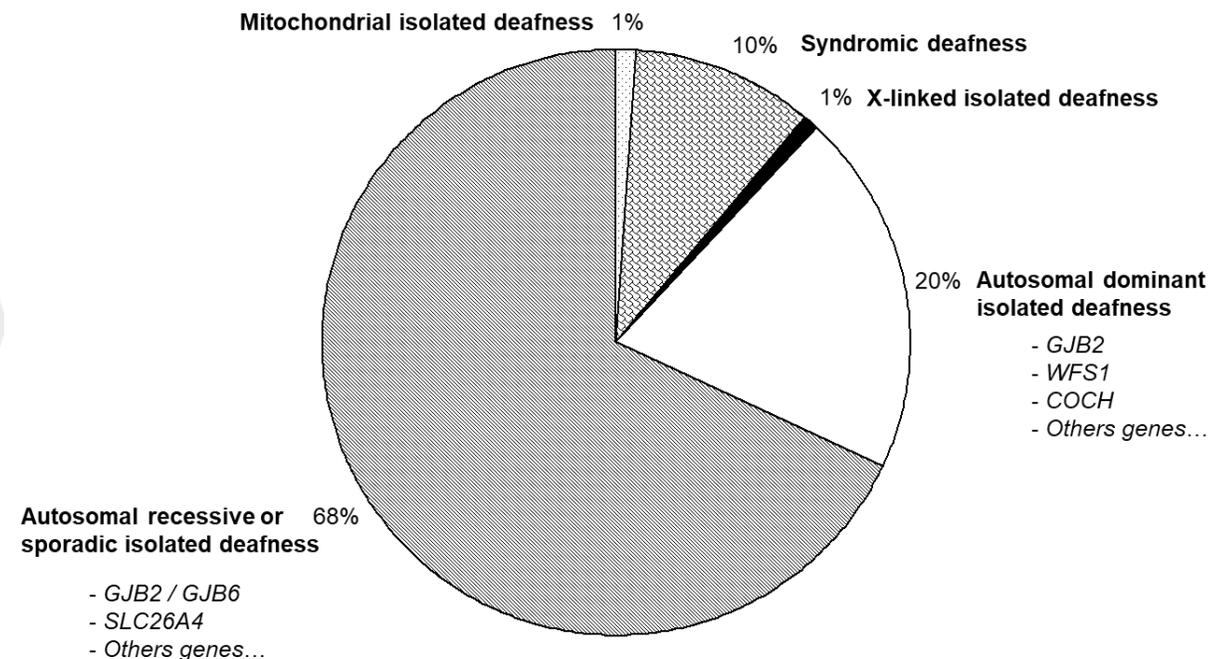
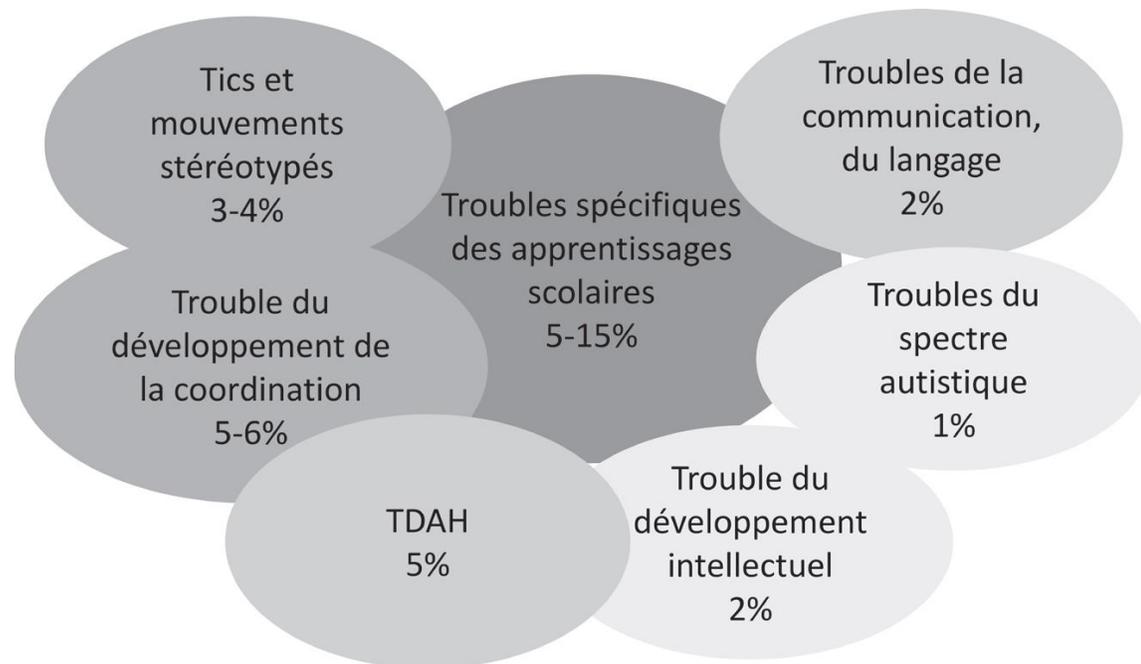
## 3. Impact sur le développement cérébral (anténatal, périnatal, post-natal)



