ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES

LES SURDITES GENETIQUES NON SYNDROMIQUES

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur SENSOU SAFAE
Née le 08/11/1985 à Tahla

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Sous la direction de :
Professeur : EL ALAMI EL AMINE MOHAMED NOUR-DINE

Session Mai 2017

PLAN

I. Introduction 4
II. Généralités 7
A. Rappel anatomique 8
B. Rappel histologique 16
C. Physiologie de l'organe de corti 24
D. Physiologie de l'homéostasie ionique labyrinthique 28
E. Physiologie des centres de l'audition 33
III. La surdité neurosensorielle d'origine génétique 44
A. Modes de transmission 46
1. Transmission autosomique récessive 46
2. Transmission autosomique dominante 46
3. Transmission liée à l'X 47
4. Transmission par le génome mitochondrial 47
B. Classification 50
1. Surdités syndromiques 50
2. Surdités non syndromiques 52
C. Dépistage 60
D. Prise en charge et conseil génétique 63
1. Appareillage auditif 63
2. Orthophonie 65
3. Guidance parental et projet éducatif 67
4. Suivi évolutif 67
5. Quelques thérapies géniques 69
IV. La surdité liée aux mutations du gène GJB2 77
A. Gène codant 78
B. Protéine 79
1. Définition 79
2. Rôle 81

C. Physiopathologie 82
1. Mutations du gène GJB2 82
2. Théories actuelles sur les mécanismes de surdité liée à la Connexine 26 . 84
3. Corrélations génotype-phénotype 86
V.Matériel et méthodes 88
A. Critères d'inclusion des patients 89
B. Etude clinique et para clinique 90
C. Analyse génétique 90
1. Prélèvement et extraction d'ADN : 90
2. Amplification des séquences nucléotidiques par PCR 91
3. Analyse séquentielle du gène GJB2..... 92
D. Les outils bioinformatiques 92
VI. Résultats 93
A. Données épidémiologiques 94
B. Données cliniques 96
C. Résultats de l'étude moléculaire 97
1. Résultats de l'amplification du gène GJB2 par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) 97
2. Résultats du séquençage 98
a) Génotype et fréquence de la mutation 35delG 98
b) Autres mutations identifiées du gène de la connexine26 100
VII. Discussion 104
A. Analyse phénotypique 106
B. Implication du gène GJB2 dans la surdité non syndromique autosomique chez les patients étudiés 108
VIII. Conclusion 114
IX. Références..... 117

INTRODUCTION

La surdité est le handicap sensoriel le plus fréquent. On estime qu'environ un enfant sur 1000 (1–1,4 précisément) naît atteint d'une surdité et qu'un sur 500 aura un problème auditif à l'âge de deux ans [1]. Les répercussions sur le langage sont plus sévères quand la surdité est prélinguale. Leur prise en charge précoce vise à prévenir un faible développement langagier lequel peut compromettre les performances cognitives et le développement socio-émotionnel de l'enfant [2].

La génétique des surdités neurosensorielles s'est développée de façon explosive depuis 20 ans [3].

Actuellement, l'origine génétique est incriminée dans 60-70% des cas. Ce bouleversement dans l'estimation de la part génétique des surdités est dû au fait que le développement de diagnostics moléculaires a permis de rattacher à une cause génétique la majorité des cas sporadiques de surdité, auparavant classifiés en « cause inconnue » [4].

Les surdités génétiques sont des pathologies extrêmement hétérogènes, aussi bien sur le plan clinique que génétique. Elles sont, dans la grande majorité des cas, des maladies monogéniques. Elles peuvent être syndromiques (associées à d'autres signes cliniques) ou non syndromiques (sans anomalies phénotypiques associées). Le mode de transmission autosomique récessif est prédominant (près de 80%), les formes autosomiques dominantes (20%), liées à l'X (1%) et mitochondriales (<1%) ont également été décrites.

Les différentes formes de surdité non syndromiques ont en général été caractérisées par une analyse de liaison génétique dans de grandes familles, permettant de définir un locus, région du génome contenant le gène atteint. Le gène a souvent été identifié dans un second temps et, dans quelques cas, un locus s'est avéré contenir deux gènes de surdité [4].

Une codification internationale a été établie pour nommer chaque locus de surdité non syndromique. Par convention et à mesure de la découverte des loci, le code commence soit par DFNA (pour deafness, autosomique dominant) soir par

DFNB (pour deafness, autosomique récessif), soit par DFNX (pour deafness, liéeà l'X). On donne ensuite un numéro par ordre de découverte : DFNB1 à 98, DFNA1 à 64 [4].

Actuellement près de 150 loci sont répertoriés [5]. Le gène, GJB2, codant pour la connexine 26 (gapjunction protein) représente jusqu'à 50 % des causes de surdités isolées. Plus de 100 différentes mutations et de nombreux polymorphismes de GJB2 ont été décrits. La mutation, 35delG, représente 65 % des anomalies de ce gène dans les populations caucasiennes. D'autres mutations fréquentes existent dans d'autres ethnies.

Ces mutations de la Connexine 26 sont responsables d'une surdité neurosensorielle congénitale modérée à profonde bilatérale et symétrique non syndromique. Le mode de transmission est le plus souvent autosomique récessif. Une transmission autosomique dominante a été également décrite dans la littérature [6,7].

L'objectif de ce travail est de déterminer la prévalence et le spectre des mutations du gène codant pour la Connexine 26 (GJB2) et en particulier la mutation 35delG au sein de la population marocaine et de confirmer l'implication incontestable et fréquente de ces mutations dans la surdité autosomique récessive non syndromique au Maroc.

Le diagnostic moléculaire permet d'améliorer considérablement la qualité du conseil génétique sollicité par les parents et de répondre avec précision à de nombreuses questions sur le caractère héréditaire de la surdité, les risques pour les enfants à venir et l'évolution de la surdité.

GENERALITES

A. appel anatomique :

L'oreille interne, ou labyrinthe, est située au sein de la pyramide pétreuse de l'os temporal. Elle comporte un ensemble de cavités osseuses, ou labyrinthe osseux, contenant des structures tubulaires formant le labyrinthe membraneux. Au sein de ce dernier se trouvent l'organe sensoriel cochléaire destiné à l'audition et les capteurs sensitifs vestibulaires spécialisés dans la détection des accélérations angulaires et linéaires de la tête [8].

La cochlée osseuse est située juste en avant du vestibule. En fait, c'est un tube osseux ou tube limacéen, long de 30 mm et de 1 à 2 mm de diamètre. Il est enroulé autour d'un axe appelé columelle ou modiolus. Le tube limacéen comprend deux tours et demi d'hélice. Chaque tour de spire s'accole au précédent pour constituer la cloison spirale, dense mais fine, qui se termine au sommet par un bord libre : le pilier. Le mur externe apparent du tube constitue la lame des contours. La hauteur de la cochlée ne dépasse pas 5 à 6 mm et son diamètre à la base est de 9 mm [8].

La cochlée est formée de trois rampes enroulées en spirale autour d'un axe osseux portant le nom de modiolus. Les rampes vestibulaire et tympanique sont remplies de périlymphe et forment le compartiment périlymphatique. Elles communiquent entre elles à la partie la plus apicale de la spirale cochléaire, par un orifice portant le nom d'hélicotrème et sont isolées de l'oreille moyenne à la partie la plus basale de la spirale cochléaire par la fenêtre ovale et la fenêtre ronde. Ces deux rampes entourent le canal cochléaire rempli d'endolymphe [9].

Le canal cochléaire est prismatique en coupe et présente trois faces :

Une paroi supérieure ou vestibulaire : la membrane de Reissner qui sépare le canal cochléaire de la rampe vestibulaire.

Une paroi externe formée par le ligament spiral. Celui-ci représente une zone d'adhérence entre le canal cochléaire et l'endoste du limaçon. De haut en bas, la face interne du ligament spiral présente les reliefs suivants :

o La crête où s'insère la membrane de Reissner.

o La strie vasculaire, seul épithélium vascularisé de l'organisme. Ce serait le lieu principal supposé de la sécrétion de l'endolymphe.

o Le bourrelet spiral soulevé par un canal veineux.

o La crête basilaire où s'insère la membrane basilaire.

Une paroi inférieure qui sépare le canal cochléaire de la rampe tympanique.

Elle est constituée par la membrane basilaire tendue entre la lame spirale osseuse et la crête basilaire du ligament spiral.

Sur la membrane basilaire repose l'organe de Corti, siège de la mécano-transduction [9].

1) Embryologie de la cochlée :

Dans l'oreille interne, les neurones sensoriels acoustiques se développent à partir d'un épaississement particulier de l'ectoderme : la placode otique. Cette placode va s'invaginer et former l'otocyste durant la cinquième semaine d'embryogenèse. L'otocyste est formé de deux vésicules distinctes, une vésicule dorsale qui donne le vestibule et une vésicule ventrale à la base de la formation de la cochlée. Le premier tour de cochlée est formé à sept semaines et les deux tours et demi sont présents à neuf semaines. La cochlée mesure alors 3 mm, elle va progressivement augmenter de taille jusqu'au cinquième mois. Les espaces périlymphatiques se creusent au sein du mésenchyme entourant le canal cochléaire au cours de la onzième semaine, puis l'ossification du labyrinthe osseux se fait du cinquième mois à la naissance. À partir d'environ six mois, le fonctionnement cochléaire est performant. Même en cas de grande prématurité, on peut donc tester de manière fiable le système auditif périphérique. Il est à noter que ceci n'est pas le cas pour le système auditif central qui présente une phase de maturation postnatale et qui est perturbé en cas de prématurité [9].

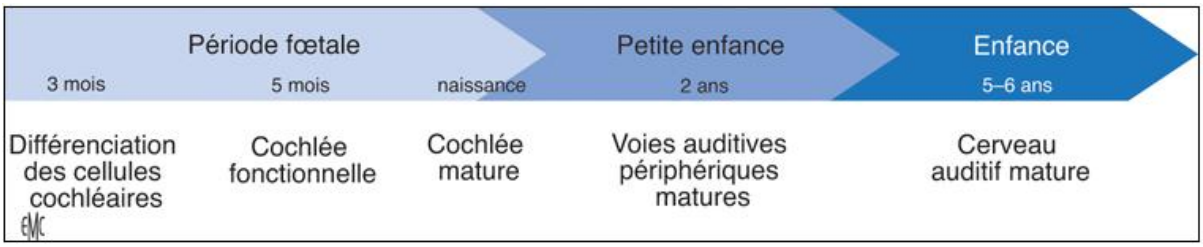


Figure 1 : Chronologie de la maturation fonctionnelle de la cochlée et des voies auditives [9].

2) Vascularisation de l'oreille interne (fig2 ,3,4)

La vascularisation de la cochlée est principalement sous la dépendance de l'artère cochléaire ou artère spiralée modiolaire. Il s'agit d'une branche de l'artère cérébelleuse antérieure et inférieure. Celle-ci se poursuit par l'artère labyrinthique (dite aussi artère de l'oreille interne). Cette artère labyrinthique présente une première division en artère cochléaire commune et artère vestibulaire antérieure. L'artère cochléaire commune va à son tour se diviser en artère vestibulocochléaire et en artère cochléaire proprement dite. L'artère vestibulocochléaire participe à la vascularisation de la cochlée par l'intermédiaire d'une branche cochléaire qui va rejoindre l'artère cochléaire qui prend alors le nom d'artère spiralée du modiolus en raison de sa forme. Le long de ce parcours, de petites branches radiales centrifuges naissent à intervalles réguliers. On peut distinguer des artères radiales internes et externes :

artères radiales externes : leurs trajets se font au-dessus de la scala vestibuli pour aller former un arc vasculaire périphérique. Quatre réseaux peuvent alors être distingués : le réseau suprastrial, le réseau de la strie vasculaire, le réseau poststrial et le réseau du ligament spiral ;

artères radiales internes : elles forment un arc vasculaire contenu dans la columelle osseuse. Quatre réseaux capillaires apparaissent, le réseau du ganglion spiral, le réseau du limbus, le réseau de la berge tympanique et le réseau le plus périphérique qui est celui de la membrane basilaire.

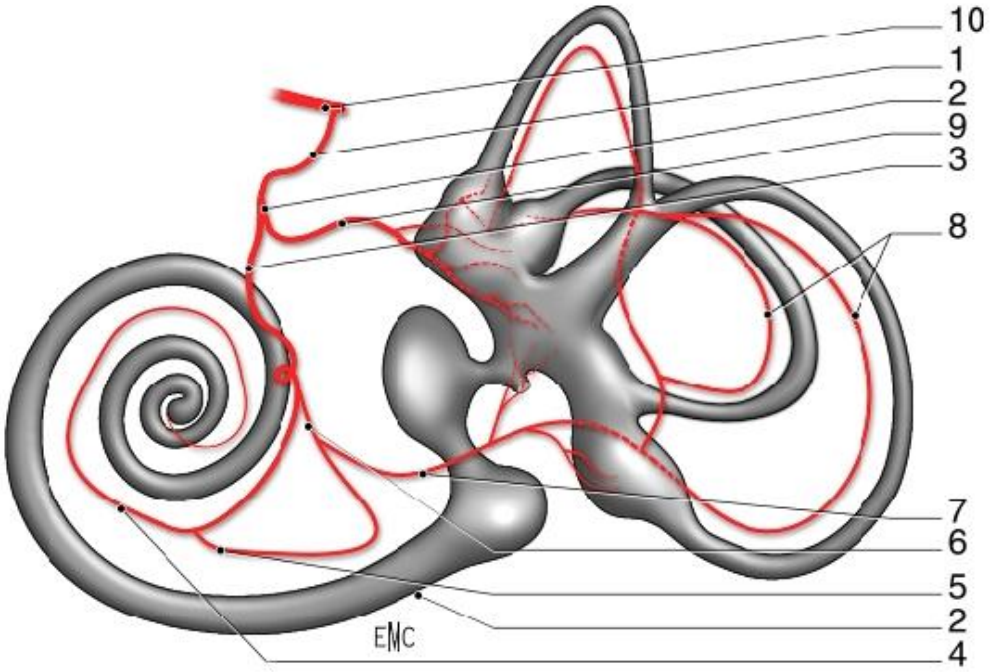


Figure 2. Système artériel de l'oreille interne [8].

1. Artère cérébelleuse antéro-inférieure ; 2. artère labyrinthique ; 3. artère cochléaire ; 4. artère cochléaire ; 5. rameau cochléaire ; 6. artère vestibulocochléaire ; 7. artère vestibulaire inférieure ; 8. artères canalaires ; 9. artère vestibulaire antérieure ; 10. artère basilaire.

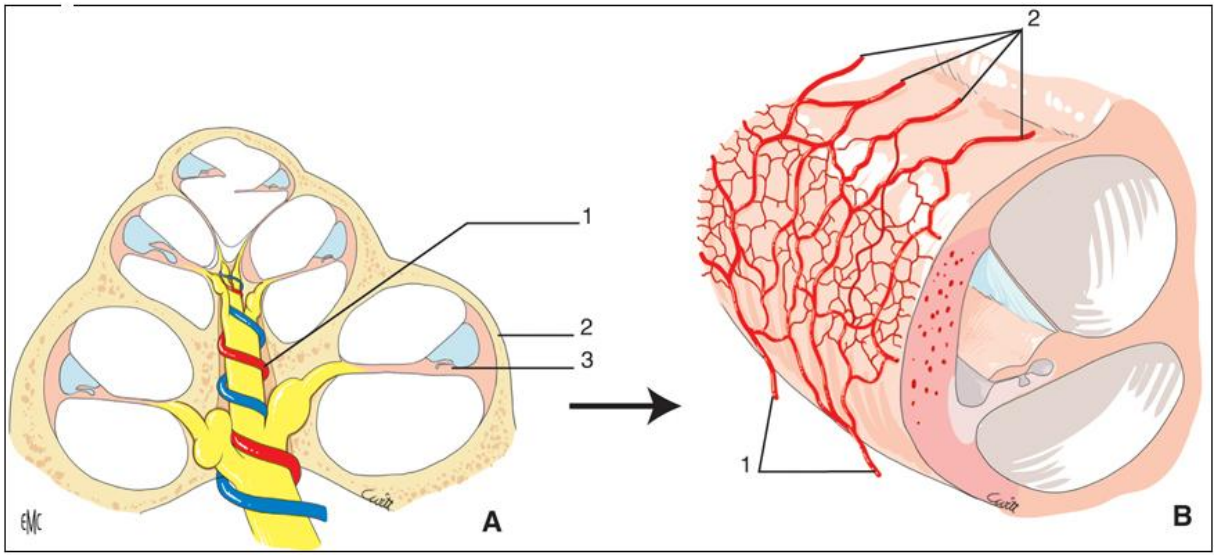


Figure 3 : Représentation schématique de la vascularisation cochléaire. Représentation de l'enroulement de l'artère spirale modiolaire

(1) au niveau du modiolus ; 2. paroi latérale de la cochlée ; 3. organe de Corti.B. Représentation schématique de la vascularisation de la paroi latérale de la cochlée. On distingue quatre réseaux distincts : un réseau poststrial (1), un réseau suprastrial (2), un réseau de la strie vasculaire et un réseau du ligament spiral en parallèle mais sans interconnexion [9].

Le système veineux de la cochlée est plus complexe et moins systématisé que le système artériel. Au niveau cochléaire, on retrouve deux axes principaux : la veine spirale antérieure qui draine la scala vestibuli et la lame spirale osseuse, et la veine spirale postérieure qui draine la scala tympani, le ganglion spiral et le mur externe de la scala média. Le sang est alors évacué par trois collecteurs principaux : la veine de l'aqueduc cochléaire, la veine de l'aqueduc vestibulaire et la veine du méat acoustique interne [8,9].

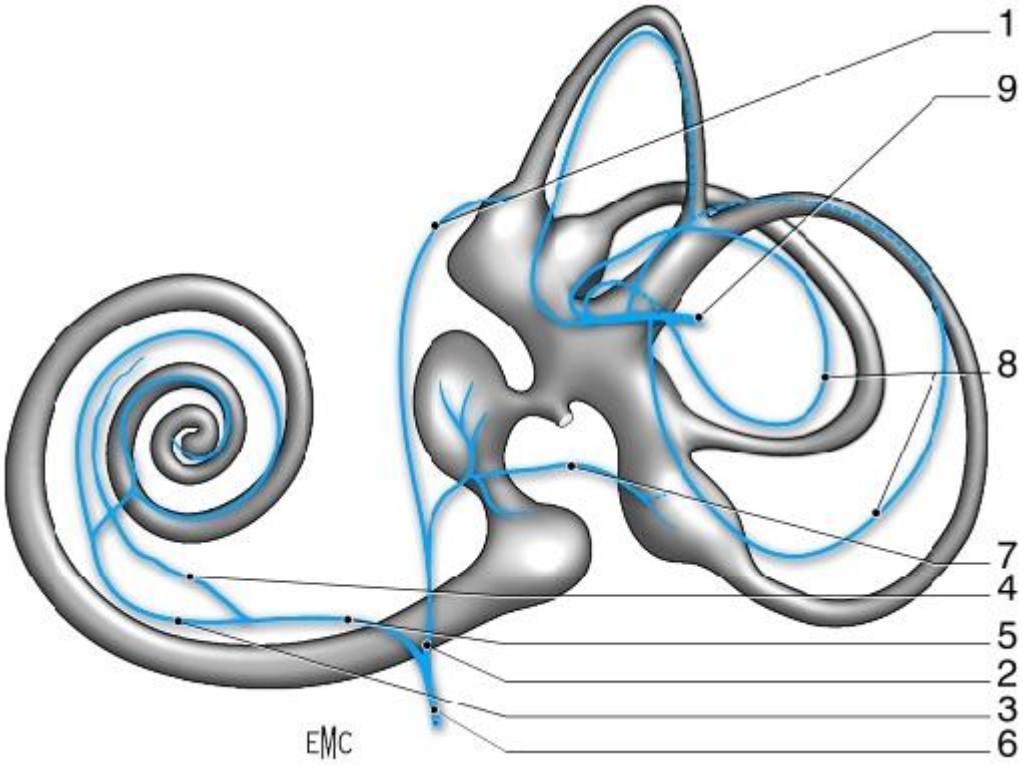


Figure 4 : Système veineux de l'oreille interne [8].

1. Veine vestibulaire supérieure ; 2. veine vestibulocochléaire ; 3. veine spirale postérieure ; 4. veine spirale antérieure ; 5. veine cochléaire commune ; 6. veine de l'aqueduc cochléaire ; 7. veine vestibulaire inférieure ; 8. veines canalaires ; 9. veine de l'aqueduc du vestibule.

3) Innervation cochléaire

La cochlée est innervée par le nerf cochléaire, branche du nerf cochléovestibulaire ou VIII^{e} paire de nerfs crâniens. Anatomiquement, le nerf se situe d'abord dans le canal auditif interne où il se dirige vers la fossette cochléaire. Il pénètre alors le modiolus par les foramina du modiolus, poursuit son chemin jusqu'au canal spiral où se trouve le ganglion spiral. Le canal spiral suit l'enroulement cochléaire sur les deux tours et demi de spire de la cochlée. Puis le nerf traverse la lame spirale pour aller innerver l'organe de Corti [8].

On distingue trois principaux types de fibres nerveuses : les fibres afférentes, les fibres efférentes et les fibres du système autonome.

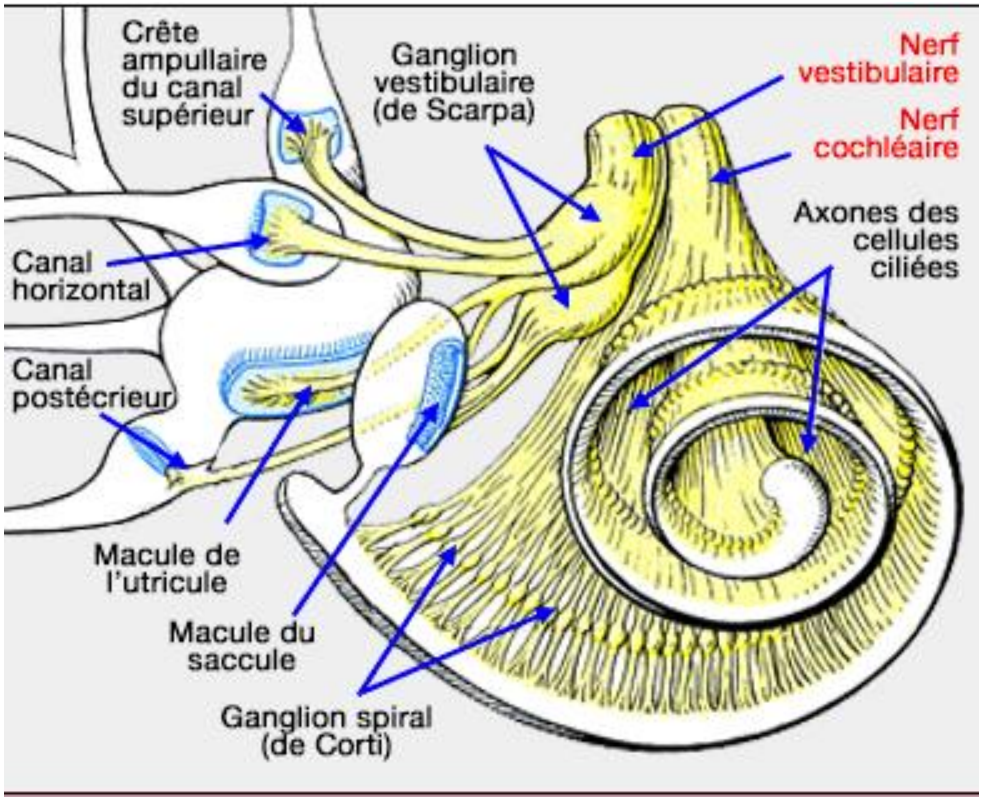
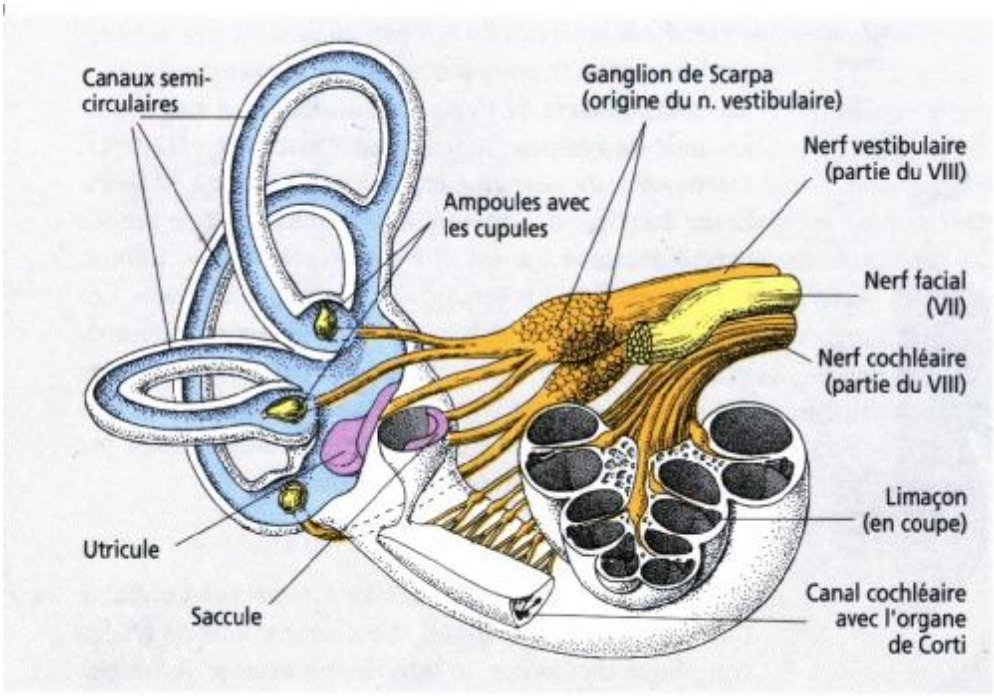


Figure 5 : Innervation de l'oreille interne



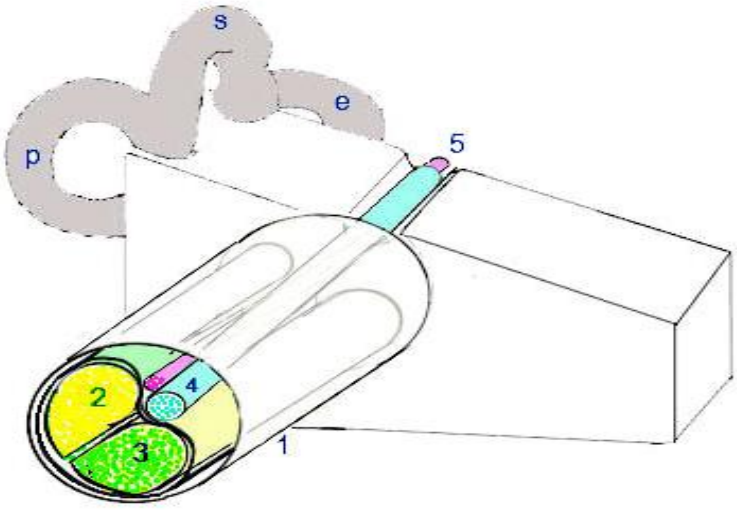


Figure 6 : Rapport du nerf cochléovestibulaire avec le nerf facial au niveau du CAI

4) Liquides cochléaires :

La cochlée est un organe rempli de liquide. On distingue deux liquides bien différents : l'endolymphe et la périlymphe.

La périlymphe occupe les scalae tympani et vestibuli alors que l'endolymphe est contenue dans la scala media. Il existe deux types de périlymphe : la périlymphe de la rampe vestibulaire et celle de la rampe tympanique ; les deux ont une composition très proche de celle du liquide cérébrospinal : riche en ions sodium (Na^+, 140 mM) et pauvre en ions potassium (K^+, 5 mM) et calcium (Ca^{++}, 1,2 mM) [9].

L'endolymphe a une composition unique dans l'organisme. Il s'agit d'un liquide riche en ions K^+ et pauvre en ions Na^+, avec les concentrations ioniques suivantes : 150 mM pour K^+, 2 mM pour Na^+, et 20 µM pour Ca^{2+}. L'endolymphe présente par ailleurs un potentiel électrique très positif (de +100 mV chez le petit rongeur). L'endolymphe produite dans la cochlée circule dans l'ensemble du labyrinthe membraneux, y compris dans le vestibule jusqu'au sac endolymphatique. Le sac endolymphatique joue un rôle de résorption de ce liquide par son contact étroit avec le réseau veineux riche de l'aqueduc du vestibule [9].

B. Rappel histologique :

L'organe de Corti (fig 7) est l'élément sensoriel où sont situés les récepteurs de l'audition. Il s'enroule de la base à l'apex de la spirale cochléaire et repose sur la membrane basilaire entre deux sillons: le sillon spiral interne et le sillon spiral externe. Il est composé de cellules sensorielles, de fibres nerveuses, de cellules de soutien et de cellules annexes non sensorielles.

1- Les cellules sensorielles:

Elles sont représentées par trois rangées de cellules ciliées externes et une seule rangée de cellules ciliées internes.

Les stéréocils, principalement constitués d'actine, surmontent les cellules ciliées et sont disposés sur trois rangées. Ils sont reliés entre eux par de nombreux liens constitués par l'association de plusieurs cadhérines 23 [10,11]. Les plus longs stéréocils des CCE sont ancrés dans une structure amorphe recouvrant l'organe de Corti : la membrane tectoriale. Cette dernière est composée de fibres de collagène et par des protéines telles que l'a- et b-tectorine et l'otogeline [12].

