



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique Moléculaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé

Les surdités génétiques

Présenté et soutenu par : NEDJAR Nadjib Amine

Le 23/09/2021

MERAKCHI Meriem Houria

Jury d'évaluation :

Présidente : Mme. SATTI D.

Professeur- UFM Constantine 1.

Encadreur : Mme. BENHIZIA H.

MCA. UFM Constantine 1.

Examinatrice : Mme. GHARZOULI R.

MCA. UFM Constantine 1.

Année universitaire
2020 – 2021

Remerciements

Nous remercions DIEU le tout puissant de nous avoir donné la foi, la santé et le courage pour réaliser ce modeste travail.

C'est avec respect que nous adressons nos remerciements les plus sincères à l'égard de notre encadreur Dr. Benhizia Hayet pour son aide, sa disponibilité, sa gentillesse, sa patience et ses précieux conseils qui sans relâche nous a guidé, encouragé et conseillé.

De même serait-il possible de composer nos remerciements sans mentionner, Pr. Satta Dalila la présidente de ce jury pour son aide, sa gentillesse et sa serviabilité, ses cours passionnants et son amour pour la science.

Nous adressons nos remerciements les plus sincères à, l'examinatrice de ce jury, Dr. Gharzouli Razika, pour son expertise, ses qualités humaines, sa sympathie, sa patience, sa générosité et ses encouragements.

Nous tenons à remercier chaleureusement Monsieur Rezgoune M.L. pour son aide et ses précieux conseils au cours de ces années.

Nous aimerions également exprimer toute notre gratitude au Dr. Benchaoui et son assistante Manel, ainsi qu'à Mme Ismahène Nedjar et Mme Esma Boukerzaza de leur aide, leur serviabilité, leur générosité et leur dévouement sans faille pour la réussite de notre étude.

Dédicaces

De manière plus personnelle, je me tourne vers mes parents, afin de leur dédier ce modeste travail qui n'aurait pu voir le jour sans leur soutien dans tout ce que j'entreprends qui, sans faille, ils me confèrent depuis toujours.

C'est avec tout autant de reconnaissance que je remercie chaleureusement mes grands-parents, pour leurs conseils avisés, leur générosité et leur soutien sans relâche.

De même, serait –il possible de composer mes remerciements, sans mentionner mes sœurs, sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour, sans oublier, Mes tantes, mes cousins et mes cousines ainsi que mes collègues de travail.

À mes modèles, Dr. Boudokhane et Pr. Chellat, ainsi qu'à tous mes professeurs sans exceptions, dont la brillante intelligence, la gentillesse, la générosité, m'ont inspiré et m'ont conduit vers de nouveaux choix de vie.

Un immense merci à mes amis : Aymen, Ramzi, Ines, Rania, Anis, Oussama j'ai passé de formidables années avec vous.

Je voudrais remercier toutes les personnes qui ont participées de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Nadjib A. Nedjar

Je dédie ce modeste travail

A mes chers parents sources d'affection de courage et d'inspiration qui ont autant
sacrifié pour me voir atteindre ce jour.

A toute ma famille qui m'ont aidé et soutenue.

A toute personne qui m'a aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

Meriem Houria Merakchi

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Partie bibliographique

1. Anatomie de l'oreille	3
1.1. L'oreille externe.....	4
1.2. L'oreille moyenne.....	6
1.3. L'oreille interne.....	7
1.3.1. Le labyrinthe osseux.....	7
1.3.2. Le labyrinthe membraneux.....	8
1.3.3. Liquides cochléaires.....	9
1.3.4. Le canal cochléaire (<i>scala media</i>).....	9
2. Les voies nerveuses de l'audition	10
3. Physiologie de l'élément sensoriel de l'audition	13
4. Etiologie des surdités	17
4.1. Différents types de surdités.....	17
4.2. Causes des surdités de transmission.....	17
4.3. Causes des surdités de perception.....	17
4.4. Surdités mixtes.....	18
5. Epidémiologie	18
6. Surdités d'origine génétique	19

