



GÉNÉTIQUE ET SURDITÉ, APPROCHE PERSONNALISÉE AU SERVICE DES PATIENTS

GEORRIC, 31 MAI 2024

**Marjolaine WILLEMS
Génétique Médicale
CHU de Montpellier**

PLAN

- Introduction : objectifs du diagnostic étiologique de la surdité
- Origine génétique
- La génétique et ses différents anomalies
- La génétique : outils diagnostiques
- Exemples de diagnostic : surdité syndromique
 - avant l'avènement du diagnostic pangénomique
 - avec l'analyse du génome entier
- Exemple de diagnostic : surdité a priori isolée
- L'avenir, le dépistage néonatal moléculaire ? La thérapie génique
- Conclusion

PLAN

- Introduction : objectifs du diagnostic étiologique des troubles sensoriels et neurodéveloppementaux
- Origine génétique
- La génétique et ses différents anomalies
- La génétique : outils diagnostiques
- Exemples de diagnostic : surdité syndromique
 - avant l'avènement du diagnostic pangénomique
 - avec l'analyse du génome entier
- Exemple de diagnostic : surdité a priori isolée
- L'avenir, le dépistage néonatal moléculaire ?
- Conclusion

OBJECTIFS DU DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE : EXEMPLE DE LA SURDITÉ

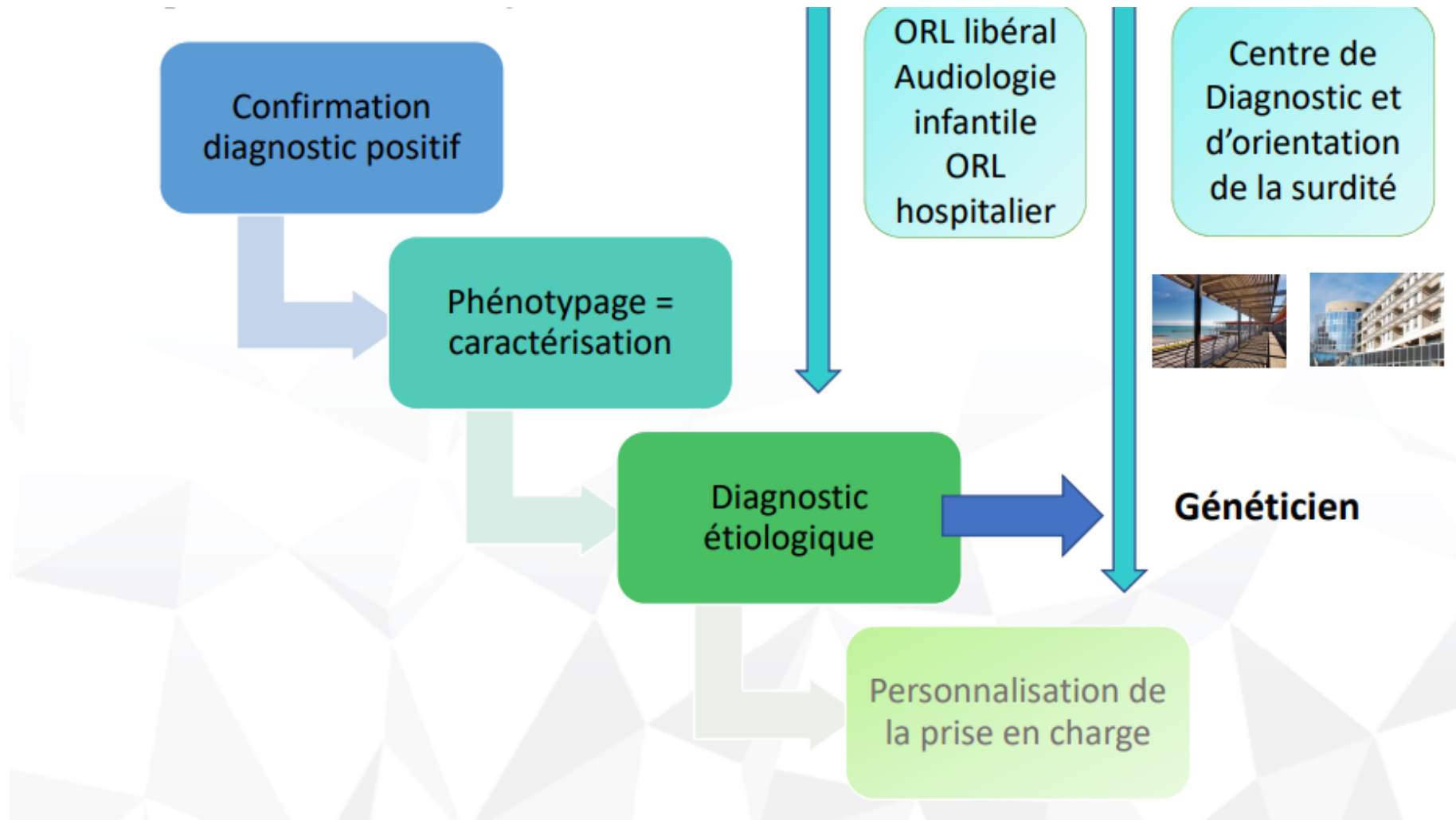
- Les enjeux de la médecine personnalisée
- Rechercher les atteintes et handicaps associés
- Dépister et prévenir les complications évolutives
- Permettre un conseil génétique en cas de surdité génétique
 - Pour l'enfant
 - Pour les parents



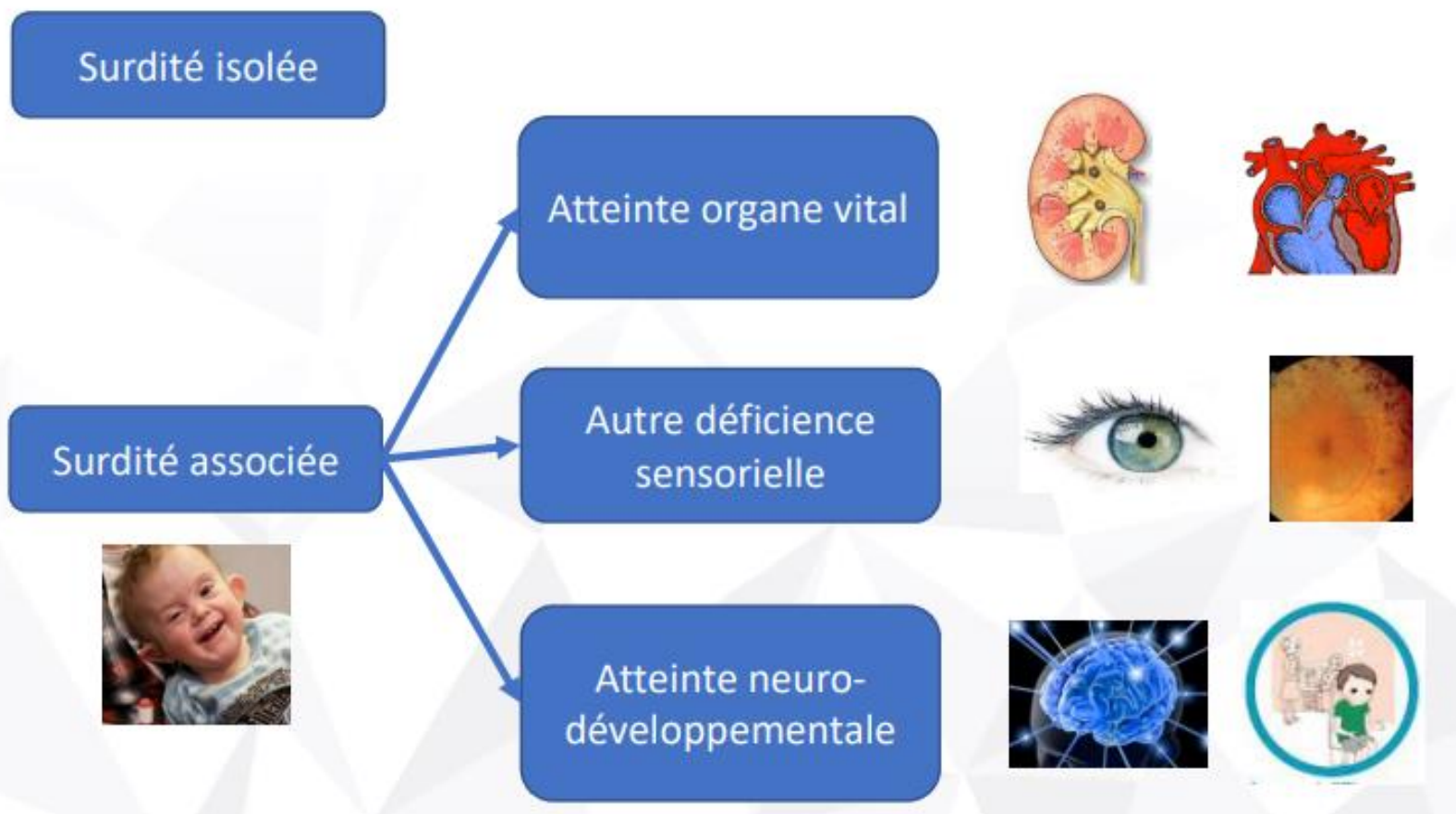
Bébé enfant adulte



OBJECTIFS DU DIAGNOSTIC : EXEMPLE DE LA SURDITÉ



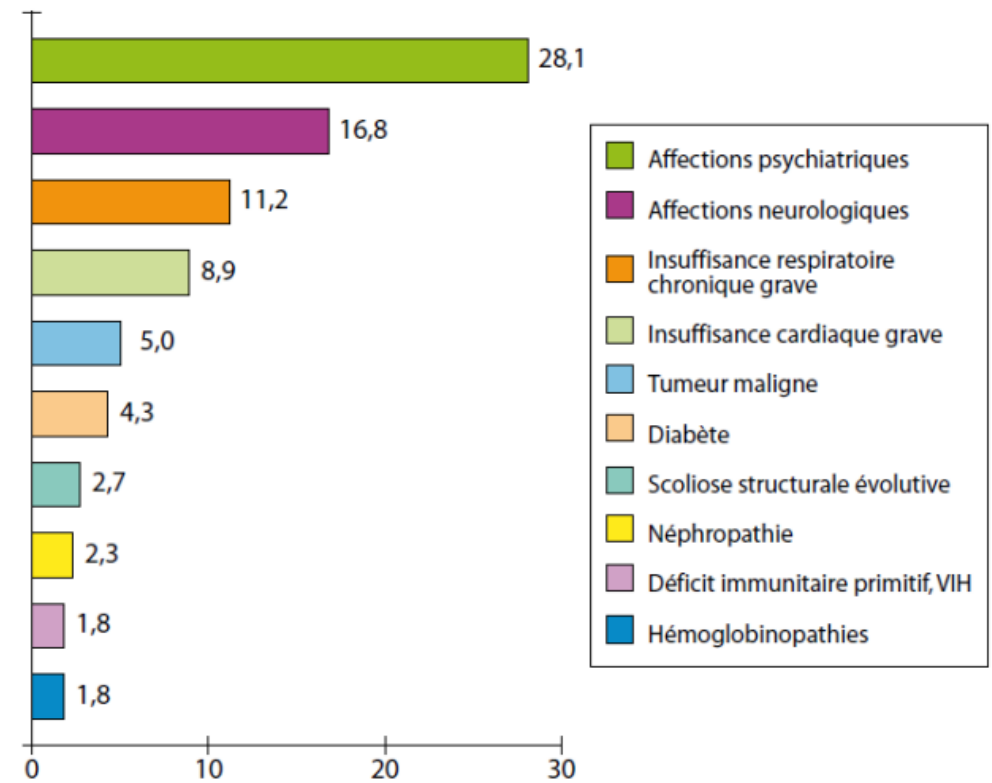
- Rechercher les atteintes et handicaps associés



TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX

- Début dans la petite enfance
- Se caractérisent par un retard de développement et se traduisent par des atteintes cognitives, comportementales et sensorimotrices
- grand mélange de signes neurologiques de sévérité variable
- Pronostic très variable
- Peuvent se voir isolés ou associés
- Diagnostic précis très difficile avant 6 ans notamment entre TSA et DI
- TND, TDAH, TSA, DI, trouble multidys, dyspraxie, trouble de la coordination, dysphasie, TSL, dyscalculie, dyslexie, épilepsie...

ALD les plus fréquentes chez les enfants
(% parmi l'ensemble des ALD des moins de 15 ans)
Données du régime général au 31 octobre 2004



Source : Maladies chroniques psychiatriques et neurologiques des enfants en ALD.
Neuropédiatrie CHU Bicêtre APHP, INSERM U 822 - CNAMTS-DSES

TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX

Prévalence très variable :

- Selon DSM-IV prévalence variant de 0,4 % à 16,6 % dans la population générale et le plus souvent compris entre 5 % et 10 %.
- Selon CIM-10 prévalence de 0,4 à 4,2 % avec une moyenne de 2 % environ.

Prévalences isolées (mais pas valable car certains troubles coexistent)

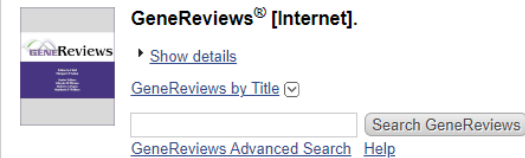
- DI 2,5%
- TSA 1,5%
- TDAH 3,5 %
- Multidys ?

OUTILS AU DIAGNOSTIC ET À LA PRISE EN CHARGE



Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS)

ARTICLE HAS - Mis en ligne le 29 août 2017



Usher Syndrome Type I

Synonyms: USH1, Usher 1

Robert K Koenekoop, MD, PhD, FACS, Moises A Arriaga, MD, MBA, FACS, Karmen M Trzupek, MS, CGC, and Jennifer J Lee, PhD.

[Author Information and Affiliations](#)

Initial Posting: December 10, 1999; Last Revision: October 8, 2020.

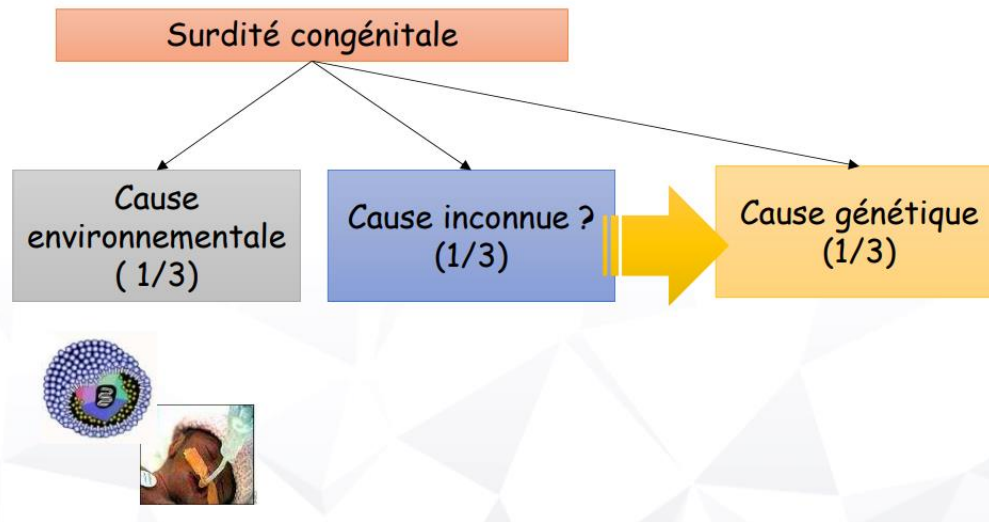
PLAN

- Introduction : objectifs du diagnostic étiologique des troubles sensoriels et neurodéveloppementaux
- Origine génétique
- La génétique et ses différents anomalies
- La génétique : outils diagnostiques
- Exemples de diagnostic : surdité syndromique
 - avant l'avènement du diagnostic pangénomique
 - avec l'analyse du génome entier
- Exemple de diagnostic : surdité a priori isolée
- L'avenir, le dépistage néonatal moléculaire ?
- Conclusion

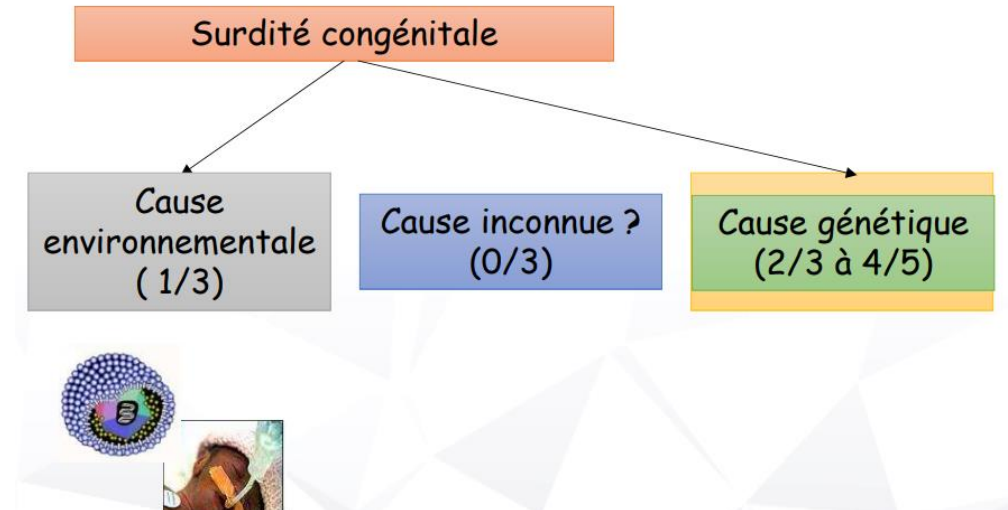
ORIGINE GÉNÉTIQUE DES TROUBLES SENSORIELS ? EVOLUTION DES CONNAISSANCES

Il y a 10 ans

Etiologies des surdités

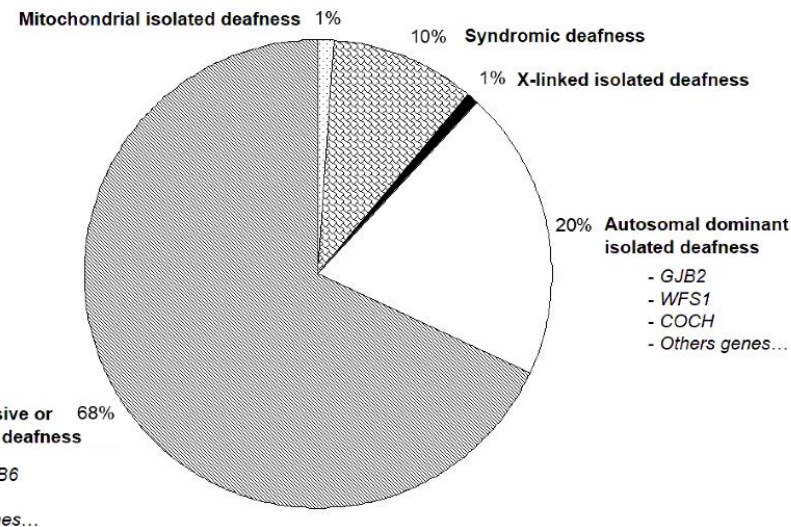


Bientôt ?



ORIGINE GÉNÉTIQUE

1/600 naissance surdité >35db



Env 80 % origine génétique

15% syndromiques

Usher, Pendred, Perrault, Waardenburg, Freidreich, Jervell Lange et Nielsen, Alport, Alpha Mannosidose, hypothyroïdie congénitale, Leopard, Stickler, CHARGE, Treacher-Collins....

