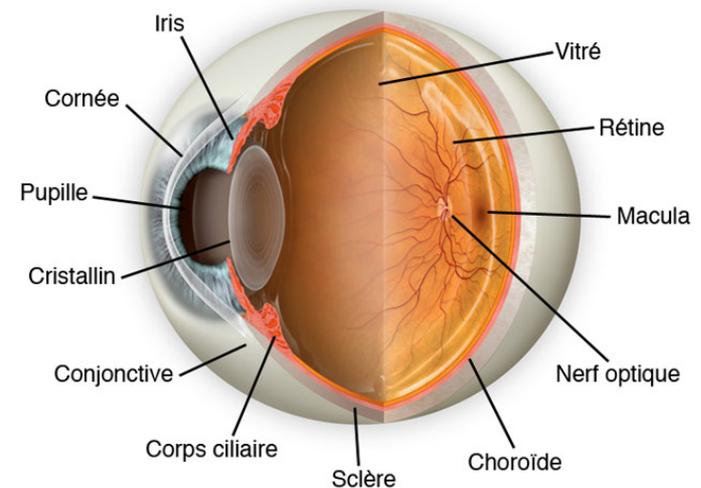


Phénotypes et génotypes chez 150 patients MA



Dr Nicolas Chassaing
Génétique Médicale Toulouse
chassaing.n@chu-toulouse.fr

Introduction

- ▶ Malformations oculaires sévères
- ▶ Incidence 1 / 10.000
- ▶ 3 à 11 % des cécités
- ▶ Hétérogénéité clinique
 - Unilatérales vs bilatérales
 - Simples vs complexes
 - Isolées vs syndromiques
 - Malformations associées: 30–90 %
 - Déficience intellectuelle: 20 %
 - 269 syndromes dans la LDDB



Introduction

- ▶ Causes génétiques prépondérantes
 - Chromosomiques
 - Monogéniques

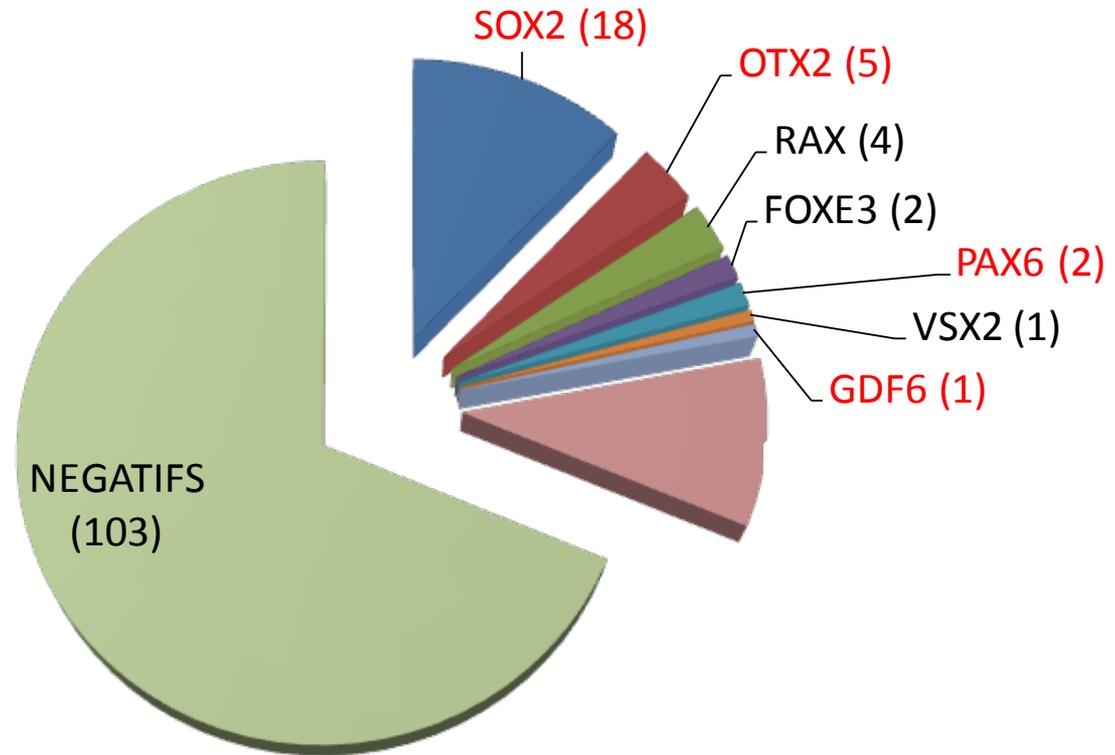
- ▶ Hétérogénéité génétique importante
 - > 30 gènes
 - Formes isolées
 - Formes syndromiques

