

Génétique option cours n°6
Alain Verloes
25/02/08
Ronéotypeuse: Audrey Hayoun

Surdité et génétique

PLAN

I. Généralités sur les surdités

- 1) Rappels: l'oreille**
- 2) L'audiométrie**
- 3) Deux types de surdités**
 - a) la surdité de transmission
 - b) la surdité de perception
- 4) Les degrés de surdité**
- 5) Langage et surdité**
- 6) Classification des surdités**
- 7) Épidémiologie**
- 8) Signes d'appel chez l'enfant**
- 9) Conséquences d'une surdité**

II. Surdité et génétique

A] Généralités

- 1) Surdité: épidémiologie et étiologie**
- 2) Quelques principes généraux**

B] Quelques surdités génétiques

- 1) Surdités non syndromiques**
 - a) mutations de la connexine 26/30**
 - b) surdité et mitochondries
- 2) Surdités syndromiques**
 - a) syndrome de Usher**
 - b) syndrome de Pendred
 - c) syndrome de Jervell
 - d) syndrome de Waardenburg
- 3) Intérêt du diagnostique moléculaire**

Conclusion

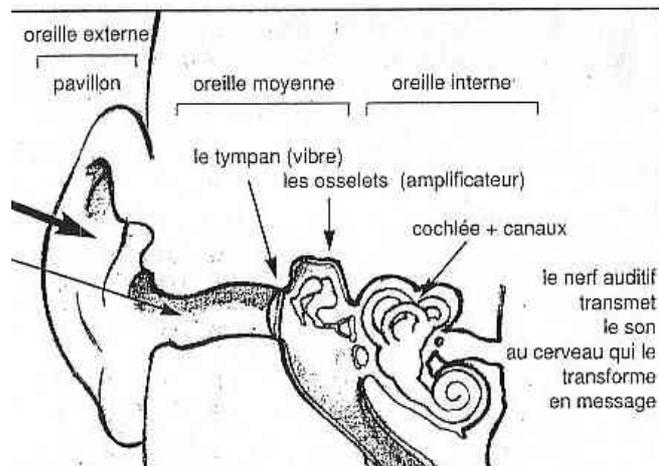
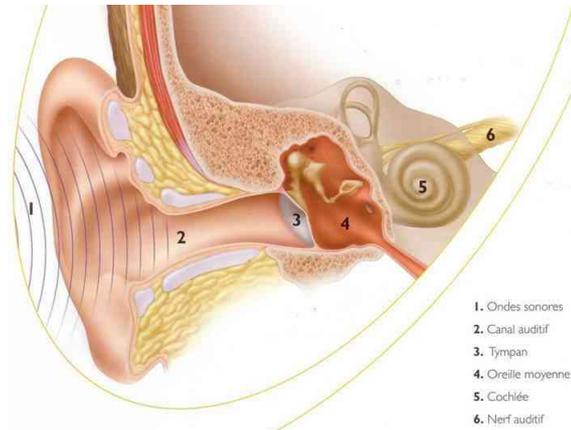
Note:

Le prof a précisé qu'il n'y aura pas de questions à l'examen sur les aspects cliniques des maladies. Il ne faut donc pas apprendre les symptômes des différentes pathologies présentées dans ce cours. On aura des exercices qui porteront sur les principes de raisonnement. Ce cours a pour but d'illustrer les complexités génétiques d'un groupe de maladies.

I. Généralités sur les surdités

1) Rappels: l'oreille

L'oreille est une chaîne d'éléments connectés les uns aux autres: le pavillon, le tympan, la chaîne des osselets, le limaçon (ou cochlée) et le nerf auditif. Dans la surdité, il y a un dysfonctionnement d'un ou plusieurs éléments de cette chaîne.



