



SURDITE – AVRIL 2000 – PASTEUR CERBA LABORATOIRE

Le diagnostic étiologique d'une surdité neurosensorielle de l'enfant reposait, jusqu'à ces derniers mois, sur la confrontation de données cliniques, radiologiques et audiométriques, éventuellement complétées par l'enquête familiale issue du conseil génétique.

Depuis la mise en évidence d'une mutation préférentielle (30delG) dans le gène de la connexine 26 (CX26 ou GJB2) chez un grand nombre de sujets atteints de surdités congénitales isolées, le diagnostic moléculaire d'une majorité de ces affections est envisageable.

La contribution de ce nouvel outil au diagnostic des surdités est de plusieurs ordres :

-pronostique au premier chef, puisque les mutations de CX26 caractérisent des surdités essentiellement non progressives,

-génétique, la détection d'une mutation de CX26 permettant d'évaluer le risque de récurrence à 25 % pour une famille à partir d'un cas sporadique identifié, par opposition au risque empiriquement estimé à 10 % dans les surdités isolées,

-éthique enfin, puisqu'un diagnostic prénatal est désormais possible. Le Comité National d'Ethique sollicité en 1998 a déconseillé la pratique d'un diagnostic prénatal pour surdité isolée.

La surdité affecte un enfant sur mille à la naissance, 5% de la population âgée de moins de 45 ans et 30% des sujets de plus de 70 ans. Chez l'adulte, la presbyacousie est la cause la plus fréquente avec sans nul doute une prédisposition héréditaire. 2/3 des cas de surdités profondes de l'enfance sont associées à une cause génétique. Elles peuvent faire partie d'un syndrome (30% des cas) ou se manifester isolément (70% des cas). De récents progrès ont été accomplis dans la connaissance des surdités d'origine génétique, grâce à l'identification d'un nombre croissant de gènes impliqués et à la mise au point d'outils performants de diagnostic moléculaire.



Etiologie des surdités neurosensorielles de l'enfant

Les surdités de cause extrinsèque

Dans la population occidentale, environ un tiers des surdités de l'enfant sont dues à des facteurs environnementaux (surdités acquises pré-, péri-, ou post-natales).

- Les causes prénatales représentent en moyenne 11 % de l'ensemble des surdités de l'enfant. La rubéole congénitale était le plus souvent en cause avant l'instauration de la vaccination. Actuellement, il s'agit d'autres infections prénatales, dont principalement le cytomégalovirus, ou de l'exposition à des médicaments ototoxiques pendant la grossesse.
- Les surdités de cause périnatale représentent environ 14 % des surdités de l'enfant. Elles sont dues à la combinaison de plusieurs facteurs : essentiellement prématurité, anoxie, hyperbilirubinémie.
- Enfin, environ 11 % des surdités sont post-natales, c'est à dire acquises après la naissance et durant l'enfance. Elles sont dues en majorité à des méningites bactériennes (à *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae* essentiellement) et à l'administration de médicaments ototoxiques (streptomycine, gentamycine, furosémide à forte concentration). On retrouve également d'autres causes rares comme les fractures du rocher, les traumatismes sonores ou pressionnels, les labyrinthites infectieuses, les otites chroniques et les exceptionnelles causes tumorales.

Les surdités génétiques

30 à 45 % des surdités de l'enfant évoquent d'emblée une origine génétique (surdité familiale et/ou intégration de la surdité dans un syndrome génétique connu).

- 1 fois sur 3, la surdité génétique s'intègre dans un syndrome. Des centaines de syndromes polymalformatifs ou polypathologiques peuvent être associés à une surdité et plus de 100 gènes en cause sont identifiés. Les différentes pathologies ou malformations associées à la surdité peuvent être absentes, infracliniques ou d'apparition secondaire chez le sujet sourd. Elles sont parfois présentes chez l'un des deux parents ou dans la fratrie, l'expression de la maladie pouvant être variable d'une famille à l'autre et au sein d'une même famille (phénotype d'expression variable). Les syndromes les plus fréquents doivent être recherchés par un bilan systématique.
- 2 fois sur 3, la surdité est non-syndromique (ou isolée) : elle est la seule manifestation de l'atteinte génique. En cas de surdité congénitale, il s'agit dans près de la moitié des cas d'une forme (DFN1) due à une mutation du gène de la connexine 26 (CX26).

