

4

Dysfonctionnements héréditaires de l'audition chez l'enfant

Tandis qu'à partir des années 1960, les connaissances biophysiques et physiologiques sur la cochlée progressaient régulièrement, les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent le développement et le fonctionnement de cet organe continuaient d'échapper à toute caractérisation. En effet, le tout petit nombre de cellules constituant chacun des types cellulaires de la cochlée (une vingtaine au total) ne se prêtait guère à une analyse par les méthodes biochimiques et de génétique moléculaire traditionnelles. En particulier, seules 12 000 cellules sensorielles (cellules ciliées) assurent la transduction mécano-électrique dans la cochlée, alors que la phototransduction dans la rétine implique environ 120 millions de cellules sensorielles. C'est l'étude des atteintes héréditaires de l'audition, chez l'homme et chez l'animal, qui allait faire sauter ce verrou de la connaissance. L'analyse systématique des gènes exprimés au sein de la cochlée (transcriptome cochléaire et analyse par PCR⁵ sur cellules uniques) complète depuis peu l'approche génétique. Chez l'homme, l'approche génétique permet de surcroît d'élucider les causes de la malentendance, et d'en développer le diagnostic moléculaire, aspect qui nous intéresse ici. Elle permet enfin d'aborder à l'échelle moléculaire la physiopathologie des diverses formes génétiques de surdité et ainsi, de poser le cadre d'une recherche thérapeutique ciblée. En effet, le traitement de la malentendance se limite aujourd'hui à une réhabilitation auditive fondée sur l'usage de prothèses du type « aide auditive » ou implant.

On distingue les surdités isolées (non syndromiques) des surdités syndromiques, c'est-à-dire associées à une ou plusieurs autres anomalies, qui peuvent être très diverses (Toriello et coll., 2004) : oculaires, rénales, cardiaques, musculaires... Les surdités syndromiques résultent, pour la plupart, d'une anomalie de la formation de l'oreille, qui touche souvent, mais pas toujours, plusieurs de ses compartiments (oreille externe, oreille moyenne, oreille interne). Hormis les embryopathies dues à la rubéole, à la toxoplasmose ou à l'infection par le cytomégalovirus, qui peuvent conduire à des syndromes

5. *Polymerase Chain Reaction*

polymalformatifs incluant une surdité, les surdités syndromiques sont d'origine génétique. Elles rendent compte d'environ 15 % des cas de surdité congénitale. Il s'agit presque exclusivement d'atteintes monogéniques, c'est-à-dire dues à l'anomalie d'un seul gène. La grande majorité des surdités présentes à la naissance et la quasi-totalité de celles qui apparaissent ultérieurement sont isolées (non syndromiques). Elles sont le plus souvent d'origine génétique, mais dans environ un tiers des cas, elles ont d'autres causes (infections, prise de médicaments ototoxiques, complications de la prématurité...).

Hétérogénéité génétique des surdités héréditaires de l'enfant

Les surdités génétiques sont, dans la très grande majorité des cas, des maladies monogéniques. Le mode de transmission autosomique récessif est le plus fréquent (environ 80 % des cas de surdité prélinguale). Du fait de la très grande hétérogénéité génétique de ce handicap sensoriel (probablement une centaine de gènes impliqués dans les surdités non syndromiques) et de la constitution particulière des familles rassemblant des individus sourds, l'analyse génétique de ces familles (études de liaison génétique, préalable nécessaire à l'identification des gènes) a été rendue particulièrement difficile.

Gènes impliqués

La prévalence de la surdité congénitale ou d'apparition précoce (prélinguale) est estimée aux environs de 1/1 000. Les rares données d'épidémiologie génétique dont on disposait jusque dans les années 1990 semblaient indiquer une proportion d'environ 50 % de cas héréditaires parmi les surdités de l'enfant (syndromiques et non syndromiques confondues). Aujourd'hui, presque la moitié des gènes impliqués dans les quelques 300 surdités syndromiques (Toriello et coll., 2004) sont connus. L'identification de ces gènes ne présente aucune difficulté particulière. Toute autre est la situation pour les surdités isolées. Du fait de la fréquence des unions, d'une part entre personnes malentendantes, parce qu'elles sont souvent éduquées dans des centres spécialisés et partagent une même langue (la langue des signes), et d'autre part entre enfants de malentendants, l'analyse génétique des surdités isolées se heurte à un obstacle majeur : la coexistence, dans une même famille, d'allèles mutés de gènes différents, dont il n'est pas possible de suivre individuellement la transmission faute de critères cliniques permettant de différencier les différentes formes génétiques de surdité correspondantes. L'étude, à partir de 1990, de familles vivant dans des isolats géographiques, qui sont en règle générale fondés par un petit nombre de personnes, allait permettre de s'affranchir de cette difficulté. Dans de telles familles en effet, on peut

