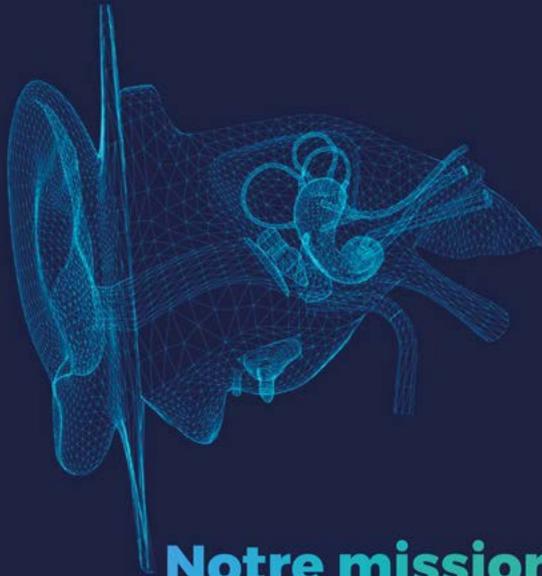


COMPRENDRE LA
THÉRAPIE GÉNIQUE
DANS **L'AUDITION**
EN

10
QUESTIONS



Notre mission : trouver des solutions pour les troubles de l'audition

Nous développons des traitements qui pourraient révolutionner la prise en charge des patients atteints de troubles de l'oreille interne

Visiter notre site internet



SOMMAIRE

1

Qu'est-ce qu'un gène ? Quel est son rôle ? p. 4

2

Quelles sont les causes de surdité congénitale (présente à la naissance) ? p. 6

3

Comment s'explique la surdité congénitale DFNB9 de mon enfant ? p. 7

4

Comment se transmet la surdité congénitale DFNB9 ? p. 8

5

Qu'est-ce que la thérapie génique et comment cela fonctionne ? p. 9

6

Quel type de surdité congénitale peut être traité par thérapie génique, et comment ? p. 10

7

Quels sont les bénéfices de la thérapie génique dans la surdité DFNB9 ? p. 12

8

Quels sont les risques associ es à la thérapie génique pour traiter la surdité congénitale DFNB9 ? p. 13

9

Combien de temps dure l'effet de la thérapie génique appliquée à la surdité congénitale DFNB9 ? p. 14

10

Est-ce que mon enfant peut bénéficier de la thérapie génique après la pose d'un implant cochléaire ? p. 14

GLOSSAIRE

p. 15

1 QU'EST-CE QU'UN GÈNE ?

QUEL EST SON RÔLE ?

Les gènes sont situés dans les chromosomes. Leur rôle principal est de fournir les instructions indispensables à la fabrication des protéines nécessaires au développement et au fonctionnement de notre corps. Ils constituent notre patrimoine génétique, unique à chacun et sont transmis par nos parents.

La plupart des informations génétiques de notre corps sont stockées dans **23 paires de chromosomes** à l'intérieur du noyau de nos cellules. Pour chaque paire, il y a un chromosome d'origine paternelle et un chromosome d'origine maternelle. **Chaque chromosome est constitué d'un matériel génétique appelé ADN** (acide désoxyribonucléique).

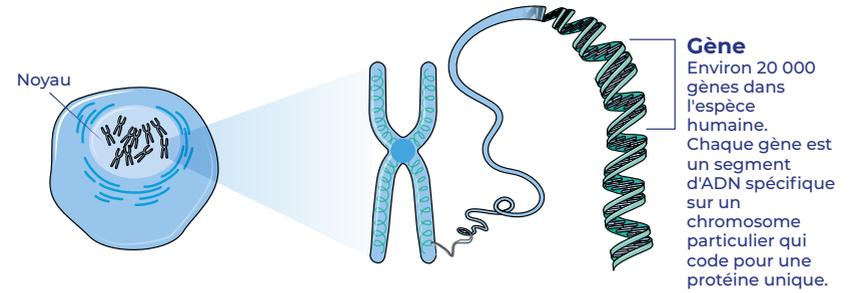
L'ADN présent dans toutes nos cellules est le langage utilisé pour coder les instructions génétiques. **Certaines sections spécifiques de l'ADN sont appelées gènes**. Ces gènes contrôlent une grande partie des fonctions biologiques de notre corps et constituent l'unité fonctionnelle de l'hérédité (transmission et expression d'un ou de plusieurs traits de caractère du parent à l'enfant).

