

# Génétique et Surdités

**Pr Annick Toutain**

**Service de Génétique – CHU Bretonneau**



# Données épidémiologiques

- **Fréquence surdités : quelques chiffres**
  - **0,5 à 1/1000 surdité congénitale profonde ou sévère**
  - **1/700 surdité avant âge adulte**

# Données épidémiologiques

- **Etiologies : surdités de l'enfant (précoces)**
  - **20 % surdités extrinsèques :**
    - . anoxie néonatale, CMV, toxoplasmose,
    - . ototoxiques, méningite, fracture rochers ....
  - **60-80 % d'origine génétique**

# Données épidémiologiques

- **Etiologies : surdités de l'adulte (tardives)**

**Pas de données épidémiologiques précises concernant les surdités débutant après l'adolescence**

**Part importante des causes génétiques**

# Types de Surdités

## Surdités de perception +++

- **90% surdités isolées**
- **10% surdités syndromiques**

**Surdités de transmission = malformatives**  
**beaucoup plus souvent syndromiques**

# Surdités de transmission d'origine génétique

## Malformations isolées de l'oreille externe / moyenne

Aplasies de l'oreille isolées : très rares formes familiales



# Spectre OculoAuriculoVertébral (Goldenhar)



**Formes familiales possibles (rares)**



**1 gène connu**

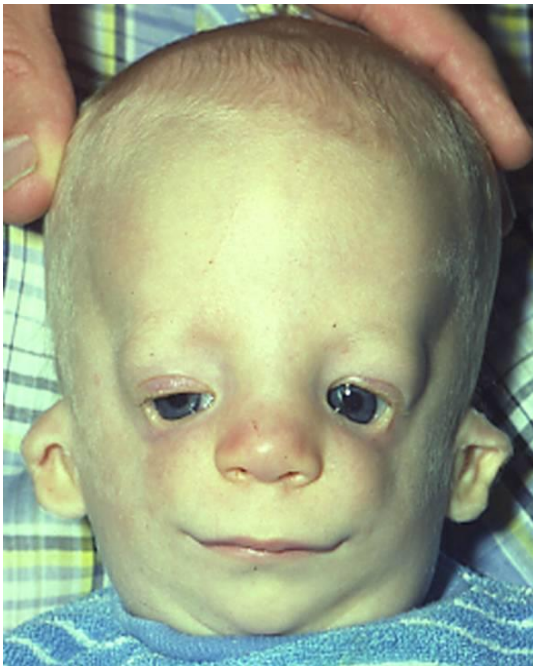


# Surdités de transmission d'origine génétique

## Formes syndromiques

**Syndrome de Treacher-Collins (autosomique dominant)**

**Gènes : TCOF1, POLR1C, POLR1D**





# Types de Surdités

## Dans les formes 'tardives' de l'adulte

- **Moins de formes syndromiques (< 5%)**
- **Pas de cause malformative**  
(sauf dilatation de l'aqueduc du vestibule qui peut se décompenser plus tard, par exemple à l'occasion d'un traumatisme)
- **Pas surdité de transmission sauf otospongiose**

# Modes de transmission variés

## Monogéniques

- Dominant autosomique
- Récessif autosomique
- Lié à l' X
- Mitochondrial

# Modes de transmission variés

## Monogéniques

### - Dominant autosomique

- Transmission de génération en génération
- Touche aussi bien les hommes que les femmes
- Transmis par les hommes comme par les femmes
- Risque de transmission à la descendance = 50% (1/2)

# Modes de transmission variés

## Monogéniques

### - Récessif autosomique

- Ne touche que les enfants d'une seule génération (même fratrie)
- Touche aussi bien les hommes que les femmes
- Les deux parents sont 'porteurs sains'
- Risque pour la descendance des parents = 25% (1/4)
- Risque très faible pour les enfants d'un sujet atteint

# Modes de transmission variés

## Monogéniques

### - Lié au chromosome X

- Ne touche que les garçons
- Les femmes sont 'porteuses saines' (ou atteinte discrète)
- Les fils d'une femme 'porteuse saine' ont un risque de 1/2 d'être atteints
- Les filles d'un homme atteint sont toutes 'porteuses saines'
- Les fils d'un homme atteint n'héritent pas de la maladie