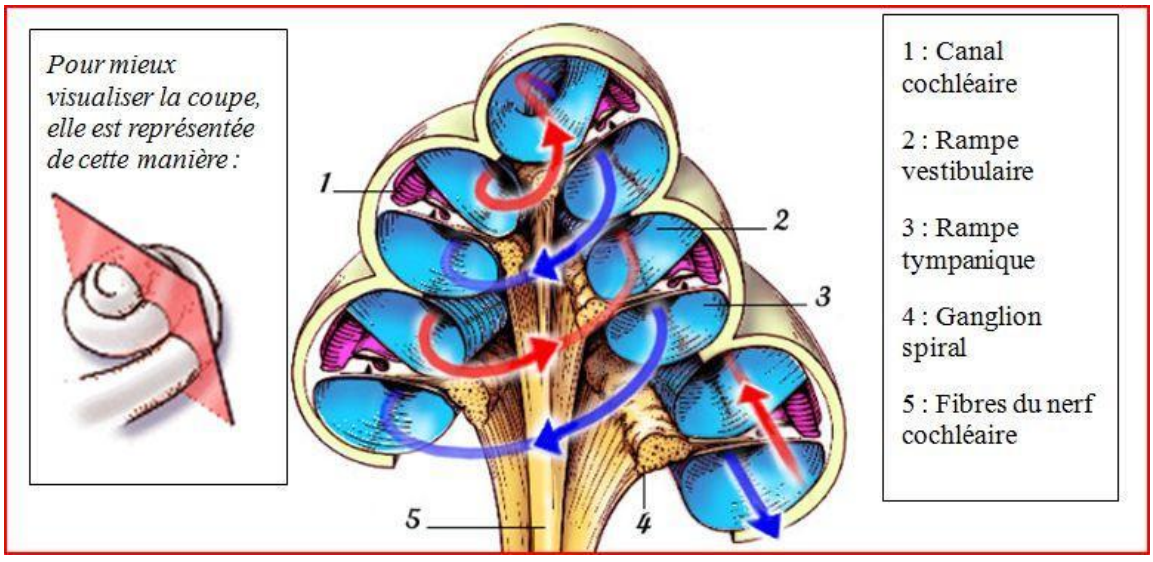


Figure 7: coupe axiale passant par le canal cochléaire avec agrandissement de l'organe de Corti [13].

Les CCE ont pour rôle d'amplifier l'onde sonore et les CCI de traduire l'information sonore en message nerveux.

1-a Cellules ciliées externes :

Les cellules ciliées externes, situées sur le bord externe de la spirale cochléaire, sont organisées en trois rangées et sont au nombre d'environ 13 000 par cochlée chez l'homme. D'un point de vue morphologique, les CCE ont une forme parfaitement cylindrique et leur longueur croît régulièrement de la base à l'apex de la cochlée [9].

Leurs stéréocils sont disposés en W sur leur plaque cuticulaire.

Les CCE sont séparées latéralement entre elles par les espaces de Nuel. Elles ne sont en contact avec les cellules de Deiters qu'à leur pôle apical et basal. Le pôle apical des CCE et l'extrémité des phalanges de Deiters forment la lame réticulaire, une mosaïque parfaitement étanche à l'endolymphe. La paroi latérale est tapissée d'un complexe de citernes latérales et de mitochondries. Le noyau des CCE est situé à la base des cellules, juste au-dessus du compartiment synaptique qui renferme de nombreuses mitochondries [9].

Il semble exister d'importantes variations des propriétés électriques des CCE en fonction de leur position sur la membrane basilaire. Ainsi, les CCE de la base ne semblent pas avoir de réponse électrique continue, tandis que les CCE des régions plus apicales en ont. Les CCE présentent une très haute sélectivité fréquentielle [9].

1-b Cellules ciliées internes :

Les CCI se distinguent des CCE par la forme en poire de leur corps cellulaire (Fig 8). Au nombre de 3 500 par cochlée, elles sont situées sur le bord interne de l'organe de Corti et sont organisées sur une seule rangée. Contrairement aux CCE, les stéréocils sont disposés en ligne et ne sont pas ancrés dans la membrane tectoriale. Le noyau est en position médiane et la membrane plasmique latérale est

classique. Bien que trois fois moins nombreuses que les CCE, les CCI sont les véritables cellules sensorielles. Elles assurent à la fois la transduction de la vibration mécanique en signal électrique et le transfert de l'information par la libération de neurotransmetteur sur les fibres du nerf auditif. Les zones actives des CCI sont caractérisées par la présence d'une structure dense aux électrons appelée bâtonnet (Fig9). Ces corps synaptiques sont ancrés à la membrane plasmique et entourés de vésicules synaptiques, lesquelles contiennent le neurotransmetteur des CCI [9].

Généralement, il y a un seul bâtonnet par zone active et une dizaine de zones actives par CCI. Chaque zone active est connectée par la terminaison d'une seule fibre du nerf auditif. Ces cellules présentent un potentiel de repos négatif de –40 mV à la base et de –32 mV à l'apex. Lorsque la cellule est stimulée par un son, elle présente une réponse électrique à deux composantes. La composante continue reproduit l'enveloppe de la stimulation acoustique tandis que la composante alternative en suit la fréquence. Chaque CCI a une réponse électrophysiologique très dépendante de la fréquence du son stimulant [9,13].

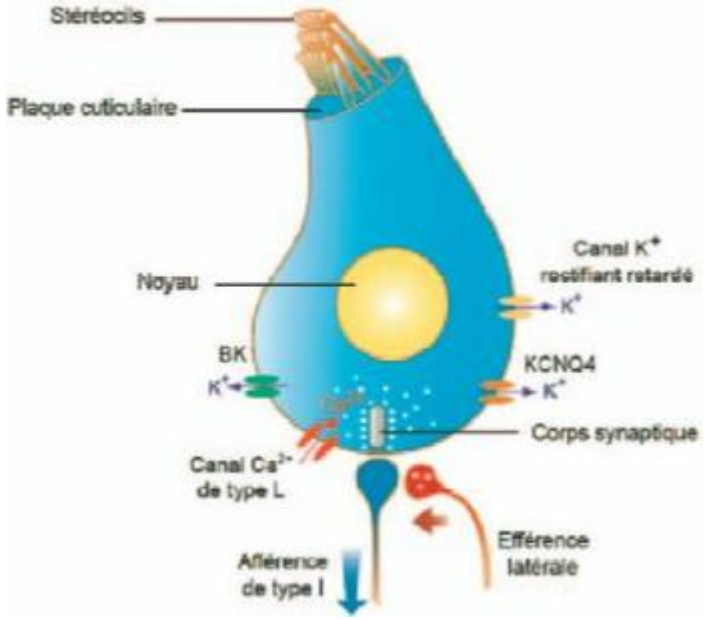


Figure 8 : représentation schématique d'une cellule ciliée interne [13].

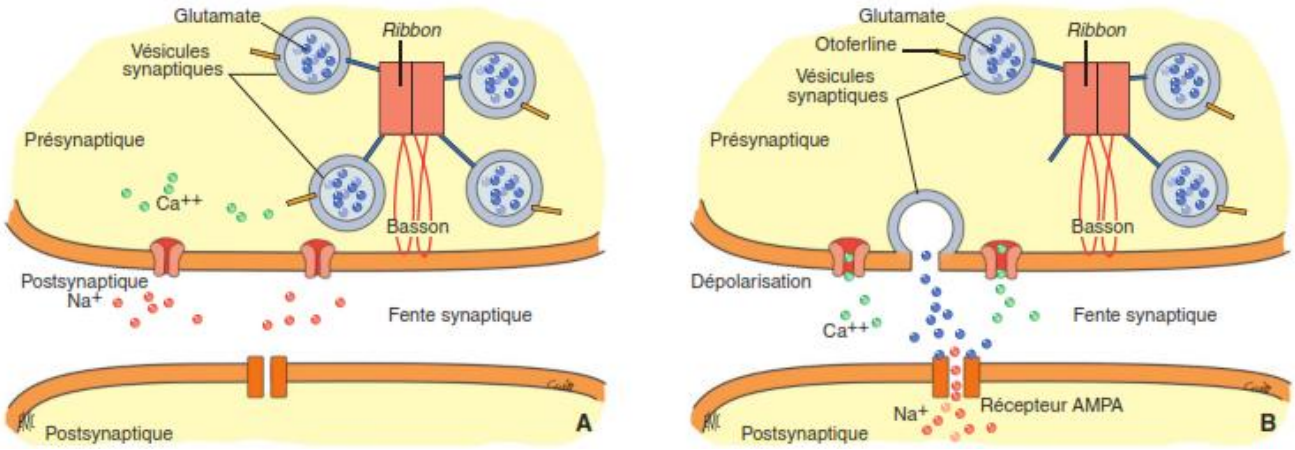


Figure 9: représentation schématique de la transmission synaptique dans les cellules ciliées internes : A situation au repos ; B Après stimulation acoustique [9].

1-c Les cellules de soutien :

Elles supportent les cellules sensorielles et entourent complètement les cellules ciliées internes.

On distingue 3 types de cellules:

- Les cellules de Deiters reposent sur la membrane basilaire. Leur pôlesupérieur déprimé en cupule reçoit et ancre solidement la base des cellules ciliées externes. Leur apex émet un prolongement (phalange) dont l'extrémité supérieure s'élargit en plateau et comble les espaces en « haltère » séparant les cellules ciliées.
- Les cellules de Hensen sont placées en dehors des cellules de Deiters et tapissent la lèvre interne du sillon spiral externe.
- Les piliers forment deux rangées de cellules qui s'écartent à leur base et se rejoignent à leur sommet en délimitant le tunnel de Corti contenant la cortilymphe.

Enfin, l'ensemble des pôles supérieurs des cellules ciliées externes, des phalanges des cellules de Deiters et des apex élargis en plateau des piliers, toutes cellules reliées par des jonctions serrées, forment la membrane réticulaire. Cette membrane isole le compartiment endolymphatique du canal cochléaire du compartiment périlymphatique. En effet, la cortilymphe contenue dans le tunnel de Corti et les espaces de Nuel est de composition peu différente de la périlymphe.

2- Fibres nerveuses :

L'organe de Corti reçoit une double innervation, à la fois afférente et efférente.

L'innervation afférente provient des neurones de type I et II du ganglion spiral, dont les axones projettent vers les noyaux cochléaires. L'innervation efférente provient de neurones appartenant à deux systèmes distincts dont les corps cellulaires se situent dans les noyaux du tronc cérébral. Le prolongement axonal de l'ensemble de ces neurones constitue le nerf cochléaire.

2-a fibres afférentes :

L'innervation afférente de l'organe de Corti provient des neurones auditifs primaires, dont les corps cellulaires sont situés au niveau du ganglion spiral. Leurs prolongements périphériques se terminent dans l'organe de Corti, au contact des cellules ciliées, et leur prolongement central se termine dans les noyaux cochléaires du tronc cérébral. Ils sont de deux types, appelés neurones ganglionnaires de type I et neurones ganglionnaires de type II. L'innervation afférente des CCI est assurée par les neurones ganglionnaires de type I qui représentent 95 % de la population neuronale du ganglion spiral. Ce sont des neurones de grosse taille myélinisés, dont plusieurs vont contacter une même CCI. Ainsi, chez l'homme, il existe environ 30000 neurones de type I pour 3 500 CCI.

Le neurotransmetteur utilisé par les CCI est le glutamate [9,14]; acide aminé excitateur utilisé par une grande majorité des synapses du système nerveux central.

L'innervation afférente des CCE est assurée par les neurones ganglionnaires de type II (5 % de la population neuronale). Ces derniers sont plus petits que les neurones de type I et ne sont pas myélinisés. Le prolongement périphérique de ces neurones est ramifié. Chaque neurone de type II va ainsi établir des synapses avec une dizaine de CCE différentes [9,14].

2-b Fibres efférentes :

La cochlée est un organe contrôlé par les centres supérieurs. Les cellules ciliées reçoivent une innervation massive de la part de deux systèmes efférents dont les corps cellulaires sont originaires de l'olive bulbaire. Le système efférent médian innerve directement les CCE tandis que le système efférent latéral innerve les dendrites des fibres de type I du nerf auditif. Le système efférent latéral utilise plusieurs neurotransmetteurs dont l'acétylcholine, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), la dopamine, et des neuromodulateurs, le "calcitonine gene-related peptide" (CGRP), les enképhalines et les dynorphines [9,14].

La dopamine joue un rôle inhibiteur sur l'activité des neurones auditifs primaires. De récents travaux suggèrent que l'activité sécrétrice des différentes zones actives d'une CCI pourrait aussi contribuer aux différences d'activité spontanée des fibres innervant la CCI.

L'innervation efférente des CCE est assurée par le système olivocochléaire efférent médian par l'intermédiaire de grosses terminaisons axoniques.

Le neurotransmetteur utilisé par le système efférent médian est l'acétylcholine, qui est responsable d'une hyperpolarisation des CCE (Fig10).

En contrôlant le potentiel de membrane des CCE, le système efférent médian module donc l'activité de ces cellules, dont le rôle majeur est d'amplifier l'intensité des ondes sonores. La réduction du gain de l'amplificateur cochléaire permet au système efférent médian d'assurer une protection aux fortes intensités de stimulation [9,14].

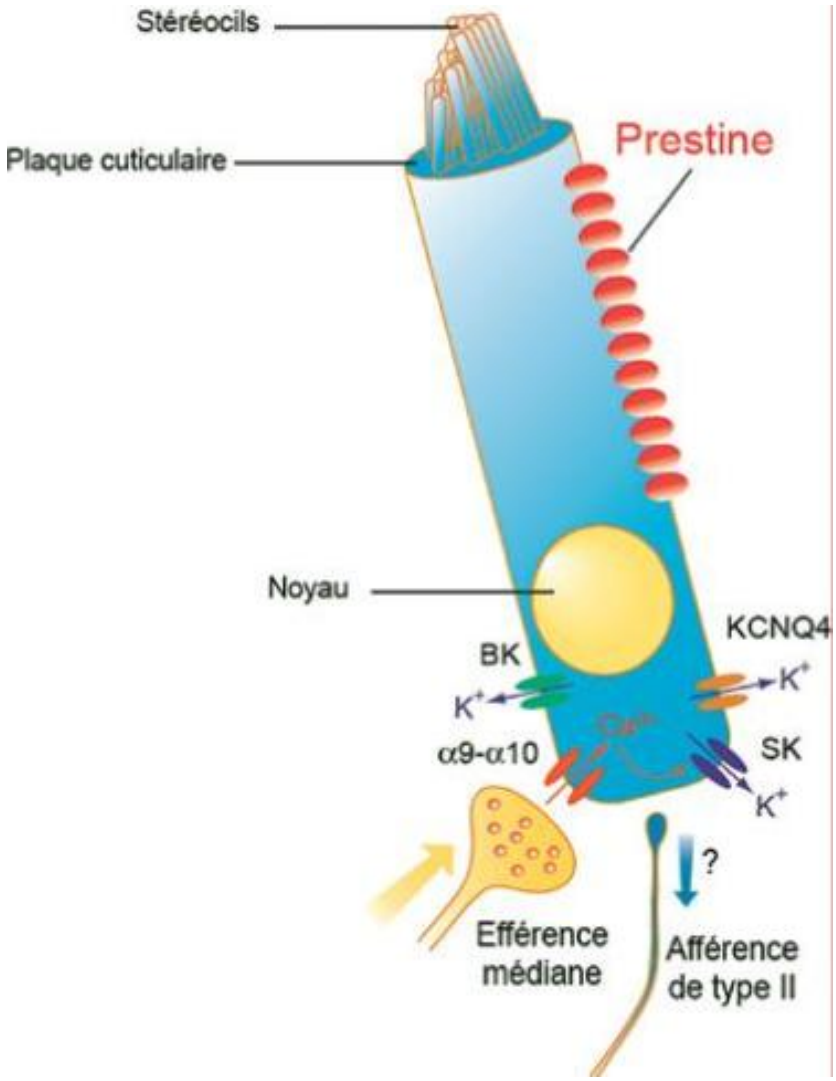


Figure 10 : représentation schématique d'une celluleciliée externe [13]

3- Membrane tectoriale (fig 11):

Acellulaire elle est constituée d'une couche superficielle fibreuse et une couche profonde gélatineuse. Elle présente trois segments :

- le segment interne, qui repose sur les cellules interdentales situées en dedans du sillon spiral interne. Ces cellules, qui lui donneraient naissance, reposent sur le limbus spiralis ;
- le segment moyen, le plus large, recouvre l'organe de Corti qui y détermine des reliefs linéaires : la ligne de Hensen, située au contact des cellules ciliées internes. En dehors, les trois rangées de cellules ciliées externes déterminent trois profondes lignes d'empreintes correspondantes. Il y aurait à ce niveau des points d'ancrage de la membrane tectoriale.
- le segment externe est au contact des cellules de Deiters et des cellules de Hensen (filet marginal).

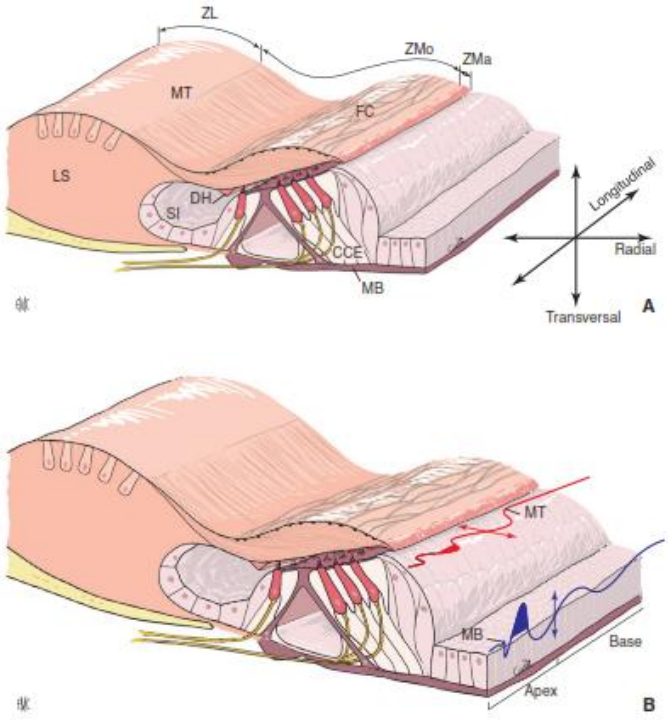


Figure 11 : A Schéma d'une coupe coronale de la membrane tectoriale.
B représentation des différentes modalités vibratoire de la membrane basilaire et la membrane tectoriale [13].

C. Physiologie de l'organe de Corti

C'est l'organe de la mécanotransduction. Celle-ci respecte la tonotopie cochléaire qu'on retrouve ensuite à tous les étages du système auditif central, transmise par les neurones auditifs. De plus, la manière dont les CCE interagissent avec le reste de l'organe de Corti et la membrane basilaire détermine le codage de l'intensité et la finesse de la tonotopie. Enfin, le fonctionnement synaptique particulier des CCI détermine la précision temporelle et le cadencement des messages neuraux.

1- Tonotopie cochléaire

La membrane basilaire a donc un rôle pour générer l'onde propagée . À une fréquence caractéristique correspond un site de déplacement principal de cette membrane basilaire. C'est le mécanisme de base de la tonotopie cochléaire, mais ce mécanisme est insuffisant pour expliquer les propriétés fines de la cochlée, notamment aux plus faibles niveaux audibles.

Le déplacement de la membrane basilaire met en mouvement l'ensemble de l'organe de Corti. L'interaction entre organe de Corti et membrane tectoriale fait apparaître des mouvements de cisaillement des touffes stéréociliaires des CCE et CCI, à partir desquels la mécanotransduction va se produire au sein de ces deux types cellulaires [9,13].

2- La mécanotransduction (fig 12)

C'est la finalité de l'organe de Corti d'effectuer la transformation des vibrations produites par les sons en signaux bioélectriques grâce aux cellules ciliées. Les deux catégories, CCE et CCI, effectuent l'étape de mécanotransduction

grâce à un mécanisme très similaire, mais avec un résultat final différent, seules les CCI contribuant significativement à l'établissement de potentiels d'action dans le nerf cochléaire. Dans les CCE, la transduction mécanoélectrique est couplée à une étape de transduction électromécanique qui transforme les CCE en effecteurs mécaniques .

La mécanotransduction est effectuée dans les stéréocils des CCE et des CCI grâce à l'interaction de deux composants essentiels, les canaux de transduction mécanoélectrique et les *tip-links* . La mécanotransduction implique aussi ce qui relie le canal au *tip-link* et régule la tension mécanique qui permet la commande d'ouverture du canal [9,13].

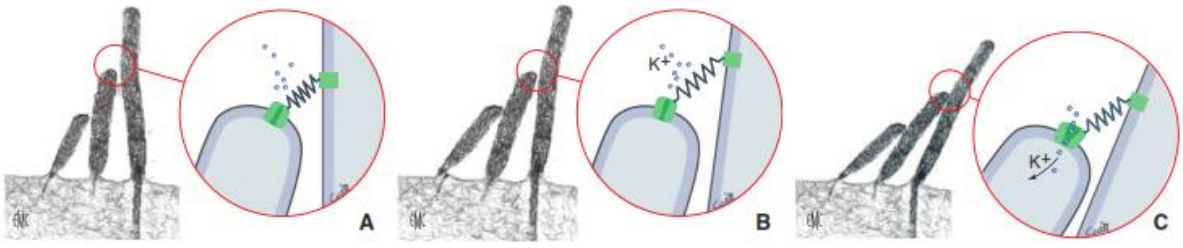


Figure 12: Représentation schématique de l'ouverture d'un canal de mécanotransduction de cellule ciliée cochléaire lors d'une stimulation auditive. Sur les représentations anatomiques du bas, en microscopie électronique à transmission, la déflexion des stéréocils est grandement exagérée, normalement elle ne dépasse jamais quelques degrés.A. Situation de repos. Le canal de mécanotransduction (en vert) est fermé. Le ressort d'ouverture du *tip-link* (qui relie le canal à la membrane du stéréocil adjacent) est détendu.B. Situation de stimulation auditive. La touffe stéréociliaire est défléchie dans le sens excitateur. Le *tip-link* et son ressort d'ouverture se mettent en tension, ce qui augmente la probabilité d'ouverture du canal de mécanotransduction.C. La mise en tension a été suffisante. Le canal de mécanotransduction a pu s'ouvrir et permettre un afflux de K^+ dans la cellule ciliée. Par l'ouverture du canal, le ressort d'ouverture du *tip-link* se retrouve détendu [9].

3- Amplification cochléaire (fig13)

Grâce à l'onde propagée, et à l'interaction entre la touffe stéréociliaire et la membrane tectoriale, la cochlée a la possibilité de faire une analyse fine en fréquence du signal entrant (cf. supra). Néanmoins, tout ceci n'explique pas la grande sensibilité cochléaire. En effet, la très haute sensibilité de la cochlée est illustrée par la démonstration que des sons produisant des déplacements de moins d'un picomètre au niveau de la membrane tympanique peuvent être détectés [58]. Dès 1948, Gold avait contesté la possibilité qu'un principe de résonance passive de la membrane basilaire, en présence des liquides visqueux de l'oreille interne, puisse rendre compte des performances de l'audition et proposé la théorie d'une amplification régénérative (celle produite par un dispositif comportant un rétrocontrôle, qui prélève de l'énergie à la sortie d'oscillateurs pour la réinjecter à l'entrée, compensant ainsi la perte d'énergie par frottement visqueux). En 1983, la théorie de l'amplificateur cochléaire a été reprise par Davis [59]. Désormais, l'idée d'une cochlée active, amplifiant les vibrations par un rétrocontrôle local, est acceptée largement, et ce sont les CCE qui sont à l'origine de l'activité. Les termes « processus actif » et « amplificateur cochléaire » sont interchangeables [9].

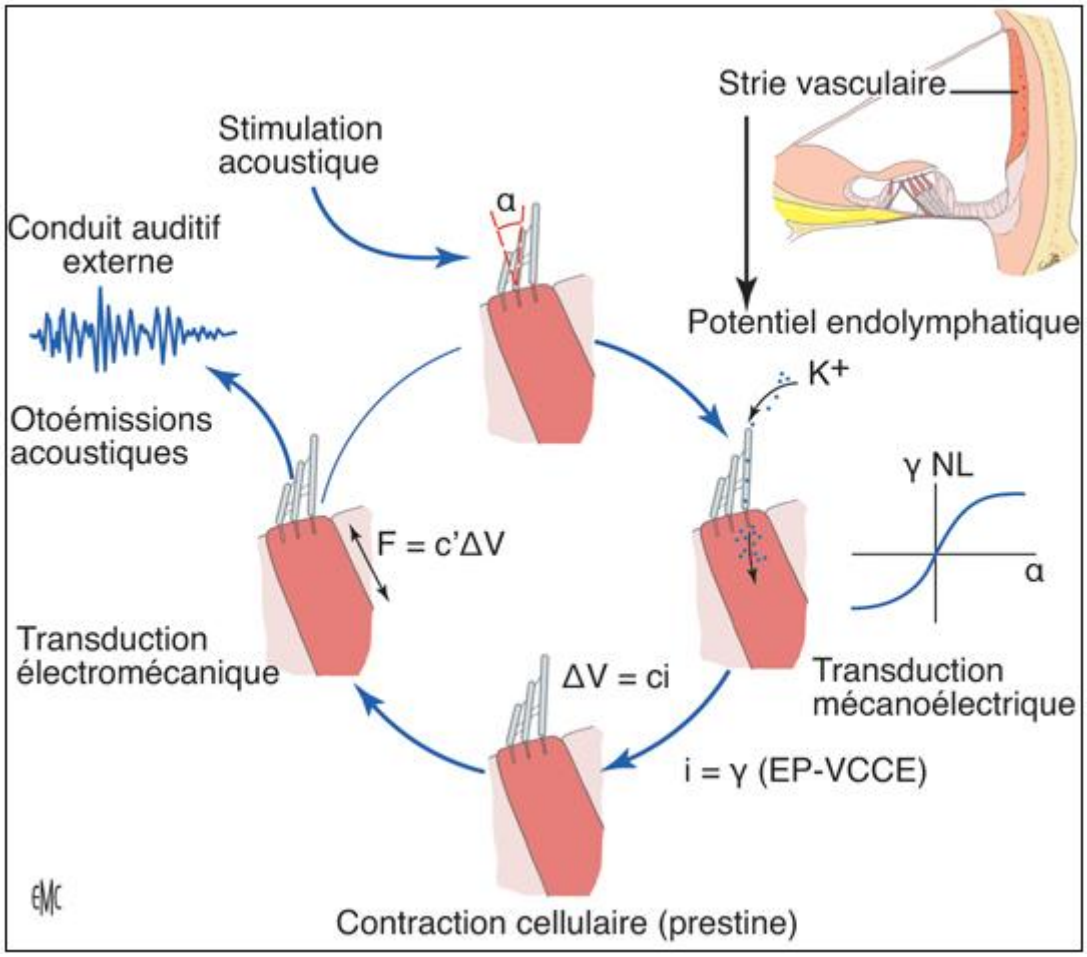


Figure 13 : Boucle de l'amplification cochléaire [9]

D- Physiologie de l'homéostasie ionique labyrinthique (fig14) :

L'endolymphe a une concentration ionique particulière, avec son potentiel de repos caractéristique très positif (+100 mV chez le petit rongeur) appelé potentiel endocochléaire. Ce potentiel endocochléaire et la haute concentration potassique de l'endolymphe sont générés par la strie vasculaire. La Figure décrit le processus par lequel la circulation du potassium au travers de la paroi latérale de la scala media est responsable de la formation de ce potentiel. Le potassium libéré lors de l'activation de cellules ciliées est capté par les cellules de Deiters, puis transporté via des jonctions communicantes (*gap junctions*) jusque dans les fibroblastes de la strie vasculaire à la paroi latérale de la scala media. Dans le ligament spiral, le potassium peut être capté par les fibrocytes via un transporteur nommé NKCC1. C'est un cotransporteur captant simultanément un ion K^+, un ion Na^+ et deux ions Cl^-. Cet ion K^+ peut ensuite diffuser aux cellules basales et aux cellules intermédiaires via des jonctions communicantes formant un réseau entre ces cellules. Dans les cellules intermédiaires, il y a présence d'un canal capable d'excréter les ions K^+ dans l'espace intrastrial. Ce transporteur se nomme Kir4.1. Dans l'espace intrastrial, l'ion K^+ est pris en charge à nouveau par le transporteur NKCC1 situé au pôle basal des cellules marginales. Puis il est sécrété dans la scala media par un transporteur nommé KCNQ1/KCNE1 situé au pôle apical des cellules marginales. C'est cette physiologie particulière du transport des ions K^+ qui est responsable de la forte concentration de K^+ dans la scala media et de la génération du potentiel endocochléaire. Il est à noter que le potentiel endocochléaire est le reflet du potentiel présent dans l'espace intrastrial et non de la composition ionique de l'endolymphe, puisqu'on retrouve dans le vestibule la présence de cette même composition ionique mais sans potentiel endolymphatique [9].