Chaque gène est constitué d'un code que la cellule va transformer en protéine à un certain moment de la vie et dans certaines cellules. C'est la traduction du code génétique.

Nous produisons ainsi des dizaines de milliers de protéines. Chaque protéine a un rôle biologique qui lui est propre (anticorps, couleurs des yeux, ...). Certains changements dans le code génétique (anomalie au niveau des gènes) sont responsables de l'impossibilité pour les cellules de fabriquer une protéine ou aboutissent à la création d'une protéine non fonctionnelle. Ce défaut génétique est alors la cause d'une maladie. Cette maladie génétique peut être présente à la naissance (congénitale) ou se manifester plus tard au cours de la vie.

Une anomalie génétique n'aboutit pas toujours à une maladie. Certaines erreurs de fabrication des protéines peuvent passer totalement inaperçues ou ne s'exprimer qu'en fonction de l'environnement qui joue un rôle important dans l'expression des gènes.

Chromosome, ADN, gène : le code génétique



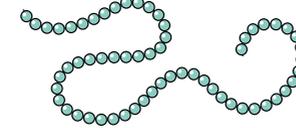
Cellule
Plus de 70 000 milliards de cellules dans l'espèce humaine. Elle est l'unité de base de chaque être humain.

Chromosome
46 chromosomes dans chaque cellule (23 paires dont une paire sexuelle : XX chez la femme et XY chez l'homme).

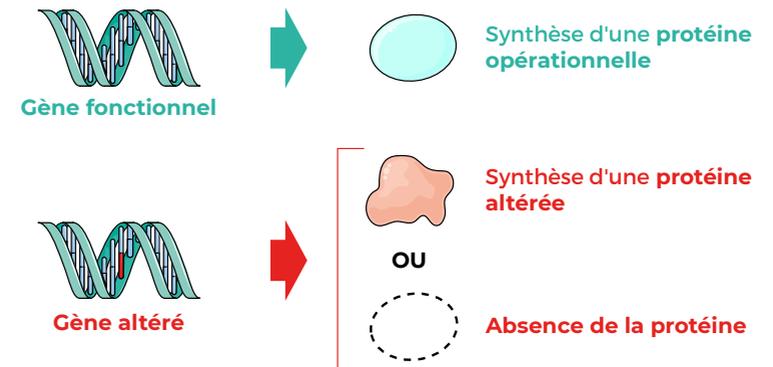
ADN
En forme de double hélice, la molécule d'ADN contient nos gènes.



Protéine
Les protéines sont codées (produites) par les gènes et possèdent chacune un rôle bien défini dans le fonctionnement du corps humain.



Gène



2

QUELLES SONT LES CAUSES DE SURDITÉ CONGÉNITALE (PRÉSENTE À LA NAISSANCE) ?

Près de 80 % des surdités détectées à la naissance ou au début de l'enfance sont d'origine génétique.

À ce jour, plus de 150 gènes ont été identifiés. Lorsqu'ils sont altérés, ces gènes sont responsables d'un déficit auditif.

Les plus fréquemment retrouvés sont les gènes *GJB2* et *STRC* qui permettent la fabrication de protéine dans la cochlée.

Les autres causes de surdité congénitale (moins de 20%) sont généralement :

- Des infections survenues durant la grossesse ;
- Des complications survenant au moment de l'accouchement ;
- L'exposition à certains médicaments ou produits toxiques pendant la grossesse.