faire l'hypothèse que la surdité a pour origine une atteinte génique unique. Une collaboration avec des médecins et des scientifiques de Tunisie et du Liban a ainsi permis la localisation sur les chromosomes humains, des deux premiers gènes responsables de surdité congénitale isolée, bientôt suivie de l'identification d'autres loci dans des familles de Bali et du Pakistan. Les formes isolées de surdité héréditaire sont désormais classées selon leur mode de transmission, DFN, DFNA et DFNB désignant les formes dont la transmission est respectivement liée au chromosome X, autosomique dominante et autosomique récessive. Quatre vingt treize loci de surdité isolée ont été répertoriés⁶, 45 pour les formes DFNA, 50 pour les formes DFNB, 3 pour les formes DFN, auxquels il faut ajouter 1 locus sur le chromosome Y, et 2 loci portés par le génome mitochondrial. Le nombre des gènes dont le déficit est à l'origine d'une surdité isolée avait été sous-estimé puisque l'estimation la plus élevée, issue des travaux de l'équipe de Morton à partir de la fin des années 1950 aux États-Unis, donnait quelques dizaines de gènes (Chung et coll., 1959 ; Morton, 1991). Le nombre des loci déjà identifiés montre qu'il existe en fait plus de 100 gènes responsables de surdité isolée. Les formes congénitales ou prélinguales se transmettent principalement selon le mode récessif, tandis que les formes qui débutent chez l'enfant plus grand ou chez l'adulte se transmettent principalement selon le mode dominant. Trente-neuf gènes ont été découverts, dont les mutations rendent compte de 43 formes génétiques de surdité, car un même gène est parfois responsable d'une forme dominante et d'une forme récessive (tableau 4.I). En outre, plusieurs gènes sont également responsables de surdité syndromique.

Tableau 4.I : Gènes impliqués dans la surdité héréditaire

Gènes	Protéines	Formes génétiques	Souris mutantes
Atteinte primaire des cellules sensorielles			
<i>MYO7A</i>	Myosine VIIA (protéine motrice)	DFNB2 ± rétinopathie DFNA11	Shaker-1
<i>MYO15</i>	Myosine XV (protéine motrice)	DFNB3	Shaker-2
<i>MYO6</i>	Myosine VI (protéine motrice)	DFNA22 ± cardiomyopathie DFNB37	Snell's waltzer
<i>MYO3A</i>	Myosine IIIA (protéine motrice)	DFNB30	
<i>MYO1A</i>	Myosine IA (protéine motrice)	DFNA48	
<i>ACTG1</i>	gamma-actine (protéine du cytosquelette)	DFNA20/26	
<i>USH1C</i>	Harmonine (protéine à domaines PDZ)	DFNB18 ± rétinopathie	Deaf circler
<i>WHRN</i>	Whirlin (protéine à domaines PDZ)	DFNB31	Whirler