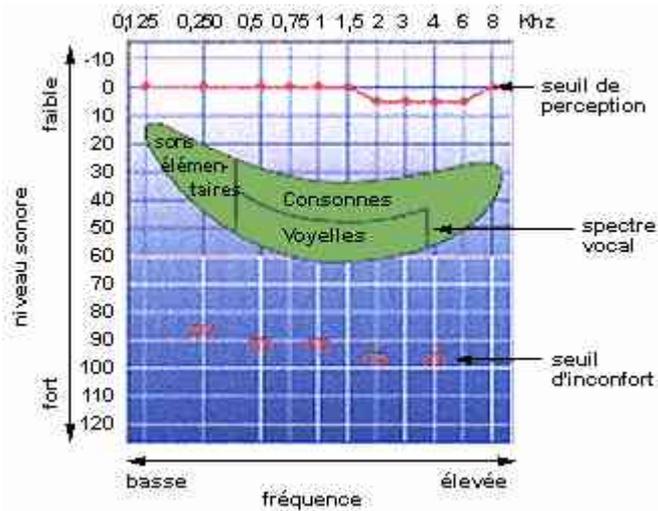
2) Audiométrie

Il est important de retenir que la perception du son est liée à la fréquence du son et à son intensité.

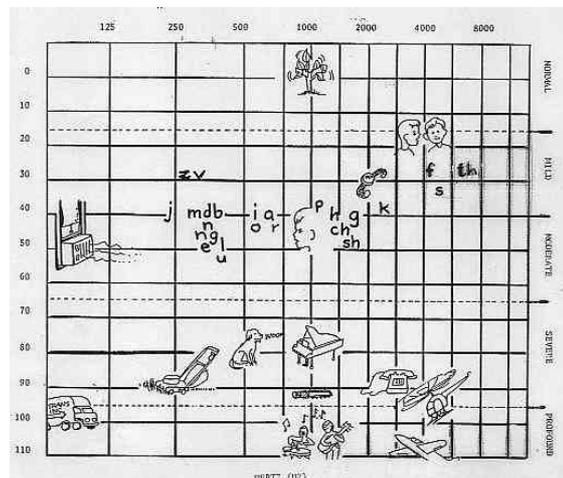
L'oreille est un organe capable de discriminer la fréquence, c'est-à-dire distinguer les sons aigus des sons graves (exprimés en Hertz). La région du langage s'étend entre 250 et 8 000 Hz. On est capable d'entendre jusqu'à 80 000 Hz.

L'oreille est également capable de percevoir des sons très faibles jusqu'à des sons importants. On exprime habituellement le volume sonore en décibels (dB). Une ambiance sonore normale (conversation par exemple) est comprise entre 40 et 60 dB. Si on dépasse 120 dB, on a mal aux oreilles et cela fini par détruire l'oreille.

Le seuil est le volume sonore à partir duquel le son va devenir perceptible. Une oreille normale a un seuil à 0 dB. Si on a une surdité, le seuil va augmenter: on va commencer à percevoir un son à 40 dB ou à 60 dB etc...



L'audiométrie consiste dans son principe à déterminer si pour une fréquence donnée une personne perçoit un son ou non et à partir de quelle puissance la personne va percevoir ce son.



Ce schéma montre les fréquences et les volumes de certains sons de la vie de tous les jours comme le passage d'un avion ou l'aboïement d'un chien... Un chuchotement par exemple est un son de faible intensité et de haute fréquence. Certaines consonnes sont plus sifflantes (fréquences élevées) et d'autres plus sourdes (fréquences plus faibles).

3) Deux types de surdités

On peut diviser les surdités en deux groupes:

a) Surdités de transmission

Ce sont les surdités qui vont jusqu'à la fenêtre ovale c'est-à-dire toutes les surdités dans lesquelles le son n'est pas transmis correctement.

Cependant l'oreille interne fonctionne normalement donc on peut quand même percevoir des sons, mais il faut au moins un volume de 40-50 dB (quelque soit la fréquence).