La très grande majorité des enfants atteints d'une surdité d'origine génétique ne présente pas de problèmes de santé majeurs : on parle alors d'une surdité isolée.

Dans la plupart des cas malgré une cause génétique, il n'y a aucun antécédent familial de surdité.



3

COMMENT S'EXPLIQUE LA SURDITÉ CONGÉNITALE DFNB9 DE MON ENFANT ?

La surdité congénitale DFNB9 est due à des modifications du gène *OTOF*, qui conduisent à une altération du trafic de l'information sonore entre les cellules de l'oreille interne et le cerveau.

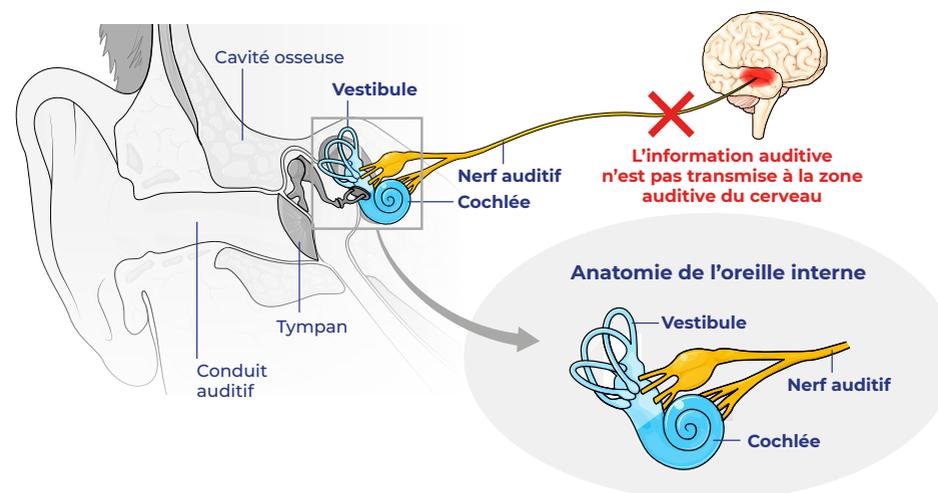
Cette surdité génétique rare concerne 3 % à 8% des enfants nés sourds et touche aussi bien les garçons que les filles.

Une altération du gène *OTOF* va entraîner une absence ou une production insuffisante d'une protéine, appelée **Otoferline**, par les cellules ciliées internes de la cochlée.

Or cette protéine est indispensable à la transmission de l'information jusqu'au cerveau, via le nerf auditif connecté à la cochlée. En effet, la cochlée est l'organe de l'oreille interne qui va convertir le son en signaux électriques accessibles au cerveau.

En l'absence d'Otoferline, l'information sonore va donc aller jusqu'à l'oreille interne (cochlée) mais ne sera pas transférée au nerf auditif. La surdité DFNB9 peut être de sévérité différente mais la perte auditive est **le plus souvent sévère à profonde et touche les deux oreilles**.

