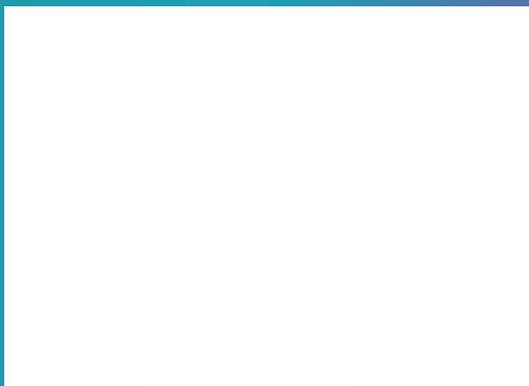




Les Surdités Génétiques



SENSGENE | FILIÈRE
DE SANTÉ
MALADIES
RARES
Maladies Rares Sensorielles

imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

 **Hôpital Necker
Enfants malades
AP-HP**

*Centre de références
des Surdités Génétiques*

Coordinateur : Dr. Sandrine Marlin

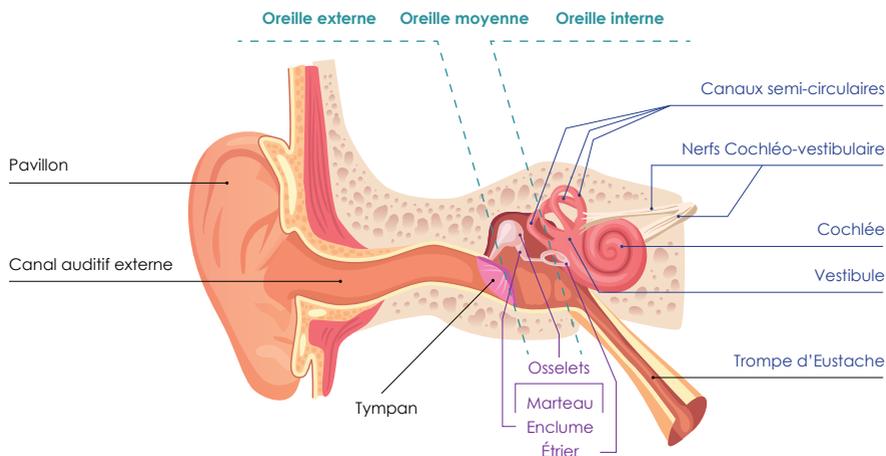
QU'EST-CE QUE LA SURDITÉ ?

La surdité est une baisse de l'audition qui peut être présente dès la naissance ou apparaître à tout âge. Elle peut toucher une ou les deux oreilles et être de sévérité variable.

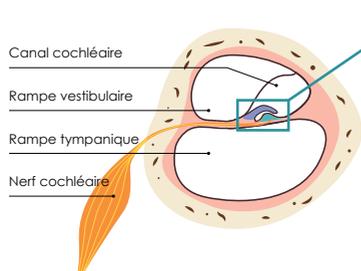
La surdité peut être due à une malformation du conduit auditif externe, à un dysfonctionnement des osselets situés dans l'oreille moyenne (suite à des infections ou des malformations) : on parle alors de **surdité de transmission**. Mais le plus souvent, la surdité est la conséquence d'un dysfonctionnement de l'oreille interne ou des voies auditives (du nerf auditif jusqu'au cerveau) : on parle alors de **surdité de perception**.

LA SURDITÉ EN FRANCE ET DANS LE MONDE ?

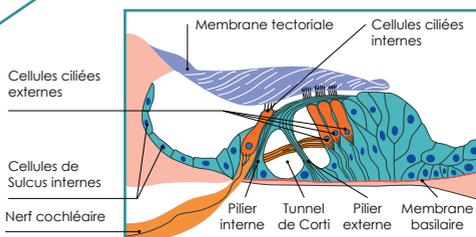
La surdité est le déficit sensoriel le plus fréquent puisqu'un enfant sur mille naît avec une surdité sévère ou profonde et un enfant sur mille va devenir sourd avant l'âge adulte. Pouvant apparaître à tout âge, on estime que 4% de la population de plus de 70 ans aurait un déficit auditif sévère. De plus, la surdité touche indifféremment les personnes des deux sexes, quelles que soient leurs origines géographiques.



