

SURDITES DE PERCEPTION GENETIQUES DE L' ENFANT

ILHEM CHARFEDDINE GARGOURI

Email : ilhemecharfeddine@gmail.com

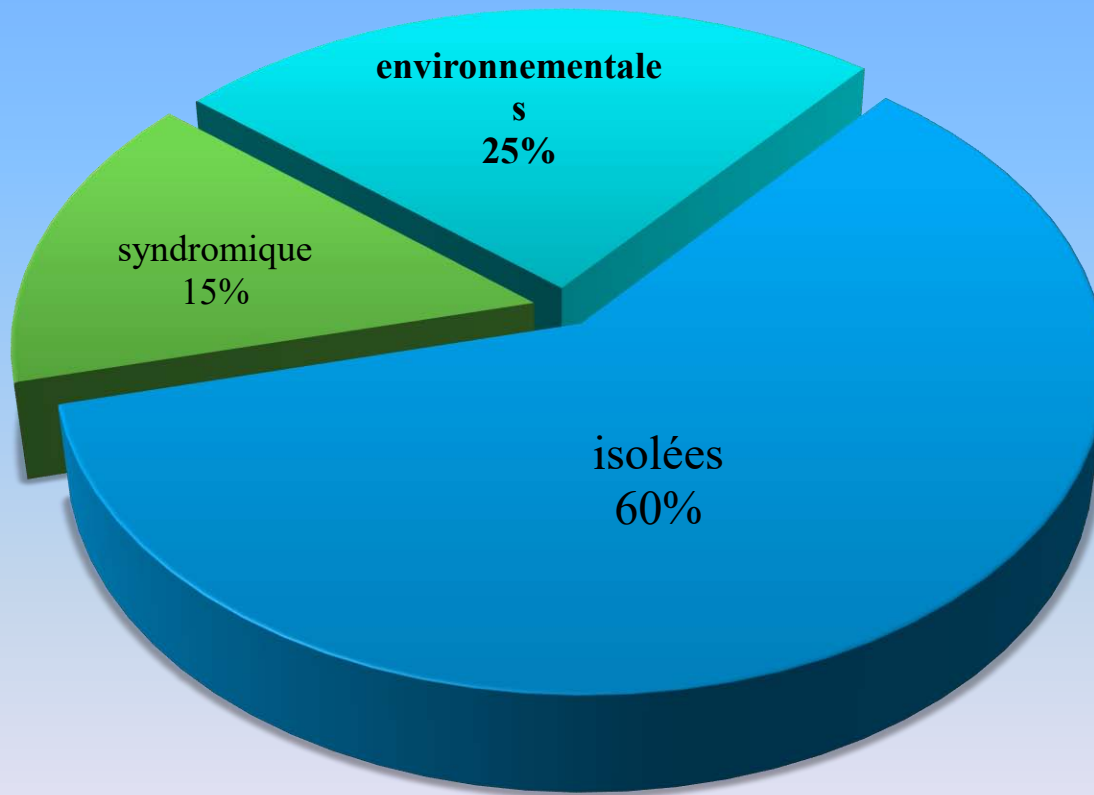
LA SURDITÉ DANS LE MONDE

- ❖ Handicap sensoriel le plus fréquent++
- ❖ 10% de la population mondiale souffre, à des degrés divers, d'une déficience auditive.
- ❖ Surdité gênante (OMS 2012)
 - ❖ ≥ 15 ans: ≥ 41 dB
 - ❖ 0 à 14 ans: ≥ 31 dB
- ❖ Incidence en Tunisie: 1,3 à 1,4/ 1000 naissances