# Modes de transmission variés

## Monogéniques

- **Hérédité Mitochondriale ou maternelle**
  - **Seules les femmes transmettent la maladie**
  - **Elles la transmettent à tous leurs enfants, garçons et filles**
  - **Le degré d'atteinte est très variable d'un enfant à l'autre**

# Modes de transmission variés

**Monogéniques**

**Multifactorielles**

**Combinaison de facteurs génétiques ( $\pm$  connus)  
et de facteurs d'environnement**

- Presbyacousie (hypertension, tabac ...)
- Otospongiose (hormones)
- Maladie de Ménière



# Modes de transmission: Surdités isolées

## 90% des surdités de perception de l'enfant

- **Mode de transmission génétique :**
  - 85% : récessive autosomique
  - 10% : dominante autosomique
  - 1% : liée à l' X
  - mitochondriale

# Modes de transmission: Surdités Syndromiques

## 10% des surdités de l'enfant

- **Plus de 500 syndromes,**
- **Transmission variable**
- **Tout type** : perception, transmission, mixte
- **Expressivité variable** intra- et inter-familiale

# Modes de transmission: Surdités 'tardives' de l'adulte

- **Mode de transmission génétique :**
  - majoritairement dominante autosomique
  - récessive plus rarement contrairement aux formes précoces
  - plus de formes mitochondriales

# Gènes de Surdités

## Nombreux gènes connus (> 250)

- **DFNA** : 'deafness A' = surdités dominantes
- **DFNB** : 'deafness B' = surdités récessives
- **DFNX** : 'deafness X' = surdités liées à l'X
- 7 gènes → surdité dominante et/ou récessive
- 12 gènes → surdité isolée et/ou syndromique
- 6 mutations de l'ADN mitochondrial

# Gènes de Surdités

## Nombreux loci sans gène connu

Régions chromosomiques où sont situés des gènes ou des facteurs génétiques de prédisposition

- plusieurs loci pour des formes monogéniques
- 8 loci d'otospongiose
- plusieurs loci de maladie Ménière
- nombreux loci pour la presbyacousie

# Gènes de Surdités 'tardives'

Autant que dans les formes précoces

Et globalement les mêmes

- mais certains semblent être plus fréquemment concernés dans les formes de l'adulte

ex : WFS1, COCH et DFNA1 (DIAPH1)

- d'autres ne concernent que ou préférentiellement les formes précoces

ex : GJB2

# Gène GJB2 (premier gène identifié en 1995)

- **10-50% des surdités congénitales isolées**
  - perception
  - bilatérale et symétrique
  - sans malformation de l'oreille interne
  - non syndromique
  - prélinguale +++
  - profonde > légère
  - le plus souvent stable (79%)
  - variabilité intrafamiliale du déficit (36%)
  - récessive plus que dominante (DFNB1, DFNA3)