Les surdités de cause inconnue :

Dans la majorité des études épidémiologiques, une proportion d'environ un tiers des surdités de l'enfant n'a pas d'étiologie connue. D'après une récente étude de prévalence des mutations du gène CX26, on estime maintenant que la majorité des cas sporadiques de surdité congénitale sont des formes génétiques, autosomiques récessives, de surdité.

Ces données nouvelles élèvent à 2/3 la part des surdités congénitales rattachables à une origine génétique.



Genétique et surdité

Les surdités génétiques sont des maladies monogéniques, c'est à dire liées à l'atteinte d'un seul gène. Cependant, l'hétérogénéité génétique est importante : des surdités cliniquement identiques, syndromiques ou non, peuvent être dues à l'atteinte de gènes différents.

Les modes de transmission de ces surdités génétiques sont variables :

- Le mode de transmission autosomique récessif est globalement le plus fréquent : les deux parents sont normo-entendants, porteurs hétérozygotes d'une copie (allèle) mutée du gène en cause, et statistiquement un quart des enfants des deux sexes sont sourds, porteurs de mutations sur les deux copies du gène. Ce mode de transmission est favorisé par la consanguinité .
- Le mode autosomique dominant est le second par la fréquence. Les sujets porteurs de la mutation dominante sur un seul allèle du gène en cause sont atteints de surdité. Dans les familles atteintes de surdité autosomique dominante, l'un des parents est sourd et porte sur un seul allèle du gène la mutation pathogène, mutation qu'il va transmettre statistiquement à la moitié de ses enfants qui seront alors sourds. L'expressivité, définie comme le degré d'intensité des manifestations morbides en rapport avec une mutation dominante, est très souvent variable dans ce mode de transmission, plusieurs sujets atteints dans la famille pouvant présenter des surdités de sévérité très différente.
- Les surdités transmises sur un mode récessif lié à l'X sont rares. Dans les familles concernées, seul le sexe masculin est atteint : la surdité est transmise par les femmes (normo-entendantes) porteuses hétérozygotes d'un allèle muté du gène en cause sur le chromosome X. Elle atteint statistiquement dans la descendance 50

% des garçons, alors que les filles ne sont pas sourdes mais transmettrices dans 50 % des cas.

- Le mode de transmission dominant lié à l'X (exceptionnel pour les surdités non syndromiques) est similaire, mais les femmes transmettrices sont modérément atteintes.
- Le mode de transmission mitochondrial est le fait d'atteintes du génome mitochondrial, constituant une entité autonome d'une quarantaine de gènes, physiquement distincte de l'ADN contenu dans le noyau cellulaire. La fréquence des surdités par atteinte mitochondriale est mal connue. La génétique liée aux anomalies de l'ADN mitochondrial comporte la particularité d'être de transmission maternelle exclusivement, touchant 100 % des enfants sans distinction de sexe. En théorie, une mère sourde devrait, dans ce type d'atteinte, n'avoir que des enfants sourds (filles et garçons). En fait, ces surdités sont souvent à pénétrance variable, c'est à dire qu'un sujet porteur de la mutation pathogène peut ne pas être cliniquement atteint. En pratique, la transmission exclusive par des femmes atteintes (et jamais par des hommes atteints) doit faire suspecter une transmission mitochondriale.