6.1. Classification des surdités d'origine génétique.....	20
6.1.1. Surdités syndromiques.....	20
6.1.2. Surdités non syndromiques.....	22
6.2. Aspect moléculaire des mécanismes de l'audition et des surdités non syndromiques.....	27
6.2.1. Molécules impliquées dans l'homéostasie ionique.....	27
6.2.2 Facteurs de transcription.....	31
6.2.3 Molécules entrant dans la constitution des cellules ciliées.....	31
6.2.4. Composants de la matrice extracellulaire.....	33
6.2.5. Trafic des vésicules synaptiques.....	33
6.3. Les jonctions communicantes cochléaire	34
6.4. Le gène GJB2.....	34
7. Diagnostic et prise en charge des surdités génétiques.....	36
7.1 Examens de diagnostic.....	36
7.2 Bilans auditifs.....	38
7.3. Prise en charge des surdités génétiques.....	39
8. La thérapie génique comme moyen thérapeutique aux surdités.....	40
8.1. Thérapie génique de l'oreille interne.....	41
8.2.. Vecteurs viraux dans la thérapie génique intracochléaire.....	41
8.2.1. Le vecteur viral adéno-associé.....	41
8.2.2. Le vecteur adénoviral	42
8.2.3. Le vecteur lentiviral.....	42
8.3. Modèles animaux appropriés pour la thérapie génique de l'oreille interne...	43

8.4. Modalités d'administration de transgènes dans la thérapie génique de l'oreille interne.....	44
8.5. Applications précliniques de la thérapie génique pour les surdités génétiques.....	45
8.6. Risques et limites de la thérapie génique de l'oreille interne.....	48
8.7. Conclusions sur la thérapie génique dans l'oreille interne.....	48

Partie pratique

1. Etude épidémiologique.....	51
2. Extraction de l'ADN.....	52
2.1. Prélèvement sanguin.....	52
2.2. Principe d'extraction de l'ADN.....	52
2.2.1. Lyse et élimination des globules rouges.....	52
2.2.2. Lyse des globules blancs.....	53
2.2.3. Extraction et collecte de l'ADN.....	53
2.2.3. Détermination de la concentration et de la pureté de l'ADN.....	53
3. Résultats et discussion.....	54
3.1. Répartition des patients selon le sexe.....	54
3.2. Répartition des patients selon le groupe d'âge.....	55
3.3. Répartition des patients selon le déroulement de la grossesse et les traitements préconisés.....	56
3.4. Répartition des patients selon la relation avec des éléments d'hérédité.....	58
3.5. Répartition des patients présentant des symptômes associés à une surdité syndromique.....	60

3.6. Répartition des patients selon les examens ORL et les bilans auditifs..... 61

Conclusion et perspectives..... 63

Références bibliographiques.....

Annexe

Résumés

Liste des abréviations

AAV:	Associated Adeno Virus
ABR:	Auditory Brainstem Response
Ad:	Adenovirus
AD:	Autosomique Dominant
ADN:	Acide désoxyribonucléique
ADNSHL:	Autosomal Dominant Non Syndromic Hearing Loss
AINS:	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIS:	Anti-inflammatoire stéroïdien
AR:	Autosomique Récessif
ARN:	Acide Ribonucléique
ARNSHL:	Autosomal Recessive Non Syndromic Hearing Loss
ASSR :	Auditory Steady State Response
ATP:	Adénosine Tri-Phosphate
BOR:	Branchio-Oto-Rénal
BSND:	Bartter syndrome with Sensoneural Deafness
CCE :	Cellule Cilllée Externe
CCI :	Cellule Cilllée interne
CDH23:	Cadhérine23
CLDN14:	Claudine14
COL11A2:	Collagen type XI alpha 2
DAPI :	Di-Aminido Phényl Indol
DFN:	Deafness
ECG:	Electrocardiogramme
EDTA :	Ethylendiaminetetraacetic acid
FO:	Fond d'oeil
GB:	Globule Blanc
GJB:	Gap Junction Beta
HTA:	Hypertension artérielle
IRM:	Imagerie par Résonance Magnétique
KCN:	Potassium voltage-gated Channel
kD :	Kilo Dalton
MYO:	Myosine
NGS:	New Generation Sequencing
NSHL:	Non Syndromic Hearing Loss
OEA:	Oto-émission acoustique
OEAP:	Oto-émission acoustique provoquée
ORL:	Oto-Rhino-laryngologie
OTOA:	Otoancorine
OTOF:	Otoferline
PAX3:	Paired Box3
PCDH:	Protocadhérine
PCR:	Polymérase Chain Reaction
PEA:	Potentiel évoqué auditif
PK:	Protéinase K
RBC:	Red Blood Cells
RFLP:	Restricted Fragments Lengh Polymorphism
RLX:	Récessif lié à l'X
SDS:	Sodium Dodecyl Sulfate

SGN: Spiral Ganglion Neurons
SLC26A4: Solute Like Carrier family 26 member 4
SNAP25: Synaptosomal Associated Protein 25kDa
SNARE: Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein
Receptor
SOX10: SRY box transcription factor 10
TDM: Tomodensitométrie
TE: Tris-EDTA
TECTA: Tectorine alpha
TMC1 : Transmembrane Channel like 1
USH1C: Usher 1C
VIH: Virus d'Immunodéfiscience Humain
WHRN: Whirline