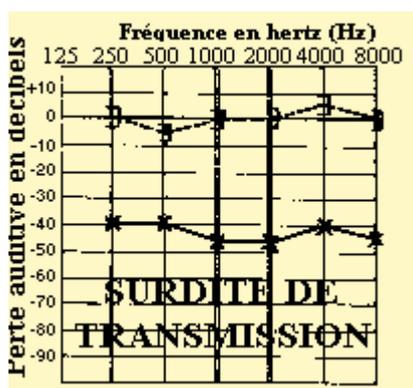
Par contre, si on place un micro sur la tête de la personne, elle pourra entendre comme n'importe qui grâce aux vibrations des os du crâne.

Donc la transmission osseuse n'est pas altérée, seule la transmission par voie aérienne est altérée.

Cette surdité entraîne des troubles de l'apprentissage du langage mais n'explique jamais une absence de langage.

Elle se transmet peu de façon génétique et est généralement curable.

C'est la forme de surdité que l'on observe en majorité dans la population générale (80%), surtout chez les personnes âgées.



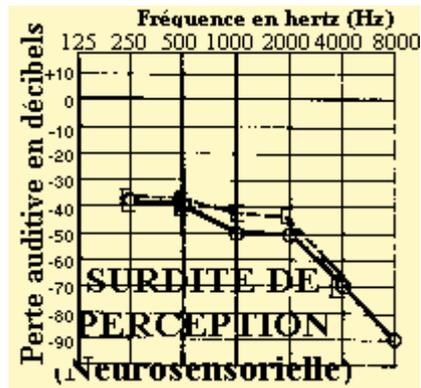
b) Surdités de perception

L'oreille interne est touchée ou bien le nerf auditif. C'est une surdité neurosensorielle. Il y a une perte de 40 dB environ pour les fréquences faibles et 90db pour les fréquences élevées, que le test soit réalisé pour la conduction par voie aérienne ou osseuse. On entend donc mal quelque soit façon dont le son arrive.

Cela correspond à moins de surdités dans la population générale (20%), mais plus chez l'enfant.

Cette forme de surdité est le plus souvent irréversible.

Le déficit de langage est variable.

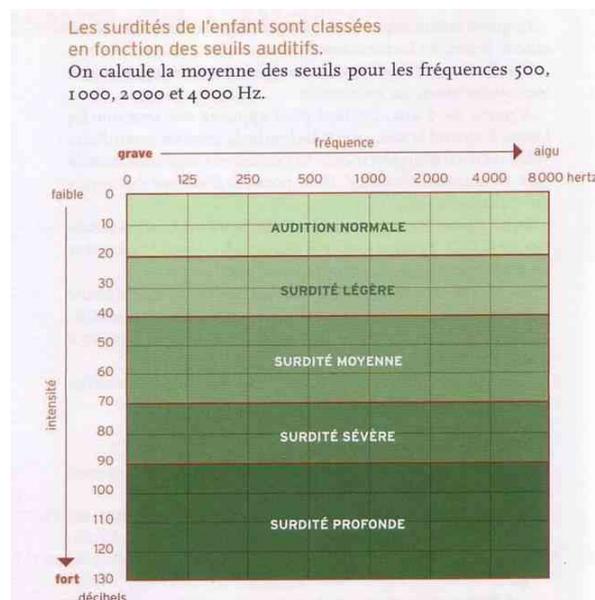


4) Les degrés de surdité

On définit des degrés de surdité en fonction du nombre de dB au dessus de la normale nécessaires pour percevoir quelque chose.

- ❖ On entend normalement quand on a besoin d'un volume sonore compris entre 0 et 20db.
- ❖ Surdité légère: 20 - 40 dB (oreille bouchées, tympan crevé...)
- ❖ Surdité moyenne: 40 - 70 dB
- ❖ Surdité sévère: 70 - 90 dB
- ❖ Surdité profonde: 90 - 130 dB (on est totalement sourd même avec une amplification maximale)

Rq: On ne peut pas produire de sons au dessus de 130 dB.