CONSEQUENCES LANGUAGE SCOLARITE



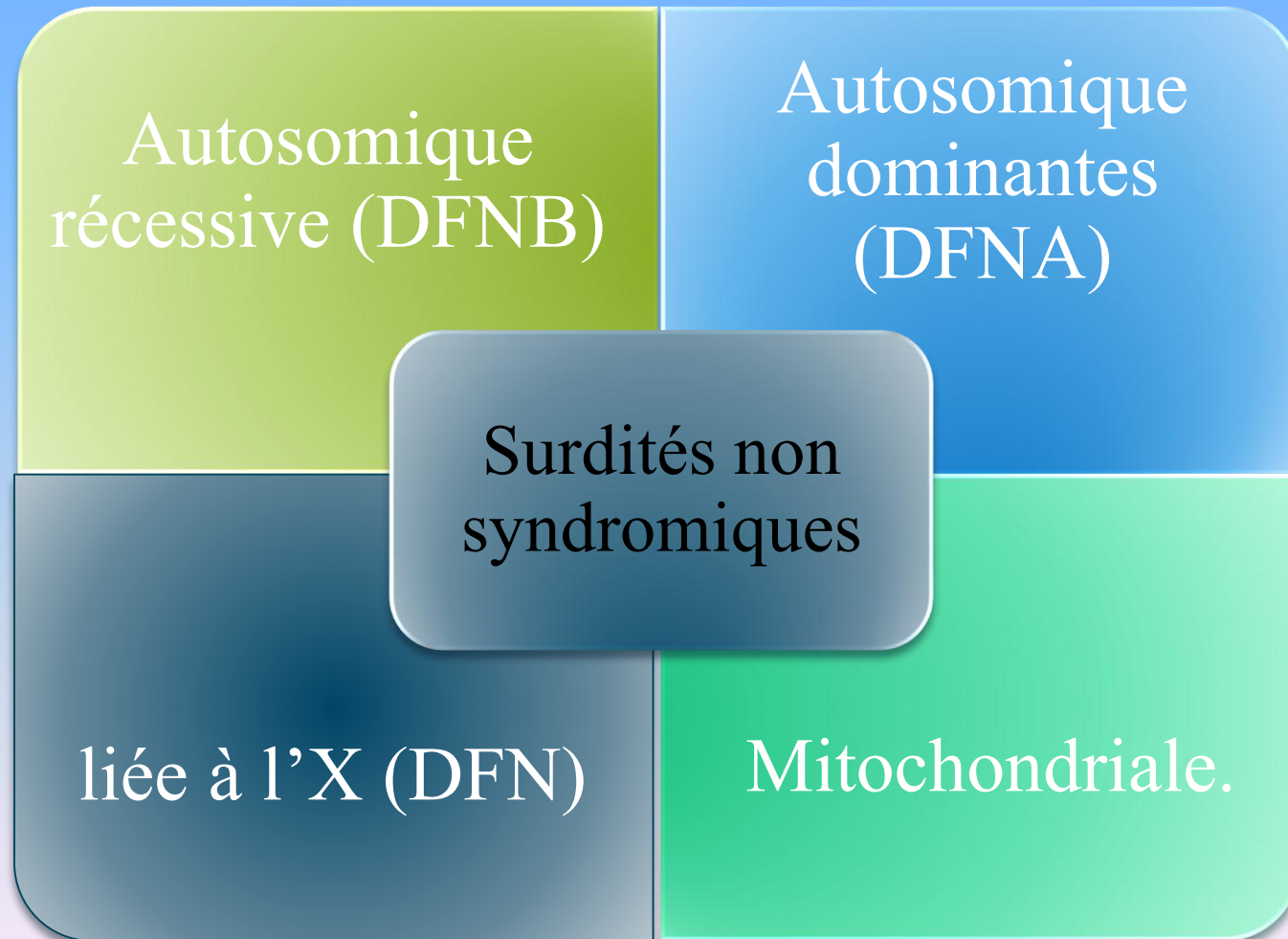
Fréquence de l'origine génétique



En Tunisie : Isolées : 90%

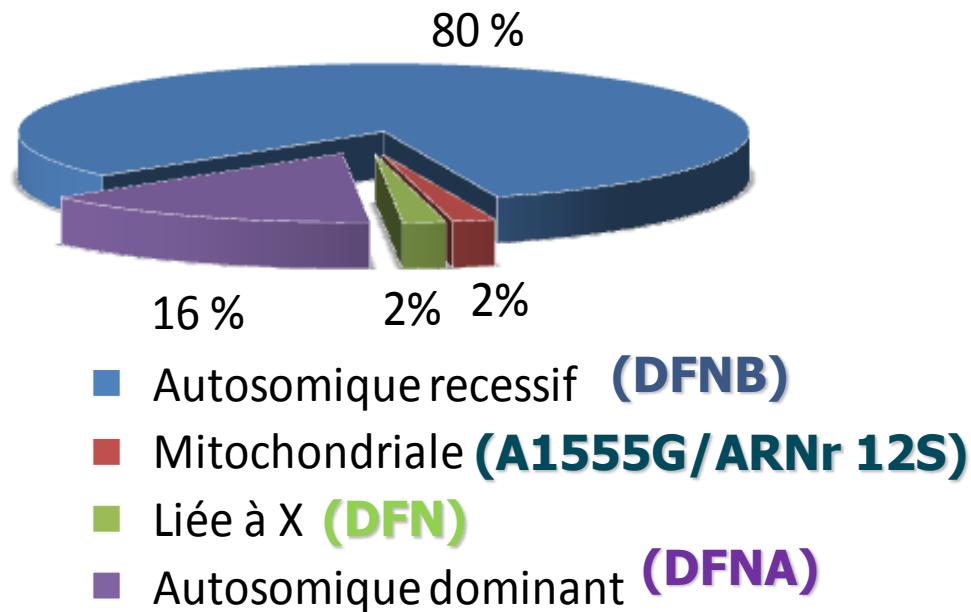
Deafness: DFN

Selon mode de transmission



Deafness: DFN

Selon mode de transmission



DIAGNOSTIC

- ❖ Interrogatoire +++
 - ❖ Éliminer autres causes de surdités
 - * prénat. : rubéole, CMV, toxo, aminoside
 - * périnat. : anoxie, ictère, prématurité...
 - * post nat. : méningite, aminoside, oreillon..

EN FAVEUR DE L'ORIGINE GENETIQUE

- ❖ S.P sévère ou profonde
- ❖ Consanguinité (+)
- ❖ Age avancé des parents à la naissance
- ❖ Présence de cas familiaux
- ❖ L'existence de malformations associées
- ❖ La négativité de la recherche étiologique d'une cause périnatale

