

Le bilan génétique: enjeux et modalités

Dr Delphine DUPIN-DEGUINE

CCMR surdités génétiques

Service d'ORL, Otoneurologie et ORL pédiatrique Hôpital

Service de génétique médicale

CHU Toulouse

SENSGENE
Maladies Rares Sensorielles

PLÈRE
DE SANTÉ
MALADIES
RARES



filière de santé



- Surdités congénitales 1/700 en France
- 1/500 jeune adulte

-> enjeux de santé publique:

-retentissement sur le développement du langage oral, des interactions sociales, et des apprentissages scolaires

Surdités congénitales

Causes non génétiques ou indéterminées
10%

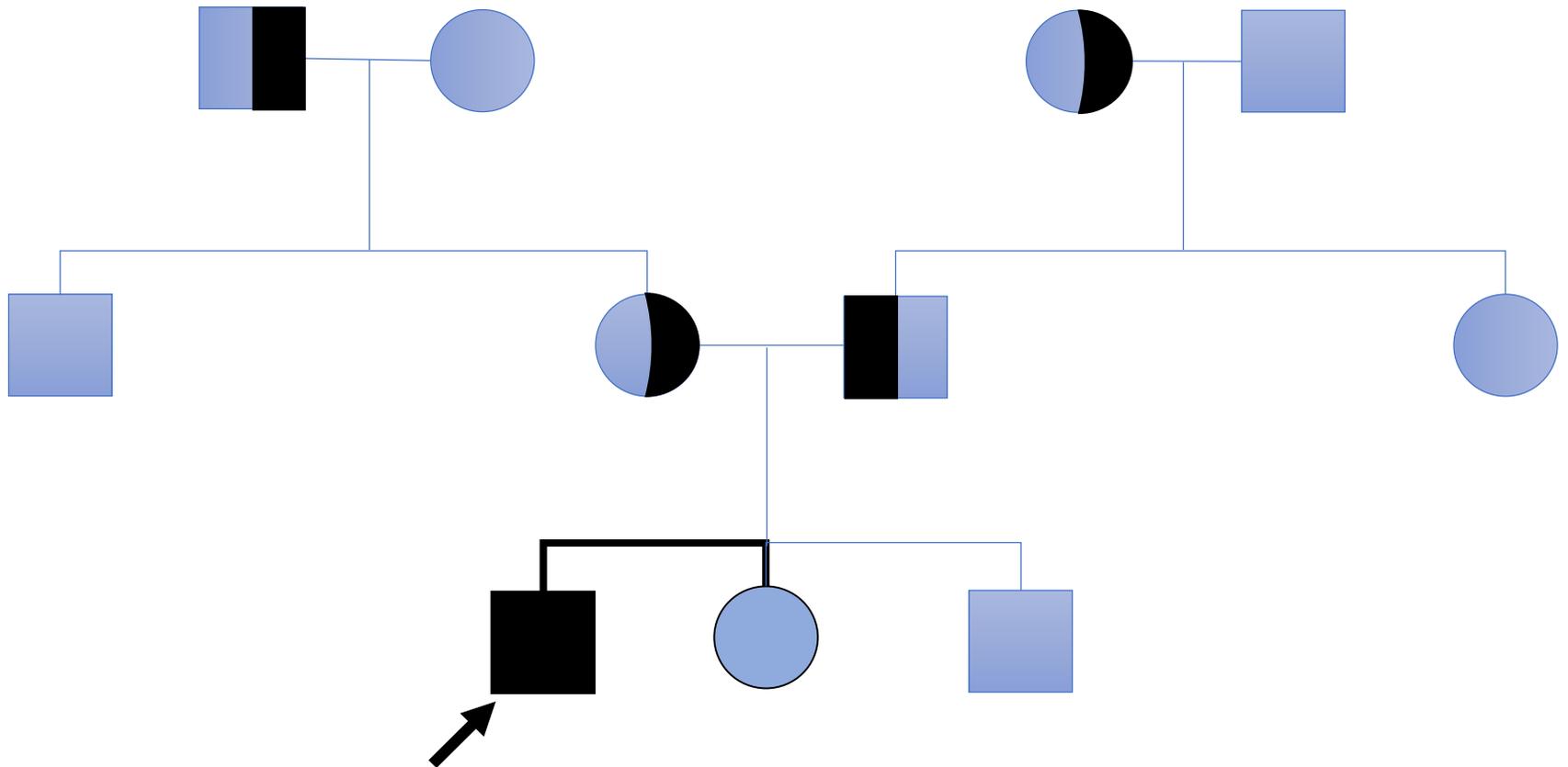
- Causes infectieuses CMV++
- Causes toxiques iatrogènes
- prématurité
- Causes traumatiques