Etude

- ▶ 150 patients MA
 - 41 ano; 53 micro; 56 micro col
 - 109 bilatérales; 41 unilatérales
 - 122 sporadiques; 28 familiales
 - 86 isolées; 64 syndromiques

- ▶ Analyses moléculaires
 - 7 gènes (*GDF6*, *FOXE3*, *OTX2*, *PAX6*, *RAX*, *SOX2*, *VSX2*)
 - Séquençage et QMPSF

Résultats

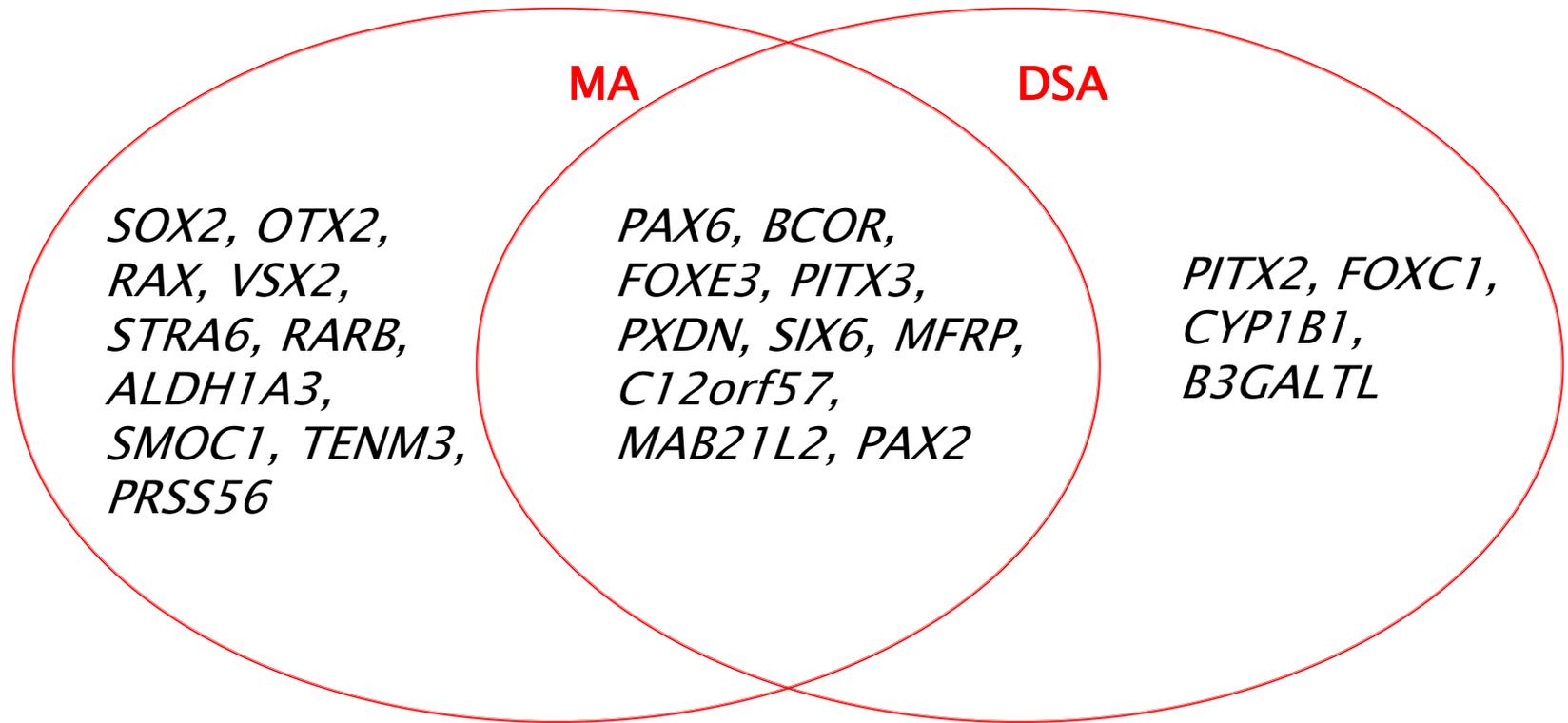


Hétérogénéité génétique

- ▶ Fréquence relative de l'implication de chaque gène
- ▶ Importance de la QMPSF
- ▶ Mutations chez 21 % (31 %) des patients
 - 54 % dans ano (9 % dans micro)
 - 32 % familiales (19 % sporadiques)
 - 26 % bilatérales (10 % unilatérales)

