



# **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

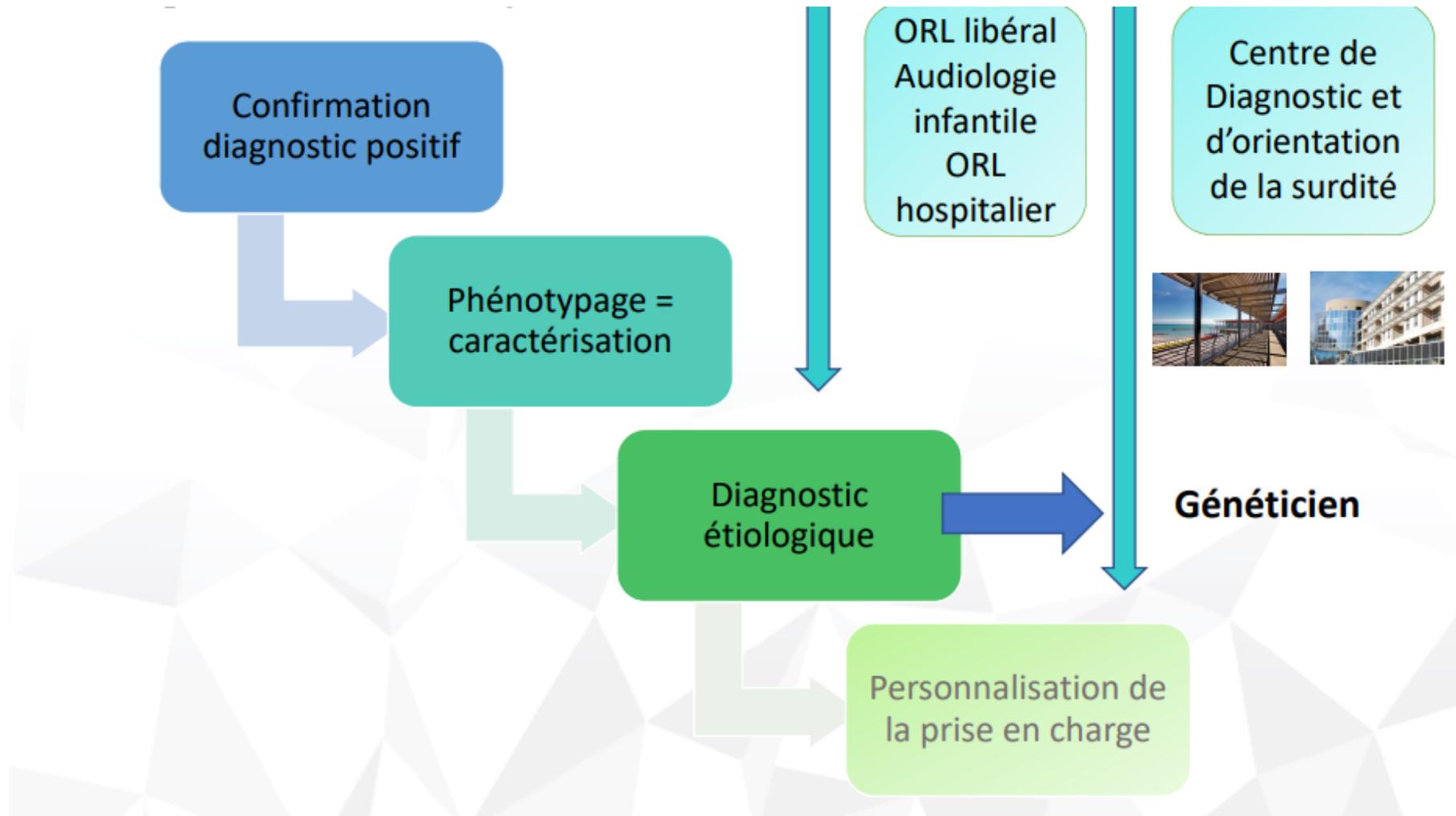
- Les enjeux de la médecine personnalisée
- Rechercher les atteintes et handicaps associés
- Dépister et prévenir les complications évolutives
- Permettre un conseil génétique en cas de surdité génétique
  - Pour l'enfant
  - Pour les parents



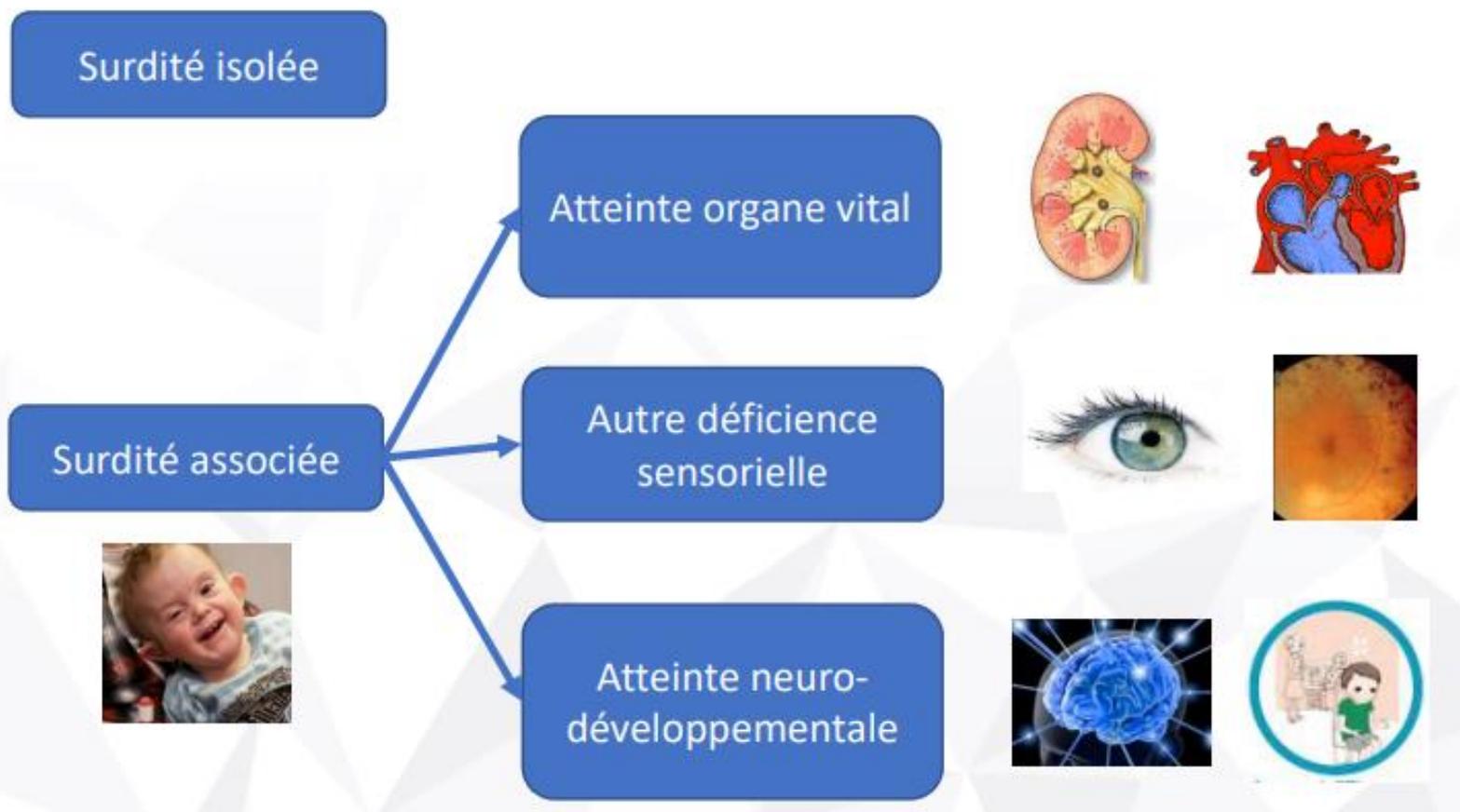
Bébé enfant adulte



# OBJECTIFS DU DIAGNOSTIC : EXEMPLE DE LA SURDITÉ



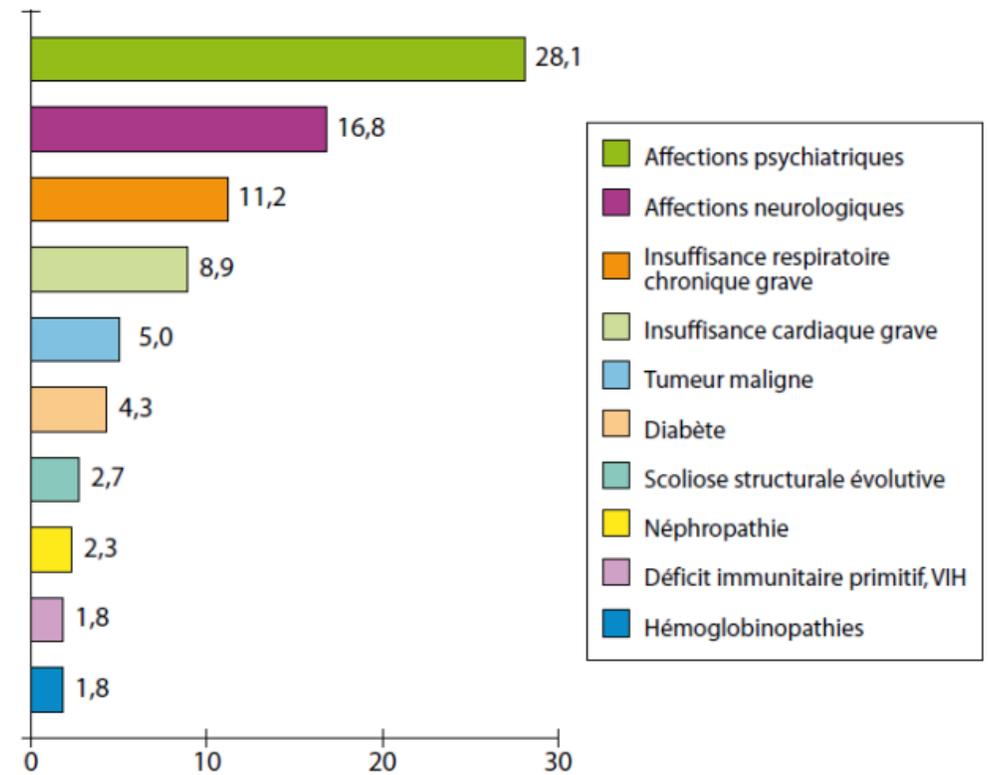
- Rechercher les atteintes et handicaps associés



# 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

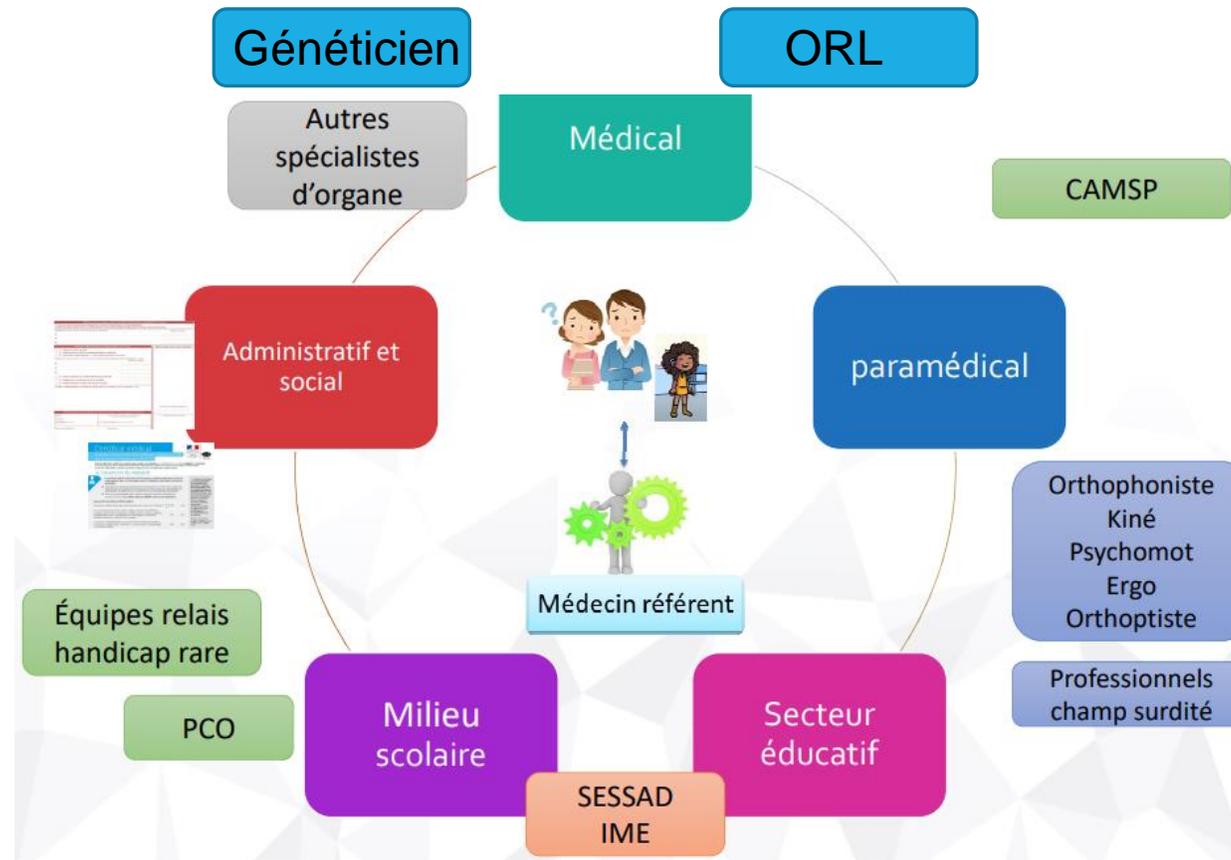
Prévalence très variable :

- 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 ?

# MISE EN PLACE DE LA PRISE EN CHARGE



# 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



GeneReviews® [Internet].