6. <http://webhost.ua.ac.be/hhh/>

Déficits auditifs – Recherches émergentes et applications chez l'enfant

Gènes	Protéines	Formes génétiques	Souris mutantes
<i>CDH23</i>	Cadhérine-23 (protéine d'adhérence)	DFNB12 ± rétinopathie	Waltzer
<i>PCDH15</i>	Protocadhérine-15 (protéine d'adhérence)	DFNB23 ± rétinopathie	Ames waltzer
<i>TMIE</i>	TMIE (protéine transmembranaire)	DFNB6	Spinner
<i>STRC</i>	Stéréociline (matrice extracellulaire)	DFNB16	
<i>SLC26A5</i>	Prestine (transporteur d'anions)	DFNB61	<i>Slc26a5^{-/-}</i>
<i>ESPN</i>	Espine (réticulation de l'actine)	DFNB36, DFNAi	Jerker
<i>KCNQ4</i>	KCNQ4 (canal K ⁺)	DFNA2	<i>Kcnq4^{-/-}</i>
<i>TMC-1</i>	TMC-1 (canal ?)	DFNB7/11, DFNA36	Deafness, Beethoven
<i>OTOF</i>	Otoferline (protéine de trafic vésiculaire)	DFNB9	
<i>POU4F3</i>	POU4F3 (facteur de transcription)	DFNA15	<i>Brn3c^{-/-}</i> , Dreidl
Atteinte primaire des cellules non sensorielles			
<i>CX26/GJB2</i>	Connexine-26 (canal jonctionnel)	DFNB1 DFNA3 ± kératodermie	<i>Cx26^{Olog/Cre}</i>
<i>CX30/GJB6</i>	Connexine-30 (canal jonctionnel)	DFNB1' DFNA3' ± kératodermie	<i>Cx30^{-/-}</i> <i>Cx26^{+/-}/Cx30^{+/-}</i>
<i>CX31/GJB3</i>	Connexine-31 (canal jonctionnel)	DFNA2'	
<i>PDS/SLC26A4</i>	Pendrine (transporteur I-/Cl ⁻)	DFNB4 ± goitre thyroïdien	<i>Pds^{-/-}</i>
<i>CRYM</i>	μ-cristalline (?)	DFNAi	
<i>OTOA</i>	Otoancorine (?)	DFNB22	
<i>CLDN14</i>	Claudine-14 (protéine de jonction serrée)	DFNB29	<i>Cldn14^{-/-}</i>
<i>COCH</i>	Cochline (matrice extracellulaire)	DFNA9	
<i>TMPRSS3</i>	TMPRSS3 (sérine protéase transmembranaire)	DFNB8/10	
<i>MYH9</i>	Myosine IIA (protéine motrice)	DFNA17 ± plaquettes géantes	
<i>MYH14</i>	Myosine IIC (protéine motrice)	DFNA4	
<i>EYA4</i>	EYA4 (coactivateur transcriptionnel)	DFNA10	
<i>POU3F4</i>	POU3F4 (facteur de transcription)	DFN3	Sex-linked fidget, <i>Bm4^{-/-}</i>
Membrane tectoriale			
<i>COL11A2</i>	Collagène XI (chaîne alpha2)	DFNA13 ± ostéocondro-dysplasie	<i>Col11a2^{-/-}</i>
<i>TECTA</i>	alpha-tectorine	DFNA8/12, DFNB21	<i>Tecta^{-/-}</i>
Cible(s) cellulaire(s) inconnue(s)			
<i>HDIA1</i>	Diaphanous-1 (protéine régulatrice du cytosquelette)	DFNA1	
<i>DFNA5</i>	?	DFNA5	
<i>WFS1</i>	Wolframine (protéine du réticulum endoplasmique)	DFNA6/14/38 ± diabète et atrophie du nerf optique	Tilted
<i>TFCP2L3</i>	TFCP2L3 (facteur de transcription)	DFNA28	
<i>MTRNR1</i>	ARNr 12S mitochondrial	(induite par les aminoglycosides)	
<i>MTTS1</i>	ARN ^{t^{ser}} (UCN) mitochondrial		

Prévalence élevée de la forme génétique DFNB1

Malgré cette grande hétérogénéité génétique, l'atteinte bi-allélique d'un gène particulier, *GJB2* (encore appelé *CX26*), qui code la connexine-26 (Cx26, une protéine des canaux constituant les jonctions intercellulaires communicantes ou *gap junctions*), rend compte à elle seule d'une proportion élevée des cas de surdité prélinguale dans de nombreux pays (Petit et coll., 2001 ; Kenneson et coll., 2002) : environ 50 % en Espagne et en Italie, 30 % en France et aux États-Unis, 22 % au Brésil, 17 % au Ghana, 15 % en Australie... La proportion de personnes hétérozygotes qui portent des mutations dans *GJB2* atteint, voire dépasse, 3 % dans certains pays du pourtour méditerranéen. En France, la proportion d'hétérozygotes, estimée par une étude du gène sur plus de 3 000 cartons destinés au test de Guthrie provenant de maternités de la région de Montpellier, est d'environ 2,5 % (Roux et coll., 2004). Cette forme récessive de surdité (DFNB1) est, probablement après la mucoviscidose, l'affection héréditaire la plus fréquente sur le territoire français. Plus de 100 mutations différentes de ce gène ont été décrites⁷. Toutefois, pour chaque région du globe, il existe une ou deux mutations particulièrement fréquentes. Ainsi, la mutation 35delG représente-t-elle en France près de 75 % des mutations de ce gène, tandis que les mutations 167delT, 235delC et R134W sont les plus représentées dans les populations juive ashkénaze, asiatiques, et du Ghana, respectivement (Petit et coll., 2001). L'analyse des séquences d'ADN flanquant chacune de ces mutations a permis de montrer que chacune d'elles provenait d'un événement mutationnel unique (effets fondateurs indépendants). L'origine de la forte prévalence des anomalies du gène *GJB2*, qu'aucune étude épidémiologique n'avait prédite, n'est pas claire. Une explication proposée est que la fréquence des unions entre personnes sourdes se serait accrue avec le développement de la langue des signes et aurait fixé, par un effet de dérive génétique, l'atteinte génique la plus répandue initialement. Mais alors, comment expliquer que l'atteinte de *GJB2* ait été dès le début la plus fréquente dans toutes les populations humaines ? On est donc conduit à considérer l'hypothèse d'un avantage sélectif procuré par les mutations de ce gène. Ainsi, des travaux récents font état, chez des individus porteurs de mutations de *GJB2*, de modifications de la peau, épaissement de l'épiderme et modification de la composition ionique de la sueur, qui pourraient constituer autant de facteurs de protection contre des infections à voie d'entrée cutanée ou contre les piqûres d'insecte (qui peuvent transmettre certaines de ces infections) (Meyer et coll., 2002 ; Common et coll., 2004).