TAUX DE CONSANGUINITÉ

Facteur de risque important

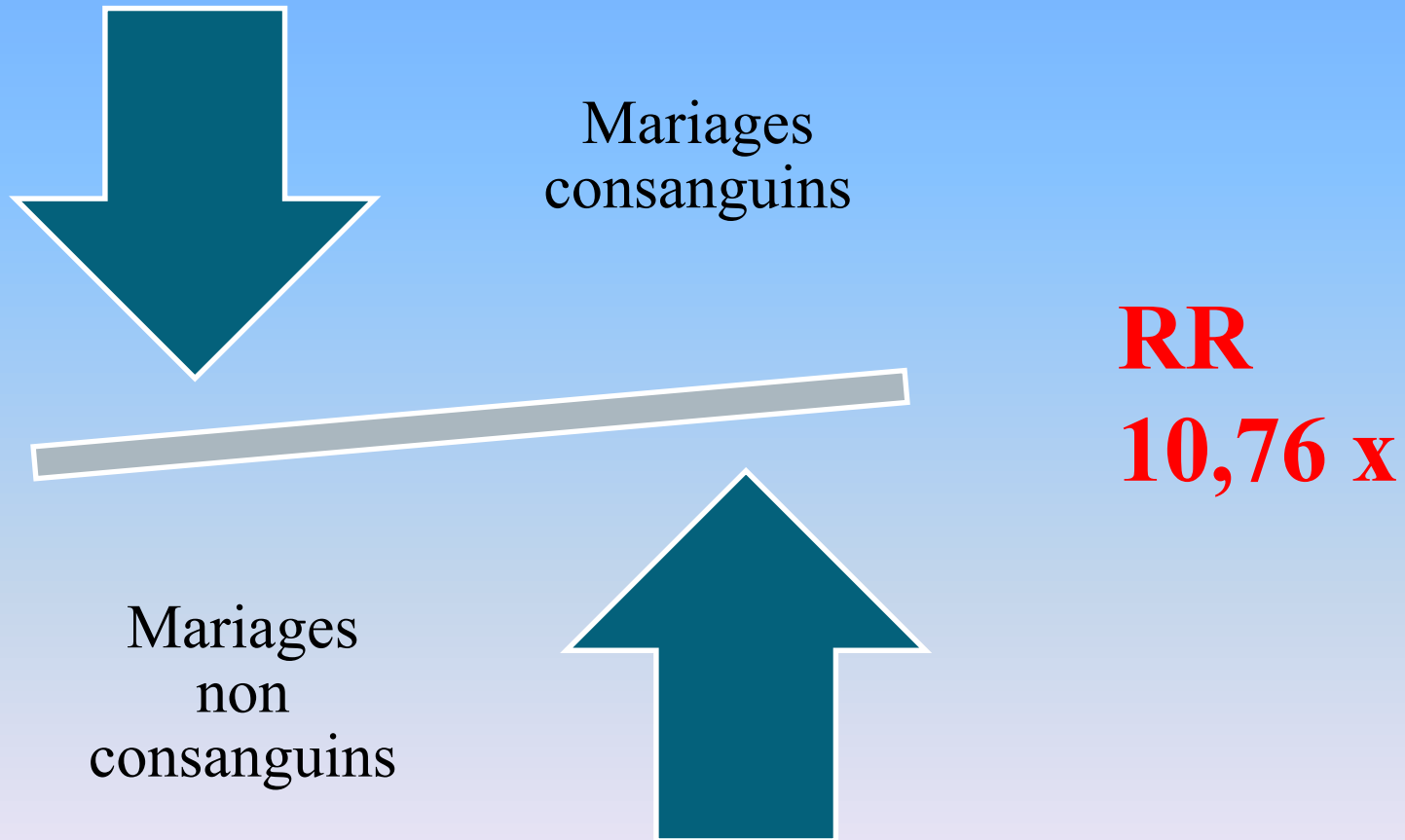
Région urbaine: $1,7 - 2,5 \cdot 10^{-5}$

Région rurale: $2,4 - 3,4 \cdot 10^{-5}$

Mariage entre cousins 1^{er} degré ++

| | SOURDS | | NORMOENTENDANTS CONTROLE | |
|--------------------------------------|---------|--------------------|-----------------------------|-------|
| | Nombre | % | Nombre | % |
| Consanguinité ($F \geq 0,0625$) | 98 /160 | 61,25 3X | 1008/4860 | 20,75 |

Risque relatif surdité génétique (35delG) (cousins 1^{er} degré)



❖ Hétérogénéité clinique:

- * Age d'apparition, Type et sévérité, mode d'évolution
- * Isolée ou Syndromique

● Hétérogénéité génétique

- * Gène: monogénique
- * Mutation du gène
- * Proteines , lieu d'action OI

La génétique des surdités

- * Monogéniques et génétiquement hétérogènes
- * Le nombre de loci incriminés est estimé : 110
- * Relation Génotype- Phénotype clinique : complexe

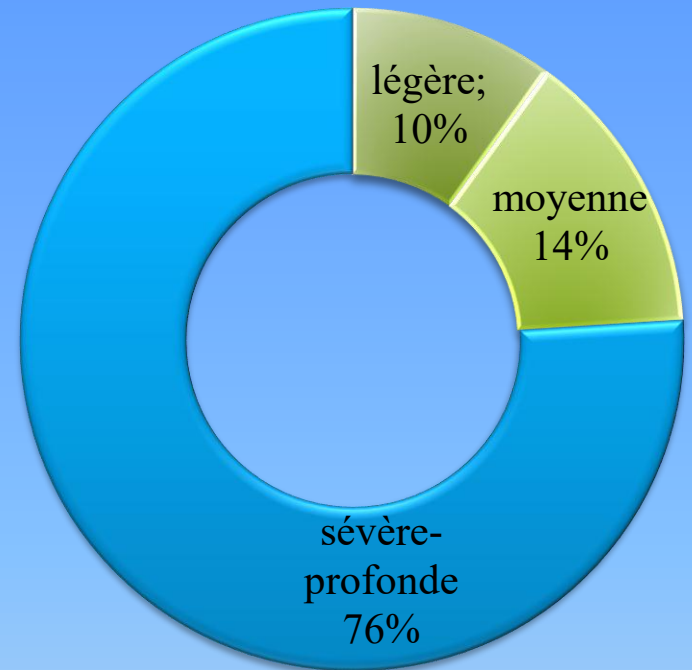


- Nombreuses protéines identifiées
- Expression des différents gènes OI

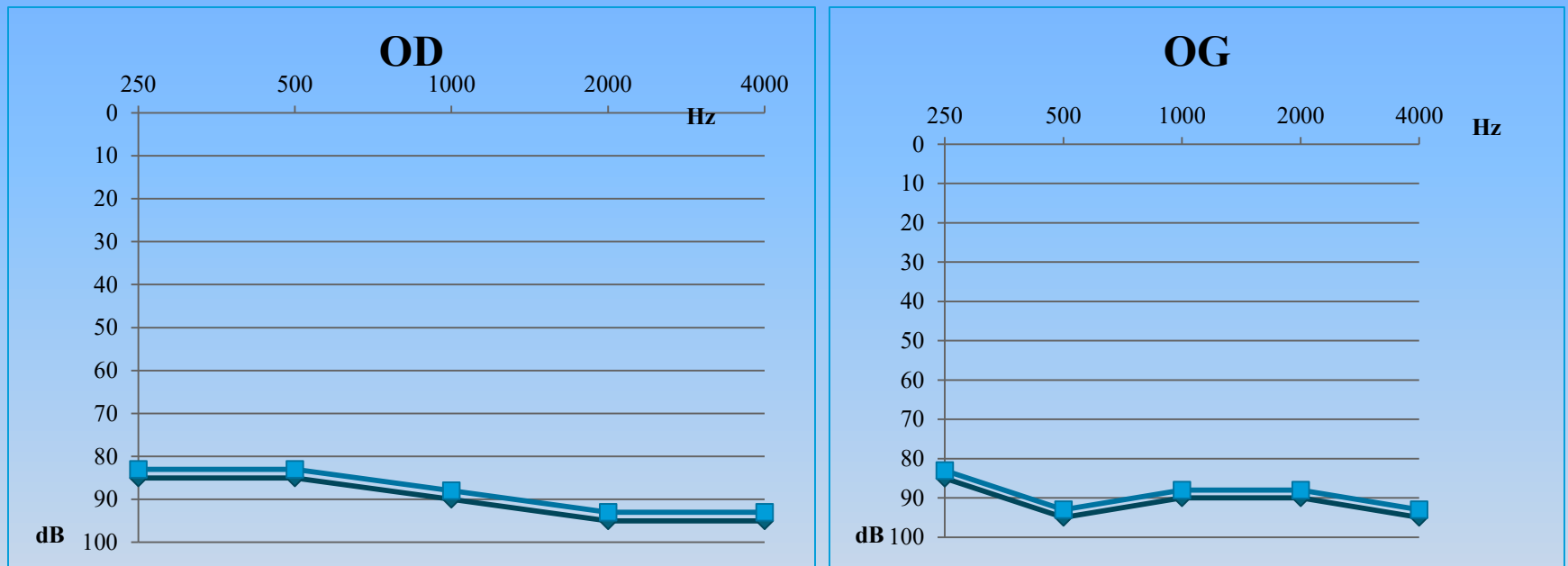
Les surdités autosomiques récessives(DFNB)