< Prev

► [Show details](#)

[GeneReviews by Title](#) ▼

[GeneReviews Advanced Search](#) [Help](#)

## 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.

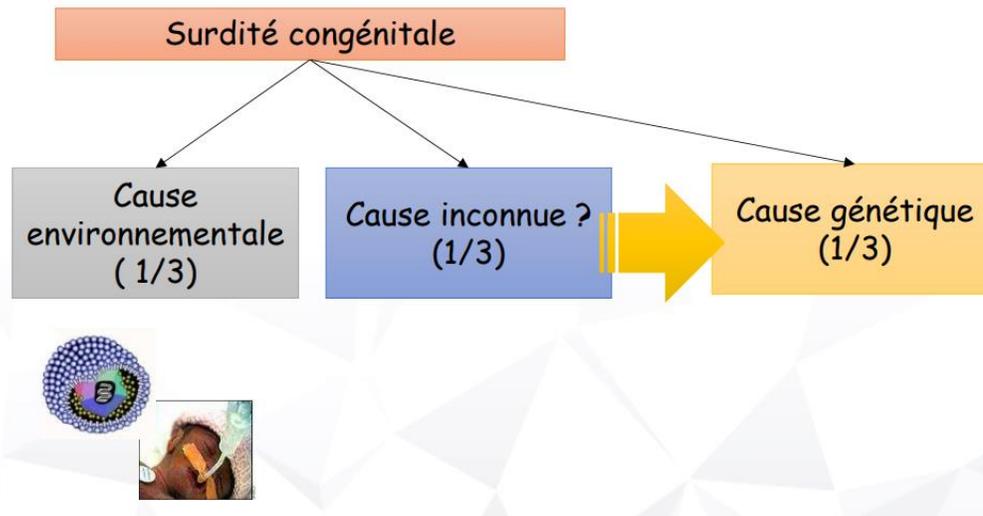
# PLAN

- 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

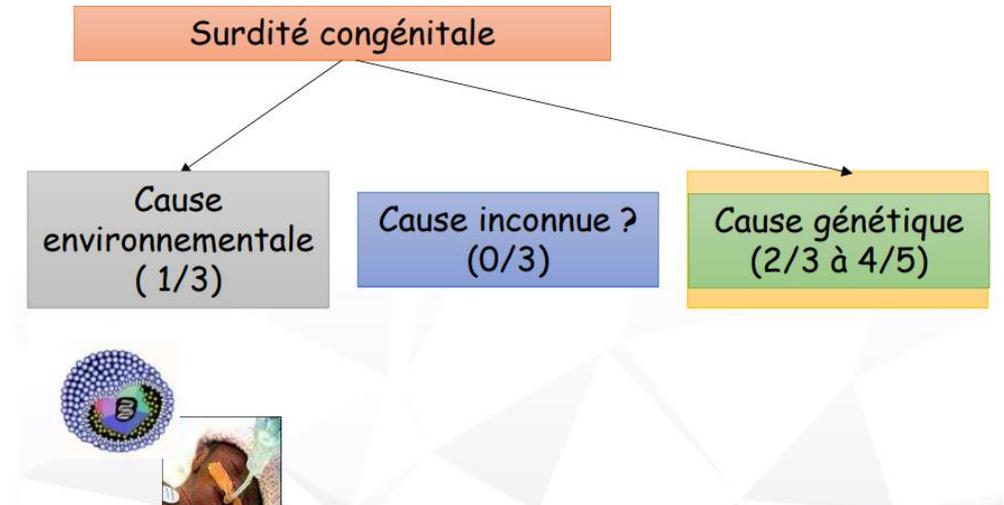
# ORIGINE GÉNÉTIQUE DES TROUBLES SENSORIELS ? EVOLUTION DES CONNAISSANCES

Il y a 10 ans

## Etiologies des surdités

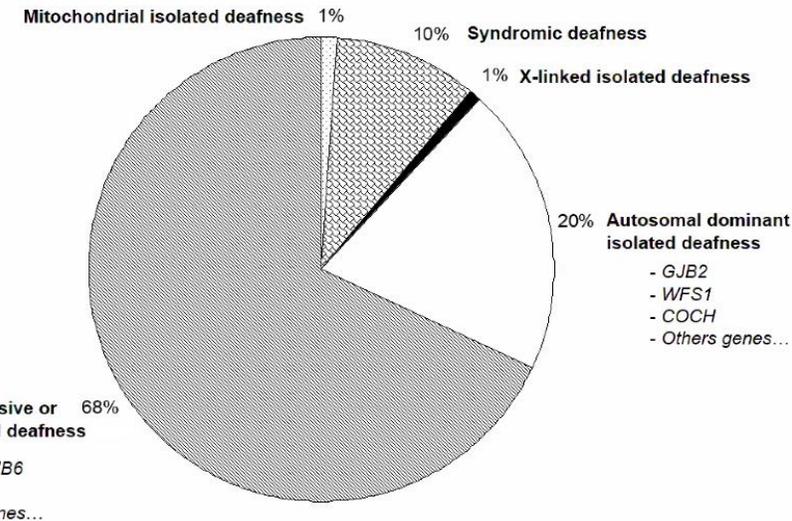


Bientôt ?



# 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   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

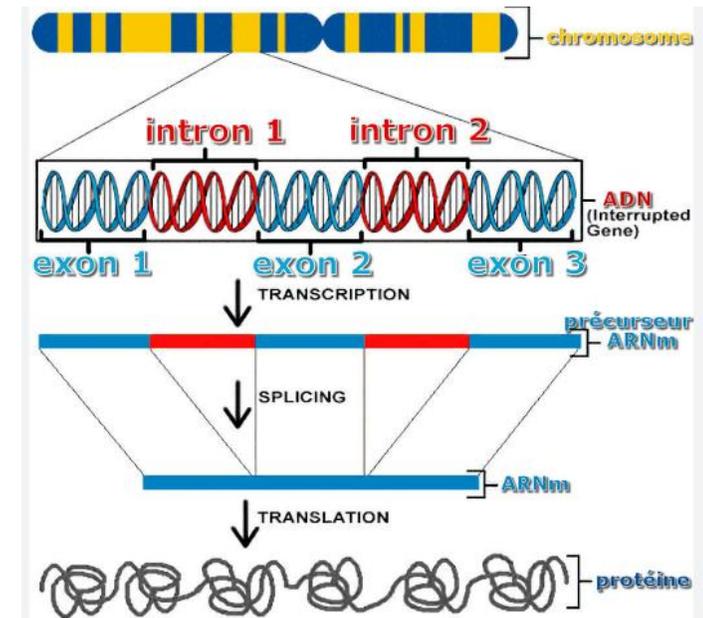
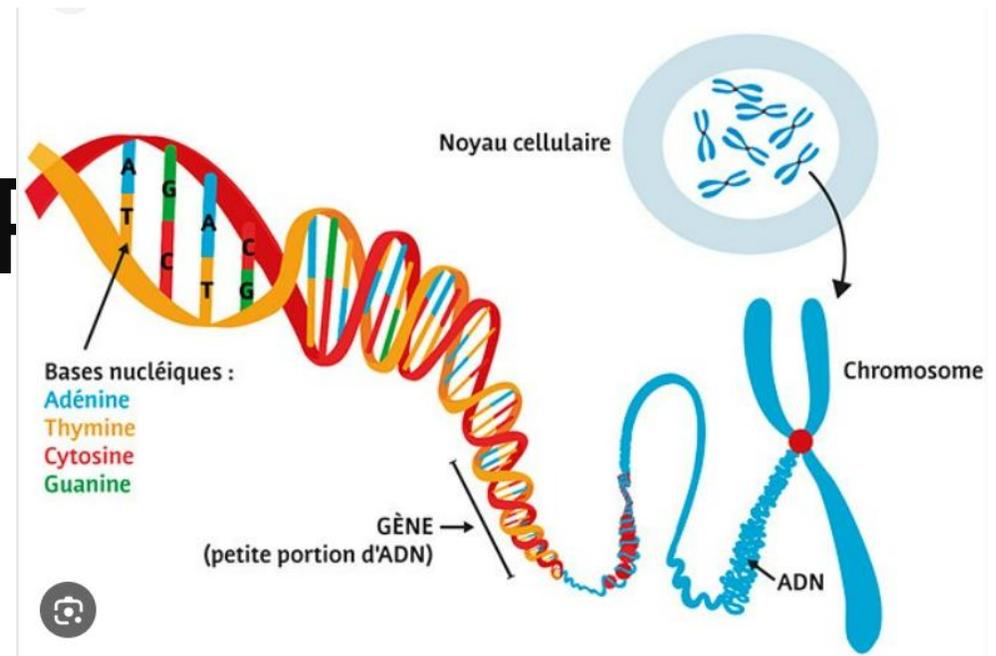
Protéine

Gène

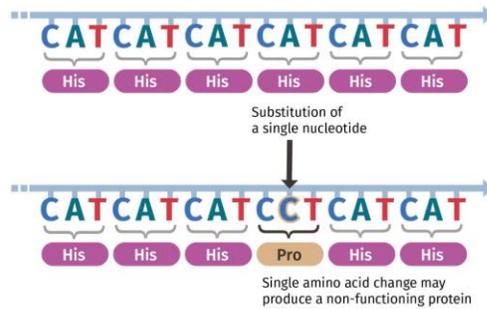
Chromosome

Mitose

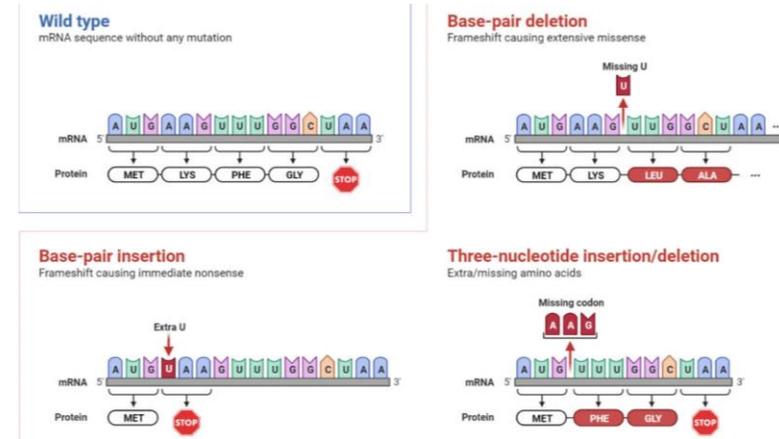
Méiose



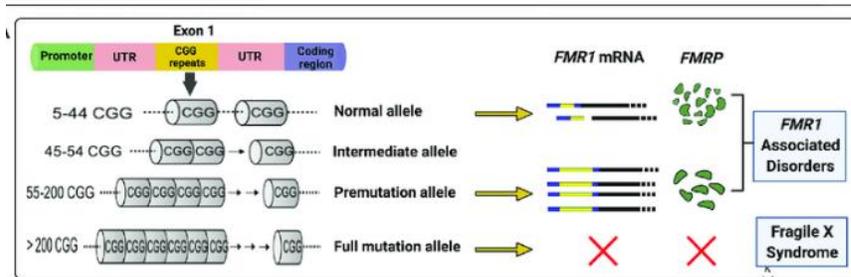
# PRINCIPALES ANOMALIES GÉNÉTIQUES



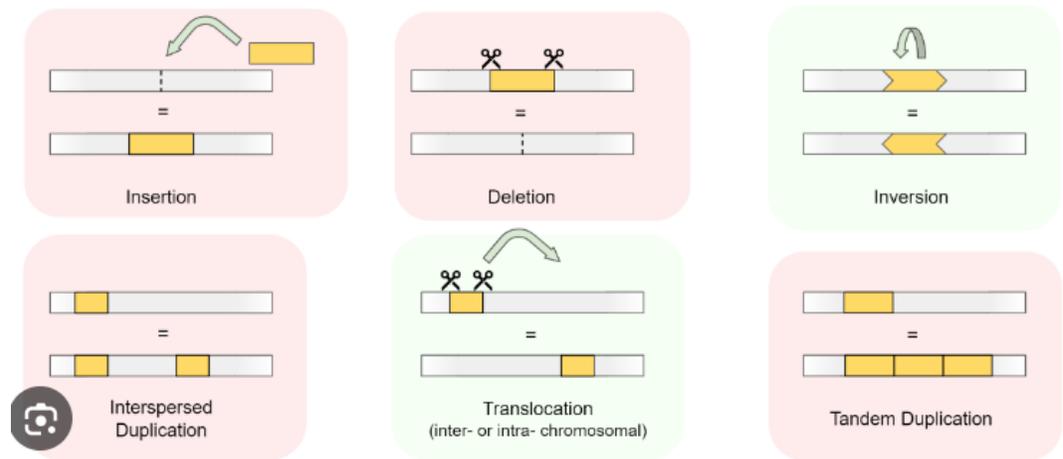
SNV (single nucleotide variation)



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

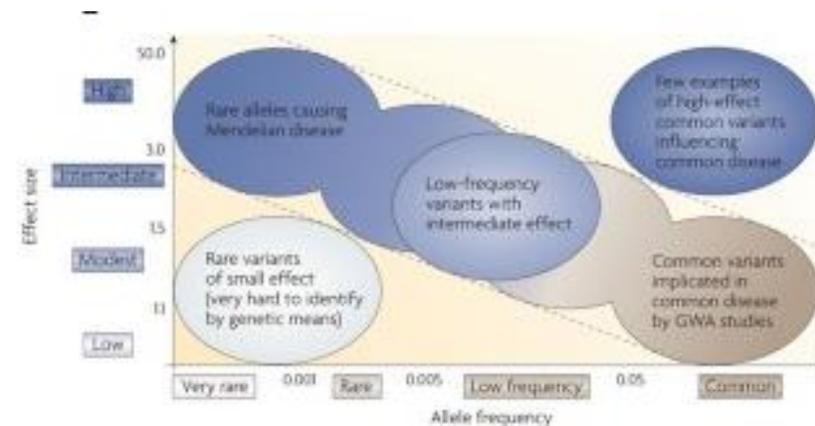
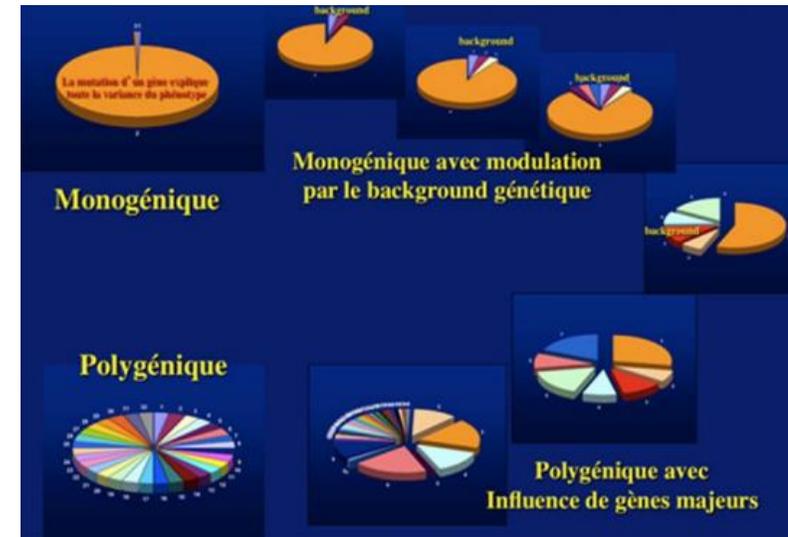
Liée à l'X