85% non syndromiques

Autosomique récessif = 75% (DFNB)
Autosomique dominant = 23-24% (DFNA)
Lié à L'X < 2% (DFNX)
Mitochondrial <1%

Locus DFNB1 (GJB2 – GJB6) = 50 % des diagnostics moléculaires positifs

PLAN

- Introduction : objectifs du diagnostic étiologique des troubles sensoriels et neurodéveloppementaux
- Origine génétique
- La génétique et ses différents anomalies
- La génétique : outils diagnostiques
- Exemples de diagnostic : surdité syndromique
 - avant l'avènement du diagnostic pangénomique
 - avec l'analyse du génome entier
- Exemple de diagnostic : surdité a priori isolée
- L'avenir, le dépistage néonatal moléculaire ?
- Conclusion

QUELQUES RA

ADN

ARN

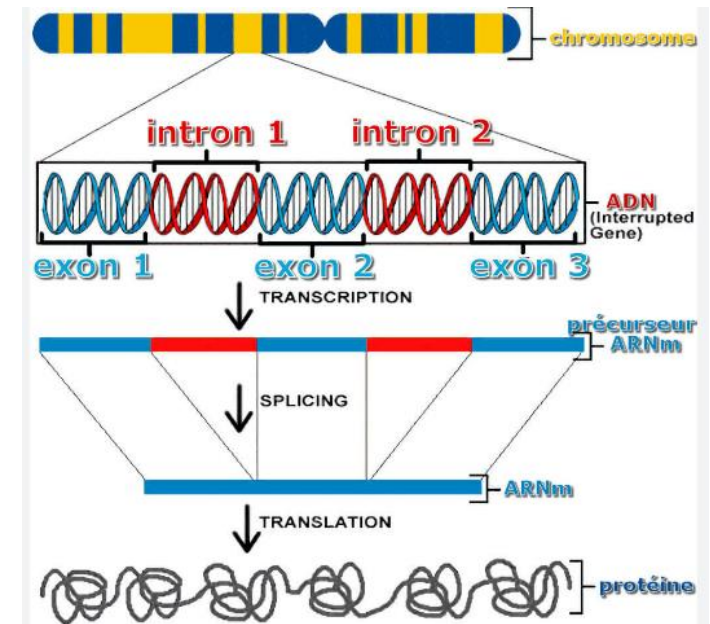
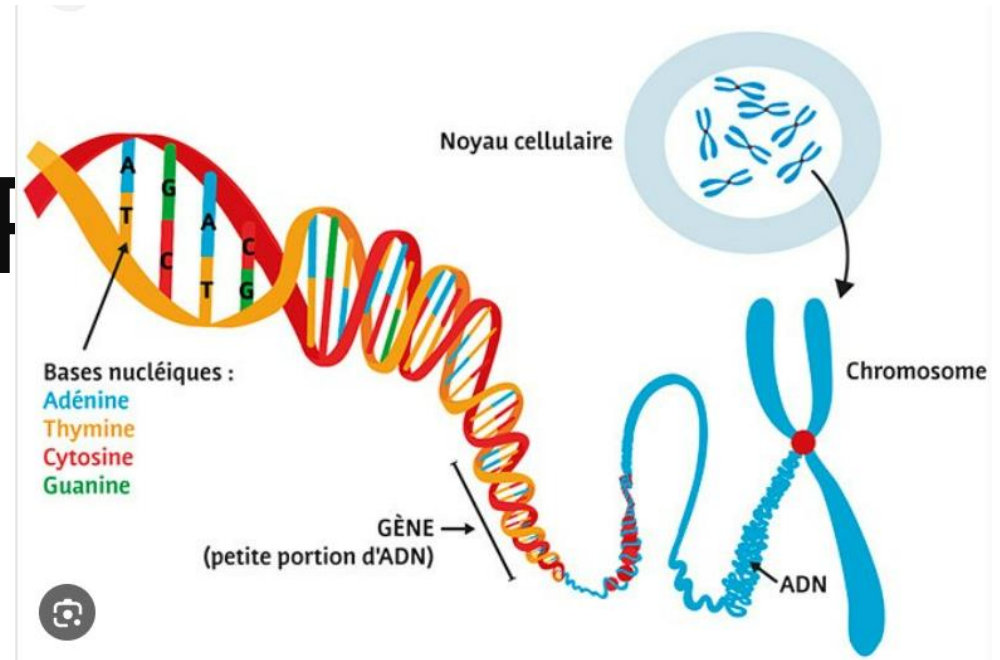
Protéine

Gène

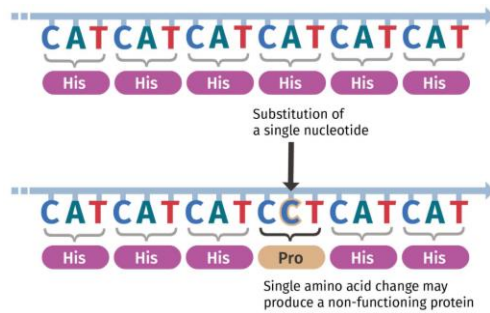
Chromosome

Mitose

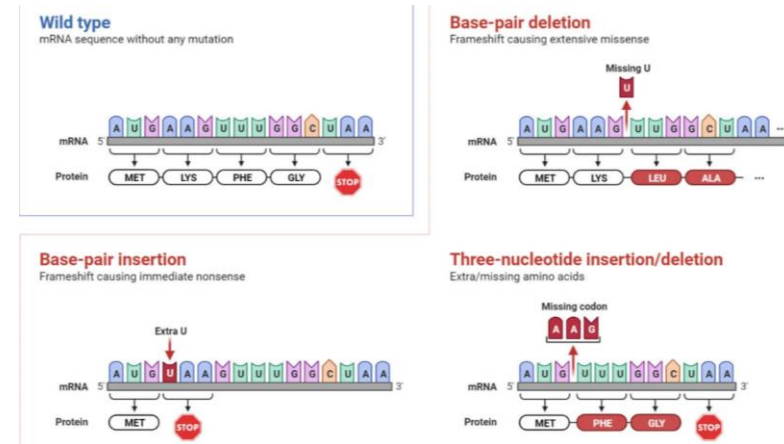
Méiose



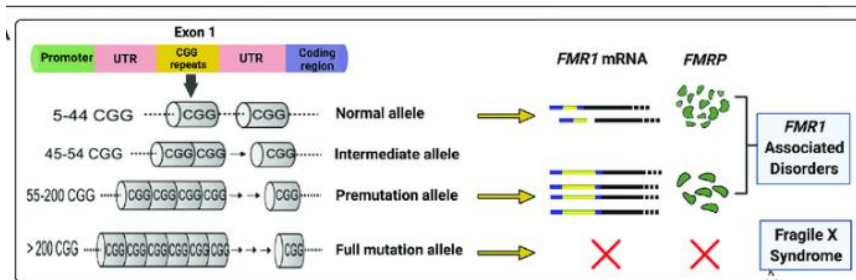
PRINCIPALES ANOMALIES GÉNÉTIQUES



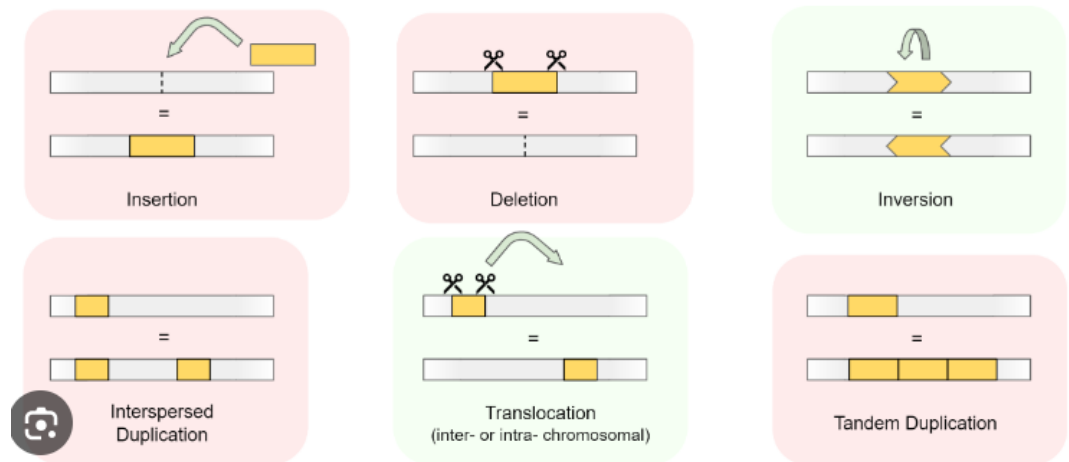
SNV (single nucleotide variation)



In/del



Amplifications de séquences répétées (le plus souvent triplets type CAG, CGG, CTG...)



SV (structure variant) dont CNV (copy number variation)

PRINCIPAUX MODES DE TRANSMISSION

. Transmission monogénique

Autosomique dominante

Autosomique récessive

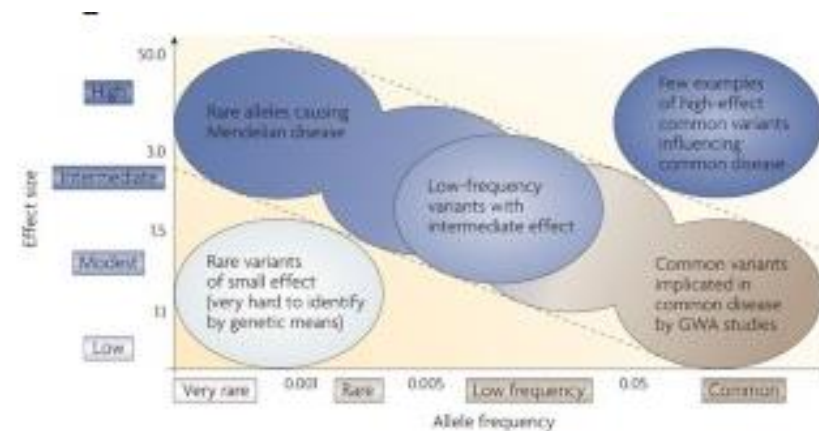
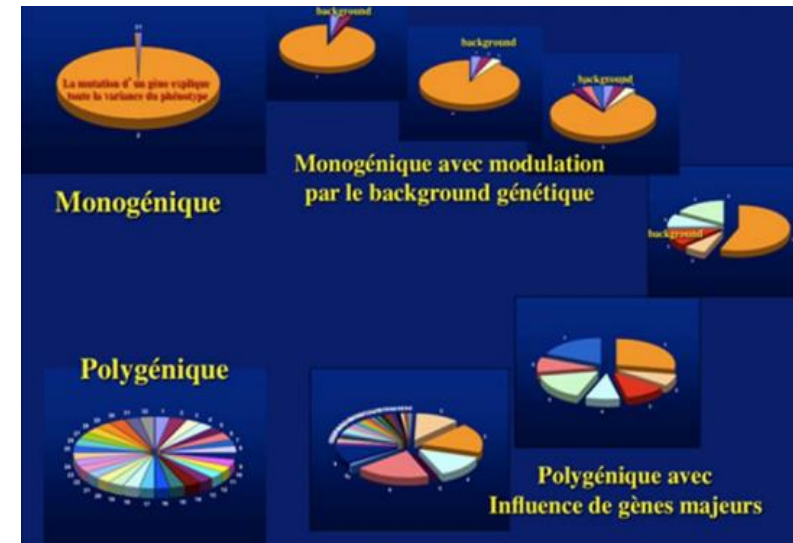
Liée à l'X

De novo

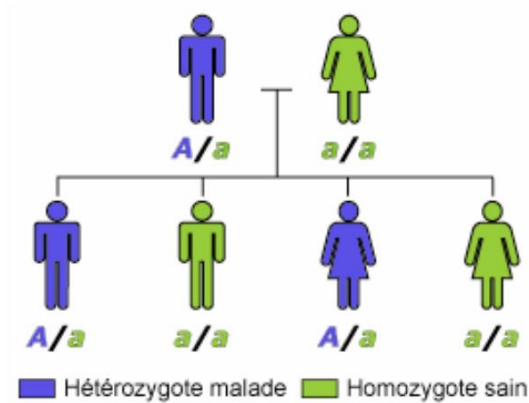
Mitochondriale

. Anomalies de structure chromosomique

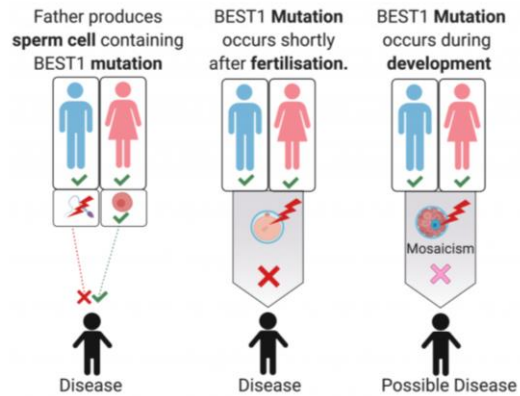
. Transmission polygénique



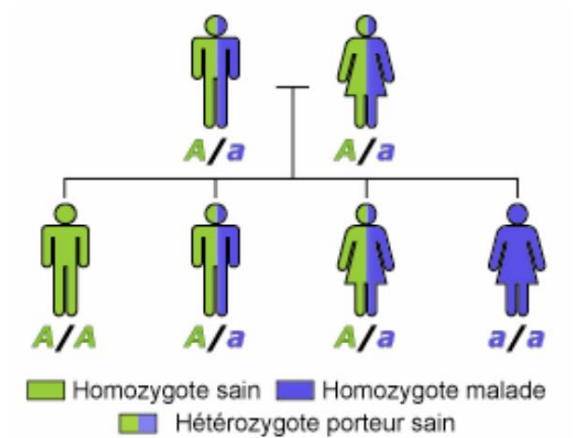
HÉRÉDITÉ MONOGÉNIQUE



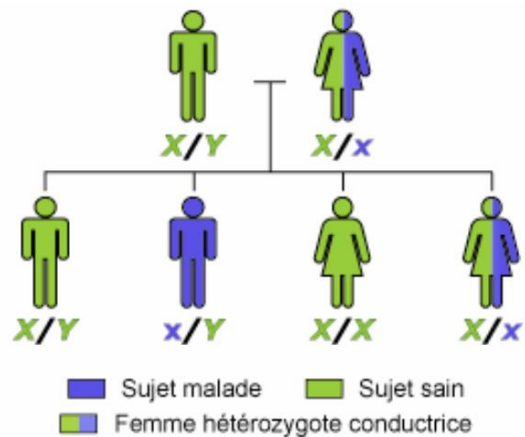
Autosomique dominante



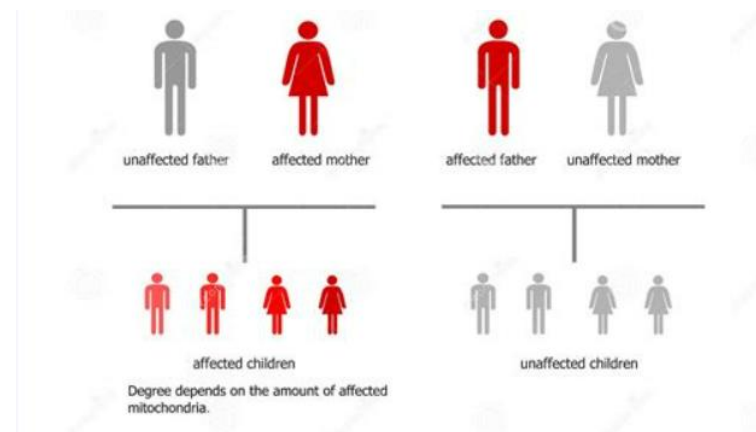
De novo



Autosomique récessive

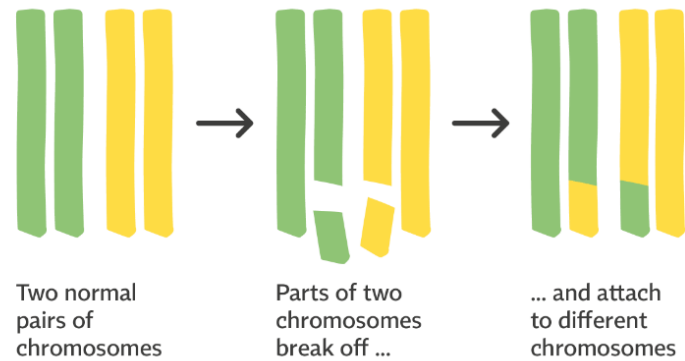


Liée à l'X

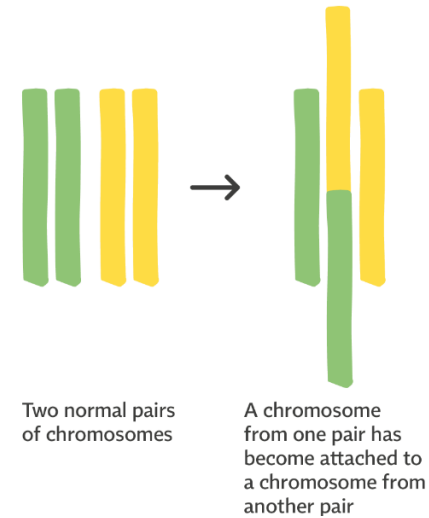


Mitochondriale

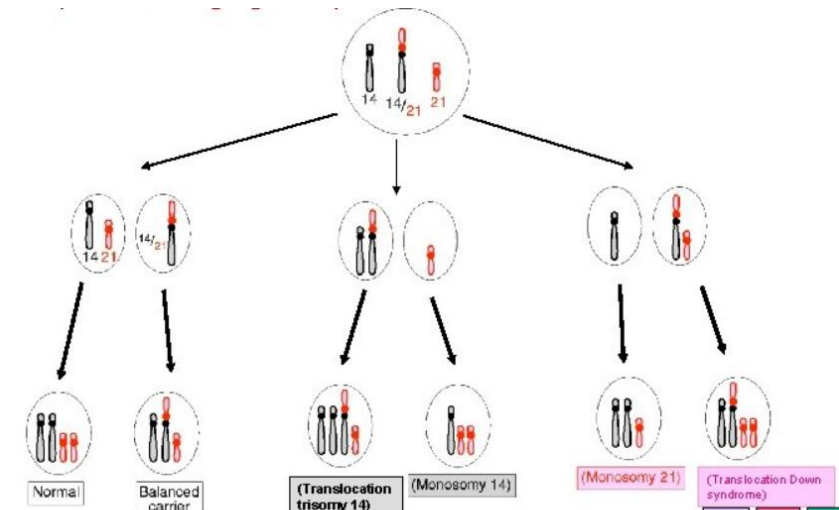
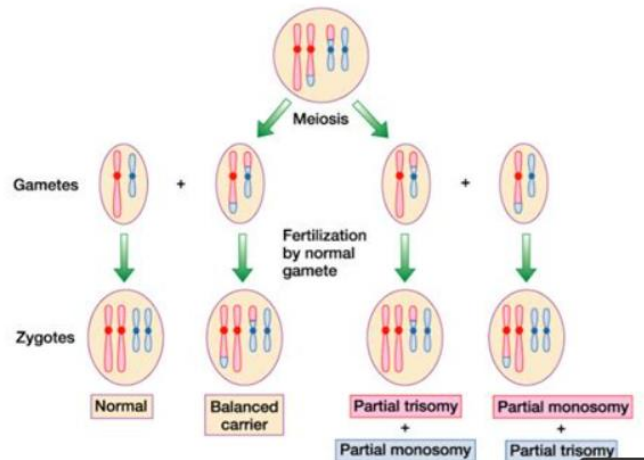
ANOMALIES CHROMOSOMIQUES À TYPE DE TRANSLOCATIONS



Translocation réciproque



Translocation



Risque de transmission de déséquilibre chromosomique



PLAN

- Introduction : objectifs du diagnostic étiologique des troubles sensoriels et neurodéveloppementaux
- Origine génétique
- La génétique et ses différents anomalies
- La génétique : outils diagnostiques
- Exemples de diagnostic : surdité syndromique
 - avant l'avènement du diagnostic pangénomique
 - avec l'analyse du génome entier
- Exemple de diagnostic : surdité a priori isolée
- L'avenir, le dépistage néonatal moléculaire ?
- Conclusion

PRINCIPALES MÉTHODES D'ANALYSES

ADN

A/ Chromosomes : cyogénétique

- caryotype
- FISH
- CGH array
- Cartographie optique Bionano

b/ Gènes

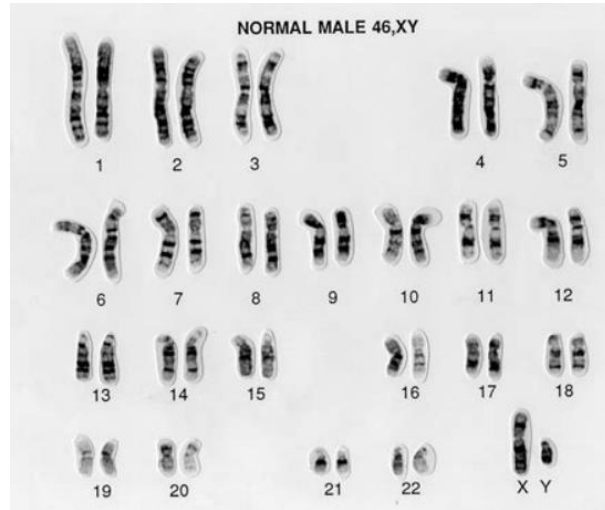
- séquençage ciblé Sanger
- NGS panel
- NGS exome

c/ Whole génome

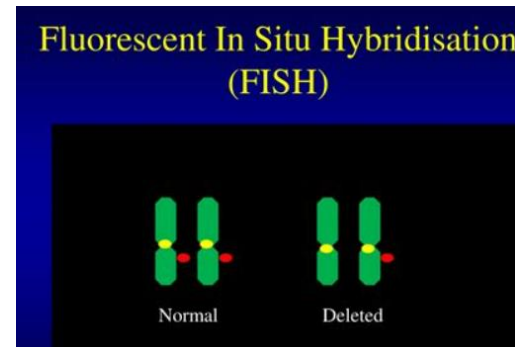
Autres : études fonctionnelles , conséquences des anomalies de l'ADN :
ARN, protéines, modifications épigénétiques de la chromatine