# Le Réseau 'Surdités Génétiques'



centre de compétences  
maladies rares



1 CR coordinateur  
2 CR constitutifs  
20 C de compétences

# Centre de Compétences 'Surdités Génétiques'

Laboratoires  
de Génétique

Spécialités  
médicales

**CAMSP**

**Génétique**

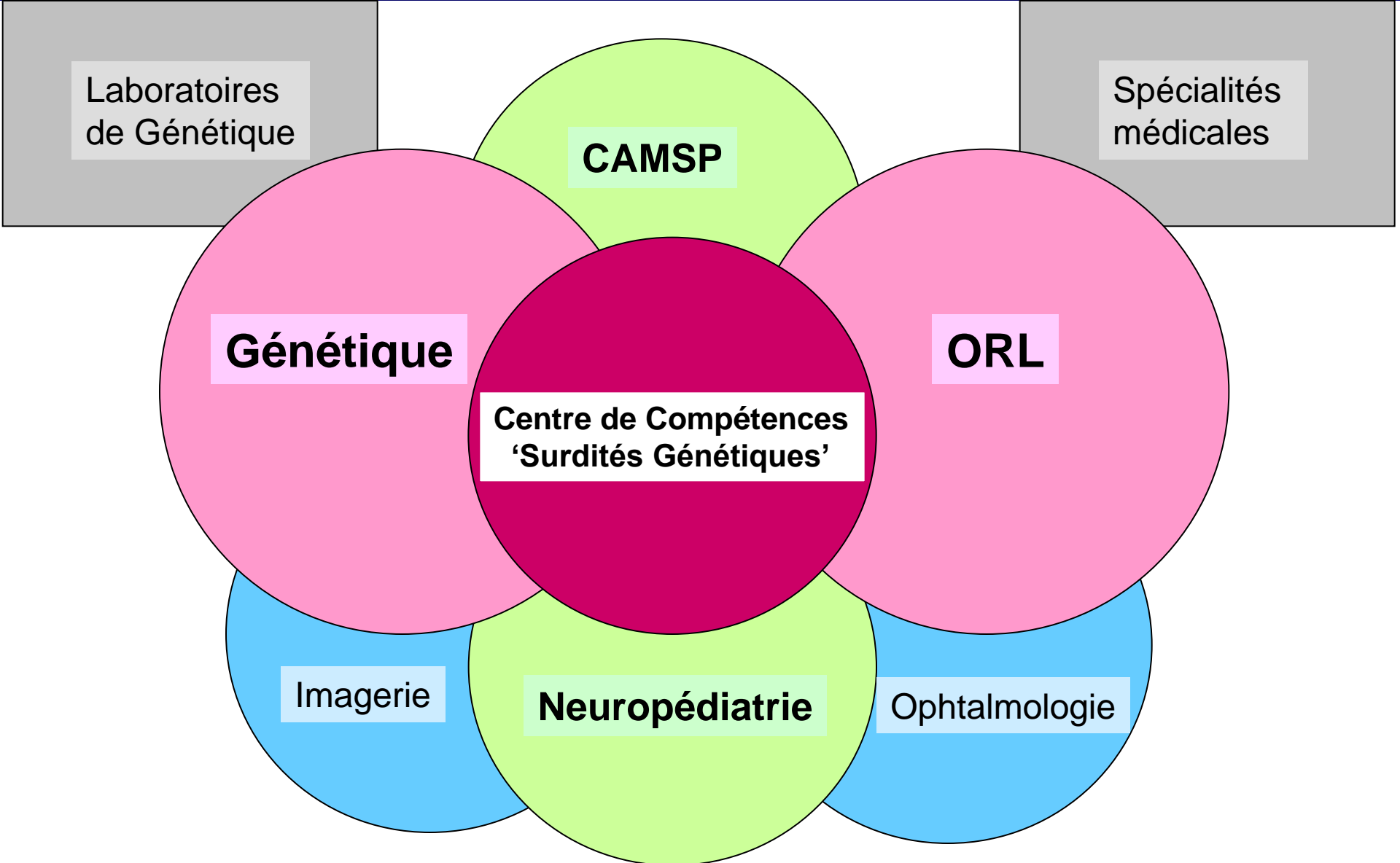