Causes génétiques
80-90%

Surdités
syndromiques
10%

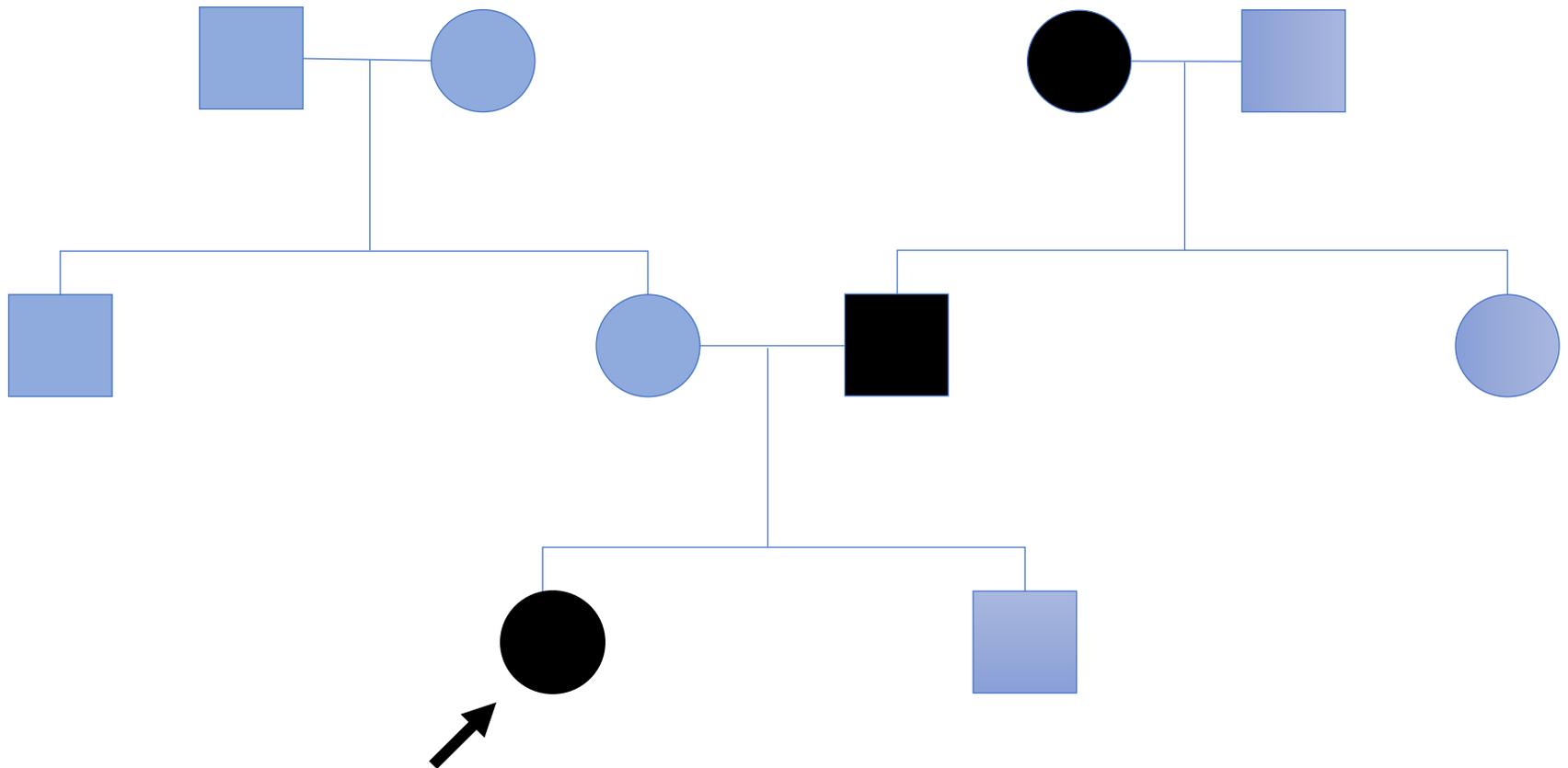
Surdités non
syndromiques
90%

Transmission Autosomique Récessive



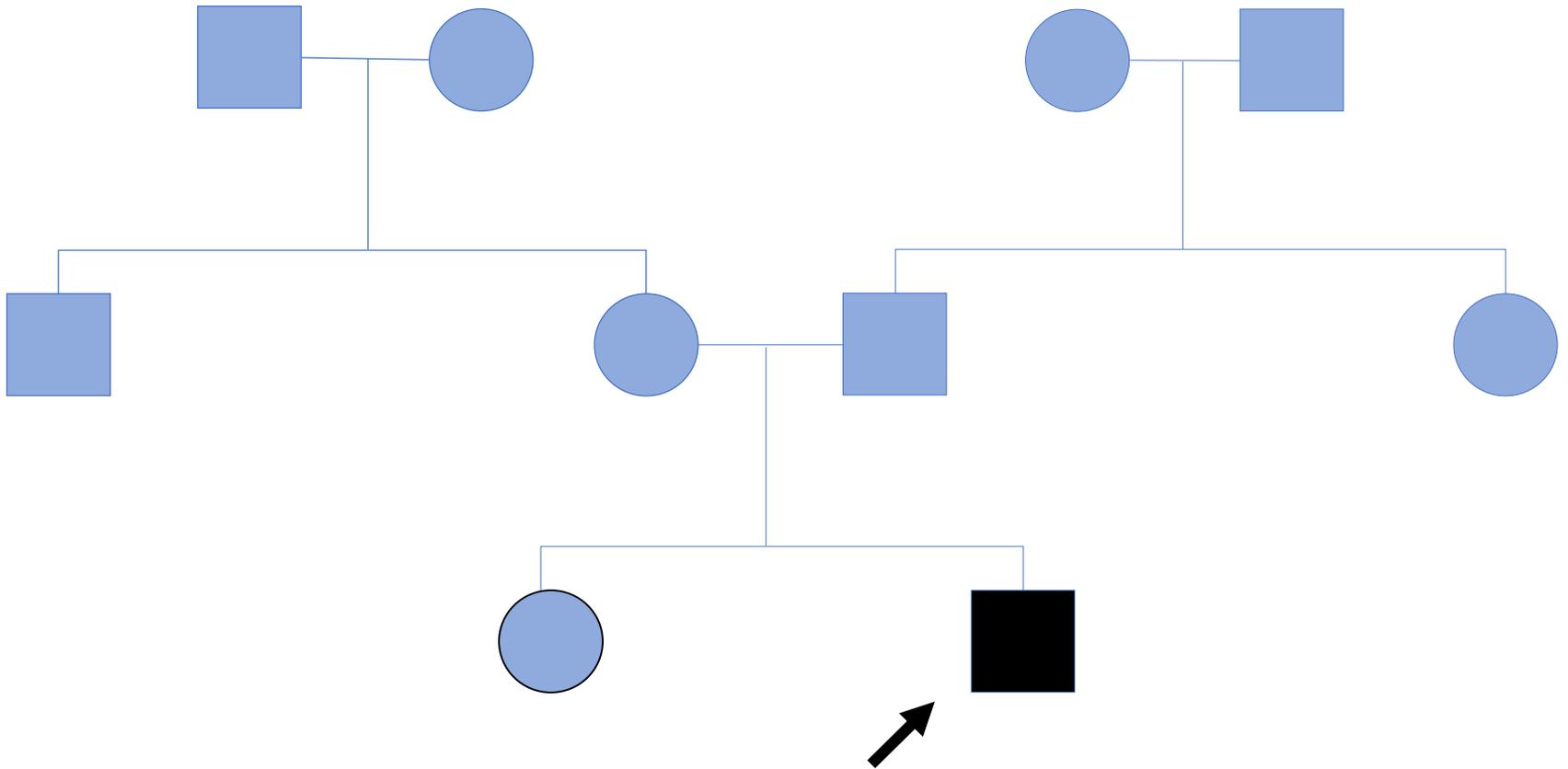
-   Sujet masculin, féminin sain
-   Sujet masculin, féminin atteint
-  Cas index