5) Langage et surdité

Répercussions des déficiences auditives sur le développement du langage:

- ❖  Surdité légère: l'acquisition du langage est normale mais l'enfant peut avoir des difficultés à imiter et des défauts de prononciation (en particulier les consonnes)
- ❖  Surdité moyenne: retard d'apparition du langage. Lorsque le langage s'installe, il est souvent peu compréhensible. Les enfants n'arrivent pas à imiter les sons qu'ils entendent.
- ❖  Surdité sévère/profonde: langage inorganisé ou absence de langage

6) Classification des surdités

- ❖  Selon l'étiologie
 - ❖   Acquisies (environnementales)
 - ❖   Génétiques (héréditaires)
 - ❖   Inconnues
- ❖   Selon la date de la naissance (pas très utile)
 - ❖   Prénatales (cong nitaless)
 - ❖   Périnatales
 - ❖   Postnatales (elles peuvent apparaître brutalement ou progressivement)
- ❖   Selon la date d'acquisition du langage (important)
 - ❖   Avant l'âge d'apparition du langage = pré linguales (< 2-4 ans). Elles entraînent donc des anomalies d'acquisition du langage.
 - ❖   Après l'age d'apparition du langage = post linguales (> 4 ans). Ces personnes n'ont aucune difficulté à s'exprimer. Elles perdent seulement le contrôle du volume sonore.

7) Surdité:  pid miologie

- ❖   1 500 bébés chaque année naissent avec une surdité plus ou moins importante.
- On estime qu'environ 1 à 2 enfants sur 1 000 naissent avec un déficit auditif d'au moins 40 dB donc avec une surdité profonde.
- ❖   Une personne sur 700 est sourde avant l'âge adulte.
 - ❖   7% des adultes présentent une surdité plus ou moins importante dont 2/3 des plus de 65 ans.

C'est donc une pathologie extrêmement fréquente.

8) Signes d'appel chez l'enfant

C'est souvent les parents qui font le diagnostic.

- ❖ 🗣️ Absence de réactions aux bruits et à la voix
- ❖ 🗣️ Perte progressive du babil après 6 mois. Le fait que le bébé cesse de se stimuler avec le son de sa propre voix est très inquiétant. On doit penser que s'il n'éprouve plus l'intérêt de se stimuler c'est parce qu'il ne s'entend plus.
- ❖ 🗣️ Retard d'apparition du langage ou des progrès du langage (signe incontournable!)
- ❖ 🗣️ Troubles de l'articulation

Lorsqu'on est face à tous ces signes, il faut s'inquiéter et avoir deux réflexes: rechercher par l'audiométrie la présence effective d'une surdité et estimer sa sévérité (c'est en général l'ORL qui s'occupe de ce point). Il faut ensuite distinguer les surdités de perception qui sont graves, et les surdités de transmission.

9) Conséquences d'une surdité

La surdité a un impact sur le développement du langage oral et de l'articulation, les apprentissages et la scolarisation en général.

Il faut une prise en charge la plus précoce possible. Elle consiste en un dépistage systématique en maternité (qui est en train d'être mis en place en France) qui peuvent être fait dès la première semaine de vie.

Si la surdité est curable on va la traiter: on oriente les enfants vers une rééducation du langage c'est-à-dire vers l'orthophonie et/ou le langage des signes (si la surdité est trop importante).

On peut également utiliser un appareillage d'amplification ou des implants cochléaires pour faire une stimulation électrique de l'oreille interne.

Ces solutions ne permettent pas de guérir la surdité mais permettent d'en pallier certaines conséquences, de réduire le handicap.

Zoom sur l'implant cochléaire:

Un amplificateur est relié a un fil électrique transducteur lui même lié à un porte électrodes posé par voie chirurgicale dans le labyrinthe. Ces électrodes vont stimuler le limaçon.

Ce système convertit le bruit ambiant en stimulations électriques que la personne va devoir apprendre à interpréter. En effet elle n'entendra pas des bruits normaux; ce n'est pas l'équivalent de l'amplification d'un appareil d'audition classique.

Cela permet de corriger des surdités très sévères.