Principales surdités génétiques

La surdité dfnb1

On a découvert en 1997 qu'une forme de surdité congénitale, DFNB1, est une des maladies génétiques humaines les plus fréquentes. Elle rend compte de 56 % des surdités autosomiques récessives congénitales en France, 49 % en Espagne et Italie, 34% aux Etats Unis. Les études de prévalence de la mutation majoritaire (30delG) du gène CX26 dans la population générale montre une forte prévalence des porteurs hétérozygotes (normo-entendants) de 30delG en Espagne (4 %), une prévalence de 2,3% en Italie et de 2 % aux Etats Unis.

DFNB1 est une surdité de perception isolée avec atteinte des deux oreilles et qui survient toujours avant l'âge de l'acquisition du langage. Le déficit auditif peut être léger, moyen, sévère ou profond. Il existe une variabilité de la sévérité de l'atteinte auditive inter et intrafamiliale. La surdité est peu ou pas évolutive au moins durant l'enfance. Elle touche préférentiellement les fréquences les plus aiguës ou affecte toutes les fréquences avec la même sévérité. Il n'a pas été retrouvé d'anomalie à la scannographie du rocher et les épreuves vestibulaires caloriques semblent normales. La connexine 26 est une protéine impliquée dans les jonctions intercellulaires, notamment dans la cochlée, et joue un rôle dans le recyclage de certaines molécules essentielles au fonctionnement des cellules neurosensorielles.

Surdités syndromiques

Plusieurs centaines de surdités syndromiques ont été décrites. La transmission familiale peut répondre à tous les modes. Le développement et le fonctionnement de l'oreille dépendent de centaines de gènes. L'altération d'un seul gène peut être responsable de l'atteinte de toutes les structures auditives et d'autres organes. Durant les dix dernières années, les gènes responsables de nombreuses surdités syndromiques ont été localisés sur les chromosomes humains et plus de cent ont été identifiés. Le tableau clinique et les données moléculaires concernant les principaux syndromes sont rassemblés dans le tableau I. Les examens cliniques et paracliniques nécessaires au diagnostic sont résumés dans l'arbre décisionnel page 6.

Tableau I : Surdités syndromiques les plus fréquentes : principaux éléments cliniques du syndrome, gènes localisés, gènes clonés et fonction de la protéine

Nom du syndrome type	MT	Principaux signes cliniques	Localisation chromosomique	Gène	Protéine Fonctionnelle.
Usher Type I	AR	Surdité profonde congénitale, aréflexie vestibulaire, rétinite pigmentaire de début < 10	USH1A : 14q32 USHIB : 11q13.5 USH1C : 11p15.1 USH1D : 10q USH1E : 21q USH1F : 10 USH2A : 1q41	Inconnu MYO7A Inconnu Inconnu Inconnu Inconnu	Myosine VIIA,
Usher Type 2	AR	Surdité congénitale de sévérité variable, fonction vestibulaire normale, rétinite pigmentaire plus tardive Surdité progressive, fonction vestibulaire variable, rétinite d'âge d'apparition variable Surdité évolutive et goître thyroïdien	USH2B : 5q14.3-q21.3 USH3 : 3q21-q25	USH2A Inconnu	protéine de la matrice extracellulaire
Usher Type 3	AR	Surdité congénitale et QT long (troubles du rythme cardiaque)	PDS : 7q21-q34	Inconnu	
Pendred	AR	Surdité, anomalies de pigmentation peau/cheveux/iris, dystopie canthale Idem type I sans dystopie canthale	JLNS1 JLNS2	PDS	Pendrine, transporteur de iodide/chloride KVLQT1/IsK (2 protéines éléments d'un canal potassique IKs)
Jervell et Lange-Nielsen	AR	Malformations OE, OM, OI, rein, fistules branchiales Surdité, myopie, fente palatine, anomalie épiphysaires Surdité progressive et	WS1 : 2q35	KVLQT1 KCNE1	Facteur de transcription