De novo

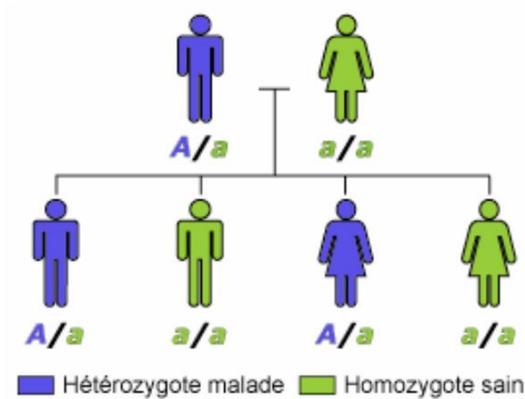
Mitochondriale

. Anomalies de structure chromosomique

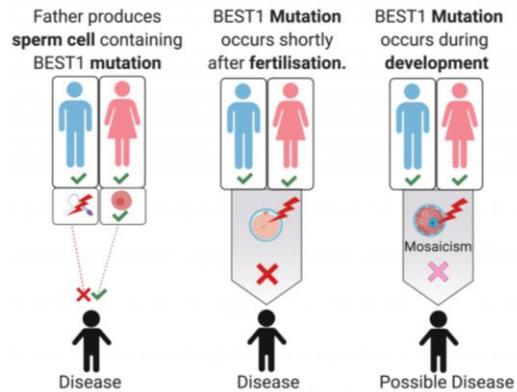
. Transmission polygénique



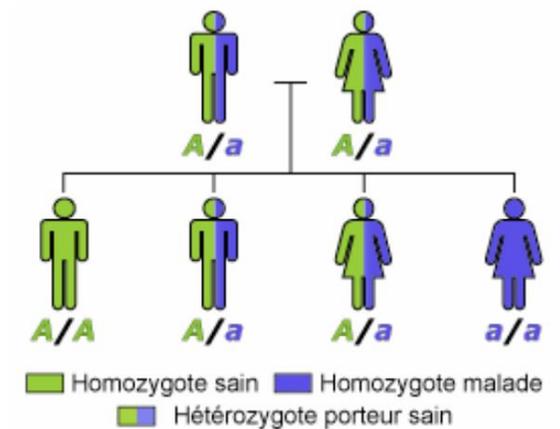
# HÉRÉDITÉ MONOGÉNIQUE



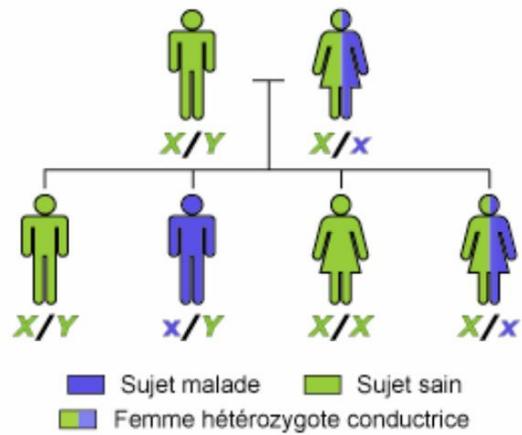
Autosomique dominante



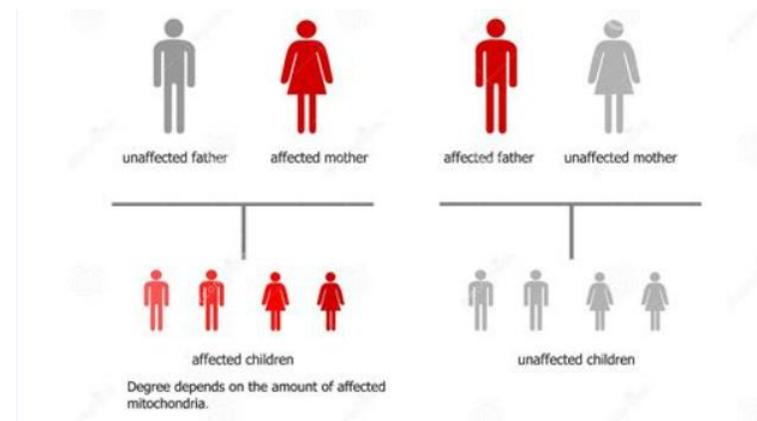
De novo



Autosomique récessive

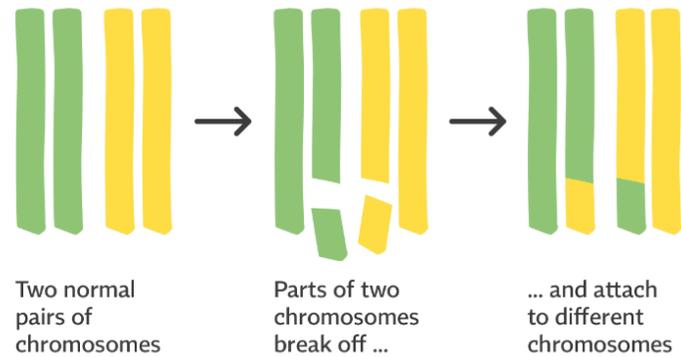


Liée à l'X

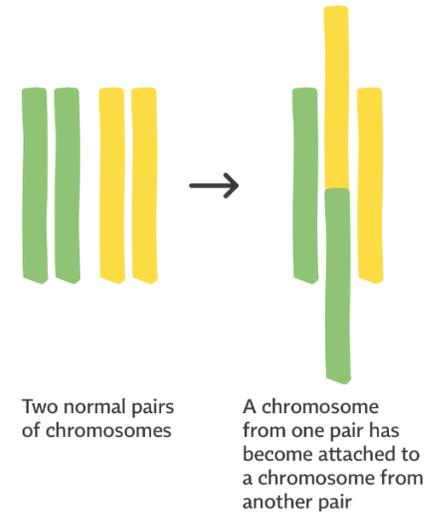


Mitochondriale

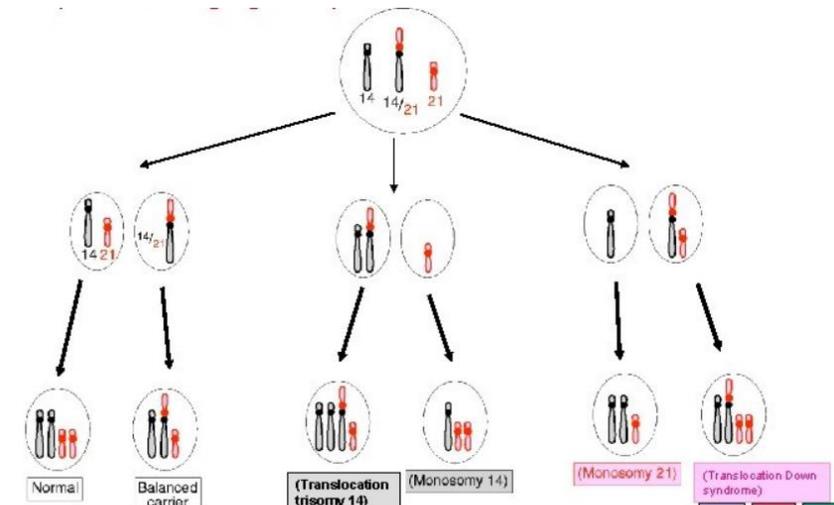
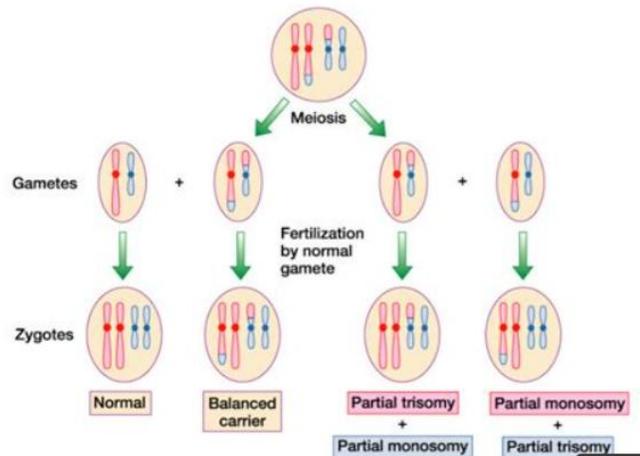
# ANOMALIES CHROMOSOMIQUES À TYPE DE TRANSLOCATIONS



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

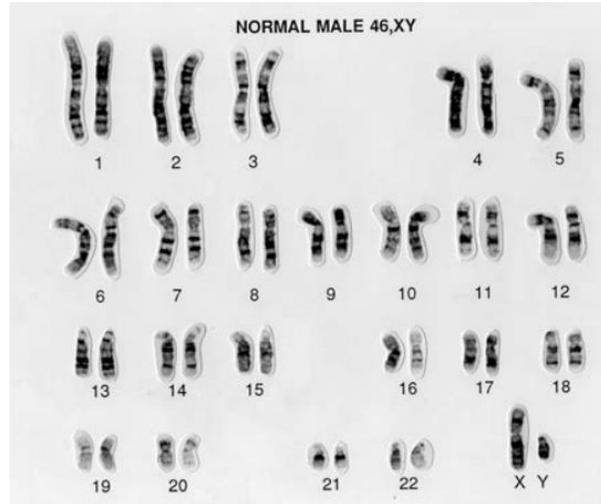
- séquençage ciblé Sanger
- NGS panel
- NGS exome

### c/ Whole génome

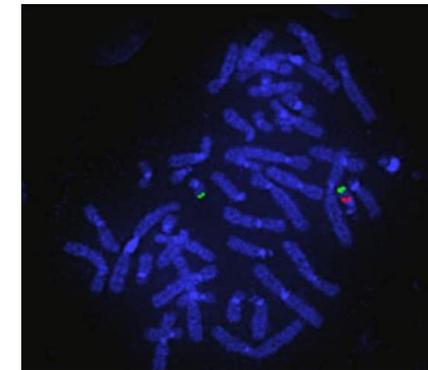
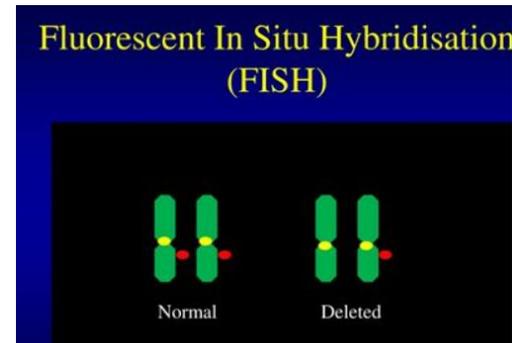
Autres : études fonctionnelles , conséquences des anomalies de l'ADN :  
ARN, protéines, modifications épigénétiques de la chromatine

# CYTOGÉNÉ

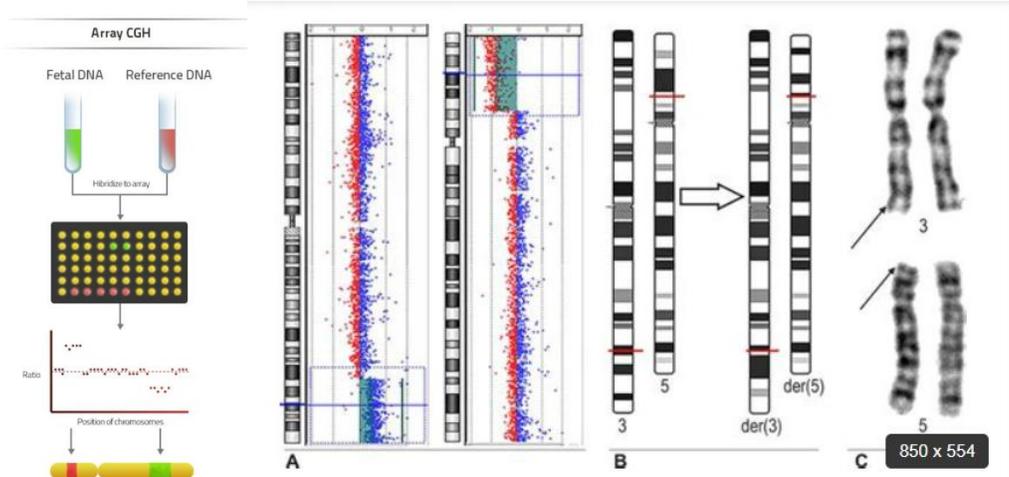
Méthode	Résolution	Couverture	Détection anomalies déséquilibrées	Détection anomalies équilibrées	LOH	Triploidies
Caryotype	5-10 Mb	Géome entier	OUI	OUI	NON	OUI
FISH	150-200 Kb	Sonde spécifique	OUI	OUI	NON	OUI
CGH-array	30-100 Kb	Géome entier	OUI	NON	NON	NON
SNP-array	30-100 kb	Géome entier	OUI	NON	OUI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



Caryotype



FISH

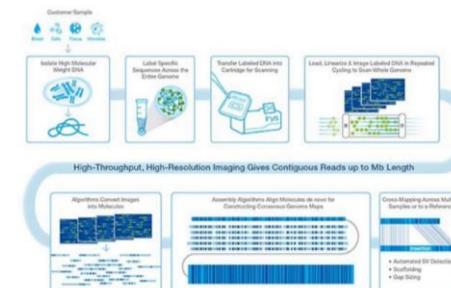


CGH array

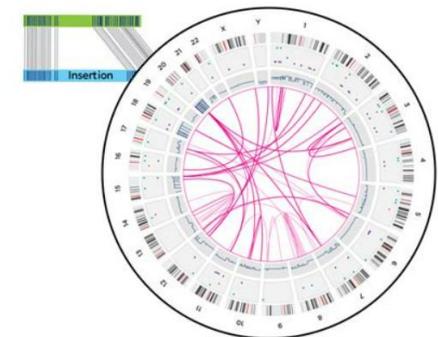
## BioNano Genomics Irys Workflow

High-throughput workflow gives:

- Automated SV Detection
- Scaffolding
- Gap Sizing



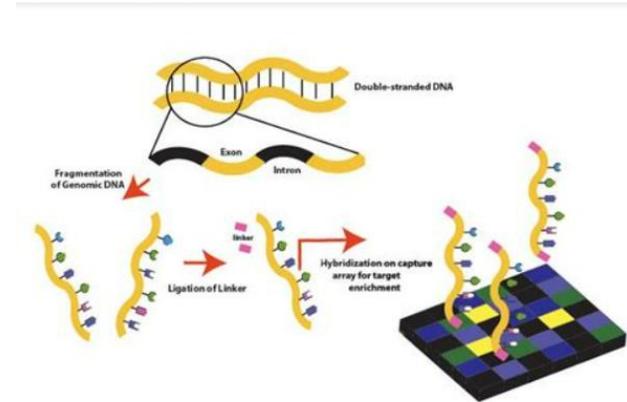
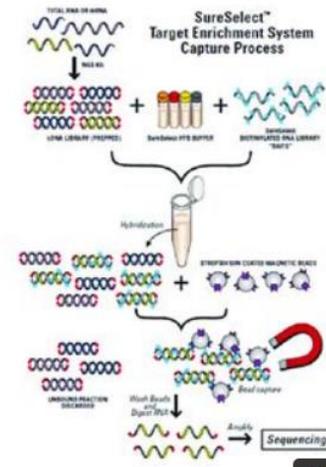
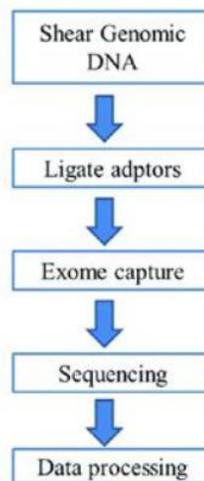
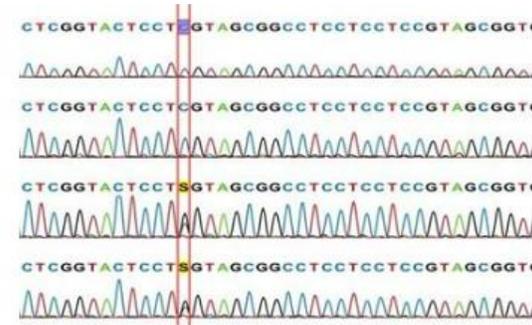
## Cross-Mapping Across Multiple Samples or to a Reference