DFNB: Clinique

- Sporadiques ou familiales
- Surdité :
 - * Pr linguale.
 - * Bilatérale.
 - * Le plus souvent profonde.
 - * Stable affectant toutes les fréquences (aigues++).
 - * Isolée : absence troubles vestibulaires,
 - * Imagerie rochers: normale.

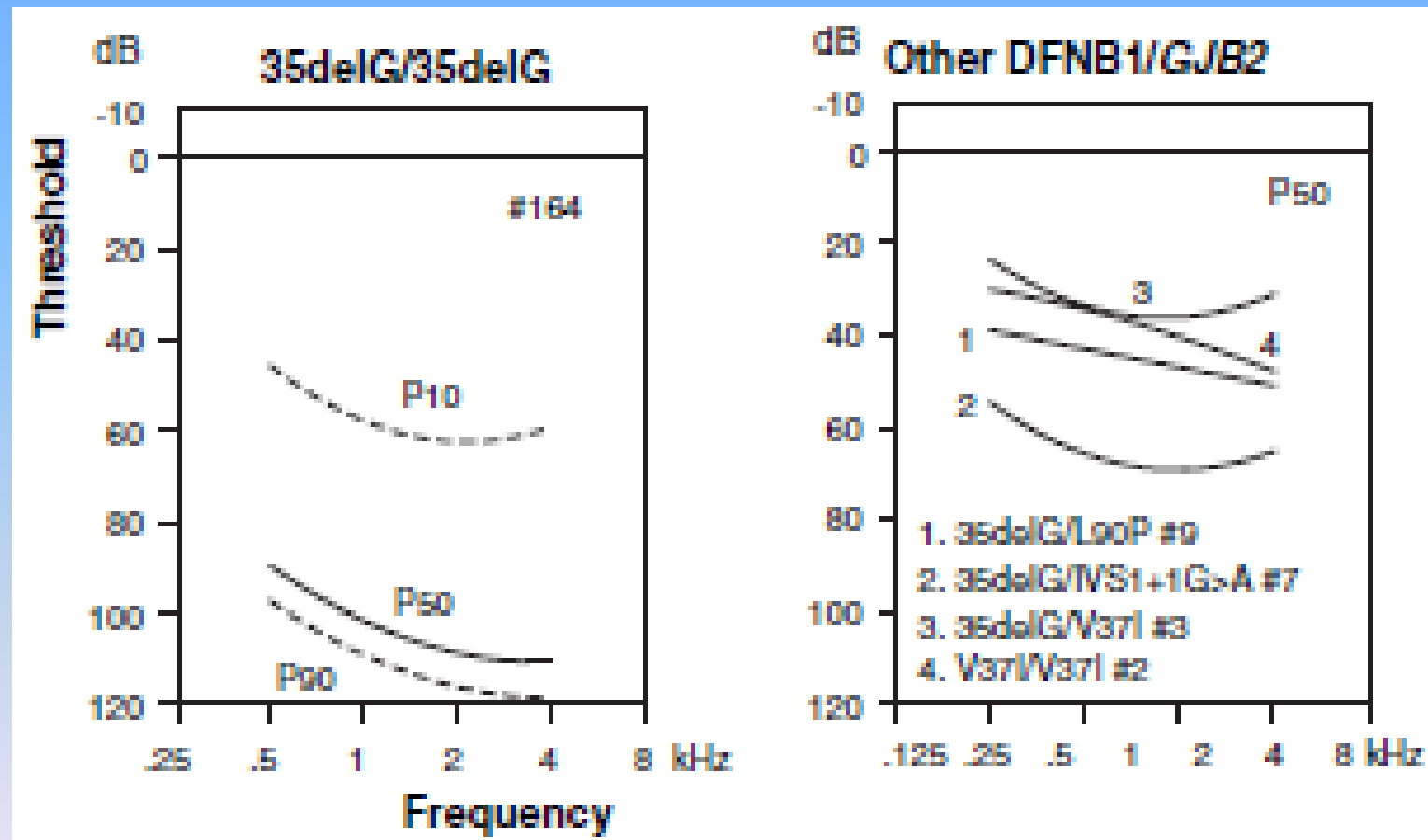


DFNB: Sévérité



Exemple d'audiogramme

Clinique



Génétique

- Le premier locus défini pour les DFNB était celui de DFNB1, à partir de deux larges familles tunisiennes

Guilford P, Ben Arab S, *Nat Genet.* 1994

- A ce jour :
 - * Plus de 110 gènes localisés.
 - * 70 gènes identifiés.