Enfin, dans environ 6 % des cas de surdité de phénotype compatible avec une surdité DFNB1, on retrouve une mutation ponctuelle du gène de la connexine-26 sur un allèle et une grande délétion chromosomique incluant le gène de la connexine-30, mais pas celui de la connexine-26 (les deux gènes ne sont distants que de 30 kb environ), sur l'autre chromosome (del Castillo et coll.,

7. <http://davinci.org.es/deafness/>

2002 ; Pallares-Ruiz et coll., 2002 ; del Castillo et coll., 2003 ; Feldmann et coll., 2004). Cette situation rend souhaitable la recherche d'une telle délétion dans les cas où on ne trouve qu'un seul allèle muté du gène de la connexine-26 chez un enfant sourd. Par ailleurs, le mécanisme moléculaire de la surdité, le plus souvent sévère ou profonde, dans cette situation, n'est toujours pas élucidé. Certes, on pourrait penser que la perte fonctionnelle à la fois d'un allèle du gène *Cx26*, et d'un allèle du gène *Cx30*, explique la surdité (digénisme) : en effet, la connexine-30 joue également un rôle crucial dans l'audition, puisque des souris génétiquement déficientes pour ce gène ont, à l'état homozygote, une surdité profonde (Teubner et coll., 2003). Cependant, des souris double-hétérozygotes *Cx26^{+/-};Cx30^{+/-}* n'ont qu'un déficit auditif modéré (Michel et coll., 2003), ce qui suggère un autre mécanisme de la surdité dans la situation humaine sus-mentionnée. Il pourrait s'agir en fait de la perte, due à la délétion, d'un élément régulateur (non encore identifié) du gène de la *Cx26*, qui entraînerait, au plan fonctionnel, une situation semblable à celle, fréquente, où il existe une mutation ponctuelle dans les deux allèles de ce gène.

Ré-évaluation de la proportion de surdités génétiques chez l'enfant

La part importante de l'hérédité dans la surdité isolée de l'enfant n'a pu être correctement estimée que depuis une dizaine d'années. En se fondant sur la forte prévalence des mutations de *GJB2*, il a été possible d'évaluer la proportion des cas sporadiques (c'est-à-dire uniques au sein d'une famille) de surdité congénitale ou prélinguale qui sont héréditaires. L'étude d'un grand nombre de cas sporadiques, pour lesquels l'examen clinique ne permettait pas de suspecter une origine environnementale de la surdité, a mis en évidence la même proportion d'individus porteurs d'une atteinte du gène *GJB2* que dans les cas familiaux de transmission autosomique récessive (Feldmann et coll., 2004). On a donc pu conclure que chez l'enfant, les cas sporadiques de surdité isolée pour lesquels aucune cause environnementale ne peut être mise en évidence sont d'origine héréditaire et de transmission autosomique récessive ; ils ne sont pas dus, comme on le prétendait auparavant, à une infection qui serait passée inaperçue (notamment infection à cytomégalovirus). Ainsi, la répartition des surdités prélinguales dans les pays développés est aujourd'hui estimée à 10-15 % de surdités syndromiques héréditaires, 60-65 % de surdités isolées héréditaires, et 20-25 % de surdités d'autre cause (infectieuse...). En France, environ trois quarts des cas de surdité prélinguale seraient donc héréditaires.

Pathogénie

Les modèles animaux pour étudier les surdités génétiques proviennent de mutants spontanés de souris atteints de surdité. La mise en évidence des gènes mutés a démontré une grande diversité de mécanismes.