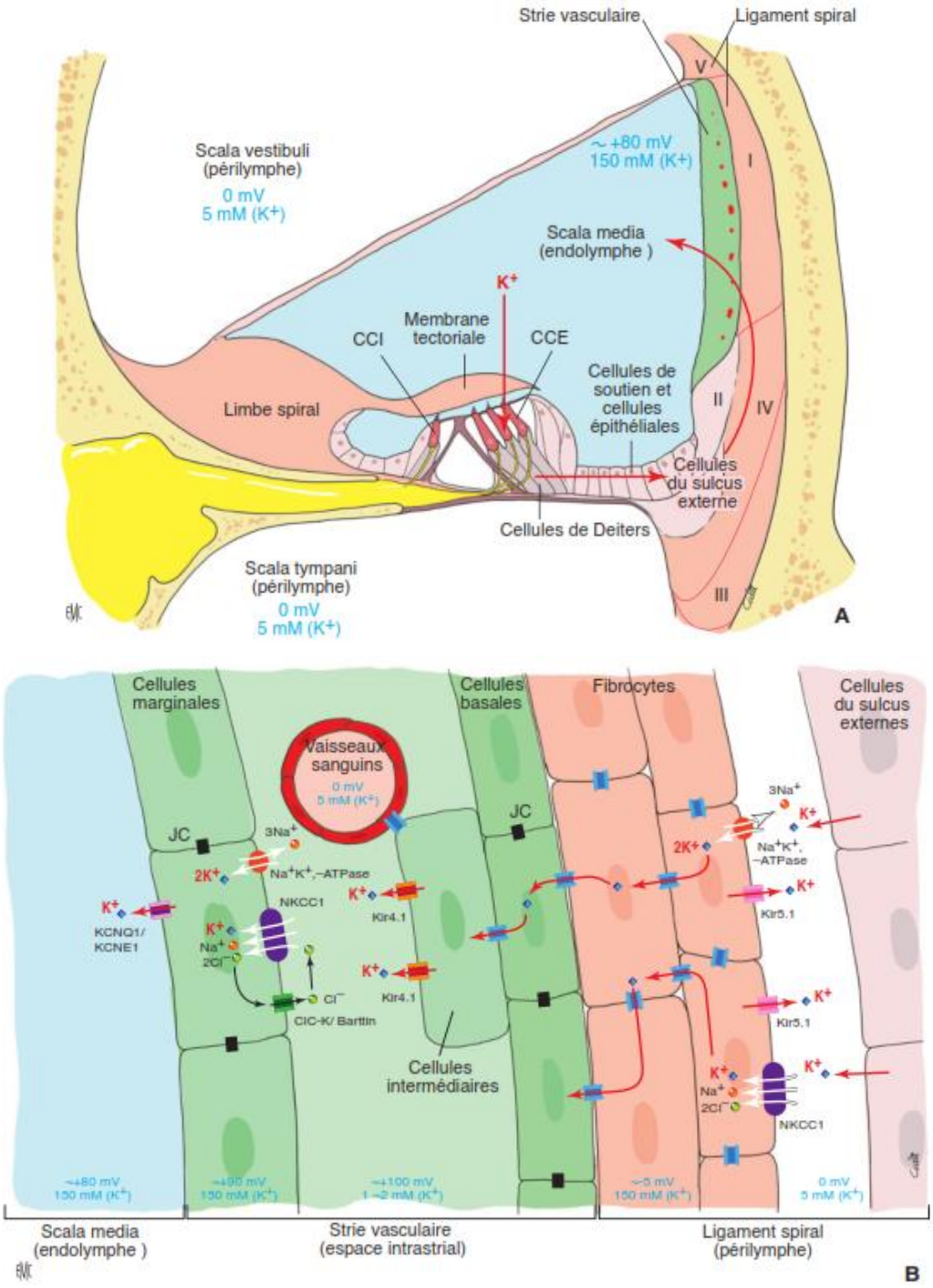


Figure 14 : .A. Représentation schématique de la circulation des ions K^+et de la formation du potentiel endocochléaire dans la paroi latérale de la cochlée. Le K^+ sortant des cellules ciliées externes est capté par les cellules de Deiters, puis transporté jusqu'aux fibrocytes de type II et IV du ligament spiral par l'intermédiaire d'un réseau de jonctions communicantes comprenant des fibrocytes, des cellules basales et des cellules intermédiaires. Le K^+ est finalement relargué dans l'endolymphe par l'intermédiaire de la strie vasculaire. I et V, fibrocytes de type I et V. La strie vasculaire apparaît en vert. CCE : cellules ciliées externes ; CCI : cellules ciliées internes.B. Description schématique de l'appareil moléculaire permettant le transport ionique au niveau de la strie vasculaire. NKCC1 : $Na^+/K^+/2Cl^-$ cotransporteur ; JC : jonctions communicantes[13].

On a mis en évidence que pour que la sécrétion potassique se fasse dans des conditions optimales, il faut que le potassium puisse diffuser librement entre les fibrocytes du ligament spiral, les cellules intermédiaires et les cellules basales. Cette diffusion est assurée par l'intermédiaire de jonctions communicantes entre les cellules. Les molécules formant ces jonctions communicantes sont nommées connexines [9].

La concentration de l'ion Cl^-, comme celle de l'ion K^+, est finement régulée. En effet, pour que la sécrétion potassique se fasse, il faut que l'ion K^+ soit pris en charge par le cotransporteur Na-K-2 Cl. Il faut alors qu'il y ait un recyclage des ions chlorure vers l'espace intrastrial. Ces ions sont pris en charge dans les cellules marginales par un transporteur spécifique dénommé Barttrin ClC-K [9].

Pathologie auditive et régulation de l'homéostasie ionique labyrinthique

- Mutation des connexines

La connexine 26 est exprimée dans de nombreuses jonctions communicantes à l'intérieur de l'organe de Corti et de la paroi latérale de la scala media. La connexine 26 est codé par le gène GJB2 qui se situe sur le locus DFNB1. Plus de la moitié des surdités génétiques récessives non syndromiques sont causées par une mutation de GJB2 et une mutation particulière (35 delG) est responsable de plus de 70 % de toutes les mutations de GJB2 . Dans 50 % des cas, la surdité est profonde, et elle est sévère ou profonde pour l'autre moitié des cas. Elle est habituellement non progressive. De nombreuses autres mutations des connexines ont été décrites [9].

- Mutation de KCNQ1

KCNQ1 code la sous-unité alpha du canal potassique cardiaque voltage-dépendant dénommé KVLT1. La mutation autosomique dominante de KCNQ1 provoque le syndrome de Jervell-Lange-Nielsen. Ce syndrome est caractérisé par

une surdité de perception congénitale, bilatérale et profonde, un intervalle QT long à l'électrocardiogramme avec des tachyarythmies ventriculaires. Cette maladie très rare a une prévalence variable selon la population étudiée (1/200 000 à 1/1 000 000). Dans 50 % des cas, environ, la maladie se manifestait avant l'âge de 3 ans, sous forme du tableau typique d'un enfant sourd avec épisodes syncopaux provoqués par le stress, l'effort ou la frayeur. Cette situation ne se voit plus depuis que le bilan de toute surdité congénitale inclut la réalisation d'un électrocardiogramme à la recherche d'un intervalle QT anormal [9].

- Syndrome de Bartter

Une mutation dans le gène de la barttrine, qui code la sous-unité bêta du canal Barttrin CIC-K, conduit au syndrome de Bartter de type 4. Ce syndrome est caractérisé par une surdité et des pertes sodiques rénales [9].

- Gène PDS : pendrine

La pendrine est une molécule responsable du transport des anions (Cl^- pour la sécrétion de l'endolymphe et I^- pour la sécrétion par la thyroïde). Une mutation du gène PDS peut être responsable du syndrome de Pendred ou d'une surdité de perception isolée de transmission autosomique récessive (DFNB4). Le syndrome de Pendred est une maladie génétique à transmission autosomique dominante caractérisée par une surdité neurosensorielle évolutive ou fluctuante, prélinguale ou postlinguale précoce, des malformations du labyrinthe osseux et par un goitre hypo- ou euthyroïdien résultant des troubles d'organification de l'iode. Les modèles animaux knock-out (KO) pour le gène de la pendrine présentent une dilatation des structures de l'oreille interne similaire à celle de la maladie de Menière, associée à une chute du potentiel endocochléaire [9].

- Atteinte liée au cytomégalovirus

L'infection au cytomégalovirus au cours de la grossesse est la première cause de surdité non syndromique congénitale. Des études histologiques sur fœtus ont mis en évidence que dans l'infection à cytomégalovirus c'est la strie vasculaire qui est impliquée dans le processus physiopathologique. En effet, on retrouve des inclusions virales associées à de l'inflammation dans la strie vasculaire et non dans l'organe de Corti. C'est la destruction de l'organe de Corti et la dysrégulation du métabolisme du K^+ et des fluides endolymphatiques qui serait à la base de l'atteinte secondaire de l'organe de Corti [9].

E- Physiologie des centres de l'audition :

Les informations auditives qui circulent du système auditif périphérique jusqu'au cortex suivent un grand nombre de voies complexes, dans le tronc cérébral, le mésencéphale, le thalamus. Ces différents centres auditifs ne doivent pas être simplement considérés comme de simples relais mais jouent un rôle essentiel afin d'extraire des informations acoustiques du nerf auditif des données plus intégrées. Certaines caractéristiques des sons perçus sont ainsi recodées par l'intégration des entrées de plusieurs canaux, des interactions neuronales intrinsèques, des convergences d'activité binaurales, d'informations venant d'autres systèmes que le système auditif (voies descendantes). Ainsi, la structure temporelle et spatiale du son perçu peut être retravaillée dans le système auditif central. Nous verrons successivement les principes de fonctionnement du noyau cochléaire, des noyaux du complexe olivaire supérieur, du colliculus inférieur, du thalamus puis du cortex auditif [9,13].

Physiologie du noyau cochléaire

Le noyau cochléaire est une structure complexe qui reçoit des afférences périphériques par le nerf auditif mais également de nombreuses afférences centrales auditives et non auditives. L'une des caractéristiques importantes de ce noyau est l'apparition d'un nouveau type de réponses unitaires , différentes de celles observées dans le nerf auditif, et témoignant d'un rôle capital dans le traitement et l'intégration du message auditif. De plus, chaque type de réponse unitaire semble associé à un type cellulaire particulier du noyau cochléaire [9].

Tonotopie fréquentielle du noyau cochléaire

Il existe une représentation tonotopique dans le noyau cochléaire. Les fibres de la base cochléaire se projettent dans les régions dorsales du noyau cochléaire tandis que les fibres venant de l'apex se terminent dans les régions ventrales. Ainsi, en fonction de la position de l'électrode étudiant le noyau cochléaire, les cellules enregistrées auront une fréquence caractéristique différente. Il existe au total trois représentations tonotopiques dans le noyau cochléaire : une dans le noyau cochléaire antéroventral, une dans le noyau cochléaire postéroventral et une troisième dans le noyau cochléaire dorsal. Chaque représentation tonotopique permet de repérer des couches isofréquentielles dont la disposition correspond à la disposition et au trajet des fibres du nerf auditif [9,13].

Types de réponses des cellules du noyau cochléaire

L'une des méthodes les plus courantes d'analyse des propriétés fonctionnelles du noyau cochléaire consiste à effectuer l'étude du taux de décharge d'une cellule après stimulation acoustique par une bouffée tonale de courte durée à une fréquence correspondant à la fréquence caractéristique de la structure étudiée. Le mode de représentation de la réponse utilise la méthode des histogrammes temporels post-stimulus (histogramme PST, « peri-stimulus-time histograms »). C'est la mesure de la probabilité de la réponse de la cellule en fonction du stimulus, c'est-à-dire l'étude de la relation entre la décharge du neurone et la stimulation acoustique [9,13].

La caractérisation des types de réponses des cellules du noyau cochléaire est effectuée à sa fréquence caractéristique par la méthode des histogrammes temporels post-stimulus (histogramme PST). En réponse à une bouffée tonale (à la

fréquence caractéristique de la cellule), les réponses des cellules du noyau cochléaire peuvent être classées en plusieurs catégories :

- réponses primaires ;
- réponses transitoires ;
- réponses en dents de scie ;
- réponses croissantes et avec pause.

Les réponses primaires sont superposables à celles du nerf auditif pour les fréquences supérieures à 5 kHz. Ce type de réponse comprend deux parties : une partie initiale phasique caractérisée par un pic d'activité au début de la stimulation, puis une phase tonique qui se poursuit durant toute la stimulation. Certaines réponses primaires ont, après le pic initial, un arrêt de courte durée de leur activité : ce type de réponse est dit réponse primaire échancrée et il est retrouvé essentiellement dans le noyau cochléaire ventral. Les vraies réponses primaires sont surtout localisées dans la subdivision rostrale tandis que les réponses échancrées sont retrouvées dans les subdivisions postérieures du noyau cochléaire antéroventral. Les études utilisant le marquage intracellulaire des cellules enregistrées ont permis de constater que ce type de réponse est présent dans les cellules en buisson. Ainsi, au niveau des cellules en buisson de la région rostrale du noyau cochléaire antéroventral recevant une seule terminaison synaptique caliciforme de grande taille, chaque potentiel d'action d'une fibre auditive afférente va donner naissance à un potentiel d'action dans la cellule postsynaptique [9].

Les réponses de type transitoire présentent un pic de décharge très développé en début de stimulation, puis une chute considérable de la réactivité cellulaire qui devient nulle en quelques millisecondes. Le signal ainsi créé est de type « on ». Une sous-classe de ce type de réponse correspond aux réponses transitoires soutenues où, après un pic initial ample, il existe une diminution progressive du taux de décharge qui devient nul après un certain temps. Ces réponses transitoires sont

obtenues dans presque toutes les régions du noyau cochléaire, surtout dans le noyau cochléaire ventral, et ont été retrouvées dans les cellules octopus.

Les réponses en dents de scie dites « chopper » sont caractérisées par une réponse où la relation temporelle des pics d'activité n'est pas liée à la fréquence du stimulus (il n'y a pas de synchronisme de phase). Divers types de réponses « chopper » ont été décrites en fonction de la durée de l'intervalle entre chaque pic. Ce type de réponse est présent dans toutes les structures du noyau cochléaire et correspondrait aux cellules étoilées.

Les réponses croissantes (dites « build up ») et avec pause (dites « pauser ») sont caractérisées par une réactivité qui croît progressivement après un temps de latence initial assez long. Ces types de réponses ont été mis en évidence dans les cellules pyramidales du noyau cochléaire dorsal.

Ainsi, déjà au niveau du noyau cochléaire, le message auditif est transformé et intégré de façon plus ou moins complexe en fonction de la géométrie cellulaire et des interconnexions entre cellules. Les diverses étapes de cette intégration produisant un signal élaboré que le noyau cochléaire projettera vers les centres supérieurs sont encore mal connues [9,13].

Physiologie du complexe olivaire supérieur

Chaque structure du complexe olivaire supérieur a une fonction complexe qui varie selon la nature du noyau étudié.

Physiologie de l'olive supérieure latérale

L'olive supérieure latérale présente une organisation tonotopique précise où les cellules codant pour les hautes fréquences sont situées médialement tandis que celles codant pour les basses fréquences sont situées latéralement. Le rôle essentiel de l'olive supérieure latérale est probablement la localisation des sons de haute fréquence dans l'espace [9].

Physiologie de l'olive supérieure médiane

C'est le noyau olivaire le plus développé chez l'homme. Il reçoit des afférences directes venant des deux noyaux cochléaires. La caractéristique essentielle de l'olive supérieure médiane est sa composition quasi exclusive de neurones fusiformes dont l'innervation provient du noyau cochléaire antéroventral. Comme l'olive supérieure latérale, l'olive supérieure médiane semble essentiellement dévolue à la localisation du son dans l'espace [9].

Physiologie des noyaux périolivaires

Les noyaux périolivaires sont situés à la périphérie de l'olive supérieure médiale, latérale et du noyau médian du corps trapézoïde. Les axones issus de ces neurones se projettent vers les noyaux cochléaires, le lemnisque latéral et surtout vers la cochlée (systèmes efférents). Les cellules destinées aux structures efférentes cochléaires, dont le rôle physiologique n'est pas clairement établi, peuvent répondre à une stimulation ipsilatérale, à une stimulation controlatérale ou à une stimulation binaurale [9].

Noyau médian du corps trapézoïde

Ce noyau, à structure tonotopique, reçoit toutes ses afférences du noyau cochléaire controlatéral. Ses projections sont essentiellement destinées à l'olive supérieure médiane et latérale. Un fort contingent de fibres efférentes cochléaires médianes naissent de ses cellules [9].

Noyaux du lemnisque latéral

Le lemnisque latéral ou ruban de Reil latéral appartient aux grandes voies ascendantes de la sensibilité. Trois noyaux auditifs ont été décrits dans cette structure : le noyau dorsal, le noyau ventral et le noyau intermédiaire. Les cellules du

noyau dorsal ont une organisation tonotopique et répondent aux stimulations binaurales. Au contraire, les neurones du noyau ventral sont essentiellement excités par des stimulations controlatérales. Le noyau intermédiaire reçoit de nombreuses entrées du noyau médian du corps trapézoïde mais aussi de l'olive supérieure médiane, du noyau cochléaire et de la région périolivaire [9].

Physiologie du colliculus inférieur

Le colliculus inférieur est un noyau complexe recevant des afférences périphériques (issues de tous les noyaux inférieurs excepté le noyau ventral controlatéral du lemnisque latéral) et des afférences descendantes provenant du cortex auditif et du corps genouillé médian. Cette complexité du colliculus inférieur, comprenant aussi bien des afférences centrales que périphériques, explique la complexité du codage neuronal dans cette structure [in 32]. Le colliculus inférieur comprend un noyau central de structure lamellaire, un noyau péricentral et un noyau externe. La caractéristique physiologique essentielle du colliculus inférieur est l'apparition de cartes de représentations fonctionnelles qui permettent de représenter les paramètres complexes de l'espace sonore.

L'une des caractéristiques essentielles des cellules du colliculus inférieur peut être observée sur les courbes d'accord unitaires. Ces courbes peuvent présenter plusieurs parties distinctes. La première partie est très classique : il s'agit d'une courbe d'accord en excitation à l'intérieur de laquelle la cellule enregistrée peut être excitée avec des seuils variant en fonction de la fréquence du son test. La seconde partie comprend des zones d'inhibition : dans ces zones, la cellule excitée par le son test peut être inhibée par l'adjonction d'un second son. Le troisième type de réponse comprend des zones de facilitation : ici, l'adjonction d'un son supplémentaire, non excitateur par lui-même, peut augmenter (c'est-à-dire faciliter) la réponse de la

cellule au son test. La figure 21 montre plusieurs exemples de ces différents types de réponse. Plus de 60 % des cellules du noyau central du colliculus inférieur présentent de telles courbes complexes. Les voies inhibitrices à l'origine des zones d'inhibition proviennent des divers noyaux sous-jacents et se terminent toutes dans le noyau central du colliculus inférieur où le GABA et la glycine semblent être les neuromédiateurs essentiels mis en jeu [9].

L'analyse des histogrammes temporels post-stimulus (histogramme PST) du noyau central du colliculus inférieur montre une grande complexité des réponses cellulaires. En réponse à une bouffée tonale (à la fréquence caractéristique de la cellule), les réponses peuvent être classées en plusieurs catégories : réponses primaires, réponses transitoires (« on-off »), réponses croissantes (« built-up ») et avec pause (« pauser »), réponses en dent de scie (« chopper »), réponses progressives, réponses inhibitrices, réponses en phase lors de stimulations de basses fréquences.

Les neurones du colliculus inférieur sont capables, du fait de leurs propriétés d'excitation et d'inhibition lors de stimulations ipsilatérales ou controlatérales, de contribuer à l'analyse binaurale des sons. De même, l'analyse fréquentielle excitatrice et/ou inhibitrice selon les fréquences testées peut rendre compte des possibilités d'analyse des sons complexes. Enfin, le noyau latéral du colliculus inférieur est capable de répondre non seulement à des stimulations auditives mais aussi à des stimulations tactiles.

Il est difficile de percevoir exactement le rôle du colliculus inférieur dans l'analyse des sons. On retrouve dans cette structure une organisation tonotopique nette. Il a été possible de tracer, à l'aide de techniques électrophysiologiques et de marquage par le ^{14}C-2-désoxyglucose, des cartes de représentation fréquentielle. Ainsi, certaines fréquences voient leur localisation hypertrophiée par rapport à leur

importance initiale. Ceci est particulièrement clair lorsque l'on observe les zones dévolues au codage des fréquences servant à l'écholocation dans certaines espèces (chauve-souris). Des cartes topographiques ont pu être tracées selon la latence de réponse, selon le seuil de réponse aux sons purs, selon la capacité de réponse en fonction de l'intensité, selon la meilleure fréquence de modulation, selon la finesse de la courbe d'accord... Si la fonction de cette structure est encore mal connue, il est clair que le colliculus inférieur joue un rôle essentiel dans l'analyse du champ sonore. La disposition en lamelles fonctionnelles (cartes de représentation du colliculus inférieur) sont à la base de la formation des représentations spatiales et fréquentielles des paramètres sonores. Ces différentes cartes colliculaires permettent de représenter, dans toute sa complexité, les propriétés de l'espace sonore. De plus, le colliculus est au carrefour du traitement des informations ascendantes venant de la cochlée et des informations descendantes venant du cortex et du corps genouillé médian. Ainsi, le colliculus inférieur est le premier grand centre intégrateur vers le cortex. Sans lui, la perception du son serait impossible. Les neurones du colliculus inférieur se projettent dans le corps genouillé médian du thalamus [9].

Physiologie du corps genouillé médian

Structure complexe, le corps genouillé médian appartient aux structures thalamiques et se subdivise en plusieurs parties : la division ventrale (avec une partie ovoïde et une partie latérale) partie principale de relais entre le colliculus inférieur et le cortex, la division dorsale la plus complexe, la division médiale ou partie magnocellulaire.

La partie latérale de la division ventrale a été la plus étudiée. Cette partie a une architecture tonotopique. Des lamelles fonctionnelles sont empilées les unes sur

les autres, d'arrière en avant, en fonction de leur fréquence caractéristique. A l'intérieur de chaque lamelle, il existe une grande hétérogénéité fonctionnelle faisant de chacune de ses structures un centre traitant, pour une même fréquence caractéristique, les diverses propriétés d'un son. Cette ségrégation est probablement due à divers mécanismes complémentaires : action des centres sus-jacents (le cortex), intégration propre du corps genouillé médian, projections adaptées des centres sous-jacents.

Le codage de l'intensité dans la partie latérale de la division ventrale du corps genouillé médian présente des particularités qu'il convient de signaler. Les courbes entrée-sortie des neurones sont de deux types.

- Le premier type est classique : le taux de décharge augmente lorsque l'intensité de stimulation augmente, caractéristique habituelle dans les structures auditives périphériques.
- Le second type est plus inhabituel : le taux de décharge augmente lorsque l'intensité de stimulation croît pour atteindre un plateau de saturation à partir duquel il diminue plus ou moins rapidement (près de 75 % des cellules). Le codage des fréquences selon un synchronisme de phase avec la stimulation sonore est également retrouvé dans cette structure jusqu'à une fréquence de l'ordre de 4 kHz. Néanmoins, moins de 10 % des cellules présentent une activité synchronisée au-delà de 1 kHz.

Il existe également des interactions binaurales dans le corps genouillé médian. Moins de 10 % des neurones répondent exclusivement à une stimulation monaurale, le plus souvent controlatérale. La plupart présentent des réponses binaurales, soit à type d'excitation bilatérale (type EE, 55 % des neurones), soit à type d'excitation ipsilatérale et inhibition controlatérale (type EI, 30 % des neurones). Néanmoins, il n'a jamais été observé dans le corps genouillé médian de carte précise de l'espace sonore [9].

Physiologie du cortex auditif

Le cortex auditif appartient au néocortex : il s'agit d'une partie importante du gyrus temporal supérieur correspondant aux aires 41 (gyrus de Heschel) et 42 de Brodmann. Ce cortex comprend plusieurs zones distinctes : le cortex auditif primaire (AI), secondaire (AII) et tertiaire (AIII), l'insula (INS), la région ectosylvienne postérieure (Ep) et la frange suprasylvienne (SF). Sur ce découpage anatomique, la cochlée se projette 4 fois. Ces projections tonotopiques prennent le nom d'aire auditive ventropostérieure et d'aire auditive postérieure essentiellement situées dans la région ectosylvienne postérieure, l'aire auditive primaire situées dans le cortex auditif primaire, l'aire auditive antérieure située dans la partie antérieure du cortex auditif primaire. Le néocortex est classiquement divisé en six couches.

L'aire auditive primaire a été la plus étudiée. La première constatation des études électrophysiologiques corticales est que les neurones ne répondent en général pas à un stimulus continu de longue durée. Les stimuli essentiels sont des stimulations acoustiques dont les propriétés varient rapidement dans le temps : variation de fréquence, d'intensité, impulsion acoustique rapide. Le type de réponse est semblable aux réponses observées dans le thalamus.

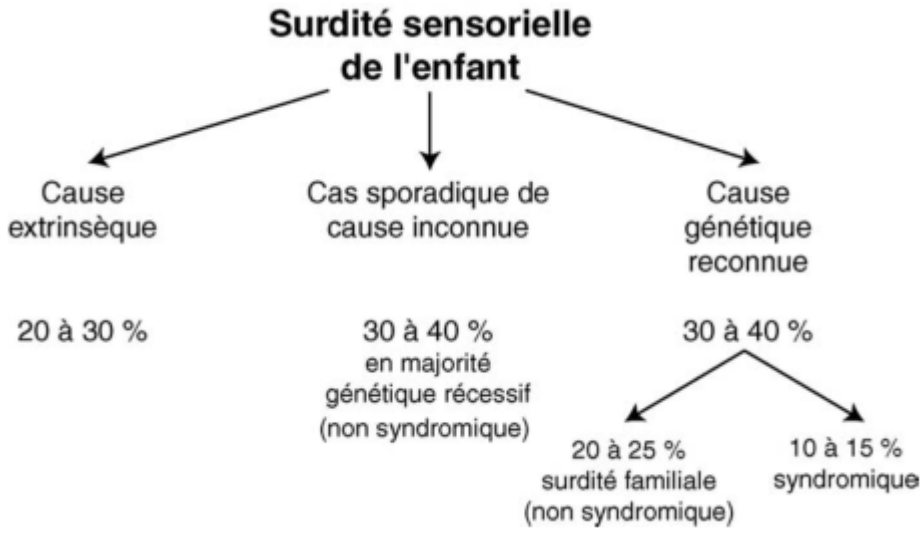
Le cortex a une organisation tonotopique. L'étude des courbes d'accord dans le cortex auditif a permis de mettre en évidence trois types de courbes. Le premier type de courbe a une bande passante étroite. Ces cellules ont une latence courte et ne se situent pas dans le cortex à une profondeur préférentielle. Ce type de réponse peut s'associer à des bandes inhibitrices latérales. Le second type a une bande passante large et ce type de cellule a une latence plus longue que les cellules à bande passante étroite. Enfin, il existe des neurones à pics fréquentiels multiples. Le codage de l'intensité dans les cellules corticales présente les mêmes caractéristiques que dans le corps genouillé médian.

L'une des propriétés électrophysiologiques essentielle du cortex auditif est de pouvoir extraire un signal donné du bruit de fond. Comme les neurones corticaux ne répondent pratiquement pas à un signal acoustique continu, la présence d'un bruit de fond ne modifie pas leur taux de décharge. Il semble que ces neurones soient capables d'établir leur taux de décharge en fonction de l'importance du bruit de fond : le paramètre codé semble être, non pas l'intensité du son mais son intensité relative au-dessus du bruit de fond.

Les cellules du cortex auditif présentent des propriétés binaurales semblables à celles observées dans le thalamus. Il existe des cellules de type EE et de type EI localisées dans des bandes alternantes qui sont parallèles aux bandes tonotopiques. Ces cellules ayant des propriétés binaurales sont essentiellement localisées dans la couche IV [9].

LA SURDITE NEUROSENSORIELLE D'ORIGINE GENETIQUE

Depuis 1995, les progrès en matière de génétique humaine ont permis d'élucider une grande partie des causes des surdités. En 2016, plus de 80 gènes sont identifiés comme responsables de surdités isolées et plus de 100 de surdités syndromiques [4,5]. L'épidémiologie est mieux connue pour les surdités congénitales que pour les formes progressives de l'adulte et on estime actuellement que trois quarts des surdités prélinguales sont d'origine génétique, les autres causes étant environnementales. Ce bouleversement dans l'estimation de la part génétique des surdités est dû au fait que le développement de diagnostics moléculaires a permis de rattacher à une cause génétique la majorité des cas sporadiques de surdité de l'enfant, auparavant classifiés en « cause inconnue » [4,15,16].



Arbre décisionnel : Étiologie des surdités de perception de l'enfant [17].

Les surdités génétiques sont dans la grande majorité des cas des maladies monogéniques : cependant, la relation entre gènes, phénotype clinique et mode de transmission de la surdité est complexe : un même gène peut être responsable d'une surdité autosomique récessive et/ou autosomique dominante et/ou d'une surdité syndromique [17].

A) Modes de transmission (Tableau 1)

La transmission familiale des surdités répond :

- Dans 80-85 % des cas à un mode autosomique récessif,
- Dans 10-15 % des cas à un mode autosomique dominant,
- Dans 1 à 3 % des cas à la transmission récessive liée au sexe,
- Dans un pourcentage non encore déterminé à une transmission mitochondriale (l'anomalie est transmise uniquement par les mères) [1,4].

1. Autosomique récessif :

Dans ce mode de transmission, les deux allèles du gène doivent être mutés pour que le sujet soit sourd : c'est le cas le plus fréquent dans les surdités isolées congénitales. Les deux parents porteurs d'une copie anormale (allèle) du gène en cause (porteurs hétérozygotes) sont normoentendants et, statistiquement, un quart des enfants (garçon ou fille) sont sourds, porteurs de mutations sur les deux allèles du gène (homozygotes). Le mode de transmission autosomique récessif est favorisé par la consanguinité.

