Collège d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale

Les Surdités de l'enfant

Prévention
et
Conseil génétique

Dr Hassen Kamoun

Le 29 Avril 2017,Hôtel Diar El Andalous El Kantaoui (Sousse)

Ethymologie - Définitions

Surdité d'origine génétique

Surdités d'origine génétique syndromiques

CIM-10 : **H90.3**

Surdités d'origine génétique non syndromiques ou isolées

CIM-10 : **H90.5**

- Surdités liées à l'X **DFN**
- Surdités à transmission autosomique dominante **DFNA**
- Surdités à transmission autosomique récessive **DFNB**

Prévention

La prévention désigne l'ensemble de mesures prises pour éviter la survenue ou la propagation d'une maladie.

- La prévention primaire
- La prévention secondaire
- La prévention tertiaire

Prédiction

La médecine prédictive désigne les capacités nouvelles de la médecine, et notamment de la génétique de prévoir, parfois très longtemps à l'avance, les affections qui frapperont le patient.

Cette perspective pose des problèmes d’ordre éthique.

Conseil génétique

Le terme de risque génétique définit la probabilité pour un individu d'être porteur d'une mutation spécifique à l'origine d'une maladie génétique ou celle d' être atteint par cette maladie.

Conseil génétique

L'évaluation de ce risque est un élément essentiel du conseil génétique.

Le risque a priori, déduit de l'application de la génétique mendelienne a une famille particulière, des données de la génétique des populations ou de certaines données empiriques, peut être modulé par l'existence d'informations supplémentaires tirées de l'observation de la famille ou des données des tests génétiques.

Délai

Délai du conseil génétique

Optimal :

- Prénuptial
- Préconceptionnel

À éviter :

- Préimplantatoire
- Prénatal

Recueil des données

Données cliniques

Dossiers de suivi médical :

- Lettres de liaison/consultations MD
- Généalogie
- Antécédents personnels et familiaux
- Examen clinique du cas index
- Examen clinique des apparentés
- Etude bibliographique

Complément d'exploration

Orientés par les données cliniques

- Examen ophtalmologique
- Examens morphologiques
- Analyses biologiques
  - Bilan rénal
  - Analyses métaboliques
- Analyse génétique
  - Caryotype
  - Etude moléculaire

Contexte

Contexte médical

- Facteur favorisant : consanguinité, ATCD familiaux…
- Etiologie : Chromosomique, génique ou multifactorielle
- Origine : De novo ou héritée
- Gravité : apport de l'implant
- Prise en charge : Préventive et/ou curative et/ou palliative

Contexte légal

- Conseil éclairé / secret médical
- Tests de dépistage : Coût, disponibilité, fiabilité, intérêt…
- Tests diagnostiques : indications, coût, disponibilité, intérêt…
- Prise en charge : Préventive et/ou curative et/ou palliative
- Consentements : Analyses, actes, informations…

Contexte éthique

- Conseil éclairé / secret médical
- Droit de savoir / droit de ne pas savoir
- Décision pour un tiers : Eugénisme / euthanasie
- Consentement et propriété : Analyses, informations…
- Recherche : Bio-banques / Banques de données

Étiologie

Étiologie

- Les surdités d'origine génétique représentent la moitié des surdités pré linguales. L'autre moitié se divise en part égale en surdité d'origine inconnue et surdité de causes connues mais non génétiques.

- 30 % des surdités d'origine génétique sont syndromiques
- 70 % des surdités d'origine génétique sont non syndromiques

Étiologie

- Les surdités d'origine génétique sont non syndromiques
  - 1 à 2 pour cent de ces surdités sont liées à l'X
  - 18 pour cent de ces surdités sont à transmission autosomique dominante
  - Environ 80 pour cent de ces surdités sont à transmission autosomique récessive (La moitié par mutation des gènes GJB2 et GJB6)
-

Étiologie

Surdité syndromique

- **Transmission autosomique dominante**
  - Syndrome de Waardenburg
  - Syndrome branchio-oto-rénal
  - Syndrome de Stickler
  - La Neurofibromatose de type II s'accompagne d'une surdité répondant bien à une prise en charge.