CYTOGÉNÉ

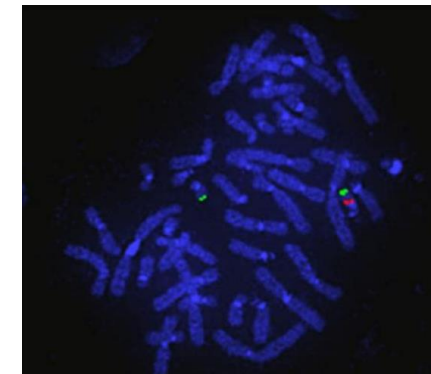
Méthode	Résolution	Couverture	Détection anomalies déséquilibrées	Détection anomalies équilibrées	LOH	Triploidies
Caryotype	5-10 Mb	Géome entier	OUI	OUI	NON	OUI
FISH	150-200 Kb	Sonde spécifique	OUI	OUI	NON	OUI
CGH-array	30-100 Kb	Géome entier	OUI	NON	NON	NON
SNP-array	30-100 kb	Géome entier	OUI	NON	OUI	OUI



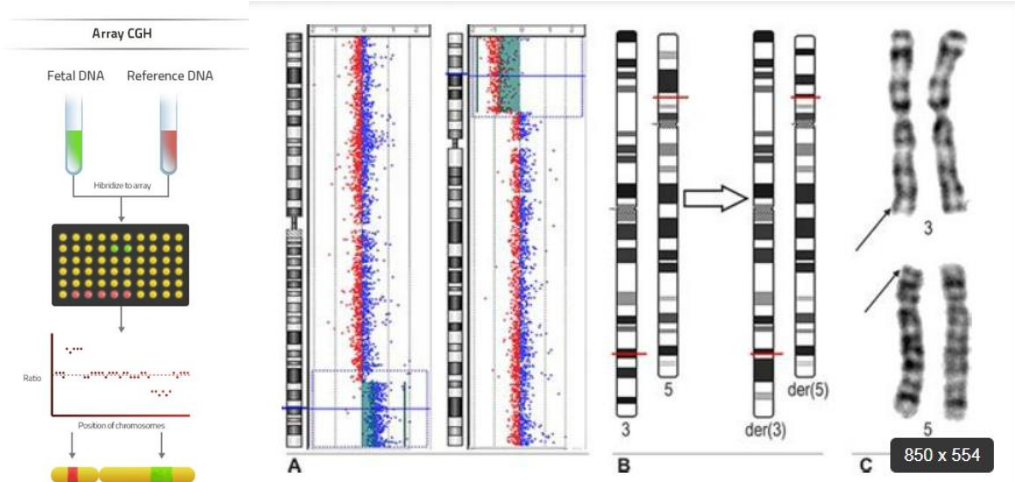
Caryotype



Fluorescent In Situ Hybridisation (FISH)



FISH

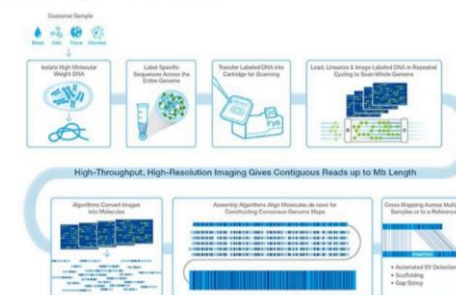


CGH array

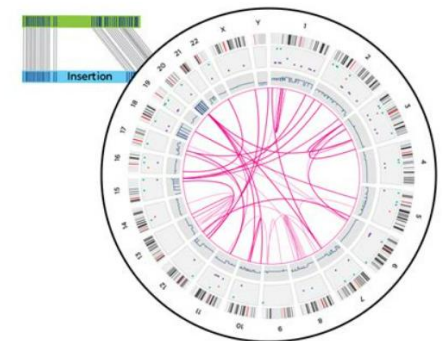
BioNano Genomics Irys Workflow

High-throughput workflow gives:

- Automated SV Detection
- Scaffolding
- Gap Sizing



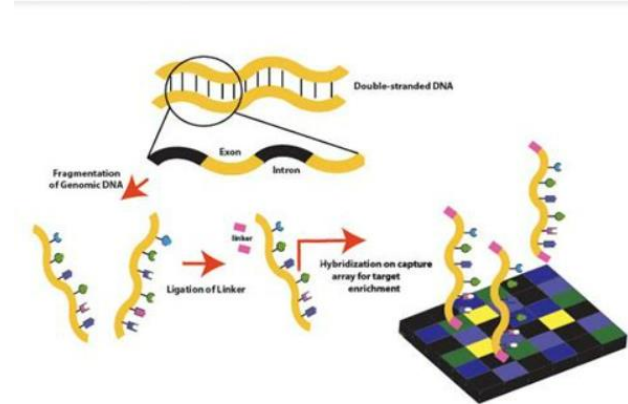
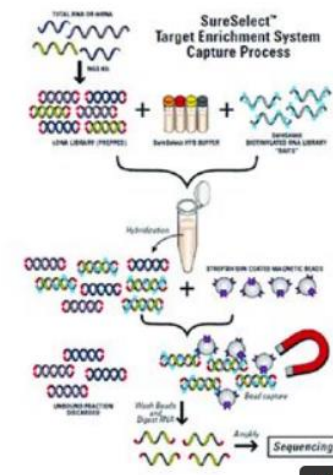
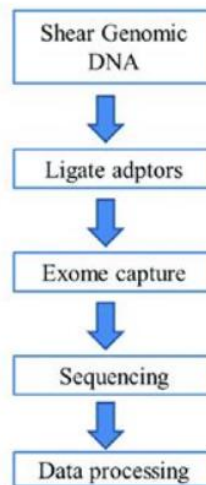
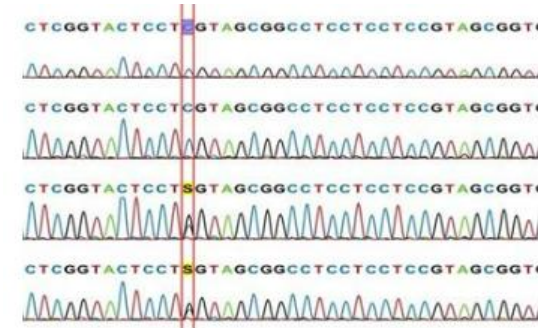
Cross-Mapping Across Multiple Samples or to a Reference



Cartographie optique Bionano

BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

- séquençage ciblé (laboratoires référence), tests des apparentés
- Panel de gènes (laboratoires référence) ; exemple à Montpellier : surdité, Usher)
- Exome

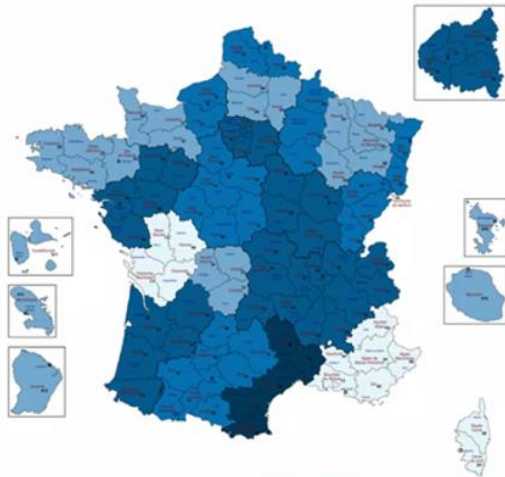


WHOLE GENOME

Majoritairement dans le cadre du PFMG pour Montpellier sur la plateforme AURAGEN



RÉPARTITION DES PRESCRIPTIONS 2022 MALADIES RARES/ NB DE CCMR ET CRMR



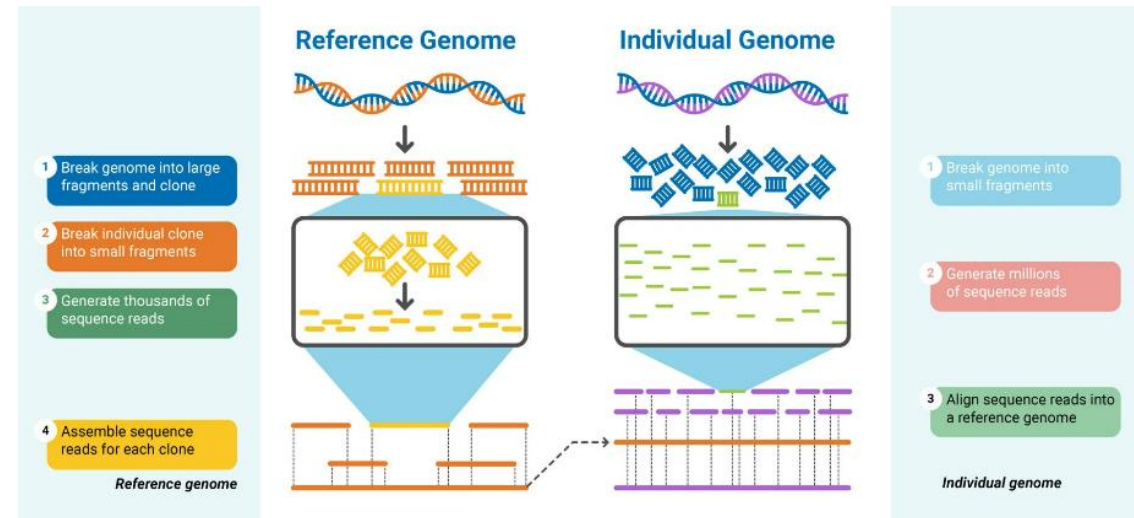
Activité 2022 par rapport à la répartition attendue en fonction du nombre de CCMR et CRMR

- Supérieur à 2x
- Entre 1x et 2x
- Entre 0.5x et 1x
- Entre 0.25x et 0.5x
- Inférieure à 0.25x

PFMG 2025- Données nationales

Le CHU de Montpellier est le 1^{er} prescripteur de génome sur la plateforme AURAGEN

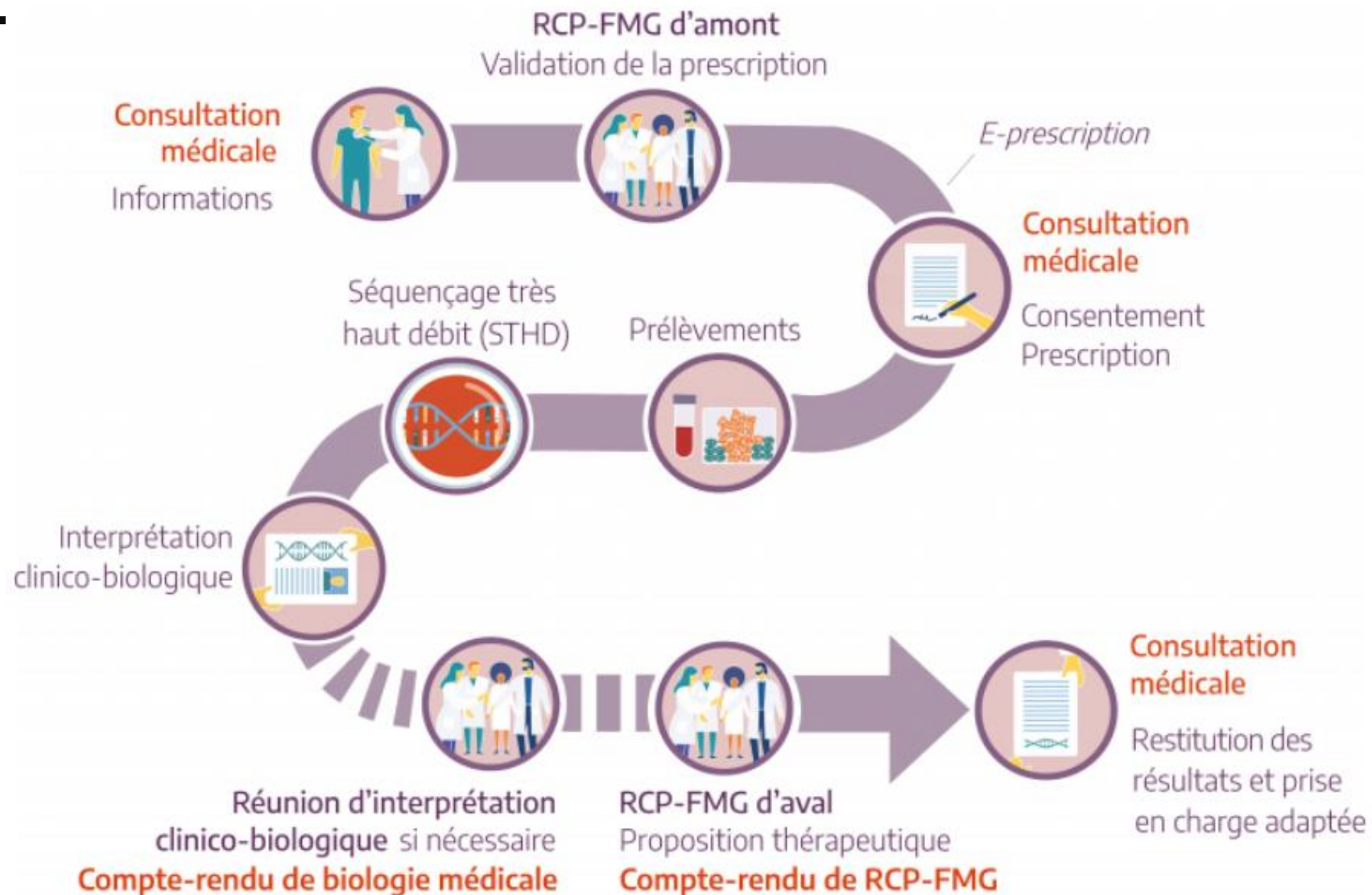
Examen gratuit, susceptible de rapporter un financement si interprétation biologique réalisée sur site



WHOLE GENOME

Idéalement, RCP dédiée d'amont (SENSGEN, DI...), rythmicité variable

Mais développement des RCP locales



Domaine	Type	Portage	Préindication
Maladies rares	Maladies cardiaques et vasculaires	CARDIOGEN	Cardiomyopathies familiales
Maladies rares	Maladies cardiaques et vasculaires	CARDIOGEN	Troubles du rythme héréditaires
Maladies rares	Maladies cardiaques et vasculaires	FAVA-Multi	Lymphoedèmes primaires
Maladies rares	Maladies cardiaques et vasculaires	FAVA-Multi	Maladie de Rendu-Osler
Maladies rares	Maladies cardiaques et vasculaires	FAVA-Multi	Maladies des artères de moyen calibre
Maladies rares	Maladies cardiaques et vasculaires	FAVA-Multi	Malformations artérioveineuses superficielles et du SNC à potentiel agressif
Maladies rares	Maladies cardiaques et vasculaires	FAVA-Multi	Syndrome de Marfan et pathologies apparentées, formes familiales d'anévrismes de l'aorte thoracique
Maladies rares	Maladies dermatologiques	FIMARAD	Génodermatoses
Maladies rares	Maladies endocriniennes et métaboliques	FILNEMUS	Maladies mitochondriales
Maladies rares	Maladies immunologiques et auto-inflammatoires	MaRIH	Déficits immunitaires héréditaires
Maladies rares	Maladies neurologiques	BRAIN-TEAM	Ataxies héréditaires du sujet jeune
Maladies rares	Maladies neurologiques	BRAIN-TEAM	Calcifications cérébrales
Maladies rares	Maladies neurologiques	BRAIN-TEAM	Dystonie ou mouvements anormaux rares du sujet jeune
Maladies rares	Maladies neurologiques	BRAIN-TEAM	Leucodystrophies
Maladies rares	Maladies neurologiques	BRAIN-TEAM	Maladies cérébrovasculaires rares
Maladies rares	Maladies neurologiques	BRAIN-TEAM	Maladies et troubles cognitifs neurodégénératifs du sujet jeune et/ou familiaux
Maladies rares	Maladies neurologiques	BRAIN-TEAM	Neurodégénérescence par accumulation intracérébrale de fer
Maladies rares	Maladies neurologiques	BRAIN-TEAM	Paraparésies spastiques héréditaires du sujet jeune
Maladies rares	Maladies neuromusculaires	FILNEMUS	Hypotonies néonatales périphériques suspectes de maladies neuromusculaires
Maladies rares	Maladies neuromusculaires	FILNEMUS	Myopathies
Maladies rares	Maladies neuromusculaires	FILNEMUS	Neuropathies périphériques héréditaires
Maladies rares	Maladies neuromusculaires	FISLAN	Sclérose latérale amyotrophique
Maladies rares	Maladies hématologiques	MaRIH	Aplasies et hypoplasies médullaires
Maladies rares	Maladies hématologiques	MaRIH	Histiocytoses sans mutation BRAFV600E
Maladies rares	Maladies hématologiques	MaRIH	Neutropénies chroniques sévères
Maladies rares	Maladies hématologiques	MCGRE	Maladies constitutionnelles du globule rouge
Maladies rares	Maladies hématologiques	MHEMO	Pathologies de l'hémostase
Maladies rares	Maladies hépato-rénales et digestives	FILFOIE	Pathologies sévères du foie à révélation pédiatrique
Maladies rares	Maladies hépato-rénales et digestives	FIMATHO	Entéropathies congénitales du jeune enfant
Maladies rares	Maladies hépato-rénales et digestives	FIMATHO	Pancréatites chroniques d'origine génétique
Maladies rares	Maladies hépato-rénales et digestives	ORKID	Néphropathies chroniques
Maladies rares	Maladies immunologiques et auto-inflammatoires	FAI'R	Maladies auto-inflammatoires et auto-immunes monogéniques
Maladies rares	Maladies immunologiques et auto-inflammatoires	MaRIH	Angioedèmes bradykiniques héréditaires

Maladies rares	Maladies endocriniennes et métaboliques	FIRENDO	Anomalies sévères de la différenciation sexuelle d'origine gonadique et hypothalamo-hypophysaire
Maladies rares	Maladies endocriniennes et métaboliques	FIRENDO	Diabète néonatal
Maladies rares	Maladies endocriniennes et métaboliques	FIRENDO	Diabètes rares du sujet jeune et diabètes lipotrophiques
Maladies rares	Maladies endocriniennes et métaboliques	FIRENDO	Dysfonction de l'axe thyroïdote
Maladies rares	Maladies endocriniennes et métaboliques	FIRENDO	Déficits hypophysaires combinés (au moins 2 déficits antéhypophysaires) d'apparition néonatale ou plus tardive
Maladies rares	Maladies endocriniennes et métaboliques	FIRENDO	Hypersécrétions hormonales hypophysaires
Maladies rares	Maladies endocriniennes et métaboliques	FIRENDO	Syndrome de Cushing par hyperplasie nodulaire bilatérale des surrénales
Maladies rares	Maladies endocriniennes et métaboliques	G2M	Maladies héréditaires du métabolisme
Maladies rares	Maladies endocriniennes et métaboliques	OSCAR	Pathologies rares du métabolisme phospho-calcique ou de la minéralisation dentaire
Maladies rares	Malformations et troubles du neurodéveloppement	DéfScience	Schizophrénie syndromique
Maladies rares	Malformations et troubles du neurodéveloppement	DéfScience	Troubles du spectre autistique ou troubles précoces et sévères du neuro-développement sans déficience intellectuelle de formes monogéniques
Maladies rares	Malformations et troubles du neurodéveloppement	SENSGENE	Malformations oculaires
Maladies rares	Malformations et troubles du neurodéveloppement	TÊTECOU	Formes syndromiques de maladies rares à expression bucco-dentaire
Maladies rares	Troubles de la fertilité	FIRENDO	Infertilités masculines rares
Maladies rares	Troubles de la fertilité	FIRENDO	Insuffisance ovarienne primitive
Maladies rares	Troubles sensoriels	SENSGENE	Dystrophies rétiniennes héréditaires
Maladies rares	Troubles sensoriels	SENSGENE	Surdités précoces
Maladies rares	Maladies osseuses et articulaires	OSCAR	Maladies osseuses constitutionnelles
Maladies rares	Maladies osseuses et articulaires	OSCAR	Syndromes avec hyperlaxité articulaire majeure sans déficit intellectuel
Maladies rares	Maladies pulmonaires	RESPIFIL	Maladies respiratoires rares
Maladies rares	Malformations et troubles du neurodéveloppement	AnDDI-Rares	Anomalies du développement, syndromes malformatifs et syndromes dysmorphiques sans déficience intellectuelle
Maladies rares	Malformations et troubles du neurodéveloppement	AnDDI-Rares DéfScience	Déficience intellectuelle
Maladies rares	Malformations et troubles du neurodéveloppement	AnDDI-Rares DéfScience	Malformations cérébrales
Maladies rares	Malformations et troubles du neurodéveloppement	AnDDI-Rares NEUROSPHINX	Dysraphismes
Maladies rares	Malformations et troubles du neurodéveloppement	CARDIOGEN	Malformations cardiaques complexes congénitales
Maladies rares	Malformations et troubles du neurodéveloppement	DéfScience	Epilepsies pharmacorésistantes à début précoce
Maladies rares	Malformations et troubles du neurodéveloppement	DéfScience	Malformations et maladies congénitales et très précoces du cervelet et du tronc cérébral

Cancers	Cancers de l'adulte	GBMHM	Leucémies aiguës réfractaires ou en recrudescence chez l'adulte
Cancers	Cancers de l'adulte	GBMHM LYSA	Lymphomes B diffus à grandes cellules en recrudescence ou réfractaires (Page en travaux)
Cancers	Cancers de l'adulte	GBMHM LYSA	Lymphomes de diagnostic incertain (Page en travaux)
Cancers	Cancers de l'adulte	GFCO SCOPP	Cancers avancés en échec thérapeutique de première ligne
Cancers	Cancers de l'adulte	GFCO SCOPP	Cancers de primitif inconnu
Cancers	Cancers de l'adulte	GFCO SCOPP	Cancers rares
Cancers	Cancers pédiatriques	SFCE	Cancers et leucémies pédiatriques au diagnostic
Cancers	Cancers pédiatriques	SFCE	Cancers et leucémies pédiatriques en échec de traitement
Oncogénétique	Oncogénétique	Groupe génétique et cancer	Cancers avec antécédents familiaux particulièrement sévères
Oncogénétique	Oncogénétique	Groupe génétique et cancer	Cancers avec phénotypes tumoraux extrêmes et sans antécédents familiaux

- Préindications
- Parcours de soin dans le cadre de filières maladies rares/cancer : pour certaines préindications, prescription possible en première intention, pour d'autres uniquement si premier examen (le plus souvent panel spécifique) négatif

SURDITÉS PRÉCOCES

Porté par : SENSGENE, maladies sensorielles

Référents :

Clinicien(s) : Sandrine MARLIN

Biologiste(s) : Laurence JONARD

PRÉSENTATION

Surdité syndromique ou malformative :

Cette population se définit par l'association d'une surdité à des signes cliniques et/ou des malformations d'autres organes et/ou des malformations des différentes parties de l'oreille (externe, moyenne ou interne). Les signes associés peuvent être congénitaux ou apparaître avec l'âge.