Génétique

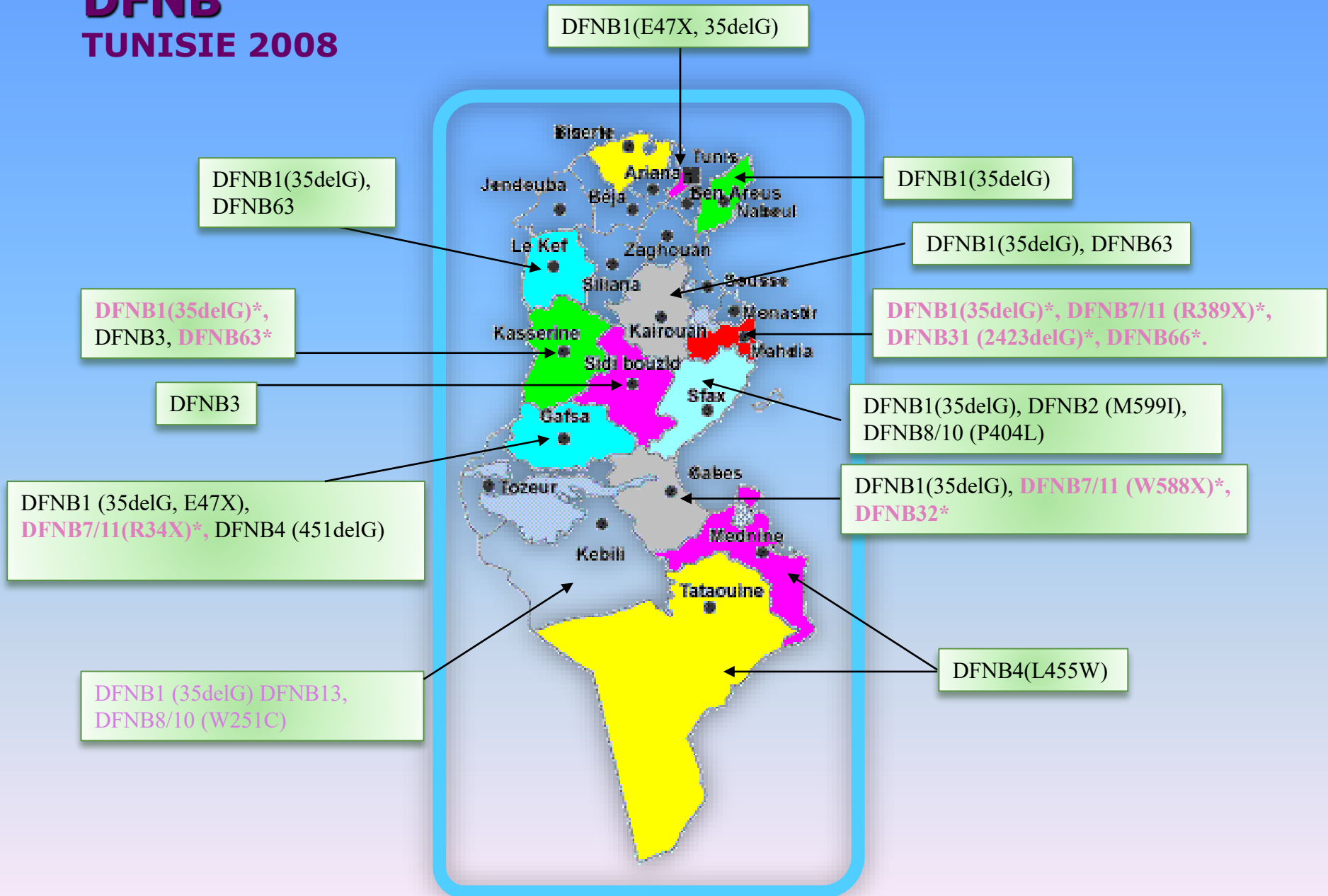
- Gène GJB2 (Cx26) : 30 -50% DFNB

F. Sporadiques

- Protéine : connexine 26
- Mutation : 35 delG++
- Délétion gène Cx30 (GJB6) associée
- Tunisie:
 - * 17,6% de toutes les familles
 - * + 80% mutation 35 delG

DFNB

TUNISIE 2008



Génétique

- Ancêtre commun : 150.000 à 200.000 ans

Connexin 26 Gene
... AGA T **G** AGCA ... Hearing
... AGA T **T** AGCA ... Deaf

- D'autres mutations majoritaires dans certaines populations:
 - * 167delT dans la population juive (*Morell RJ, 1998*)
 - * 235delC au Japon, en Chine et en Corée (*Kudo T, 2000*)

F. Particulière: DFNB9

- ❖ Décrite en 1996, famille libanaise
- ❖ Effet fondateur probable en Espagne
- ❖ Chromosome 2p23
- ❖ Gène: OTOF (1999)
- ❖ Protéine: Otoferline
- ❖ Mutation Q 829 X (Espagne France)

DFNB9

- ❖ Expression: cochlée (CCI), vestibule, cerveau
- ❖ Rôle: synapses neurosensorielles (Oct 2006)
- ❖ Cq: SP prélinguale sévère à profonde
- ❖ **OEA préservées + Absence de seuil PEA**
- ❖ **Dg diff. : Neuropathie auditive**
- ❖ TRT: implantation précoce

Les surdités autosomiques dominantes (DFNA)

DFNA: Clinique

- ❖ Rares dans le monde 20%
- ❖ Pas de cas décrits en Tunisie ni au Maghreb.
- ❖ Surdité :
 - * Postlinguale
 - * Progressive
 - * Touche stt les fréquences aigu es
- ❖ 50 loci en 2005 / 54 loci en 2008
- ❖ 21 g  nes connus

Les surdités liées à l'X (DFN)

S. Autosomiques LIEES A L'X: DFN

- ❖ **6 loci en 2005 / 8 loci en 2008**
- ❖ **Un seul gène connu: POU3F4**
- ❖ **Surdité profonde, congénitale**
- ❖ **Touche les garçons**
- ❖ **Filles : Att. Légère ou moy., retardée**

Les surdités mitochondriales

Les surdités mitochondriales

- ❖ Atteinte du génome mitochondrial
- ❖ L'ADN mitochondrial code pour :
 - 13 ARNm, 2 ARNr et 22 ARNt
- ❖ Transmis, uniquement par les mères, à tous leurs enfants.
- ❖ Pénétrance souvent incomplète
- ❖ Grande variabilité phénotypique :
 - * Surdité sporadique
 - * Surdité isolée (< 1% des surdités non syndromiques)
 - * Surdité syndromique

Dg génétique: S. mitochondriales

- ❖ Atteintes multiples (SNC, œil, NM, CVx, métaboliques...)
- ❖ Quelquefois isolée (mutation A1555G...).
- ❖ Evoquer devant
 - * Surdité familiale transmise par la mère
 - * Surdité familiale associée à un diabète
 - * Notion d'ototoxicité après traitement par aminosides même à faible dose.