Étiologie

Surdité syndromique

- **Transmission autosomique récessive**
  - Syndrome d'Usher
  - Syndrome de Pendred
  - Syndrome de Jervel-Lange et Nilsen
  - Déficit en biotinidase
  - Maladie de Refsum

Étiologie

Surdité syndromique

- **Transmission liée à l'X**
  - Syndrome d'Alport
  - Syndrome de Mohr-Tranebjaerg
- **Transmission mitochondriale**
  - Syndrome MELAS
  - Syndrome MERFF
  - Syndrome NARP

Étiologie

Surdité non syndromique

- Représente la grande majorité des surdités d'origine génétique.
- Les locus impliqués dans ce type de surdité sont nommés par le sigle **DFN** (DeaFNess, surdité en anglais).

surdité héréditaire

Patient atteint de surdité héréditaire

- Facteur favorisant : consanguinité, parent atteint
- Etiologie : génique
- Origine : De novo ou héritée
- Gravité : Maladie handicapante et/ou létale et/ou incurable
- Prise en charge : Préventive et/ou curative et/ou palliative

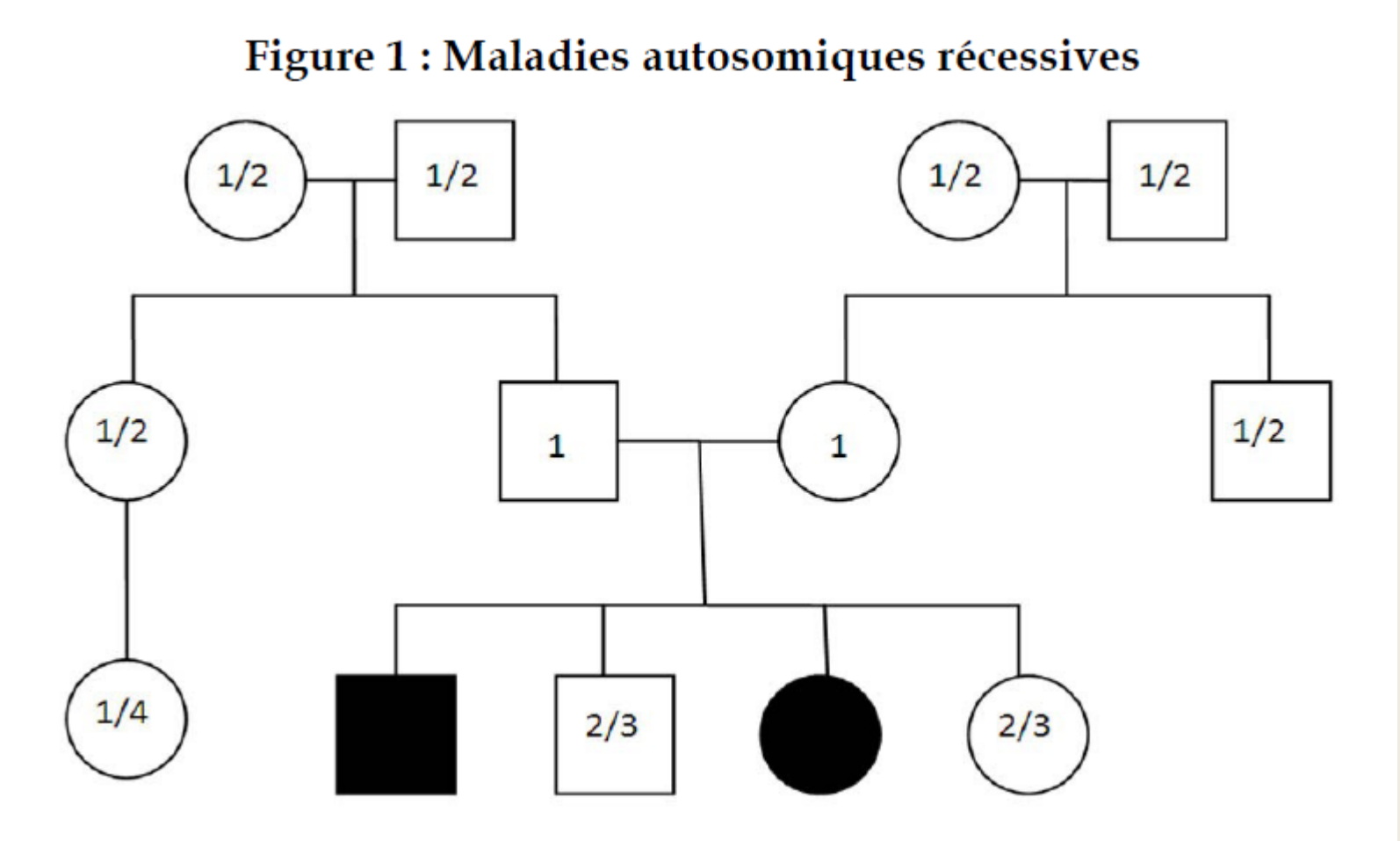
Patient atteint de surdité héréditaire AR