Modèles murins

Des mutants spontanés de souris atteints de surdité ont été décrits depuis les années 1960. En réalité, c'est l'existence d'une atteinte de la fonction vestibulaire à l'origine de troubles de l'équilibre faciles à repérer, qui a conduit à explorer la fonction auditive chez ces souris. L'atteinte conjointe de la cochlée et des organes sensoriels vestibulaires est en effet fréquente, probablement en raison de leur origine évolutive commune. Chez l'homme, l'atteinte vestibulaire est en fait compensée par l'activité des autres systèmes sensoriels. Il est assez surprenant de constater qu'une telle compensation ne se produit pas chez les souris mutantes, ce qui pourrait s'expliquer par une particularité génétique de la souris ancestrale dont dérivent toutes les lignées de souris de laboratoire. Aujourd'hui, la fonction auditive est systématiquement analysée chez les souris issues de programmes de mutagenèse aléatoire (Nolan et coll., 2000 ; Brown et Balling, 2001). S'y ajoutent des inactivations ciblées, par recombinaison homologue, des gènes d'intérêt. Les mutants murins dont le gène modifié est orthologue d'un gène responsable de surdité chez l'homme ont presque tous une atteinte de l'audition (Steel, 1995 ; Ahituv et Avraham, 2002), dont la sévérité est cependant parfois différente de celle observée chez l'homme pour une mutation identique.

Diversité des mécanismes

L'étude des profils d'expression des gènes responsables de surdité et les recherches en cours sur les processus pathogéniques impliqués dans les différentes formes génétiques de surdité indiquent que tous les types cellulaires de la cochlée, cellules sensorielles comme non sensorielles, peuvent être la cible primaire du défaut génétique (voir tableau 4.I). Compte tenu de la fréquence particulière de la forme génétique DFNB1, qui touche des cellules non sensorielles de la cochlée, les atteintes des cellules sensorielles (cellules ciliées) sont loin de constituer la lésion primaire la plus fréquente dans la surdité de l'enfant. Il est intéressant de noter que dans le cas de la surdité de perception, le type cellulaire concerné par le défaut génétique en cause chez un individu donné ne peut pas être déduit du seul tableau clinique. Les gènes en cause codent des protéines très diverses : facteurs de transcription et coactivateurs transcriptionnels, qui conditionnent la différenciation de la cellule, protéines du cytosquelette ou qui lui sont associées, protéines d'adhérence, transporteurs et canaux ioniques, protéines des jonctions serrées (*tight junctions*) et des jonctions communicantes (*gap junctions*), composants de la membrane tectoriale... Les gènes de surdité livrent ainsi un certain nombre de pièces de puzzles, à partir desquelles s'ouvre la possibilité de construire progressivement, à l'échelle cellulaire ou même de l'organe entier, une vision intégrée des mécanismes qui contrôlent par exemple la croissance de la touffe ciliaire des cellules sensorielles, ou encore l'homéostasie ionique des liquides de la cochlée. L'approche génétique peut également

permettre d'élucider la fonction de certaines structures cochléaires (Legan et coll., 2000 ; Legan et coll., 2005).

Applications cliniques

Le vaste ensemble nosologique que recouvre le terme « surdité de l'enfant » est peu à peu démembré en se fondant sur la connaissance des gènes impliqués. Une description clinique précise de chaque forme génétique est progressivement apportée, qui inclut l'évolutivité de la perte auditive (Denoyelle et coll., 1999 ; Blons et coll., 2004) et intègre les conclusions d'études physiopathologiques sur des modèles animaux (Cohen-Salmon et coll., 2002 ; Teubner et coll., 2003 ; Wangemann et coll., 2004 ; El-Amraoui et Petit, 2005).

Les études recherchant d'éventuelles corrélations entre le génotype (type de mutation) et le phénotype (degré de la surdité, association éventuelle à d'autres symptômes) pour une forme génétique donnée de surdité se développent depuis quelques années. De telles corrélations ont déjà été montrées pour DFNB1, DFNB12/USH1D, DFNB23/USH1F (moindre sévérité de mutations faux-sens par rapport aux autres mutations du gène) (Astuto et coll., 2002 ; Ahmed et coll., 2003 ; Snoeckx et coll., 2005).