II. Surdité et génétique

A] Généralités

1) Surdité: épidémiologie et étiologie

- ❖ 60 à 80 % des surdités de l'enfant ont une origine génétique et seulement 20 % d'entre elles sont des surdités extrinsèques dues à des causes environnementales comme le cytomégalovirus (CMV), la Toxoplasmose (aujourd'hui c'est assez rare grâce au dépistage), l'anoxie néonatale (notamment pour les prématurés), les ototoxiques, la méningite, la fracture rocher (partie de l'oreille interne)...
- ❖ 10 % des surdités sont syndromiques c'est-à-dire associées à d'autres signes et 90% des surdités sont isolées.

Enfin, il ne faut pas oublier qu'il existe un certain nombre de surdités dont on ne trouve pas la cause.

2) Quelques principes généraux

- ❖ Les surdités dominantes sont habituellement progressives, post-linguales donc tardives, variables et aggravées par des facteurs exogènes (traumatismes sonores de la vie courante).
- ❖ Les surdités récessives sont souvent pré linguales. C'est le mode de transmission majoritaire (85% des surdités de l'enfant) mais les autres sont aussi possibles:
 - ❖ 10% Dominant Autosomique
 - ❖ 2-4% Récessif lié à l' X
 - ❖ 1% Transmission Mitochondrial

Rq: ces chiffres sont donnés à titre indicatif, il n'est pas utile de les apprendre.

On note que 90% des surdités de l'enfant sont des surdités de transmission. Il y a au moins 37 gènes et une centaine de locus différents décrits dans les surdités. Ainsi les tests génétiques sont peu utilisés.

B] Quelques surdités génétiques

- ❖ Surdités non syndromiques
 - ❖ Mutations de la connexine 26 / 30
 - ❖ Surdité mitochondriale
- ❖ Surdités syndromiques
 - ❖ Syndrome de Pendred
 - ❖ Syndrome de Jervell
 - ❖ Syndrome de Waardenburg
 - ❖ Syndrome de Usher
- ❖ **1) Surdités non syndromiques**

a) Mutations de la connexine 26/30

Le gène GJB2 est sur le chromosome 13 code pour la connexine 26 qui compose les jonctions gap. La connexine 26 est exprimée dans la majorité des structures de l'oreille interne. Ces jonctions sont ici des canaux potassiques. Ils ont donc pour rôle de maintenir le liquide qui circule dans l'oreille interne riche en K^+ (qui sert dans la génération de potentiels électriques). On comprend que si ce gène est muté, l'homéostasie du K^+ sera altérée et l'oreille interne ne fonctionnera pas correctement. On a donc une surdité purement fonctionnelle, électrique, sans aucune anomalie anatomique (donc indécélable au scanner).

On connaît une centaine de mutations différentes de GJB2.

Ce gène est spécial car il donne des surdités qui se transmettent sur des modes différents:

- ❖  Surdité récessive dont 50% sont profondes, 25% sont sévères et 25% sont modérées. Ainsi dans une même fratrie les enfants peuvent être atteints avec des sévérités différentes. L'atteinte est uniforme pour toutes les fréquences. Il n'y a pas de malformation de l'oreille, ni d'atteinte vestibulaire mais quelques mutations ont un phénotype différent.
- ❖  Surdité dominante (mutations spécifiques)
- ❖  Surdité dominante + anomalie cutanée (ichtyose)

Le gène GJB2 est muté dans environ 10% de toutes les surdités de l'enfant et dans plus de 50 % des surdités récessives non syndromiques. On peut supposer qu'il y a ou qu'il y a eu un avantage sélectif des hétérozygotes vu l'importance de ces chiffres. La fréquence des hétérozygotes est différente selon les régions du monde:

- ❖  2-3% des Caucasiens
- ❖  4-5% des Juifs Ashkenazi
- ❖  1% des Japonais

Cette différence touche aussi les mutations. En effet il existe des mutations préférentielles: 35delG, 167delT (Ashkenazi), 235delC (Asiatiques)...