Cartographie optique Bionano

# BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

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

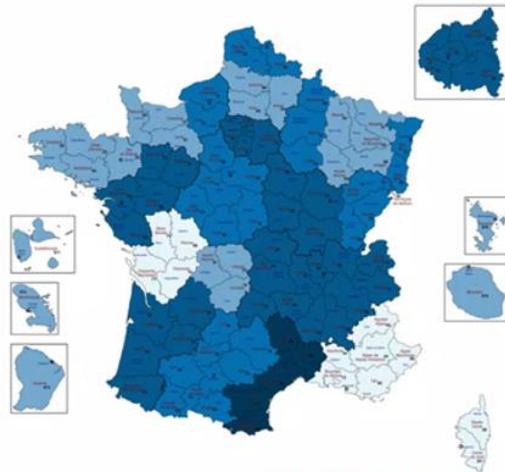


# WHOLE GENOME

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



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



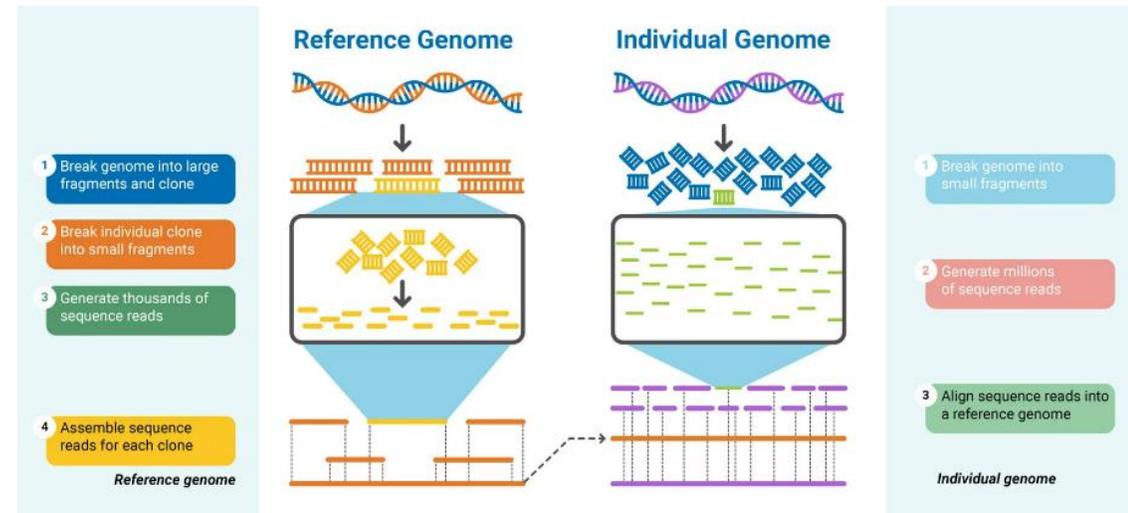
Activité 2022 par rapport à la répartition attendue en fonction du nombre de CCMR et CRMR

- 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<sup>er</sup> prescripteur de génome sur la plateforme AURAGEN

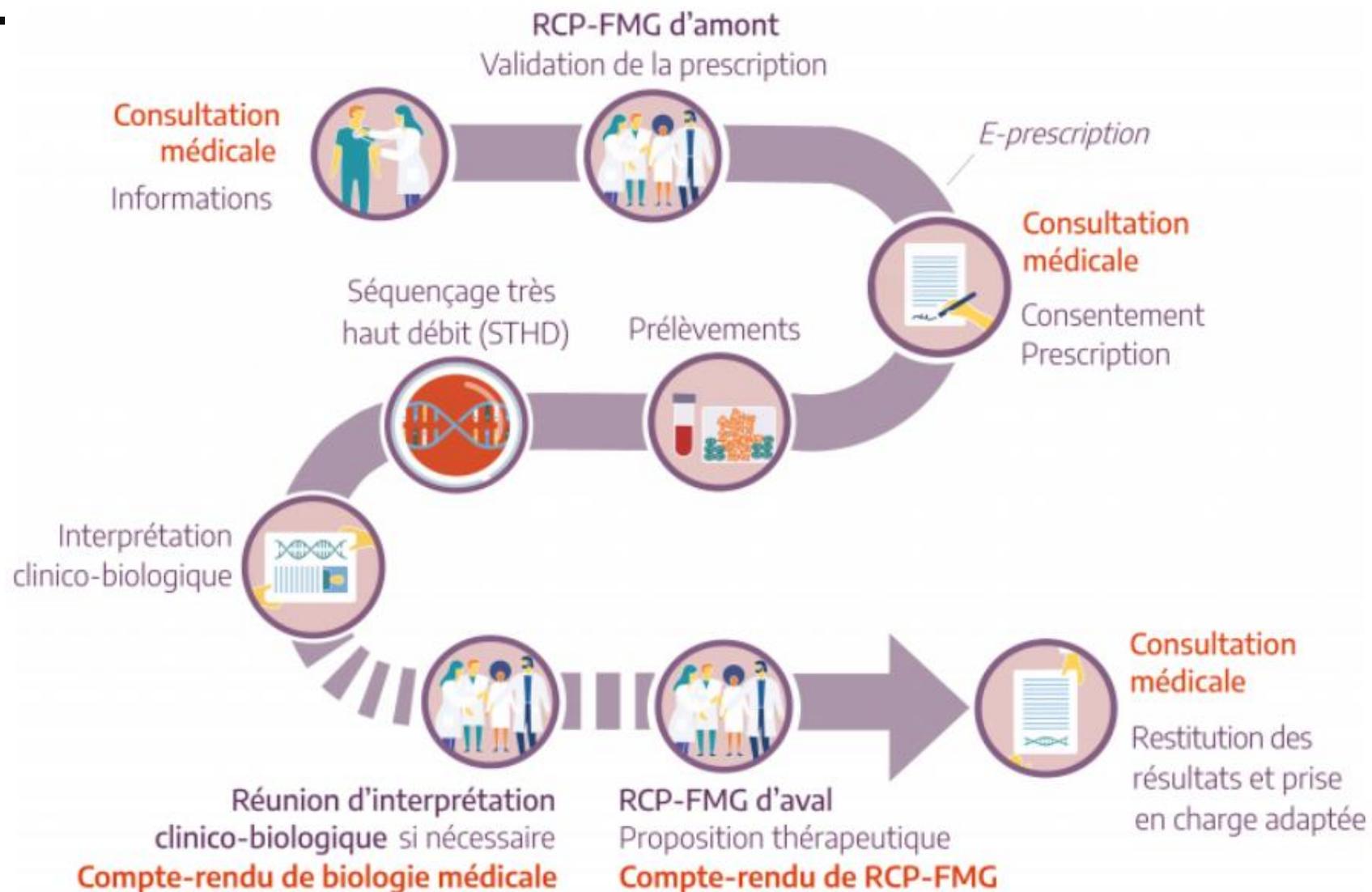
Examen gratuit, susceptible de rapporter un financement si interprétation biologique réalisée sur site



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

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

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

- 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...

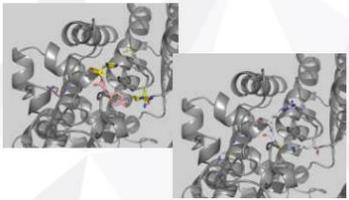
# CLASSEMENT DES VARIANTS EN FONCTION DE LEUR PROBABILITÉ DE PATHOGENICITÉ

Analyses bases de données  
(humaines, phylogénétiques)



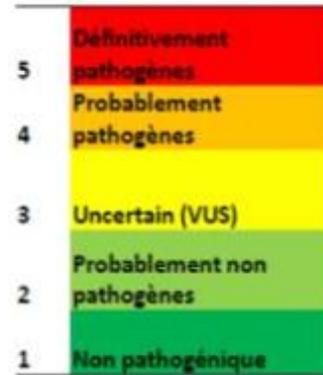
Variant ID	Position	Frequency
...	...	...
...	...	...

Analyses in silico



Analyse *in silico* :

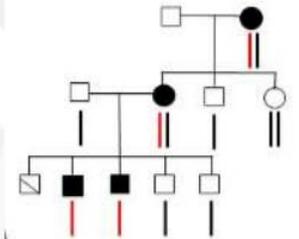
- **Fréquence allélique +++**
- **Prédictions**
  - conservation aa
  - écart physico chimique



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.

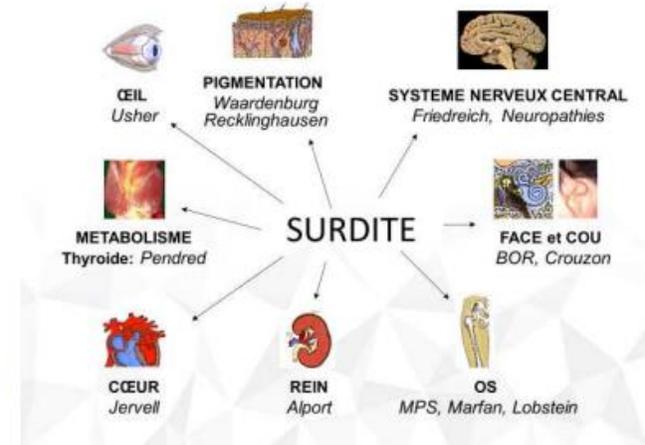
# PLAN

- 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

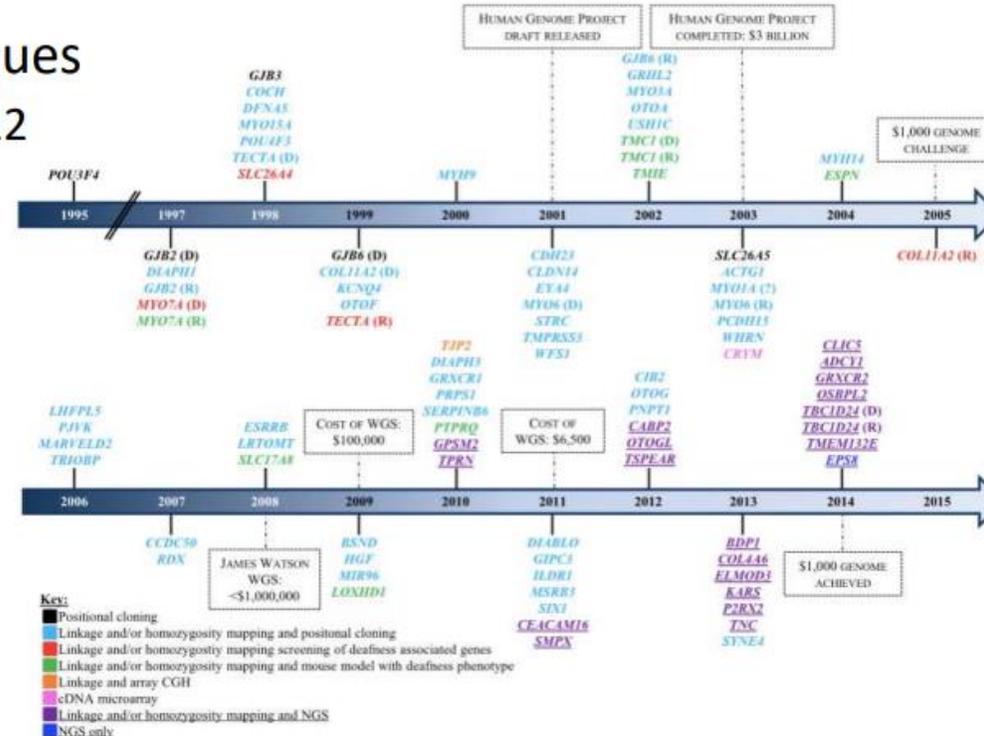
Home > Human Genetics > Article

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

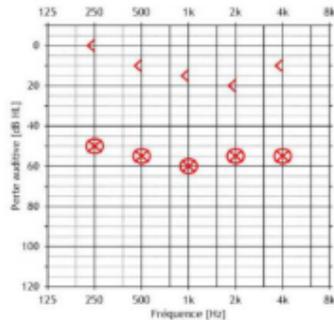
- avant les analyses pangénomiques
- avec les analyses pangénomiques

# EXEMPLE : INTÉRÊT D'UNE CONSULTATION DE GÉNÉTIQUE

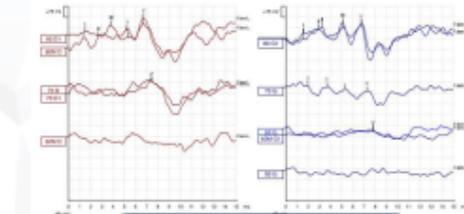
Petite fille de 5 ans

- 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



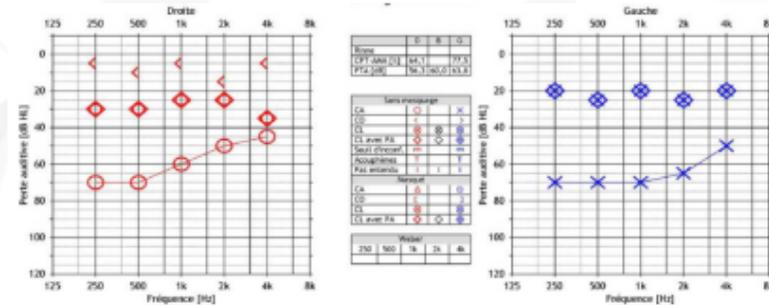
PEA en CA



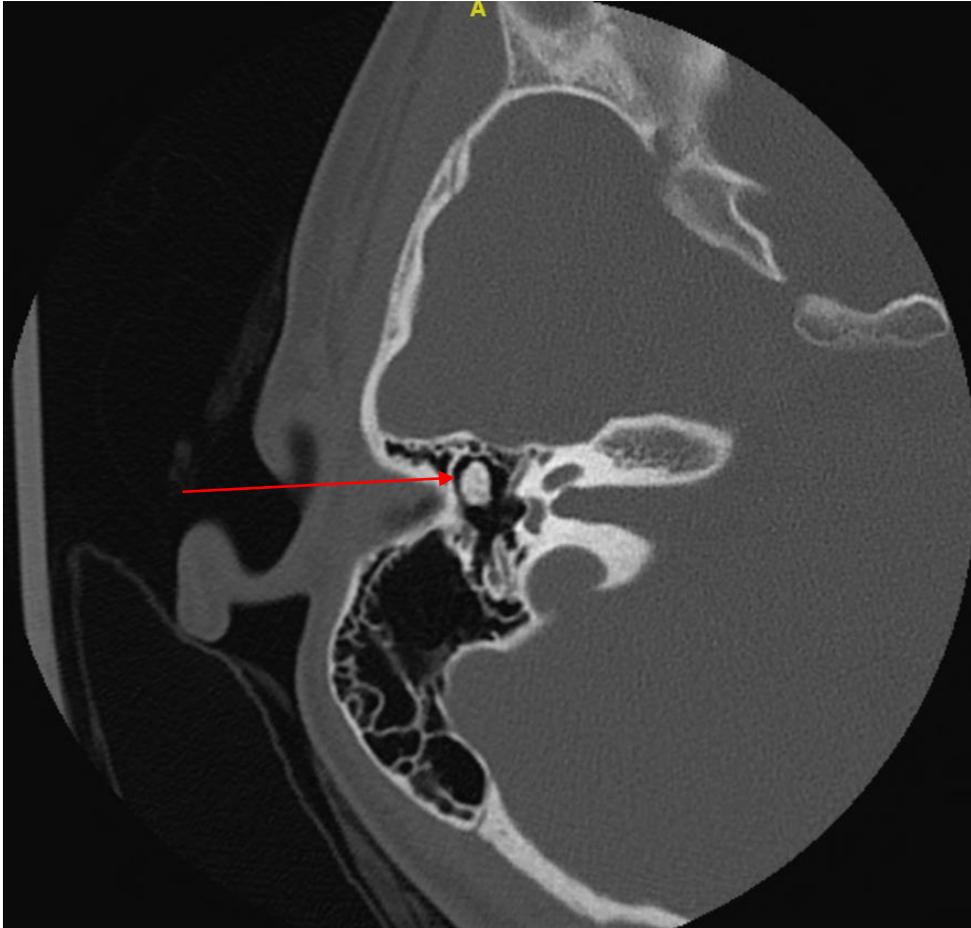
ASSR



Audiométrie tonale casque,  
oreilles nues et appareillées, 5 ans



# 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



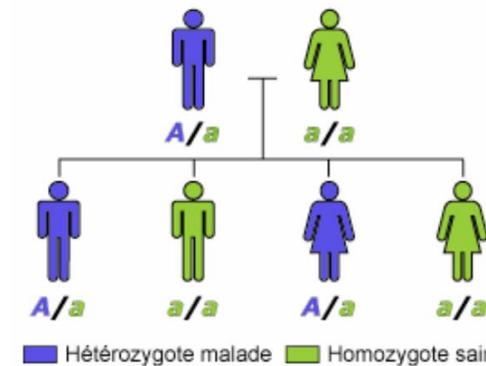
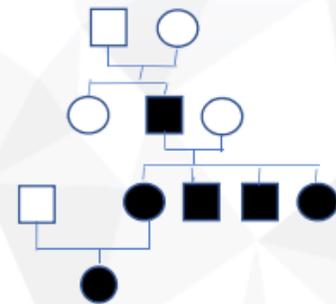
- Sa maman