Liste des figures

Figure 1 :	Graphique représentant le champ auditif humain	3
Figure 2 :	Schéma représentatif de l'anatomie de l'oreille	4
Figure 3 :	Le pavillon schématisé	5
Figure 4 :	Coupe oblique coronale du méat acoustique externe et de la cavité tympanique	5
Figure 5:	Schéma des labyrinthes osseux et membraneux de l'oreille interne	8
Figure 6:	Schéma représentant une coupe de la cochlée.	9
Figure 7:	Schéma représentant une coupe d'un tour de la cochlée.	10
Figure 8:	Schéma représentant le nerf cochléo-vestibulaire	11
Figure 9:	Schéma représentant les voies nerveuses afférentes de l'audition.	12
Figure 10:	Représentation schématique d'une cellule ciliée interne	13
Figure 11:	Représentation schématique d'une cellule ciliée externe	14
Figure 12:	Illustration de l'oreille humaine	15
Figure 13:	Représentation schématique des principales étapes impliquées dans la transduction de stimulus dans les cellules ciliées.	16
Figure 14:	Etiologie des surdités de perception de l'enfant	18
Figure 15:	Prévalences des surdités handicapantes dans le monde selon les données de l'OMS de 2018	19
Figure 16:	L'hétérogénéité des surdités génétiques	20
Figure 17:	Représentation schématique de la circulation des ions K^+ et de la formation du potentiel endocochléaire dans la paroi latérale de la cochlée.	28
Figure 18:	Description schématique de l'appareil moléculaire permettant le transport ionique au niveau de la strie vasculaire	29
Figure 19:	Schéma représentant les voies empruntées par le K^+ ainsi que les différentes protéines impliquées dans la mécano-transduction acoustique.	30

Figure 20:	Schéma représentant le sommet d'une cellule ciliée auditive avec des cils attachés à la plaque cuticulaire et intégrés à la membrane tectoriale	32
Figure 21:	Représentation schématique de la transmission synaptique dans les cellules ciliées internes.	34
Figure 22:	Résultats des mutations du gène GJB2 trouvées chez trois groupes de population sourde en Algérie.	36
Figure 23:	Exemple d'un audiogramme de surdité mixte liée à l'X DFN3	37
Figure 24:	Arbre décisionnel. Exemple de stratégie diagnostique moléculaire en cas de surdité prélinguale	38
Figure 25:	Expression du transgène en intracochléaire chez le cobaye	43
Figure 26:	Voies d'administration pour la thérapie de l'oreille interne.	45
Figure 27:	Répartition des patients selon le sexe.	55
Figure 28:	Répartition des patients selon le déroulement de la grossesse	56
Figure 29:	Répartition des cas selon le type de pathologie contractée durant la grossesse	57
Figure 30:	Répartition des patients selon les ATCD familiaux de surdité	59
Figure 31:	Répartition des patients selon la consanguinité	59
Figure 32:	Répartition des patients présentant des symptômes associés à une surdité syndromique.	60
Figure 33:	Répartition des patients selon les examens ORL	61

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Surdités syndromiques les plus fréquentes	21
Tableau 2 :	Les mutations détectées dans les 42 gènes chez des populations chez lesquelles elles sont apparues avec surdité non syndromique autosomique récessive	24
Tableau 3 :	Un résumé des études précliniques représentatives de la thérapie génique cochléaire utilisant des modèles de souris mutantes.	46
Tableau 4 :	Ratios 260/280 et 260/230 par NanoDrop 8000 des échantillons	54
Tableau 5 :	Répartition des patients selon le groupe d'âge	55

Introduction

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé qu'environ 466 millions de personnes dans le monde ont une déficience auditive handicapante. Les experts estiment que d'ici 2050, plus de 900 millions de personnes, soit une personne sur 10, souffrira d'une atteinte auditive invalidante. Au moins un enfant sur 1000 naît avec une surdité dans les pays développés et plus de 50 % des cas de surdité congénitales ont une surdité héréditaire (OMS, 2016). En Algérie, sur un million de naissance par an, 800 nouveaux nés souffrent de surdité (Behlouli, 2017).

La déficience auditive peut être due à des causes génétiques, à des complications à la naissance, à certaines maladies infectieuses, à des infections chroniques de l'oreille, à l'exposition à des sons forts, aux médicaments ototoxiques ou au vieillissement. La compréhension du caractère génétique des surdités est l'axe sur lequel ce travail s'est orienté.

La surdité est tout d'abord un état pathologique qui se classe en plusieurs types, surdité de transmission, de perception ou mixte, chaque type se subdivise d'après ses éléments causaux, parmi lesquels, les gènes. Cette multiplicité confère à la surdité plusieurs présentations cliniques. Ces diversités ont été explorées ces trente dernières années par l'apport de la génétique au dépistage des surdités héréditaires, ce qui a donné lieu à l'identification de centaines de gènes liés à la perte auditive.