**ORL**

**Centre de Compétences  
'Surdités Génétiques'**

Imagerie

**Neuropédiatrie**

Ophtalmologie

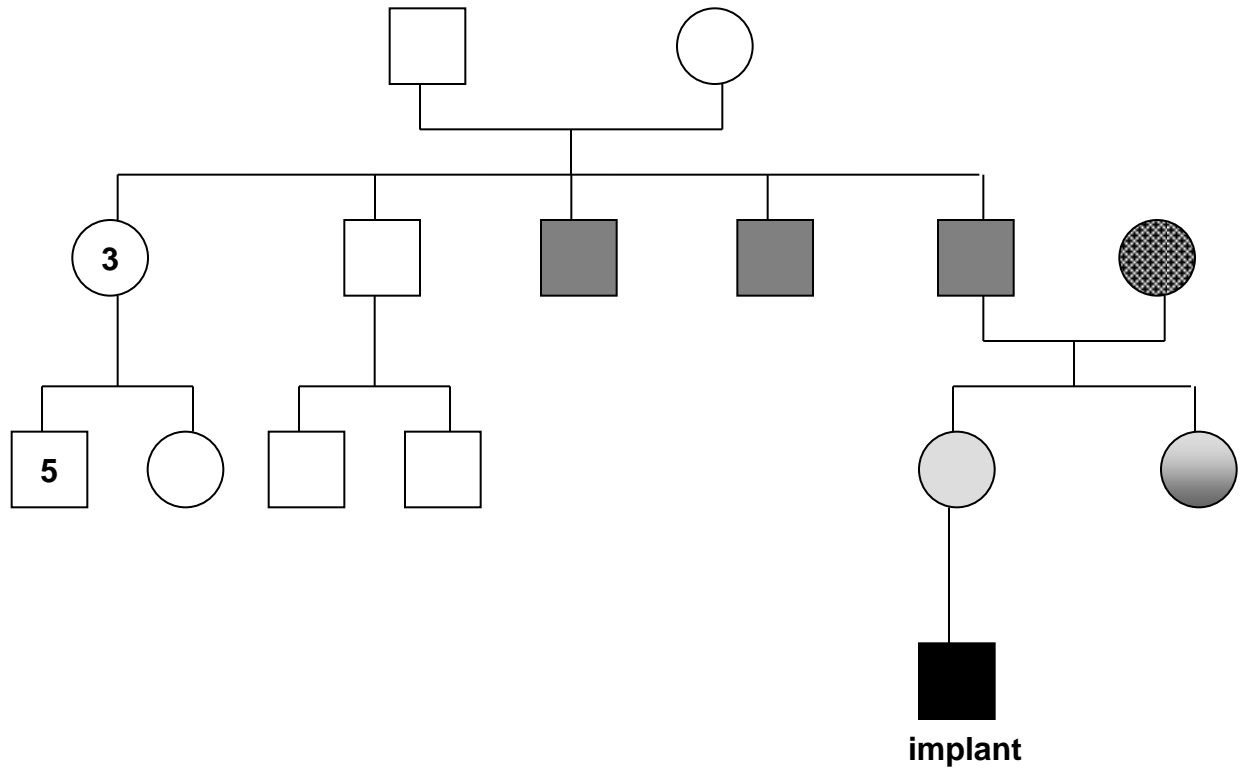


# Rôle du Généticien

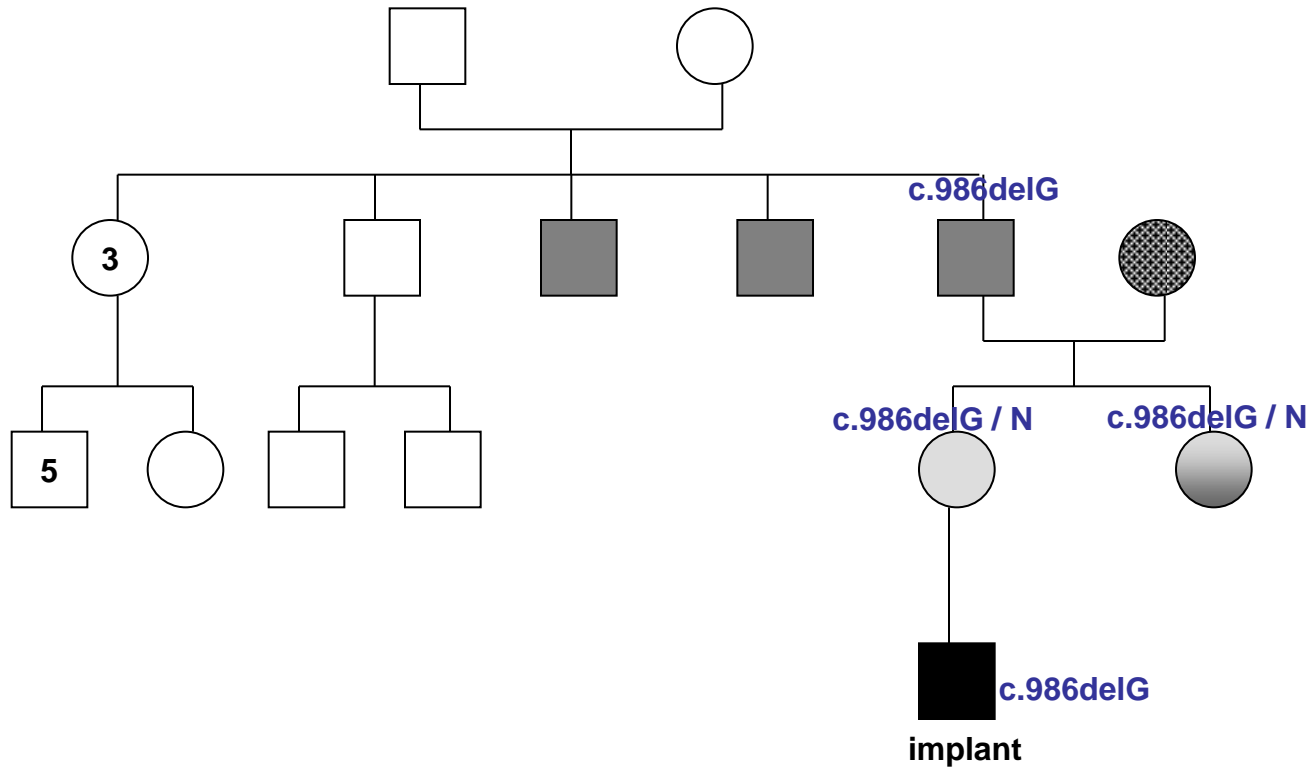
- **Participation à la démarche diagnostique**
  - **Enquête généalogique**