Chez les enfants atteints de surdité congénitale DFNB9



4

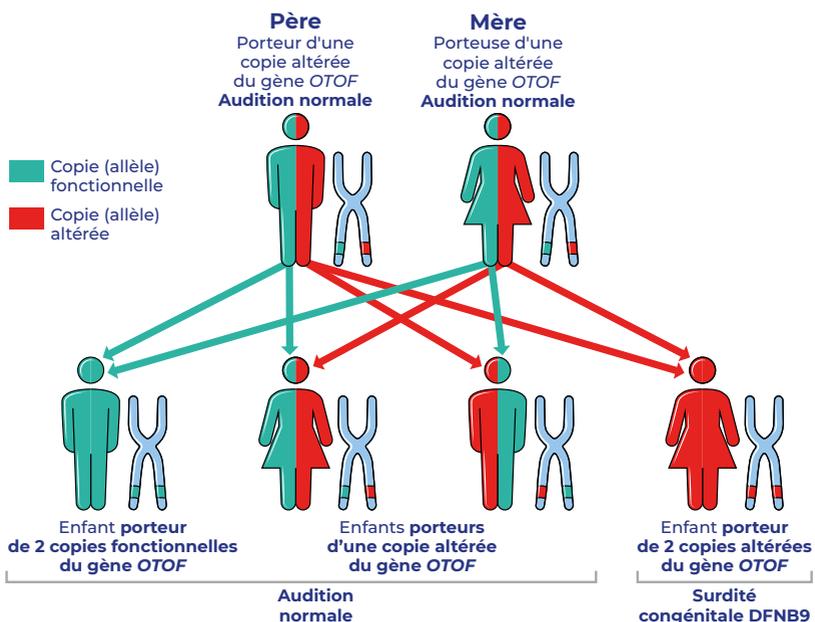
COMMENT SE TRANSMET LA SURDITÉ CONGÉNITALE DFNB9 ?

L'altération du gène *OTOF* (responsable de la fabrication de la protéine Otoferline, indispensable à la transmission de l'information sonore) est transmise à la fois par le père et par la mère, on parle de transmission autosomique récessive.

Chaque gène est présent en double dans nos cellules. Ces deux copies d'un même gène, appelées allèles, sont le plus souvent différentes : l'une d'origine paternelle et l'autre d'origine maternelle.

Dans le cas de la surdité congénitale DFNB9, les deux parents transmettent chacun une copie altérée du gène *OTOF* à leur enfant (fille ou garçon). Les parents qui ont une copie altérée et une copie fonctionnelle du gène *OTOF* ont une audition normale. L'enfant, garçon ou fille, qui a reçu deux copies altérées du gène *OTOF* (une transmise par le père et l'autre par la mère) présente une surdité le plus souvent sévère à profonde et qui touche les deux oreilles.

Transmission autosomique récessive



5

QU'EST-CE QUE LA THÉRAPIE GÉNIQUE ET COMMENT CELA FONCTIONNE ?

La thérapie génique est une technique qui consiste à introduire du matériel génétique, comme médicament, dans les cellules pour traiter certaines maladies ayant une cause génétique préalablement déterminée. Cette technique innovante consiste à remplacer l'ADN altéré par un ADN fonctionnel pour compenser le dysfonctionnement du gène associé.

La plupart des thérapies géniques actuellement disponibles chez l'Homme consistent à apporter un gène fonctionnel afin de compenser le gène altéré responsable de la maladie. Pour cela, le gène fonctionnel est délivré directement au sein des cellules concernées pour permettre la production de la protéine manquante. Ce nouveau matériel génétique entre dans le noyau des cellules grâce à un transporteur spécifique, appelé vecteur. Les vecteurs classiquement utilisés sont issus de virus rendus inoffensifs et qui ont gardé leur capacité à pénétrer facilement à l'intérieur des cellules.

Aujourd'hui, les médicaments de thérapie génique font l'objet de nombreuses études cliniques dans différentes maladies telles que le cancer, les maladies du sang ou les maladies neuro-dégénératives.

En général, les médicaments de thérapie génique sont indiqués dans des maladies pour lesquelles une origine génétique a été démontrée, et administrées à l'hôpital par un médecin spécialisé.

En pratique : la thérapie génique



6

QUEL TYPE DE SURDITÉ CONGÉNITALE PEUT ÊTRE TRAITÉ PAR THÉRAPIE GÉNÉRIQUE, ET COMMENT ?

Actuellement, les essais cliniques en cours évaluent le principe de la thérapie génique dans un seul type de surdité lié à des altérations du gène *OTOF* (responsable de la fabrication de la protéine Otoferline) appelée surdité congénitale DFNB9.