L'objectif de cette étude est la description des surdités d'origine génétique les plus répandues et de rapporter des informations sur ce qui se fait dans le monde, en matière de nouvelles thérapies ciblées, toujours à l'échelle expérimentale mais avec des résultats prometteurs.

Ce travail est structuré en deux parties:

- Une partie bibliographique passant en revue l'anatomie de l'oreille, la physiologie, la physiopathologie, la génétique et la thérapie génique.
- Une partie pratique, qui comprendra les résultats d'une enquête sur dossiers de patients.

Partie bibliographique

Afin de mieux appréhender les origines et les causes de la surdité, il est important de comprendre la structure et le fonctionnement du système auditif.

L'oreille humaine normale est capable de percevoir des fréquences sonores allant de 20 Hz (Hertz) (sons graves) à 20000 Hz (sons aigus) avec des niveaux d'intensité acoustique compris entre 0 et 120 dB (Décibels). Ces données sont variables entre les individus et entre les deux oreilles (Figure 1).

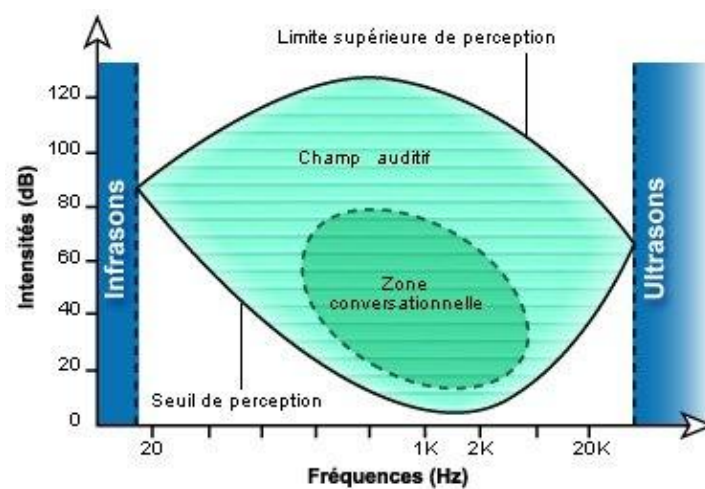


Figure 1. Graphique représentant le champ auditif humain (vert). La zone conversationnelle (vert foncé) (Minary, 2018).

1. Anatomie de l'oreille

L'oreille est divisée en trois sections majeures:

- l'oreille externe: le pavillon, le méat acoustique externe ou conduit auditif externe et la membrane tympanique (le tympan),
- l'oreille moyenne: la cavité tympanique, les trois osselets : marteau, enclume et étrier (malleus, uncus et stapes) et la trompe d'Eustache (trompe auditive).
- l'oreille interne : composée par la cochlée et le système vestibulaire (Figure 2).