# Enquête généalogique

- **Peut aider à déterminer le mode de transmission**  
==> audiogramme des parents +++, et fratrie
- **Peut repérer des pathologies associées chez des apparentés orientant vers un syndrome**  
(ex : anomalies de la pigmentation ...)
- **Repère des apparentés 'à risque'**  
(intérêt pour conseil génétique)



# Mutation POU3F4 : c.986delG



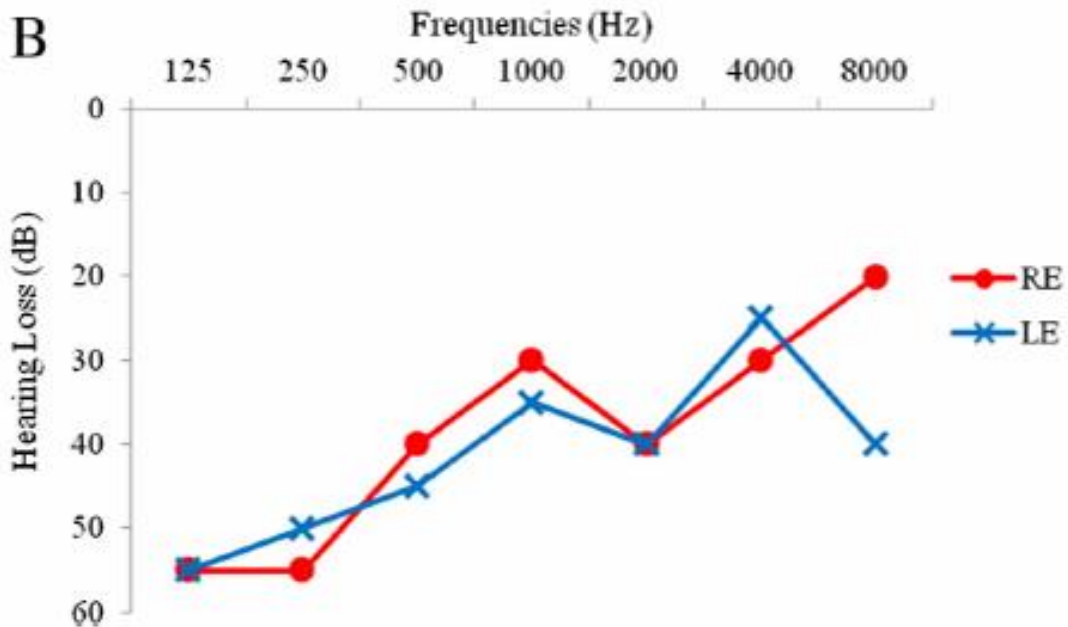
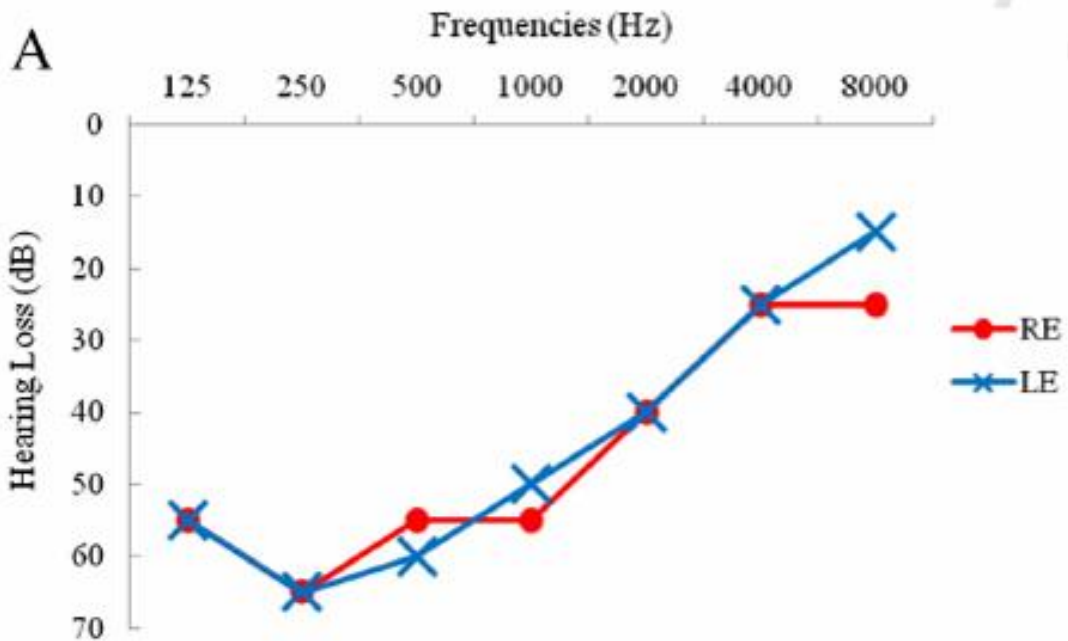
# Rôle du Généticien