Surdité isolée précoce :

Surdité isolée diagnostiquée avant 15 ans bilatérale de moyenne à sévère.

[Télécharger ici la fiche de demande d'examen pour le séquençage génomique Surdités précoces.](#)

CRITÈRES AVANT D'ENVISAGER UNE DISCUSSION EN RCP-FMG

Surdité syndromique ou malformative :

Stratégie Génome first avec analyse des gènes du panel *in silico* en première intention puis de l'ensemble des gènes OMIM.

- Surdité de perception uni ou bilatérale apparue avant 30 ans ou surdité de transmission congénitale
- Associée à une atteinte d'un ou plusieurs autres organes ou à une malformation de l'oreille externe et/ou moyenne et/ou interne
- Audiogrammes et Imagerie des rochers du cas index disponibles
- Cas sporadiques et familiaux
- CGH normale en cas de malformations

Surdité isolée précoce :

Stratégie Génome en deuxième intention après analyses de GJB2 et d'un panel de gènes normales

- Surdité de perception bilatérale apparue avant 15 ans de moyenne à profonde
- Audiogrammes et Imagerie des rochers du cas index disponibles
- Cas sporadiques et familiaux
- GJB2 et NGS Panel surdités Normaux
- Fiche de renseignements cliniques remplie à joindre dans les sites de e-prescription

ATTENTION

Toutes les variations ne sont pas pathogènes !

En moyenne, un génome c'est

- 10 CNV (copy number variation) : délétions/duplications
- 3 à 4 Millions de SNV (single nucleotide variation)
 - dont 20000 situés dans les séquences codantes
 - 10000 synonymes
 - 9000 faux-sens
 - 100 codons stops prématurés
 - 100 mutations d'épissage

Parmi ces variants 10 sont pathogènes ou probablement pathogènes...

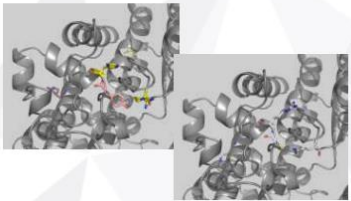
CLASSEMENT DES VARIANTS EN FONCTION DE LEUR PROBABILITÉ DE PATHOGENICITÉ

Analyses bases de données
(humaines, phylogénétiques)



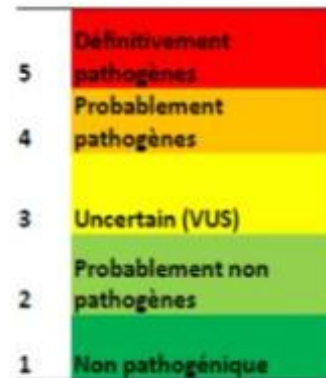
Variant ID	Position	Clinical Significance
...
...
...

Analyses in silico



Analyse *in silico* :

- **Fréquence allélique +++**
- **Prédictions**
 - conservation aa
 - écart physico chimique

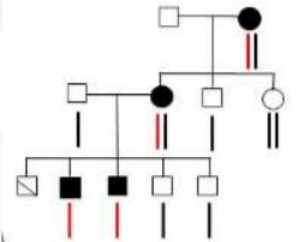


Autres données:

- **Tableau clinique ++** => Problème connaissance spectre, expressivité
- **Ségrégation familiale ++** => Problème pénétrance
- Type de gène
- Littérature

- **Données analyses fonctionnelles +++**
(modèles cellulaires, modèles animaux...)

Ségrégation familiale



- Seuls les classes 4 et 5 ont un intérêt clinique
- Augmentation du nombre de variants de signification inconnue avec le degré d'exhaustivité des analyses
- Nécessité de données supplémentaires (fonctionnelles/ségrégation familiale) pour pouvoir conclure

RISQUE DES ANALYSES NON CIBLÉES

Données incidentes/secondaires

- gènes indiquant une prédisposition aux cancers (BRCA1/BRCA2/TP53...)
- gènes indiquant une prédisposition aux cardiomyopathies (PKP2/MYH7...)
- gènes indiquant une prédisposition aux pathologies neurodégénératives ? (HTT, APP..)

La loi indique désormais la nécessité d'informer et de rendre ce type de données si le patient le souhaite



Art. 7. – L'article R. 1131-4 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. R. 1131-4. – Préalablement à l'expression écrite de son consentement dont le modèle est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé après avis de l'agence de la biomédecine, la personne est informée :

« 1° Des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, du degré de fiabilité des examens ainsi que des possibilités de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, et de soins ;

« 2° Des modalités de transmission génétique de la maladie recherchée lorsqu'elles sont connues et de leurs possibles conséquences chez d'autres membres de sa famille ;

« 3° Le cas échéant, si elle y consent, que l'examen peut révéler incidemment des caractéristiques génétiques sans relation avec son indication initiale mais dont la connaissance permettrait à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, ou de soins.

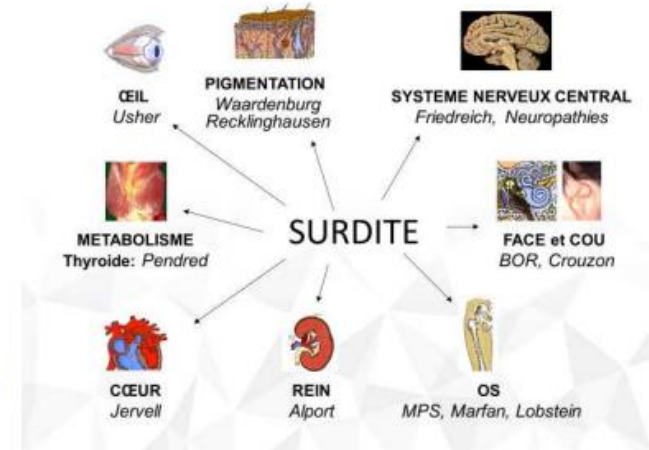
PLAN

- Introduction : objectifs du diagnostic étiologique des troubles sensoriels et neurodéveloppementaux
- Origine génétique
- La génétique et ses différents anomalies
- La génétique : outils diagnostiques
- Exemples de diagnostic : surdité syndromique
 - avant l'avènement du diagnostic pangénomique
 - avec l'analyse du génome entier
- Exemple de diagnostic : surdité a priori isolée
- L'avenir, le dépistage néonatal moléculaire ?
- Conclusion

Surdités génétiques : hétérogénéité

- Syndromiques

- Plus de 400 syndromes décrits
- Plus de 100 gènes identifiés
- Quelques syndromes plus fréquents que les autres



- Surdités isolées non syndromiques

- Plus de 120 gènes décrits en 2022

SpringerLink

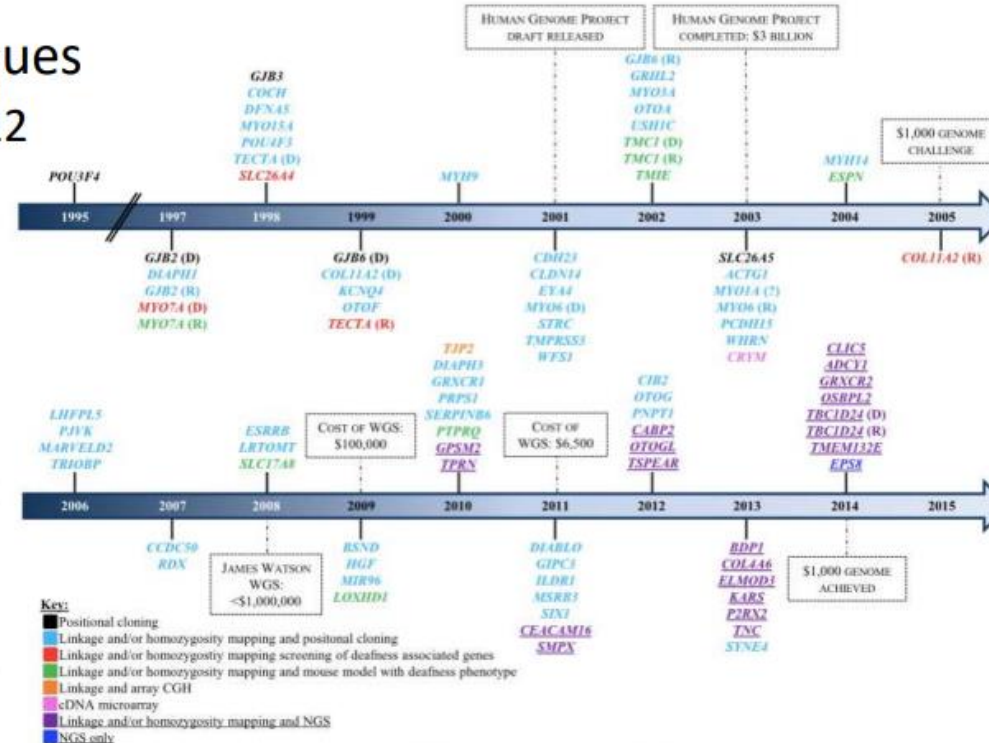
Home > Human Genetics > Article

Review | Published: 19 January 2022

Genetic etiology of non-syndromic hearing loss in Europe

Ignacio del Castillo , Matias Morin , María Domínguez-Ruiz  & Miguel A. Moreno-Pelayo 

Human Genetics 141, 683–696 (2022) | Cite this article



EXEMPLES DE SURDITÉ SYNDROMIQUES

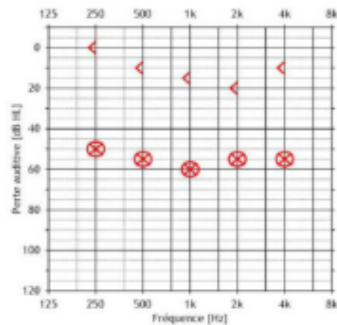
- avant les analyses pangénomiques
- avec les analyses pangénomiques

EXEMPLE : INTÉRÊT D'UNE CONSULTATION DE GÉNÉTIQUE

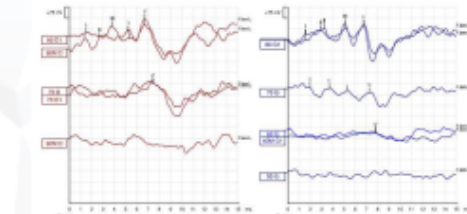
Petite fille de 5 ans

- Antécédents familiaux de surdité
- Née à terme, croissance et développement normal
- Dépistage auditif : normal (OEA)
- Doute auditif vers 4 ans : première audiométrie par l'audioprothésiste de la maman

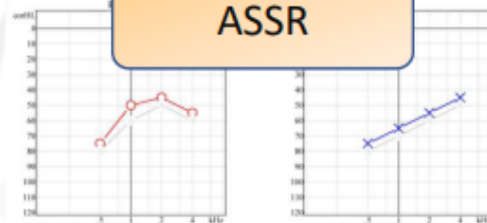
Champ libre,
4 ans



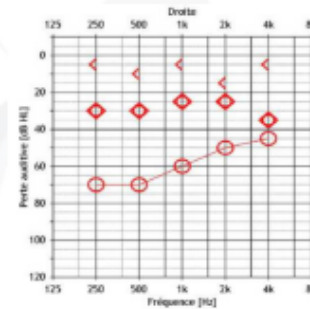
PEA en CA



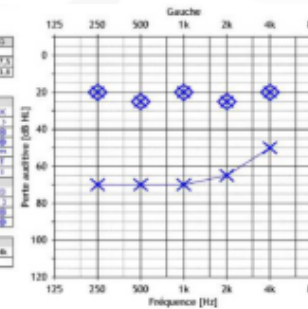
ASSR



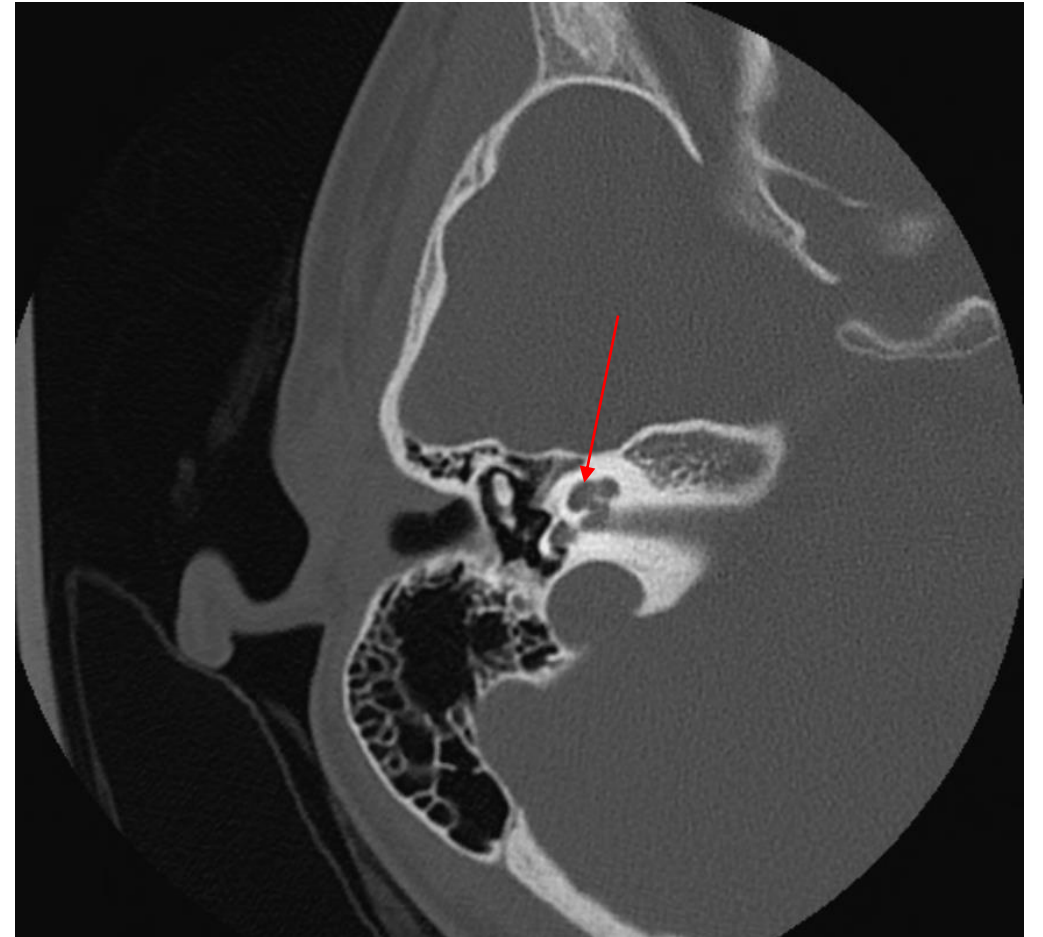
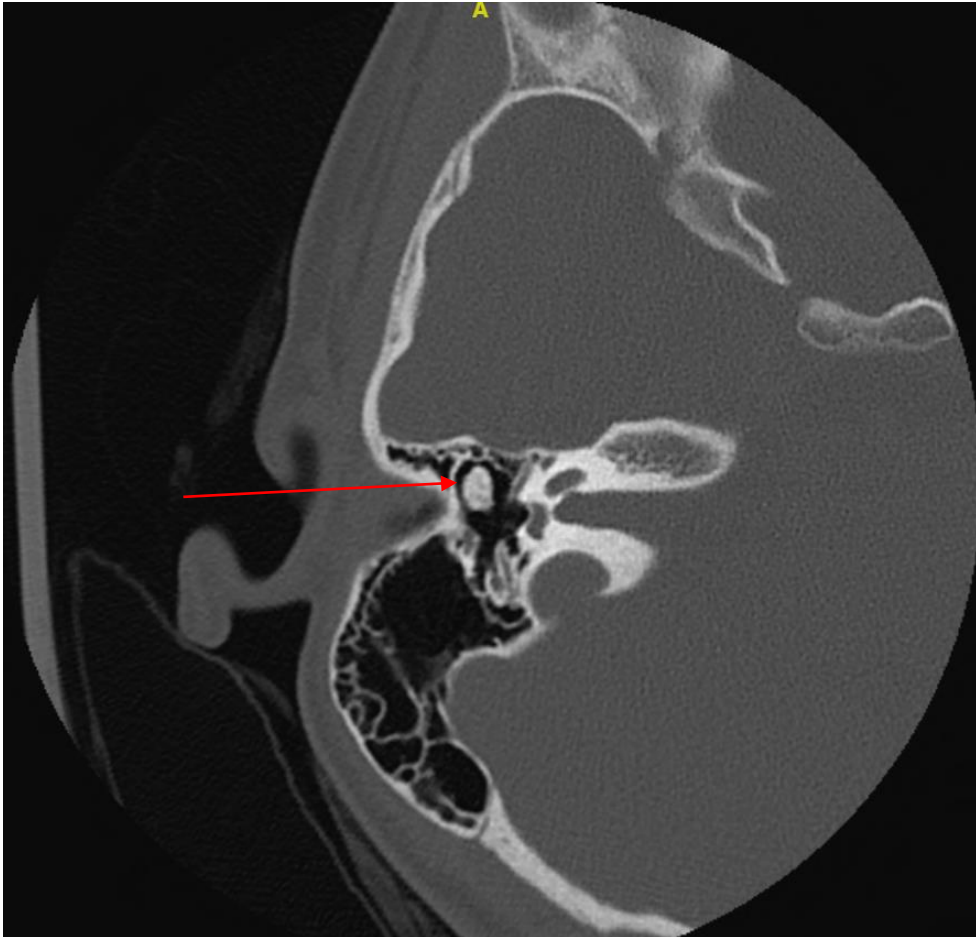
Audiométrie tonale casque,
oreilles nues et appareillées, 5 ans



	S	B	G
CA	0	0	0
CD	0	0	0
CA, avec HA	0	0	0
Seuil d'insertion	1	1	1
Prothèses	0	0	0
HA, avec HA	0	0	0



SCANNER DES ROCHERS



Dysmorphie ossiculaire bilatérale, avec aspect de bloc incudomalléaire
chaîne des osselets et bloc uncundo malléaire ; partition incomplète de la
cochlée type II

EXEMPLE : INTÉRÊT D'UNE CONSULTATION DE GÉNÉTIQUE

- Antécédents familiaux de surdité
- Née à terme, croissance et développement normal
- Dépistage auditif : normal (OEA)
- Doute auditif vers 4 ans : première audiométrie par l'audioprothésiste de la maman
- Suivie pour un strabisme et une hypermétropie à +7 Dioptries
- Pas d'imagerie
- A l'examen,
 - Poids 20 kg 500 (+1,2 DS),
 - taille 119 cm (+2,8 DS),
 - Périmètre crânien 49,5 cm (-0,5 DS)
 - Tension artérielle est à 82/49



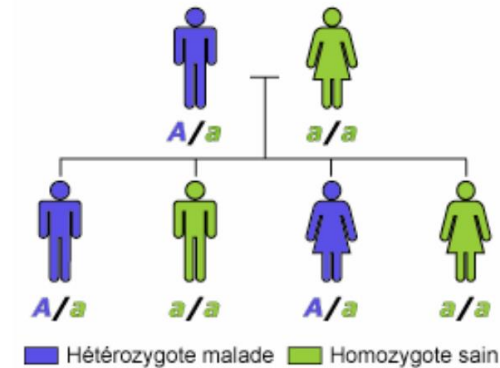
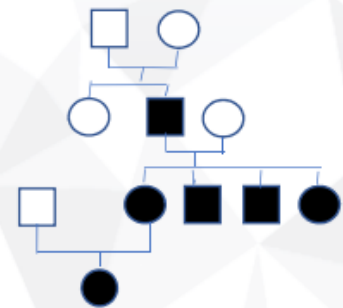
- Sa maman

- Diagnostic d' « otospongiose » opérée vers l'âge de 12 ans,
- Appareillée depuis 2 ans avec une surdité qui s'est majorée depuis son accouchement.
- Hypermétropie à + 11 dioptries



- Antécédents familiaux

- premier frère de Madame : hypermétropie et anomalie des osselets avec une surdité opérée durant son enfance.
- second frère : hypermétropie et problème d'acuité auditive mais non pris en charge.
- sœur, surdité appareillée.
- père de Madame : hypermétropie et baisse d'acuité auditive. Opéré à deux reprises et appareillé.