À l'opposé de cette démarche, des arguments en faveur de l'existence de gènes modificateurs sont recherchés sur la base de la variabilité clinique pour une même mutation, et des études d'association ou de liaison génétique sont réalisées pour tenter d'identifier ces gènes. Ainsi, une étude internationale a été entreprise, dont l'objectif est d'identifier des gènes modificateurs pour la forme génétique la plus fréquente de surdité congénitale, DFNB1, dans laquelle la baisse d'acuité auditive varie de légère à profonde. L'intérêt de ces gènes modificateurs ne se limite pas à leur valeur prédictive, dans le cadre d'un conseil génétique par exemple. Leur effet compensateur (ou au contraire aggravant) de la surdité, qu'il consiste en une substitution de la protéine manquante par une autre de fonction voisine, ou bien qu'il mette en jeu une réponse adaptative plus complexe (Schultz et coll., 2005), au niveau de la cellule voire de l'organe, peut révéler des voies thérapeutiques possibles.

Le diagnostic moléculaire de plusieurs formes génétiques de surdité congénitale ou d'apparition précoce est mis en œuvre progressivement. Celui de DFNB1, en raison de sa fréquence et de la petite taille du gène *GJB2* (un seul exon codant), est aujourd'hui disponible dans les pays développés et dans plusieurs pays en voie de développement. Il est proposé, dans le cadre d'un conseil génétique, aux parents qui ont un enfant sourd, lorsqu'ils s'interrogent sur le risque de récurrence de la surdité pour les enfants à venir. Le diagnostic moléculaire de certaines formes de surdité d'apparition plus tardive (par exemple DFNA9) peut aussi être proposé à un stade pré-symptomatique, quand il est susceptible de guider l'éducation et/ou l'orientation

professionnelle. On recommandera à la personne porteuse d'une mutation d'éviter l'exposition au bruit intense. Cette mesure de prévention n'a pas simplement pour objet d'éviter l'ajout d'un agent causal de surdité. Elle est également fondée sur l'étude de souris mutantes, qui a montré que certains gènes qui prédisposent au développement d'une surdité tardive sont aussi à l'origine d'une susceptibilité accrue à la perte d'acuité auditive provoquée par l'exposition au bruit (Harding et coll., 2005).

Enfin, on sait maintenant que des mutations particulières du gène qui code l'ARN ribosomique mitochondrial 12S sont responsables de la forme de surdité induite par les antibiotiques du groupe des aminoglycosides (Fischel-Ghodsian, 2003). Cela incite à recourir au test diagnostique moléculaire chaque fois qu'une telle atteinte est suspectée dans une famille (transmission maternelle de la surdité et/ou déclenchement par la prise d'un antibiotique de ce groupe), et chez les individus susceptibles de recevoir un traitement par aminoglycosides en raison d'une maladie chronique (mucoviscidose, maladie ciliaire...). On pourrait aussi envisager un test de diagnostic moléculaire rapide avant toute prise d'aminosides, mais le rapport coût/efficacité reste à évaluer.

Perspectives

La plupart des gènes responsables de surdité précoce restent à découvrir, ainsi que ceux, sans doute nombreux également, qui sont impliqués dans les surdités   début tardif et tout particulièrement dans la presbyacousie. Il reste à apprécier, pour chaque forme génétique, la valeur prédictive de la nature des mutations sur le degré de la perte d'acuité auditive, et à rechercher les gènes modificateurs de l'effet de ces mutations. Il reste aussi à identifier les facteurs héréditaires qui prédisposent à la perte d'acuité auditive due à des facteurs environnementaux, parmi lesquels les bruits intenses occupent une place importante. Si dans le monde du travail, les dispositions sont généralement prises pour maîtriser les risques auxquels sont exposés certains salariés (bien que beaucoup reste à faire pour que tous appliquent les mesures de protection individuelle), il n'en va pas encore de même dans le monde du loisir, qui concerne davantage les enfants et adolescents.

La génétique chez la souris restera la pierre angulaire de cette recherche vraisemblablement dans les années à venir car le rôle des molécules dans le développement et le fonctionnement de la cochlée ne peut véritablement être apprécié que dans le contexte de l'organe entier, après modulation de l'expression des gènes correspondants. Compte tenu d'une part de la fréquence des localisations subcellulaires multiples des protéines impliquées dans ces processus, et d'autre part de la variété des isoformes codées par un gène donné et/ou des modifications post-traductionnelles, des techniques