On estime qu'environ trois quarts des surdités non syndromiques se transmettent sur le mode AR et ce mode est le deuxième en fréquence dans les surdités syndromiques [1].

2. Autosomique dominante :

Dans ce mode de transmission, les sujets ayant un seul allèle muté (hétérozygotes) sont sourds.

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 à la moitié de ses enfants qui seront alors sourds.

L'expressivité est très souvent variable dans ce mode de transmission, plusieurs sujets atteints dans la famille pouvant présenter des surdités de sévérité très différente. Lorsque la surdité est syndromique, les signes associés au syndrome peuvent être absents ou discrets chez certains sourds de la famille, chez qui la surdité paraît alors isolée, et certains membres porteurs de l'anomalie génétique peuvent être entendants [1].

3. Lié au chromosome X :

Le gène en cause est situé sur le chromosome X. (figure n°8) Chez les garçons qui n'ont qu'un X, la maladie s'exprime et ils sont donc atteints de surdité, alors que les filles sont porteuses de la mutation mais entendantes. Chez les femmes, lorsque l'X porteur de la mutation génétique est en général « compensé » par le deuxième X normal, la surdité est récessive liée à l'X. Rarement, comme dans le syndrome d'Alport, la surdité est dite dominante liée à l'X, et les femmes ne sont alors pas seulement en mesure de transmettre la surdité, elles en sont aussi atteintes, de façon moins sévère que les garçons [1].

4. Mitochondrial :

Le génome mitochondrial est un petit fragment d'acide désoxyribonucléique (ADN) situé hors du noyau de la cellule, dans la mitochondrie. Il est transmis uniquement par la mère. Lorsqu'un gène de surdité est situé sur l'ADN mitochondrial, l'arbre généalogique est caractéristique car hommes et femmes peuvent être sourds, mais seules les femmes pourront transmettre la surdité à leurs enfants qui sont en théorie tous sourds dans la fratrie [1,17].

Tableau I: résumé des modes de transmission de la surdité génétique

Modes de transmission	Le sujet sourd	Les parents	Le risque de surdité dans la fratrie
Autosomique récessif	Homozygote	Hétérozygotes sains ou sourds	25%
Autosomique dominant	Hétérozygote	Hétérozygotes et un des parents est sourd	50%
Lié à l'X	• Hétérozygote si masculin • Homozygote si féminin	Mère hétérozygote conductrice et père hétérozygote sain	• 50% de frères atteints • 50% de sœurs conductrices
		Mère saine et père hétérozygote sourd	• 100% de fils sains • 100% de filles conductrices
Mitochondrial	Mutation mitochondriale	Mère sourde et père sain ou sourd	100%

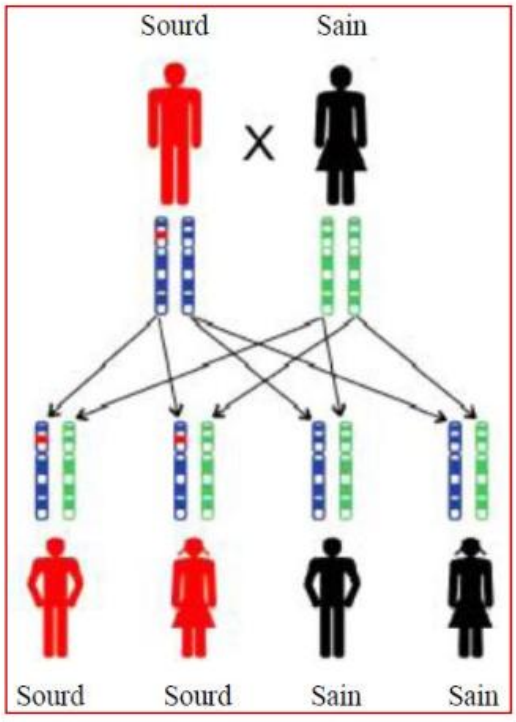


Figure 15: modèle de transmission d'une maladie autosomique dominante monogénique .
Union d'un sujet malade et un sujet sain.

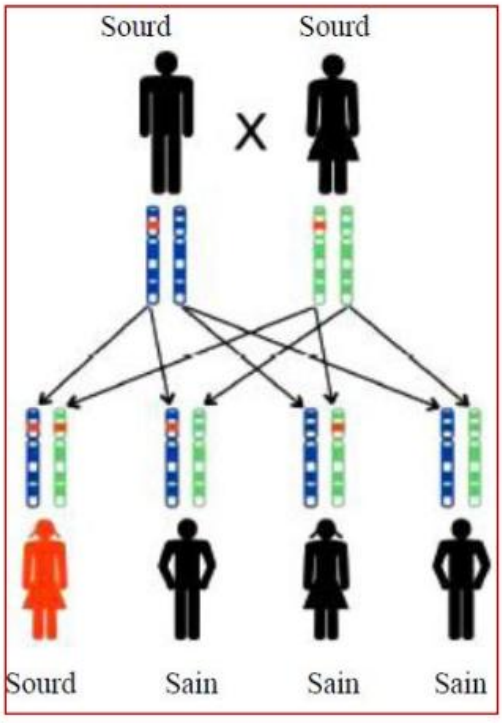


Figure 16: modèle de transmission d'une maladie autosomique récessive monogénique .
Union de deux sujets.hétérozygotes.

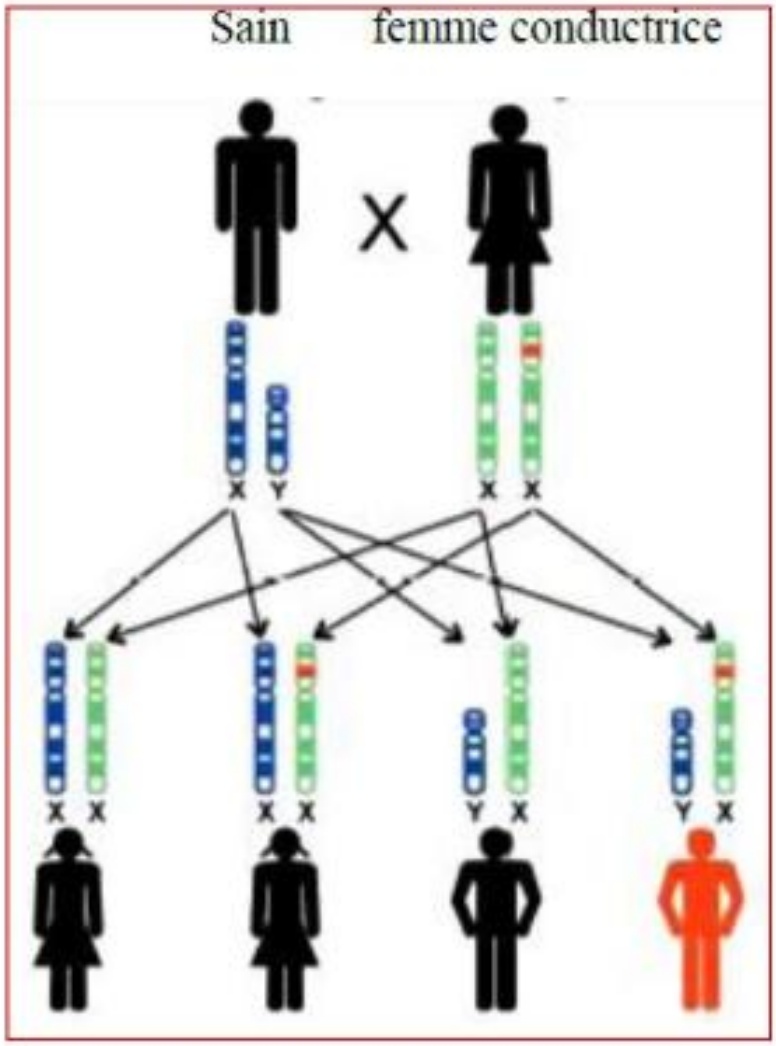


Figure 17: modèle de transmission d'une maladie monogénique liée à l'X. Union d'un homme sain et une femme conductrice.

B) . Classification

1- Surdités syndromiques :

Les surdités syndromiques associent une surdité à des signes cliniques impliquant d'autres organes. Elles ne rendent compte que d'une faible proportion des surdités de l'enfant (10 à 15 % environ) et une part mal connue, probablement inférieure, des surdités de l'adulte. Plusieurs centaines de syndromes avec surdité ont été décrites, et plus d'une centaine de gènes sont identifiés. Il est cependant important de connaître et rechercher les principaux syndromes, car la prise en charge et le bilan étiologique sont différents de ceux d'une surdité non syndromique. En raison du très grand nombre de syndromes rares avec surdité, toute pathologie malformative chez l'enfant doit faire pratiquer un bilan auditif systématique. De plus, pour les surdités syndromiques comprenant une atteinte malformative crâniofaciale, la surdité est très souvent majorée par une otite chronique et une surveillance otologique régulière s'impose [18,19,20].

Les anomalies du génome mitochondrial provoquent principalement des problèmes neuromusculaires (encéphalopathies, myopathies.) et métaboliques (diabète) auxquels s'associe fréquemment une surdité de perception congénitale ou évolutive. Il n'y a pas une mutation spécifique de cette maladie mais plusieurs mutations possibles du génome mitochondrial (mutations des gènes de tRNA) [19] .

Le Tableau N° 2 résume les sept surdités syndromiques les plus importantes et qui doivent être connues des différents spécialistes prenant en charge des surdités en raison de leur fréquence et/ou de leur gravité potentielle [4].

Tableau II : Surdités syndromiques les plus fréquentes et/ou graves. Tous ces syndromes peuvent se présenter comme une surdité isolée chez le cas index. Les signes associés à la surdité peuvent être présents de fac¸ on isolée chez d'autres membres de la famille dans les formes autosomiques dominantes à expressivité variable ou peuvent apparaître au cours de l'enfance (syndromes de Usher, Pendred, Alport) [4].

Nom du syndrome	Mode de transmission	Gènes en cause	Principaux signes à rechercher chez les sujets sourds et/ou dans la famille	Examens nécessaires
Waardenburg type I	Autosomique dominant	*PAX3*		Interrogatoire ++ Examen clinique ++
Waardenburg type II	Autosomique dominant	*MITF*	Mèches blanches ou canitie précoce Iris vairons ou bleu porcelaine Dépigmentation cutanée Dépigmentation rétinienne au fond d'œil ± Dystopie canthale (type I, III) ± Malformations des extrémités (type III) ± Maladie de Hirschsprung (type IV)	Examen ophtalmologique avec fond d'œil
	Autosomique dominant	*SOX10*		
Waardenburg type III	Autosomique dominant	*PAX3*		
Waardenburg type IV	Autosomique récessif/dominant	*EDNRB*		
	Autosomique récessif	*EDN3*		
	Autosomique dominant	*SOX10*		
Branchio-oto-rénal	Autosomique dominant	*EYA1* *SIX1*	Anomalies de l'oreille externe et/ou moyenne Fistules ou kystes branchiaux Malformations rénales	Interrogatoire Examen clinique Échographie rénale sur orientation clinique seulement
Stickler	Autosomique dominant	*COL2A1 (STL1)* *COL11A1 (STL2)* *COL11A2 (STL3)*	Fente palatine, séquence Pierre Robin Myopie précoce et sévère Dégénérescence vitréenne Anomalies squelettiques et cartilagineuses	Examen clinique Examen ophtalmologique
	Autosomique récessif	*COL9A1* *COL9A2* *COL9A3*		
Usher I	Autosomique récessif	*MYO VIIA* *CDH23* *PCDH15* *SANS* *CIB2* *USH1C*	Rétinite pigmentaire Aréflexie vestibulaire (type I ± III)	Examen ophtalmologique avec fond d'œil Électrorétinogramme (type I)
Usher II	Autosomique récessif	*USH2A* *VLGR1* *WRHN*		
Usher III	Autosomique récessif	*USH3*		
Pendred	Autosomique récessif	*SLC26A4*	Goitre hypo- ou euthyroïdien	Examen clinique
Jerwell et Lange-Nielsen	Autosomique récessif	*KvLQT1*	Malaises	Électrocardiogramme
	Autosomique récessif	*KCNE1(IsK)*	Mort subite	
Alport	Dominant lié à l'X	*COL4A3*	Hématurie	Bandelette urinaire
	Autosomique Récessif	*COL4A5*	Insuffisance rénale	
	Autosomique Récessif	*COL4A5*		

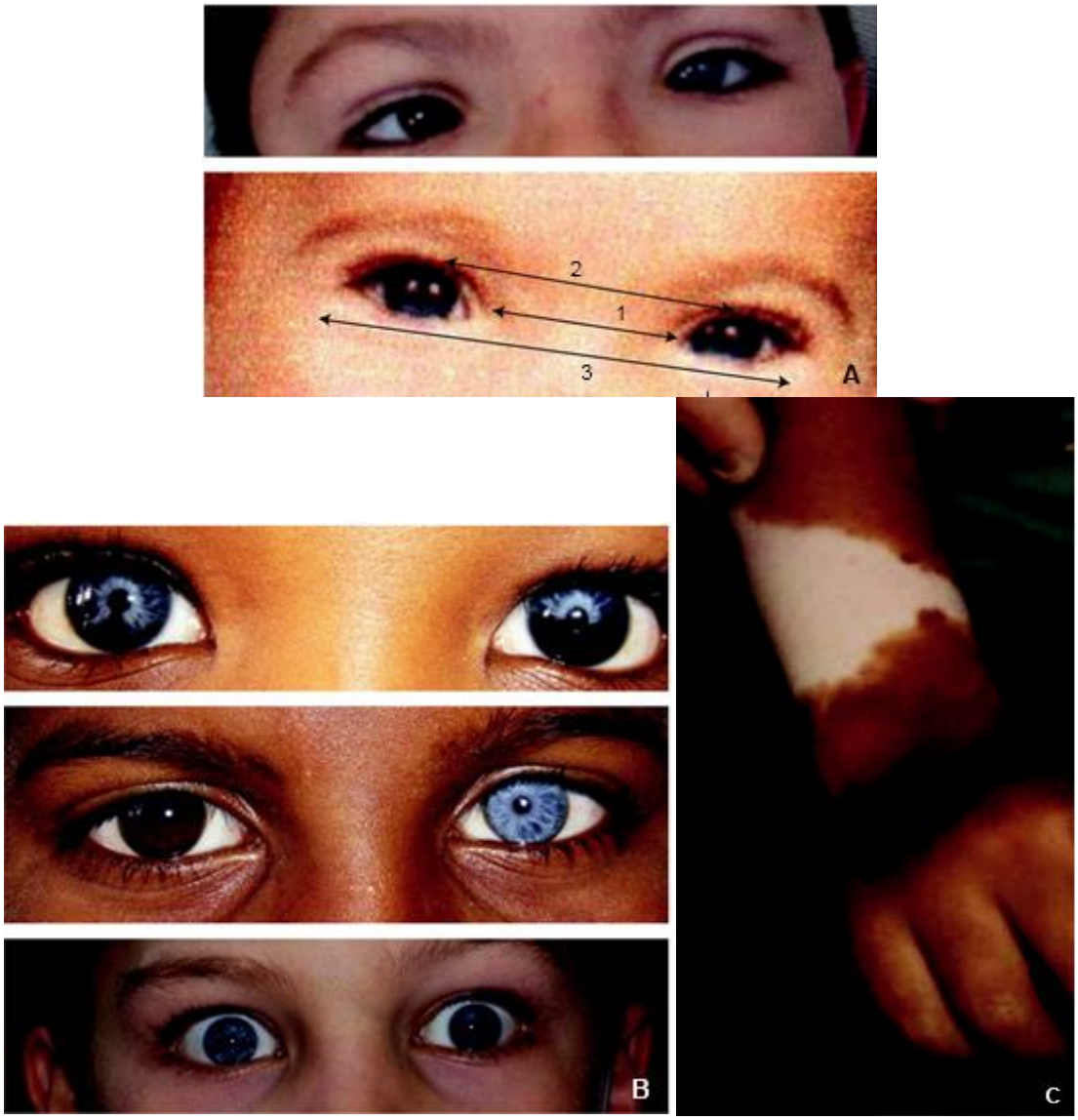


Figure 18 : Syndrome de Waardenburg.[4]

A. Type 1. 1 : Augmenté ; 2, 3 : normaux : dystopie canthique.
B. Type 2. Hétérochromie et iris bleu porcelaine.
C. Dépigmentation cutanée

Figure 19 : Syndrome branchio-oto-rénal [4].

A. Dysplasie du pavillon.
B. Résidu branchial cervical.
C. Fistule de la deuxième fente branchiale.

2- Surdités non syndromiques (Tableau III):

Les formes autosomiques récessives sont les plus fréquentes (90 %) et la surdité est alors en général congénitale. Dans les formes dominantes (8 %), la surdité est le plus souvent progressive ou d'apparition retardée, au cours de l'enfance ou à l'âge adulte.

En 2016, quatre gènes responsables d'une surdité isolée (1 %) liée au chromosome X ont été clonés et 83 gènes différents ont été identifiés dans les surdités isolées. Une dizaine d'entre eux peuvent se transmettre, selon la mutation, à la fois selon un mode dominant et selon un mode récessif.

Treize gènes sont responsables de formes isolées et de formes syndromiques de surdité. Seules les formes les plus fréquentes sont abordées [4,17,18].

- Gène de la connexine 26, *GJB2* (DFNB1)

Ce gène appelé CX26 ou GJB2 est en cause dans la forme majoritaire de surdité de l'enfant de transmission autosomique récessive. Il est également responsable dans une forme rare de surdité autosomique dominante et des formes de surdité s'associant à des signes cutanés (KID syndrome) [21,22].

GJB2 est en cause dans la moitié des surdités récessives congénitales et dans 30 % des cas sporadiques congénitaux en France. Dans cette forme de surdité, la déficience auditive est congénitale, progressive dans 20 % des cas, de tous degrés de sévérité, mais dans deux tiers des cas sévère ou profonde, avec des courbes audiométriques plates ou descendantes. L'imagerie des rochers et les épreuves vestibulaires caloriques sont normales [4].

En France comme dans les pays d'origine caucasienne, une mutation prédomine largement : 35delG. Les porteurs hétérozygotes (qui portent la mutation sur un seul allèle du gène et sont normoentendants) de cette mutation sont très

fréquents dans la population générale, entre 2,5 et 4 % de la population en France, Espagne et Italie, 2 % aux États-Unis. La prévalence des mutations de GJB2 est comparable dans beaucoup de pays à celle du gène CFTR de la mucoviscidose. D'autres mutations majoritaires sont retrouvées dans certaines populations : 167delT dans la population juive ashkénaze, 235delC au Japon, en Chine et en Corée, R143W en Afrique noire [4,23].

La mise en évidence de mutations pathogènes sur les deux allèles de GJB2 devant un cas sporadique de surdité congénitale permet d'affirmer le caractère génétique de la surdité et de donner aux familles le risque de récurrence de 25 %.

Certains patients sourds hétérozygotes pour une mutation intragénique de GJB2 portent également une délétion sur l'autre allèle emportant un élément régulateur de GJB2 et une partie du premier exon du gène GJB6 localisé de façon adjacente sur le chromosome 13 [24,25].

- Surdité isolée due au gène de la pendrine SLC26A4 (DFNB4)

Le gène SLC26A4 est responsable de près de 8 % des surdités isolées de l'enfant ainsi que d'une forme syndrome plus rare : le syndrome de Pendred, associant à la surdité un dysfonctionnement thyroïdien à type de goitre avec ou sans hypothyroïdie.

La surdité de la forme isolée, DFNB4, ressemble en tous points à celle du syndrome (prélinguale, fluctuante et progressive, présence d'une dilatation bilatérale de l'aqueduc du vestibule qui contient le sac endolymphatique).

Il n'existe pas de relation entre le type de mutation et le caractère isolé ou syndromique de la surdité. Cependant, des mutations de SLC26A4 peuvent être identifiées dans seulement 40 % des surdités isolées avec dilatation bilatérale de l'aqueduc du vestibule (signant l'hétérogénéité génétique de cette forme clinique) mais dans quasiment 100 % des syndromes de Pendred.

La reconnaissance des surdités dues à SLC26A4 est importante pour le conseil génétique mais aussi pronostique, car leur évolutivité prévisible peut aider l'orientation éducative, faire prendre des précautions vis-à-vis des microtraumatismes (certains sports, barotraumatismes) et vacciner ces enfants contre le pneumocoque en raison d'un risque accru de méningite [4,26,27].

- Délétions du gène STRC (DFNB16)

Les délétions homozygotes du gène codant la stéréocilline sont responsables d'une surdité isoléecongénitale bilatérale ressemblant aux atteintes de GJB2 (bilatérale, symétrique, sans malformation de l'oreille interne ni atteinte vestibulaire). Cependant, l'atteinte est uniquement légère ou moyenne sans évolution dans le temps. Cette atteinte génétique serait responsable de 10 % des surdités isolées prélinguales [4,28,29].

- Gène OTOF (DFNB9)

Cette forme de surdité récessive est due à des mutations du gène codant pour otoferline, OTOF. L'otoferline serait impliquée dans le trafic vésiculaire présynaptique des cellules ciliées internes. Les mutations de ce gène sont responsables soit d'une surdité de perception d'emblée profonde, prélinguale avec des otoémissions acoustiques éventuellement conservées pendant les premiers mois de vie, soit d'un véritable tableau de neuropathie auditive (cf. infra). Une mutation de ce gène, Q829X, est récurrente et semble particulièrement fréquente en Espagne. Q829X est retrouvée à l'état homozygote dans 3 % des surdités profondes isolées congénitales en France. Une autre mutation du gène OTOF est responsable d'une forme clinique étonnante avec surdité profonde présente lors des épisodes fébriles, audiogramme tonal normal hors fièvre et audiogramme vocal toujours anormal [4,30].

o Mutations du gène WFS1 (DFNA6-14-38)

Les mutations récessives du gène WFS1 sont responsables d'un très rare syndrome de Wolfram qui entraîne une pathologie sévère dès l'enfance associant une surdité de perception bilatérale, une malvoyance par atrophie optique, un diabète sucré et un diabète insipide. D'autres signes cliniques peuvent survenir lors de l'évolution : dysautonomie, troubles psychiatriques, etc. Le pronostic vital peut alors être engagé.

Les mutations dominantes du même gène peuvent être responsables d'un continuum clinique allant de la surdité isolée à un syndrome de « pseudo-Wolfram » (surdité et atrophie optique, surdité et diabète). Cependant, les signes associés à la surdité sont moins sévères et plus tardifs que dans le syndrome de Wolfram.

La surdité est précoce (première décennie), mais rarement congénitale. Les fréquences touchées sont le plus souvent les fréquences graves ou les fréquences conversationnelles avec une courbe audiométrique en U. Le déficit auditif évolue avec une atteinte des fréquences aiguës pouvant aboutir à une surdité profonde bilatérale [4,31].

o Gène COCH (DFNA9)

Ce gène est exprimé en grande quantité dans la cochlée. Il code une protéine de la matrice extracellulaire cochléaire, la cochline. La surdité, de transmission dominante, due à l'atteinte de COCH commence sur les fréquences aiguës à l'adolescence ou chez l'adulte, et progresse rapidement pour atteindre toutes les fréquences. Certains patients ont des épisodes de vertiges, plénitude de l'oreille et acouphènes qui peuvent évoquer une maladie de Ménière, même si la forme de courbe est différente.

L'analyse histologique des rochers des sujets atteints montre des dépôts acidophiles cochléaires très caractéristiques [4,17].

- Gène POU3F4 (DFN3)

Ce gène est responsable d'une forme rare de surdité, 0,9 % des surdités isolées prélinguales, appelée « surdité mixte liée à l'X avec geyser-labyrinthe ». Lorsque le déficit n'est pas profond d'emblée, la surdité de perception s'accompagne d'une part transmissionnelle importante, avec Rinne de 50 à 60 dB, qui a par le passé fait suspecter un blocage ossiculaire et pratiquer une exploration d'oreille : la platinectomie entraînait alors un geyser massif de LCR et aboutissait à une cophose. En effet, il existe une malformation caractéristique : une dilatation majeure du conduit auditif interne ainsi qu'une dilatation cochléovestibulaire avec disparition du modiolus osseux bien visible au scanner.

Cependant, cette malformation peut être également retrouvée chez les patients porteurs de mutations dans un autre gène localisé sur le chromosome X (COL4A6) [4,17].

- Mutations de l'ADN mitochondrial impliquées dans des surdités non syndromiques

Même si la plupart des mutations de l'ADN mitochondrial ou de gènes nucléaires de fonction mitochondriale sont responsables de tableaux cliniques évolutifs et complexes avec des atteintes multiviscérales (dont une surdité), plusieurs mutations ont été décrites dans des surdités isolées : les mutations A1555G et 961delT de l'ARN ribosomal 12S, et les mutations T7511C, A7445G et 7472insC de l'ARN de transfert de la sérine.

La mutation A1555G est particulièrement fréquente dans les populations d'origine hispanique et asiatique. La surdité due à la mutation A1555G peut être de tout degré et apparaître à tout âge, et a également été décrite chez des patients ayant développé une surdité après prise d'aminoglycosides. En effet, la forme d'ARN

ribosomal 12S avec mutation A1555G lie les aminosides avec une affinité anormalement élevée, ce qui peut expliquer l'apparition de surdité pour des doses normales d'aminosides.

La fréquence de cette mutation dans les surdités isolées de transmission maternelle est hétérogène d'une étude à l'autre. En France, on peut évaluer la prévalence des mutations de l'ADN mitochondrial à 1 % des surdités isolées. Les formes sporadiques restent exceptionnelles [4,32].

Tableau III : Principaux gènes responsables de surdité non syndromique et tableaux cliniques correspondant [33].

	Nom de la protéine	Chromosome	Nom du gène	Caractéristiques de la surdité de perception non syndromique	Nombre de familles publiées, origine géographique	Expression et rôle de la protéine
Transporteurs ou canaux (homéostasie endolymphe)	Connexine 26 (GJB2)	13q12	DFNB1 DFNA3	• Récessive : congénitale modérée à profonde, plate ou sur aigus, sans anomalie radiographique • Dominante : modérée à sévère, prélinguale, progressive, sans atteinte vestibulaire	Forme récessive la plus fréquente (Europe, Afrique, États-Unis, Pakistan, etc.)	Spécifique des cellules cochléaires non sensorielles : canaux intercellulaires pour le recyclage du K
	Connexine 31 (GJB3)	1p32	DFNA20	Progressive, débutant entre 20 et 40 ans, légère-moyenne, sur aigus, avec acouphène, de pénétrance incomplète	2 (Chine)	Idem
	Connexine 30 (GJB6)	13q12	DFNA3	Progressive, légère à profonde, sur médiums et aigus	1 (Italie)	Canaux intercellulaires, dans cochlée, cerveau, trachée, thyroïde
	Pendrine	7q31	PDS DFNB4	Congénitale, profonde, avec dilatation de l'aqueduc du vestibule	2 (Proche-Orient, Inde)	Transporteur transmembranaire des iodures (thyroïde) et chlorures (cochlée)
	KCNQ4	1p34	DFNA2	Progressive, postlinguale, sur aigus	6 (Europe, États-Unis)	Cerveau, cellules ciliées externes
Cytosquelette	Myosine VIIA	11q13	USH IB DFNB2 DFNA11	• Récessive : profonde, +/– aréflexie vestibulaire, congénitale ou début avant 16 ans • Dominante : modérée, progressive, début entre 4 et10 ans, sans atteinte vestibulaire	Tunisie, Chine, Japon	Cellules épithéliales ciliées (rétine, CCI) : transport intracellulaire
	Myosine XV	17p11	DFNB3	Profonde, congénitale, sans trouble vestibulaire	3 (Bali, Inde)	Cochlée (cils), cerveau, gonades, rein
	Diaphanous	5q31	DFNA1	Progressive, début vers10 ans, profonde à 30 ans	1 (Costa Rica)	Ubiquitaire : polarité cellulaire, polymérisation de l'actine (cils)
	Otoferline	2p23	DFNB9	Sévère à profonde, prélinguale	4 (Liban)	Spécifique des CCI et des cellules vestibulaires I : vésicules, membrane
Facteurs de transcription	POU3F4	Xq21	DFN3	Progressive, mixte, avec fixation de l'étrier et abouchement CAI-cochlée	Forme liée à l'X la plus fréquente	Cerveau, tube neural, vésicule otique embryon
	POU4F3	5q31	DFNA15	Progressive, début 18-30 ans, modérée à sévère, avec atteinte vestibulaire	1 (Sépharades)	Spécifique des cellules ciliées cochléaires (fœtus et adulte) : différenciation, survie
Matrice extracellulaire	Tectorine	11q23	DFNA12 DFNB21	Prélinguale, stable ou progressive, légère à sévère	3 (France, Belgique, Autriche)	Membrane tectoriale (spécifique de la cochlée)
	COCH	14q12	DFNA9	Progressive, début 35-55 ans, avec instabilité +/–épisodes ménériformes	États-Unis Belgique, Hollande	Conjonctif et nerf cochléo-vestibulaires
Métabolisme oxydatif	Fraction ribosome 12S	Mitochondrial np1555		Prélinguale ou progressive (enfant ou adulte), légère à profonde, parfois après aminosides, sans atteinte vestibulaire	20 % des surdités familiales ? Europe, Afrique, Asie	Ubiquitaire, mitochondries
	ARNt de la sérine	Mitochondrial np7445		Début entre 3 et 18 ans, progressive, légère à moyenne	3 (Écosse, Japon, Nouvelle-Zélande)	Ubiquitaire, mitochondries

C) dépistage :

La surdité présente toutes les caractéristiques requises pour faire l'objet d'un programme dépistage : maladie fréquente, difficile à diagnostiquer, avec un rapport bénéfice/coût élevé, ayant des conséquences irréversibles notamment sur la communication et qui peuvent être améliorées par une prise en charge précoce.