- **Participation à la démarche diagnostique**
  - **Enquête généalogique**
  - **Analyse des caractéristiques de la surdité**



# Histoire de la surdité - Courbe audio.

- **Surdité post-linguale évolutive + crises vertiges rotatoires et acouphènes ==> gène COCH (surdité dominante)**
- **Surdité isolée avec atteinte préférentielle des graves (courbe ascendante ou en U) ==> gène WFS1**
- **GJB2 : Courbe plate ou descendante**



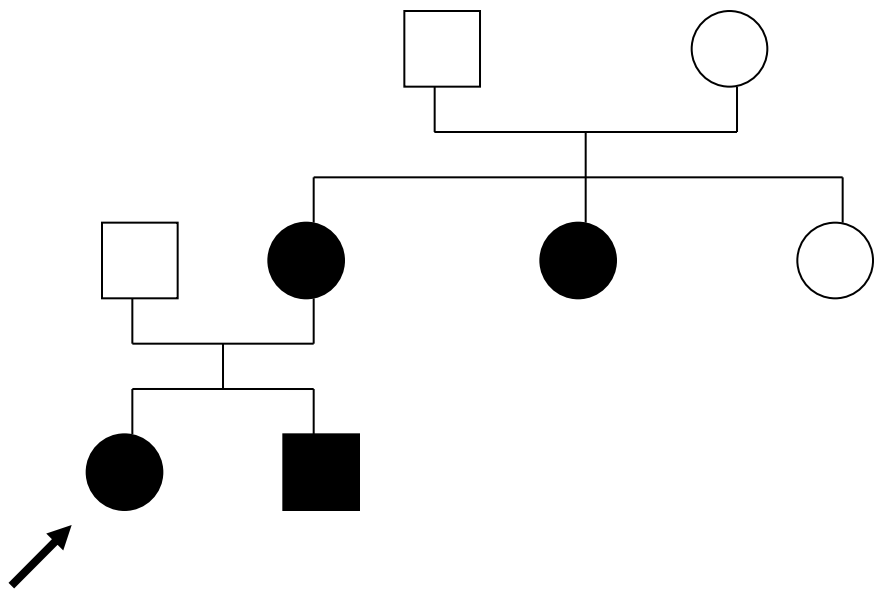
Courbe  
ascendante  
(gène WFS1)