Waardenburg Type I	AD	glomérulopathie Surdité progressive et glomérulopathie	WS2 : 3p14.1-p12.3	PAX3	Facteur de transcription
Waardenburg Type II			8q13.3		Co-activateur de transcription
Branchio-Oto-Renal	AD		12q13.11-13.12	MITF	Collagène type II
Stickler	AD		6p21.3 1p21 Xq22	EYA1	Collagène type XI Collagène type XI
Alport	AD		2q36-q37	COL2A1	Collagène type IV
	XD			COL11A2 COL11A1 COL4A5	Collagène type IV Collagène type IV
	AR			COL4A3 COL4A4	

MT : Mode de Transmission, AD : Autosomique Dominant, AR : Autosomique Recessif, XD : Dominant lié à l'X, OE : Oreille externe,

OM : Oreille Moyenne, OI : Oreille Interne

Surdités et ADN mitochondrial

Les surdités mitochondriales peuvent être isolées ou syndromiques.

Surdités mitochondriales isolées

Certaines sont liées à des anomalies moléculaires de l'ADN mitochondrial.

- La mutation A1555G de l'ADN mitochondrial est située dans le gène codant pour l'ARN r 12s. Elle est associée à une surdité isolée de transmission maternelle et à une surdité iatrogène secondaire à la prise d'aminoglycosides, auxquels les patients sont particulièrement sensibles. Selon une étude espagnole récente, la probabilité qu'un individu, porteur de la mutation A1555G, et traité par les aminoglycosides, développe une surdité avant 30 ans est de 96,5 % contre 39,9 % sans traitement. Cette mutation a été retrouvée au sein d'ethnies différentes et serait présente, en dehors d'une histoire familiale de surdité dans 17 % des surdités secondaires à la prise d'aminoglycosides. La surdité liée à cette mutation est d'apparition plutôt tardive, progressive avec atteinte cochléaire sans atteinte vestibulaire, de sévérité tout à fait variable. En fait, la mutation A1555G pourrait même être présente chez les normo-entendants. Compte-tenu de la fréquence (25%) des accidents ototoxiques survenant au décours d'un traitement par aminoglycosides à forte dose, la recherche systématique de la mutation A1555G avant prescription est à considérer. Les mutations A1555G est mise en évidence par une technique PCR suivie d'une digestion enzymatique (PCR/RFLP) .
- La mutation A7445G, située dans un gène codant par un ARN de transfert, est à l'origine de surdités d'intensité variable, souvent progressives, affectant des fréquences différentes selon les individus. Elle peut être associée à une kératodermose palmoplantaire et peut alors être classée parmi les surdités syndromiques.
- Récemment, une insertion (7472insC) initialement décrite comme une surdité associée à des signes neurologiques a été rapportée dans une grande famille, dans laquelle, elle pourrait être associée à une surdité isolée.

Surdités mitochondriales syndromiques

C'est l'association diabète/surdité, majoritairement rattachée à la mutation A3243G, qui domine la pathologie des surdités syndromiques mitochondriales, avec :

- Le syndrome MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness), qui représente 1 à 2 % de l'ensemble des diabètes. Deux mutations distinctes (A3243G, A8296G) ont été identifiées. La surdité est progressive, bilatérale et atteint préférentiellement les hautes fréquences.
- Le syndrome MELAS (Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis Syndrome). La mutation A3243G est majoritaire (21% des cas) mais d'autres mutations ont été décrites.
- Le syndrome de WOLFRAM, ou DIDMOAD (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness). La surdité est une surdité de perception. Un gène nucléaire serait également responsable d'une forme autosomique récessive de ce syndrome.

Tableau II : Principales surdités syndromiques mitochondriales

Nom du syndrome type	Principaux signes cliniques
Fabry	Cardio-vasculaire, NS, cataracte
MELAS	Myopathie, SNC, RC tardive, acidose lactique
Surdité-diabète (Ballinger-Wallace)	Diabète
Kearns-Sayre	Ophtalmoplégie, rétinite pigmentaire, myopathie, SNC, cœur, RC, hyperprotéinorachie
MERRF	SNC, acidose lactique et pyruvique
Kératodermie palmodermie-surdité	Peau
Wolfram/ DIDMOAD	Diabète, diabète insipide,



Diagnostic

Jusqu'à ces dernières années, aucun diagnostic moléculaire de routine n'était possible devant une surdité de l'enfant, et le diagnostic de surdité génétique était fondé soit sur la mise en évidence d'autres cas familiaux de surdité, soit sur l'existence d'un syndrome connu intégrant la surdité. Malgré l'apparition de nouveaux outils moléculaires, il est toujours important de rechercher les surdités syndromiques les plus fréquentes et de préciser le mode de transmission de la surdité.