De plus, les progrès technologiques de ces dernières années ont permis d'avoir des techniques plus rapides et moins chères, pour dépister dès les premiers jours de vie un trouble de l'audition [34,35].

Les situations où le praticien doit chercher à se faire une opinion sur l'audition d'un enfant sont diverses. Il faut donc adopter une attitude systématique, en fonction de l'âge de l'enfant, et des moyens à disposition. En France le dépistage néonatal de surdité doit en théorie être proposé de façon systématique aux enfants faisant partie de la population dite « à risque de surdité ». Cependant, avec le dépistage ciblé, même dans le cas idéal d'un dépistage exhaustif sur la population à risque, on ne considère que la moitié des enfants sourds. En effet, 50 % de la population sourde n'appartient pas à cette population à risque. C'est pourquoi le dépistage universel en maternité est actuellement discuté en France [34].

Dans le cadre du dépistage néonatal, plusieurs recommandations préconisent un dépistage dans le premier mois de vie, les tests diagnostiques de confirmation devant être réalisés avant l'âge de 3mois à peu près.

Le meilleur moyen pour garantir le dépistage est donc de l'effectuer directement à la maternité quelques heures ou quelques jours après l'accouchement.

Ce dépistage s'inscrit dans une démarche de prévention secondaire des handicaps dans la mesure où la surdité a des conséquences sur le développement cognitif, langagier et affectif de l'enfant. Toutefois, informer les parents d'un dysfonctionnement sensoriel potentiel dès les premiers jours de vie de l'enfant peut

être à l'origine d'une désorganisation des premières relations parents–enfant, et certains professionnels émettent un avis réservé quant aux bénéfices réels d'un dépistage pratiqué pendant la période néonatale. C'est pourquoi plusieurs études se sont penchées sur cette question , et confirment la nécessité de réaliser un accompagnement psychologique immédiat des parents lorsque leur enfant présente un résultat positif au test de dépistage de la surdité néonatale permanente afin d'éviter la mise en place de processus psychologiques risquant d'affecter de manière plus ou moins irréversible le développement de l'enfant et des relations qu'il entretiendra avec ses parents. Pour ce faire, il est important de réaliser, dès la période néonatale, une prise en charge psychologique des dyades parents–enfant afin de rétablir des patterns interactifs harmonieux et de restaurer une représentation positive de l'enfant en consolidant le sentiment de compétences parentales lorsque celui-ci apparaît défaillant [35,36].

Modalités du dépistage

Chez le nouveau-né les tests auditifs subjectifs sont entachés d'erreurs en plus et en moins. Deux types de tests objectifs sont actuellement validés pour le dépistage néonatal de la surdité : les otoémissions provoquées (OEP) et les potentiels évoqués auditifs automatisés (PEAA) [36,37].

- OEP

Les OEP sont des sons de très faible intensité enregistrables dans le conduit auditif externe au moyen d'un microphone très sensible, en réponse à des stimuli sonores de faible intensité. La présence d'OEP permet de conclure à la normalité de la chaîne auditive allant de l'oreille externe aux cellules ciliées externes de l'oreille interne. L'absence d'OEP peut être due à :

- une déficience auditive de plus de 30dB, qui peut être transitoire, lorsqu'elle est liée à la persistance de liquide dans l'oreille moyenne, ou

définitive, lorsqu'elle est liée à une malformation des osselets ou à une oreille interne déficiente ;

- ü une erreur technique (sonde bouchée par du cérumen) ou un bruit de fond trop important (respiration bruyante de l'enfant, bruits parasites de l'entourage) : ce sont des tests de dépistage faussement positifs [36,38].

- o PEAA

Les PEAA sont l'enregistrement par électrodes de surface collées ou appliquées sur la peau de l'activité électrique sur les premiers relais des voies auditives, en réponse à des clics (sons de fréquence aiguë) à une intensité de 35 ou 40dB. Les PEAA ne testent donc que les fréquences aiguës et ne permettent pas d'apprécier l'audition sur les fréquences graves qui sont pourtant utiles pour la reconnaissance de la parole. Par ailleurs cet examen n'est pas réalisable si l'enfant bouge, car alors le signal électrique provenant de l'activité musculaire couvre l'activité électrique sur les voies auditives, ou si l'impédance des électrodes est élevée.

Si le résultat des OEP ou des PEAA est anormal des 2 côtés, l'examen est refait quelques heures plus tard, avant la sortie de la maternité. Si lors du deuxième test le résultat est encore anormal des 2 côtés, le dépistage est dit positif et l'enfant doit être adressé dans un centre d'audiophonologie pour poursuite des investigations permettant de conclure soit à une audition normale (faux positif) ; soit à une réelle hypoacousie (vrai positif). Avec un peu d'expérience le taux de faux positifs (absence d'OEP ou de PEAA alors qu'il n'y a pas de surdité permanente) est inférieur à 1 % (dépistage néonatale) [34,39 ,40].

D) Prise en charge et conseil génétique

Lorsque le diagnostic est posé, la prise en charge doit être pluridisciplinaire. Deux moyens importants vont permettre à l'enfant l'apprentissage des modes de communication : il s'agit de l'appareillage auditif et de la rééducation orthophonique [49].

1) Appareillage auditif

- Appareillage auditif conventionnel :

L'appareillage auditif est indiqué dans toutes les surdités bilatérales, quel que soit le degré de surdité, et il doit être rapidement mis en place après confirmation du diagnostic de surdité par les potentiels évoqués. Pour envoyer un enfant chez l'audioprothésiste, il est également impératif d'avoir évalué, au moins aux jouets sonores, la perception sur les graves, pour connaître la forme de la perte auditive (plate ou descendante) et l'amplification à apporter sur les différentes fréquences [18].

L'appareillage peut être fait dès les premiers mois de vie. Chez le petit nourrisson, les appareils seront portés lors des périodes d'éveil (changes, repas), et retirés lors du sommeil (pour éviter le Larsen lié au déplacement des embouts). L'appareillage à cet âge est toutefois limité par la possibilité de l'évaluation auditive, en se rappelant que le nouveau-né normo-entendant ne réagit pas en dessous de 70 dB. Enfin, une maturation de l'audition et des potentiels évoqués peut être observée au cours de la première année, en particulier chez le prématuré : la récupération progressive de la perte auditive peut alors conduire à réduire l'amplification prothétique mise en place précocement.

Les appareils auditifs sont généralement bien acceptés par les enfants, qui sentent rapidement le bénéfice qu'ils apportent, et qui s'y adaptent bien plus rapidement qu'un adulte (grâce à leur remarquable plasticité cérébrale). Plusieurs

raisons peuvent expliquer qu'un enfant retire systématiquement ses prothèses : amplification insuffisante ou excessive, otite séreuse ou externe intercurrente, troubles psychoéducatifs (en particulier, enfant qui n'accepte aucune contrainte et auquel les parents cèdent), parents non convaincus du diagnostic. Un tel rejet doit avant tout conduire à vérifier les seuils subjectifs et objectifs [41,42].

Chez l'enfant, les appareils auditifs sont systématiquement des contours d'oreille, du fait de la taille du conduit, avec des embouts souples qui seront renouvelés aussi souvent que la croissance du conduit auditif externe l'impose (tous les 2 mois chez le tout-petit) [41].

- L'implant cochléaire

L'implant cochléaire (IC) est une prothèse auditive implantable qui permet la transduction du signal acoustique en un signal électrique, rôle effectué normalement par les cellules ciliées internes.

L'implant cochléaire représente alors l'appareil prothétique le plus adapté pour rétablir, du moins en partie, les fonctions d'élaboration auditive puisqu'il stimule directement le nerf acoustique, contournant la cochlée abîmée [18].

Les indications classiques d'implantation cochléaire sont les suivantes :

- Âge à l'implantation : elle doit être la plus précoce possible, après la réalisation d'un bilan de surdité, d'un bilan orthophonique et d'un essai prothétique. En ce qui concerne les surdités congénitales, l'âge d'implantation se situe en général entre 18 mois et cinq ans car il est à présent prouvé qu'une intervention précoce donne un meilleur pronostic sur le développement de la communication orale, certains auteurs proposant même une implantation avant l'âge de 18 mois [41,42].
- Audiométrie : en cas de surdité profonde, l'IC est indiquée lorsque le gain prothétique ne permet pas le développement du langage oral. Par contre en

cas de surdité sévère, l'IC est indiquée lorsque le seuil d'intelligibilité de mots en liste ouverte est inférieur à 50 % [43].

- Absence de contre-indication médicale (absence de pathologie de l'oreille moyenne) ou radiologique (anomalie de la cochlée).

Plusieurs études ont été réalisées sur l'efficacité de l'implant cochléaire chez les enfants atteints de surdité congénitale avec un déficit de la connexine 26, qui prouvent que les lésions produites par un déficit en connexine 26 ne semblent pas affecter les avantages obtenus avec l'implant cochléaire. Les patients atteints de DFNB1 peuvent être considérés, si les conditions générales appropriées sont remplies, Comme excellent candidats à des implants cochléaires [44,43].

2)Orthophonie

L'appareillage sans orthophonie est un non-sens. En effet, les appareils ne suffisent pas pour que l'enfant « rattrape » le retard pris dans l'acquisition du langage, et dans l'analyse auditive nécessaire pour une parole précise et un apprentissage facile du langage écrit. De la même manière, l'orthophonie est utile, même en cas de surdité de transmission transitoire, après le traitement de l'otite séreuse [46].

L'orthophoniste peut également procurer un soutien moral et des conseils aux parents déstabilisés par l'annonce du diagnostic et proposer plusieurs modes de communication à l'enfant et aux parents [46].

Le langage parlé complété (LPC) et la langue des signes française (LSF) sont les deux outils les plus couramment utilisés.

- La langue des signes française [18,46]

Pendant longtemps, les sourds, isolés n'ont pu enrichir leurs langues signés et ont dû se contenter d'une gestuelle simpliste ; de ce fait, ne disposant pas d'une langue élaborée, il leur était donc impossible de développer des capacités intellectuelles égales à celles de leur entourage entendant. C'est dans les familles de sourds qu'ont pu s'élaborer les premiers fondements de la LSF, et c'est en se regroupant que les sourds ont pu enrichir leur langue.

L'abbé Charles Michel de l'Epée fût, en 1760, le premier entendant connu à s'intéresser aux modes de communication des «sourds-muets» en observant un couple de jumelles sourdes communiquer entre elles par gestes; il découvre l'existence d'une langue des signes. Il décide alors de regrouper les enfants sourds pour les instruire. Il apprend lui-même la langue des signes grâce à ses élèves. Il ouvre une véritable école pour sourds qui deviendra l'Institut national des jeunes sourds, aujourd'hui Institut Saint-Jacques, à Paris.

La LSF est une langue à part entière utilisée par les sourds pour communiquer entre eux. Il existe aussi un alphabet dactylologique utilisé pour épeler les noms propres ou les mots qui n'existent pas encore en LSF (Annexe 6). Elle possède comme toutes les langues naturelles une double articulation, un lexique, une syntaxe et une grammaire. Les phrases de la langue des signes sont gouvernées par une grammaire qui concerne les mouvements des mains et des bras dans l'espace ainsi que les expressions du visage et les mouvements de la tête et des épaules qui les accompagnent.

- La langue parlé complété [18,46]:

Le LPC est différent, c'est un codage gestuel simultané à la lecture labiale.

Le code se compose de huit configurations de main pour représenter les consonnes ainsi que de cinq emplacements sur le visage pour représenter les voyelles.

3)Guidance parentale, projet éducatif

Si l'enfant a moins de 3 ans ou si la surdité est sévère ou profonde, la rééducation est en général réalisée dans un centre d'éducation précoce. Un projet éducatif adapté à chaque enfant est élaboré après discussion entre les parents et l'équipe pluridisciplinaire (médecin audiologiste, orthophoniste, psychomotricien, psychologue). Les différents modes de communication sont expliqués aux parents (Tableau 8). Le travail en groupe de la communication, une rééducation psychomotrice, un soutien psychologique et éducatif pour les parents, précèdent ou sont associés à l'orthophonie.

La prise en charge comporte plusieurs aspects : donner aux parents les moyens de communiquer au quotidien avec leur enfant (par une « guidance » ou « accompagnement » parental), aider l'enfant à différencier et reconnaître les sons (« éducation auditive »), puis travailler l'articulation, la parole et le langage. [18,46]

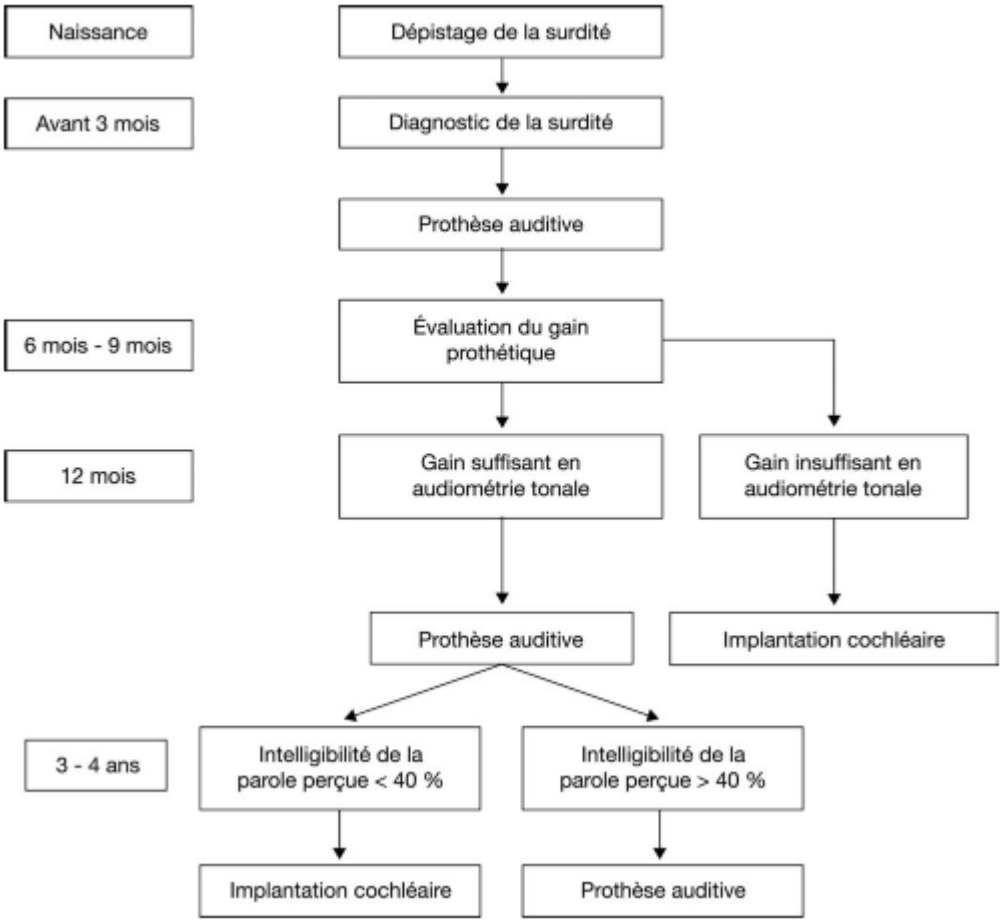
4)Suivi évolutif

Il est indispensable de revoir l'enfant plusieurs fois dans les premiers mois suivant le diagnostic, pour guider le réglage des appareils, répéter et affiner l'évaluation audiométrique, et suivre le développement de l'enfant. Les progrès de parole et de langage sont évalués par des bilans orthophoniques réguliers. Une surveillance audiométrique au moins annuelle permet de juger l'évolutivité de la perte auditive.

Le médecin conseille également les parents dans le choix de la scolarité, et informe le médecin scolaire des adaptations nécessaires (en particulier microphone hautes fréquences, qui transmet les paroles de l'enseignant directement aux prothèses auditives de l'élève). Une évaluation neuropsychologique est conseillée en

cas d'évolution insuffisante du langage oral ou de difficultés d'apprentissage scolaire.

En cas de surdité profonde, si les progrès de la communication orale et le gain prothétique sont limités, l'enfant doit être orienté vers un centre d'implantation cochléaire dans l'année qui suit le diagnostic, car les résultats sont d'autant meilleurs que l'implantation est précoce [18].



Arbre décisionnel N°2 : Calendrier schématique de prise en charge d'une surdité sévère ou profonde de l'enfant [18].

5)Quelques thérapies géniques

Grâce aux progrès accomplis dans les années récentes, le chemin de la thérapie génique des surdités est désormais ouvert [48].

Ainsi, deux grandes voies de recherche ont été développées pour tenter de restaurer par thérapie génique l'audition dans le cadre de surdités causées par des cellules ciliées défectueuses : la régénération des cellules ciliées pour les surdités acquises, et l'introduction d'un gène thérapeutique pour corriger les surdités génétiques [48,49].

Les récents succès de la thérapie génique dans le traitement de certaines formes de cécité ont fait naître l'espoir qu'une telle stratégie puisse également constituer une alternative thérapeutique pour restaurer l'audition chez les malentendants. Cette thérapie repose sur le transfert de matériel génétique, un transgène, dans les cellules déficientes pour obtenir un effet thérapeutique transitoire ou permanent. Une telle approche offre la possibilité de manipuler les gènes dans les cellules cibles, soit en empêchant l'expression d'un allèle muté qui exerce un effet dominant négatif, soit en rétablissant l'expression d'un gène défectueux. Elle pourrait être également utilisée pour atténuer les effets délétères des traumatismes acoustiques, voire pour la survie ou la réparation de cellules endommagées ou défectueuses dans l'oreille interne [48].

Il existe actuellement quelques avancées dues aux progrès scientifiques et qui pourront très bien s'appliquer au traitement de la connexine 26. Il existe un projet européen depuis 2005 qui permet de grandes études sur les surdités génétiques. Ce projet dit EuroHear représente au total pas moins de vingt-deux laboratoires soit deux cent cinquante scientifiques d'une dizaine de pays. Un regroupement d'experts pour décrypter à la fois la physiopathologie des surdités comme les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent le fonctionnement normal de la cochlée.

Le programme s'affiche sous la forme d'un slogan : "Bringing the Genetic Basis of Deafness to Light" ("Mettre en lumière les bases génétiques de la surdité") [46].

L'application thérapeutique a une place importante dans ce projet. Elle en est même l'objectif ultime et laisse la possibilité, à terme en fonction du succès de ce projet, de prévenir l'apparition de la presbyacousie [46].

La thérapie génique dans les surdités n'a été envisagée jusqu'ici que chez l'animal. Un premier axe de recherche consiste à transférer un gène "correcteur" chez des individus présentant une mutation de ce gène responsable de surdité. Malheureusement, les gènes impliqués dans les surdités génétiques agissent très précocement au cours du développement de la cochlée. Le transfert du gène de la surdité après la naissance ne permettrait donc pas de corriger le déficit auditif. Les expériences déjà publiées portent ainsi sur l'effet préventif du transfert de gène chez l'embryon, ou dans les cellules germinales des parents [48].

Une deuxième voie porte sur le transfert, dans l'oreille interne de l'animal adulte, de gènes de facteurs de croissance neuronaux (BDNF, GDNF) afin d'éviter la destruction des cellules ciliées et des neurones provoquée par les aminosides [48,49].

L'intérêt de ces gènes dans les surdités génétiques reste à déterminer.

Des chercheurs américains proposent une intervention thérapeutique novatrice, ciblant un déficit génétique observé dans syndrome d'Usher, qui associe une atteinte néonatale des fonctions vestibulaires à une surdité précoce, à une rétinite pigmentaire retardée, responsable de la perte de la vue dans l'enfance ou à l'adolescence. Entre 6 et 8 % de ces maladies sont liées à une mutation du gène USH1C, qui induit un épissage alternatif d'une protéine de type Harmonine, aboutissant à la synthèse d'une forme tronquée et inactive de la protéine [49].

C'est cette anomalie génétique que les chercheurs ont corrigée, tout au moins dans un modèle murin du syndrome d'Usher présentant cette mutation. Ces souris sont porteuses de la mutation et présentent dès la naissance un déficit profond de l'audition, attesté par des tests électriques et de comportement [49].

Un oligonucléotide antisens a été généré afin de corriger la mutation unique responsable de l'épissage alternatif de la protéine. Une injection unique, par voie intra-péritonéale, de l'ARN antisens à ces animaux nouveau-nés corrige de façon incomplète, mais significative, l'expression de la protéine sauvage. Les souriceaux traités récupèrent surtout une fonction vestibulaire et une audition quasi identique à celle observée chez des souris sauvages. L'analyse histologique des souris traitées montre la correction par l'oligonucléotide de l'architecture cochléaire. L'effet induit par le traitement persiste plusieurs mois après l'injection, ce qui suggère le potentiel curatif à long terme de cette approche génétique. L'impact de ce traitement sur la vision des animaux n'a malheureusement pas pu être analysé dans ce travail préliminaire, en raison du caractère retardé des atteintes oculaires se développant au cours du syndrome d'Usher. Cette approche novatrice reste bien sûr à valider chez l'homme, chez qui des interventions in utero risquent d'être nécessaires, en raison du développement précoce des appareils visuels et auditifs au cours de l'embryogenèse [49].

Ø La cochlée de souris, un modèle expérimental de choix :

La cochlée se prête particulièrement bien à la thérapie génique pour deux raisons principales :

§ il s'agit d'un organe relativement bien isolé du reste de l'organisme, ce qui limite la diffusion systémique de l'agent thérapeutique administré (virus, nucléotides) ;

§ elle est remplie de liquides (endolymphe et périlymphe), ce qui favorise la dissémination locale des agents thérapeutiques à un grand nombre de cellules cibles.

Actuellement, les recherches sont centrées sur les techniques à utiliser pour une meilleure efficacité de transfert des gènes aux cellules de la cochlée, et des applications spécifiques, telles que la régénération et la protection des cellules ciliées. Bien que la petite taille de sa cochlée complique la chirurgie et même l'obtention d'explants de l'organe de Corti à des fins expérimentales, la souris est actuellement l'animal de choix pour explorer les possibilités de la thérapie génique des surdités humaines. En effet, le génome de souris est entièrement séquencé, et les modèles murins naturels ou obtenus par ingénierie génétique reproduisent en général fidèlement les formes de surdité humaines correspondantes, ce qui a permis dans la plupart des cas de préciser le rôle des gènes de surdité identifiés. De plus, la durée de vie de la souris permet à la fois d'évaluer le rôle joué par l'environnement, notamment sonore, dans l'évolution de la surdité, et d'apprécier l'efficacité d'un traitement à long terme [48].

Ø Le choix du vecteur permet un ciblage cellulaire précis du transgène thérapeutique

Dans la thérapie génique, un gène est transféré à des cellules déficientes par l'intermédiaire de transporteurs viraux ou de cargos de membranes artificielles capables d'atteindre et de pénétrer la cellule cible. Le vecteur est choisi en fonction de l'objectif thérapeutique recherché, des cellules à atteindre et du gène à transférer. Par ailleurs, l'utilisation d'un promoteur spécifique ou de vecteurs viraux particuliers permet de contrôler l'expression spatio-temporelle du gène transféré [48].

Le vecteur viral qui a rapidement retenu l'attention pour le transfert de gènes dans l'oreille interne est l'AAV (*adeno-associated virus*), du fait de la simplicité de son génome et des nombreux sérotypes et variants génomiques disponibles. Ce vecteur, non pathogène et peu immunogène, permet une expression du transgène stable dans le temps. Il est capable d'infecter des cellules qui ne se divisent plus, (ce qui est le cas des cellules sensorielles de la cochlée). Il persiste de façon prolongée sous forme épisomale (extrachromosomique) et a un faible risque d'intégration dans le génome. Enfin, son utilisation a été récemment approuvée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement d'une maladie génétique rare, le déficit en lipoprotéine lipase1. À ce jour, 12 sérotypes d'AAV ont été décrits et classés (AAV1 à -12), et plus de 100 variants ont été isolés. Chaque sérotype possède un tropisme préférentiel, offrant ainsi la possibilité d'un meilleur ciblage cellulaire du transgène [47,48,50].

Des virus hybrides ou pseudotypés, où le génome et la capside sont de sérotypes différents, ont été également construits pour augmenter l'efficacité de la transfection [48,50].

Ø De nouvelles techniques d'administration pour éviter la cochléostomie

Des avancées significatives ont été obtenues concernant la voie d'administration dans la cochlée. Ainsi, le traitement de la membrane de la fenêtre ronde par collagénase ou par acide hyaluronique permet d'augmenter l'expression du transgène et la proportion des cellules ciliées transfectées. Néanmoins, pour un meilleur contrôle de l'expression spatiotemporelle et de la quantité d'agent thérapeutique transférée, une injection directe dans la cochlée reste l'approche la plus efficace. On a observé que la microinjection intracochléaire d'AAV à travers la membrane de la fenêtre ronde de souriceaux âgés de deux jours n'affecte pas la morphologie de la cochlée (Meyer et al, résultats non publiés). Contrairement à ce

qui a été décrit chez les souris injectées au stade adulte, les seuils auditifs enregistrés au niveau de l'oreille au-delà de la deuxième semaine postopératoire chez les animaux injectés au stade précoce sont comparables à ceux de l'oreille témoin, suggérant que la chirurgie et l'injection du vecteur AAV n'interfèrent guère avec le processus de maturation du système auditif et la fonction cochléaire [48].

Ces résultats sont très encourageants pour développer des approches thérapeutiques applicables en clinique, avec une bonne préservation de la fonction auditive. En effet, cette approche pourrait être une alternative à la cochléostomie, plus difficile à réaliser et moins attrayante, car elle peut provoquer des lésions de la cochlée avec une perte significative de cellules sensorielles auditives [48,52].

Ø Thérapie génique cochléaire des surdités génétiques

La stratégie thérapeutique peut être différente selon la forme de surdité à traiter. Les surdités transmises sur le mode autosomique dominant sont généralement progressives. Dans ce cas, l'objectif thérapeutique est d'arrêter la progression de la surdité en inhibant l'expression de l'allèle muté sans affecter celle de l'allèle sain. Un moyen de réaliser cette inhibition sélective de l'allèle muté est d'utiliser l'interférence ARN (ARNi).

L'un des résultats les plus encourageants concernant l'utilisation de l'ARNi a été obtenu sur des souris défectueuses pour le gène codant pour la connexine 26. Une éponge de gélatine résorbable imbibée de liposomes enrobant l'ARNi spécifique de la connexine 26 a été placée contre la membrane de la fenêtre ronde. Cela a permis de réduire de 70 % l'expression de l'allèle muté et de stopper la progression de la perte auditive, sans diminution significative de l'expression de l'allèle sauvage. Cela démontre que l'ARNi peut être utilisée in vivo avec une spécificité et une efficacité satisfaisantes pour prévenir la perte d'audition d'une surdité génétique par effet dominant négatif. Une étude récente, dans un modèle murin de la surdité

autosomique dominante progressive DFNA15 par mutation du gène POU4F3 (POU class 4 homeobox 3), a par ailleurs montré qu'on peut empêcher la dégénérescence des neurones cochléaires par une thérapie génique via un adénovirus forçant l'expression du gène codant pour le facteur de croissance BDNF (brain-derived neurotrophic factor), un facteur nécessaire au développement et au maintien de l'innervation des cellules ciliées internes de la cochlée. Une telle approche pourrait être utilisée pour améliorer l'efficacité des implants cochléaires, dont le principe repose sur une stimulation électrique directe des fibres du nerf auditif. Certaines surdités transmises sur le mode autosomique récessif (80 % des cas) pourraient être traitées par transfert du gène sain correspondant au gène défectueux. Des résultats encourageants ont été obtenus chez la souris. L'audition des souris défectueuses pour la connexine 30 a été partiellement rétablie en surexprimant le gène codant pour la connexine 26. Plus récemment, une restauration de l'audition a été obtenue chez les souris homozygotes mutantes dépourvues du transporteur vésiculaire du glutamate VGLUT3. Ces souris, considérées comme un modèle de la surdité humaine autosomique dominante DFNA25, retrouvent une audition quasi normale sept jours après une seule injection intracochléaire du gène Vglut3 vectorisé dans le virus adéno-associé AAV1. Une telle approche consistant à compenser la perte de fonction du gène défectueux par transfert d'une copie saine de ce gène dans les cellules qui l'expriment, apparaît comme la plus prometteuse pour traiter efficacement et durablement certaines formes génétiques de surdité [48,52].

L'application thérapeutique a une place importante dans ce projet. Elle en est même l'objectif ultime et laisse la possibilité, à terme en fonction du succès de ce projet, de prévenir l'apparition de la presbyacousie. Le conseil génétique dépend du mode de transmission. Le diagnostic pré natal et pré implantatoire reste possible si la mutation est connue. (Tableau IV)

TABLEAU IV : Risque de récurrence d'une surdité génétique dans la fraterie.