# Rôle du Généticien

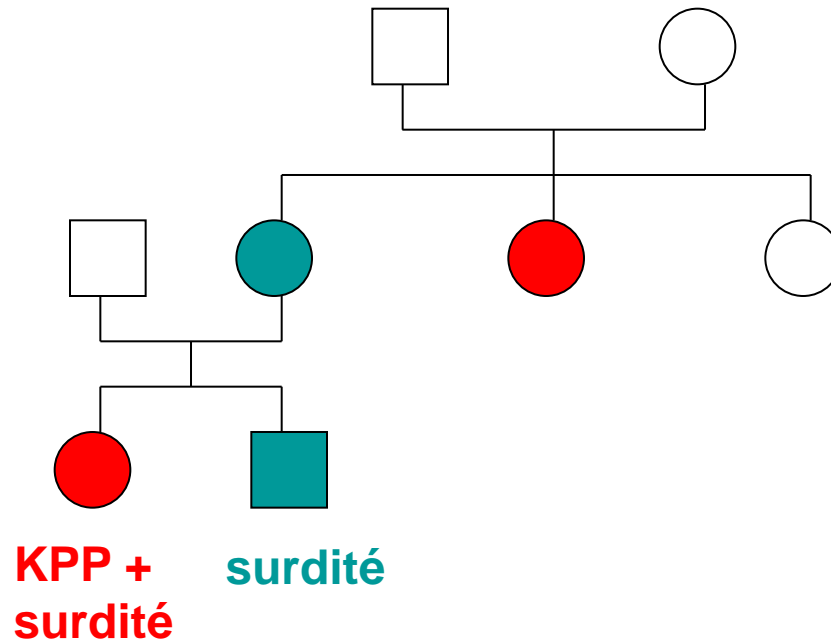
- **Participation à la démarche diagnostique**
  - **Enquête généalogique**
  - **Analyse des caractéristiques de la surdité**
  - **Examen clinique orienté**

# Examen clinique orienté

- **Histoire du patient, anté- et post-natale**
  - développement psychomoteur
  - général (pathologies associées)
- **Examen général**
- **Examen cutanéophanérien**
- **Examen morphologique**



# Kératodermie palmoplantaire et surdité (mutation A7445G)



# Syndrome de Waardenburg

4 types



6 gènes



# Rôle du Généticien

- **Participation à la démarche diagnostique**
  - Enquête généalogique
  - Analyse des caractéristiques de la surdité
  - Examen clinique orienté
- **Organisation des tests génétiques**
- **Conseil Génétique de la famille**



# Bilan Etiologique

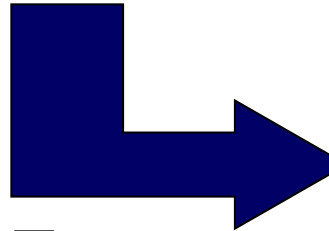
- \* **Dans tous les cas**
  - audiogramme des parents, frères-sœurs
  - examen ophtalmo,
  - scanner rochers
  - échographie réno-urinaire,
  - sérologie CMV
  
- \* **Si surdité profonde :**
  - ECG
  - si marche retardée ou AVB : ERG
  
- \* **Si surdité évolutive :**
  - recherche d'hématurie/protéinurie (bandelette urinaire)

# Surdité



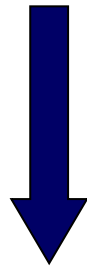
## Surdité acquise ?

- CMV ?

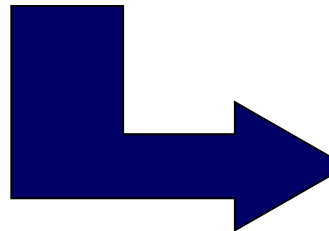


## Surdité syndromique ?

- Sd malformatif ?
- ECG : QT long ?
- anomalie r no-urinaire ?
- examen OPH (Sd de Usher ?)
- anomalie cutan o-phan. ?
- pathologies autres ....