Remarque:

Il existe aussi le gène GJB6 qui code pour la connexine 30 et qui est situé près de GJB2. La mutation principale de GJB6 est une délétion. A l'état hétérozygote, elle provoque une surdité.

Certains patients sourds sont hétérozygotes pour les 2 gènes, c'est-à-dire qu'ils ont une mutation sur un de leurs deux gènes GJB2 et une mutation sur un de leurs deux gènes GJB6. C'est ce que l'on appelle un digénisme.

Lorsqu'on recherche une mutation de la connexine 26 chez un enfant on peut obtenir plusieurs résultats:

- ❖ 📄🔍 On trouve 2 mutations: on a donc le diagnostic.
- ❖ 📄🗑️ On trouve une seule mutation: il peut s'agir d'une maladie dominante (cependant les parents n'étant pas atteints, elle a forcément une expressivité variable). Il y a peut être une autre mutation présente ailleurs sur le gène ou bien une double hétérozygotie (comme pour le gène de la connexine 30). Enfin, cela peut être du au hasard: la surdité est due à un autre gène, cependant cet enfant porte une mutation sur GJB2 qui n'est pas la cause de sa surdité.

b) Surdité et mitochondries

La cochlée est un organe extrêmement énergisant donc les mitochondries y ont un rôle important. On rappelle que la transmission ne se fait que par la mère.

Il existe deux présentations cliniques:

- ❖ 📄🗑️ Les maladies mitochondriales multi systémiques:

Ce sont des maladies pédiatriques graves (parfois de l'adulte) qui se traduisent par une défaillance progressive de tous les organes qui ont de grands besoins en énergie: cerveau, muscle, foie, reins, organes des sens comme la rétine ou l'organe de Corti (=organe de l'audition). Elles provoquent une encéphalopathie, une épilepsie, une faiblesse musculaire, une rétinopathie pigmentaire et une surdité qui peut être le signe précoce de la maladie.

Il n'y a pas une mutation spécifique de cette maladie mais plusieurs mutations possibles du génome mitochondrial (mutations des gènes de tRNA).

(ces infos ne sont pas à retenir)

- ❖ 📄📄 Surdité isolée:

Elle est provoquée par certaines mutations ponctuelles spéciales (mutation spécifique du gène 12S rRNA (1555A>G), mutations des tRNA (Ser) et tRNA (Leu)). Ces mutations ne vont engendrer la surdité que si elles entrent en contact avec des aminoglycosides contenu par exemple dans les antibiotiques comme la gentamicine ou la streptomycine.

C'est un bon exemple de maladie génétique qui ne se réveille que par le contact avec un agent extérieur. Il y a interaction gène-environnement.

(important à comprendre)

On peut noter que cette surdité est parfois associée à un diabète et/ou à une rétinite pigmentaire.

2) Surdités syndromiques (associées à d'autres anomalies)

Elles représentent 10% des surdités de l'enfant.

a) Syndrome de Usher

C'est l'association d'une surdité congénitale et d'une cécité. Ce syndrome correspond à 50% des sourds-aveugles.

La surdité est habituellement profonde donc les appareillages sont peu efficaces à part l'implant cochléaire. On enseigne à ces enfants le langage des signes lorsqu'ils ne sont pas encore aveugles, puis le Braille.

La cécité est due à une rétinite pigmentaire c'est-à-dire une dégénérescence progressive des bâtonnets de la rétine. Ils sont en périphérie donc on a un rétrécissement du champ visuel. Les couleurs sont modifiées.

Ces enfants ont une intelligence parfaitement normale. La prise en charge psychologique est très importante.

(pour info: l'incidence est de 1 à 3 pour 50 000 naissances soit 3 à 5% des enfants sourds)

Il existe trois formes cliniques:

❖ 🗂️ Type 1: très sévère

C'est le plus fréquent.

On a une atteinte vestibulaire et cochléaire congénitale (atteinte complète de toutes les cellules sensorielles de la cochlée) donnant une surdité et des troubles de l'équilibre qui provoquent le retard de la tenue de la tête et de la marche.