- Facteur favorisant : consanguinité
- Etiologie : génique
- Origine : Héritée
- Gravité : Maladie handicapante et/ou létale et/ou incurable
- Prise en charge : Préventive et/ou curative et/ou palliative

Patient atteint de surdité héréditaire AR

- Facteur favorisant : consanguinité
- Etiologie : génique
- Origine : Héritée
- Gravité : Maladie handicapante et/ou létale et/ou incurable
- Prise en charge : Préventive et/ou curative et/ou palliative

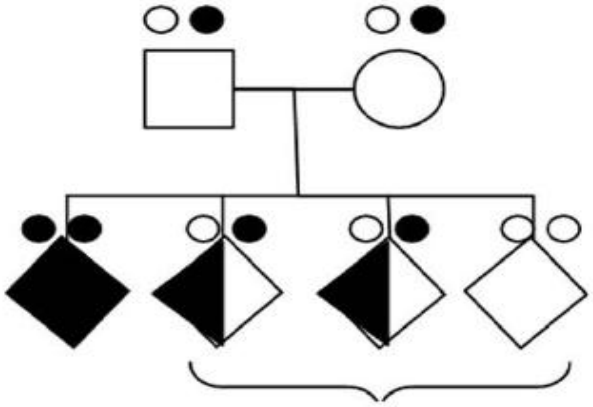
Patient atteint de surdité héréditaire AR



Patient atteint de surdité héréditaire AR

Figure 2 : Maladies autosomiques récessives

Pourquoi 2/3 pour les frères et soeurs ?



2/3 des enfants sains sont hétérozygotes

Pourquoi ½ pour les oncles et tantes ?

Chacun des deux grands-parents a ½ risque d'être hétérozygote.

Les oncles et tantes qui sont phénotypiquement sains donc non homozygotes ont donc un risque de:

½ X ½ de recevoir la mutation de leur mère : ¼

½ X ½ de recevoir la mutation de leur père : ¼

On suppose qu'ils sont sains. Leur risque d'être hétérozygote est donc de

¼ + ¼ = ½

(En effet, ils ont pu recevoir la mutation de leur père OU de leur mère, donc on additionne (+). Si on multiplie, on calcule leur risque de recevoir la mutation de leur père Et de leur mère, donc leur risque d'être homozygote....)

Patient atteint de surdité héréditaire AD

- Facteur favorisant : Parent atteint!
- Etiologie : génique
- Origine : De novo ou héritée
- Gravité : Maladie handicapante et/ou létale et/ou incurable
- Prise en charge : Préventive et/ou curative et/ou palliative

Difficultés du conseil génétique

Pénétrance et expressivité

Pénétrance et expressivité

- → pénétrance incomplète
- → et expressivité variable

se rencontrent surtout dans certaines maladies autosomiques dominantes.

Pénétrance

- Certains individus possédant le gène délétère (d'une maladie autosomique dominante, par exemple), ne présentent pas le phénotype attendu : on dit alors que la pénétrance est incomplète. Le nombre d'individus porteurs de la mutation ne correspond pas au nombre d'individus ayant un phénotype anormal. Il s'agit d'une évaluation quantitative.

Pénétrance

- ne pas confondre: un cas isolé par pénétrance incomplète
- et un cas sporadique par mutation.

Expressivité

- Par ailleurs, le phénotype peut être plus ou moins sévère selon les individus; il y a alors une expressivité variable du gène délétère. Il s'agit d'une évaluation qualitative.