## 4. Lésions cérébrales macroscopiques (IRM morphologique)



# Des symptômes fréquents dus à des maladies rares



Prévalence estimée des TND  
*Patrick Berquin, chu Amiens*

# Surdités Génétiques avec Troubles Neurodéveloppementaux



# Syndromes associant Surdité et DI/TSA

## Syndrome CHARGE

- C = Colobome , Microphthalmie
- H = Malformations Cardiaques diverses
- A = Atrésie des choanes
- R = Retard statural, Retard Moteur, **Retard Mental**, Malformations Cérébrales, Anosmie (Bulbes Olfactifs), Dysfonctionnement TC
- G = Anomalies G nitaes (garçon +++)
- E = Malformation du pavillon de l'oreille; **Surdité percep, trans, mixte**; Paralyse Faciale, Absence de canaux semi-circulaires (Retard Moteur), 90%
- Dysmorphie, Fente labio-palatine 20-30%
- Malformations Membres, Trachée- sophage, Reins

CHD7

## Syndrome de Guion Almeida

- Hypoplasie Malaire; Micrognathie; Fente V laire
- Microtie ou pavillons anormaux uni ou bilat, Enchondromes, Atrésie CAE
- **Surdité Tr, Mixte ou Perception**
- Atrésie Choanale et Oesophage
- Dysmorphie
- Microcéphalie -2   -6 DS
- **DI légère à S v re**
- **Retard Marche**, An CSC
- Malformations Cardiaques, Rénales, OGE, Vertébrales

EFTUD2

## Alpha-mannosidose

- Macrocephalie
- *Traits faciaux « grossiers »*
- **Surdité de perception précoce**
- Signes NeuroDev progressifs:
  - DI
  - Retard langage; Retard Moteur
  - Regression
  - TSA
  - Anomalies Cérébrales IRM
- Dystrophie rétinienne progressive
- Macroglossie
- Hypertrophies Gingivales
- Hépatosplénomégalie progressive
- Dysostose Squelettique progressive
- Anomalies Cutanées
- Infections Récurrentes
- Pronostic Vital

MAN2B1

- Surdité profonde congénitale bilatérale
- Absence des CSC Lat
- Retard Moteur
- (R)-E
  
- Bi-Implantation précoce
  
- Ecole Spécialisée: LSF + 1000 mots à 16 ans
  
- Variation *CHD7 de novo*

- Surdité congénitale mixte moyenne-s v re; Diag et Ap précoces
- Enchondromes
- Dysplasie des pavillons
- Malformations OM/OI
- Retard langage
- Difficultés d'apprentissage sans DI
- PC Normal
  