La rétinite apparaît avant 10 ans que l'on peut dépister par un électrorétinogramme.

Il y a au moins 10 gènes différents impliqués donc le DPN n'est pas toujours possible: on ne peut pas tester tous les gènes.

❖ 🗂️ Type 2: sévère

On a une atteinte cochléaire congénitale et une rétinite avant 20 ans.

Il existe au moins 3 gènes différents.

❖ 🗂️ Type 3: progressif

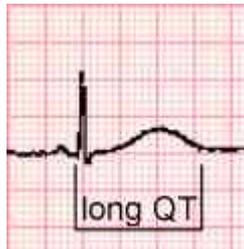
La surdité est progressive.

b) Syndrome de Pendred

Il représente 10 à 20% des surdités congénitales autosomiques récessives. Au scanner on peut voir que l'oreille interne n'est pas complètement bien formée (souvent, malformation du labyrinthe). Il n'est dû qu'à un seul gène (PDS (ou SLC26A4) en 7q31). Les personnes atteintes présentent en plus de la surdité un goitre et parfois une hypothyroïdie (généralement tardive).

c) Syndrome de Jervell

Il est plus rare: 1% des surdités congénitales autosomiques récessives. A l'ECG on voit un allongement de QT (permet un dépistage familial). Il y a un risque de tachycardie, de syncopes, de mort subite. Cette pathologie est intéressante car quand elle est diagnostiquée, elle permet de prévenir des complications bien plus graves que la surdité. Le traitement principal est la pose d'un pacemaker.



d) Syndrome de Waardenburg

Il est dû à une anomalie de migration des cellules des crêtes neurales. Son incidence est d'environ 1/40 000.

Il existe plusieurs formes cliniques:

❖ ⌚ Type I

- ❖ 🗺️ iris bleus ou hétérochromiques
- ❖ 📏 écart anormal entre les yeux
- ❖ 🧢 mèche de cheveux blancs (souvent sur la ligne médiane)

Gène: PAX3

❖ 📏 Type II

C'est le type I sans l'écart entre les yeux.

Gène MITF

❖ 📏 Type III

C'est le type I avec une malformation des membres. On s'est rendu compte qu'il correspond en fait au type I à l'état homozygote.

❖ 📏 Type IV

C'est le type II avec une absence de plexus entériques qui provoque une obstruction intestinale. Ils peuvent être provoqués par 3 gènes différents avec des transmissions différentes: SOX10 (AD), EDN3 (AR), EDNRB (AR).

3) Intérêt du diagnostic moléculaire

L'identification étiologique permet de surveiller certaines complications gène-spécifiques comme l'hypothyroïdie et le goitre du syndrome de Pendred ou les troubles du rythme cardiaque du syndrome de Jervell.

Au niveau du conseil génétique, le diagnostic moléculaire permet de préciser le risque de récurrence, avec deux situations différentes selon que les parents sont sourds ou non.

On peut faire du dépistage familial et prévenir les complications des sujets hétérozygotes à risque (syndrome de Jervell).

La question qu'on peut se poser en vue du DPN est: "est ce que la surdité est une maladie d'une particulière gravité?". C'est un problème éthique non résolu. Actuellement, on répond plus volontiers "non" pour une surdité isolée et on ne propose pas de DPN.

Conclusion: bilan pédiatrique d'une surdité

Les objectifs sont d'évaluer la surdité, de rechercher un syndrome, de connaître le mode de transmission. A l'interrogatoire et à l'examen clinique, on fait un bilan ORL, pédiatrique et ophtalmologique. On fait des tests d'audiométrie aux parents et à la fratrie.

Examens complémentaires: bandelette urinaire, ECG si sourd sévère/profond congénital, imagerie des rochers... On peut proposer une consultation de génétique si la surdité est isolée (Cx26, Cx30, PDS) ou selon l'orientation clinique et les possibilités.