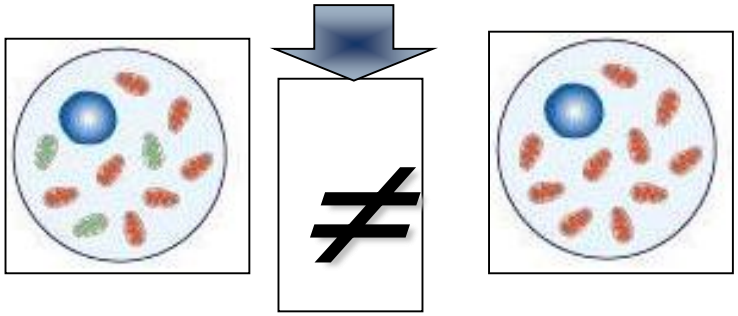
Hérédité mitochondriale

LA GENETIQUE MITOCHONDRIALE

Ségrégation mitotique = répartition au hasard des mitochondries

Hétéroplasmie

= coexistence de molécules mutantes et normales



Homoplasmie

= présence de la même population de mitochondries

L'hérédité maternelle

= Les mitochondries de l'œuf sont apportés quasi uniquement par l'ovule

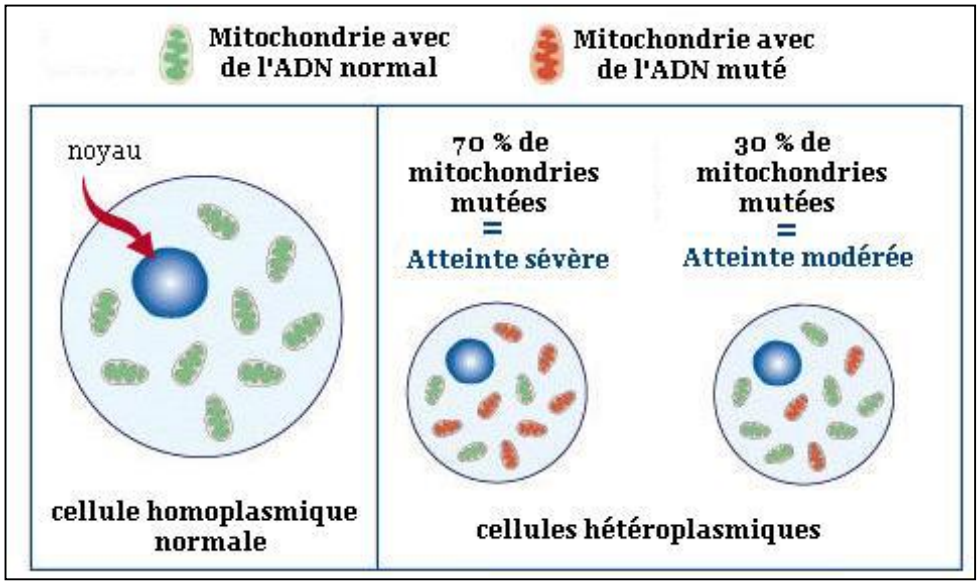
Seule la mère transmet son ADNmt à ses enfants

LA GENETIQUE MITOCHONDRIALE

Le phénotype dépend de

existence de la mutation ⟷ **nature de la mutation**

% des molécules mutées dans le tissu



➔**variabilité des symptômes et des phénotypes**

➔ diagnostic délicat ➔ traitement difficile

Prévention

- La prévention primaire : ensemble des actes visant à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population

  - réduire les risques d'apparition de nouveaux cas.
  - prévention des conduites individuelles à risque, comme les risques en terme environnementaux ou sociétaux.

Prévention

- La prévention secondaire : ensemble des actes visant à diminuer la prévalence d'une maladie dans une population
  - Actes destinés à agir au tout début de l'apparition du trouble ou de la pathologie afin de s'opposer à son évolution ou encore pour faire disparaître les facteurs de risque.

Prévention

- La prévention tertiaire : ensemble des actes visant à diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récidives dans une population et de réduire les complications, invalidités ou rechutes consécutives à la maladie.

Merci

Et à la prochaine

Dr Hassen Kamoun