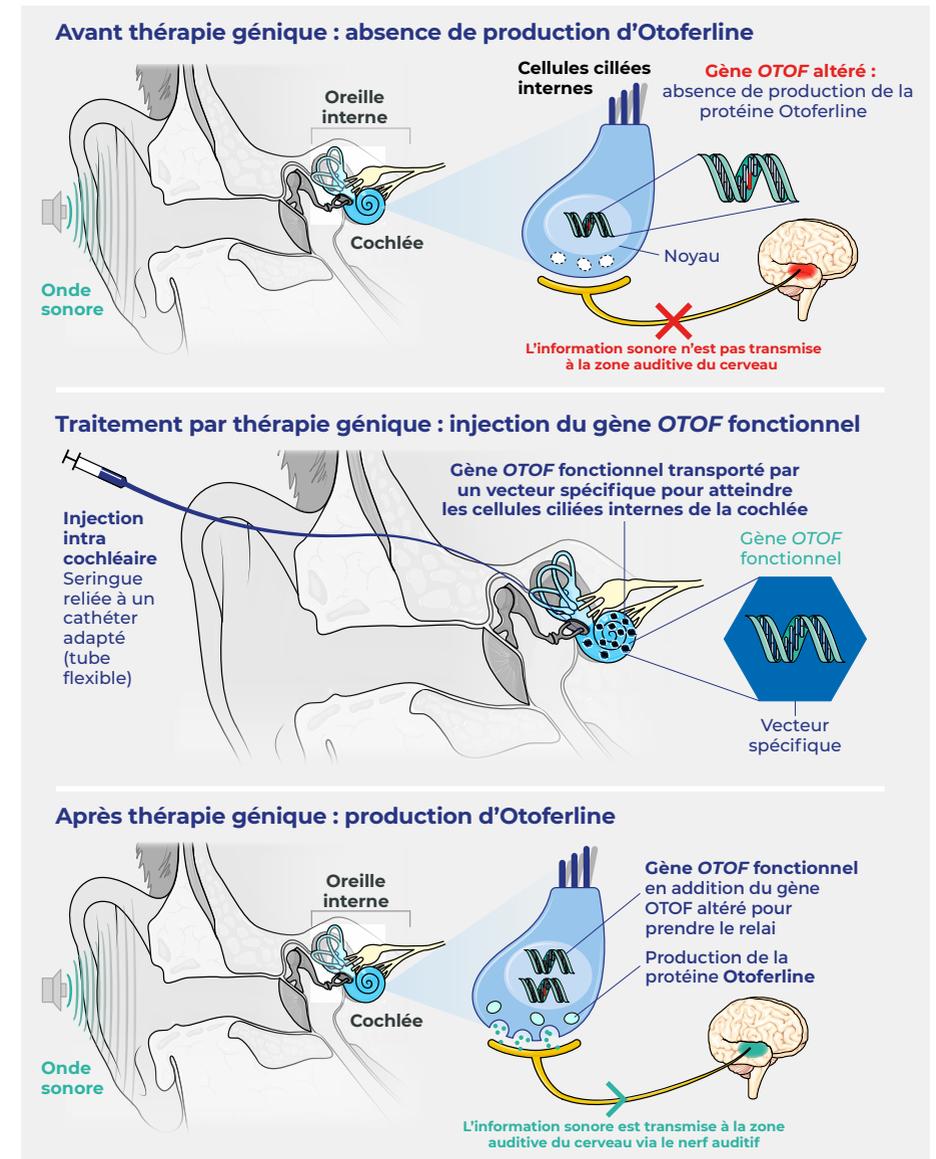
Une séquence d'ADN contenant le gène *OTOF* fonctionnel ou «gène médicament» est introduite dans un vecteur, sorte de «transporteur», conçu pour la délivrer spécifiquement dans le noyau des cellules ciliées internes de la cochlée.