Autosomique dominante

- Hypothèse : altération du gène *NOG*, pathologie autosomique dominante

- Stratégie diagnostique : CGH array puis gène ciblé => délétion emportant le gène *NOG*



Autosomal dominant stapes fixation, syndactyly, and symphalangism in a family with *NOG* mutation: Long term follow-up on surgical treatment

Marie Westergaard Nielsen^{1*}, Tine Amstrup², Jens Højberg Wanscher³, Klaus Brüsgaard⁴, Lillian Bomme Ougaard⁴

¹Department of Otorhinolaryngology, Odense University Hospital, Odense, Denmark
²Department of Otorhinolaryngology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark
³Department of Otorhinolaryngology, Odense University Hospital, Odense, Denmark
⁴Ramus Clinic, Institute of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

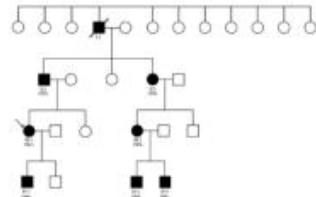
Author Manuscript

HHS Public Access
 Author manuscript
Otol Neurotol. Author manuscript; available in PMC 2022 September 01.

Published in final edited form as:
Otol Neurotol. 2021 September 01; 42(8): e1143–e1151. doi:10.1097/MAO.0000000000003176.

Genetic heterogeneity and core clinical features of *NOG*-related-symphalangism spectrum disorder

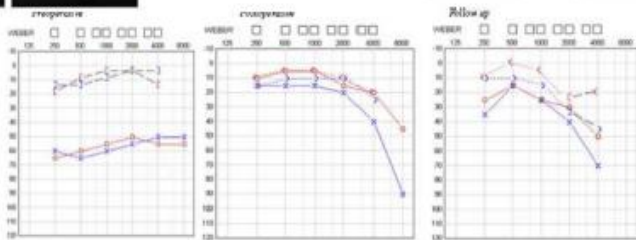
Ryan J. Carlson, BS¹, Alicia Quesnel, MD^{2,3}, Dawson Wells^{2,3}, Zippora Brownstein, PhD⁴, Dror Gilony, MD^{4,5}, Suleyman Gulsuner, MD PhD¹, Kathleen A. Leppig, MD⁶, Karen B. Avraham, PhD⁴, Mary-Claire King, PhD¹, Tom Walsh, PhD¹, Jay Rubinstein, MD PhD⁷



Arbres deesses probands, patiente III.1. Affection filiales au autosomal dominant pattern.



Symphalangism and cutaneous syndactyly on hands and feet.



Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins

Accueil | Maladies rares | Recherche

Rechercher une maladie rare

Noms de maladie: [input] [Rechercher]

Classification: [input]

Genes: Non associée OMIM Hango, gène

MIM2/OMIM OMIM

Autres options de recherche

Ankylose de l'étrier avec pouces et orteils larges

Definition

L'ankylose de l'étrier avec pouces et orteils larges est caractérisée par l'association d'une surdité de transmission congénitale due à l'ankylose de l'étrier, de pouces et de premiers orteils larges et d'une hypoplasie.

ORPHA: 140517

Noms de classification: Maladie

Encodage: [input]

Statut de l'association: [input]

Phénotype: +11380308

Statut: [input]

Autres options de recherche

Résumé

Epidémiologie

A ce jour, le syndrome a été décrit chez plusieurs individus de six familles.

Description clinique

Des troubles multifactoriels squelettiques ont également été rapportés incluant des phalanges distales courtes et un aplasie des os métacarpiens à partir d'un défaut de la syndactyly.

Diagnose

Le syndrome est dû à des mutations du gène *NOG* (17q21).

Conseil génétique

La transmission est autosomique dominante.

- *NOG* related-symphalangism spectrum disorder (*NOG*-SSD)
- Autosomique dominant
- Expressivité variable
- *NOG* régulateur de protéines morphogéniques osseuses
- surdité par ankylose de l'étrier
- hypermétropie
- anomalies osseuses des extrémités
- pas de trouble neurodéveloppemental associé

EXEMPLES DE SURDITÉ SYNDROMIQUES

- avant les analyses pangénomiques
- avec les analyses pangénomiques

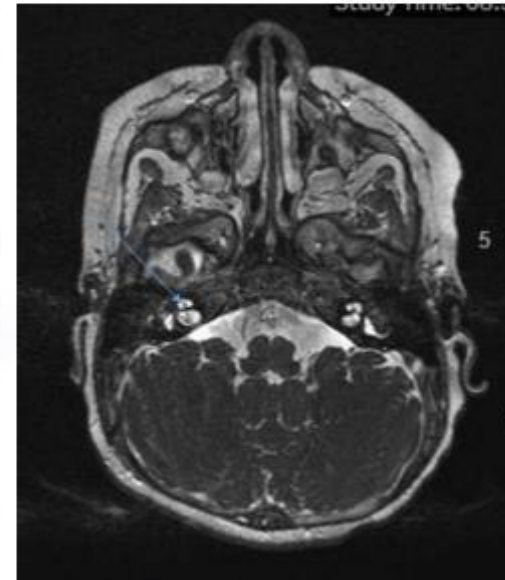
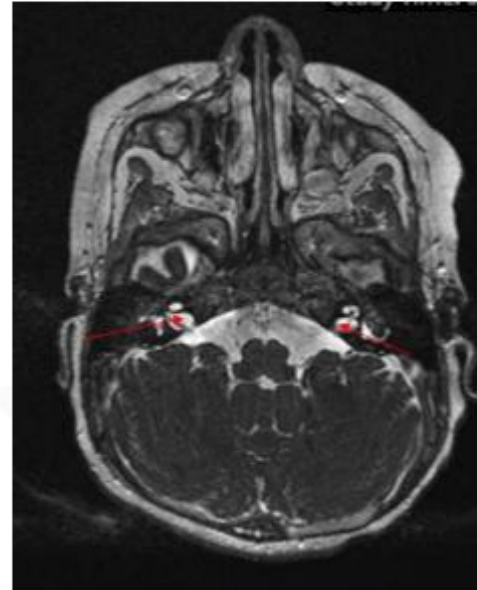
L'APPORT DU SÉQUENÇAGE DU GÉNOME ENTIER (WGS)

- 2^e enfant parents BP non apparentés
- Grossesse: HT21 à 1/523, DPNI négatif.
- Suspicion de CIV par échographiste de référence, non confirmée par cardiologue
- 39 SA+ 6j, PN 2820g, TN 49 cm, PCN 33,5 cm, Apgar à 10/10.
- Suivi cardiologique : petite CIA et trois minimes CIV de fermeture spontanée
- Allaitement maternel sans difficulté
- Torticolis congénital traité par ostéopathie
- Marche à 12 mois. Tendance à l'hyperkinésie
- Croissance normale : Poids -1DS, taille -1DS, PC -1DS

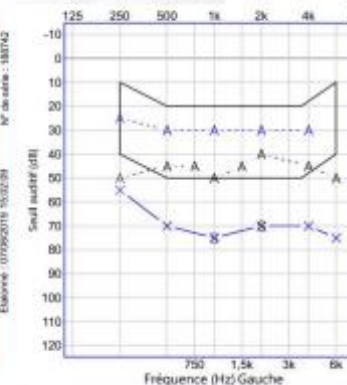
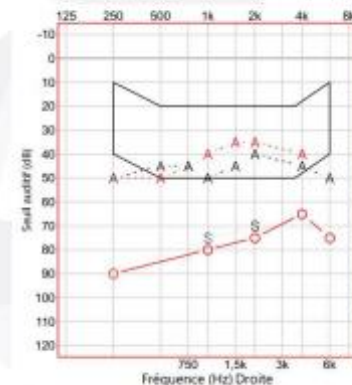


SURDITÉ DE PERCEPTION PAR DYSPLASIE COCHLÉAÏDE

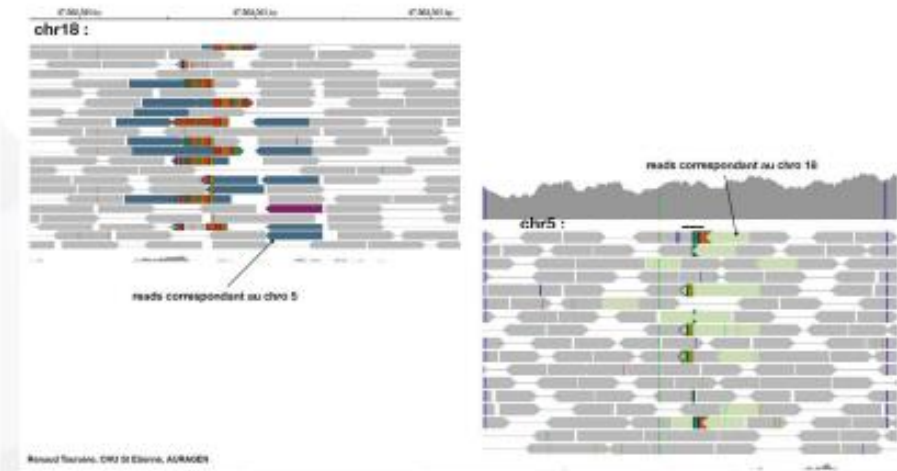
- Oto-émissions acoustiques absentes
- PEA surdité sévère
- Appareillage dès l'âge de 3 mois.
- Langage de développement normal après mise en place corrections auditives.
- IRM cérébrale : hypoplasie de la cochlée sans autre anomalie. CAI globuleux. Vestibules et nerfs auditifs normaux.



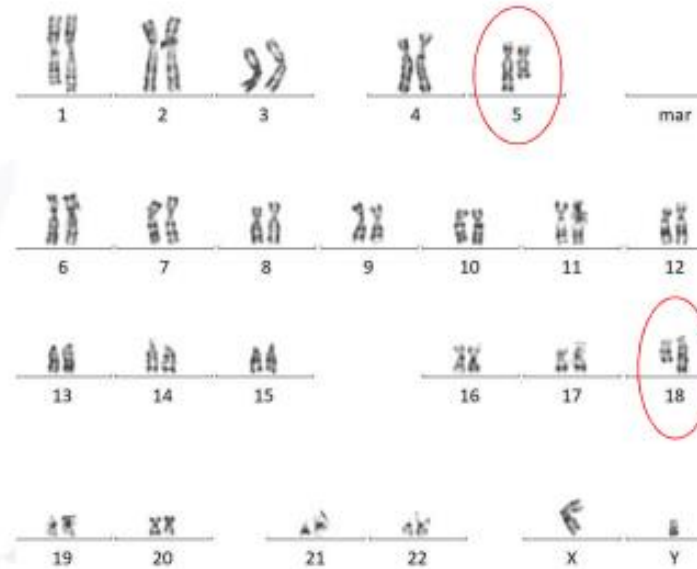
- CGH array : pas d'anomalie



ANALYSE DU GÉNOME ENTIER SUR AURAGEN

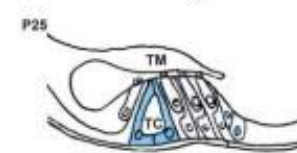
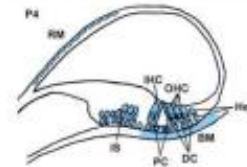
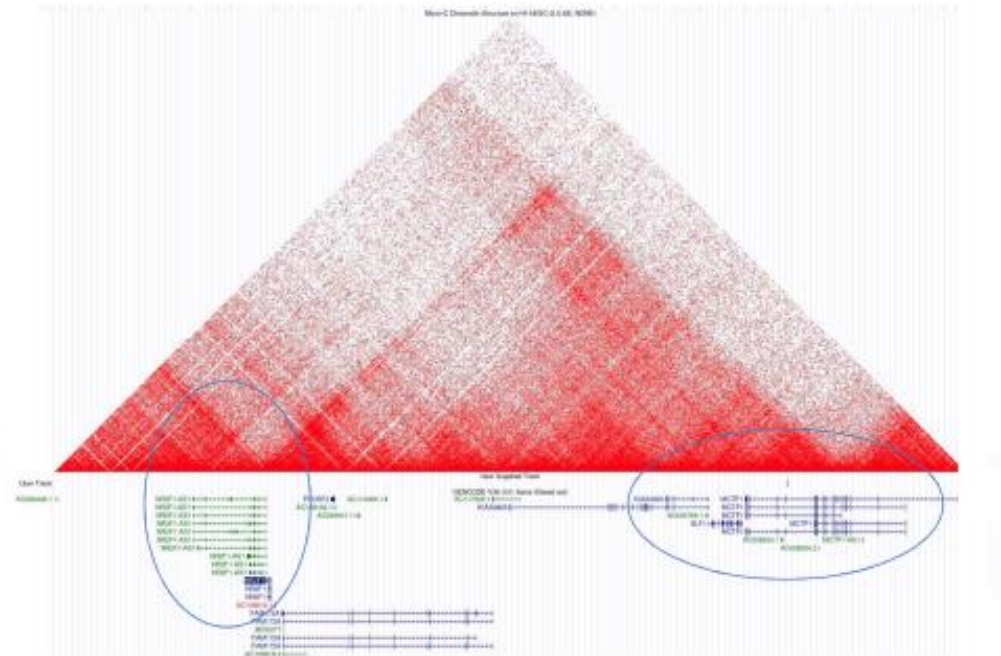


- Translocation équilibrée $t(5;18)(q15;q21.1)$ de *novo*
- Confirmée par caryotype et FISH

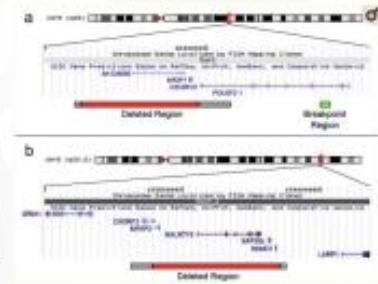
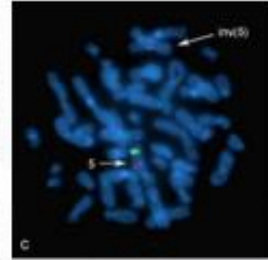
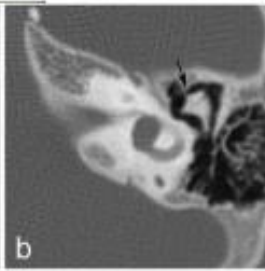
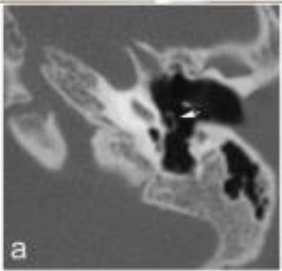


POINT DE CASSURE : MCTP1

- Point de cassure localisé dans l'intron 17 de *MCTP1*, à 1Mb en aval de *NR2F1*
- Développement de l'oreille interne : processus complexe nécessitant régulation transcriptionnelle spécifique
- *MCTP1* : gène non exprimé dans la cochlée embryonnaire chez la souris (études expression ARN et protéine)



NR2F1 ET SURDITÉ



(Brown et al. AJMG 2009)

- Premier patient implication NR2F1 par inversion paracentrique de novo inv(5)(q15q33.2) générant délétion de NR2F1 : dysplasie cochléaire syndromique
- Surdité chez 20-40% patients mutés NR2F1.

Mécanisme non investigué

Phenotypic consequences	Overall (N = 51)	Patients with nonsense mutations or in-frame deletions in the DNA binding domain (N = 22)	Patients with all other variants (N = 29)	p-value
Mouth-stuffing	21/25 (84%)	7/8 (88%)	14/17 (82%)	> .99
Unusually good long-term memory	19/25 (76%)	6/9 (67%)	13/16 (81%)	.45
High pain tolerance	21/27 (78%)	8/12 (67%)	13/15 (87%)	.36
Feeding problems (any)	30/43 (70%)	14/18 (78%)	16/25 (64%)	.50
Sleep difficulties	17/28 (61%)	9/13 (69%)	8/15 (53%)	.46
Touch sensitivity	16/27 (59%)	11/12 (92%)	5/15 (33%)	.0047
Abnormal brain MRI	25/42 (60%)	16/21 (76%)	9/21 (43%)	.058
Seizures	24/46 (52%)	16/19 (84%)	10/27 (37%)	.019
Abnormal temperature regulation	11/27 (41%)	4/12 (33%)	7/15 (47%)	.76
Abnormal hearing	14/43 (33%)	4/18 (22%)	10/25 (40%)	.25
Short stature	6/47 (13%)	0/20 (0%)	2/27 (7%)	.58

Note: Bolded p-values, p < .05; underlined p-values, p > .05 but difference is of clinical relevance.