devront êtres développées pour analyser le rôle de complexes moléculaires présents à un emplacement subcellulaire donné et à un temps donné. Sur cette chimie supramoléculaire fonctionnelle pourra s'appuyer la recherche thérapeutique, aujourd'hui très démunie. Toutefois, il est probable que certains médicaments actuels trouveront des indications dans l'une ou l'autre des formes de surdité d'apparition tardive, une fois éclaircies les différentes étapes des processus pathogéniques en cause. Depuis quelques années sont explorées des voies de thérapie génique ou cellulaire (Izumikawa et coll., 2005), et la recherche de cellules cochléaires multipotentes se développe. Des approches novatrices, qui pourraient déboucher sur des applications thérapeutiques, apparaissent continuellement avec la découverte de nouveaux mécanismes de plasticité dans l'expression des gènes. Les obstacles auxquels se heurte le développement de thérapies cochléaires, difficulté d'accessibilité de la cochlée, complexité structurale et fonctionnelle, absence de renouvellement cellulaire, ont cessé d'être considérés comme insurmontables et ce domaine de recherche est aujourd'hui empreint d'un réel dynamisme.

En conclusion, la plupart des surdités de l'enfant sont d'origine génétique. Malgré la grande diversité des gènes qui peuvent être responsables de ces surdités (probablement plusieurs centaines de gènes, dont plus de 100 gènes pour les surdités non syndromiques, moins de la moitié étant actuellement identifiés), une forme génétique particulière, DFNB1, due à des mutations du gène de la connexine-26, rend compte à elle seule de plus d'un tiers des cas de surdité congénitale dans notre pays. Les mécanismes pathogéniques impliqués dans les différentes formes génétiques de surdité sont eux aussi très divers. Leur compréhension bénéficie de la production et de l'analyse de modèles murins. Ces modèles seront également très utiles pour tenter d'identifier les facteurs, génétiques ou extrinsèques, qui peuvent influencer le degré de la perte auditive dans une forme génétique donnée de surdité. Dans le futur, ces modèles animaux permettront enfin de tester l'efficacité et l'innocuité de traitements nouveaux visant à limiter la progression de certaines formes génétiques de surdité, voire, dans certains cas, à empêcher leur apparition.

BIBLIOGRAPHIE

AHITUV N, AVRAHAM KB. Mouse models for human deafness: Current tools for new fashions. *Trends Mol Med* 2002, **8** : 447-451

AHMED ZM, RIAZUDDIN S, AHMAD J, BERNSTEIN SL, GUO Y, et coll. *PCDH15* is expressed in the neurosensory epithelium of the eye and ear and mutant alleles are responsible for both USH1F and DFNB23. *Hum Mol Genet* 2003, **12** : 3215-3223

ASTUTO LM, BORK JM, WESTON MD, ASKEW JW, FIELDS RR, et coll. CDH23 mutation and phenotype heterogeneity: a profile of 107 diverse families with Usher syndrome and nonsyndromic deafness. *Am J Hum Genet* 2002, **71** : 262-275

BLONS H, FELDMANN D, DUVAL V, MESSAZ O, DENOYELLE F, et coll. Screening of SLC26A4 (PDS) gene in Pendred's syndrome: a large spectrum of mutations in France and phenotypic heterogeneity. *Clin Genet* 2004, **66** : 333-340

BROWN SD, BALLING R. Systematic approaches to mouse mutagenesis. *Curr Opin Genet Dev* 2001, **11** : 268-273

CHUNG CS, ROBISON OW, MORTON NE. A note on deaf mutism. *Ann Hum Genet* 1959, **23** : 357-366

COHEN-SALMON M, OTT T, MICHEL V, HARDELIN JP, PERFETTINI I, et coll. Targeted ablation of connexin26 in the inner ear epithelial gap junction network causes hearing impairment and cell death. *Curr Biol* 2002, **12** : 1106-1111

COMMON JE, DI WL, DAVIES D, KELSELL DP. Further evidence for heterozygote advantage of GJB2 deafness mutations: a link with cell survival. *J Med Genet* 2004, **41** : 573-575

DEL CASTILLO I, VILLAMAR M, MORENO-PELAYO MA, DEL CASTILLO FJ, ÁLVAREZ A, et coll. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. *N Engl J Med* 2002, **346** : 243-249

DEL CASTILLO I, MORENO-PELAYO MA, DEL CASTILLO FJ, BROWNSTEIN Z, MARLIN S, et coll. Prevalence and evolutionary origins of the del(GJB6-D13S1830) mutation in the *DFNB1* locus in hearing impaired subjects: a multicentric study. *Am J Hum Genet* 2003, **73** : 1452-1458

DENOYELLE F, MARLIN S, WEIL D, MOATTI L, CHAUVIN P, et coll. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, *DFNB1*, due to a connexin26 gene defect: implications for genetic counselling. *Lancet* 1999, **353** : 1298-1303

