

Nouvelles mutations et variants génétiques des fentes orofaciales non syndromiques : Explorations géniques et cliniques

NASSIF A.^{1,2,3,4}, DUPONT H.³, GARREC P.^{2, 3, 4}, VI-FANE B.^{2,3,4}



1 Université Paris Cité, UFR d'Odontologie, Département de sciences biologiques orales

2 Service d'Odontologie et d'Orthopédie Dentofaciale, Hôpital Universitaire la Pitié Salpêtrière

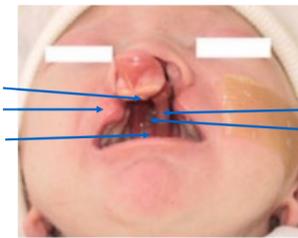
3 Centre de référence des maladies rares orales et dentaires (O-rares), Hôpital Universitaire Rothschild, Paris, France

4 Centre de compétences des maladies rares orales et dentaires, Hôpital Universitaire la Pitié Salpêtrière, Paris, France



Introduction

Les fentes labio-alvéolo-palatines (FLAP) font partie des malformations congénitales de la sphère crâniofaciale les plus fréquentes avec une prévalence d'environ 1/700 naissance au niveau mondial. Malgré cette récurrence, l'étiologie de cette pathologie reste complexe et non formellement établie. L'étude du génome humain et le séquençage génomique ont permis d'identifier de nouveaux variants (De Novo) de FLAP non syndromiques. Des projets mondiaux ont vu le jour afin d'étudier les gènes impliqués dans les FLAP génétiques isolées et non syndromiques.



1. Lèvre supérieure
2. Seuil narinaire
3. Arcade alvéolaire
4. Palais osseux
5. Voile musculaire du palais

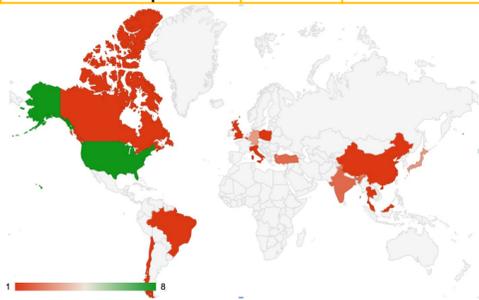


Objectif: Explorer et caractériser les formes cliniques des FLAP isolées non-syndromiques liées à des mutations *De Novo* via une revue systématique et génétique.

Protocole d'étude et résultats

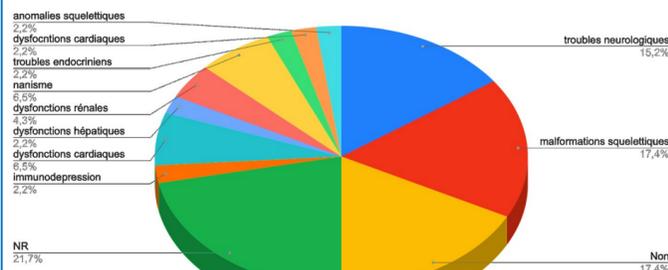
1. Recherche bibliographique: FLAP associées à des mutations *De Novo* (*De novo-FLAP*)

| Type d'étude | Nombre | Niveau de preuve |
|-----------------------------------|--------|------------------|
| Transversale | 18 | 2B |
| Rapport de cas | 11 | 3B |
| Série de cas | 3 | 3B |
| Étude rétrospective | 1 | 2B |
| Étude prospective multicentriques | 1 | 2B |