Transmission Autosomique Dominante



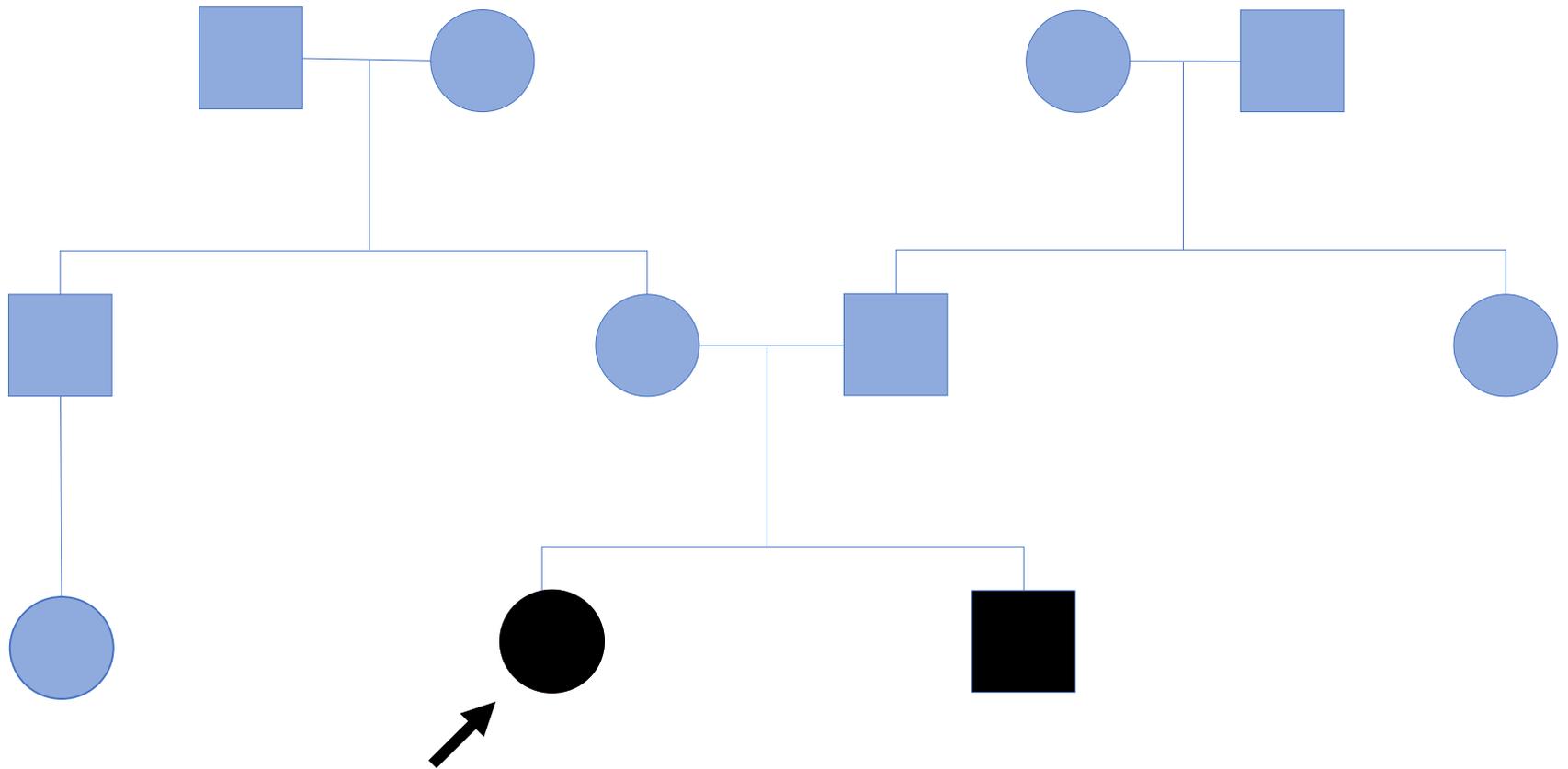
- ○ Sujet masculin, féminin sain
- ● Sujet masculin, féminin atteint
- ↗ Cas index