EL-AMRAOUI A, PETIT C. Usher I syndrome: unravelling the mechanisms that underlie the cohesion of the growing hair bundle in inner ear sensory cells. *J Cell Sci* 2005, **118** : 4593-4603

FELDMANN D, DENOYELLE F, CHAUVIN P, GARABEDIAN E-N, COUDERC R, et coll. Large deletion of *GJB6* gene in deaf patients heterozygous for the *GJB2* gene mutation: genotypic and phenotypic analysis. *Am J Med Genet* 2004, **127A** : 263-267

FISCHEL-GHODSIAN N. Mitochondrial deafness. *Ear Hear* 2003, **24** : 303-313

HARDING GW, BOHNE BA, VOS JD. The effect of an age-related hearing loss gene (*Ahl*) on noise-induced hearing loss and cochlear damage from low-frequency noise. *Hear Res* 2005, **204** : 90-100

IZUMIKAWA M, MINODA R, KAWAMOTO K, ABRASHKIN KA, SWIDERSKI DL, et coll. Auditory hair cell replacement and hearing improvement by *Atoh1* gene therapy in deaf mammals. *Nat Med* 2005, **11** : 271-276

KENNESON A, VAN NAARDEN BRAUN K, BOYLE C. GJB2 (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: a HuGE review. *Genet Med* 2002, **4** : 258-274

LEGAN PK, LUKASHKINA VA, GOODYEAR RJ, KOSSL M, RUSSELL IJ, RICHARDSON GP. A targeted deletion in α -tectorin reveals that the tectorial membrane is required for the gain and timing of cochlear feedback. *Neuron* 2000, **28** : 273-285

LEGAN PK, LUKASHKINA VA, GOODYEAR RJ, LUKASHKIN AN, VERHOEVEN K, et coll. A deafness mutation isolates a second role for the tectorial membrane in hearing. *Nature Neurosci* 2005, **8** : 1035-1042

MEYER CG, AMEDOFU GK, BRANDNER JM, POHLAND D, TIMMANN C, HORSTMANN RD. Selection for deafness? *Nat Med* 2002, **8** : 1332-1333

MICHEL V, HARDELIN JP, PETIT C. Molecular mechanism of a frequent genetic form of deafness. *New Engl J Med* 2003, **349** : 716-717

MORTON NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann N Y Acad Sci* 1991, **630** : 16-31

NOLAN PM, PETERS J, STRIVENS M, ROGERS D, HAGAN J, et coll. A systematic, genome-wide, phenotype-driven mutagenesis programme for gene function studies in the mouse. *Nat Genet* 2000, **25** : 440-443

PALLARES-RUIZ N, BLANCHET P, MONDAIN M, CLAUSTRES M, ROUX AF. A large deletion including most of GJB6 in recessive non syndromic deafness: a digenic effect? *Eur J Hum Genet* 2002, **10** : 72-76

PETIT C, LEVILLIERS J, HARDELIN JP. Molecular genetics of hearing loss. *Annu Rev Genet* 2001, **35** : 589-646

ROUX AF, PALLARES-RUIZ N, VIELLE A, FAUGERE V, TEMPLIN C, et coll. Molecular epidemiology of DFNB1 deafness in France. *BMC Med Genet* 2004, **5** : 5

SNOECKX RL, HUYGEN PLM, FELDMANN D, MARLIN S, DENOYELLE F, et coll. GJB2 mutations and degree of hearing loss : a multicenter study. *Am J Hum Genet* 2005, **77** : 945-957

SCHULTZ JM, YANG Y, CARIDE AJ, FILOTEO AG, PENHEITER AR, et coll. Modification of human hearing loss by plasma-membrane calcium pump PMCA2. *N Engl J Med* 2005, **352** : 1557-1564

STEEL KP. Inherited hearing defects in mice. *Annu Rev Genet* 1995, **29** : 675-701

TEUBNER B, MICHEL V, PESCH J, LAUTERMANN J, COHEN-SALMON M, et coll. Connexin30 (Gjb6)-deficiency causes severe hearing impairment and lack of endocochlear potential. *Hum Mol Genet* 2003, **12** : 13-21

TORIELLO HV, REARDON W, GORLIN RJ. Hereditary hearing loss and its syndromes. Oxford University Press, New York, 2004 : 502p

WANGEMANN P, ITZA EM, ALBRECHT B, WU T, JABBA SV, et coll. Loss of KCNJ10 protein expression abolishes endocochlear potential and causes deafness in Pendred syndrome mouse model. *BMC Med* 2004, **2** : 30