- 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



# EXEMPLES DE SURDITÉ SYNDROMIQUES

- avant les analyses pangénomiques
- avec les analyses pangénomiques

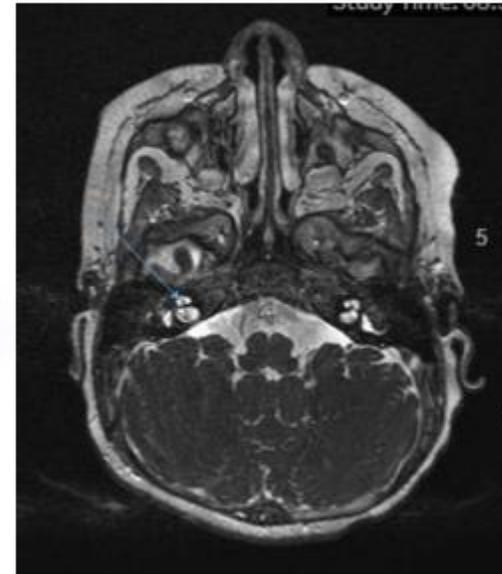
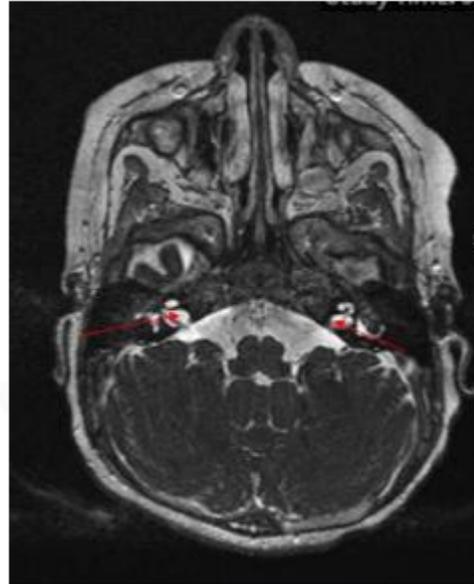
# L'APPORT DU SÉQUENÇAGE DU GÉNOME ENTIER (WGS)

- 2<sup>e</sup> 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

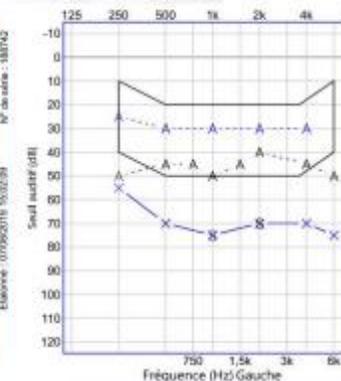
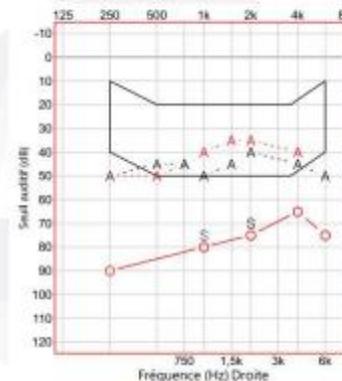


# SURDITÉ DE PERCEPTION PAR DYSPLASIE COCHLÉAÏDE

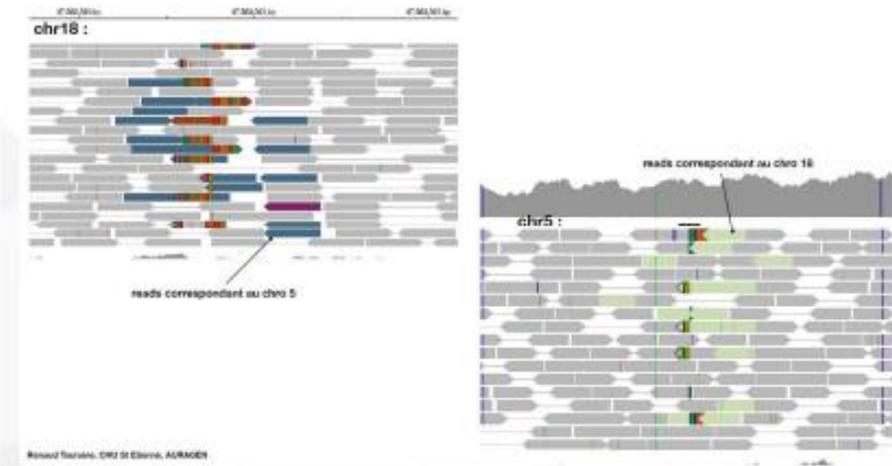
- Oto-émissions acoustiques absentes
- PEA surdité sévère
- Appareillage dès l'âge de 3 mois.
- Langage de développement normal après mise en place corrections auditives.
- IRM cérébrale : hypoplasie de la cochlée sans autre anomalie. CAI globuleux. Vestibules et nerfs auditifs normaux.



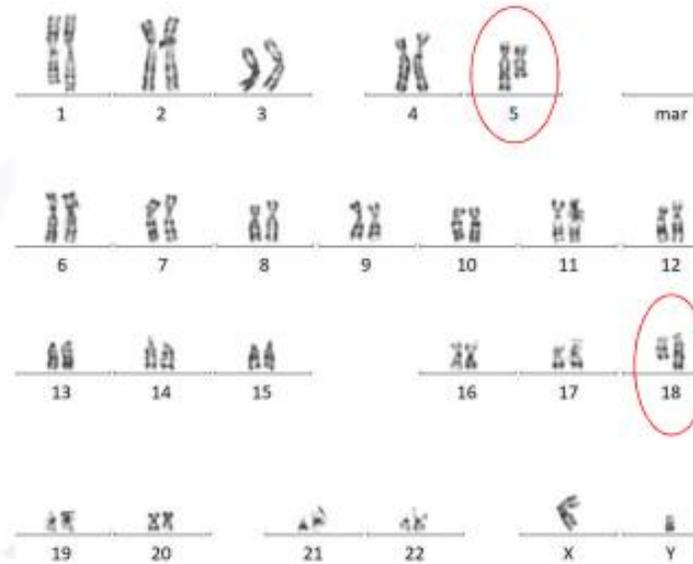
- CGH array : pas d'anomalie



# ANALYSE DU GÉNOME ENTIER SUR AURAGEN

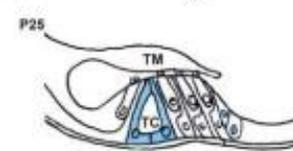
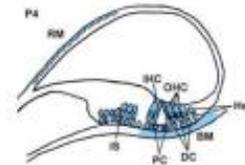
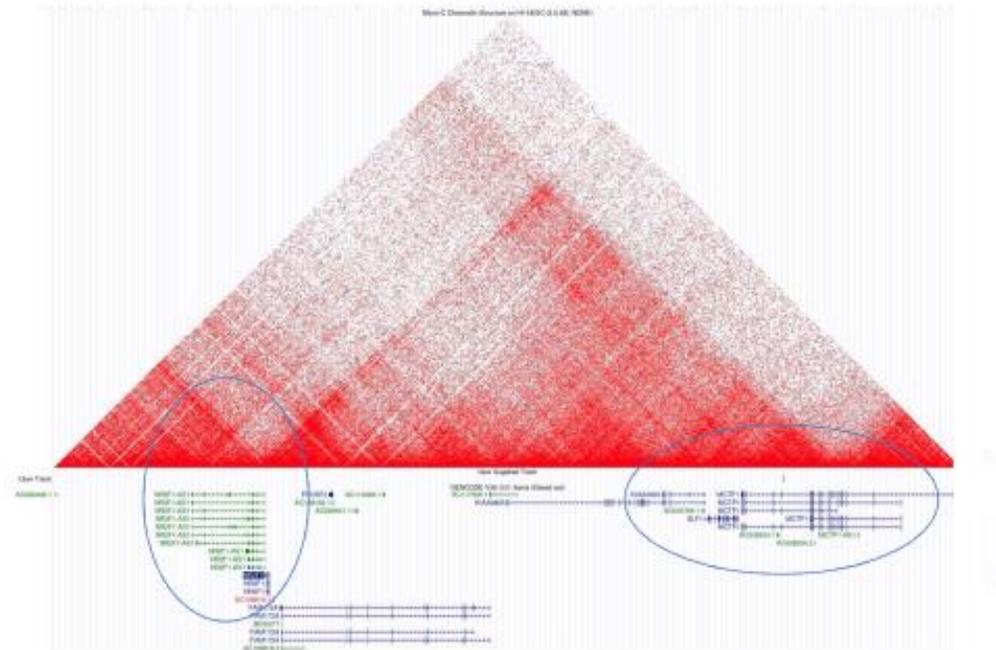


- Translocation équilibrée  $t(5;18)(q15;q21.1)$  de *novo*
- Confirmée par caryotype et FISH

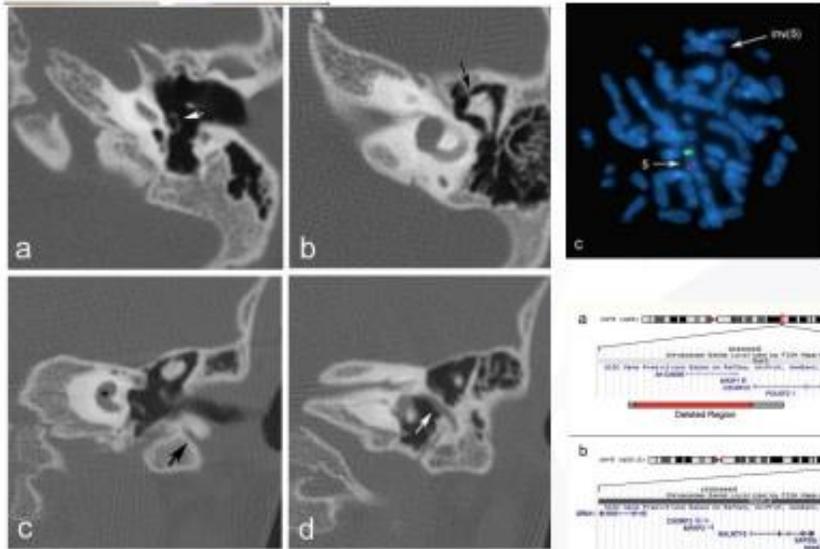


# POINT DE CASSURE : MCTP1

- 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 mut s NR2F1.

M canisme non investigu 

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%)	<b>.0047</b>
Abnormal brain MRI	25/42 (60%)	16/21 (76%)	9/21 (43%)	<b>.058</b>
Seizures	24/46 (52%)	16/19 (84%)	10/27 (37%)	<b>.019</b>
Abnormal temperature regulation	11/27 (41%)	4/12 (33%)	7/15 (47%)	.76
Abnormal hearing	14/43 (33%)	4/18 (22%)	10/25 (40%)	<b>.25</b>
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

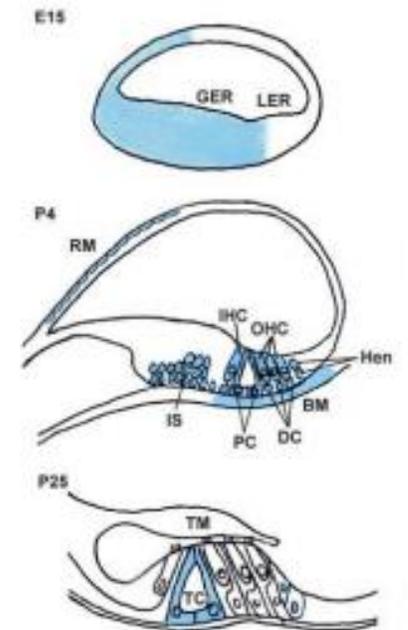
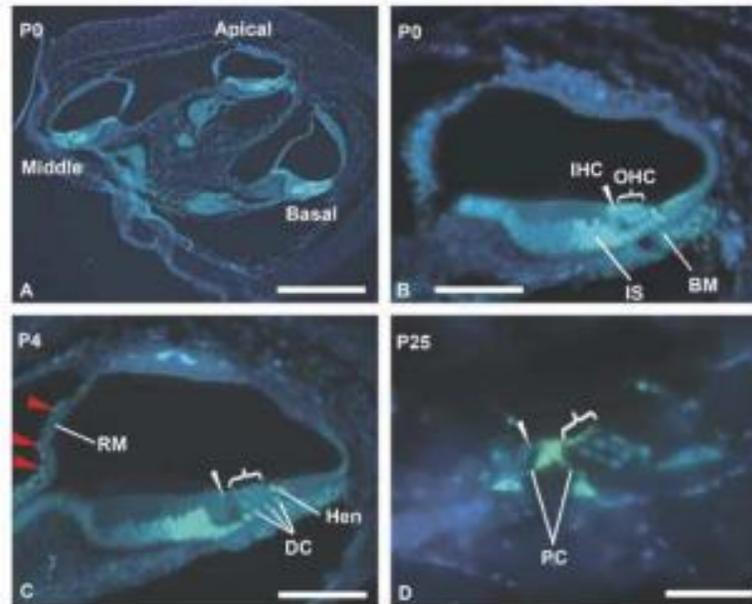
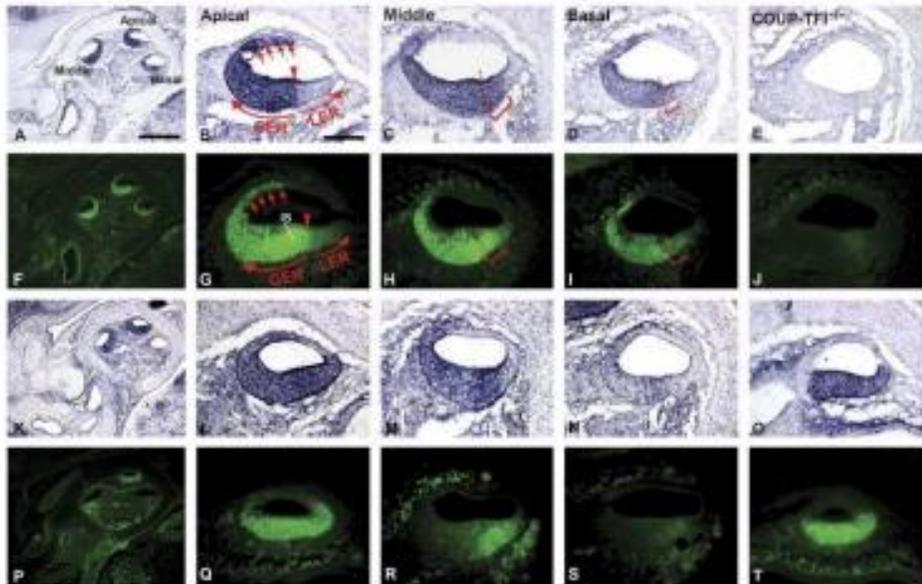