Ce «gène médicament» va en quelque sorte prendre le relais du gène *OTOF* altéré et permettre aux cellules ciliées internes de retrouver leur capacité de transmission de l'information sonore au cerveau.

L'administration du médicament de thérapie génique est réalisée par une seule injection intra cochléaire au cours d'une intervention chirurgicale. Cette intervention est similaire à celle réalisée pour la pose d'un implant cochléaire.

L'évaluation de l'efficacité et du profil de sécurité de ce nouveau médicament de thérapie génique pourrait ensuite permettre le développement d'autres thérapies géniques ciblant différents gènes responsables d'autres types de surdités.

Thérapie génique appliquée à la surdité congénitale DFNB9 : étapes et principes



7

QUELS SONT LES BÉNÉFICES DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE DANS LA SURDITÉ DFNB9 ?

La thérapie génique appliquée à la surdité sévère à profonde DFNB9 est actuellement évaluée dans le cadre de plusieurs essais cliniques dans le monde.

Administré tôt dans la vie, ce traitement pourrait permettre aux enfants l'amélioration de l'audition dont ils ont besoin pour développer la parole et le langage sans avoir recours à d'autres technologies.



8

QUELS SONT LES RISQUES ASSOCIÉS À LA THÉRAPIE GÉNIQUE POUR TRAITER LA SURDITÉ CONGÉNITALE DFNB9 ?

La thérapie génique appliquée à la surdité congénitale DFNB9 sévère à profonde est actuellement en cours d'évaluation dans différents essais cliniques à travers le monde. Ce traitement n'est donc pas encore disponible sous la forme d'un médicament pouvant être proposé comme alternative à votre enfant par un médecin spécialiste hospitalier. L'objectif de ces études cliniques est d'évaluer la sécurité et l'efficacité selon des règles strictes chez les enfants atteints d'une surdité sévère à profonde DFNB9.

Il est possible que les thérapies géniques appliquées à la surdité DFNB9 en cours d'étude ne fonctionnent pas ou qu'elle entraînent des effets indésirables inattendus.

Les essais cliniques sur la thérapie génique font l'objet d'un **suivi chez les patients pendant plusieurs années après le traitement**, afin de suivre les effets à long terme (positifs et négatifs) inconnus à ce jour.

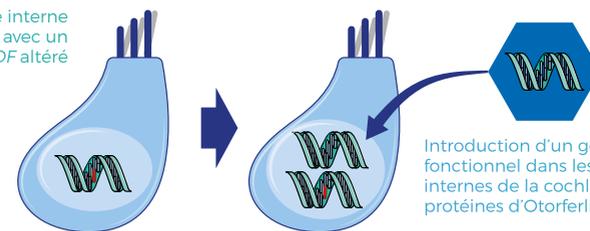
Dans la thérapie génique appliquée à la surdité DFNB9, le nouveau gène fonctionnel

ou « gène médicament » ne répare pas le gène *OTOF* altéré à l'origine de cette surdité. Son rôle est de **compenser la fonction déficiente** et ainsi permettre à l'information auditive de circuler jusqu'au cerveau.

Le médicament de thérapie génique ne s'intègre pas au code génétique et n'est donc pas transmis aux descendants. Néanmoins, le gène altéré existant peut toujours être transmis aux générations futures.

La thérapie génique appliquée à la surdité DFNB9

Cellule ciliée interne de la cochlée avec un gène *OTOF* altéré



Introduction d'un gène *OTOF* fonctionnel dans les cellules ciliées internes de la cochlée pour produire des protéines d'Otorferline opérationnelles

9

COMBIEN DE TEMPS DURE L'EFFET DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE APPLIQUÉE À LA SURDITÉ CONGÉNITALE DFNB9 ?

Les thérapies géniques en cours de développement dans la surdité congénitale DFNB9 sévère à profonde visent à permettre aux enfants traités de pouvoir entendre après une seule injection et à très long terme, voire à vie.