- Variation *EFTUD2 de novo*

8 ans

Surdité Mixte Moyenne Progressive Bilatérale

OSM récidivantes

Retard Moteur

Retard Langage

Pas de Traitement

CAP

7 ans

Marche 19 mois

Surdité perception Moyenne Progressive bilatérale

Retard langage et parole

OSM récidivantes

Traité

Fractures Os

Bac Pro

Tbl complexe du langage  
et Surdité

Syndrome KBG  
Del 18q

# Syndrome KBG

- Marche : 19 mois
- Ectopie testiculaire G
- Retard langage; GS Mat/CP sans difficultés;
- CE1 8ans; Uliss demandée
- Cophose droite, Dg 2 ans ½
- IRM cérébrale et OI nle
- Ep Vestibulaire nles
- Taille/PC/pds moy
- Hirstutisme/hypoplasie thénard/syndactyliess
- *ANKRD11*: p.Arg1462Lysfs°92 de novo



- Marche 18 mois
- Dysphasie; QI P: 92, V: 58
- S Bilat Tr moyenne Dg 18 mois
- Scolarisation milieu spéc Surdité
- Fistule pré-helic enne droite (frère idem)
- Brachydactylie
- CIV péri-membraneuse
- Taille -2/-3 (père 1m66, mère 1m59)
- Epilepsie 16 ans
- *ANKRD11*: c.6836\_6837del



- Marche 13 mois
- Retard langage, CP: QIP=71/QIV=66
- Epilepsie 3 ans
- 5 ans : S unilat percep sèvère en pente de ski G + perforation tympanique dte
- 13 ans: S percep bilat asym: légère/profonde
- Scan rochers: DAV G, CIA dilatés
  
- 19 ans
- CAP plomberie, Tbls compulsifs; 1m68
- *ANKRD11*: del 118kb



- Marche 15 mois
- 14 ans 3 ème
- S percep Légère bilat sur Freq graves Dg 15 ans
- Acouphènes
- IRM cérébrale/OI: agénésie des bulbes olfactifs
- Coccygodynie, Fusion interphalangienne 5 bilat
- Taille -1DS
- Tbl psychiatriques et de la Relation à partir de l'adolescence
- *ANKRD11: c.3150del*



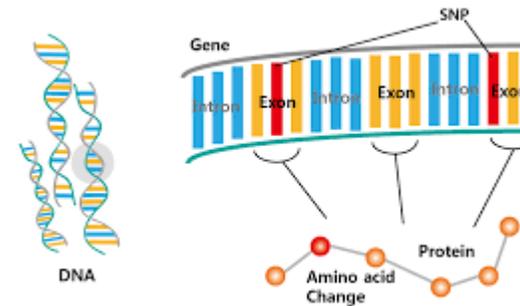
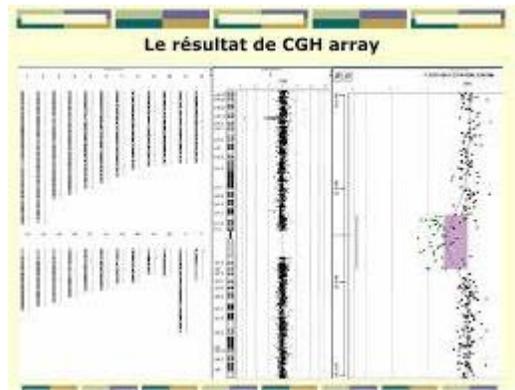
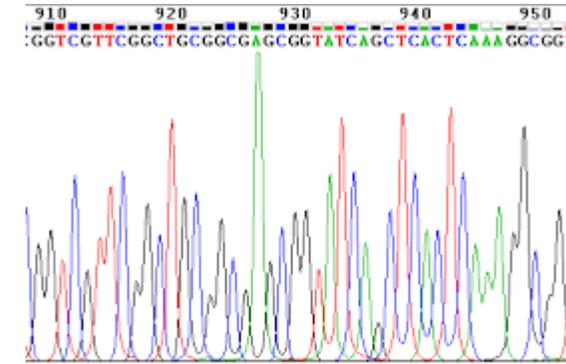
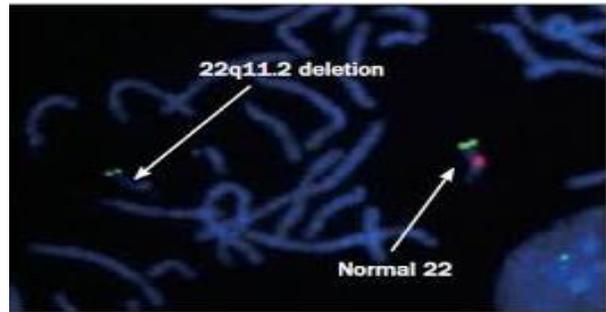
# Délétion 18q