Dynamic expression of COUP-TFI and COUP-TFII during development and functional maturation of the mouse inner ear

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

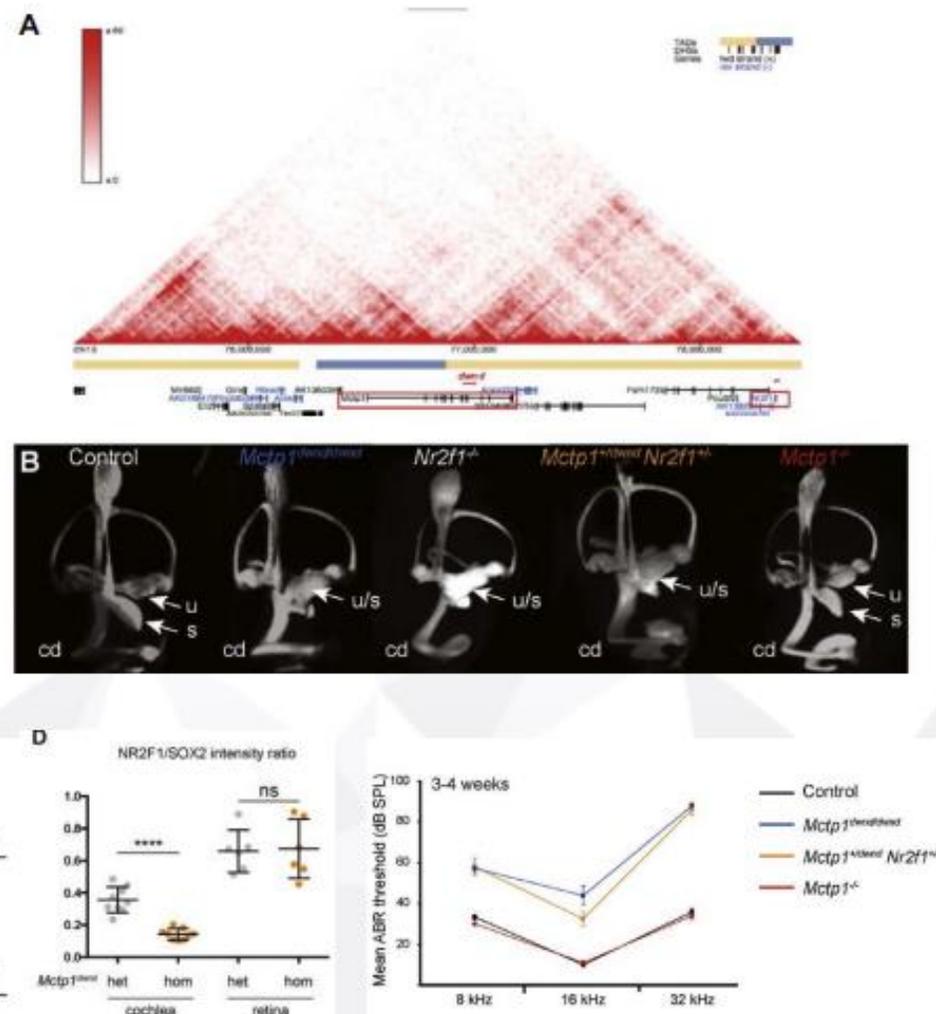
Alzheimer Center on Aging, Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza, Houston, TX 77030, USA

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

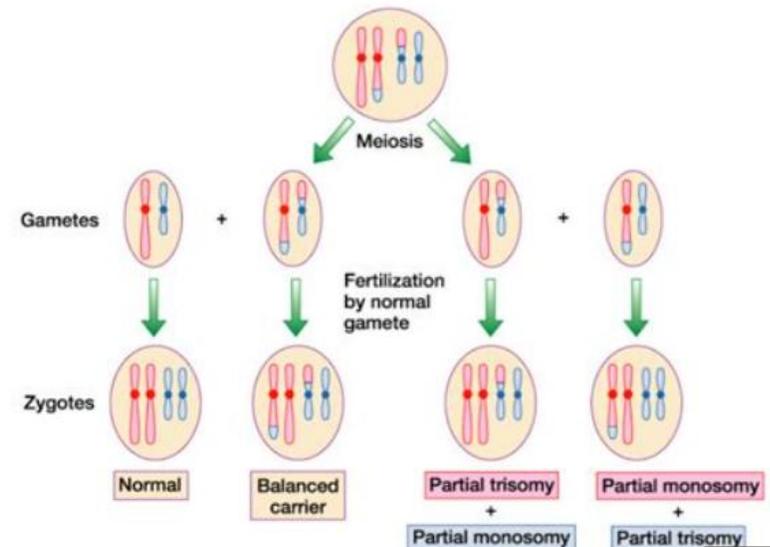
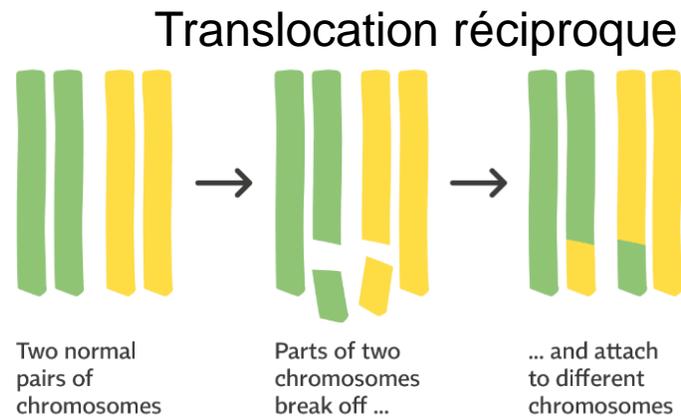


# AU TOTAL

- 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

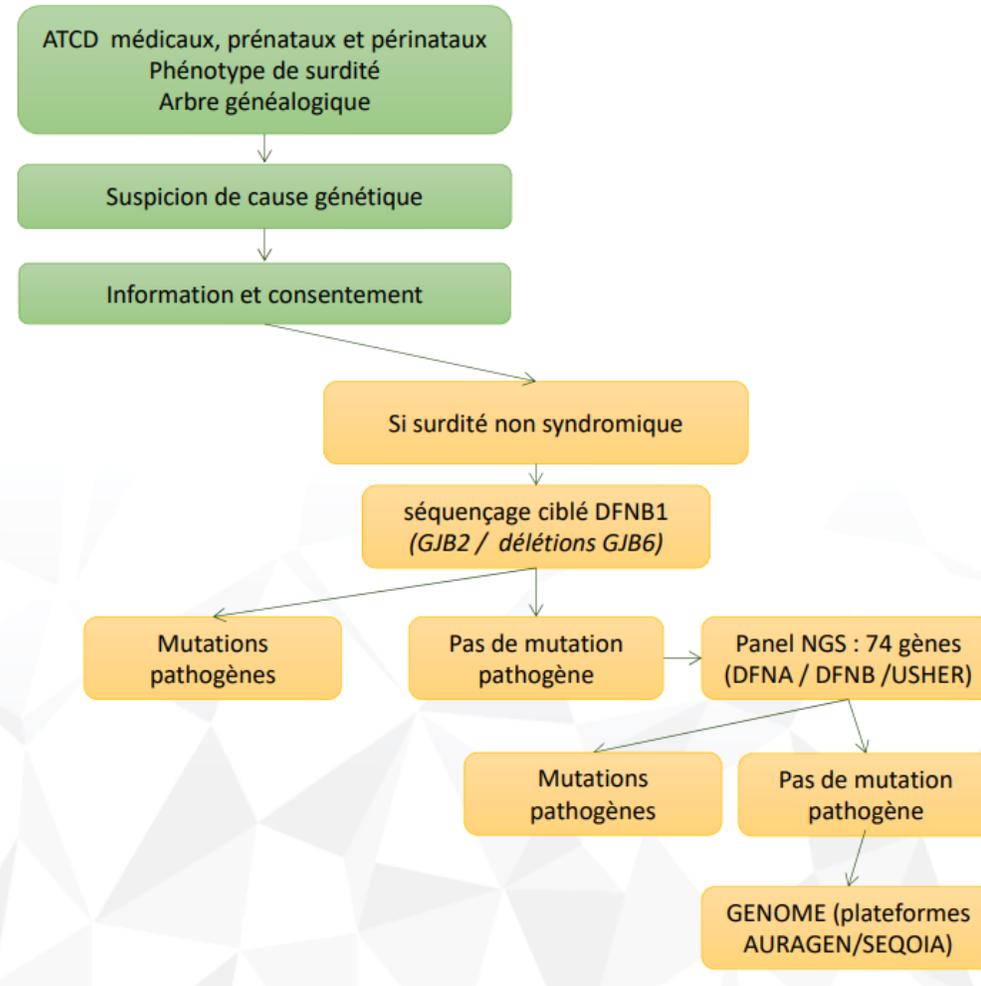


Risque de transmission de déséquilibre chromosomique

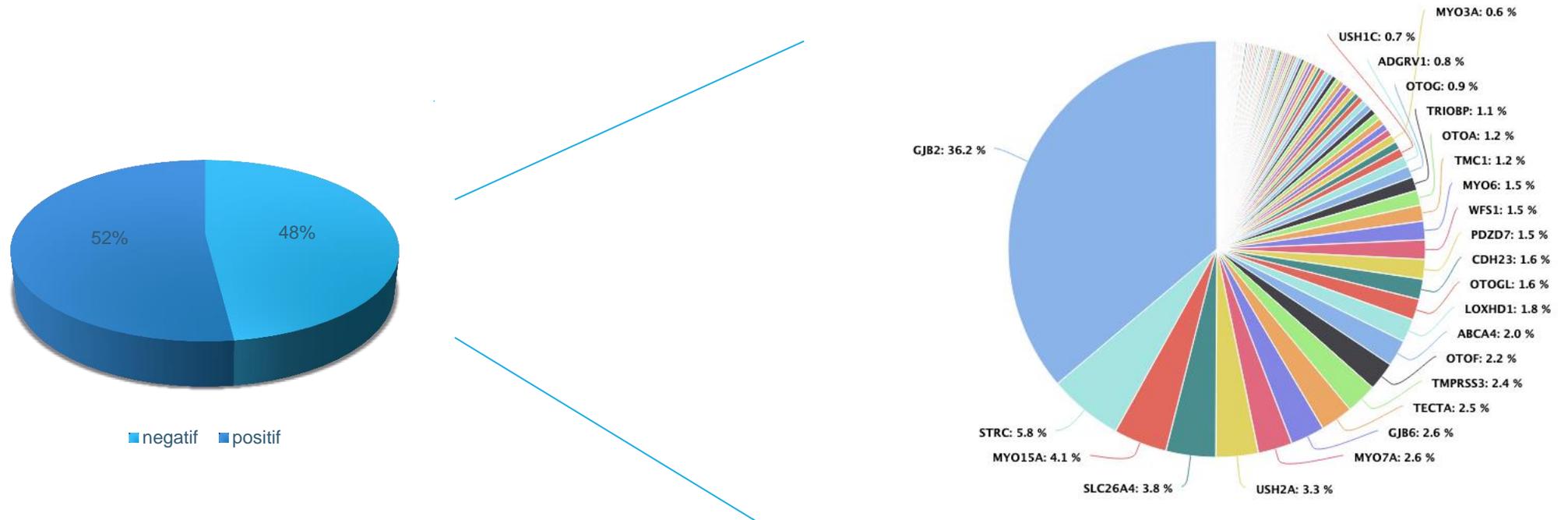
# PLAN

- 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



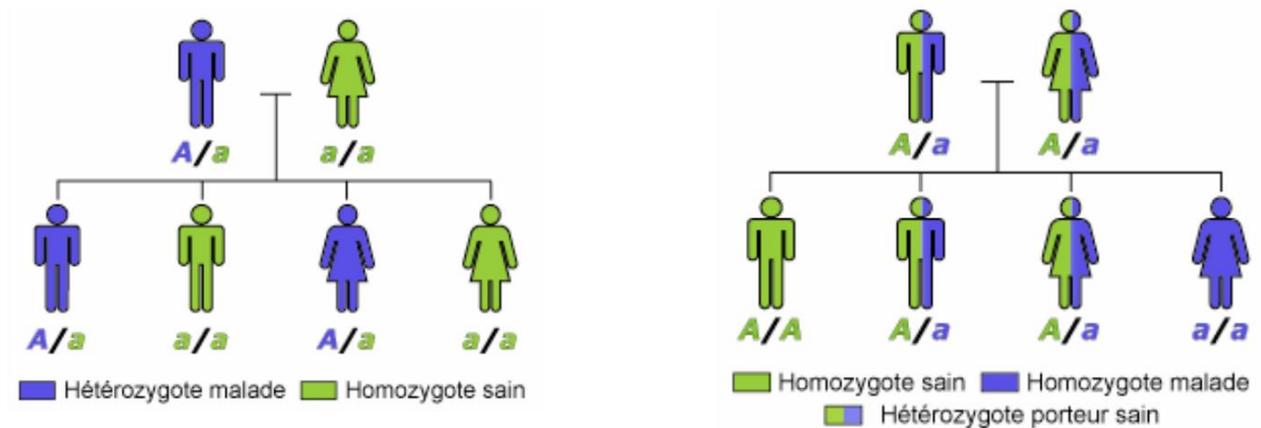
Panel de 70 gènes NSHL ( AD+AR+lié à l'X )+ 10 gènes USH

# 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%** ( $> 90\%$ )

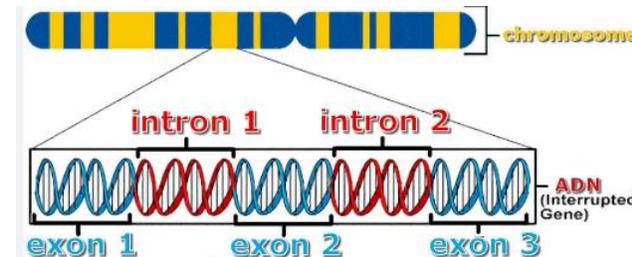
## INTERPRETATION ET CONCLUSION :

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).