Le bilan doit être tout d'abord clinique, fondé sur un interrogatoire dirigé et un examen ORL, pédiatrique et ophtalmologique. Certains examens complémentaires systématiques semblent nécessaires à un diagnostic étiologique précis de surdité d'origine génétique : examens audiométriques familiaux, tomodynamométrie des rochers, électrocardiogramme (ECG) et recherche d'hématurie-protéinurie.

Les examens audiométriques familiaux (parents-fratrie) sont un des éléments importants du diagnostic étiologique. Ils permettent fréquemment de détecter des hypoacusies légères ou moyennes non signalées par la famille, de faire le diagnostic de surdité héréditaire et de préciser le mode de transmission de la surdité dans la famille.

L'intérêt de l'examen ophtalmologique avec fond d'œil systématique chez les sujets sourds est majeur. Plus de cinquante syndromes associent surdité et pathologie visuelle. Parmi les enfants atteints de surdités sévères et profondes, on retrouve près de 50 % d'anomalies ophtalmologiques. De plus, le fond d'œil est le seul moyen de

mettre en évidence la rétinite pigmentaire du syndrome de Usher avant l'apparition de la déficience visuelle chez le grand enfant ou l'adulte jeune. L'examen ophtalmologique peut également retrouver des signes évocateurs de certaines causes extrinsèques (toxoplasmose notamment, rubéole, cytomégalovirus). La recherche d'hématurie et ECG sont des examens simples qui peuvent permettre une prise en charge précoce de deux syndromes : syndrome d'Alport et le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen, engageant le pronostic vital.

La tomodynamométrie des rochers a pour but de rechercher une malformation de l'oreille interne. L'existence d'une malformation permet d'affirmer le caractère congénital de l'atteinte dans les formes d'apparition secondaire, comme la surdité mixte avec geysers-labyrinthe (gusher syndrome). Enfin, les malformations majeures de l'oreille interne justifient une vaccination anti-*Streptococcus pneumoniae* et anti-*Haemophilus influenzae* pour prévenir le risque de méningite.

Au terme du bilan, l'orientation étiologique permet de distinguer les surdités de cause extrinsèque, les surdités s'intégrant dans un syndrome, les surdités génétiques non syndromiques et les cas sporadiques sans cause reconnue. Dans ces deux dernières situations, le diagnostic moléculaire de mutations dans le gène CX26 peut être proposé lorsque la surdité est congénitale et le mode de transmission (autosomique récessive) compatible, c'est à dire que les deux parents sont normo-entendants.

Biologie

Le gène de la connexine 26 est un gène de petite taille, composé de deux exons. Le premier code pour une séquence 5' non codante, le second exon contient toute la séquence codante.

La technique utilisée pour étudier ce gène est une technique de séquençage direct automatique.

Chaque base est représentée par un signal de couleur différente (A adénine vert, T thymine rouge, C cytosine, bleu, G guanine noir). Comme l'illustre le diagramme de séquence ci-dessous.

La détermination complète de la séquence du gène est une technique lourde rendue nécessaire par la multiplicité des mutations déjà identifiées.

Il existe une mutation majoritaire émergeant des différentes études déjà effectuées [délétion en position 30 d'une guanine (30delG)]. A l'état homozygote cette mutation est liée au phénotype "surdité".