Apport du NGS

- ▶ Mise au point d'un panel diagnostique de 24 gènes (MA, DSA)



Taux de résolution NGS

- ▶ 195 patients: 50 patients (24 gènes), 22 patients (487 gènes), 96 patients (187 gènes), 24 patients (WES), 3 patients (WGS)
- ▶ 19 mutation(s) => **10 % diag supplémentaire**
 - *BCOR* X4
 - *RARB* X3
 - *PITX3, STRA6, ALDH1A3, FOXE3, PXDN* x2
 - *MFRP, TENM3* X1
- ▶ Non vus par panel:
 - *GJA8* X 2
 - *CHD7* X1

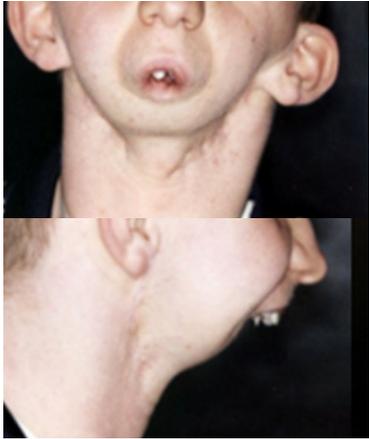
Variabilité phénotypique oculaire

- ▶ Inter-familiale
- ▶ Intra-familiale
- ▶ Intra-individuelle

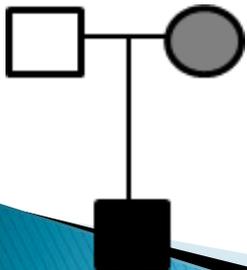


Variabilité phénotypique extra-oculaire

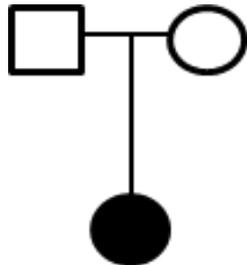
- ▶ Exemple de *SOX2*
 - Gène de MA isolée
 - Syndrome AEG
- ▶ Exemple d'*OTX2*
 - Gène de MA isolé
 - Agnathie-Otocéphalie



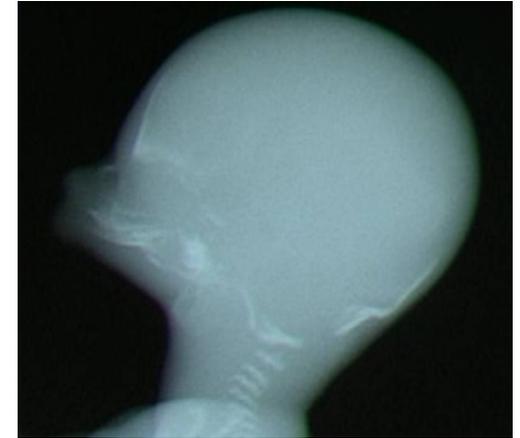
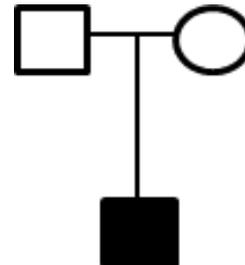
**c.363delG
(p.Lys122Argfs*8)
héritée**