Le suivi au long cours des patients ayant bénéficié de ce type de thérapie permettra d'en savoir plus sur la durée réelle du traitement.

10

EST-CE QUE MON ENFANT PEUT BÉNÉFICIER DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE APRÈS LA POSE D'UN IMPLANT COCHLÉAIRE ?

Selon les connaissances médicales actuelles, la thérapie génique pour traiter la surdité congénitale DFNB9 sévère à profonde n'est pas indiquée sur une oreille déjà équipée d'un implant cochléaire.

A l'inverse, si la thérapie génique administrée à votre enfant s'avère apporter un bénéfice insuffisant, votre enfant pourra bénéficier de la pose d'un implant cochléaire ultérieurement.

ADN

L'ADN (acide désoxyribonucléique), est une molécule, en forme de double hélice, présente dans le noyau des cellules du corps. Il porte nos gènes.

ALLÈLE

Un allèle est une des différentes versions qui peuvent exister d'un même gène. Chaque gène possède deux allèles : une copie venant de la mère, l'autre copie venant du père.

CELLULE

La cellule est l'unité de base de chaque être humain et contient son ADN. Elle produit de l'énergie et l'utilise pour le fonctionnement de l'organisme. L'homme possède plus de 70 000 milliards de cellules.

CELLULE CILIÉE INTERNE

Ces cellules sensorielles auditives doivent leur nom au fait qu'elles sont constituées de structures filamenteuses qui tapissent la cochlée de notre oreille interne. Elles ont un rôle déterminant dans la transmission et la transformation des ondes sonores en message nerveux jusqu'au cerveau.

CHROMOSOME

Un chromosome, support de l'information génétique, est constitué par l'ADN qui est sous forme condensée. Il est présent dans le noyau de nos cellules. L'être humain possède 23 paires de chromosomes (22 paires autosomes et 1 paire de chromosomes sexuels).

COCHLÉE

La cochlée est la partie de l'oreille interne dévolue à l'audition. Ce petit organe en forme de spirale va transformer l'information auditive en impulsions nerveuses compréhensibles par le cerveau permettant ainsi la perception des sons.

DFNB9

La surdité congénitale DFNB9 désigne une forme de surdité isolée de transmission autosomique récessive, associée à des mutations dans le gène *OTOF*.

- DFN : est une abréviation de « surdité » en anglais (Deafness)
- B : désigne que la transmission est autosomique récessive
- 9 : désigne l'ordre chronologique de la découverte du gène parmi les gènes responsables de surdité isolée

GÈNE

Zones de l'ADN contenant l'information (instructions, mode d'emploi) nécessaire à la cellule pour la fabrication des protéines.

GLOSSAIRE

OTOFERLINE

L'Otoferline est une protéine jouant un rôle majeur dans la transmission de l'information sonore entre les cellules ciliées internes de la cochlée et la terminaison nerveuse dans l'oreille interne. Sans cette protéine, l'information sonore va aller jusqu'à l'oreille interne mais ne sera pas transmise au nerf auditif.

PROTÉINE

Les protéines sont un assemblage d'acides aminés. Elles sont codées par les gènes et possèdent chacune un rôle bien défini dans le fonctionnement du corps humain (immunité, digestion, hormone, enzyme, ...).

VECTEUR

Un vecteur ou « transporteur » permet de transporter efficacement le matériel génétique (gène fonctionnel) dans les cellules. Il existe deux types dans la thérapie génique : un vecteur viral rendu inoffensif (inactivé) ou un vecteur synthétique.

POUR EN SAVOIR PLUS

- <https://www.asgct.org>
- <https://www.ern-cranio.eu>
- <https://www.fondationpourlaudition.org>
- <https://www.genethon.fr>
- <https://www.genetique-medicale.fr>
- <https://www.infosens.fr>
- <https://www.institutimagine.org/fr>
- <https://www.orpha.net/fr>
- <https://www.pasteur.fr/fr>