LA COCHLÉE



L'ORGANE DE CORTI



L'audiogramme permet une évaluation de la sévérité de la surdité. Cet examen évalue les pertes du niveau de l'audition (en décibels : dB) de sons de fréquences différentes (des sons graves aux sons aigus). On distingue :

- Les **surdités légères** lorsque la perte auditive moyenne est de **20 à 40 dB**. Les sons faibles ne sont pas entendus.
- Les **surdités moyennes** lorsque la perte auditive moyenne est de **41 à 70 dB**. De nombreux sons de l'environnement sont difficiles à percevoir, la parole est souvent difficile à comprendre surtout en milieu bruyant.
- Les **surdités sévères** lorsque la perte auditive moyenne est de **71 à 90 dB**. Le développement du langage oral est sévèrement altéré.
- Les **surdités profondes** lorsque la perte auditive moyenne est comprise entre **91 et 120 dB**. À ce stade, la parole n'est plus perçue et le retard de langage est constant.
- On parle de **surdité totale ou cophose** lorsque la perte auditive est **supérieure à 120 dB** sur toutes les fréquences.

Le degré de la surdité est calculé en faisant une moyenne des pertes auditives sur les fréquences de 500 à 4000 hertz

QUELLES SONT LES CAUSES DE LA SURDITÉ ?

Les surdités de transmission sont le plus souvent acquises durant l'enfance suite à des épisodes infectieux de l'oreille moyenne (otite, perforation du tympan). Elles peuvent être plus rarement la conséquence de malformations du conduit auditif externe ou des osselets et être alors d'origine génétique.

On estime que 80% **des surdités de perception** de l'enfant ont une origine génétique. La part génétique des cas de surdités apparaissant à l'âge adulte reste à déterminer.

Des rares infections contractées pendant la grossesse (Rubéole, Cytomégalovirus,...) peuvent être à l'origine **d'une surdité de perception**. Une surdité peut également être la conséquence d'une méningite, d'un violent traumatisme crânien ou de la prise de certains médicaments toxiques pour l'oreille interne.

PEUT-IL Y AVOIR DES SIGNES ASSOCIÉS À LA SURDITÉ ?

Les surdités de transmission dues à des malformations de l'oreille externe ou moyenne peuvent être isolées (sans autre malformation ou maladie associée) ou associées à des malformations d'autres organes (en particulier de la face ou du palais).

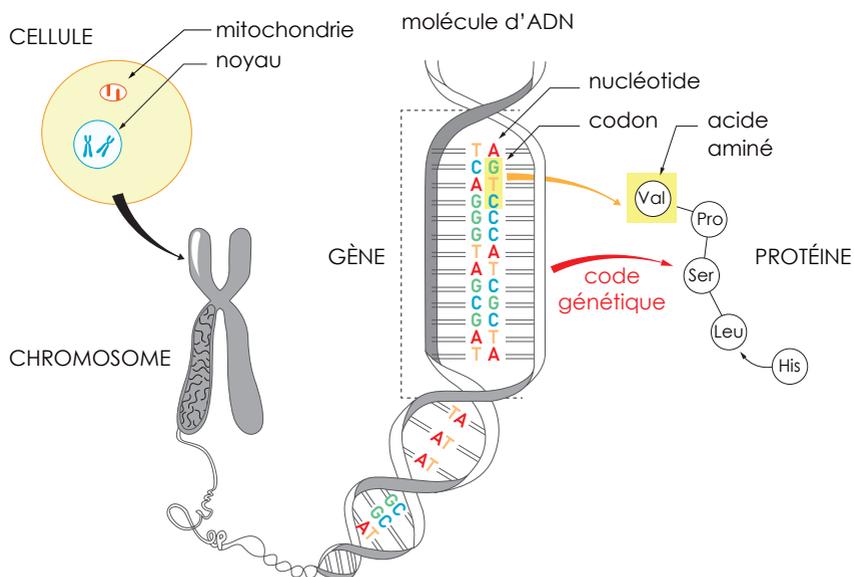
Les surdités de perception génétiques sont dans la grande majorité des cas isolées (90%). Dans les 10% restants, la surdité peut être associée à un dysfonctionnement ou une anomalie d'un ou plusieurs organes (oeil, rein, coeur, peau...). Il existe plusieurs centaines de maladies génétiques associant une surdité à d'autres signes.