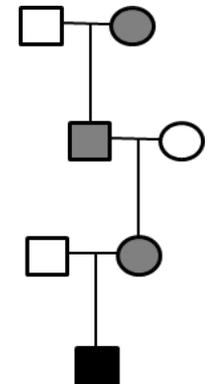
**c.130delC
(p.Arg44Glyfs*15)
de novo**



**delOTX2
de novo**



**c.289C>T
(p.Arg97*)
héritée**

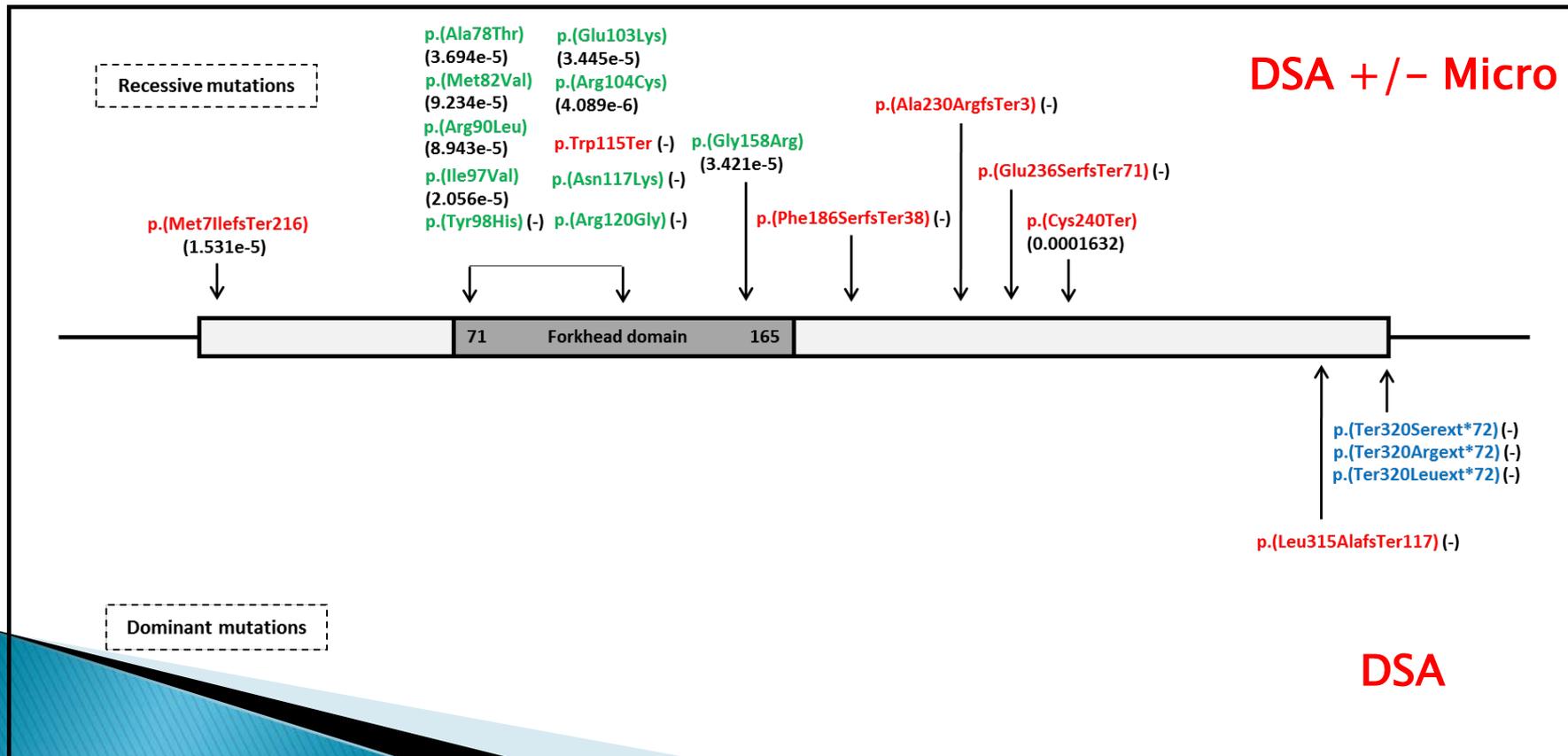


Variabilité phénotypique extra-oculaire

- ▶ Exemple de *SOX2*
 - Gène de MA isolée
 - Syndrome AEG
- ▶ Exemple d'*OTX2*
 - Gène de MA isolé
 - Otocéphalie
- ▶ Exemple de *STRA6*
 - Spectre PDAC
 - MA isolées

Chevauchement phénotypes oculaires

- ▶ Ex: *PAX6*
- ▶ Ex *FOXE3*



Conseil génétique difficile

- ▶ 60 % des patients sans cause identifiée
- ▶ Transmissions AD et AR, X-linked
- ▶ Expressivité variable (examen ophtalmo des parents ++)
- ▶ Pénétrance incomplète
- ▶ Mosaïcisme germinale
- ▶ Variabilité tableau oculaire et extra-oculaire



- ▶ Risque de récurrence estimé *à priori* à 5–10%

Conclusion

- ▶ Orientation clinique difficile
 - Atteinte oculaire
 - Syndromes bien déterminés
 - Structure familiale

- ▶ Apport du NGS
 - Panel
 - +/- WES, WGS