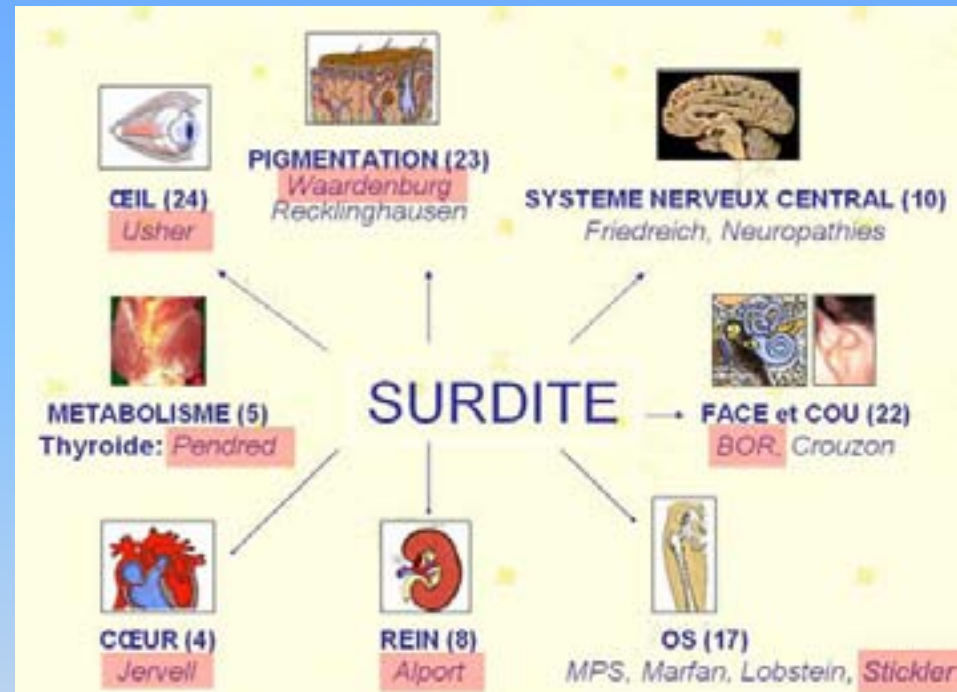
S. MitochondriALES isolées

- ❖ Adulte
- ❖ Plusieurs mutations
 - * Mutation A1555G (ARNr12S):
 - * 17-33% des surdités ototoxiques aux aminosides.
 - * fact majeur de susceptibilité aux aminosides

SURDITES SYNDROMIQUES

- ❖ > 300 Syndromes comportent une surdité
- ❖ Atteintes souvent associées : malformation OE, face, extrémités, att ophtalmique, anomalie de pigmentation, att rénale, malformation cardiaque, squelettique...
- ❖ Les + fréquents : Sd PENDRED , Sd USHER

SURDITÉS SYNDROMIQUES (10%)



Sd d'Usher

11 Familles

Sd Pendred

11 Familles

LE SYNDROME DE PENDRED

3 familles (1,3%).

43 atteints : 14 atteints/famille.

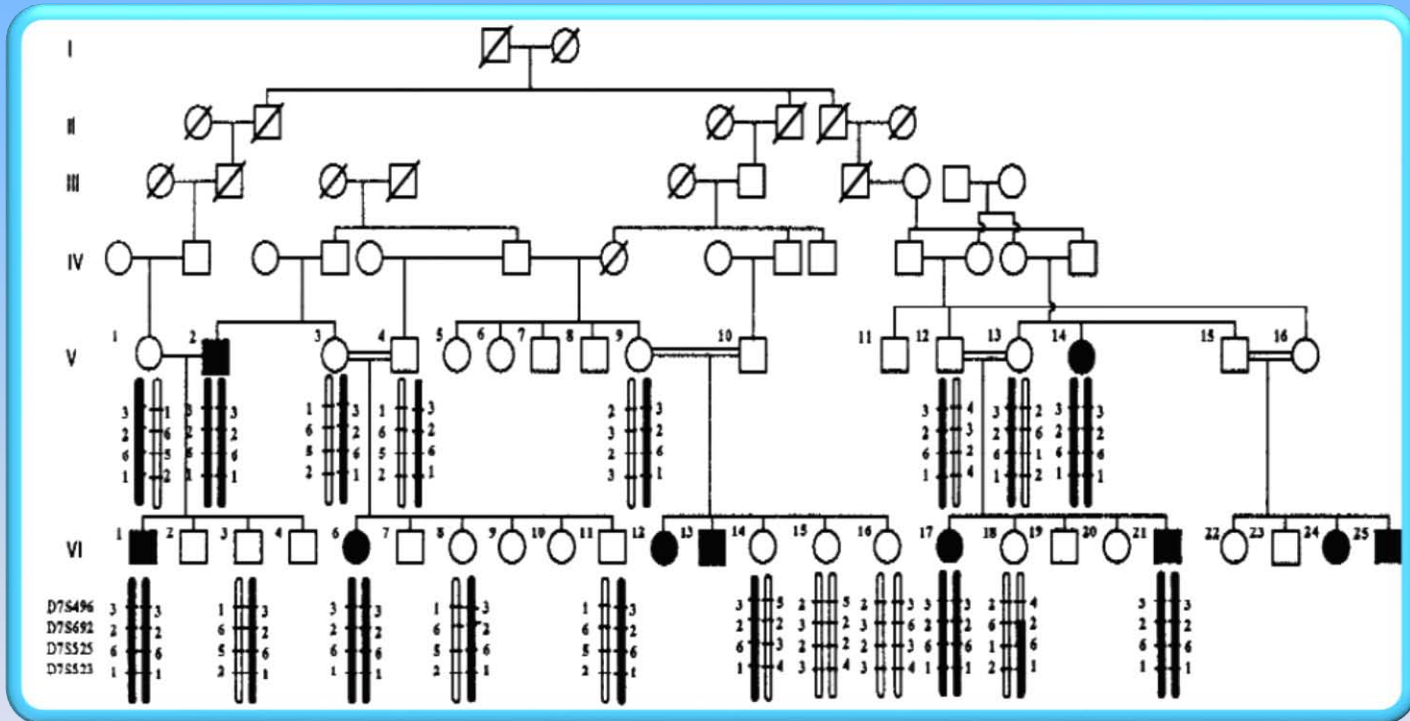
Âge : 2 à 60 ans (21 ans)