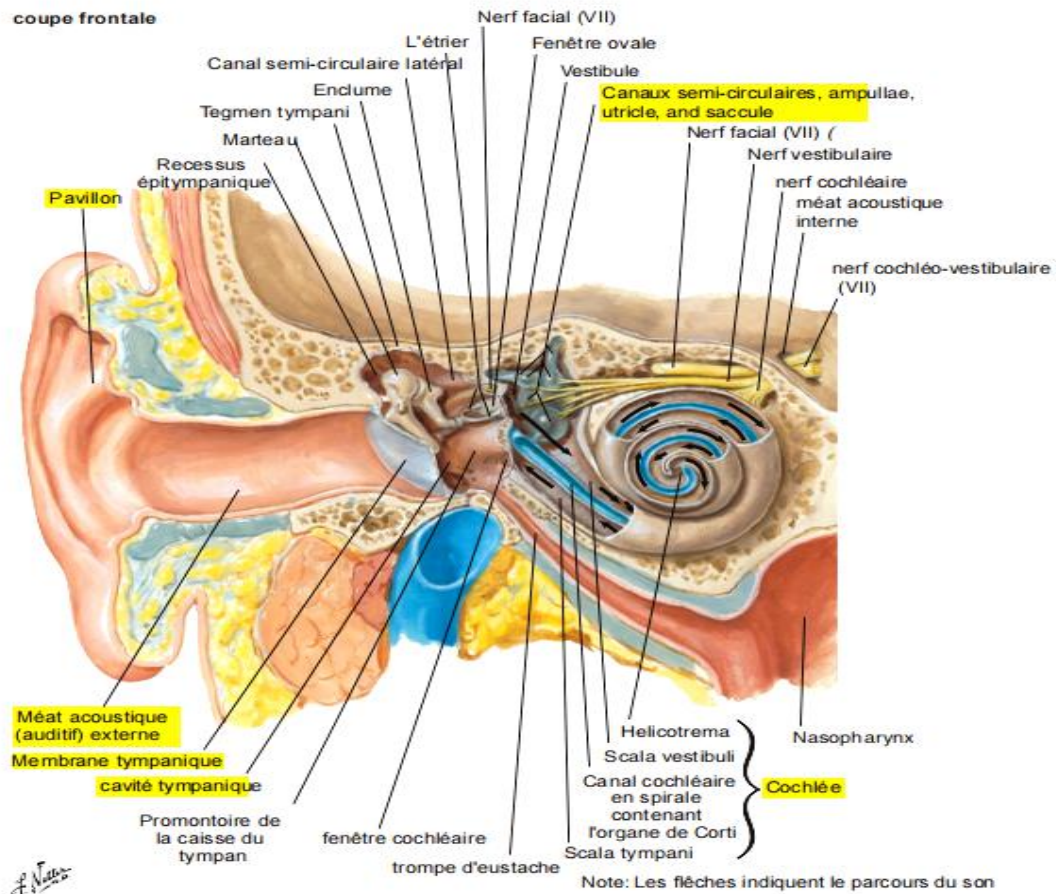


Figure 2. Schéma représentatif de l'anatomie de l'oreille (Netter, 2015).

1.1. L'oreille externe

Le pavillon possède une structure dirigeant les vibrations sonores vers le méat acoustique externe et participe aussi à la localisation de la provenance des sons. Certains animaux peuvent bouger leur pavillon pour une sélectivité directionnelle additionnelle. Le pavillon chez l'homme est composé de fibres cartilagineux recouvert de peau et attaché à l'os temporal par le biais de plusieurs muscles et ligaments (Figure 3).

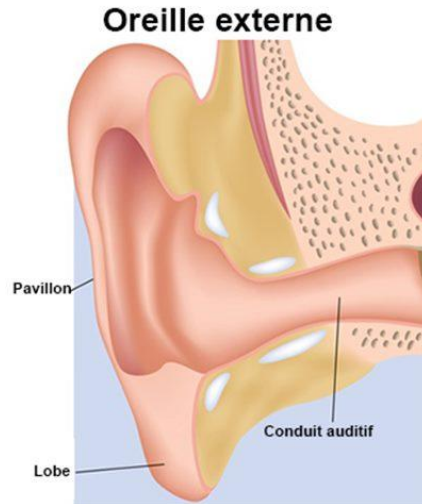


Figure 3. Le pavillon schématisé (Eddi, 2010).

Le méat acoustique externe ou canal auditif externe est un tube en S d’approximativement 25 à 33 mm de longueur et de 6 à 8 mm de diamètre. Le canal est divisé en un tiers latéral cartilagineux qui prolonge le cartilage du pavillon et deux tiers médiaux qui sont osseux. Le canal acoustique externe contient des cils et des glandes produisant le cérumen et le sébum, leur rôle est le maintien de la souplesse et le nettoyage du canal mais également la protection contre les corps étrangers ou l’intrusion d’insectes. La forme du canal lui procure aussi une préférence de résonance des fréquences entre 1000 et 6000 Hz (EMC, 2021).

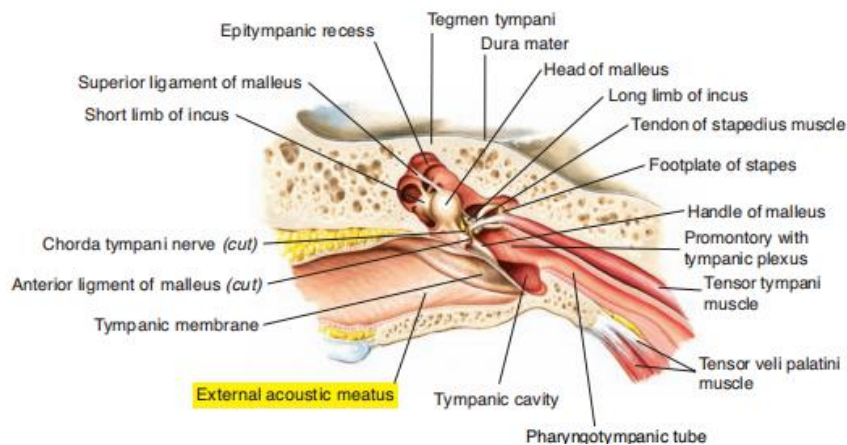


Figure 4. Coupe oblique coronale du méat acoustique externe et de la cavité tympanique (MDA, 2021).