- S Transmission ou Mixte
- Sténoses Serrées des CAE
- Retard Moteur
- Diff Apprentissages ou DI Légère-Moyenne surtout sur Langage
- Retard Croissance
- Malformations Cardiaques
- Tbl Psychiatriques Ado-Adulte
  
- *TSHZ1*: uniquement S Transmission par Sténoses Serrées des CAE

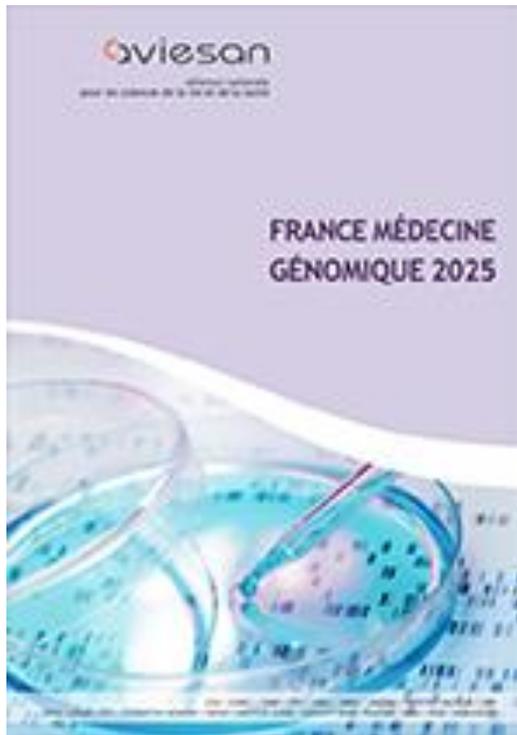
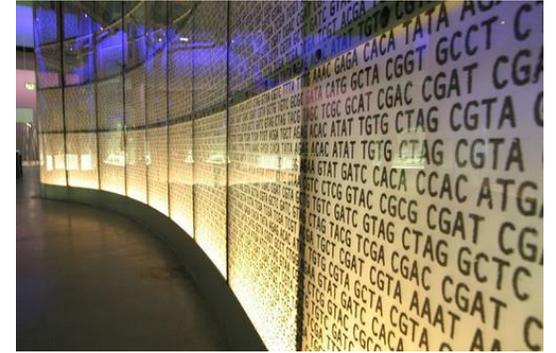
# Avancées et Problèmes



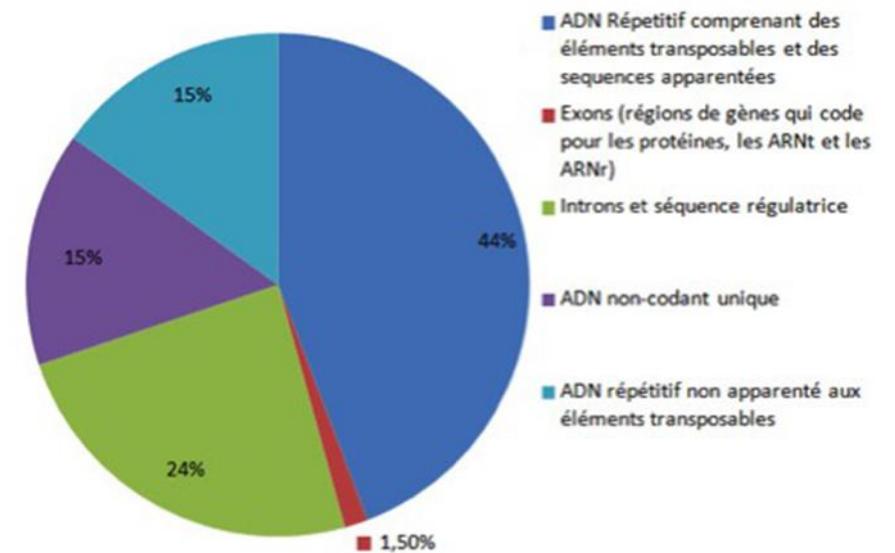
# Examens génétiques: Outils du diagnostic