Transmission liée à L'X



- ● Sujet masculin, féminin sain
- ● Sujet masculin, féminin atteint
- ↗ Cas index

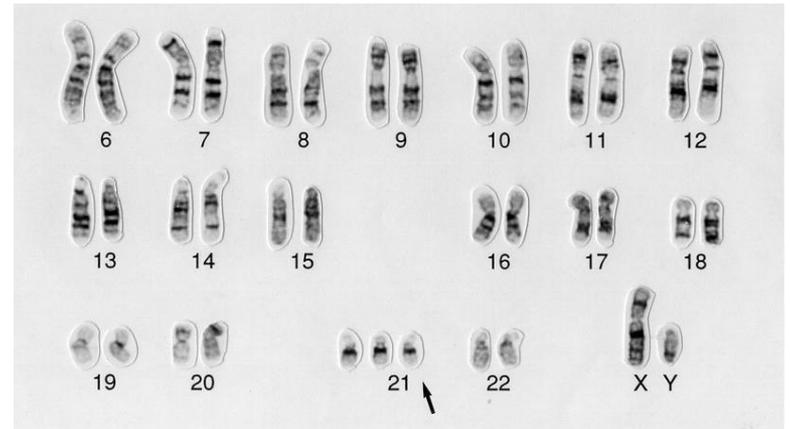
Transmission mitochondriale



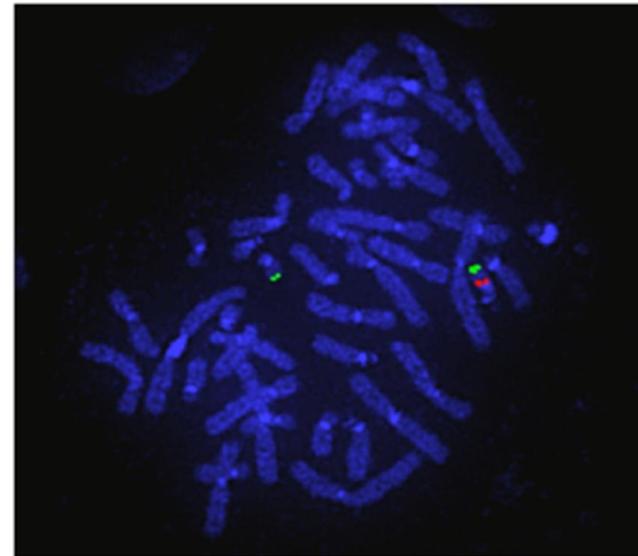
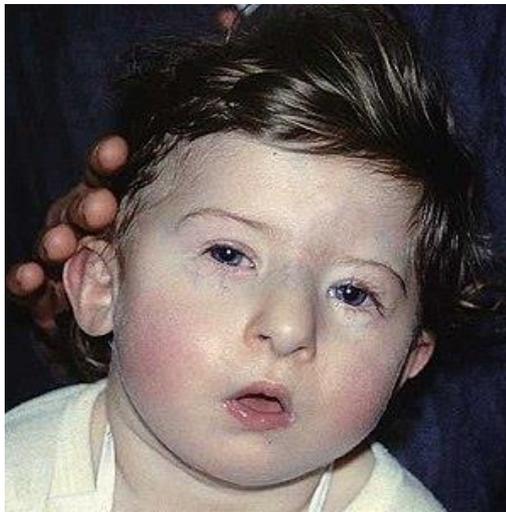
- ● Sujet masculin, féminin sain
- ● Sujet masculin, féminin atteint
- ↗ Cas index

Anomalies Chromosomiques

- T21



- Del22q11.2



Photos libres de droits

Surdités non syndromiques

- 124 gènes impliqués



Hereditary Hearing Loss Homepage

[Home](#)

[Contact](#)

[About the HHL Homepage](#)

[Citing the HHL Homepage](#)

▼ [Dominant Nonsyndromic Hearing Loss](#)

[Genes: Dominant NSHL](#)

[Loci: Dominant NSHL](#)

▼ [Recessive Nonsyndromic Hearing Loss](#)

[Genes: Recessive NSHL](#)

[Loci: Recessive NSHL](#)

▼ [X-Linked Nonsyndromic Hearing Loss](#)

[Genes: X-linked NSHL](#)

[Loci: X-linked NSHL](#)

[Other Loci](#)

Welcome to the Hereditary Hearing Loss Homepage

The **Hereditary Hearing Loss Homepage** aims to give an up-to-date overview of the genetics of hereditary hearing impairment for researchers and clinicians working in the field.

This site lists data and links for all known gene localizations and identifications for monogenic nonsyndromic hearing impairment.