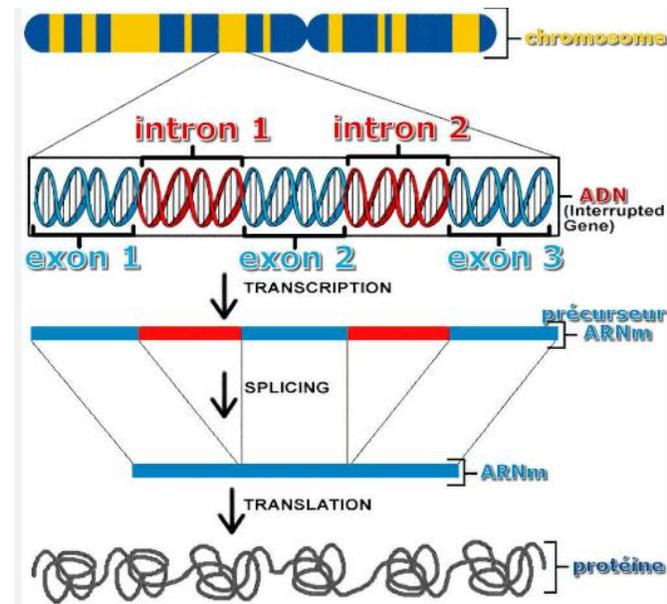
Le variant c.4152+323C>T, porté par l'allèle paternel, est présent dans les bases de données populationnelles à une fréquence de 0,002% (gnomadv3). Il n'a, à notre connaissance, jamais été rapporté dans la littérature internationale. Les algorithmes prédictifs sont en faveur de la création d'un nouveau 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 ?



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

Christine D'Agullo<sup>1</sup>, Sara Bressler<sup>1</sup>, Denise Yan<sup>1</sup>, Rahul Mittal<sup>1</sup>, Robert Fifer<sup>2</sup>, Susan H. Blanton<sup>1,3</sup>, Xuezhong Liu<sup>1,2,3,4</sup>

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

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL

<sup>3</sup>Dr. 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

<sup>4</sup>Tsinghua University School of Medicine, Beijing, 10084 China

## 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

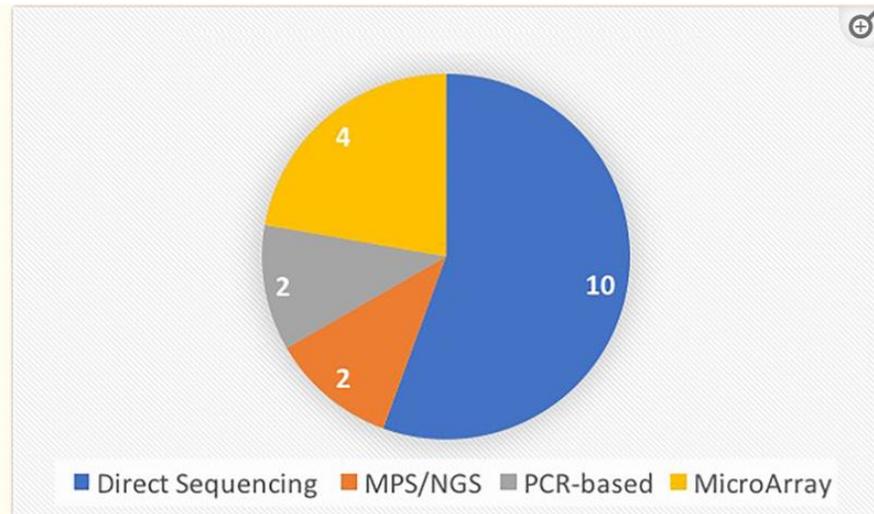


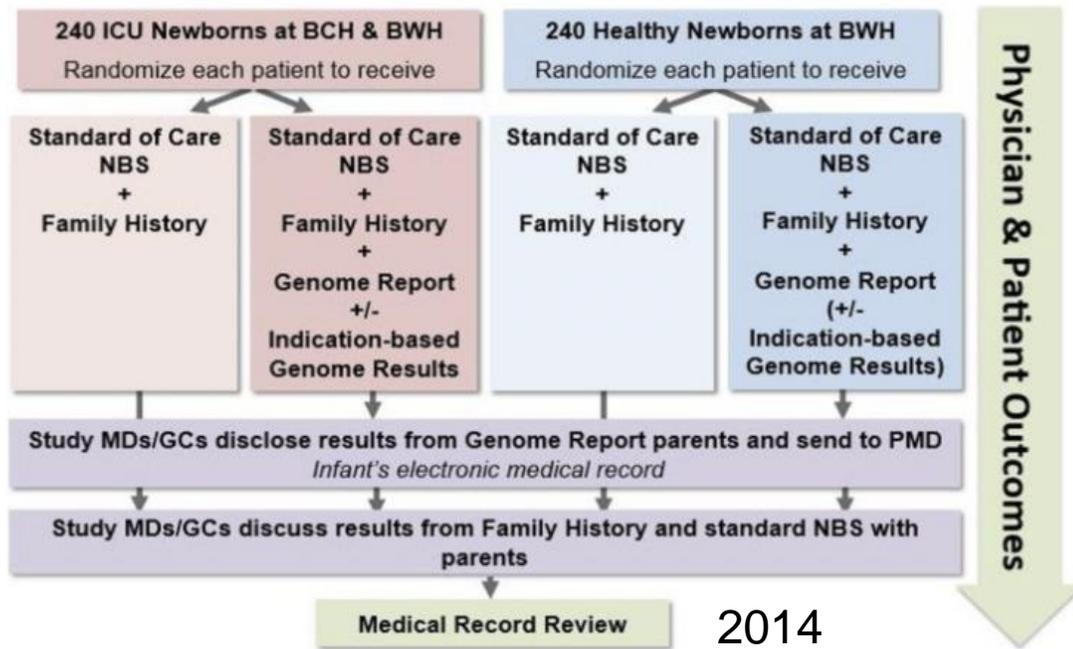
Figure 2:

### 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

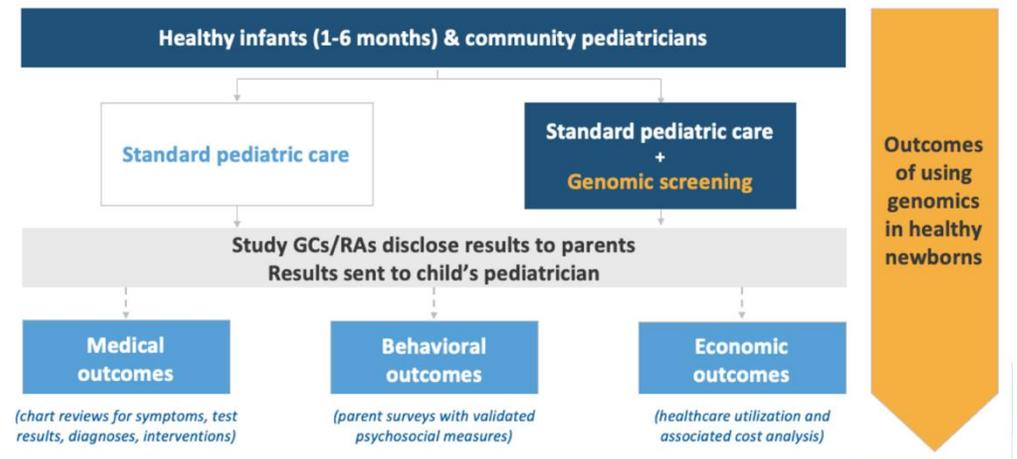
## The BabySeq Project

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

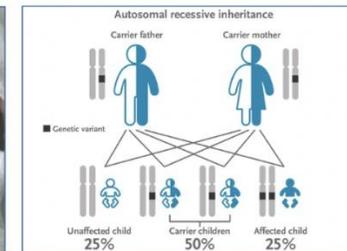
# BABYSEQ PROJECT :WES

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

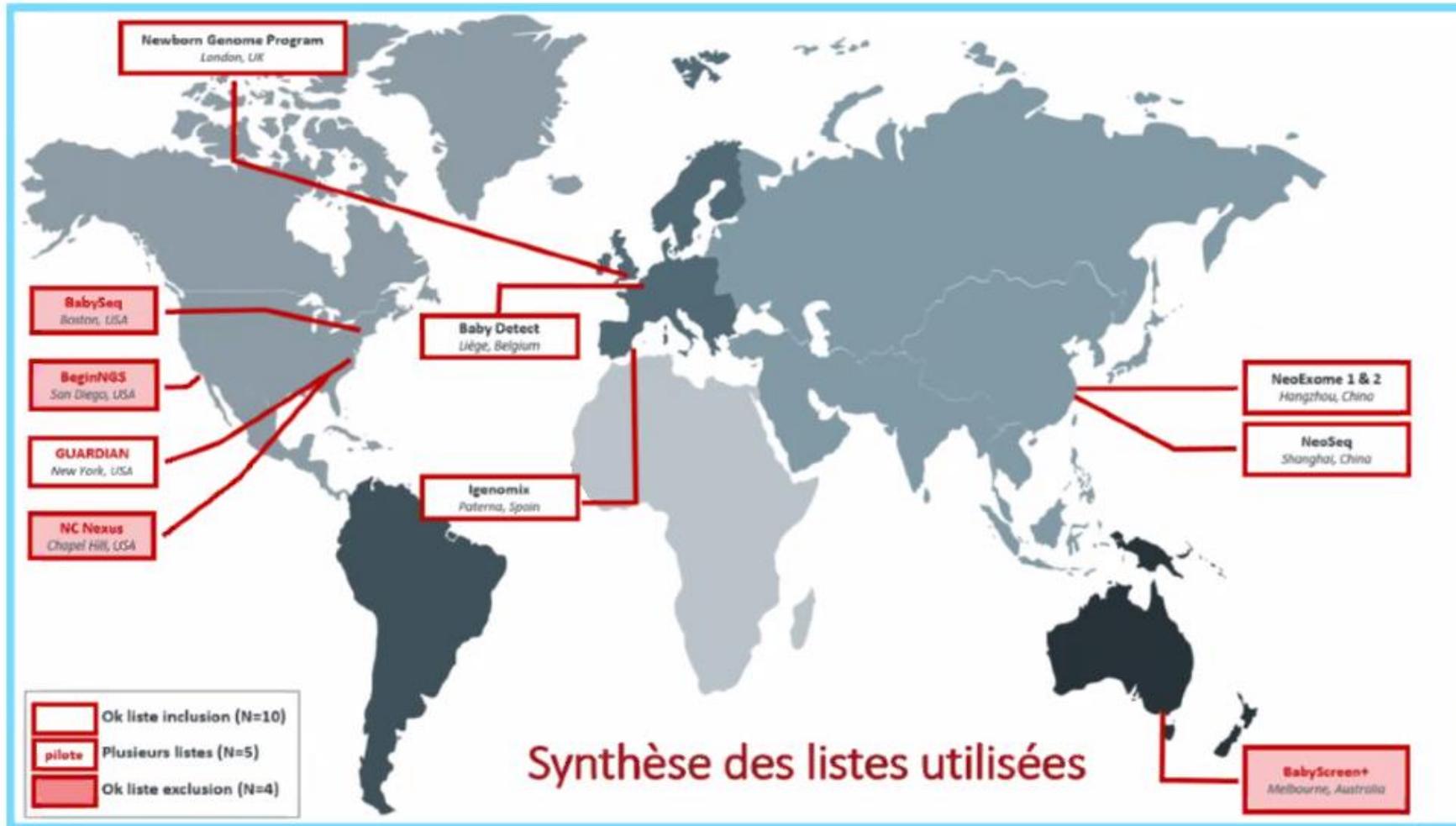
KCNQ4 : surdité non syndromique, de diagnostic souvent post-lingual  
8 enfants OEA négatives => aucun surdité

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

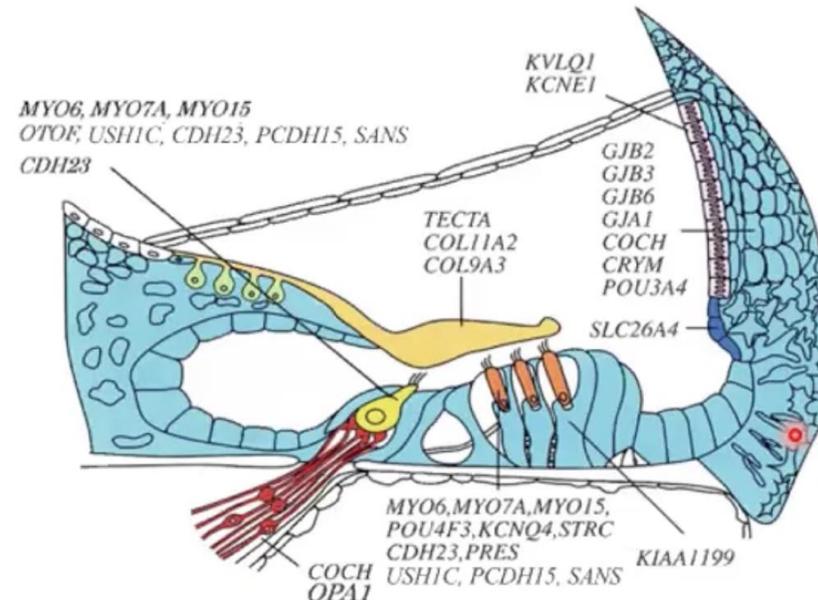
**Handicap invisible**

# THÉRAPIE GÉNIQUE

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

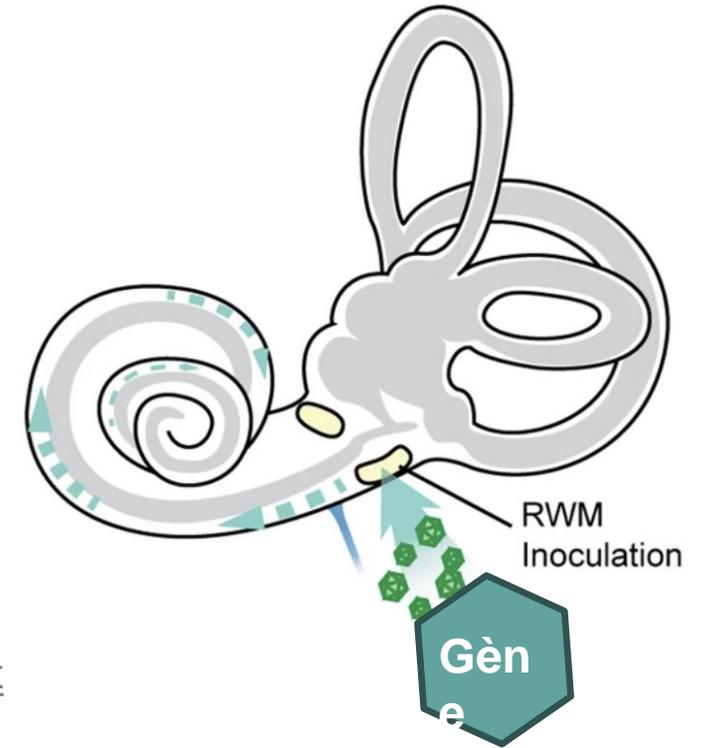
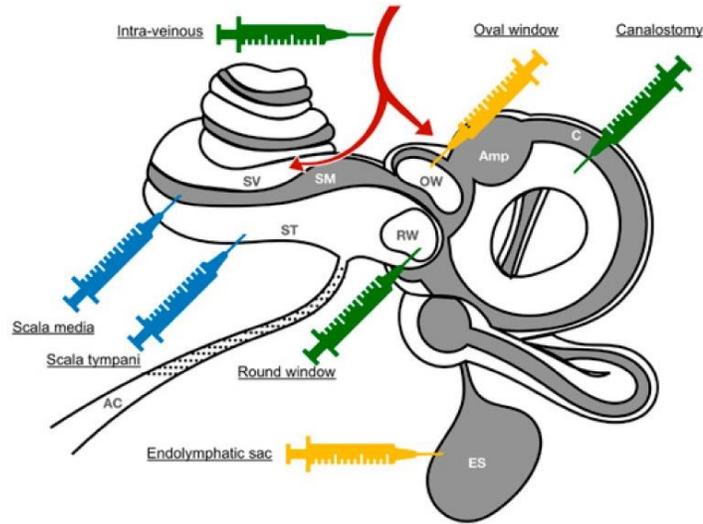
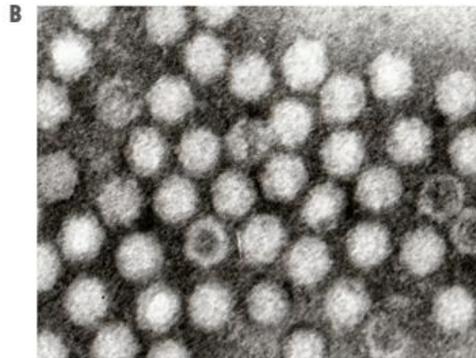
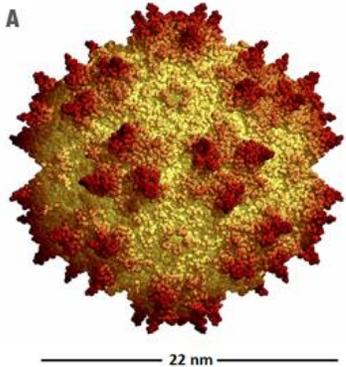
Partie IV de l'annexe I de la Directive 2001/83/European Commission