# Etude diagnostique du génome



Type de séquences d'ADN dans le genome Humain



- Surdités syndromiques
- Surdités Malformatives
- Surdités < 15 ans bilatérales Moyennes-Profondes Panel Normal



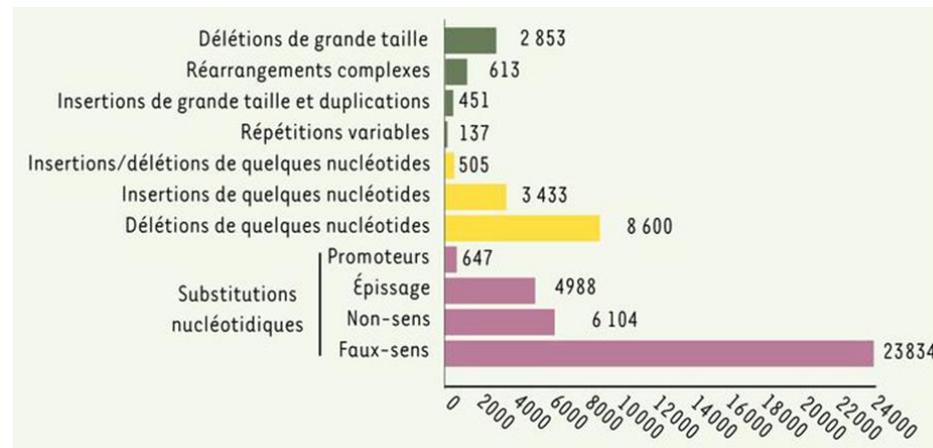
# Avancées Diagnostiques



- Un malade plusieurs pathologies
- Pathologie nouvellement décrite
- Mécanisme génomique complexe

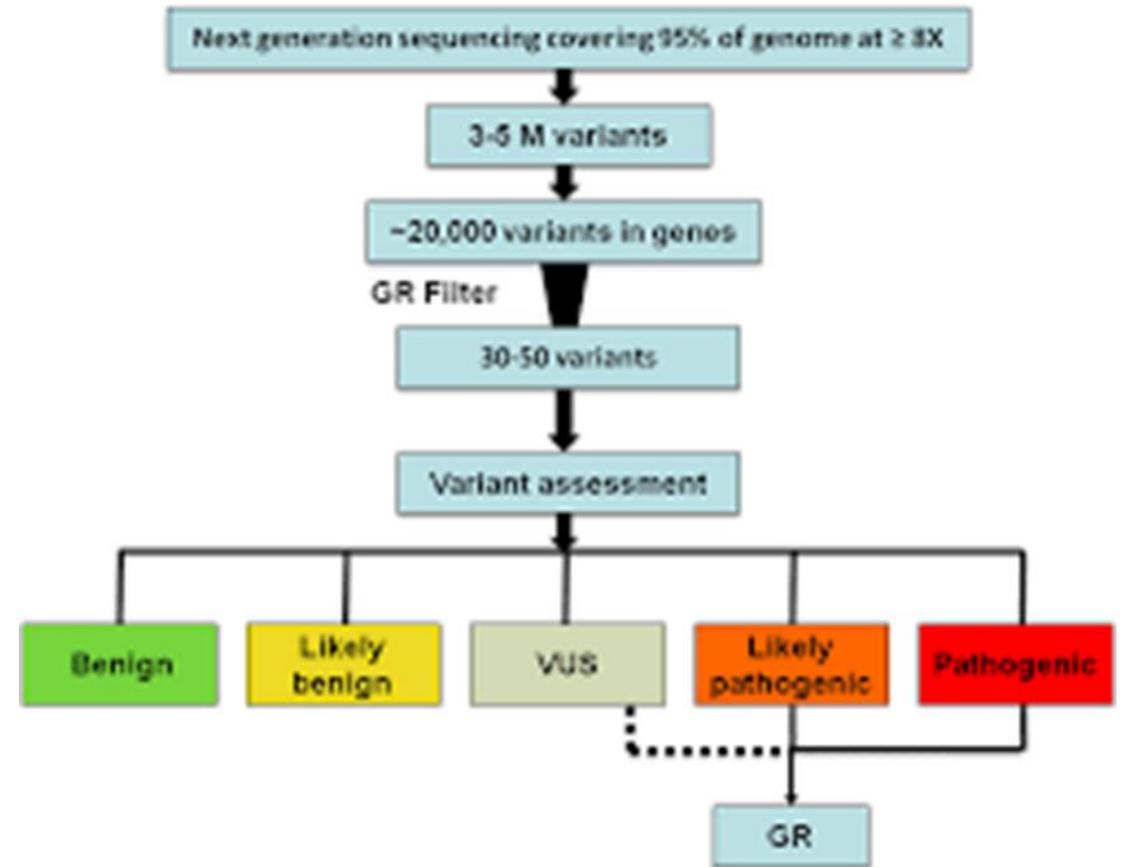
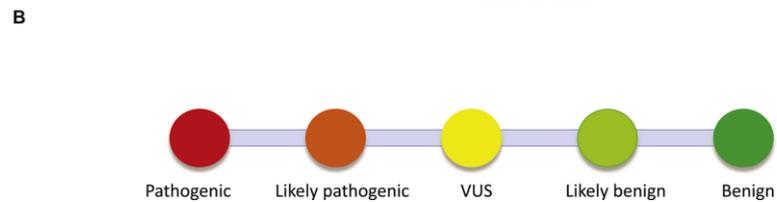
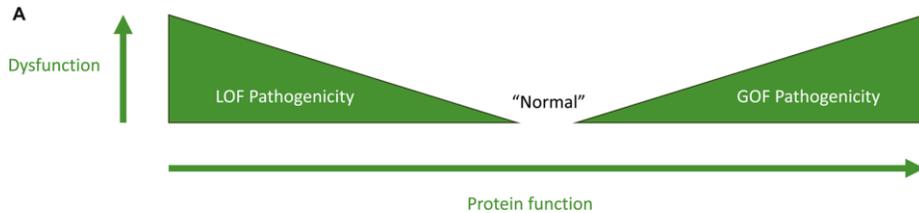