Summary of genes identified to date:

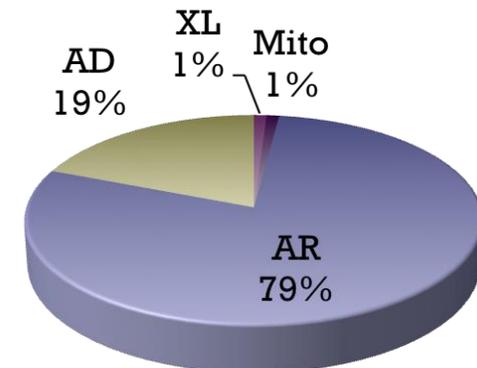
Total non-syndromic hearing loss genes identified to date: 124

Autosomal dominant non-syndromic hearing loss genes: 51

Autosomal recessive non-syndromic hearing loss genes: 78

X-linked non-syndromic hearing loss genes: 5

Transmission

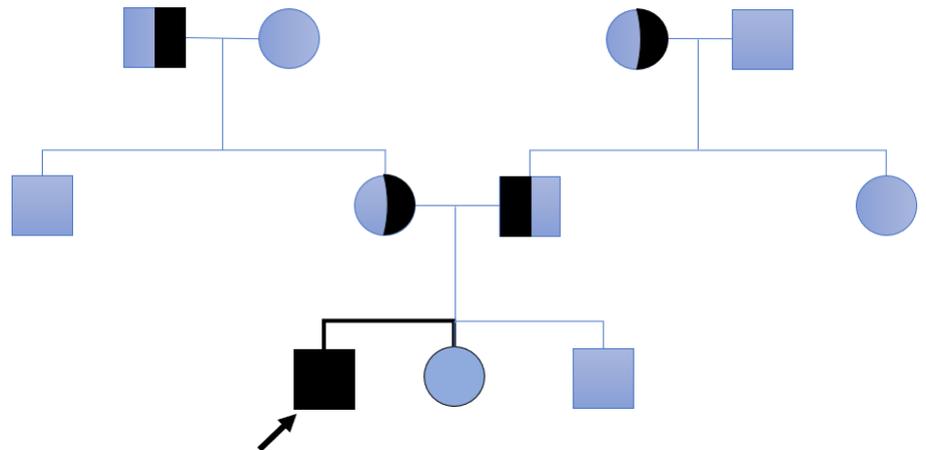


DFN (**DeaFN**ess) B (Récessive)
A (Dominante)
X (liée à l'X ou DFN)



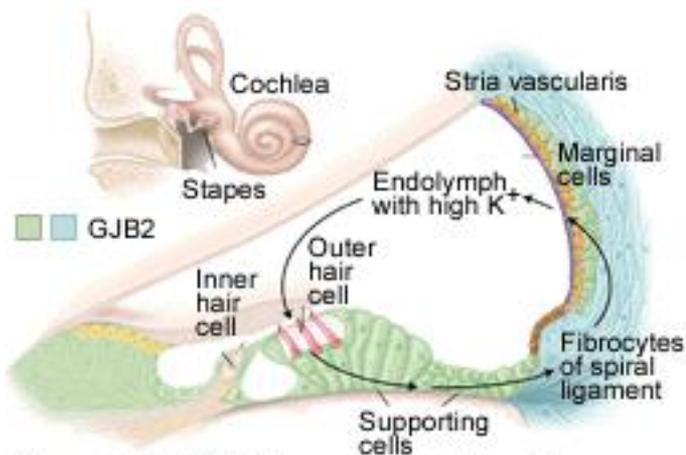
Surdités Autosomiques Récessives :

- Ce sont les plus fréquentes.
- Souvent les plus sévères
- Majoritairement congénitales

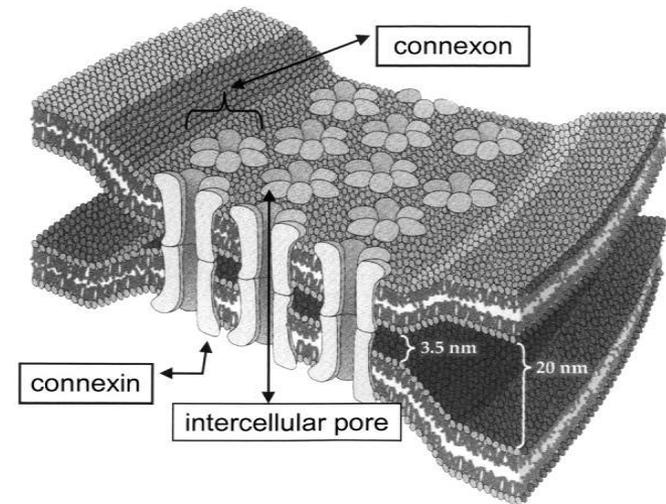


DFNB1 : Connexine 26/30

- Surdit  severe   profonde
- Congenitale
- 30% des surdit  non syndromiques s v res   profondes

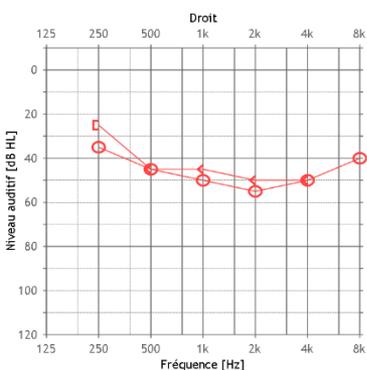


Connexin 26 (GJB2) is one of the main proteins involved in potassium (K⁺) homeostasis in the cochlea of the inner ear. It is found in the supporting cells, fibrocytes of the spiral ligament and in cells of the spiral limbus. [Adapted from Steel, K.P. (1999) *Science* 285, 1363-1364, with permission.]