QUAND LA SURDITÉ EST GÉNÉTIQUE COMMENT SE TRANSMET-ELLE DANS LA FAMILLE ?

Le patrimoine génétique d'un individu est transmis à moitié par sa mère et à moitié par son père. Il est inscrit dans l'ADN. L'ADN se situe dans le noyau de chaque cellule sous forme de chromosomes. Chaque noyau contient 46 chromosomes, 23 d'origine paternelle et 23 d'origine maternelle, organisés par paires. Les 22 premières paires (les autosomes) sont communes aux hommes et aux femmes et la 23^{ème} paire (les chromosomes sexuels X et Y) est la paire qui détermine le sexe de l'individu : XX féminin et XY masculin.

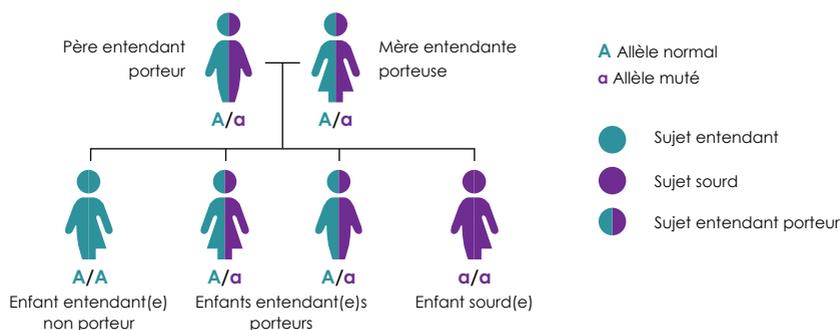
On estime que l'ADN d'un individu est constitué d'à peu près 20 000 gènes en 2 exemplaires : un d'origine maternelle et un d'origine paternelle. Chaque gène est constitué d'un code formé par la répétition de 4 bases différentes (A,G,T,C) comme une phrase est constituée de lettres formant des mots. La machinerie de la cellule utilise ces codes génétiques pour la création (codage) de protéines ayant chacune un rôle particulier à un moment de notre vie et dans un organe donné.

Les surdités génétiques résultent de l'altération (mutation) d'une ou des 2 copies d'un gène (maladie monogénique).



LE MODE DE TRANSMISSION RÉCESSIF

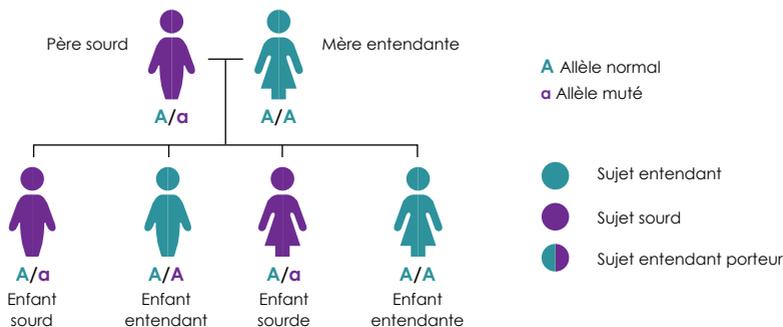
Ce mode de transmission représente la majorité des surdités de perception génétiques de l'enfant (80 à 85%). Pour être sourd, il faut avoir hérité de ses deux parents d'une copie mutée du même gène. Dans la majorité des cas, les deux parents sont donc entendants et porteurs d'une seule copie mutée du gène, l'autre copie étant normale. Il peut y avoir un ou plusieurs enfants sourds dans la fratrie (sans préférence de sexe) et le plus souvent aucun autre antécédent familial.