La membrane tympanique (tympan) est une membrane fine et résistante qui vibre en réponse à une énergie acoustique, elle repose au bout du méat acoustique externe, elle mesure approximativement 10 mm de diamètre et possède une forme presque circulaire (Figure 4).

1.2. L'oreille moyenne

La cavité tympanique est une cavité à peu près rectangulaire remplie d'air, médiale à la membrane tympanique et attachée à l'os temporal. Elle est formée par deux éléments :

- Le récessus épitympanique : on y retrouve le marteau et une majeure partie de l'enclume ;
- La cavité tympanique proprement dite est un "box" contenant les os de l'oreille moyenne, des points de communication avec l'oreille interne et la trompe d'Eustache (ou tube pharyngotympanique reliant le pharynx à la cavité tympanique) (Snow et Wackym, 2017; Netter, 2015; EMC, 2021).

La paroi tegmentale (supérieure) ou toit, aussi appelé *tegmen tympani* est un os plat qui sépare la cavité tympanique du crâne. La paroi jugulaire (inférieure) est un os séparant la cavité tympanique de la veine jugulaire. Le nerf glossopharyngien (nerf crânien l'X), passe par le plancher de la cavité tympanique. (Snow et Wackym, 2017; Netter, 2015; EMC, 2021) (Figure 4.)

La paroi membranaire latérale est la membrane tympanique. Les parois labyrinthiques médiales sont, la fenêtre ovale ou *fenestra vestibuli* et en dessous, la fenêtre ronde ou *fenestra rotunda*. Au dessus de la fenêtre ovale, passe le *chorda tympani*, qui est une branche du nerf facial VII. La paroi carotidienne (antérieure) sépare la cavité tympanique de l'artère carotidienne. Supérieurement, un canal loge le muscle *tensor tympani* et plus inférieurement, une ouverture donne sur la trompe d'Eustache qui lie la cavité tympanique au nasopharynx. (Snow et Wackym, 2017; Netter, 2015; EMC, 2021) (Figure 4.).

La paroi mastoïdienne (postérieure) sur le bord postéro-supérieur est l'antre mastoïdien, un sinus avec plusieurs ouvertures sur les cellules d'air (cavités creusées)

mastoïdiennes. Il constitue un chemin de communication directe entre les cellules d'air et la cavité tympanique. (Snow et Wackym, 2017; Netter, 2015; EMC, 2021).

Les osselets et les muscles de l'oreille moyenne : la cavité tympanique loge ces osselets de l'oreille moyenne et leurs muscles et ligaments de support, ce système transmet les vibrations acoustiques de la membrane tympanique à l'oreille interne en se relayant de l'extérieur vers l'intérieur avec le marteau transmettant les vibrations à l'enclume qui les transmet à l'étrier (le plus petit os du corps humain) les relaye à la cochlée au niveau la fenêtre ovale à laquelle il est lié par un ligament. L'énergie reste alors mécanique, Des articulations synoviales connectent ces trois osselets (Snow et Wackym, 2017; Netter, 2015; EMC, 2021).

Il existe deux muscles importants au niveau de l'oreille moyenne, il s'agit du muscle *tensor tympani* (innervé par le Nerf crânien V) et du muscle stapédien ou *stapedius* (innervé par le nerf crânien VII). Ces muscles ont pour rôle "le reflexe stapédien" qui participe à la protection contre les sons d'intensité importante mais également des sons avec des fréquences basses (en dessous de 2 kHz), la contraction des muscles de l'oreille moyenne provoque une rigidification de la chaîne ossiculaire qui entraîne une réduction de la sensibilité acoustique (Snow et Wackym, 2017; Netter, 2015; EMC, 2021).

1.3. L'oreille interne

L'oreille interne est composée des organes de l'audition et de l'équilibration. Il y a deux systèmes labyrinthiques : le premier est le labyrinthe osseux extérieur et le second est le labyrinthe membraneux intérieur.

1.3.1. Le labyrinthe osseux est composé d'une série de canaux et cavités au sein de l'os temporal, il contient le vestibule, les canaux semi-circulaires et la cochlée. Il est composé d'un tissu osseux plus dense que celui de l'os temporal.

- Les canaux semi-circulaires se situent à la partie la plus latérale du labyrinthe osseux, ils sont au nombre de trois, le canal supérieur, le canal postérieur et le canal latéral. Ils sont impliqués dans l'équilibration et l'orientation du corps.

- Le vestibule situé entre la cochlée et les canaux semi-circulaires.