## Surdité non syndromique

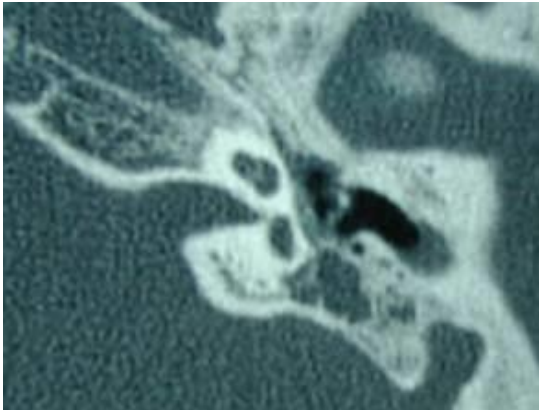


## Malformation de l'OI ?

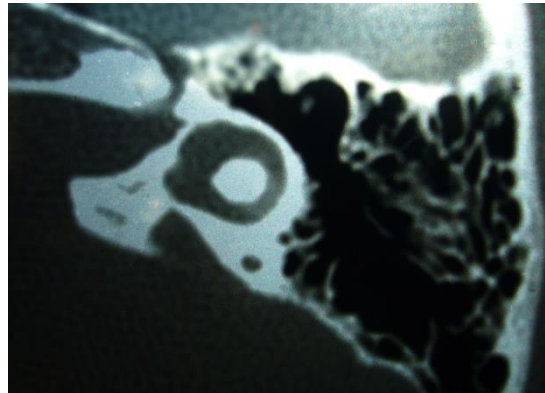
DAV, dysplasie cochl aire,  
Geyser labyrinthique, ...

Scanner anormal

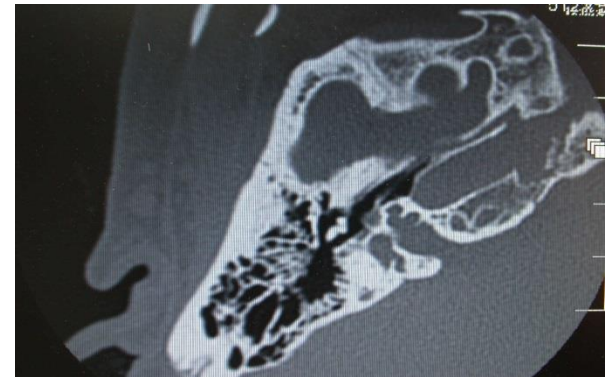
Anomalies  
canaux SC  
+/- Vest



DAV bilatérale :  
gène SLC26A4



CAI dilatés  
chez un garçon :  
gène POU3F4

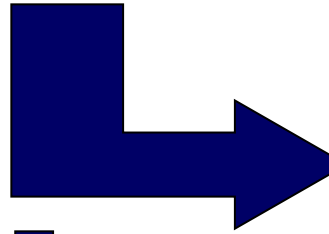


# Surdité



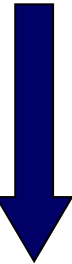
## Surdité acquise ?

- CMV ?

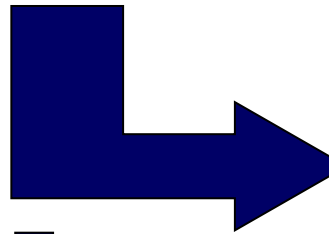


## Surdité syndromique ?

- Sd malformatif  $\pm$  DI ?
- ECG : QT long ?
- anomalie réno-urinaire ?
- examen OPH (Sd de Usher ?)
- anomalie cutanéo-phan. ?



## Surdité non syndromique



## Malformation de l'OI ?

- DAV, dysplasie cochléaire, Geyser labyrinthique



## Surdité isolée non malformative

Histoire familiale

Histoire naturelle de la surdité

==> G ne précis ?

# Analyses Génétiques

- **Laboratoires spécialisés**
- **Stratégie antérieure** : gène par gène en fonction de l'orientation diagnostique
- **Progrès technologique** : séquençage à haut débit (SHD)  
**Analyse de 'panels' de gènes (≈ 200 gènes)**  
après étude de GJB2 dans les formes précoces

# Objectifs de l'analyse génétique ?

- **Trouver une explication**
- **Donner un conseil génétique**
  - aux parents
  - au patient
  - à toute la famille
- **Donner un pronostic ?**
  - risque d'évolutivité
  - prévention des complications
  - dépistage des pathologies associées
- **Aider à la prise en charge ( $\pm$ )**
- **Thérapeutique ciblée ???**