LE MODE DE TRANSMISSION DOMINANT

Ce mode de transmission représente environ 10 à 15% des cas de surdité de perception isolée.

Dans ce cas, il suffit d'avoir **une** copie d'un gène mutée pour être sourd, quel que soit le sexe. Soit un des parents est sourd et porte une mutation qu'il transmet à son enfant, on parle alors de transmission dominante (cf. figure). Soit l'anomalie génétique apparaît chez l'enfant sans qu'aucun des deux parents ne la porte, il s'agit d'une nouvelle mutation : mutation *de novo* ; cet enfant pourra, lui, la transmettre à ses futurs enfants.



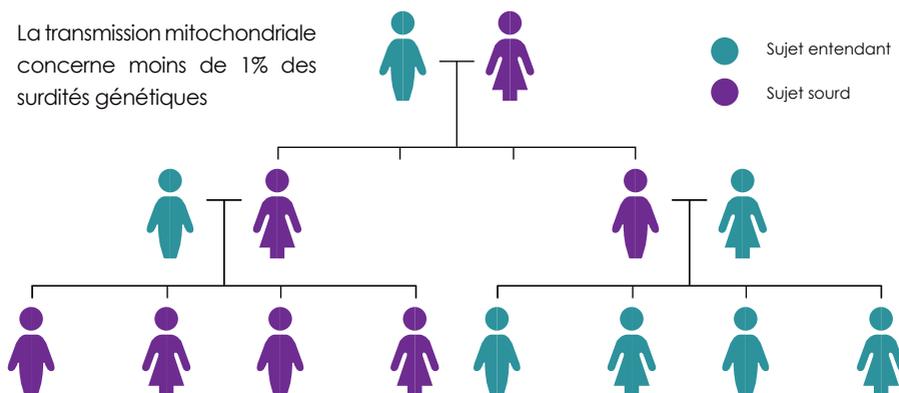
LE MODE DE TRANSMISSION MITOCHONDRIAL

La transmission mitochondriale, est ainsi appelée car elle touche l'ADN des mitochondries.

Les mitochondries sont des organites situés autour du noyau des cellules.

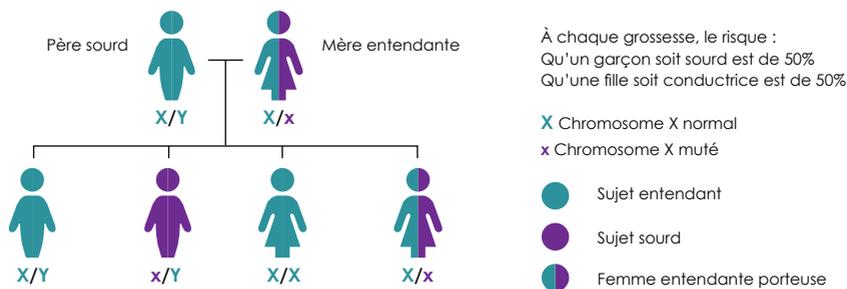
Chaque mitochondrie possède son propre ADN. Au cours de la fécondation, l'embryon ne va conserver que les mitochondries contenues dans l'ovule. Par conséquent, les mitochondries se transmettent exclusivement par les mères et un homme atteint d'une maladie mitochondriale n'a aucun risque de transmettre sa maladie à sa descendance.

La transmission mitochondriale concerne moins de 1% des surdités génétiques



LA TRANSMISSION LIÉE À L'X

Enfin, il existe des surdités génétiques se transmettant selon un mode lié au chromosome X (chromosome sexuel). Ces surdités sont dues à une mutation d'un gène situé sur un chromosome X. Les garçons sont donc soit exclusivement soit plus sévèrement atteints que les filles car ils ne possèdent qu'un seul chromosome X (XY pour les garçons) contrairement aux filles qui en possèdent 2 (XX pour les filles).



D'une façon très schématique, la majorité des surdités de perception isolées présentes dès la naissance se transmettent selon un mode récessif alors que la majorité des surdités de perception apparaissant à l'âge adulte jeune se transmettent selon un mode dominant.