- La cochlée qui est la partie la plus médiales du labyrinthe osseux, cette cavité est d'approximativement 35mm de long enroulé en spirale de deux tours et demi en moyenne de la base jusqu'à l'apex et ce, autour d'un cœur osseux appelé le *modiolus*. Quelques petites perforations dans le *modiolus* et de la lame spirale osseuse permettent le passage des fibres nerveuses du nerf auditif, qui innervent les organes sensoriels de l'audition. (Snow et Wackym, 2017; EMC, 2021).

1.3.2. Le labyrinthe membraneux est un ensemble de vésicules et canaux contenant du liquide, suspendu au sein du labyrinthe osseux et composé du labyrinthe cochléaire membraneux, du vestibule avec le saccule et l'utricule et des canaux semi-circulaires (Snow et Wackym, 2017) (Figure 5).

Le labyrinthe membraneux cochléaire est un tube en spirale d'approximativement 33 mm de longueur épousant le contour de la partie osseuse de la cochlée. Il est composé de trois canaux : la *scala vestibuli* qui est le seul canal en contact direct avec le vestibule, la *scala media* ou canal cochléaire enfermée entre la *scala vestibuli* et la *scala tympani* et contenant l'organe sensoriel de l'audition : L'organe de Corti (EMC, 2021).

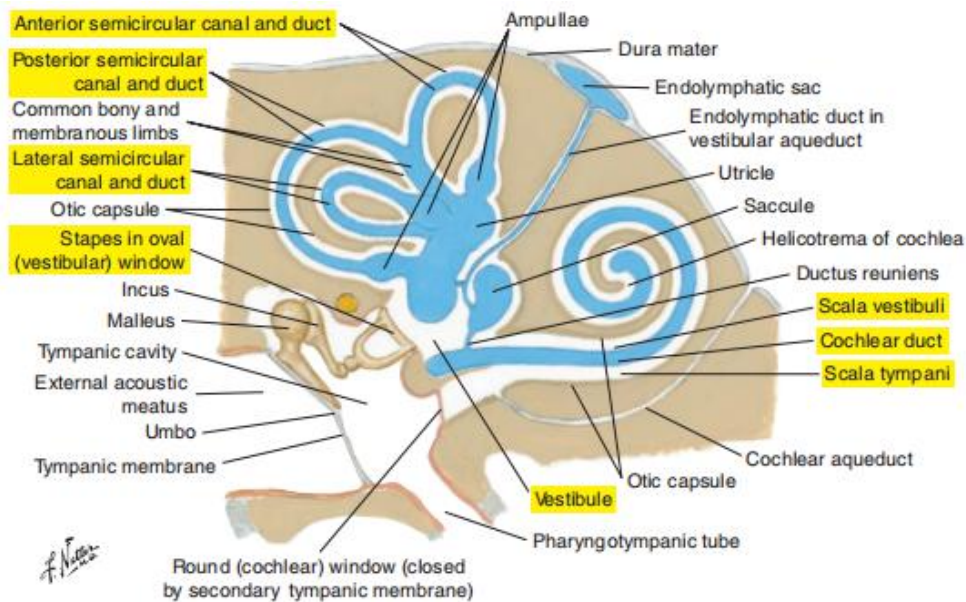


Figure 5. Schémas des labyrinthes osseux et membraneux de l'oreille interne (Netter, 2015).

1.3.3. Liquides cochléaires

La cochlée est un organe rempli de liquide, la *scala media* contient l'endolymphe et la *scala vestibuli* et *scala tympani* contiennent la périlymphe. La périlymphe a une composition très proche de celle du liquide céphalo-rachidien : riche en ions sodium (Na^+) et pauvre en ions potassium (K^+) et calcium (Ca^{++}). L'endolymphe est un liquide riche en ions K^+ et pauvre en ions Na^+ (Snow et Wackym, 2017).

1.3.4. Le canal cochléaire (*scala media*)

La *scala media* est formée par deux membranes :

- la membrane de Reissner qui s'étend de la lame spirale osseuse et au dessus de la membrane basilaire, les deux membranes se rejoignent au niveau de l'hélicotrema à l'apex de la cochlée. Cette membrane sépare la scala vestibuli de la scala media (Figure 6).

- la membrane basilaire sépare la scala media de la scala tympani, la membrane basilaire est plus large au niveau de la partie apicale et plus étroite à la base, ceci confère les propriétés de résonance et les caractéristiques de réponse aux fréquences. Cette membrane abrite l'organe de Corti, contenant les cellules ciliées sensorielles et des cellules de support (EMC, 2021) (Figure 7).