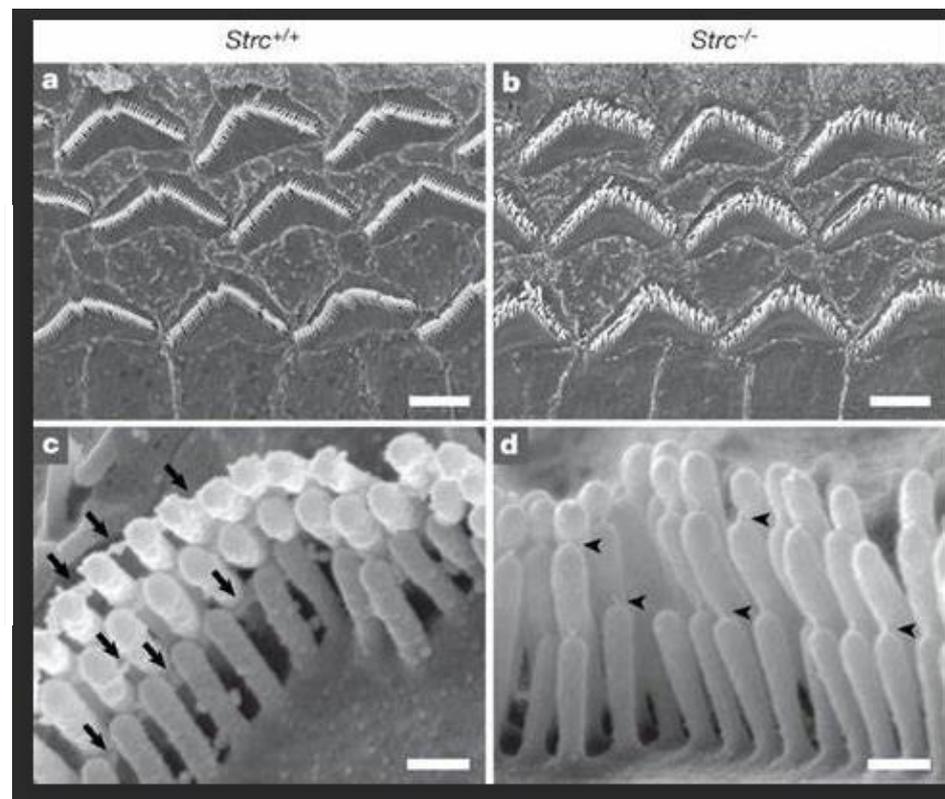
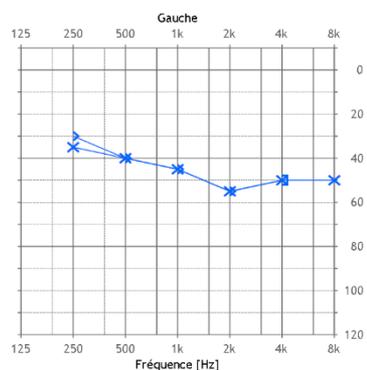


Surdité DFNB16:

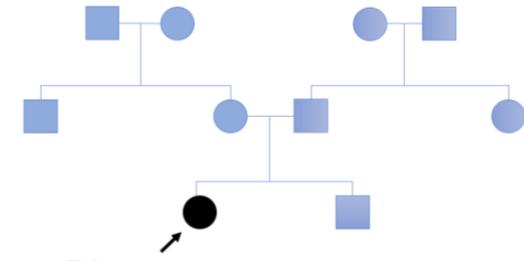
- Délétion homozygote du gène *STRC*
- Moyenne et STABLE



	D	B	G	
Rinne				
CPT-AMA [%]	55.7	51.6		
PTA4k [dB HL]	50.0	48.8	47.5	
PA [dB HL]	50.5	47.5		
Sans masquage				
CA	○		×	
CO	<		>	
CL	◀	Δ	▶	
CL proth.	◀	▲	▶	
Seuil inconn.	≡		m	
A. masqué	†		‡	
Pas entendu	↓		↓	
Avec masquage				
CA	◻		◼	
CO	◁		▷	
CL	◀	Δ	▶	
CL proth.	◀	▲	▶	
Weber				
250	500	1k	2k	4k



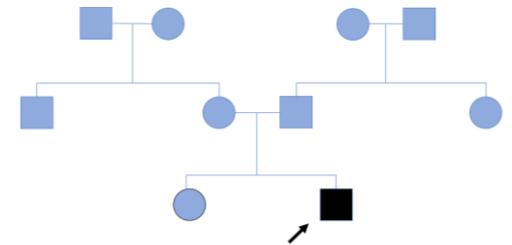
Surdités Autosomiques Dominantes :
congénitales, pré ou post linguales



Surdités liées à l'X:

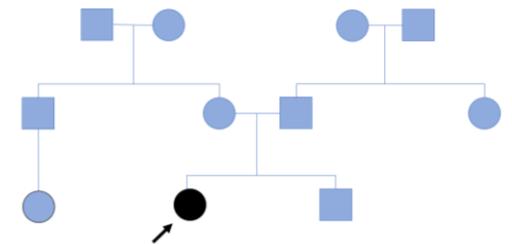


Les femmes peuvent être pauci symptomatiques



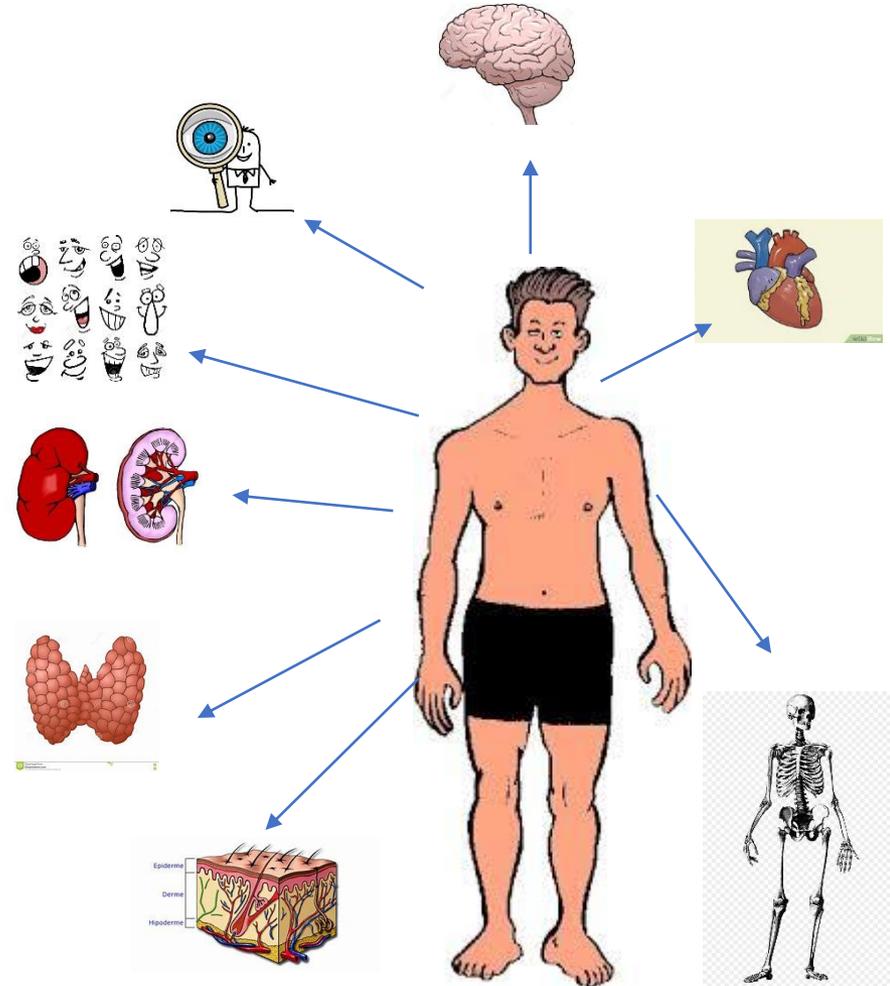
Surdités mitochondriales :

volontiers progressives en pente de ski



Formes syndromiques

- 10 % des surdités génétiques
- Plus large proportion de AD
 - Expression intra et inter familiale variable
 - Pénétrance
 - Plus de 1000 syndromes décrits



Quelques exemples « fréquents »

- Syndrome de Usher (1/20 000)
- Syndrome de Pendred (? 7% des S. congénitales)
- Syndrome Branchio Oto Renal (1/40 000)
- Syndrome de Treacher-Collins (1/50 000)
- Syndrome Oculo Auriculo Vertébral (1/45 000)
- Syndrome de Waardenburg (1/40 000)
- ...

Syndrome de Usher :

Surdité + Rétinite pigmentaire

Cause la plus fréquente de surdité-cécité



- Syndrome de Usher 1
 - Surdité profonde congénitale
 - Aréflexie vestibulaire (! Retard d'acquisition de la marche)
 - Rétinite pigmentaire dans la première décennie
- Syndrome de Usher 2
 - Surdité moyenne congénitale
 - Rétinite pigmentaire dans la deuxième décennie

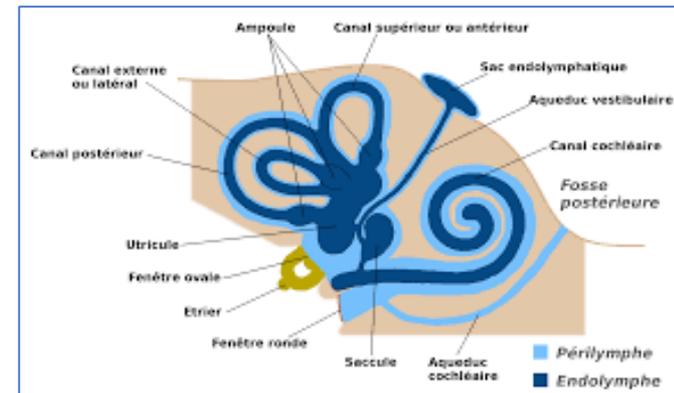
AR

Hétérogénéité génétique

Syndrome de Pendred : Surdité avec LVA + Goitre

- Surdité congénitale ou fluctuante ou d'aggravation brutale, sensible aux variations de pression.
- FDR méningites
- mutations dans *SLC26A4*

AR



Syndrome Branchio Oto Rénal (syndrome B.O.R):

Surdité + Anomalies des arcs branchiaux + Anomalies rénales

- Tout type de surdité, avec ou sans anomalie Cochleo -vestibulaire



- Anomalies des arcs branchiaux et Malformations rénales



AD

Dysostoses mandibulo-faciales (Treacher Collins, Franceschetti)



Libre de droit

AD

Microsomies Hémifaciales (S.de Goldenhar, syndrome Oculo Auriculo Vertébral O.A.V)



?



Rechercher les anomalies associées

Cœur, vertèbres, œil...

Syndrome de Waardenburg 1, 2, 3, 4:

Surdité congénitale + anomalie de la pigmentation

+/- particularités faciales +/- M. Hirschprung, a. des membres...