QUE SAIT-ON DES GÈNES IMPLIQUÉS DANS LES SURDITÉS DE PERCEPTION ISOLÉES ?

En 2021, plus de 170 gènes différents ont été identifiés comme responsables de surdité de perception isolée. L'atteinte (mutation) d'un seul de ces gènes suffit à l'apparition d'une surdité. Plus de 500 syndromes génétiques associant une surdité à d'autres signes ont été décrits à ce jour.

Le gène GJB2 donnant naissance à une protéine appelée Connexine 26 est responsable de la majorité des surdités isolées dans le monde.

La surdité est présente à la naissance, elle touche les deux oreilles avec la même sévérité et peut être de sévérité variable (légère à profonde). L'oreille interne n'est pas malformée (scanner et IRM normaux).

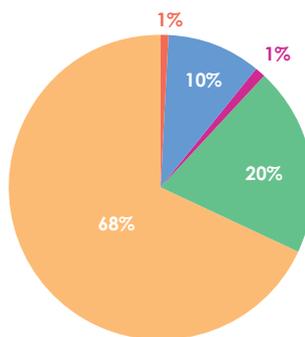
En France, les anomalies du gène GJB2 sont responsables d'environ 20% des surdités de perception isolées de l'enfant. Le déficit auditif, s'il n'est pas profond à la naissance, peut parfois s'aggraver progressivement avec l'âge.

Le gène STRC donnant naissance à une protéine appelée Stéréociline est responsable d'une surdité de perception légère ou moyenne bilatérale toujours stable dans le temps. Il serait responsable de près de 10% des surdités de perception isolées de l'enfant en France.

Le gène SLC26A4 donnant naissance à une protéine appelée Pendrine serait responsable de 7% des surdités de l'enfant en France. Il s'agit d'une surdité précoce, bilatérale, mais parfois asymétrique.

Elle s'accompagne toujours d'une malformation des deux oreilles internes (dilatation des aqueducs du vestibule) détectable à l'imagerie des rochers (scanner ou IRM). Dans de rares cas, une atteinte de la glande thyroïdienne (goître, hypothyroïdie) apparaissant à l'adolescence peut s'associer à la surdité. On parle alors de syndrome de Pendred.

Les mutations de ces 3 gènes se transmettent dans la grande majorité des cas selon un **mode récessif**.



- Surdité isolée de transmission **autosomique récessive** GJB2 - SLC26A4 - STRC - autres
- Surdité isolée de transmission **autosomique dominante** WFS1 - COCH - TECTA - autres
- Surdité **syndromique**
- Surdité **Mitochondriale**
- Surdité liée au chromosome **X**

COMMENT RECHERCHE-T-ON LA CAUSE D'UNE SURDITÉ ?

La recherche de la cause d'une surdité se fait le plus souvent lors d'une consultation de génétique clinique. Le généticien élimine, par l'interrogatoire et parfois des examens complémentaires, les causes acquises de surdité.

Il analyse l'ensemble des examens déjà réalisés et peut en prescrire d'autres :



audiogramme de toute la famille,
en particulier de la fratrie



imagerie de l'oreille (IRM/scanner)



examen vestibulaire
(équilibre)



examen ophtalmologique
(fond d'œil)



sérologie CMV mère/enfant



examens complémentaires
en fonction du contexte (échographie
rénale, échographie cardiaque,
hématurie/protéinurie, ...)

UNE CONSULTATION DE GÉNÉTIQUE ET APRÈS ?

La consultation génétique est importante car elle peut permettre de répondre à de nombreuses questions : quelle est l'origine de la surdité ? comment va évoluer le déficit auditif ? d'autres signes peuvent-ils apparaître ? comment se transmet la surdité dans la famille (conseil génétique) ?



Elle permet aussi d'aider à adapter au mieux la prise en charge.



Cette consultation s'adresse aussi bien à des enfants qu'à des adultes.



Suite à cette première consultation, d'autres consultations sont possibles pour communiquer les résultats des analyses génétiques effectuées dans le cadre du suivi.