Mode de transmission	Le sujet sourd	Les parents	Le risque de surdité dans la fraterie
Autosomique récessif	Homozygote	Hétérozygotes sains ou sourds	25 %
Autosomique dominant	Hétérozygote	Hétérozygotes et un des parents est sourd	50 %
Lie à l X	Homozygote si féminin Hétérozygote si masculin	Mère hétérozygote conductrice et père hétérozygote sain	50 % de frères atteints · 50 % de sœurs conductrices
		Mère saine et père hétérozygote sourd	100 % de fils sains · 100 % de filles conductrices
Mitochondrial	Mutation mitochondriale	Mère sourde et père sain ou sourd	100 %. L'expression dépend du pourcentage des cellules mitochondriales mutées

LA SURDITE LIEE AUX MUTATIONS DU GENE GJB2

A. Gène codant

Quatre gènes de connexine, exprimés dans l'oreille interne, peuvent être impliqués dans des surdités isolées ou syndromiques :

· GJB2 (connexine 26, en 13q11. q12)

· GJB6 (connexine 30, en13q11. q12)

· GJB3 (connexine 32, en Xq13. 1)

· GJB1 (connexine 31, en 1p34)

Le gène GJB2MIM121011 (Gap Junction protein Beta 2, 26 kDa) codant pour la connexine 26 est un petit gène constitué de deux exons, le premier exon n'est pas transcrit, le deuxième constitue la partie codante du gène [53,54].

Le gène GJB2 est situé avec le gène GJB6 sur le locus DFNB1 qui est localisé sur le bras court du chromosome 13 (13q12. 11) (chr13 :19659609-19665037). Ce locus est le premier locus responsable de surdité neurosensorielle autosomique récessive à être identifié par Guilford et al en 1994 chez une famille tunisienne. GJB6 se trouve sur le même chromosome, en position télomérique (chr13 :19694102-19703067).

Près de 150 variations nucléotidiques de ce gène ont été rapportées incluant 25 polymorphismes. Le caractère délétère de certains allèles est encore controversé tel que les mutations M34T, V37I et R127H.

La mutation 35delG secondaire à une délétion d'un nucléotide (guanine) en position 35 est la plus fréquente dans les pays occidentaux et méditerranéens. [52]

Elle entraine un décalage du cadre de lecture et aboutit donc à l'apparition d'un codon stop prématuré au codon 13 et par conséquent à la formation d'une protéine tronquée non fonctionnelle. D'autres mutations majoritaires sont

retrouvées dans certaines populations : 167delT dans la population juive ashkénaze, 235delC au Japon, en Chine et en Corée ...

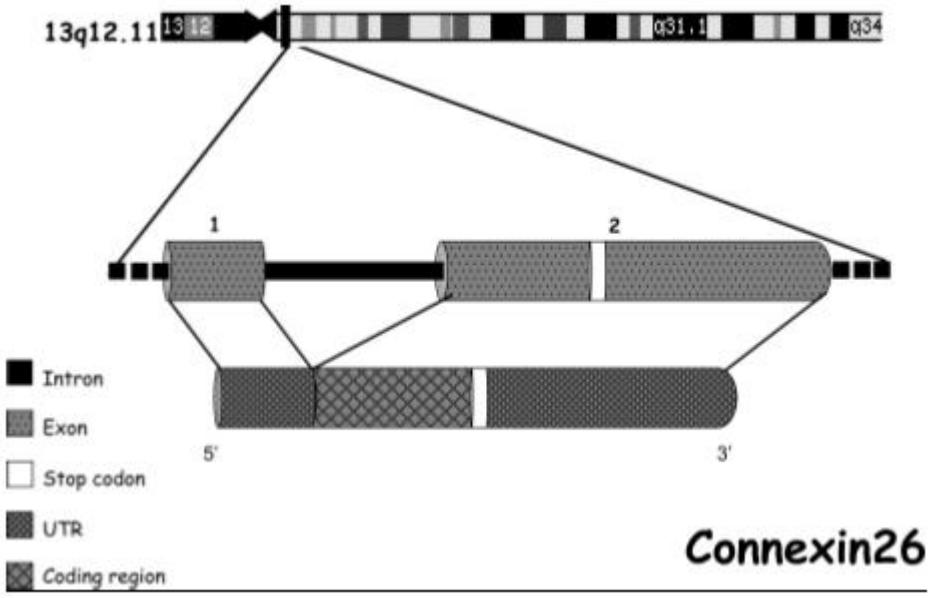


Figure 20 :GJB2 structure et localisation [54]

B. Protéine

1. Définition

Les connexines sont de petites protéines transmembranaires, impliquées dans la formation de jonctions communicantes (GAP junctions) entre cellules adjacentes, pour la majorité des cellules de l'organisme. (Figure n°21) La jonction communicante est formée de deux connexons, un par membrane. Chaque connexon est un hexamère formé de 6 connexines ménageant entre elles un canal hydrophile de 2 nm de diamètre. Les connexines possèdent quatre domaines transmembranaires (M1 à M4), dont le troisième, le plus hydrophile, constitue l'intérieur du canal. Les extrémités amino- et carboxy-terminales sont cytoplasmiques et les deux boucles extracellulaires sont responsables de l'interaction entre deux connexons. Les connexines diffèrent principalement par la longueur et la composition de leur

extrémité carboxy-terminale. Quinze connexines différentes sont actuellement connues chez les mammifères. Elles sont désignées en fonction de leur poids moléculaire ; par exemple, la connexine 26 a un poids moléculaire de 26,000 daltons [17].

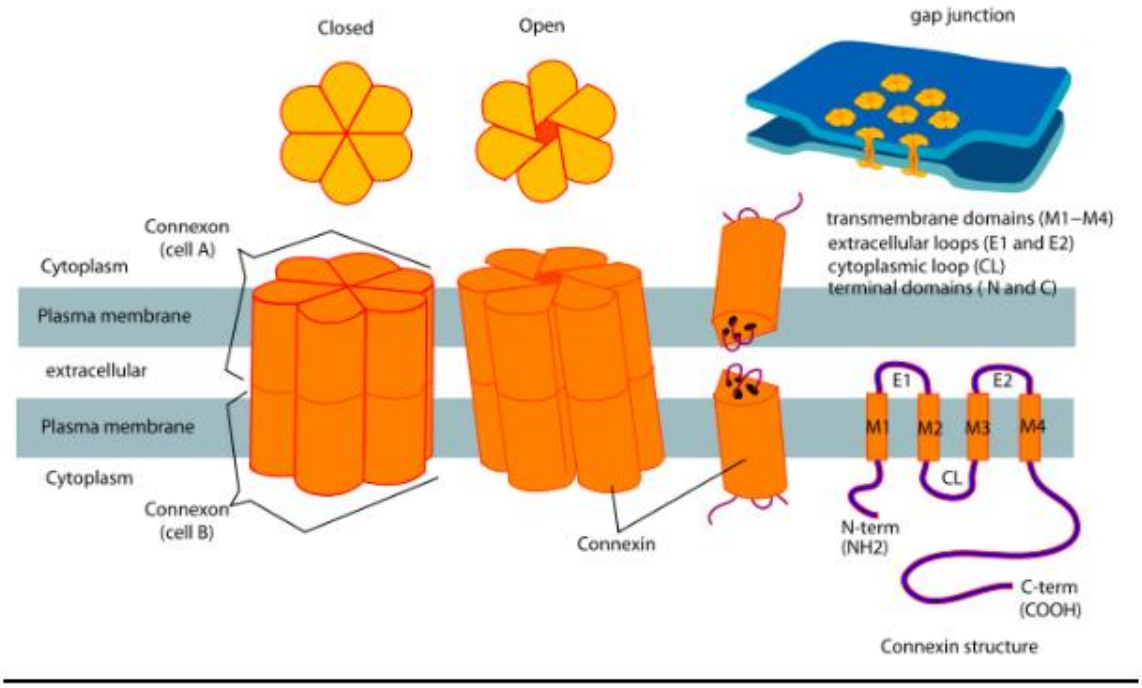


Figure n°21: Schéma d'une jonction communicante entre 2 cellules adjacentes [17].

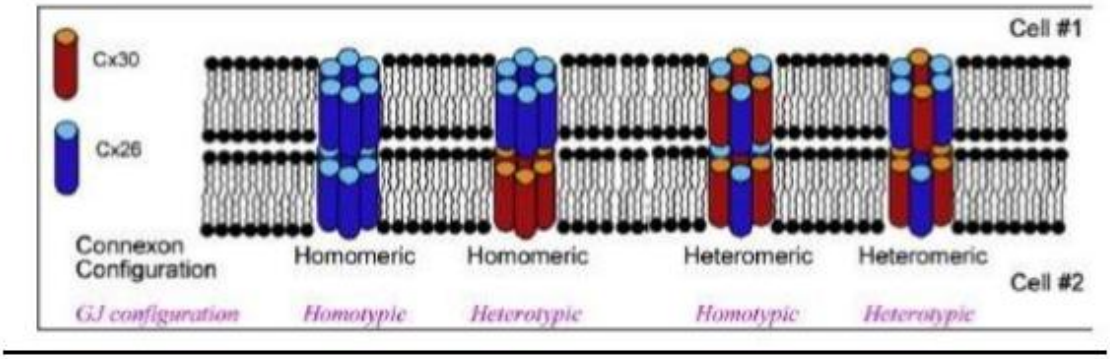


Figure n° 22: Configuration moléculaire des Gap jonctions cochléaires formées par l'union des connexines 26 et 30 au niveau de la membrane cellulaire [55].

2. Rôle :

Durant le développement embryonnaire l'expression de la connexine 26 ainsi que la connexine 30 a été détectée dès 11 semaines de gestation. Le taux adulte est atteint à 20 semaines de gestation.

Des études d'immunomarquage sur des cochlées de souris ont montré que la connexine 26 est présente au niveau du limbe spiral, du ligament spiral, des cellules de soutien de l'organe de Corti, des cellules ciliées internes et externes et au niveau de la strie vasculaire ainsi que sur la plupart (> 85 %) des GAP jonctions de la cochlée. Il a été démontré par co-immunoprécipitation que la connexine 26 est présente seule ou associée à la connexine 30 sur une même GAP jonction [55,56,57,58].

Ces études laissent suggérer que la connexine 26 ainsi que la connexine 30 sont impliquées dans le recyclage du potassium (K+) en facilitant son transport rapide à travers le réseau des cellules de soutien vers la strie vasculaire, où il est activement attiré vers l'endolymphe. Une théorie plus récente, envisage une possible contribution du réseau de Gap jonctions cochléaire à l'homéostasie de l'épithélium sensoriel avasculaire de l'organe de Corti [59].

C- Physiopathologie:

1- Mutations du gène de la connexine 26 (Fig22):

a- Mutations empêchant la formation de Gap junctions :

Le cycle de vie de la connexine 26 comporte la synthèse de la protéine, son transport vers la membrane plasmatique, son insertion membranaire et la formation de connexons puis sa dégradation. [60]

Ce type de mutations peut créer un dysfonctionnement ou une dégradation prématurée de la connexine avant son arrivée au niveau de la membrane cellulaire ou encore affecter les liaisons avec d'autres protéines intracellulaires.[60]

b- Mutations entrainant la formation de Gap jonctions non fonctionnelles :

Le couplage ionique intercellulaire est affecté, à l'origine d'un dysfonctionnement de la jonction intercellulaire ou encore d'une anomalie d'alignement de deux connexons.[55]

c- Mutations entrainant une perte spécifique dans le couplage biochimiqueintercellulaire :

Ce type de mutations modifie la perméabilité des Gap jonctions pour certaines molécules.

Chang et al. a mis en évidence, chez des souris présentant ce type de mutations de la Cx30, une réduction dramatique du transport du glucose par les Gap onctions avec des taux élevés de radicaux libres dans les cellules de soutien de la cochlée. [59]

Cette étude laisse suggérer l'hypothèse que le transport du glucose au niveau des Gap jonctions pourrait également être perturbé en cas de mutation de la Cx26. [59]

Le glucose étant la source majeure d'énergie pour l'activité métabolique des cellules, un déficit chronique au niveau de l'organe de Corti où la microcirculation

est généralement pauvre, peut avoir des effets néfastes sur la survie et les fonctions cellulaires. [61]

d- Mutations causant un gain de fonction : hémi canal anormal s'ouvrant à l'état de repos :

Une mutation particulière de la Cx26 (G45E) est responsable d'un changement de charge de la chaine d'acide aminé du neutre au négatif. Il est donc probable qu'elle affecte la fixation du Ca^{2+} aux hémi canaux. Les essais de marquage par colorant montrent, qu'en présence de concentrations extra cellulaires normales en Ca2+ survient une fuite à travers les canaux des Gap jonctions, ce qui crée une surcharge et finalement une mort cellulaire. Stong et al. rapportent la survenue d'une apoptose puis d'une mort cellulaire dans les 24 h.[62]

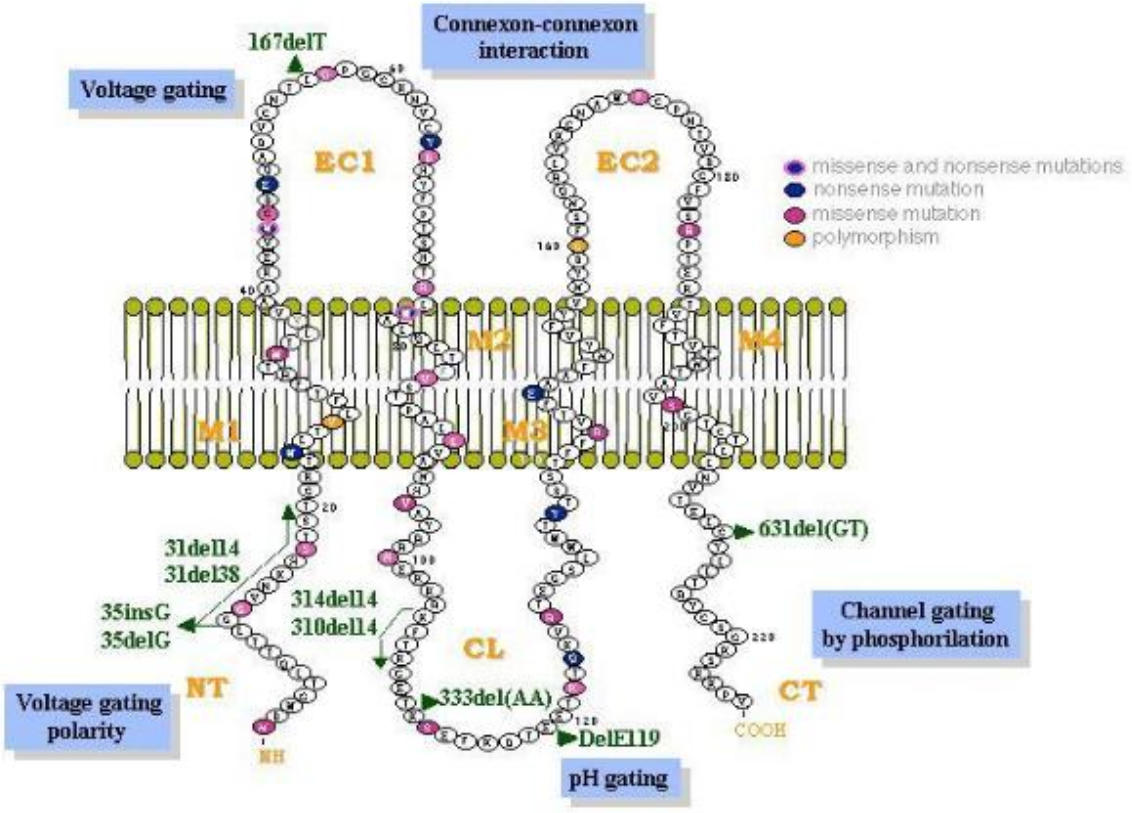


Figure n°22: Localisations des mutations de la connexine 26 rapportées dans la littérature et liées à la surdité [62] .

2. Théories actuelles sur les mécanismes de surdités liées à la connexine 26

a- Perturbation du recyclage endocochléaire du K^+ :

La notion d'implication des mutations des Gap jonctions cochléaires dans le recyclage du K^+ est remise en cause. En effet, de nouvelles données indiquent que le canal intercellulaire formé par les Gap jonctions n'est pas significativement perturbé par l'absence de la Cx26 ou la Cx30 seules. Les données de l'immunomarquage obtenues à partir de modèles de cochlées de souris avec délétion totale ou partielle de la Cx26, confirment la présence de Gap jonctions monomériques dans les cochlées de souris mutées. [63]

Les mutations de la connexine 26 qui affectent spécifiquement le couplage biochimique sont suffisantes pour être responsables de surdité chez l'homme. [63]

Ceci indique que les anomalies du transfert des grosses molécules à travers les Gap jonctions peuvent être à la base des mécanismes de surdité. [64,65]

b- Rupture de la barrière endothéliale :

Il est bien connu que la perte du potentiel endolymphatique (+80mV) est directement responsable de surdité. Les cellules endothéliales endommagées tapissant les microvaisseaux de la strie vasculaire pourraient engendrer une fuite avec surcharge du mécanisme générateur du potentiel endolymphatique. Pourtant, la connexine 26 n'est pas exprimée au niveau des cellules endothéliales de la strie vasculaire. La relation entre dysfonctionnement des Gap jonctions et les dégâts sur la barrière endothéliale reste donc non encore expliquée.

Ainsi de nouvelles études doivent être réalisées pour tester la nouvelle théorie qui lie la surdité à une rupture de la barrière endothéliale au niveau de la strie vasculaire.[59]

c- Déficit dans le transport facilité des métabolites à travers les Gap jonctions :

Des études récentes montrent que le glucose de la circulation sanguine, pourrait atteindre les cellules de soutien de la cochlée, les fibrocytes de la paroi latérale du canal cochléaire et le limbe spiral grâce aux Gap jonctions. Chang et al montrent qu'il existe un déficit chronique en glucose et non un blocage de la voie de recyclage du K^+ chez les souris avec Cx30 non fonctionnelle. Ils ont également prouvé une réduction du transport du glucose à travers les Gap jonctions et l'augmentation de la production de ROS (reactive oxygen spicies: générés par l'épuisement d'ATP en cas de déficit en glucose) au niveau des cellules de soutien. [59,]

En se basant sur ces résultats, Chang et al. suggèrent que la surdité liée à des mutations responsables d'une perte de fonction des connexines, est due à une réduction de l'efficacité du transfert des métabolites énergétiques (ex. glucose) à travers le réseau intercellulaire des Gap jonctions, particulièrement au niveau des régions de la cochlée où la circulation est pauvre (ex. organe de Corti). L'effet néfaste accumulé sur l'homéostasie cellulaire devient destructeur quand des quantités importantes de ROS sont produites, conduisant à une mort cellulaire et un dysfonctionnement cochléaire. [59,66,67]

3. Corrélations génotype-phénotype clinique :

Le gène GJB2 est en cause d'une part dans la forme majoritaire de surdité de l'enfant, la surdité autosomique récessive DFNB1, et d'autre part dans une forme rare de surdité autosomique dominante, DFNA3. Des mutations particulières de ce gène rendent compte également de trois syndromes rares. [7,68]

a. La surdité autosomique récessive DFNB1 :

Soixante mutations du gène GJB2 ont été décrites dans le monde. Au Maroc, comme dans les pays occidentaux et méditerranéens, une mutation prédomine largement : 35delG. Elle est due à la délétion d'une base d'ADN, une guanine, en position 35 dans la partie codante du gène. Cette mutation entraîne un décalage du cadre de lecture et aboutit à la formation d'une protéine tronquée. La déficience auditive est congénitale et stable dans la majorité des cas (une évolutivité est observée dans moins de 20 % des cas, le plus souvent faible). Aucun épisode d'aggravation brutale de surdité n'a été décrit dans cette forme de surdité. La surdité est de tous degrés mais est le plus souvent sévère à profonde. Les courbes audiométriques sont dans la grande majorité des cas, plates (atteinte similaire de toutes les fréquences) ou descendantes (atteinte préférentielle des fréquences aiguës). La tomodensitométrie des rochers et les épreuves vestibulaires caloriques sont normales. [61]

b. La surdité autosomique dominante DFNA3 :

L'implication du gène de la connexine 26 dans la forme de surdité DFNA3 a fait longtemps l'objet de controverses. Les caractéristiques de la surdité, transmise dans tous les cas sur un mode autosomique dominant, sont très différentes en fonction des mutations : par exemple pour la mutation W44C, la surdité est

prélinguale, bilatérale et symétrique, modérée à profonde et atteint toutes les fréquences alors que pour la mutation C202F, la surdité apparaît entre 10 et 20 ans atteint initialement les hautes fréquences et évolue lentement pour devenir légère à moyenne à 50 ans [69,70].

c. La surdité syndromique :

La surdité liée à la connexine 26 est le plus souvent isolée. Néanmoins, l'association à des signes cutanés a été décrite dans la littérature. Il s'agit de l'hyperkératose palmoplantaire associée à la mutation dominante G59A, la kératodermie mutilante ou syndrome de Vohwinkel associée à la mutation D66H et enfin le KID syndrome (kératodermie- ichthyose-surdité). [71,72]

MATERIEL ET METHODES

A- Critères d'inclusion des patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée entre Avril 2003 et Décembre 2016, à propos de 1070 patients dont 386 cas témoins (cliniquement normaux et sans antécédents familiaux de surdité), et 684 patients présentant une surdité isolée.

Nos patients ont été recrutés en consultation ORL et auprès des associations et des écoles pour enfants sourds à travers les différentes régions du Maroc (Tableau V).

La majorité des patients ont bénéficié d'un interrogatoire détaillé, d'un examen ORL et général systématiques associés à une exploration fonctionnelle de l'audition et une imagerie du rocher, ainsi qu'une consultation génétique.

On a exclue de l'étude les patients présentant une surdité syndromique ou de cause environnementale, telle un ictère néonatal, une méningite bactérienne, une prématurité ou encore une infection virale prénatale.

Tableau V: Associations, services et centres médicaux ayant recruté les patients de l'étude.

Association / service	Ville
Service ORL	CHU Hassan II, Fès
Association AMAL pour enfants sourds	Oujda
Association HANANE	Tétouan
association Youssouffia	Youssoufia
Ecole LALA ASMAE	Rabat
Ecole MABROUKA (classe enfants sourds)	Tanger
Association ANASSR	Rabat
Association ALAMAL	El Jadida

B- Etude clinique et para clinique

Tous les patients ainsi que leurs familles (en cas de surdité familiale) ont bénéficié d'un interrogatoire détaillé et d'un examen ORL et général systématiques.

Les potentiels évoqués auditifs précoces (PEAP) ont été réalisés pour les cas où l'audiométrie n'était pas réalisable.

Le bilan clinique a souvent été complété par une tomodensitométrie des rochers et un bilan biologique.

Enfin un arbre généalogique a été réalisé pour orienter l'étude génétique ultérieure.

C- Analyse génétique :

1)Prélèvement et extraction d'ADN :

Avant tout prélèvement, une fiche qui porte les renseignements, l'accord et le consentement de l'intéressé ou de ses parents sont obligatoires.

Un prélèvement de sang périphérique a été réalisé sur deux tubes, puis adressé au service de génétique médicale.

L'extraction de l'ADN a été ensuite réalisée par kit ou par sel.

Les tubes peuvent être conservés à +4°C ou -20°C pour utilisation ultérieure.

L'extraction de l'ADN (acide désoxyribonucléique) est une technique qui isole de l'ADN à partir d'une cellule en quantité et en qualité suffisante pour permettre son analyse. Au niveau du laboratoire de Génétique médicale et d'oncogénétique, l'extraction se fait selon deux méthodes : soit par SEL (la méthode classique de « Salting- Out ») ou par KIT commercialisé (invitrogèn).

- Par sel : Principe

Le sang doit être initialement et vigoureusement mélangé à une solution hypotonique pour faire éclater les globules rouges. Le lysat est centrifugé et après

élimination du surnageant, le culot cellulaire, contenant les leucocytes, est traité par une solution de lyse des Globules blancs (SLB) contenant la protéinase K. (enzyme qui digère les protéines cellulaires). Les protéines seront par la suite éliminées par l'intermédiaire d'une force ionique du NaCl (5 M) et la précipitation de l'ADN génomique est effectuée en utilisant une solution d'éthanol absolu à froid (-20 °C).

- Par Kit :

Après digestion enzymatique et solubilisation des lipides dans une solution spécifique, l'ADN chargé négativement est mis en contact avec des billes magnétiques chargées positivement afin qu'il s'accroche à celles-ci. La solution est éliminée alors que les billes sont maintenues à l'aide d'un aimant. Une autre solution de composition différente est ensuite ajoutée aux billes afin de neutraliser leur charge. L'ADN est alors libéré dans cette seconde solution.

2) Amplification des séquences nucléotidiques par PCR :

La réaction PCR (Polymerase Chain Reaction) permet d'amplifier *in vitro* une région spécifique d'un acide nucléique donné afin d'en obtenir une quantité suffisante pour le détecter et l'étudier. Pour se faire, une série de réactions permettant la réplication d'une matrice d'ADN double brin est répétée en boucle.

Pour avoir la réplication d'un ADN double brin, il faut agir en trois étapes :

- Dénaturation de l'ADN pour obtenir des matrices simple brin ;
- Hybridation des amorces spécifiques ;
- Réaliser la réaction de polymérisation du brin complémentaire par l'enzyme polymérase. A la fin de chaque cycle, les produits sont sous forme d'ADN double brin.

3)Analyse séquentielle du gène GJB2:

Un séquençage direct de la région codante du gène GJB2 a été réalisé. Un criblage systématique de la mutation 35delG a été effectué par PCR et séquençage automatique fluorescent. L'étude a été complétée par la recherche d'autres mutations en l'absence de la mutation 35delG.

D- Les outils de bioinformatique

- Logiciel BLAST (nucléotide BLAST)

Le logiciel blast permet de comparer une séquence nucléique dite requête à une banque de séquences nucléiques sur les 2 brins, c'est-à-dire la séquence étudiée (brin+) et son complémentaire inversé (brin -).

- Logiciel NCBI (CCDS database)

Ce logiciel permet de localiser la mutation au niveau de la partie codante du gène étudié et éventuellement de connaître l'acide aminé touché par la mutation sur la séquence protéique correspondante.

- Logiciel NCBI (CCDS variation viewer)

Dès qu'on arrive à localiser la mutation, ce logiciel permet d'évaluer l'impact clinique de celle-ci (pathogénique ou pas), son origine (germinale ou somatique), son positionnement sur le génome entier et si elle a déjà été rapportée par autres auteurs.

RESULTATS

A- Données épidémiologiques :

Nous avons recensé 684 cas de surdité non syndromique dont 414 cas familiaux et 270 cas sporadiques, ainsi que 386 cas témoins.

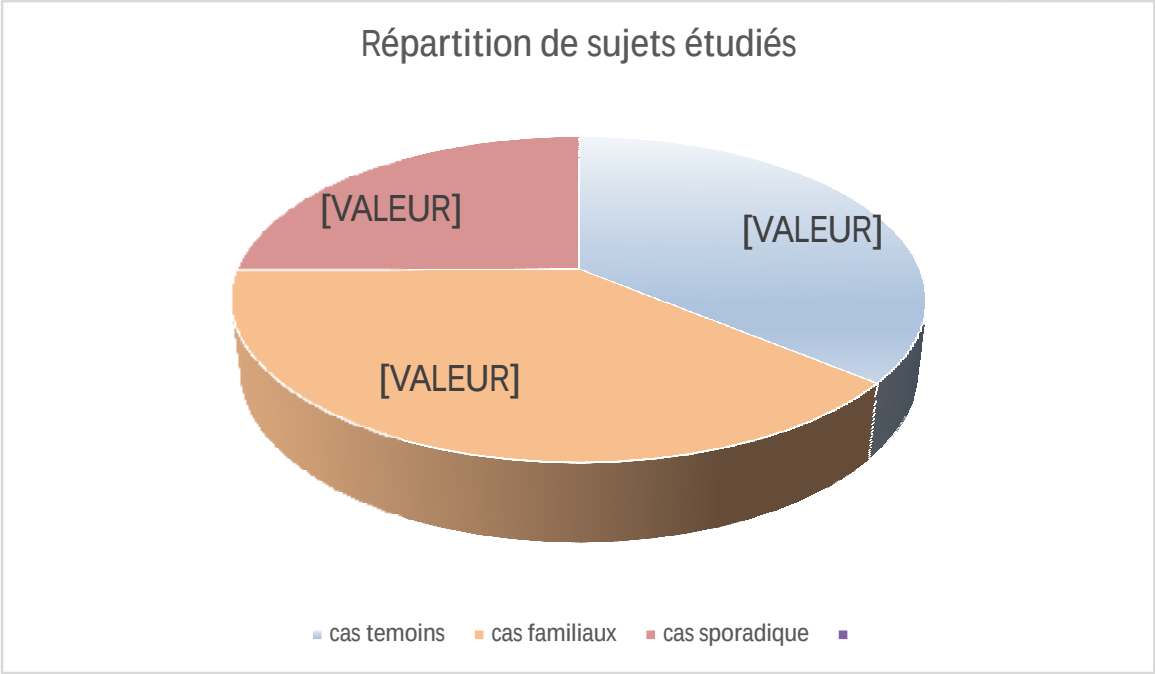


Figure n°23 : répartition des sujets inclus dans l'étude

L'âge moyen de nos patients est de 9ans, avec des extrêmes d'âge allant de 1mois à 60 ans.

Le sexe ratio de 1,2 en faveur des hommes : répartition des patients en fonction de l'âge : 486F /584H

La notion de consanguinité a été retrouvée dans 27 % des cas.

Le nombre de sujets atteints par famille était très variable allant jusqu'à 8 sujets sourds par famille.