(Rech et al. AJMG 2019)

EXPRESSION COCHLÉAIRE DE NR2F1 DURANT LE DÉVELOPPEMENT

- Expression temporelle et spatiale de *NR2F1* corrélée avec la maturation de l'organe de Corti chez la souris



Gene Expression Patterns 5 (2005) 507–510

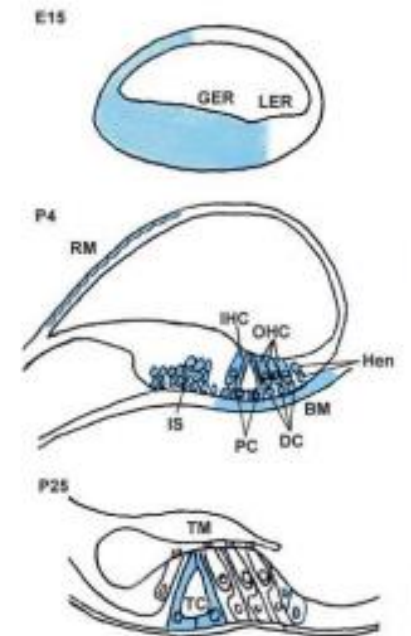
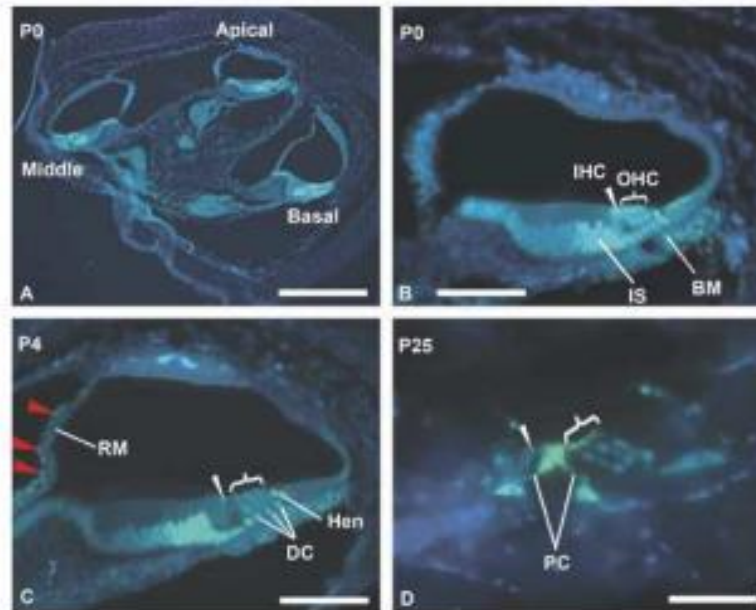
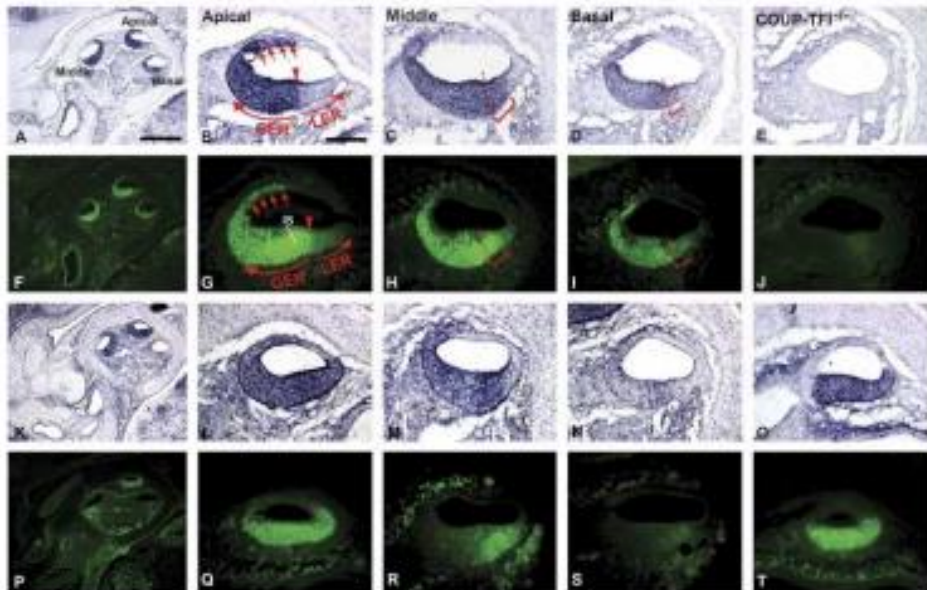


Dynamic expression of COUP-TFI and COUP-TFII during development and functional maturation of the mouse inner ear

Louisa S. Tang, Heather M. Alger, Feng Lin, Fred A. Pereira*

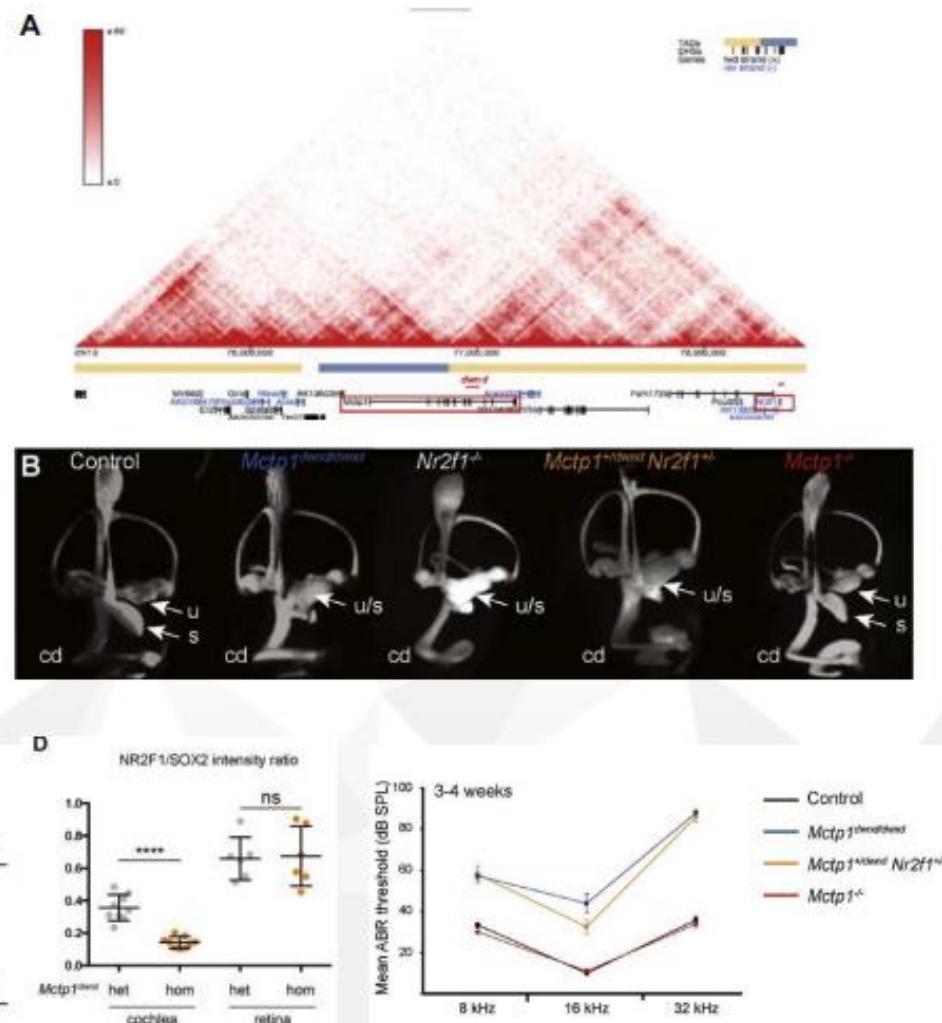
Alzheimer Center on Aging, Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza, Houston, TX 77030, USA

Received 4 February 2005; received in revised form 9 March 2005; accepted 12 March 2005



MODÈLE MURIN SPONTANÉ

- Modèle murin spontané deaf wanderer : Surdité. Dysplasie cochléaire
- Délétion 53kb emportant 5 exons et introns de *Mctp1*
- Perte de fonction *Mctp1* par mutation ciblée
=> pas de phénotype cochléaire
- Délétion *Mctp1* : diminution transcription et expression protéique de NR2F1 situé à 1,4 Mb
- Même anomalies morphologiques cochléaires que celles observées chez mutant *NR2F1*, sans présenter la même létalité

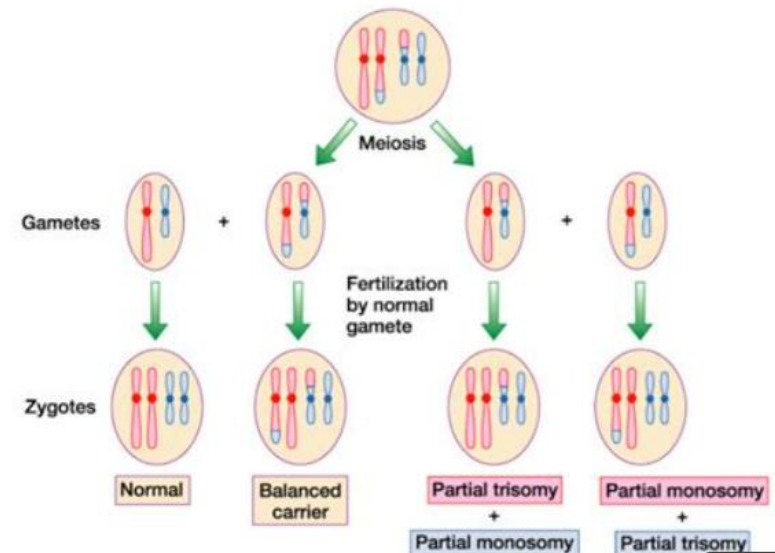
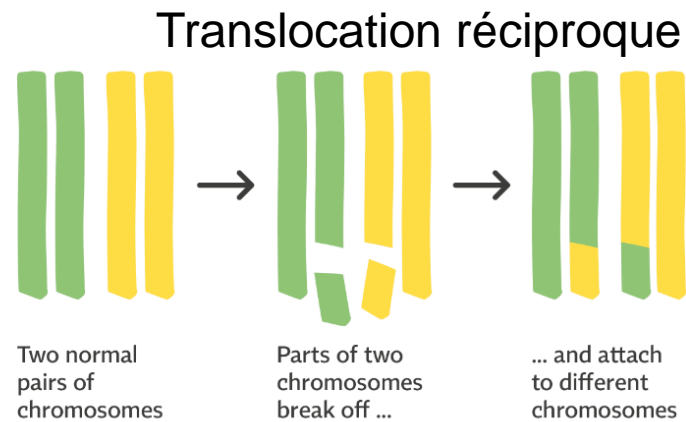


AU TOTAL

- Identification d'une translocation de novo, interrompant élément régulateur de *NR2F1* considéré comme probablement pathogène, responsable d'une surdité par malformation cochléaire.
- Analyse du génome entier : en première intention pour les pathologies malformatives et atteintes sensorielles syndromiques : identification d'anomalies de structure, points de cassure, révélation des gènes ou éléments régulateurs d'intérêt
- Proposition d'étude pour meilleure caractérisation du mécanisme de la surdité chez patients mutés *NR2F1*
- **Incertitudes concernant le risque de trouble neurodéveloppemental associé => suivi attentif**

CONSEIL GÉNÉTIQUE

- Rassurant pour les parents : risque de récurrence confiné au risque de mosaïque germinale, <1%
- Risque pour l'enfant : transmettre à sa descendance forme équilibrée ou déséquilibrée

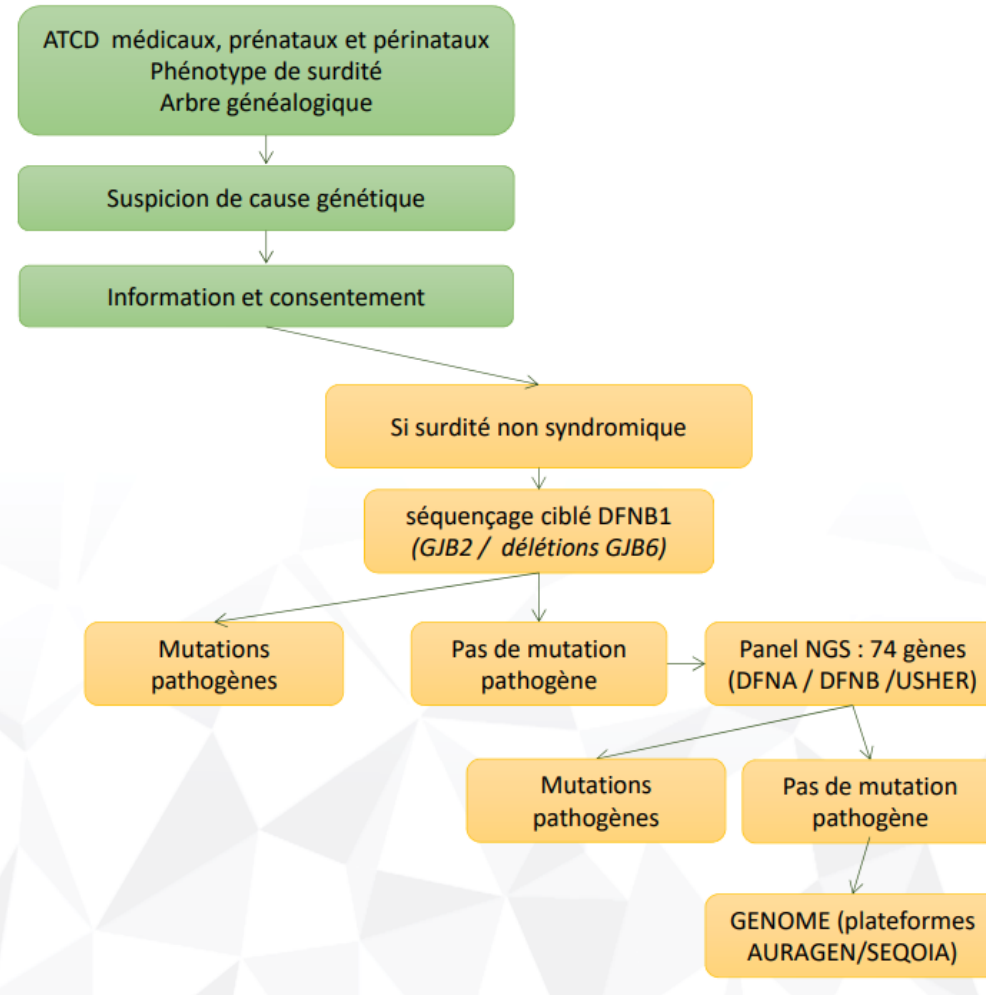


Risque de transmission de déséquilibre chromosomique

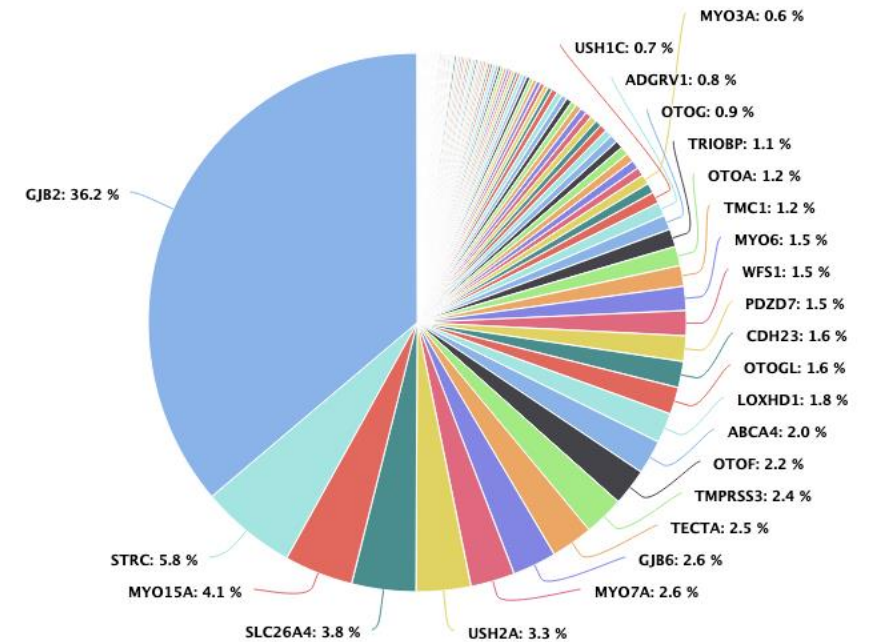
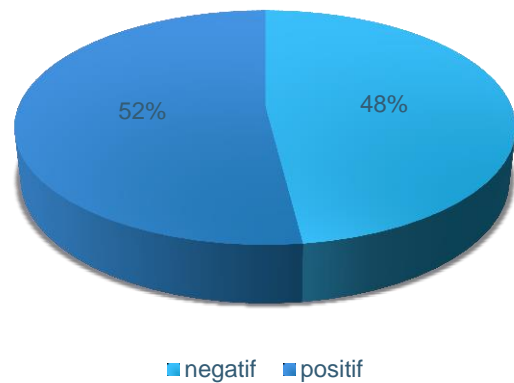
PLAN

- Introduction : objectifs du diagnostic étiologique des troubles sensoriels et neurodéveloppementaux
- Origine génétique
- La génétique et ses différents anomalies
- La génétique : outils diagnostiques
- Exemples de diagnostic : surdité syndromique
 - avant l'avènement du diagnostic pangénomique
 - avec l'analyse du génome entier
- Exemple de diagnostic : surdité a priori isolée
- L'avenir, le dépistage néonatal moléculaire ?
- Conclusion

LES SURDITÉS ISOLÉES



APPORT DU PANEL DE GÈNES EN PREMIÈRE INTENTION



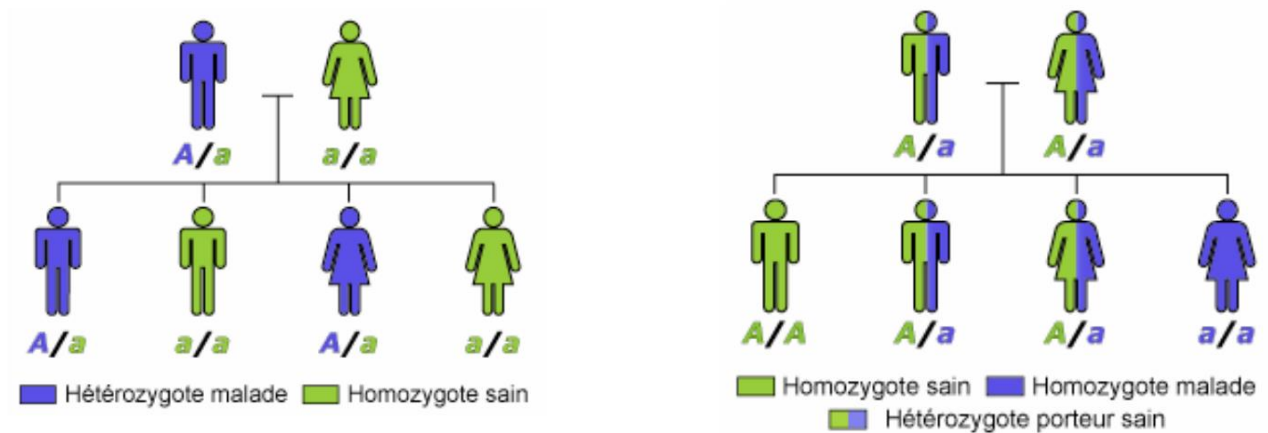
Panel de 70 gènes NSHL (AD+AR+lié à l'X)+ 10 gènes USH

INTÉRÊT ET LIMITES DU GÉNOME

- Jeune homme de 14 ans
- Surdité de perception bilatérale
- N'a pas eu d'oto-émissions à la naissance.
- Marche acquise à 13 mois.
- La maitresse de maternelle a alerté les parents sur une possible surdité avec un premier examen ORL non concluant. C'est finalement à l'âge de 5 ans qu'un diagnostic de surdité a été porté, qui était à ce moment là moyenne à sévère.
- Scolarité normale, sans aide particulière
- Examen ophtalmologique : astigmatisme et discrète myopie.
- Scanner des rochers et une IRM normaux.

- Panel surdité : Il a été identifié une seule variation pathogène à l'état hétérozygote du gène *MYO7A* héritée de sa mère normo-entendante.

- *MYO7A* impliqué dans surdités dominantes (AD) et récessives (AR), en AR dans syndrome de Usher



- Conclusion : La présence de cette seule variation ne permet pas d'expliquer la surdité

=> ANALYSE WGS SUR AIRAGEN

RESULTATS :

Variations génomiques (SNV / CNV / SV)

Gène MYO7A (NM_000260.4) :

- chr11(GRCh38)g.77190710del, c.3764del - p.(Lys1255ArgfsTer8), hétérozygote, hérité de la mère, pathogène (classe 5 ACMG-AMP)

- chr11(GRCh38)g.77192601C>T, c.4152+323C>T - p.(?), hétérozygote, hérité du père, variant de signification inconnue (classe 3 ACMG-AMP)

Métriques de qualité chez le cas index (voir Annexe) : Profondeur moyenne : **47.2x** ($\geq 30x$) ; Couverture génomique $\geq 20x$: **98.43%** ($> 90\%$)

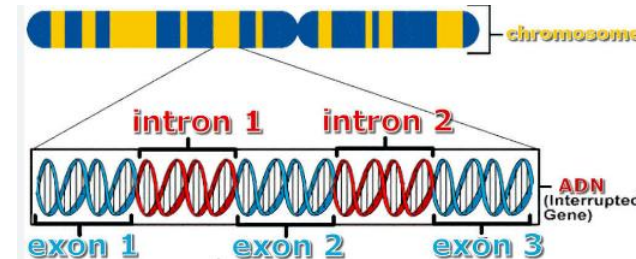
INTERPRETATION ET CONCLUSION :

Patient hétérozygote composite pour deux variants du gène *MYO7A*.

Le variant c.3764del avait été identifié préalablement lors de l'analyse de panel de gènes réalisée au CHU de Montpellier. Il est porté par l'allèle maternel et est considéré pathogène (classe 5 ACMG-AMP).

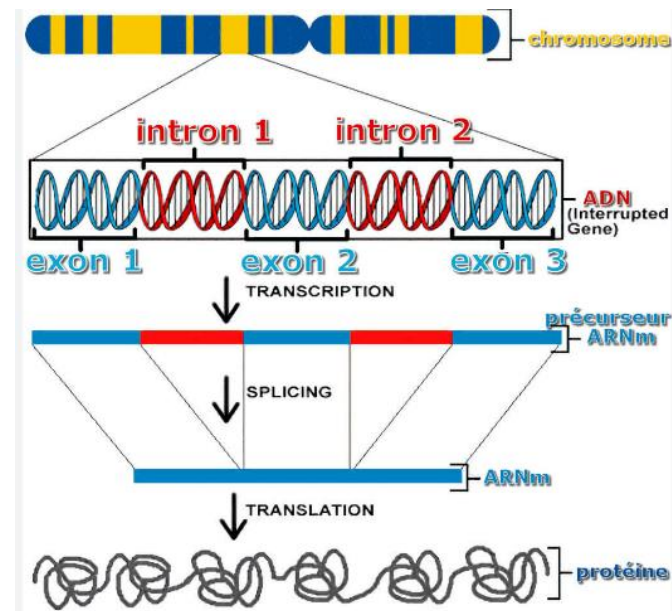
Le variant c.4152+323C>T, porté par l'allèle paternel, est présent dans les bases de données populationnelles à une fréquence de 0,002% (gnomadv3). Il n'a, à notre connaissance, jamais été rapporté dans la littérature internationale. Les algorithmes prédictifs sont en faveur de la création d'un nouveau site donneur d'épissage au sein de l'intron 31 qui pourrait être utilisé à la place ou en compétition avec le site donneur de l'exon 31 et / ou entraîner l'exonisation d'une partie de l'intron. Une analyse complémentaire est nécessaire afin de caractériser ce variant. Ce variant reste, en l'attente des examens complémentaires, considéré de signification inconnue (classe 3 ACMG-AMP).