Depuis la reconnaissance de cette délétion, d'autres anomalies ont été mises en évidence au niveau des exons 1 et 2. Ces nouvelles mutations que l'on peut qualifier de "privées" car mises en évidence pour une seule famille sont très difficiles d'interprétation. Il peut s'agir de mutations pathogènes comme de polymorphismes (mutations ne modifiant pas la fonction de la protéine).

La pathogénicité de nouvelles mutations peut être suspectée sur un phénotype très évocateur, sur la mise en évidence de cette même mutation chez un autre sujet sourd de la même famille ou d'une autre famille ou et par la réalisation de modèles in vitro.

Comme pour toute maladie génétique l'étude du cas index est toujours accompagné de l'étude des parents, particulièrement justifié dans ce contexte de nouvelles mutations.

Conseil génétique

Un conseil génétique doit être proposé, à distance de l'annonce du diagnostic de surdité, à tout parent ayant un enfant sourd et tout adulte sourd. Il permet dans un grand nombre de cas d'affirmer l'origine génétique de la surdité, d'établir son mode de transmission et le risque de récurrence lors d'une prochaine grossesse, d'évaluer le pronostic évolutif du déficit auditif et de rechercher des anomalies cliniques associées.

Le généticien doit tout d'abord rechercher une étiologie extrinsèque (néonatale, infectieuse...) chez tous les membres atteints de la famille. Puis, un bilan à la recherche d'une pathologie associée évoquant une surdité

syndromique doit être pratiqué.

Au terme de ce bilan, si le phénotype évoque l'atteinte spécifique d'un gène connu et accessible à l'analyse biologique, un diagnostic moléculaire est alors proposé en particulier l'étude du gène CX26 dans les surdités non-syndromiques congénitales.

Le conseil génétique en matière de surdité doit tenir compte des différences linguistiques et culturelles de la population à laquelle il s'adresse. S'agissant souvent de personnes sourdes, le généticien doit posséder des moyens de communication adaptés ou avoir recours à un interprète.

La pratique d'un diagnostic moléculaire rend techniquement possible un diagnostic anténatal dans des familles où l'un des enfants est porteur d'une surdité et pour lequel une anomalie génétique a été dûment identifiée. Actuellement, aucun diagnostic anténatal de surdité isolée n'a été effectué en France. Le diagnostic prénatal pour une surdité isolée, qui ne peut actuellement déboucher que sur une interruption médicale de grossesse, peut soulever des problèmes éthiques. Si un diagnostic anténatal de surdité isolée devait se développer, il devrait être entouré d'une prise en charge par une équipe multidisciplinaire ayant une connaissance parfaite de ce handicap (audiophonologiste, généticien, clinicien, psychologue, audioprothésiste) afin que les parents aient accès à l'ensemble des connaissances en matière de surdité avant de prendre une décision.

PRINCIPAUX DIAGNOSTICS BIOLOGIQUES DISPONIBLES A CE JOUR

Surdités isolées

- Etude du gène de la connexine 26
- Etude de la mutation A1555G du génome mitochondrial
- Etude de la mutation A7445G du génome mitochondrial
- Gusher syndrome

Surdités syndromiques

- Waardenbourg type 1- type 2
- Alport
- Jervell et Lange Nielsen
- Neurofibromatose
- Cytopathies mitochondriales

Les auteurs

Dr Françoise DENOYELLE,

Hôpital d'enfants Armand Trousseau, Service d'ORL pédiatrique

Dr Sandrine MARLIN,

Institut Pasteur, Unité de génétique des déficits sensoriels

Hôpital d'enfants Armand Trousseau, Service d'ORL pédiatrique

Dr Patricia LEWIN,

Laboratoire Pasteur-Cerba, département de génétique

Directeur de publication : Anne Bazin

Rédacteur en chef : Claire Huguet

Comité de rédaction : Anne Bazin, Pascale Kleinfinger, Patricia Lewin, Martine Montagnon, Hossain Mossafa, Sylvie Szpiro-Tapia

Une bibliographie est disponible sur demande au Laboratoire PASTEUR CERBA