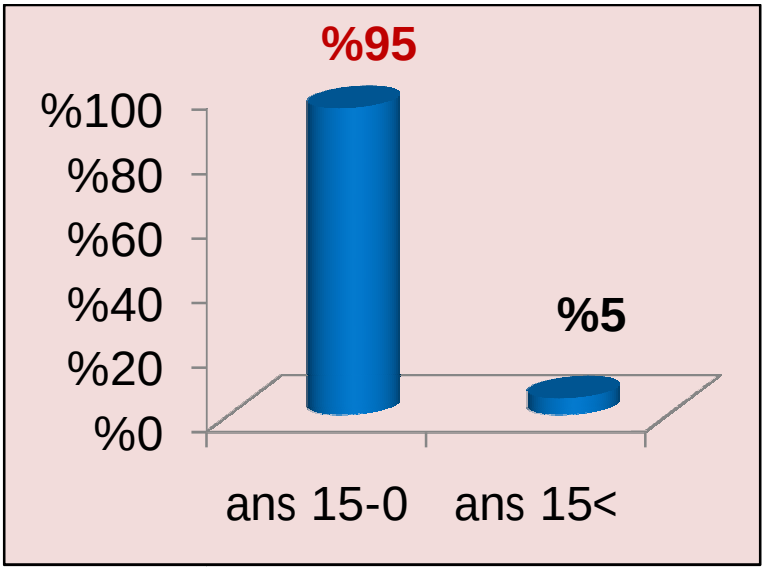


Figure 24 : Répartition des sujets sourds en fonction de l'âge.

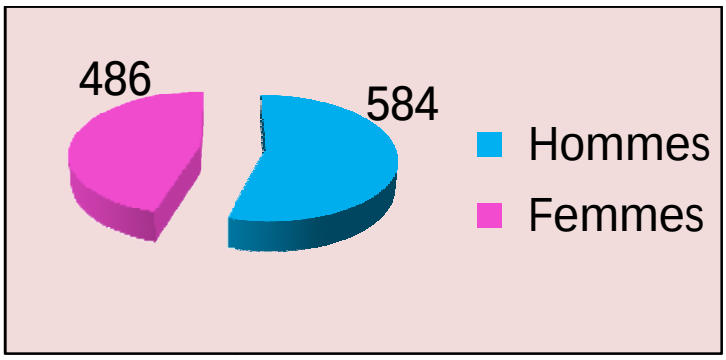


Figure 25 : Répartition des patients en fonction du sexe.

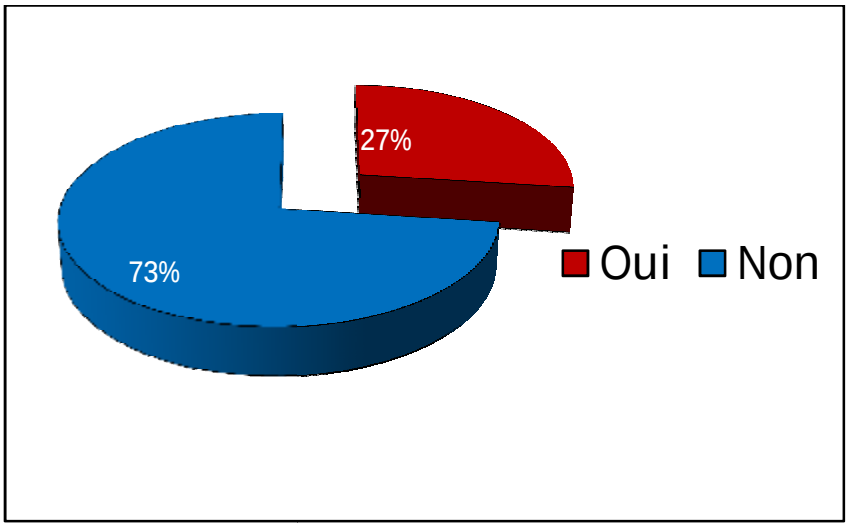


Figure 26 : Pourcentage de la consanguinité.

B- Données cliniques :

Tous les patients présentaient une surdité pré linguale bilatérale non évolutive, intéressant toutes les fréquences.

Le degré de surdité était variable. Il s'agissait le plus souvent d'une surdité profonde.

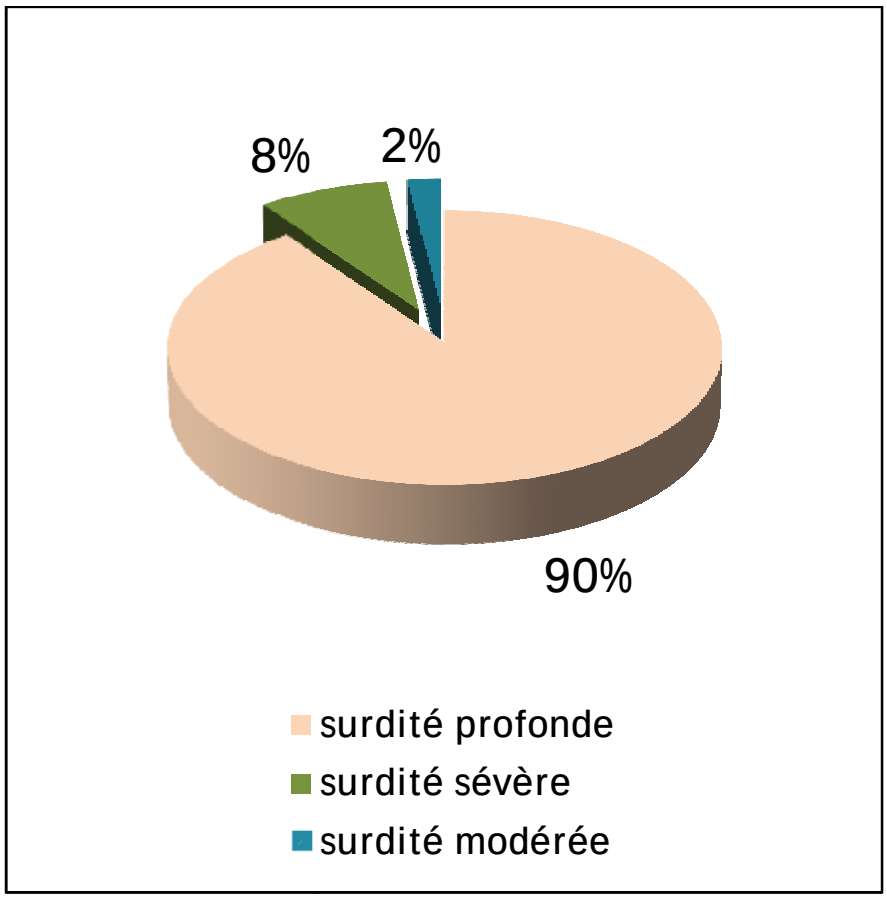


Figure 27 : Répartition en fonction du degré de la surdité.

C- Résultats de l'étude moléculaire :

1. Résultats de l'amplification du gène GJB2 par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) :

La PCR du gène GJB2 a été réalisée pour l'exon 1 et l'ensemble de la région codante de l'exon 2 qu'on a divisé en 2 fragments chevauchés.

Dans un premier temps on a testé le protocole expérimental standard pour les 3 régions du gène et après optimisation de la réaction PCR les résultats obtenus après migration électrophorétique sur gel d'agarose 2 % sont les suivants :

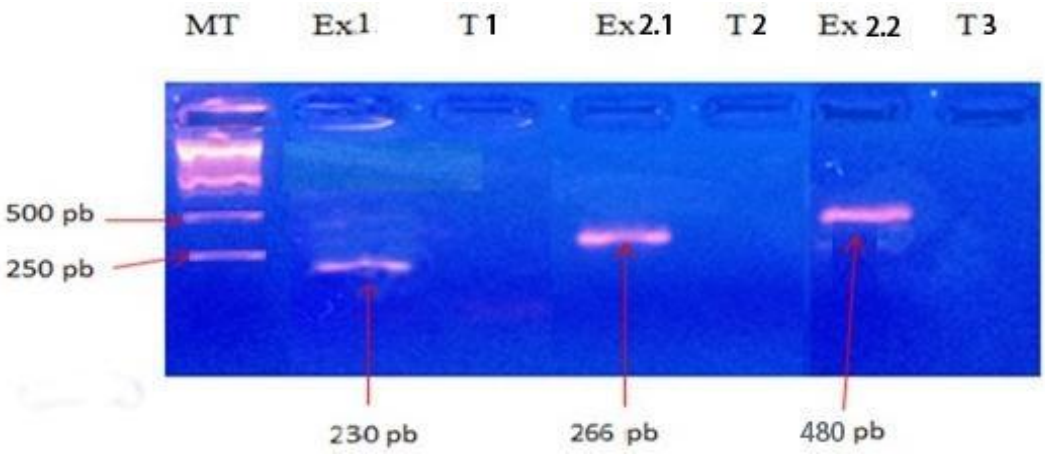


Figure 27 : Electrophorèse sur gel d'agarose 2 % des produits d'amplification par PCR. MT : marqueur de taille; T1, T2 et T3 : les témoins négatifs; 230pb : la bande amplifiée pour l'exon 1 ; 266pb : la bande amplifiée pour l'exon 2.1; 480pb : la bande amplifiée pour l'exon 2. 2.

Le résultat illustré dans le profil électrophorétique montre que le produit amplifié, dans le but d'être séquencé, ne contient pas de contaminants, et que la taille des bandes recherchées pour chaque exon est obtenue.

Dans un 2ème temps, on a appliqué le protocole testé au reste des patients. Les produits d'amplification ont été visualisés sous UV après électrophorèse sur gel

d'agarose et la spécificité des produits amplifiés a été confirmée par comparaison au marqueur de taille.

Le produit d'amplification par PCR étant de bonne qualité et ne contenant pas de contaminants, le séquençage peut alors être réalisé.

2. Résultats du séquençage :

a- Génotype et fréquence de la mutation 35delG (tableau n°VI) :

Parmi les 414 cas de surdité familiale, 97 patients étaient porteurs de la mutation 35delG à l'état homozygote avec une fréquence de 23,4 %.

Cette même mutation a été retrouvée à l'état hétérozygote chez 10 patients soit avec une fréquence de 2,42 %.

La fréquence dans les cas sporadiques était de 2,22 % autant à l'état homozygote qu'à l'état hétérozygote.

La mutation 35delG a été retrouvée à l'état hétérozygote chez 8 sujets sains appartenant à la population témoin avec une prévalence de 2,07%.

Tableau n° VI : fréquence de la mutation 35delG dans la population étudiée

Génotype	Cas familiaux n(%)	Cas sporadiques n(%)	Cas témoinsn(%)
Homozygote 35delG+/35delG+	97 (23,4%)	6 (2,22%)	0
Hétérozygote 35delG+/35delG-	10 (2,42%)	6 (2,22%)	8 (2,07%)

La mutation 35delG a également été retrouvée à l'état hétérozygote sur un allèle associée à la mutation E47X présente sur l'autre allèle et ce, chez 3 patients appartenant à la même famille avec une fréquence de 0,72%

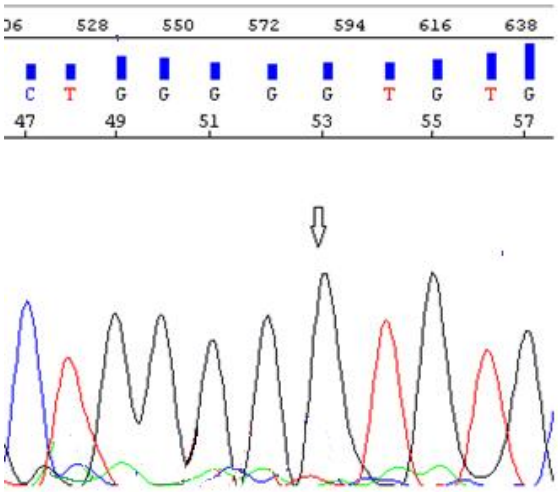


Figure 28 : Electrophèrogramme de l'exon 2 du gène *GJB2* (mutation c. 35delG à l'état homozygote).

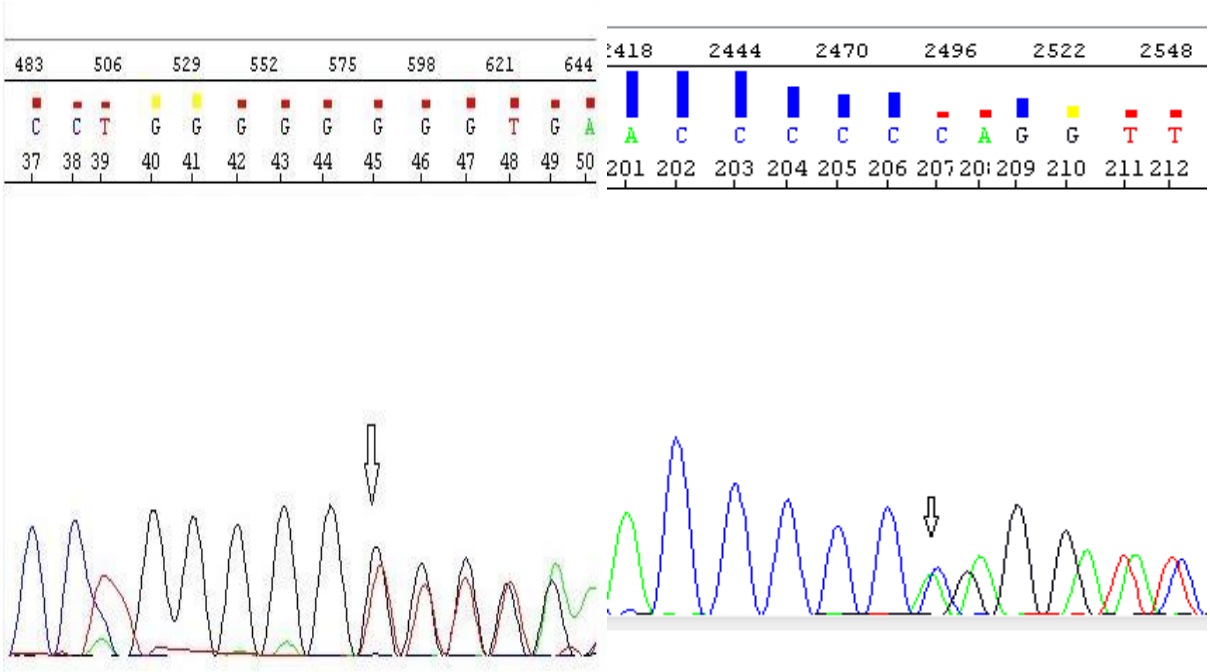


Figure 29 : Electrophèrogramme de l'exon 2 du gène *GJB2* (mutation c. 35delG à l'état hétérozygote: séquences F et R).

b- Autres mutations identifiées du gène de la connexine26 :

L'étude du gène GJB2 a pu identifier, en plus de la mutation 35delG, cinq autres mutations (tableau n° VII) :

-Une délétion (delGAG358-360),

-La mutation faux sens (109G>A),

-La mutation non sens (139G>T)

- La mutations 598G>A

-La mutation c. 175G>C q l'état hétérozygote.

Les mutations 109G>A et 139G>T ont été décrites pour la première fois dans la population marocaine.

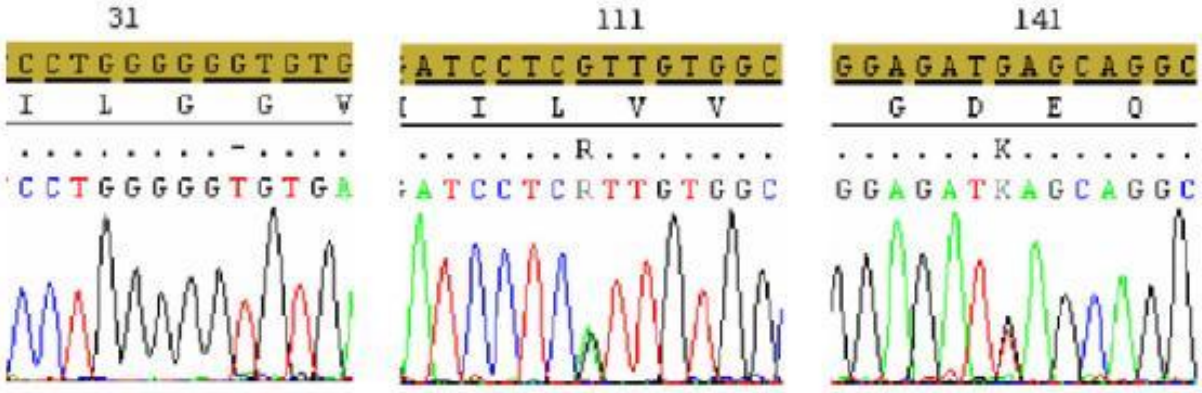


Figure n°30: électropherogramme montrant des exemples de mutations retrouvées chez les patients étudiés

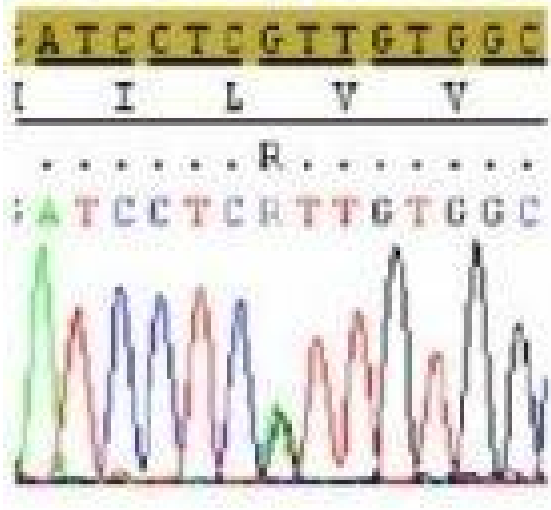


Figure 31 : Electrophèrogramme de l'exon 2 du gène GJB2 (mutation c.598G>A à l'état hétérozygote: séquence F).

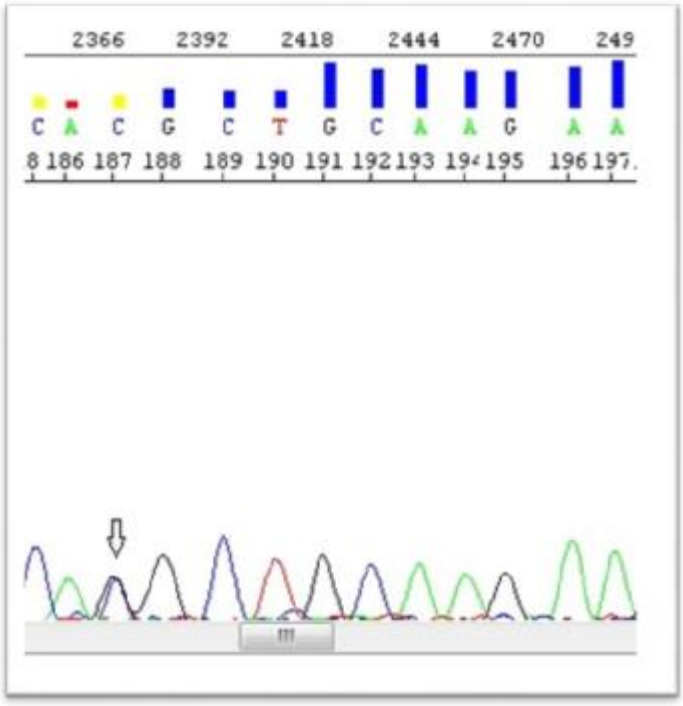


Figure 32 : Electrophèrogramme de l'exon 2 du gène GJB2 (mutation c.175G>C à l'état hétérozygote: séquence F).

La fréquence des mutations de gène GJB2 dans la population étudiée était de 20,2 %. La mutation 35delG était de loin la plus fréquente avec une proportion de 85,9 % par rapport aux autres mutations du même gène.

Tableau VII : mutations du gène GJB2 identifiées dans la population étudiée

Génotype	Cas familiaux n(%)	Cas sporadiques n(%)
139G>T/35delG	3 (0,72%)	-
DelGAG358-360/109G>A	3 (0,72%)	-
109G>A	21 (5,07%)	-
598G>	-	3 (1,1%)
175G>C	1(0,24%)	-

La deuxième mutation en termes de fréquence était la mutation V37I (109G>A) (24/262 allèle) soit avec une fréquence de 9,15 %.

Tableau VIII: spectre et fréquence allélique des mutations du gène GJB2 dans la population étudiée.

Changement du nucléotide	Changement de l'acide aminé	Fréquence allélique	Proportions de la mutation (n=allèle) 262
35delG	V12G (codon stop)	16,44%	85,9% (225/262)
109G>A	V37I	1,75%	9,15% (24/262)
139G>T	E47X	0,22%	1,14% (3/262)
delGAG358-360	del120E	0,22%	1,14% (3/262)
598G>A	G200R	0,44 %	2,29% (6/262)
175G>C	G59R	0,07%	0,38% (1/262)
Total	-	19,14%	100%

Environ 21,93% (150/684 patients sourds) des patients présentaient une mutation du gène GJB2 sur au moins un chromosome.

16,23% des patients présentaient une mutation du gène GJB2 à l'état homozygote dont 15,05% étaient porteurs de la mutation 35delG à l'état homozygote.

Tableau IX : Huit génotypes ont été retrouvés dans la population étudiés.

Génotype	Nombre de patients	Pourcentage
35delG +/+	103	15,06%
35delG +/-	16	2,34%
E47X / V12G (codon stop)	3	0,44%
Del120E / V37I	3	0,44%
V37I +/-	21	3,07%
G200R / G200R	2	0,3%
G200R/35delG	1	0,14%
G59R +/-	1	0,14%
Total	150	21,9%
Mutation -/-	534	78,1%

Chez 534 patients nous n'avons pas pu retrouver une mutation du gène GJB2.

Aucune mutation n'a été retrouvée au niveau de l'exon 1.

L'analyse génétique de tous les membres de la famille des patients présentant la mutation combinée 35delG/E47X, a trouvé que la mère est porteuse de la mutation 35delG, alors que le père était porteur de la mutation E47X. La combinaison des deux allèles mutés était responsable de la surdité au sein de cette famille.

L'arbre généalogique de la famille porteuse de cette mutation est représenté sur la figure n°33

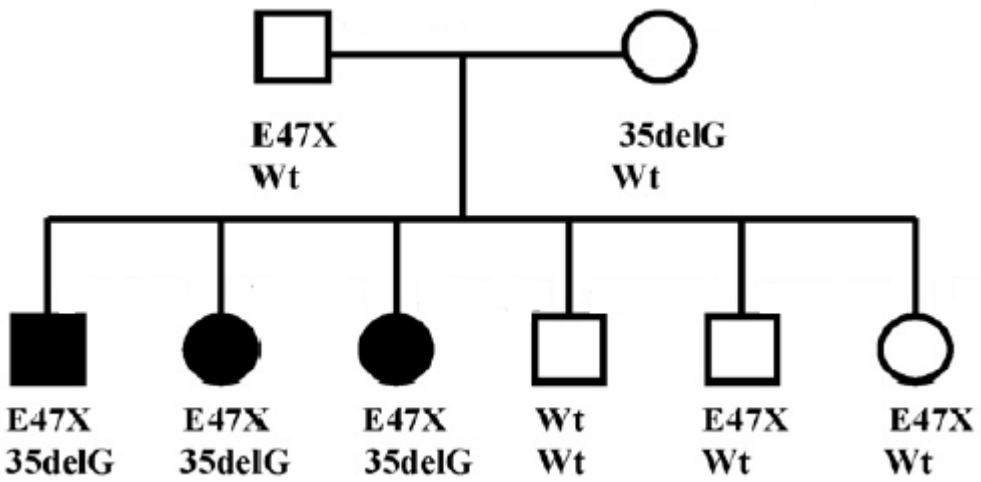


Figure n°33: arbre généalogique de la famille qui présente la mutation 35delG/E47X

DISCUSSION

Plus de 5% de la population mondiale, soit 360 millions de personnes, souffre de déficience auditive : 328 millions d'adultes et 32 millions d'enfants. La plupart vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.

L'OMS estime que les déficiences auditives non prises en charge ont un coût annuel à l'échelle mondiale de 750 milliards de dollars internationaux. Il s'agit des coûts au niveau du secteur de la santé, du soutien éducatif, de la perte de productivité et des coûts pour la société.[35]

Dans les pays en développement, les enfants atteints de déficience auditive et de surdité sont rarement scolarisés.[35]

Au Maroc, la déficience auditive est considérée parmi les importantes déficiences rencontrées chez les personnes en situation d'handicap (PSH) avec un pourcentage de 15,8%. Parmi les PSH souffrant de limitation fonctionnelle auditive, une sur cinq (19,6%) souffre d'une incapacité totale (surdité profonde bilatérale). [73]

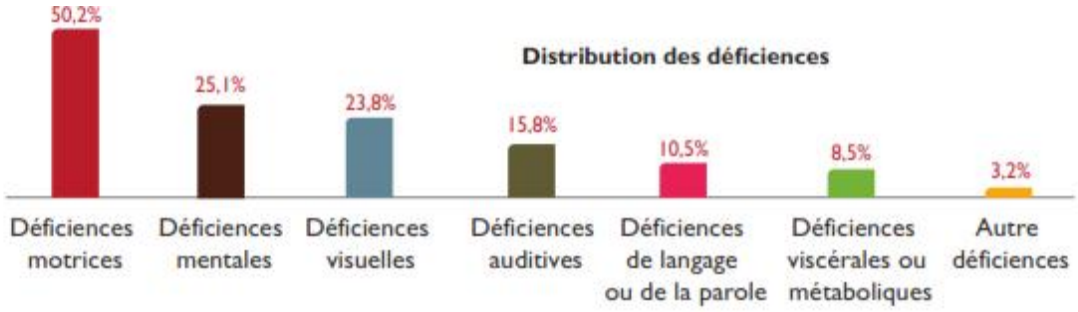


Figure N°33 : distribution des déficiences au Maroc. [73]

Chez l'enfant, la surdité est le déficit neurosensoriel le plus fréquent. La prévalence des surdités bilatérales sévères et profondes est estimée entre 0,5 à deux enfants pour 1000 naissances [1,74].

Au Maroc on compte environ 640000 naissances par an, ce qui correspondrait à 640 nouveau-nés qui naissent avec une surdité bilatérale sévère ou profonde par

an sans énumérer les surdités acquises. Un enfant sur mille devient sourd profond avant l'âge adulte. [75]

Ces chiffres affirment que la surdité de l'enfant doit être considérée comme un problème de santé publique au Maroc.

Alors qu'elle remplit l'ensemble des critères reconnus par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) permettant de justifier le dépistage de masse d'une affection, la surdité de l'enfant ne fait pas jusqu'à présent l'objet d'un dépistage précoce systématique au Maroc .[77]

La surdité peut être d'origine génétique ou environnementale. Les formes génétiques, représentant environ deux tiers des cas, sont en très grande majorité des maladies monogéniques.

Le gène GJB2 étant le premier en cause de surdité d'origine génétique chez la population marocaine,[61,78] nous avons voulu, à travers une étude rétrospective portant sur des patients sourds ainsi que des sujets sains (cas témoins), préciser l'implication réelle de ce gène dans la surdité génétique au Maroc et notamment celle de la mutation 35delG et des autres mutations de ce gène.

A- Analyse phénotypique :

Nous avons essayé, à travers ce travail, de recruter un échantillon représentatif de la population marocaine qui soit diversifié de point de vue de l'âge (extrêmes de 1 mois à 60 ans) et de l'origine géographique.

Nous avons également inclus 386 sujets sains représentant des cas témoins, afin d'identifier la prévalence des porteurs sains de la mutation 35delG du gène de la connexine 26 dans la population marocaine.

Les études anthropogéniques, ont démontré le caractère hétérogène de la population marocaine qui se présente comme un mélange de composante africaine, caucasoïde, asiatique et arabe.

La population marocaine est également une population à haut degré de consanguinité, pour des raisons principalement culturelles, socio-économiques et linguistiques. En effet, nous avons soulevé la notion de consanguinité chez 27 % des sujets étudiés.

Ce haut degré de consanguinité est responsable de l'apparition plus fréquente de maladies génétiques à transmission récessive et concentre certaines caractéristiques génétiques y compris celles considérées comme défavorables. Ainsi certaines mutations se propagent mieux en raison d'un stock de gènes initialement plus faible.

La consanguinité et l'hétérogénéité sont deux caractéristiques essentielles qui font de notre population un bon modèle d'étude des maladies génétiques surtout celles à caractère récessif et favorisent l'apparition des isolats géographiques.

Les mutations du gène de la connexine 26 sont connues pour être responsables d'une surdité perlinguale légère à profonde non progressive. [17]

C'est le cas de tous nos patients qui présentaient une surdité modérée à profonde pré linguale.

B- Implication du gène GJB2 dans la surdité d'origine génétique chez les patients étudiés :

La mutation du gène GJB2 occupant le locus DFNB1 est responsable de plus 50 % des surdités autosomiques récessives [61] . La connexine joue un rôle important dans la genèse du potentiel endocochléaire.

Le spectre et la fréquence des mutations de ce gène peuvent varier d'un pays à l'autre voire d'une région d'un même pays à l'autre.

Le tableau n°X montre que le pourcentage des patients avec surdité autosomique récessive non syndromique qui présentent une mutation bi allélique du gène GJB2, est très variable entre les différents pays. Il varie entre 0% dans la population omani [79] et 45,6% dans la population slovaque [80].

Cette grande variabilité pourrait être due à l'origine ethnique des populations étudiées, aux méthodes moléculaires utilisées pour le séquençage des mutations, aux critères de sélection des patients ou encore au nombre réduit de certaines études.