Le gène *MYO7A* est impliqué dans les surdités isolées de transmission récessive (MIM# 600060) ou dominante (MIM# 601317) ainsi que dans le syndrome de Usher de type I (MIM# 276900). Ce génotype pourrait être en rapport avec la surdité renseignée chez ce patient. En l'absence de précision concernant la fonction visuelle, nous recommandons un suivi ophtalmologique adapté.



LA SUITE :

- Etudes fonctionnelles : étude de l'ARN chez l'enfant et ses 2 parents pour rechercher un transcrit anormal



...Persistance d'un questionnement sur le risque ophtalmo

- Pas encore de possibilité de prodiguer un conseil génétique fiable, même si forte suspicion de transmission autosomique récessive

PLAN

- Introduction : objectifs du diagnostic étiologique des troubles sensoriels et neurodéveloppementaux
- Origine génétique
- La génétique et ses différents anomalies
- La génétique : outils diagnostiques
- Exemples de diagnostic : surdité syndromique
 - avant l'avènement du diagnostic pangénomique
 - avec l'analyse du génome entier
- Exemple de diagnostic : surdité a priori isolée
- L'avenir, le dépistage néonatal moléculaire ?
- Conclusion

L'AVENIR ?



HHS Public Access

Author manuscript

Int J Audiol. Author manuscript; available in PMC 2020 December 01.

Published in final edited form as:
Int J Audiol. 2019 December ; 58(12): 834–850. doi:10.1080/14992027.2019.1632499.

Genetic screening as an adjunct to Universal Newborn Hearing Screening: Literature review and implications for non-congenital pre-lingual hearing loss

Christine D'Agullo¹, Sara Bressler¹, Denise Yan¹, Rahul Mittal¹, Robert Fifer², Susan H. Blanton^{1,3}, Xuezhong Liu^{1,2,3,4}

¹Department of Otolaryngology, University of Miami Miller School of Medicine, 1666 NW 12th Avenue, Miami, FL 33136, USA

²Department of Pediatrics, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL

³Dr. John T. Macdonald Foundation, Department of Human Genetics and John P. Hussman Institute for Human Genomics, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL

⁴Tsinghua University School of Medicine, Beijing, 10084 China

Author Manuscript

Author Manuscript

Le dépistage néonatal moléculaire ?

- Dépistage néonatal de la surdité : otoémissions +/- PEA
- Ne détecte pas certaines surdités, notamment légères (STRC), ou liées à certains gènes : neuropathies auditives (OTOF), surdités évolutives non congénitales
- Sensibilité surdité profonde : OEA : 98% sensibilité pour surdité profonde, < 80% pour surdité légère
- 16 études (USA et Asie) ; 137895 patients
- 91 % OEA positives.
- Identification de 1,4% enfants présentant un « diagnostic génétique » de surdité positif parmi les patients présentant un dépistage néonatal de la surdité normal
- Gènes les plus fréquents : GJB2, SLC26A4, 12s mitochondrial rRNA

=> Approches complémentaires

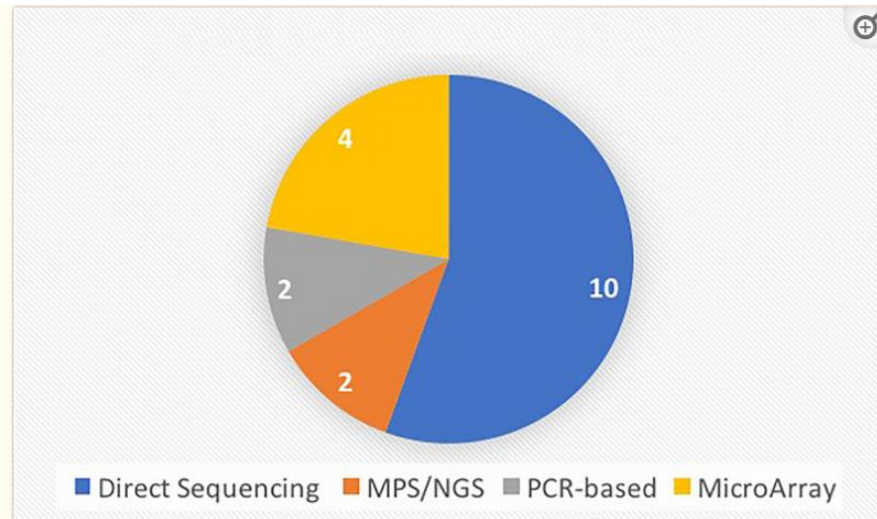


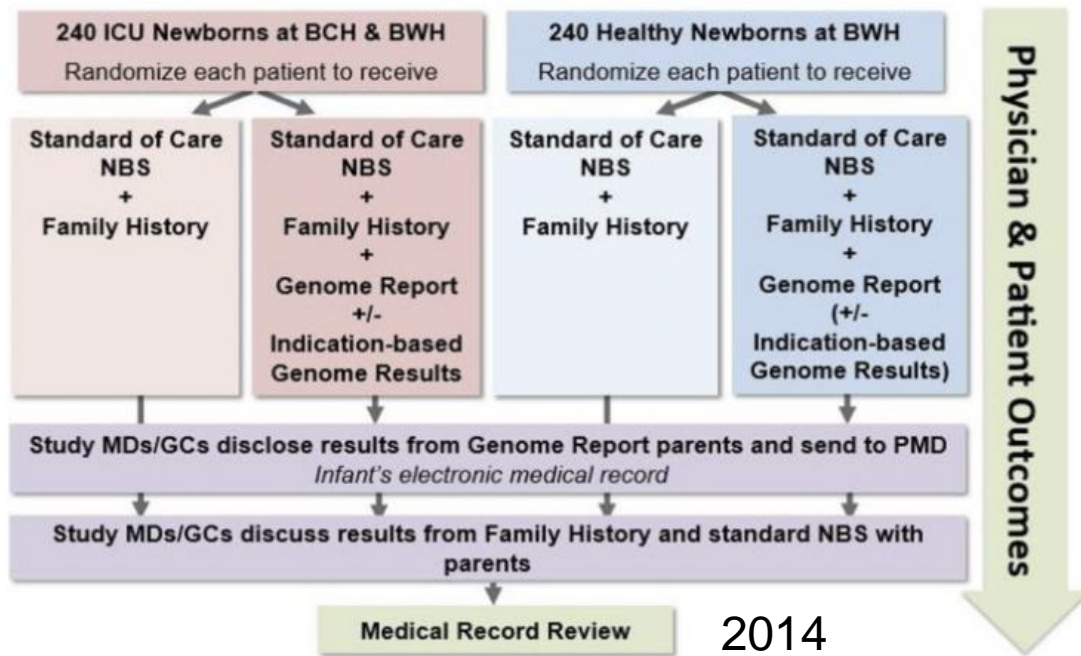
Figure 2:

Type of Genetic Screening Technology Used

The number of each major genetic screening technology used by the studies included in this review is represented here. The major technologies include direct sanger sequencing, next generation sequencing, microarray sequencing and PCR-based screening.

BABYSEQ PROJECT : WES

BabySeq1 Study Design



Analyse en WES

- Enfants hospitalisés en réanimation, quel que soit le motif
- Enfants sains : dépistage
Initialement prévu : uniquement variants avec impacts dans l'enfance
neonatal



ABOUT RESEARCH PUBLICATIONS PRESENTATIONS NEWS & MEDIA

GIVING CONTACT US

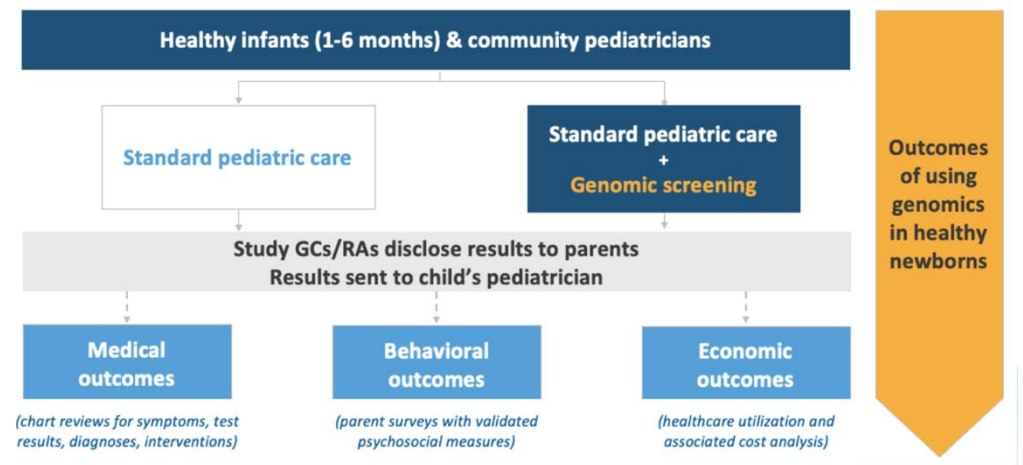
The BabySeq Project

Implementation of Whole Genome Sequencing as Screening in a Diverse Cohort of Healthy Infants

Principal Investigator(s): Robert C. Green, MD, MPH; Ingrid A. Holm, MD, MPH

Co-Principal Investigator(s): Alan Beggs, PhD; Clement Bottino, MD, MPH; Kurt Christensen, PhD; Joy Dean, MD; Kelly East, MS; Bruce Gelb, MD; Carol R. Horowitz, MD, MPH; Bruce R. Korf, MD, PhD; Neil Lamb, PhD; Matt Lebo, PhD; Amy McGuire, JD, PhD; Stacey Pereira, PhD; Heidi Rehm, PhD; Jill O. Robinson, MA; Hadley S. Smith, PhD, MPSA; Hana Zouk, PhD

BabySeq2 Study Design



500 bébés sains

Gènes actionnables, impact adulte

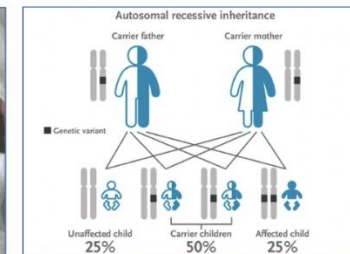
BABYSEQ PROJECT :WES

	NBS Positive	NBS Negative	
Sequencing Positive	3 <ul style="list-style-type: none"> ◆ Biotinidase deficiency ◆ Late-onset CAH by sequencing, false positive NBS (thyroid) ◆ G6PD deficiency by sequencing, false positive NBS (multiple amino acids, thyroid, severe combined immunodeficiency) 	15 (10) <ul style="list-style-type: none"> ◆ Cardiomyopathy (6) ◆ Hereditary breast and ovarian cancer (2) ◆ Supravalvular aortic stenosis ◆ KBG syndrome ◆ Atypical hemolytic-uremic syndrome ◆ Glomavenous malformation ◆ Cystinuria ◆ Non-syndromic hearing loss ◆ Lynch syndrome 	18
Sequencing Negative	9 <ul style="list-style-type: none"> ◆ Hemoglobin FAV ◆ Hemoglobin FAB ◆ False positive (7): <ul style="list-style-type: none"> Thyroid (4) Thyroid, homocysteinuria Phenylketonuria Multiple amino acids 	132	141
	12	147	159

Newborn genomic sequencing may reveal...



11% with dominant mutations



88% carrying recessive mutations



5% with atypical responses to pediatric meds

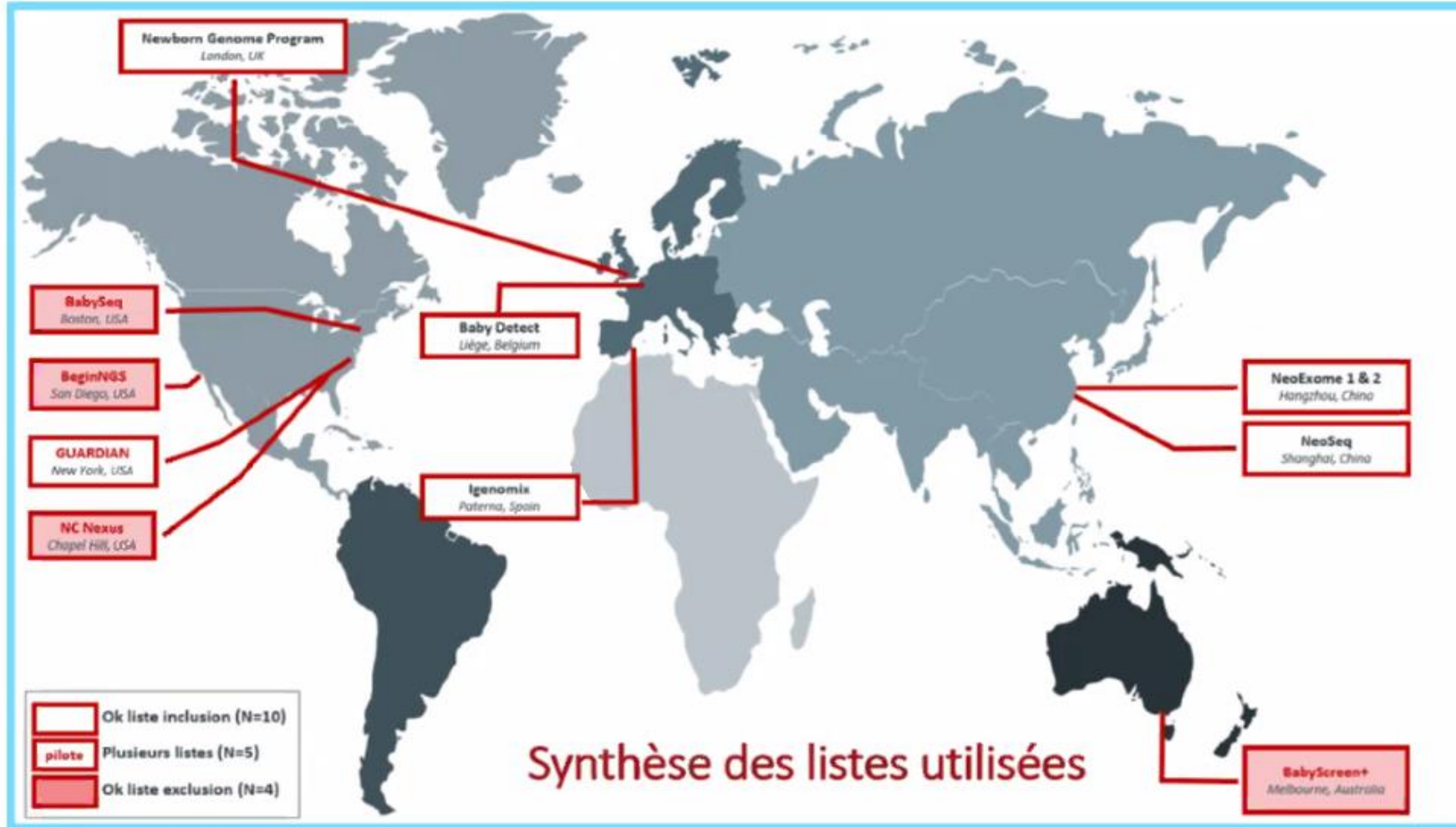
KCNQ4 : surdité non syndromique, de diagnostic souvent post-lingual
8 enfants OEA négatives => aucun surdité

85 enfants : parents OK pour données gènes actionnables adultes => 3,5% +

(127)

PROJETS D'ANALYSES PAN GÉNOMIQUES EN PÉRIODE

↑



↳

PROJET PERIGENOMED

- Equipe coordinatrice : Dijon
- Projet visant à anticiper l'avenir d'un dépistage néonatal génomique : WGS avec lecture ciblée
- Objectif : médecine préventive, diagnostic précoce de maladies rares afin d'améliorer leur prise en charge
- Uniquement pathologies à révélation précoce pour lesquelles une prise en charge précoce améliore le pronostic
- Actuellement réflexion de chaque filière de santé maladies rares pour établir la liste de gènes/maladies qui seront retenus
 - => formes génétique fréquentes ? GJB2, MYO15A, MYO7A ?
 - => formes avec traitements précoces ? OTOF : thérapie génique ?
 - => formes pour lesquelles certains médicaments sont à proscrire ? 12sRNA ?
 - => formes pour lesquelles le dépistage néonatal par OEA est mis en défaut ? OTOF, STRC ; rapidement évolutives ACTG1, WFS1 ?

L'AVENIR EN MARCHÉ : LA THÉRAPIE GÉNIQUE



Implant cochléaire (cochlear.com)

LIMITES DES REHABILITATIONS ACTUELLES

Pas de traitement curatif

N'offre pas une audition normale

Perceptions sonores limitées

- Localisation des sons (Nikolopoulos, 1999)
- Compréhension en milieu bruyant (Henry 2023)
- Perception de la musique (Jiam 2017)

Surcharge cognitive (Kral 2016)

Besoin de rééducation et de soutien

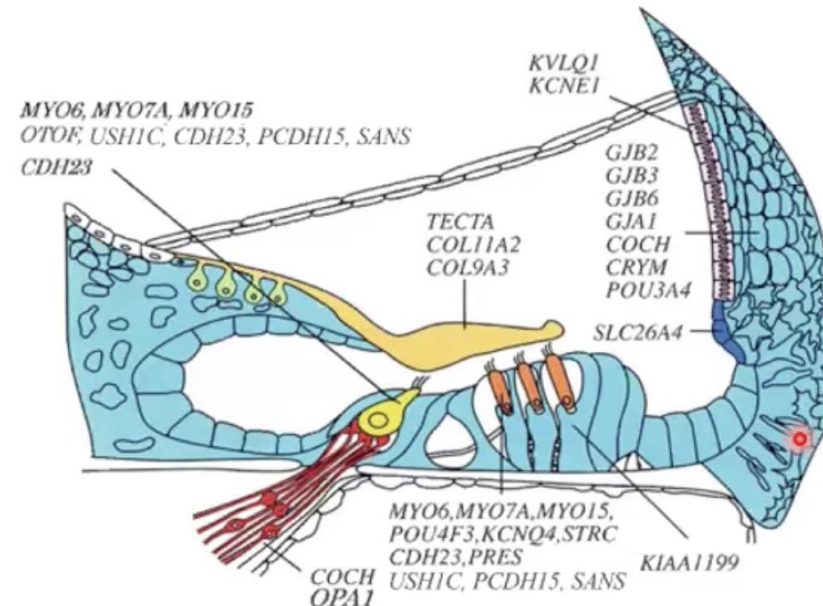
Handicap invisible

THÉRAPIE GÉNIQUE

« Médicament qui contient un acide nucléique recombinant (ADN) en vue de réguler, réparer, remplacer, ajouter ou supprimer une séquence génétique »