© CanStockPhoto.com



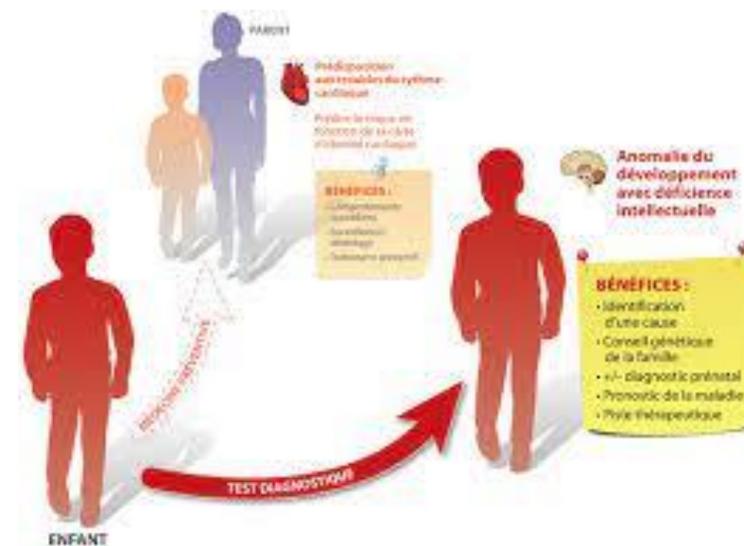
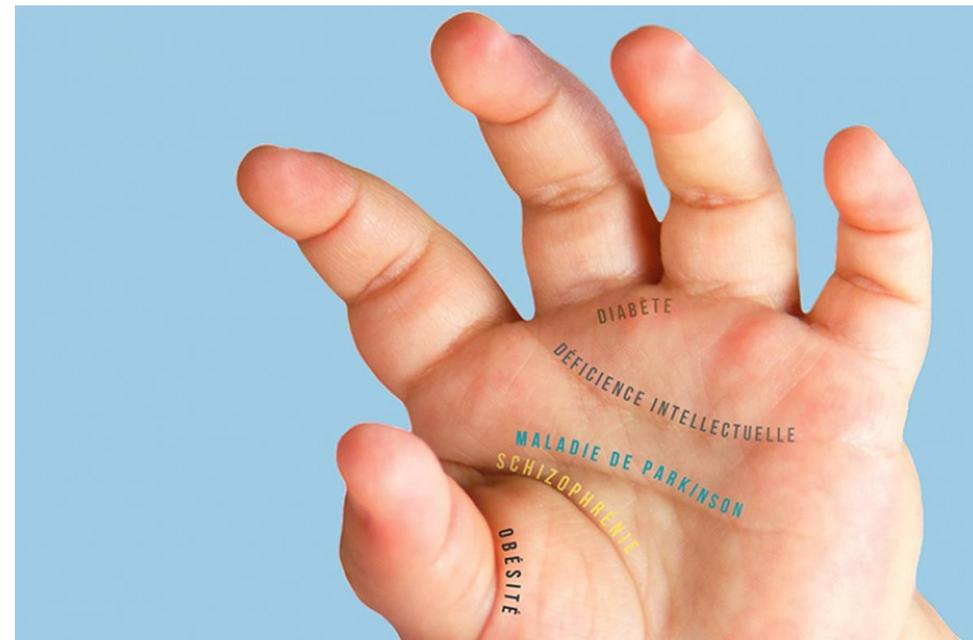