34 études retenues. Majorité d'études sont transversales : 18/34

3. Anomalies systémiques et crâniofaciales associées aux *De Novo-FLAP*

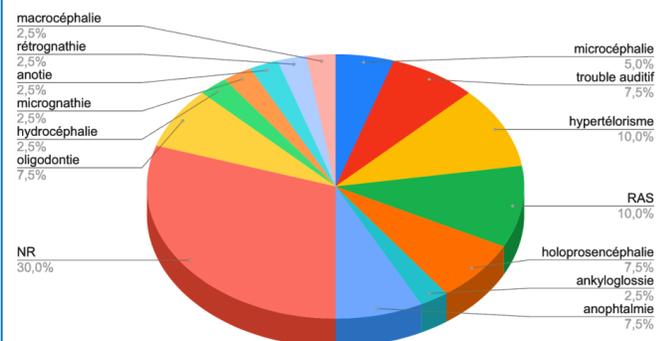


NR: non renseigné, Non: absence d'anomalies associées)

- La majorité de *De Novo-FLAP*: **FLP totales** (32 sur 34 études).

- Les malformations associées les plus fréquentes sont les troubles **neurologiques** (15,2%) et les **malformations squelettiques** (17,4%).

- 17 études sur 34 incluaient des patients qui présentaient une malformation au niveau de la sphère crâniofaciale associée.



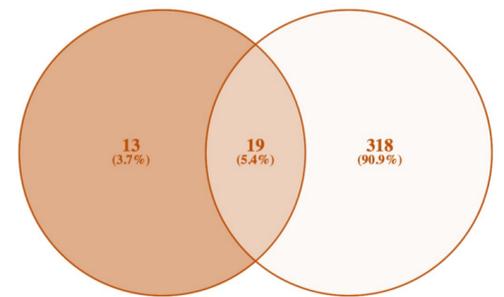
- Des anomalies dentaires associées telles que **l'oligodontie** sont rapportées.

- Un hypo-développement du **maxillaire** est fréquemment rapporté

- Des anomalies auditives, ophtalmiques sont également rapportées.

4. Gènes de FLAP dans OMIM et gènes des *De Novo-FLAP* (croisement)

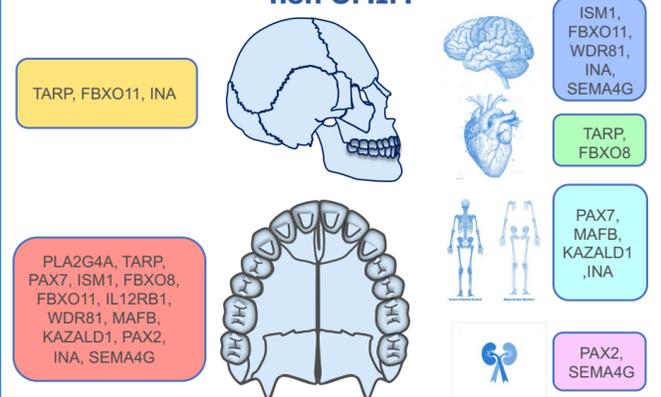
Néomutations FLP



- 19 gènes montrant un nouveau site de mutation sont des gènes déjà connus dans OMIM.

- 13 gènes ne sont pas encore indexés dans la base de données et ne sont pas référencés comme impliqués dans la formation d'une fente: PLA2G4A, TARP, FBXO8, FBXO11, MAFB, KAZALD1, SEMA4G, PAX7, ISM1, IL12RB1, WDR81, PAX2, INA

4. Implication des gènes des *De Novo-FLAP* non OMIM



- Ces gènes sont impliqués fortement dans la morphogenèse crâniofaciale et notamment dans le **développement du maxillaire**.

- Le rôle de certains gènes n'est pas étudié au niveau de la sphère crâniofaciale

5. Interactions des gènes des *De Novo-FLAP* avec l'environnement

Le lien entre ces 13 gènes et de nombreux facteurs environnementaux a été exploré (exposition maternelle)

Conclusion et Perspectives



13 nouveaux gènes non recensés dans la base de données OMIM



Les dernières technologies permettent une amélioration des connaissances sur le sujet



Le tabac, le bisphenol A, le chlordecone et l'acide folique interagissent avec ces gènes



Perspectives de recherches : création d'une banque de données décrivant les phénotypes