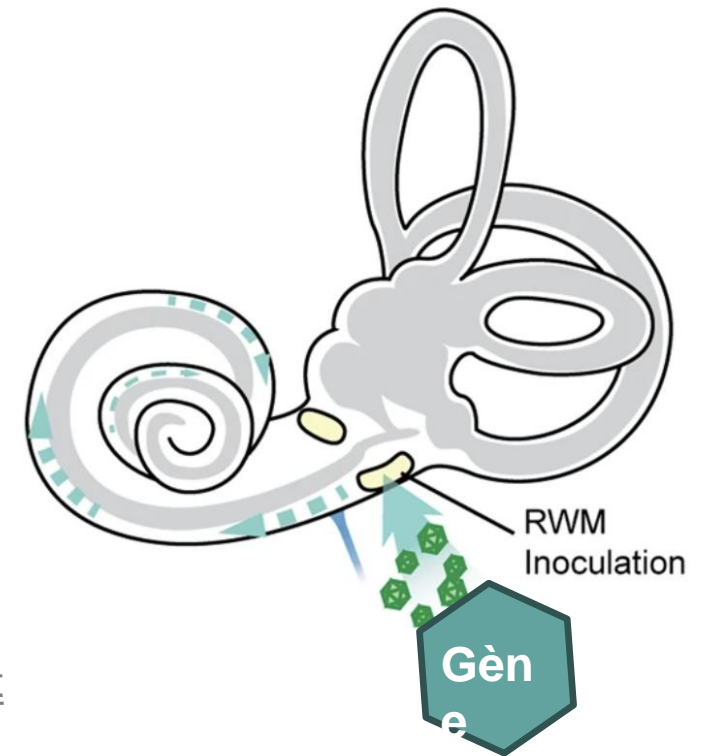
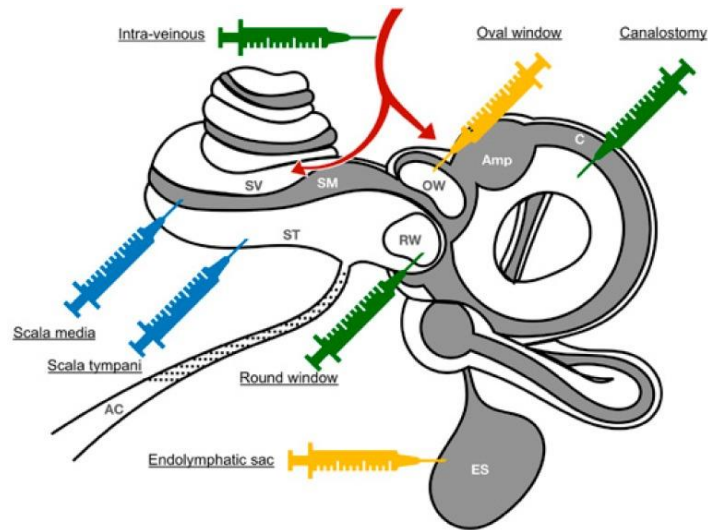
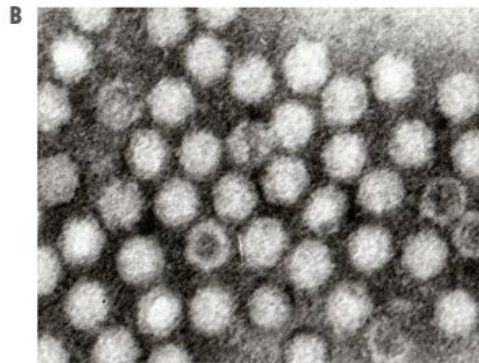
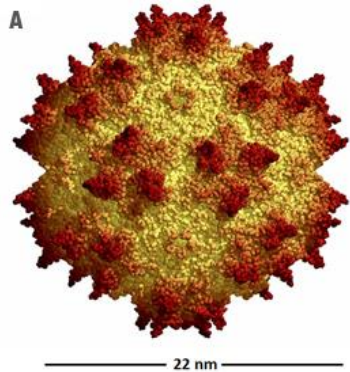
Partie IV de l'annexe I de la Directive 2001/83/European Commission

60 à 80% des surdités congénitales sont d'origine génétique



THÉRAPIE GÉNIQUE

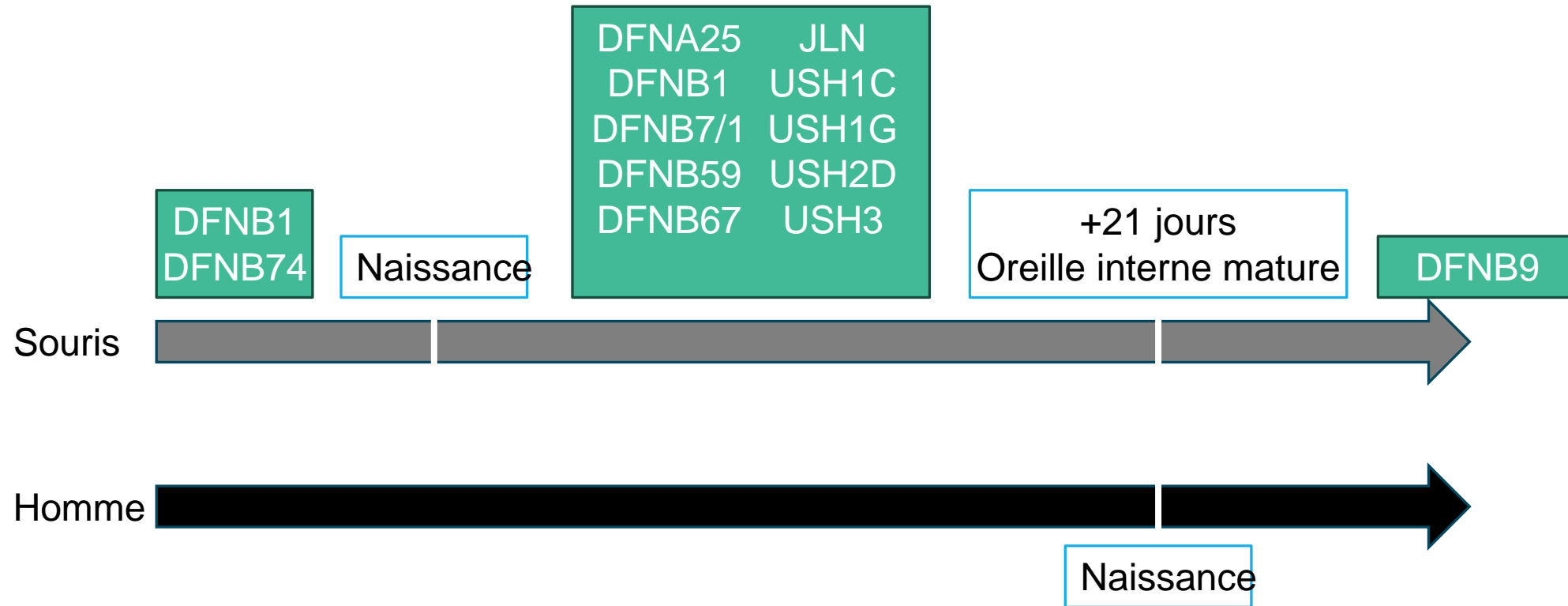
Injection dans l'oreille interne de vecteur viraux inactivés



Virus adéno-associé (AAV)
A. Taille et structure simulée
B. Microscopie électronique d'AAV

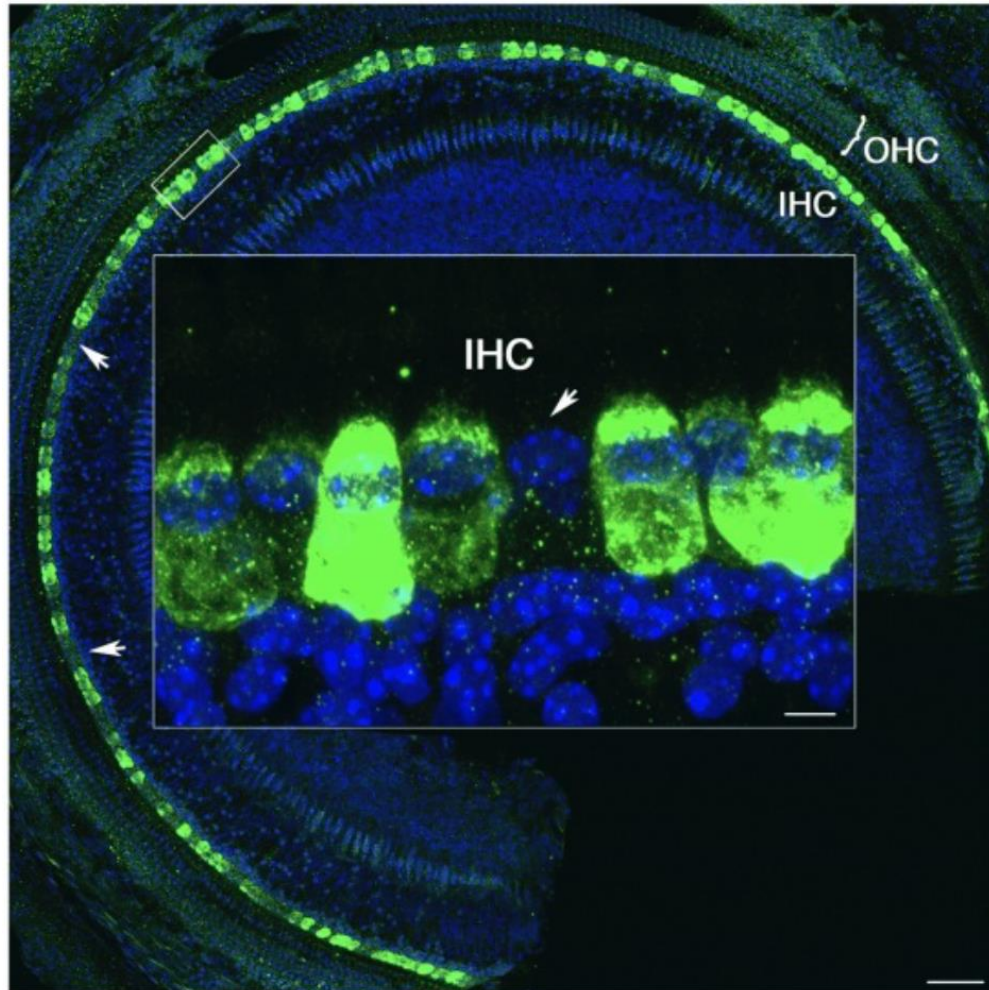
Différentes voies d'injection existent

THÉRAPIE GÉNÉRIQUE – SUCCÈS PRÉCLINIQUES

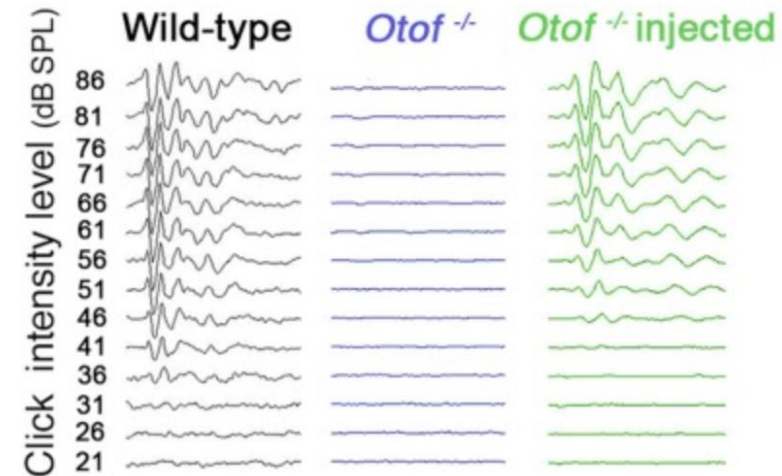


DFNB9 - OTOFERLINE – 2019

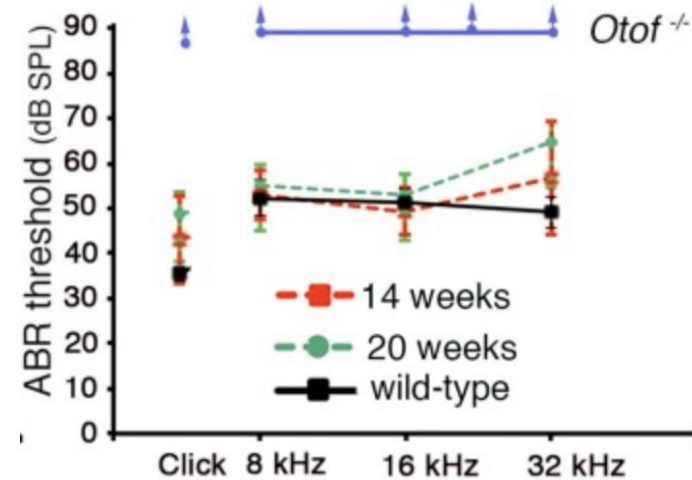
STADE PRÉCLINIQUE



Après injection, l'expression d'Otoferline est restaurée
Bleu: DAPI, Vert: Otoferline – échelle: 50 et 10 µm



Les seuils auditifs sont normalisés après injection



Le traitement est efficace pendant au moins 20 semaines

THÉRAPIE GÉNÉRIQUE DE DFNB9 - OTOFERLINE

Surdité congénitale bilatérale profonde

- Non syndromique
- Récessive
- Profil de neuropathie auditive
 - Oto missions acoustiques (OEA) normales à la naissance
 - Potentiels évoqués auditifs absents à la naissance

Réhabilitation : Implant cochléaire

Otoferline est impliquée dans la libération des vésicules présynaptiques

- Mutation = perte de fonction

Juin 2023 : premiers essais clinique Phase I/II

(Surdité perception précoce évolutive)



OEA à la maternité ne la dépiste p



THÉRAPIE GÉNIQUE DE DFNB9 - OTOFERLINE

- CHINE - Shanghai Refreshgene Therapeutics

- 1 - 16 ans
- 6 enfants traités

- CHINE - Otavia therapeutics

- 2 enfants dont 1 en bilatéral

- USA - Regeneron Pharmaceuticals, Decibel/

- 2-17 ans
- 1 nourrisson traité au Royaume Uni

- USA - Eli Lilly, Akouos

- 2 - 17 ans
- 1er enfant 11 ans (Philadelphie)

France/Europe - Sensorion

- 6-31 mois
- Accord Agence européenne
- Recrutement en cours ()

Etude
AUDIOGENE

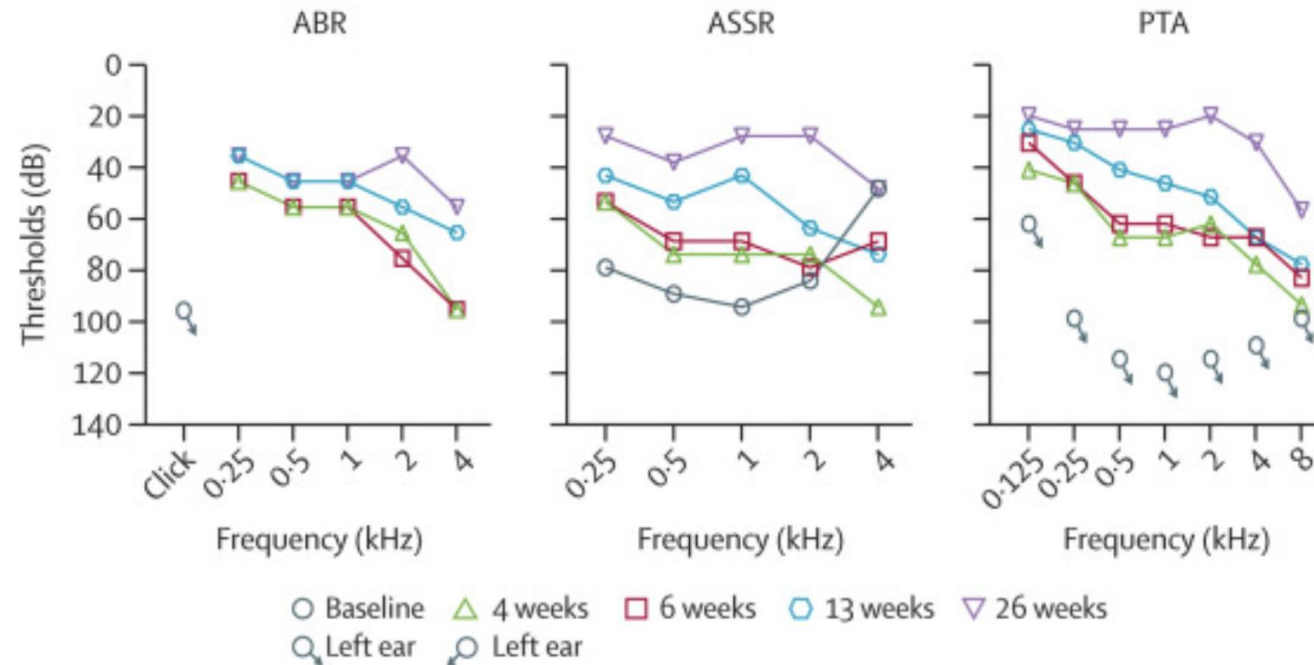
AAV1-hOTOF gene therapy for autosomal recessive deafness 9: a single-arm trial

Jun Lv, MMed * • Hui Wang, MD * • Xiaoting Cheng, MD * • Yuxin Chen, PhD * • Daqi Wang, PhD * • Longlong Zhang, MMed • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

6 patients

Potentiel évoqué auditif

Audiométrie comportementale



Première : une petite fille retrouve l'audition suite à une thérapie génique révolutionnaire

Il s'agit de la première patiente au monde à avoir bénéficié de ce type de traitement.

Valisoa Rasolofo & J. Paiano · 10 mai 2024



DOKIES

Rechercher



LES PLUS LUS DE LA SEMAINE



1

Un procédé révolutionnaire permet de produire du ciment totalement neutre en carbone



2

Les aurores de ce mois de mai figurent peut-être parmi les plus intenses des 500 dernières années

Opal Sandy, une petite fille britannique de 18 mois rapidement devenue sourde après la naissance à cause d'une neuropathie auditive montre désormais une audition quasi parfaite, après avoir bénéficié d'une nouvelle thérapie génique dans le cadre d'un essai clinique. Il s'agit de la première et de la plus jeune patiente au monde à avoir bénéficié de ce type de traitement, qui consiste à administrer des gènes activés (ou normaux) dont la mutation est responsable de la maladie. Selon les médecins, ces résultats marquent une nouvelle ère dans le traitement de la surdité chez les enfants.

CONCLUSION

Essai clinique porteur d'espoir d'un traitement curateur

Qualité de la perception sonore ?

- Développement du langage +

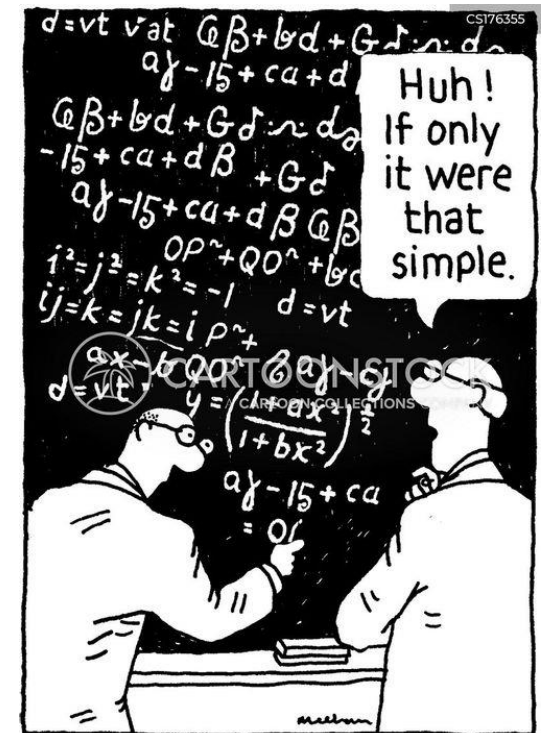
Durée dans le temps de ce traitement ?

- Surdité pré-linguale -> péri-linguale ? post-linguale ?

DFNB9 : <5% des surdités non syndromiques

- Attention aux OEA faussement rassurantes !
- Importance du **diagnostic génétique** précoce

Autres étiologies ? > 100 gènes impliqués...



PLAN

- Introduction : objectifs du diagnostic étiologique des troubles sensoriels et neurodéveloppementaux
- Origine génétique
- La génétique et ses différents anomalies
- La génétique : outils diagnostiques
- Exemples de diagnostic : surdité syndromique
 - avant l'avènement du diagnostic pangénomique
 - avec l'analyse du génome entier
- Exemple de diagnostic : surdité a priori isolée
- L'avenir, le dépistage néonatal moléculaire ?
- Conclusion

CONCLUSION

- Performance diagnostique grandement améliorée depuis l'avènement du séquençage nouvelle génération
- Circuits de prescription très codifiés, dans le cadre du PFMG
- Diagnostic précoce => prise en charge personnalisée, conseil génétique, amélioration du pronostic, thérapie génique ?
- L'avenir : le dépistage néonatal moléculaire en complément ?
- Premières données prometteuses de la thérapie génique, aube d'une nouvelle ère ?

MERCI... ENTRE AUTRES À

Laboratoire IURC

Dr Anne-Françoise ROUX

Dr Luke MANSARD

Equipe d'ORL pédiatrique

Fabian BLANC

Fanny MERKLEN

Dr Catherine BLANCHET

Pr Michel MONDAIN

Pr Frédéric VENAIL



Equipe d'AURAGEN

Christine VINCIGUERRA

Julie THEVENON

Renaud TOURAINE

Damien SANLAVILLE

Equipe de neuropédiatrie

Dr Pierre MEYER

Pr Agathe ROUBERTIE

Dr Julie LEYDET

Dr Maxime COLMARD

Equipe d'ophtalmologie

Pr Vincent DAIEN

Pr Isabelle MEUNIER

Dr Marion SERRAND

Equipe de neuropédiatrie

Dr Pierre MEYER

Pr Agathe ROUBERTIE

Dr Julie LEYDET

Dr Maxime COLMARD

Equipes de pédopsychiatrie

Pr Amaria BAGHDADLI

Pr Diane PURPER-OUAKIL

DR Nathalie FRANC