Sex-Ratio: 0,65



LE SYNDROME DE PENDRED

Famille de Ben Guerdène



LE SYNDROME DE PENDRED

Surdité

❖ Très précoce, d'emblée importante.

❖ SP bilatérale

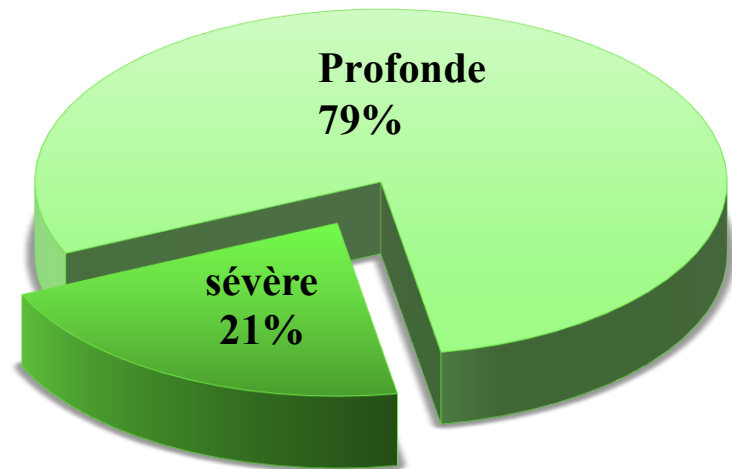
Pure : 87,5%.

Mixte : 12,5%.

❖ Symétrique : 85%.

❖ Toutes fréquences

❖ Sans fluctuation.



LE SYNDROME DE PENDRED

Atteinte vestibulaire

- ❖ Ep. Calorique: 19 cas
- ❖ Hyporéflexie: 47%
- ❖ Aréflexie : 42%
- ❖ Bilatérale: 100%
- ❖ TDM rocher: 8 cas
- ❖ Dilatation bilatérale de l'aqueduc du vestibule : 100%



LE SYNDROME DE PENDRED

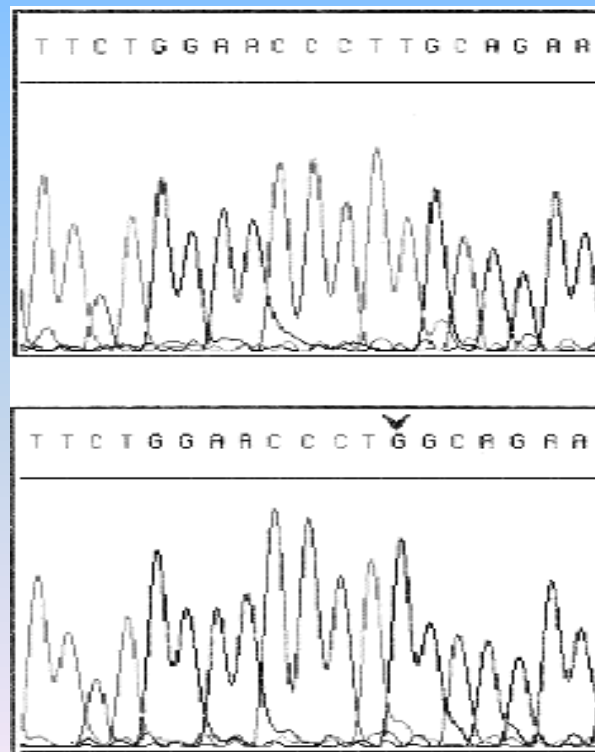
Atteinte thyroïdienne

- ❖ Goitre : 46,5%.
 - * diffus : 58%.
 - * nodulaire : 42%.
- ❖ Selon l'âge :
 - * ≤ 10 ans : Goitre diffus : 62,5%.
 - * ≥ 30 ans : Goitre nodulaire : 80%
- ❖ Test au perchlorate : 8 cas \Rightarrow négatif
- ❖ Bilan hormonal: normal: 100%

LE SYNDROME DE PENDRED

❖ Mutation du gène PDS : L445W :

transversion d'une Thymine par Guanine en exon 11 en position 1558
(1558 T→G)



SURDITES SYNDROMIQUES

❖ **PENDRED**

Gène PDS → 7q31 (1997)

→ 5q 35.1 (2007)

❖ **USHER: 12 loci 9 gènes**

Usher I : USH 1A → 1G (2003)

Usher II: USH 2A → 2C (2006)

Usher III : 1 gène, chromosome 3q (2001)