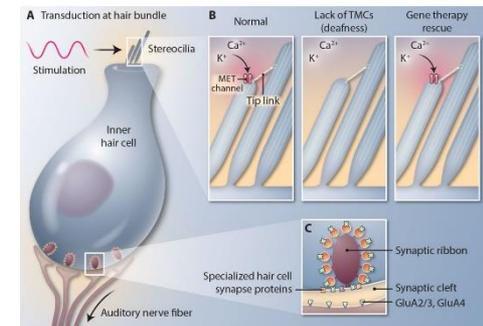


AD

• Enjeux

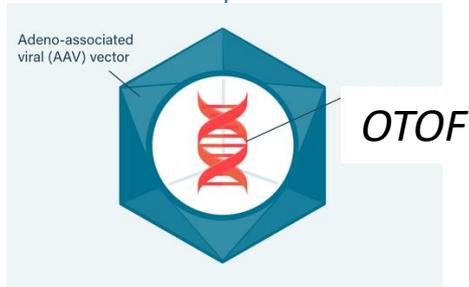
- Comprendre sa surdité, meilleure implication
- Temps long d'échange
- Porter un diagnostic de forme syndromique ou non syndromique:
 - Prise en charge
 - Suivi
 - Rassurer
- Conseil génétique
 - Pour le couple
 - Pour la famille
- Thérapie génique? *OTOF*

- Surdité DFNB9
- « Synaptopathie », profil de neuropathie auditive
- <8% des surdités génétiques congénitales

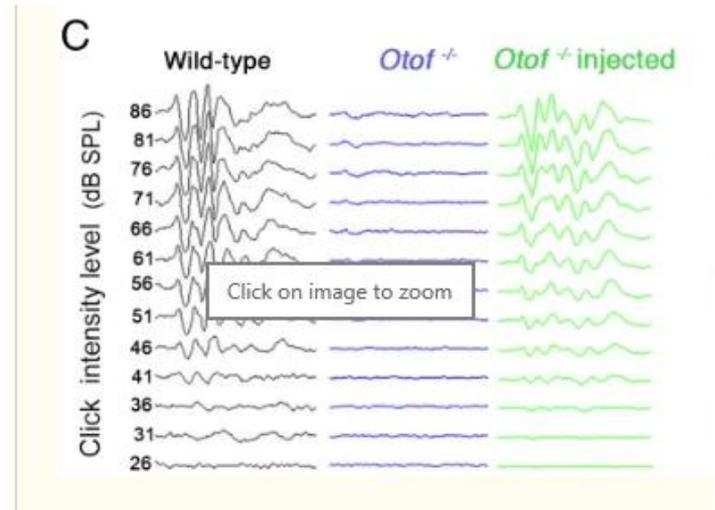




OTOF -/-



Injection
intracochléaire au
travers de la F. Ronde

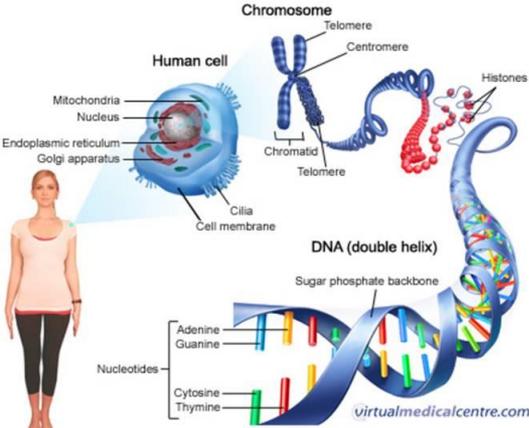
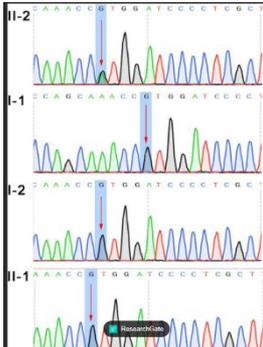


• Modalités:

- Diagnostic de surdité = proposition de consultation génétique
- Fait partie du bilan d'implant
- Consultations longues (3/4 d'heure-1h)
 - Anamnèse
 - Arbre généalogique
 - Recueil des pathologies familiales
 - Examen clinique complet
 - Synthèse , explications, consentement
 - Prélèvement sanguin ou cellules jugales ou urines...

Outils diagnostiques

-Sanger « gène ciblé »

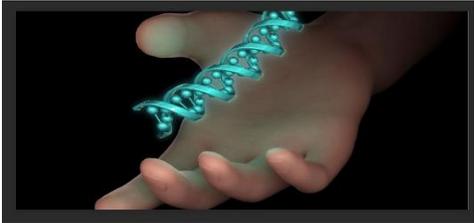


-NGS « Panel de gènes »



-PFMG2025:

- Génome (WGS)



Aspects légaux



Articles L1130-2, L1131-1 du Code de la Santé Publique

- **Qui?** Un médecin généticien un médecin ou non généticien connaissant la situation clinique (maladie, prise en charge thérapeutique) et les conséquences familiales et capable d'en interpréter le résultat.
- **Pour Qui?** Un Patient Symptomatique ou asymptomatique (conditions particulières)
- **Comment?** Lors d'une consultation. Le consentement doit être recueilli par écrit préalablement à l'analyse. La personne doit être informée des conséquences familiales de la découverte d'une anomalie génétique et de son devoir légal d'information à sa parentèle.
- **Les résultats?** Doivent être rendus, commentés expliqués lors d'une consultation par le prescripteur.

Conclusion

- Les surdités génétiques sont fréquentes (1/8 surdités congénitales)
 - Souvent pas d'antécédents familiaux
 - Grande variabilité d'expression
-
- La consultation de génétique s'intègre dans la démarche de soin.



Merci de Votre attention

Merci à toute l'équipe du service d'ORL

Merci à toute l'équipe du service de génétique médicale

Merci à la filière sensgene et au Centre de référence

SENSGENE
Maladies Rares Sensorielles

PLIÈRE
DE SANTÉ
MALADIES
RARES



filière de santé