LE CONSEIL GÉNÉTIQUE

Le conseil génétique consiste à estimer le risque de transmettre une maladie génétique lors d'une future grossesse.

On peut y avoir recours dans plusieurs cas :



quand on est atteint soi-même d'une maladie génétique ou après la naissance d'un premier enfant atteint d'une maladie génétique,



quand un membre de sa famille est atteint d'une maladie génétique,



lors de la découverte d'une anomalie génétique pendant la grossesse.

Le conseil génétique peut également permettre d'accompagner un couple dans une demande de diagnostic prénatal ou pré-implantatoire pour une maladie dont la cause génétique a été préalablement identifiée.

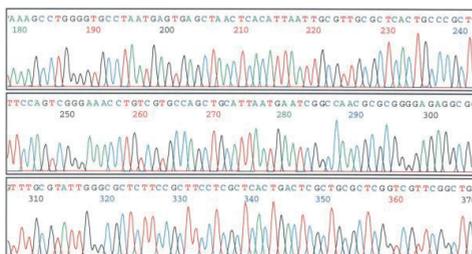
EXAMENS GÉNÉTIQUES / OUTILS DE DIAGNOSTIC

Dans la plupart des cas, le médecin généticien propose des examens pour rechercher une cause génétique à la surdité (étude de l'ADN/ chromosomes). L'analyse génétique est réalisée à partir d'une prise de sang ou d'un prélèvement de salive.

Analyse des gènes

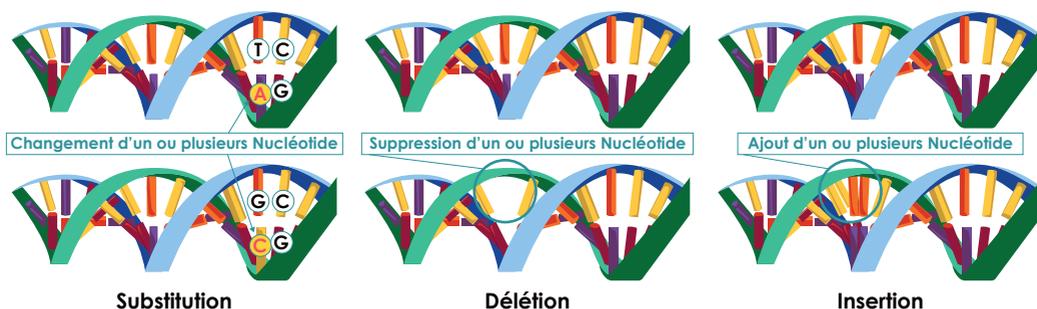
L'analyse d'un gène est appelée «séquençage». Il consiste en une lecture base par base du code du gène. Cet examen permet d'identifier une modification du code (appelée mutation) pouvant entraîner l'absence ou le dysfonctionnement de la protéine fabriquée à partir de ce gène. Le séquençage d'un gène peut être comparé à la lecture d'une phrase à la recherche d'une faute d'orthographe (mutation).

Ces dernières années, une nouvelle technologie (NGS : Next Generation Sequencing) a été mise au point. Elle permet une lecture de plusieurs gènes simultanément jusqu'à l'ensemble de l'ADN d'un individu. Cette technique génère toutefois une très grande quantité de données à interpréter.



Le Séquençage

LES DIFFÉRENTES ANOMALIES RÉVÉLÉES PAR LE SÉQUENÇAGE



Analyse des chromosomes

L'analyse des chromosomes permet de détecter des anomalies de nombre et/ou de structure des chromosomes, des délétions ou des duplications, par une technique appelée CGH-array.



Les Surdités Génétiques

<http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/surdites>
<https://www.sensgene.com/>

SENSGENE | FILIÈRE
DE SANTÉ
MALADIES
RARES
Maladies Rares Sensorielles

imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

 **Hôpital Necker
Enfants malades
AP-HP**

*Centre de références
des Surdités Génétiques*

Coordinateur : Dr. Sandrine Marlin