# Pathologique ? Bénin ?



# Données Incidentes

- Facteurs de prédisposition
- Hétérozygotie
- Pour quelles pathologies ?
- Pour quelle fréquence en population ?



# Merci

## ***Le Centre de Référence des Surdités Génétiques***

Sandrine Marlin  
Margaux Serey Gaut  
Laurence Jonard  
Abeke-Ralyath Balogoun  
Gherbi Souad  
Eva Leite freire  
Jeanne Dujon  
Fabienne St Jalmes  
Afida Djabri  
Natalie Loundon  
Sylvain Ernest

## ***Patients et Familles***

## ***Cliniciens du réseau***

***L'unité INSERM UMR\_1163  
Stanislas Lyonnet***

***L'association "S'entendre"***



18<sup>ème</sup> COLLOQUE ACFOS

# Surdité et Handicaps associés

*Du diagnostic à l'accompagnement*

- **Surdité et troubles visuels**
- **Surdité et défiance intellectuelle ;  
Surdité et troubles du spectre  
autistique**
- **Troubles du traitement auditif ;  
Surdités et atteintes vestibulaires ;  
Surdité et troubles neurovisuels ;  
Surdité et troubles de l'attention**

09 et 10 novembre 2022  
Espace Charenton – Paris 12

- **Présidente : Dr MARLIN Sandrine**, Généticienne, Coordinatrice du Centre de référence « Surdités Génétiques », Présidente d'ACFOS, Paris

*Membres du comité scientifique :*

- **Pr BAHI-BUISSON Nadia**, Neuropédiatre, Hôpital Necker Enfants-Malades, Paris
- **Dr BLANCHET Catherine**, ORL, CHU Montpellier
- **Dr BOURASSEAU Laure**, Pédopsychiatre, UTES, Paris
- **DAVALO Claire**, Directrice du Centre National de Ressources pour les Handicaps Rares Robert Laplane, Paris
- **DE LAMAZE Aude**, Orthophoniste, ASEI / Centre Cival Lestrade, Toulouse
- **DUPUY Claire**, Déléguée Générale, UNANIMES
- **KEROUEDAN Anne**, Audioprothésiste, AK Audition, Trésorière d'ACFOS, Paris
- **Dr LEROSEY Yannick**, ORL-PH, CHU de Rouen / CH Evreux , Vice-Président d'ACFOS
- **REBICHON Caroline**, Psychologue, Hôpital Necker Enfants-Malades , Paris
- **Dr ROUILLON Isabelle**, ORL-PH, Hôpital Necker Enfants-Malades, Paris
- **VAN DE MOLENGRAFT Sonja**, Directrice du CRESAM, Poitiers

[www.acfos.org](http://www.acfos.org)

# Évaluation fonctionnelle : une approche multidimensionnelle