Notre étude menée sur une population de 686 sujets présentant une surdité congénitale isolée montre que la prévalence des mutations du gène GJB2 était de 20,2%. Ces résultats sont proches de ceux retrouvés dans les pays du pourtour méditerranéen.

Ainsi, nos résultats confirment les résultats de la littérature, qui affirment le rôle majeur du gène GJB2 dans la surdité génétique au Maroc et dans le pourtour méditerranéen. [61,81]

Tableau N° X: Proportions des surdités liées aux mutations bi alléliques du gène GJB2 dans différentes populations.

Pays	Patients (n)	GJB2 (%)	35delG (%)	Références
France	88	39,8	28,4	[82]
Liban	48	33,3	31,3	[83]
Grèce	210	33,3	30	[84]
Turquie	235	31,1	20,4	[85]
Altaï(Russie)	76	23,7	13,15	[86]
Chine	118	16,1	0	[87]
Pakistan	70	4,28	1,42	[88]
Iran	42	14,3	14,3	[89]
Oman	51	0	0	[79]
Koweït	100	15%	-	[90]
Slovaquie	90	45,6	40	[80]
Maroc	81	37,04	35,8	[61]
Maroc	684	20,2	17,4	Notre série

1- Place de la mutation 35delG dans la surdité liée au gène GJB2:

La proportion de la mutation 35delG du gène GJB2 prédomine largement dans les pays méditerranéens et représente 80 % des cas [92]. Les résultats de notre étude affirment que la mutation 35delG est de loin la mutation la plus fréquente en cause de surdité au Maroc avec une proportion de 85,9 % par rapport aux autres mutations retrouvées du gène GJB2.

Tableau XI : fréquence de la mutation 35delG par rapport aux autres mutations de gène GJB2

.

Série	Fréquence de la 35delG/ autres mutations du GJB2
Notre série (Maroc)	85,9%
Denoyelle et al. [82]	85%
Gasparani et al. [91]	70%
Al sebeih et al. [90]	80%
Frei.K et al. [93]	76,9%

Cette haute fréquence pourrait refléter la présence d'un point mutationnel chaud (mutational hot spot) sur le gène GJB2 [93].

Cette mutation est plus fréquente chez les patients atteints d'une surdité neurosensorielle avec des antécédents de surdité familiale. Elle a été retrouvée chez 25,8% des cas familiaux et chez 4,44% des cas sporadiques.

La faible contribution de cette mutation dans les cas sporadiques de surdité neurosensorielle peut être expliquée par la survenue d'une mutation de novo dans d'autres gènes ou bien, il s'agit d'une surdité de causes non génétiques. [93]

Les pays du sud de l'Europe et du pourtour méditerranéen et notamment la Grèce présentent la prévalence la plus haute de la mutation 35deG dans le monde, ce qui rend cette région le centre géographique de cette mutation (Tableau n° XI).

Une étude anthropologique a montré que la mutation 35delG serait originaire de l'ancienne Grèce, puis s'est propagée progressivement dans le pourtour méditerranéen. [84]

La fréquence des porteurs sains hétérozygotes dans notre population est estimée à 2,1%, ceci rejoint les résultats retrouvés dans la population méditerranéenne, soit 2,73% en France [82], 2,31% en Espagne [94], 2,33% au Liban [83] et 3,54% en Grèce [84] (Tableau n° XII).

Tableau XII: prévalence de la mutation 35delG dans les populations méditerranéennes.

Pays	Fréquence des porteurs sains (%)
France [82]	2,73
Espagne [94]	2,31
Liban [83]	2,33
Grèce [84]	3,54
Maroc (Notre série)	2,1

Tableau XIII : Prévalences des porteurs hétérozygotes des mutations 35delG dans les différentes régions de la France.

Regions	Numbers of subjects tested	Number of 35delG heterozygous subjects	Percentage heterozygosity (0.5 confidence interval)
Paris	512	14	2.73 (1.32–4.15)
Corsica	328	11	3.35 (1.41–5.30)
Perpignan	204	4	1.96 (0.06–3.86)
Montpellier	327	5	1.53 (0.20–2.86)
Marseilles	644	21	3.26 (1.89–4.63)
Toulon	198	3	1.52 (0–3.22)
Grasse	211	4	1.90 (0.06–3.74)

Par ailleurs, nous constatons à travers notre étude que 2,01% des patients sourds étaient porteurs de la mutation 35delG à l'état hétérozygote, sans autre mutation sur la partie codante du gène GJB2. Ce qui laisse suggérer que le GJB2 n'est pas responsable de la surdité chez ces patients. Une analyse additionnelle du gène GJB6 a été réalisée chez ces patients, se révélant négative.

Ces résultats suggèrent l'implication d'autres facteurs génétiques ou environnementaux ayant un rôle dans la manifestation de la surdité chez ces patients.

De nombreuses mutations du gène GJB6 ont été rapportées dans la littérature, notamment une étude multicentrique réalisée sur 9 pays a montré une haute fréquence de cette mutation en France, en Espagne et en Israël.

Une association entre la mutation du GJB6 et celle du GJB2 a été également retrouvée chez des patients hétérozygotes sourds.

La mutation GJB6 représente une cause très rare de surdité dans notre pays.

Les bases génétiques de ces variations restent inconnues à ce jour. Des explications peuvent être proposées, telles des mutations sur des gènes codant pour d'autres connexines en relation ou en interaction avec les gènes GJB2 et/ou GJB6 sur la région promotrice au niveau de l'oreille interne, ou encore l'existence de gènes appelés "modifiants". [95,96,97]

En conséquent, ces patients et familles ont besoin d'une étude moléculaire plus poussée afin d'identifier des mutations sur d'autres gènes ou loci sur le chromosome 13 ou ailleurs.

2- Autres mutations du gène GJB2 :

La mutation 35delG a longtemps été considérée comme la seule mutation du gène GJB2 identifiée chez les patients présentant une surdité non syndromique autosomique récessive au Maroc, elle a été identifiée Au Maroc en 1998. [98]

Une étude réalisée en Pakistan a montré une faible contribution de la mutation du gène GJB2. En outre, deux mutations, c.35delG et p.I35S, ont été identifiés pour la première fois dans la population pakistanaise. [88]

A travers notre étude, nous avons identifié 5 autres mutations avec 8 génotypes, présentes à l'état homozygote ou hétérozygote.

Le génotype E47X/35delG a été retrouvé chez 3 patients avec une fréquence de 0,44%. Ce génotype est décrit par différentes études comme étant associé à une surdité sévère à profonde. [99,100,101]

Une autre mutation V37I a été retrouvée à l'état hétérozygote avec une fréquence de 3,07%. Cette mutation a été initialement décrite dans la littérature dans une population contrôle avec une fréquence de 0,5%, puis retrouvée dans d'autres études dans les populations aussi bien contrôle et malade. [102]

Paradoxalement, certaines études confirment le caractère pathogène de cette mutation à l'état homozygote et hétérozygote. [100]

Les sujets contrôles ainsi que les familles des patients présentant cette mutation devront être réexaminés afin de déterminer et mieux discuter le statut de la mutation V37I et son implication dans la surdité récessive non syndromique.

La mutation V37I a également été retrouvée chez nos patients dans le cadre du génotype del120E/V37I avec une fréquence de 0,44%.

La mutation G200R retrouvée à l'état homozygote avec une fréquence de 0,3%.

Une dernière mutation Faux sens a été retrouvée à l'état hétérozygote avec une fréquence de 0,14% : G59R. Elle est décrite dans les surdités syndromiques associées à la kératose palmoplantaire ce qui est le cas chez notre patient.

CONCLUSION

La précocité de la réhabilitation d'un canal auditif de qualité est le facteur de bon pronostic des surdités bilatérales de l'enfant.

La génétique moléculaire des surdités permet une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques des différents types de surdité, étape préalable indispensable à la mise au point de thérapies autres que prothétiques.

A travers notre étude, nous confirmons l'implication incontestable et fréquente des mutations du gène GJB2 dans la surdité autosomique récessive non syndromique au Maroc, comme c'est le cas dans d'autres pays du pourtour méditerranéen.

Ce type de surdité constitue un véritable problème de santé publique, vue sa grande fréquence au sein de la population marocaine.

La consanguinité et le statut hétérogène de la population marocaine font de notre population un bon modèle d'étude des maladies génétiques.

La forte prévalence des mutations du gène GJB2 et surtout de la mutation 35delG peut être expliquée par :

- La longue tradition de mariage consanguin (25-35 % selon les régions), responsable de la concentration de certaines caractéristiques génétiques et mutations, mais aussi l'apparition plus fréquente de maladies congénitales à transmission autosomique récessive.
- La prévalence élevée des porteurs hétérozygotes dans la population marocaine.

Nous avons également pu à travers notre étude identifier cinq autres mutations du gène de la connexine 26, V37I, E37X, G200R, 120delE et G59R.

Les surdités génétiques n'ont pas livré tous leurs secrets, et la poursuite des recherches est nécessaire pour identifier les gènes les plus fréquents (à côté du gène de la connexine 26) et l'effet de l'association de plusieurs mutations.

La recherche systématique de la mutation 35delG, chez un sujet atteint d'une surdité, est aujourd'hui un outil important pour la santé publique. Elle permet d'améliorer considérablement la qualité du conseil génétique sollicité par les parents et de répondre avec précision à de nombreuses questions sur le caractère héréditaire de la surdité, les risques pour les enfants à venir et l'évolution de la surdité. Un séquençage de toute la partie codante du gène GJB2 doit être entrepris en l'absence de cette mutation.

Actuellement, les méthodes de séquençage à haut débit sont porteuses de grands espoirs en terme d'innovations médicales notamment dans le diagnostic moléculaire des surdités d'origine génétique. Un panel de 100 gènes possiblement impliqués dans les surdités syndromiques et non syndromiques pourrait être testé.

REFERENCES

[1] Vincent C. surdités génétiques: mise au point. La Revue de médecine interne32S (2011) S2–S4 .

[2] M. Elzière, S. Roman, R. Nicollas, J.-M. Triglia. Étiologies des surdités neurosensorielles de l'enfant de l'intérêt à protocoliser un bilan ?2012, vol. 129, no4, pp. 219-223.

[3]M. Blanchard, B. Thierry, S. Marlin, F. Denoyelle. Aspects génétiques de la surdité. Archivesde pédiatrie 19 (2012); 886-889.

[4]S. Marlin , F. Denoyelle.Surdités génétiques [20-191-A-10] - Doi : 10.1016/S0246-0351(16)58505-5 .

[5]Van Camp G, Smith RJ. Hereditary hearing loss homepage. http:// hereditaryhearingloss.org/.

[6] Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP et al. Connexin 26 mutations in hereditary nonsyndromic sensorineural deafness. Nature(1997); 387:80–3.

[7] Denoyelle F, Lina-Granade G, Plauchu H et al. Connexin26 gene linked to a dominant deafness. Nature(1998) ;393:319–20.

[8] Sauvage JP, Puyraud S, Roche O et Rahman A. Anatomie de l'oreille interne. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Oto-rhinolaryngologie, 20-020-A-10, 1999, 16 p.

[9] N. Saroul a et al.Physiologie cochléaire : bases anatomiques, cellulaires et électrophysiologiques[20-020-A-10]- Doi : 10.1016/S0246-0351(15)46983-1

[10] Siemens J, Lillo C, Dumont RA et al. Cadherin 23 is a component of the tip link in haircell stereocilia. Nature(2004) ;428:950-5.

[11] Sollner C, Rauch GJ, Siemens J et al. Mutations in cadherin 23 affect tip links in zebrafish sensory hair cells. Nature (2004);428:955-9.

[12]Cohen-Salmon M, El-Amraoui A, Leibovici M, Petit C. Otogelin: a glycoprotein specific to the acellular membranes of the inner ear. Proc Natl Acad Sci USA (1997); 94:14450-5.

[13]R. Nouvian, D. Malinvaud, T. Van den Abbeele et al. Physiologie de l'audition. EMC Oto-rhino-laryngologie (2006) 20-030-A-10

[14] Puel JL. Chemical synaptic transmission in the cochlea. Prog Neurobiol (1995); 47:449-62.

[15]Petit C, Levilliers J, Hardelin JP. Molecular genetics of hearing loss.Annu Rev Genet (2001), 35:589-646 .

[16]Vincent C. Les surdités génétiques. Archives de Pédiatrie (2003) 10S1:150 2.

[17]F. Denoyelle, S. Marlin. Surdités de perception d'origine génétique. EMC - Oto-rhino-laryngologie 2005:1-16 [Article 20-191-A-10].

[18] M. Mondain, C. Blanchet, F. Venail, A. Vieu. Classification et traitement des surdités de l'enfant. EMC - Oto-rhino-laryngologie 2005:1-14 [Article 20-190-C-20].

[19] Billings KR. Kenna MA. Causes of pediatric sensorineural hearing loss. Arch OtolaryngolHead Neck Surg (1999); 125 : 517-21.

[20] Walter E. Nance. The genetics of deafness. Mental retardation and developmental disabilities. Research reviews (2003) 9: 109–119.

[21] Denoyelle F, Lina-Granade G, Plauchu H. Connexin26 gene linked to a dominant deafness. Nature 1998;393:319–20.

[22] Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. Nature 1997;387:80–3.

[23] Snoeckx RL, Huygen PL, Feldmann D, Marlin S, Denoyelle F, Waligora J, et al. GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. Am J Hum Genet 2005;77:945–57.

[24] del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, del Castillo FJ, Alvarez A, Telleria D, et al. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. N Engl J Med 2002;346:243–9.

[25] Lerer I, Sagi M, Ben-Neriah Z, Wang T, Levi H, Abeliovich D. A deletion mutation in GJB6 cooperating with a GJB2 mutation in trans in non-syndromic deafness: a novel founder mutation in Ashkenazi Jews. Hum Mutat 2001;18:460.

[26] ScottDA, Wang R, Kreman TM, Andrews M, McDonald JM, Bishop JR, et al. Functional differences of the PDS gene product are associated with phenotypic variation in patients with Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss (DFNB4). Hum Mol Genet 2000;9:1709–15.

[27] Albert S, Blons H, Jonard L, Feldmann D, Chauvin P, Loundon N, et al. SLC26A4 gene is frequently involved in nonsyndromic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in Caucasian populations. Eur J Hum Genet 2006;14:773–9.

[28] Verpy E, Masmoudi S, Zwaenepoel I, Leibovici M, Hutchin TP, Del Castillo I, et al. Mutations in a new gene encoding a protein of the hair bundle cause non-syndromic deafness at the DFNB16 locus. Nat Genet 2001;29:345–9.

[29] Vona B, Hofrichter MA, Neuner C, Schröder J, Gehrig A, Hennermann JB, et al. DFNB16 is a frequent cause of congenital hearing impairment: implementation of STRC mutation analysis in routine diagnostics. Clin Genet 2015;87:49–55.

[30] Marlin S, Feldmann D, Nguyen Y, Rouillon I, Loundon N, Jonard L,et al. Temperature-sensitive auditory neuropathy associated with an otoferlin mutation: deafening fever. Biochem Biophys Res Commun 2010;394:737–42.

[31] Bespalova IN, Van Camp G, Bom SJ, Brown DJ, Cryns K, DeWan AT, et al. Mutations in the Wolfram syndrome 1 gene (WFS1) are a common cause of low frequency sensorineural hearing loss. Hum Mol Genet 2001;10:2501–8.

[32] Lévêque M, Marlin S, Jonard L, Procaccio V, Reynier P, AmatiBonneau P, et al. Whole mitochondrial genome screening in maternally inherited non-syndromic hearing impairment using a microarray resequencing mitochondrial DNA chip. Eur J Hum Genet 2007;15:1145–55.

[33]Lina-Granade.G.Apport de la génétique dans la prise en chargedes surdités. La Lettre d'Oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale – n°261 - mars 2001.

[34]N. Garabédian.Neonatal hearing-loss screening is on the way to becoming systematic in France. European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases 132(2015)287.

[35] Organisation Mondiale de la santé (OMS), Surdité et déficience auditive, Aide-mémoire N°300, Février 2017.
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/fr/

[36] M. François. Dépistage néonatal des surdités congénitales : Pourquoi ce dépistage ? Comment le réaliser ? EMC - Oto-rhino-laryngologie. Jun 2012 · Archives de Pédiatrie.

[37] Ptok M. Early detection of hearing impairment in newborns and infants. Dtsch Arztebl Int 2011;108:426- 31.

[38] Ptok M. Early detection of hearing impairment in newborns and infants. Dtsch Arztebl Int 2011;108:426- 31.

[39] Ptok M. Early detection of hearing impairment in newborns andinfants.Dtsch Arztebl Int 2011;108:426- 31.

[40]M. Antoni, I. Rouillon, F. Denoyelle, E.-N. Garabédian, N. Loundon. Newborn hearing screening: Prevalence and medical and paramedical treatment of bilateral hearing loss in a neonatal series in the Île-de-France region of France European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases, Volume 133, Issue 2, April 2016, Pages 95-99

[41] Bouccara D, Mosnier I, Bozorg–Grayeli A et al. Réhabilitation auditive : les possibilités actuelles. NPG. (2005); Dec ;5(30):28-33.

[42] Morzaria S, Westerberg BD, Kozak FK. Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2004;68:1193–8.

[43] G. Lina-Granade.Stratégies diagnostique et thérapeutique devant une surdité de l'enfant.EMC - Oto-rhino-laryngologie 2015;10(2):1-15 [Article 20-190-C-10].

[44]Ramos A et al.Cochlear Implant and Alteration of Connexin 26. Acta Otorrinolaringol Esp. 2007;58(5):198-20.

[45]Taitelbaum-Swead R, Brownstein Z, Muchnik C, Kishon-Rabin L, Kronenberg J, Megirov L, et al. Connexin-associated deafness and speech perception outcome of cochlear implantation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;132:495-500.

[46] Kadji.B. CONNEXINE 26 : SURDITE GENETIQUE AUTOSOMALE RECESSIVE Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat d'Audioprothésiste. UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY I 2010.

[47] Qing C ,et al . mediated Kcnq1 gene replacement therapy in the immature scala media restores hearing in a mouse model of human Jervell and Lange-Nielsen deafness syndrome EMBO Mol Med. 2015 Aug; 7(8): 1077–1086.

[48] THÉRAPIE GÉNIQUE des surdités humaines : défis et promesses. http://www.edp-audio.frPublié le mardi 22 juillet 2014.

[49] Lentz JJ, Jodelka FM, Hinrich AJ, et al. Approche génétique pour traiter une forme grave de surdité. Med 2013;3:345-50.

[50] Jeffrey R Holt ,Luk H Vandenberghe. Gene Therapy for Deaf Mice Goes Viral. Molecular Therapy vol. 20 no. 10 october 2012

[51] Atkinson PJ, Wise AK, Flynn BO, Nayagam BA, Richardson RT. Viability of long-term gene therapy in the cochlea. Sci Rep. 2014;4:4733. Epub 2014/04/23.srep04733 [pii].pmid:24751795; PubMed Central PMCID: PMC3994438.

[52]David C. Kohrman, Yehoash RaphaeL. Gene therapy for Deafness. Gene Ther. 2013 December ; 20(12): 1119–1123. doi:10.1038/gt.2013.39.

[53] Maeda S, Nakagawa S, Suga M, Yamashita E, Oshima A, Fujiyoshi Y, Tsukihara T. Structure of the connexin 26 gap junction channel at 3. 5 Å resolution. Nature. (2009);458(7238):597–602.

[54] Martin PEM, Evans HW. Incorporation of connexins into plasma membranes and gap junctions.Cardiovasc Res. (2004);62:378–387.

[55] E Hoang Dinh, Shoeb Ahmad, Qing Chang et al. Diverse deafness mechanisms of connexin mutations revealed by studies using in vitro approaches and mouse models. Brain research 1277 (2009) 52–69.

[56] Sun, J., Ahmad, S., Chen, S. et al. Cochlear gap junctions coassembled from Cx26 and 30 show faster intercellular Ca2+ signaling than homomeric counterparts. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. (2005) 288, C613–C623.

[57] Ahmad, S., Chen, S., Sun, J., Lin, X. Connexins 26 and 30 are co-assembled to form gap junctions in the cochlea of mice. Biochem.Biophys. Res. Commun. (2003) 307, 362–368.

[58] Forge, A., Becker, D., Casalotti et al. Gap junctions in the inner ear: comparison of distribution patterns in different vertebrates and assessment of connexin composition in mammals. J. Comp. Neurol. (2003a) 467, 207–231.

[59] Chang, Q., Tang, W., Ahmad et al. Gap junction mediated intercellular metabolite transfer in the cochlea is compromised in connexin 30 null mice. (2008) PLoS ONE 3, e4088.

[60] Laird, D.W. Life cycle of connexins in health and disease. Biochem. J. (2006) 394, 527–543.

[61] O Abidi, R Boulouiz, H Nahili et al. GJB2 (connexin 26) gene mutations in Moroccan patients with autosomal recessive non-syndromic hearing loss and carrier frequency of the common GJB2—35delG mutation. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology(2007); 71,1239—1245

[62] Stong, B.C., Chang, Q., Ahmad, S. A novel mechanism for connexin 26 mutation linked deafness: cell death caused by leaky gap junction hemichannels. Laryngoscope. (2006) 116, 2205–2210.

[63] Cohen-Salmon, M., Ott, T., Michel, V et al. Targeted ablation of connexin26 in the inner ear epithelial gap junction network causes hearing impairment and cell death. Curr. Biol. (2002) 12, 1106–1111.

[64] Beltramello, M., Piazza, V., Bukauskas, F.F et al. Impaired permeability to Ins(1,4,5)P3 in a mutant connexin underlies recessive hereditary deafness. Nat. Cell. Biol. (2005) 7, 63–69.

[65] Zhang, Y., Tang, W., Ahmad S et al. Gap junction-mediated intercellular biochemical coupling in cochlear supporting cells is required for normal cochlear functions. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (2005) 102, 15201–15206.

[66] Suzuki, T., Matsunami, T., Hisa, Y et al. Roles of gap junctions in glucose transport from glucose transporter 1-positive to -negative cells in the lateral wall of the rat cochlea. Histochem.Cell. Biol. (2009) 131, 89–102.

[67] Matsunami, T., Suzuki, T., Hisa, Y et al. Gap junctions mediate glucose transport between GLUT1-positive and -negative cells in the spiral limbus of the rat cochlea. Cell.Commun.Adhes. (2006) 13, 93–102.

[68] Parry G, et al. Connexin 26 mutations in hereditary nonsyndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997;387:80–3.

[69] Feldmann D, Denoyelle F, Loundon N et al. Clinical evidence of the nonpathogenic nature of the M34T variant in the connexin26 gene. *Eur J Hum Genet* 2004;12:279–84.

[70] Morlé L, Bozon M, Alloisio N et al. A novel C202F mutation in the connexin26 gene (GJB2) associated with autosomal dominant isolated hearing loss. *J Med Genet* 2000;37:368–9.

[71] Heathcote K, Syrris P, Carter ND, et al. A connexin 26 mutation causes a syndrome of sensorineural hearing loss and palmoplantar hyperkeratosis J Med Genet (2000) 37:50–51.

[72] Richard G, Rouan F, Willoughby CE, et al. Missense mutations in GJB2 encoding connexin-26 cause the ectodermal dysplasia keratitis- ichthyosis-deafness syndrome. Am J Hum Genet (2002) 70:1341–1348.

[73]Enquête national sur le Handicap 2014. Royaume du Maroc. Ministère de la Solidarité, de la Femme, de la Famille et du Développement Social.

[74] C POl. Epidémiologie et étiologies des surdités de l'enfant. Archiv pédiatr. 2003; 10 Suppl 1: 148s-150s.

[75] Santé en chiffre 2010. Direction de la Planification et des ressources financières, division de la planification et des études, Service des études et de l'information sanitaire.2010. Ministère de la santé, Royaume du Maroc.

[76] RidalM, N Ouattassi, Z Taybiet al. Profil étiologique des surdités neurosensorielles sévères et profondes de l'enfant dans la région du centre-nord du Maroc. Pan African Journal of Medicine 2014.

[77] I. Ratbi, S. Hajji, K. Ouldim, N. Aboussair, D. Feldmann, A. Sefiani. La mutation 35delG du gène de la connexine 26, une cause fréquente des surdités non syndromiques autosomiques récessives au Maroc. Archives de Pédiatrie, Volume 14, Issue 5, Pages 450-453

[78] H Nahili, M Ridal, R Boulouiz et al. Absence of GJB3 and GJB6 mutations in Moroccan familial and sporadic patients with autosomal recessive non-syndromic deafness. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2008) 72, 1633—1636

[79] M. Simsek, N. Al-Wardy, A. Al-Khayat et al., Absence of deafness-associated connexin-26 (GJB2) gene mutations in the Omani population, Hum. Mutat. 18 (2001) 545—546.

[80] G. Minarik, E. Ferakova, A. Ficek, et al. GJB2 gene mutations in Slovak hearing-impaired patients of Caucasian origin: spectrum, frequencies and SNP analysis, Clin. Genet. 68 (2005) 554—557.

[81] B. Gazzaz, D. Weil, L. Rais et al. Autosomal recessive and sporadic deafness in Morocco: high frequency of the 35delG GJB2 mutation and absence of the 342-kb GJB6 variant, Heart Res. 210 (2005) 80—84.

[82] F. Denoyelle, S. Marlin, D. Weil et al. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling, Lancet 353 (1999) 1298—1303.

[83] M. Mustapha, N. Salem, V. Delague et al., Autosomal recessive non-syndromic hearing loss in the Lebanese population: prevalence of the 30delG mutation and report of two novel mutations in the connexin 26 (GJB2) gene, J. Med. Genet.38 (2001) E36.

[84] A. Pampanos, J. Economides, V. Iliadou, P. Neou, P. Leotsakos, N. Voyiatzis, et al., Prevalence of GJB2 mutations in prelingual deafness in the Greek population, Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.65 (2002) 101—108.

[85]Bariş I, Kilinç MO, Tolun A. Frequency of the 35delG mutation in the connexin 26 gene in Turkish hearing-impaired patients. Clin Genet. 2001 Dec;60(6):452-5.

[86] Posukh.O. First molecular screening of deafness in the Altai Republic population.1BMC Medical Genetics 2005, 6:12.

[87]X.Z. Liu, X.J. Xia, X.M. Ke et al., The prevalence of connexin 26 (GJB2) mutations in the Chinese population, Hum. Genet.111 (2002) 394—397.

[88]Bukhari et al. Contribution of GJB2 mutations to hearing loss in the Hazara Division of Pakistan Biochem Genet. 2013 August ; 51(0): 524–529. doi:10.1007/s10528-013-9583-z.

[89]Onsori et al. A Novel Compound Heterozygous Mutation (35delG, 363delC) in the Connexin 26 Gene Causes Non-Syndromic Autosomal Recessive Hearing Loss. Acta Medica Iranica, Vol. 52, No. 8 (2014).

[90]Al-Sebeih et al. Connexin 26 Gene Mutations in Non-Syndromic Hearing Loss Among Kuwaiti Patients.Med Princ Pract 2014;23:74–79.

[91]Gasparini.P et al. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. European Journal of Human Genetics (2000) 8, 19–23.

[92] Frei.K et al. Connexin 26 mutations in cases of sensorineural deafness in eastern Austria. European Journal of Human Genetics (2002) 10, 427 ± 432.

[93] Denoyelle F, Weil D, Maw MA et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 35delG mutation in the connexin 26 gene. Hum Mol Genet (1997) Nov;6 (12): 2173-7.

[94] J. GALLO-TERÁN,INCIDENCIA DE LAS MUTACIONES A1555G EN EL ADN MITOCONDRIAL Y 35delG EN EL GEN GJB2 (CONEXINA 26) EN FAMILIAS CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIALPOSTLOCUTIVA NO SINDRÓMICA EN CANTABRIA.Acta Otorrinolaringol Esp 2002; 53: 563-571.

[95] Liu, X.Z., Xia, X.J., Adams, J. et al. Mutations in GJA1 (Connexin 43) are associated with non syndromic autosomal recessive deafness. Hum. Mol. Genet. (2001) 10, 2945–2951.

[96] Liu, X.Z., Xia, X.J., Xu, L.R et al. Mutations in connexin 31 underlie recessive as well as dominant non syndromic hearing loss. Hum. Mol. Genet. (2000) 9, 63–67.

[97] Ruazidin, S., Castelein, C.M., Ahmed, Z.M. et al. Dominant modifier DFMN1 suppresses recessive deafness DFNB26. Nat. Genet. (2000) 26, 431–434.

[98] N.J. Lench, A.F. Markham, R.F. Mueller et al., A Moroccan family with autosomal recessive sensorineural hearing loss caused by a mutation in the gap junction protein gene connexin 26 (GJB2), J. Med. Genet. 35 (1998) 151—152.

[99]A.F. Roux, N. Pallares-Ruiz, A. Vielle et al., Molecular epidemiology of DFNB1 deafness in France, BMC Med. Genet. 5 (2004) 5.

[100] S. Marlin, E.N. Garabedian, G. Roger et al., Connexin 26 gene mutations in congenitally deaf children: pitfalls for genetic counseling, Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 127 (2001) 927—933.

[101] I. Medica, G. Rudolf, M. Balaban, B.C. Peterlin, 35delG/GJB2 and del(GJB6-D13S1830) mutations in Croatians with prelingual non-syndromic hearing impairment, BMC Ear Nose Throat Disord. 5 (2005) 11.

[102] X. Estivill, P. Fortina, S. Surrey, R. Rabionet et al., Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness, Lancet 351 (1998) 394-398.