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



# THÉRAPIE GÉNIQUE

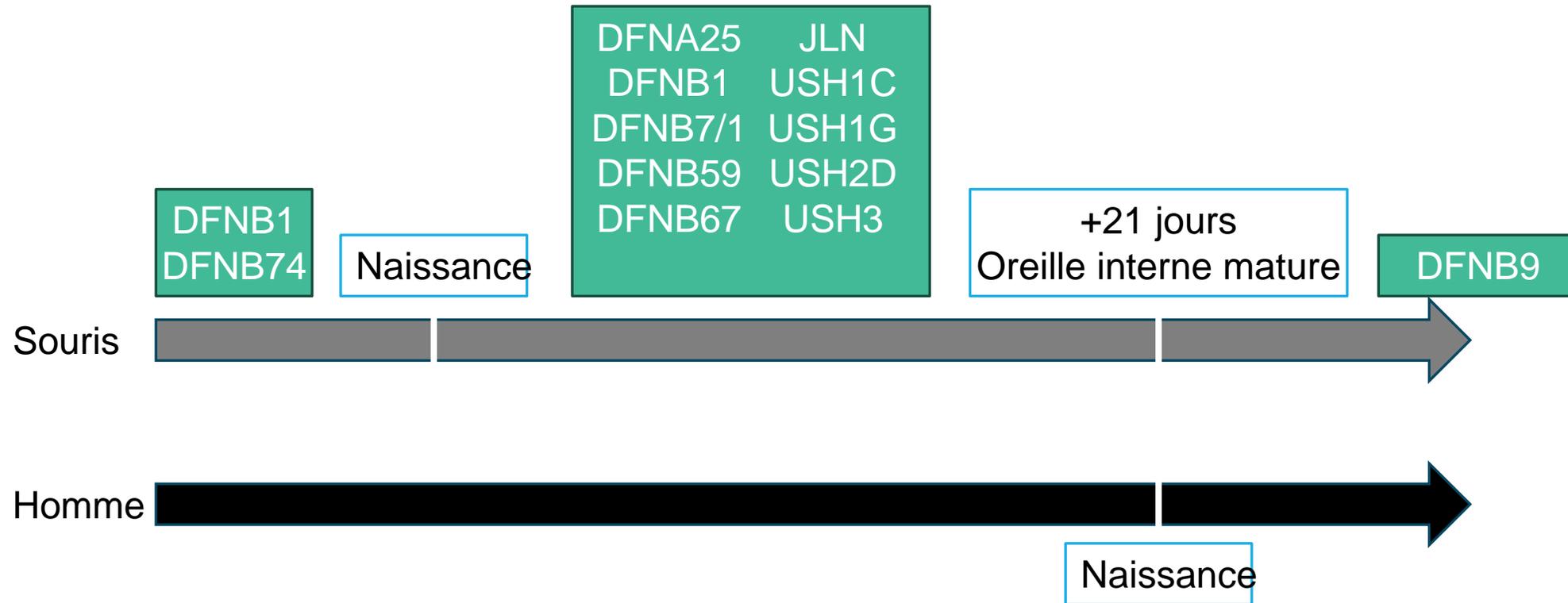
Injection dans l'oreille interne de vecteur viraux inactivés



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

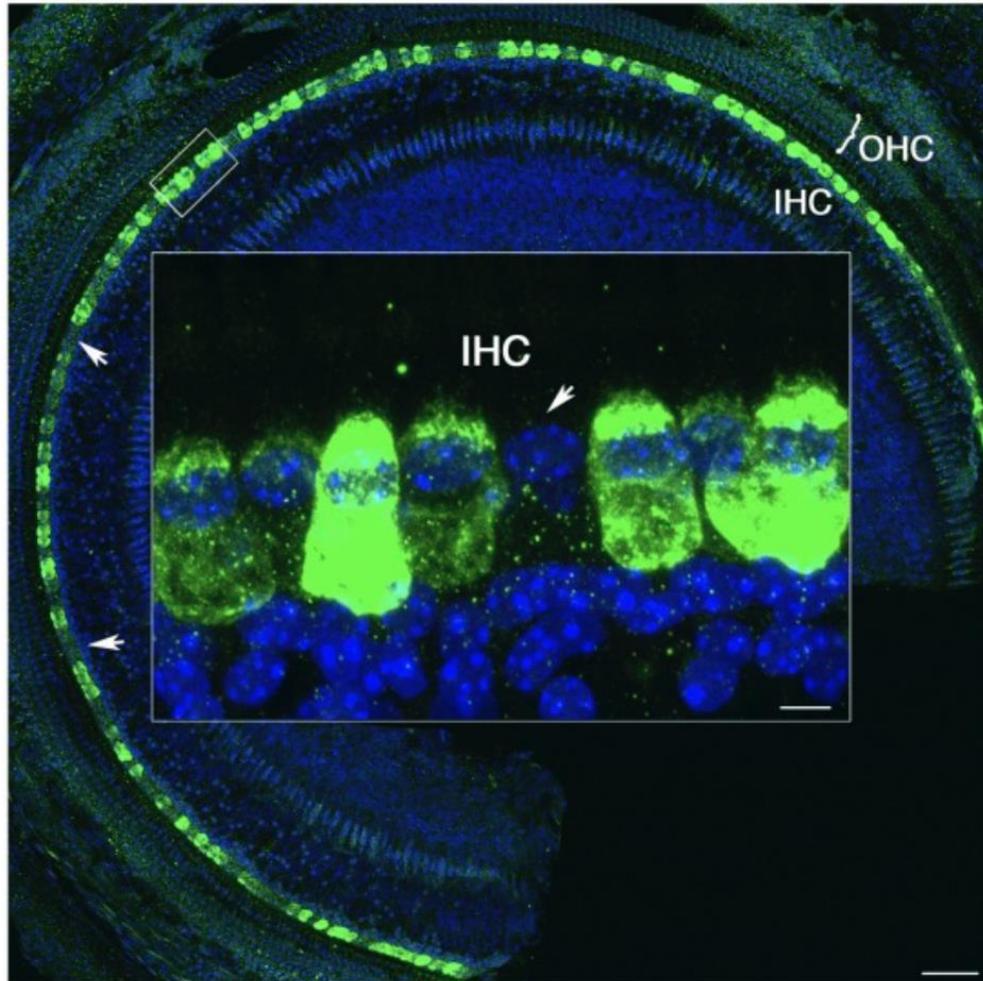
Différentes voies d'injection existent

# THÉRAPIE GÉNÉRIQUE – SUCCÈS PRÉCLINIQUES

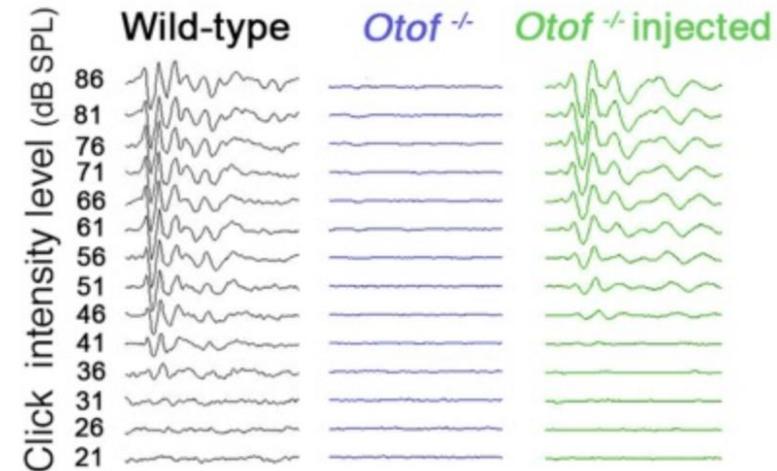


# DFNB9 - OTOFERLINE – 2019

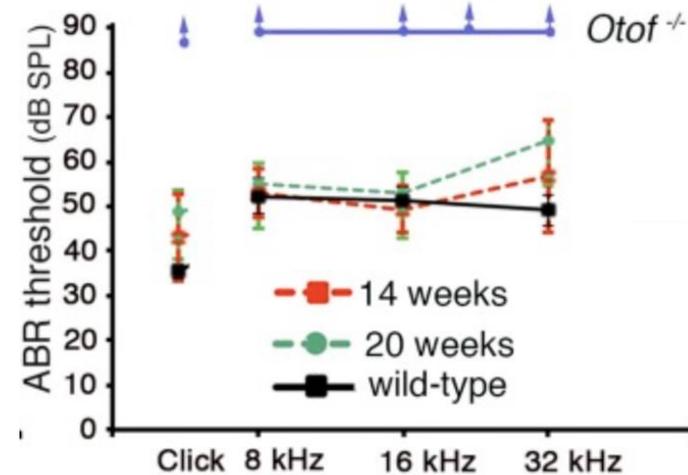
## STADE PRÉCLINIQUE



Après injection, l'expression d'Otoferline est restaurée  
 Bleu: DAPI, Vert: Otoferline – échelle: 50 et 10  $\mu\text{m}$



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 GÉNÉRIQUE 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

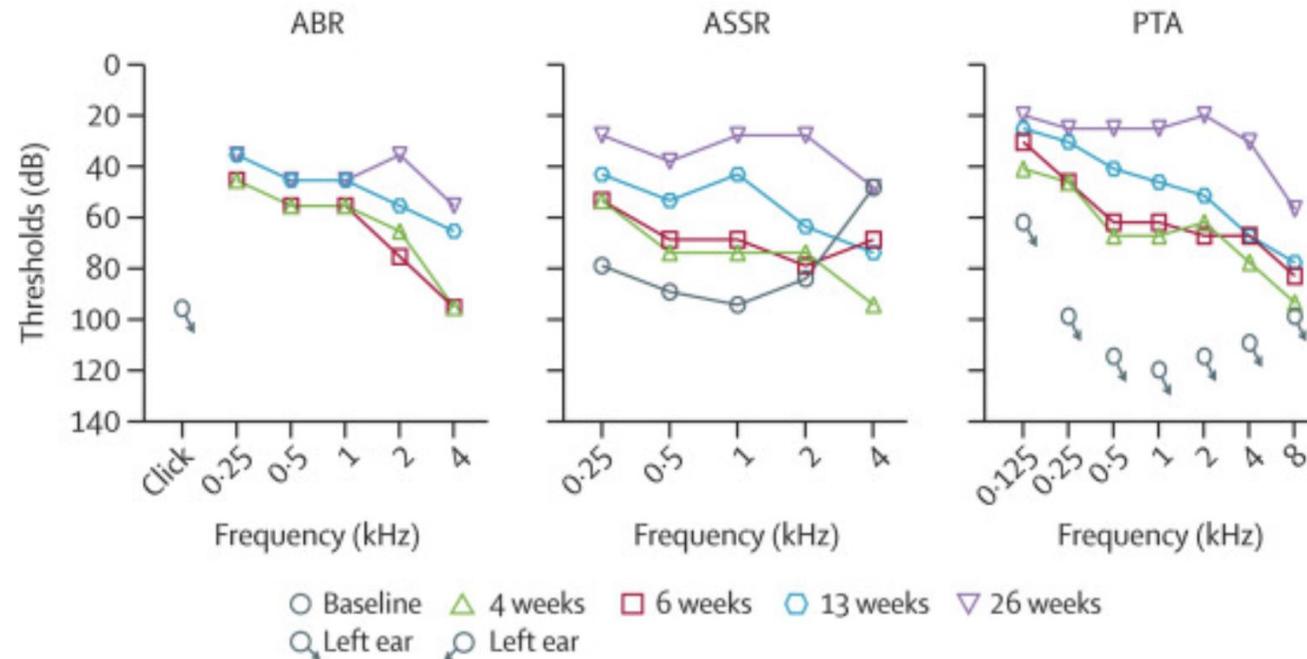
# AAV1-hOTOF gene therapy for autosomal recessive deafness 9: a single-arm trial

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 +

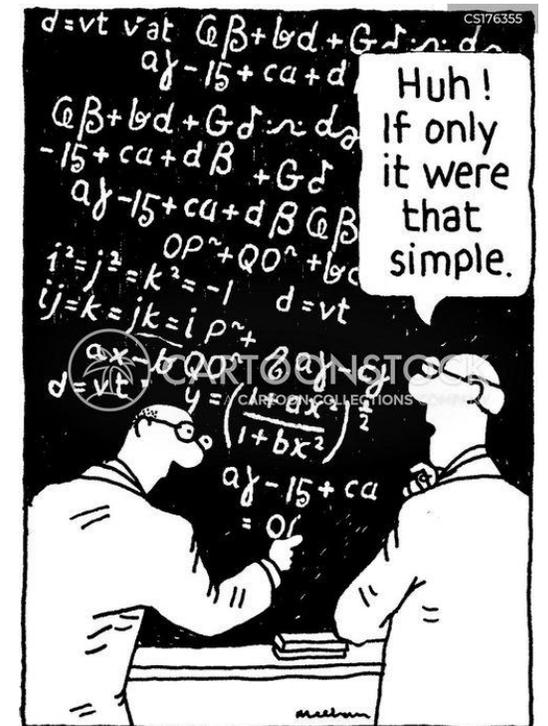
Durée dans le temps de ce traitement ?

- 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'ophtalmologie**

Pr Vincent DAIEN

Pr Isabelle MEUNIER

Dr Marion SERRAND

## **Equipe d'AURAGEN**

Christine VINCIGUERRA

Julie THEVENON

Renaud TOURAINÉ

Damien SANLAVILLE

## **Equipe de neuropédiatrie**

Dr Pierre MEYER

Pr Agathe ROUBERTIE

Dr Julie LEYDET

Dr Maxime COLMARD

## **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