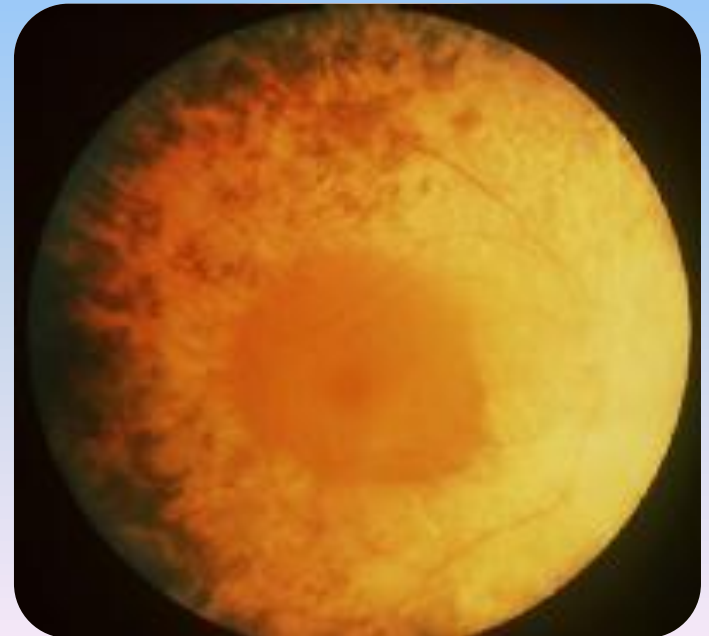
LE SYNDROME D'USHER

- ❖ 11 familles (5%).
- ❖ 22 atteints
- ❖ Âge : 14 - 30 ans.
- ❖ Usher 1: 8 Familles
- ❖ Usher 2: 3 Familles



- ❖ SP bilatérale
 - * Profonde (Usher 1)
 - * Modérée à sévère (Usher 2)
- ❖ Aréflexie vestibulaire: Usher 1

- ❖ Rétinite pigmentaire: 100%
 - Sévère : 10 familles
 - Modérée : 1 famille/3 (Usher2)



LE SYNDROME D'USHER

❖ Découverte 6 gènes /11 : USH1B, USH1C, USH1D, USH1G, USH2A et USH2C.

| | | | | | | |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------|
| Locus | USH1B (1994) | USH1C (1995) | USH1D (1996) | USH1G (2003) | USH2 A (1999) | USH2C |
| Gène | MYO7A | USH1C | CDH23 | SANS | USH2A | VLR1 |
| Nbre de familles | 5 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| Origine | Sfax | Testour | Mahdia | Sfax | Tunis | Sidi Bouzid |

III- Dg génétique: S. syndromiques

- ❖ Formes frustres: Dg erroné de surdité isolée
- ❖ Examen clinique:
 - * Téguments, trs de pigmentation : Sd de Waardenburg
 - * Tête et cou: Sd Branchio-Oto-Rénal, Sd de Poretti
 - * Rein: Sd d'Alport
 - * Cœur: Sd de Jervell et L-Nielsen
 - * œil: Sd d'Usher



RETOMBEES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

1/ Connaissance de la physiologie cochléaire,
physiopathologie de pathologies humaines

2/ Apport diagnostique:

Dg étiologique

3/ Apport thérapeutique:

Conseil génétique

Thérapie moléculaire, cellulaire, génique..

RETOMBEES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES



1/ Connaissance de la physiologie cochléaire

- ❖ Nombreuses protéines identifiées
- ❖ Expression des différents gènes OI
- ❖ Modèles animaux

Surdité héréditaire DFNB

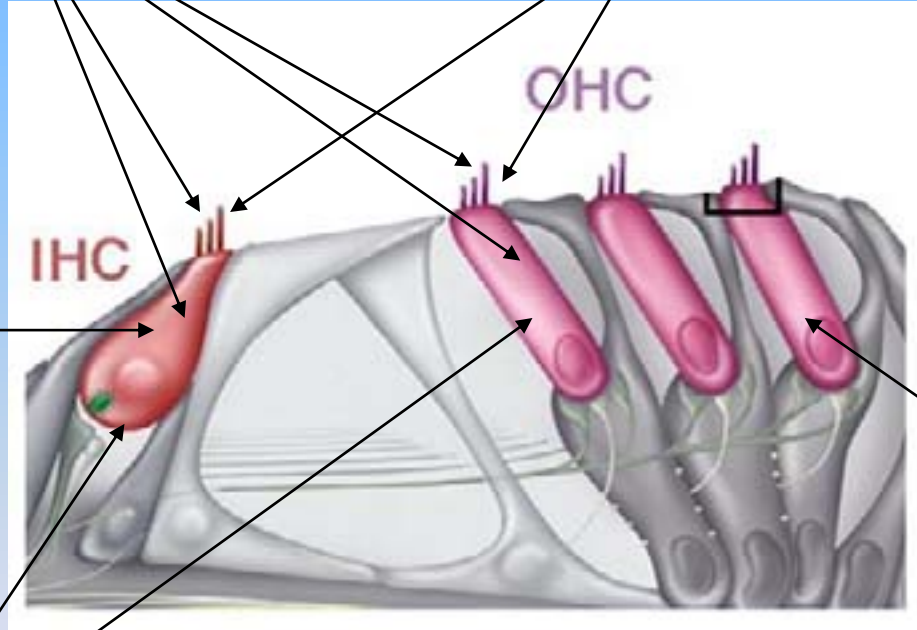
G nes exprimés au niveau des cellules sensorielles

➔ 17 gènes

MYO7A, MYO15, STRC, USH1C, PCDH15

WHRN, ESPN

OTOF



SLC26A5, PJK

TMC1, TMIE, CDH23, TRIOBP, MYO3A, MYO6, TMHS

2/ Apport Diagnostique

Méthodes de dépistage

- ❖ Utilisation conjointe
PEA/ OEA++
- ❖ OTOF → Faux -



Diagnostic Etiologique

- ❖ L'identification de l'anomalie **génétique** signe le diagnostic de la cause
 - Expliquer cause
 - Conseil génétique
- ❖ Disparition mention 'inconnue' des étiologies de SNS prélinguales isolées

Dg moléculaire possible

- 1/ Un diagnostic moléculaire de routine: connexine 26, *GJB2* - Mutation 35delG
- 2/ Rech. gènes et mutations connus en Tunisie
 - Origine du malade
 - Nom de Famille
- 3/ **Biopuce comportant toutes les mutations responsables de surdités héréditaires en Tunisie.**

3/ Apport Thérapeutique

- ❖ Conseil génétique
- ❖ Implant cochléaire
 - Impératif : Usher
 - Précoce: OTOF
- ❖ Eviction médic. Jervel/ Xylo., Adrénaline...
- ❖ Prévention de S.Iatrogènes (DgM. ARNr12S)
- ❖ Thérapie moléculaire, cellulaire, génique..