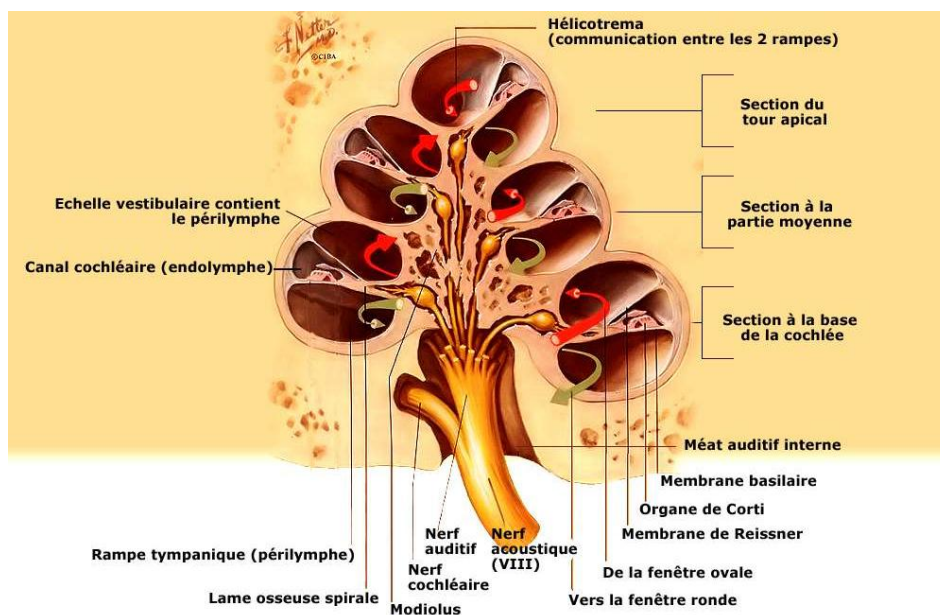


Figure 6. Schéma représentant une coupe de la cochlée (Netter, 2015).

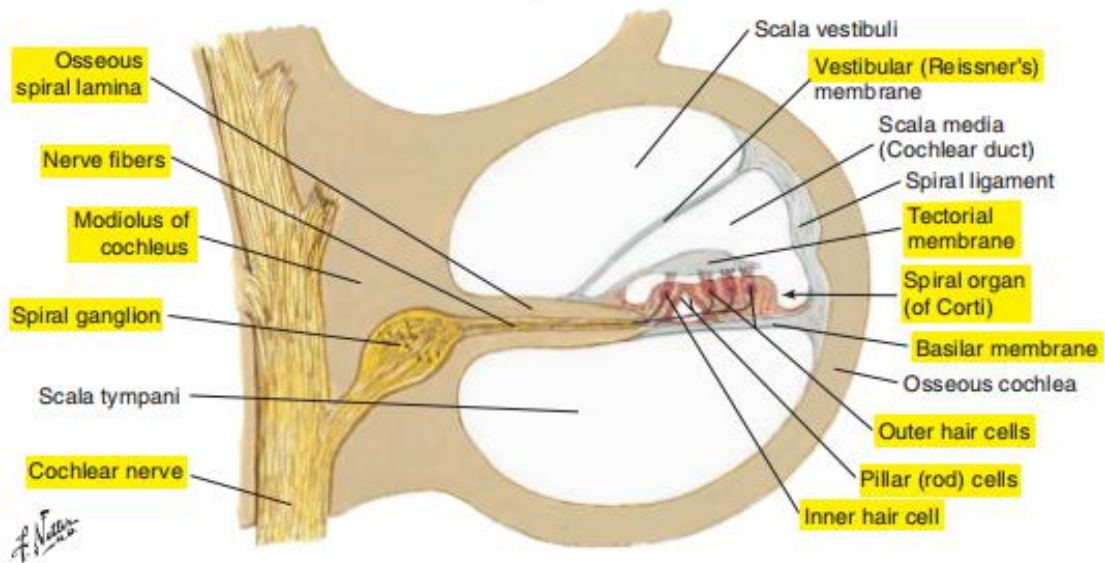


Figure 7. Schéma représentant une coupe d'un tour de la cochlée (Netter, 2015).

2. Les voies nerveuses de l'audition

L'oreille interne code l'information physique (le son) en signaux bioélectriques (potentiels d'action) au niveau du ganglion spiral de la branche cochléaire du nerf cochléo-vestibulaire. Le nerf cochléaire relie la cochlée au noyau cochléaire du tronc cérébral (Figure 8). Les potentiels d'action générés circulent dans les fibres du nerf auditif. Ceci est appelé la transduction auditive (Saroul et al., 2015).

Les organes sensoriels de l'audition sont innervés avec des neurones afférents et efférents. La déflexion des cils des cellules ciliées est responsable de l'ouverture des canaux potassiques et calciques qui génère le potentiel électrique au sein de la cellule ciliée qui est ensuite diffusé dans le neurone afférent et relayé au tronc cérébral (Gacek, 1972).

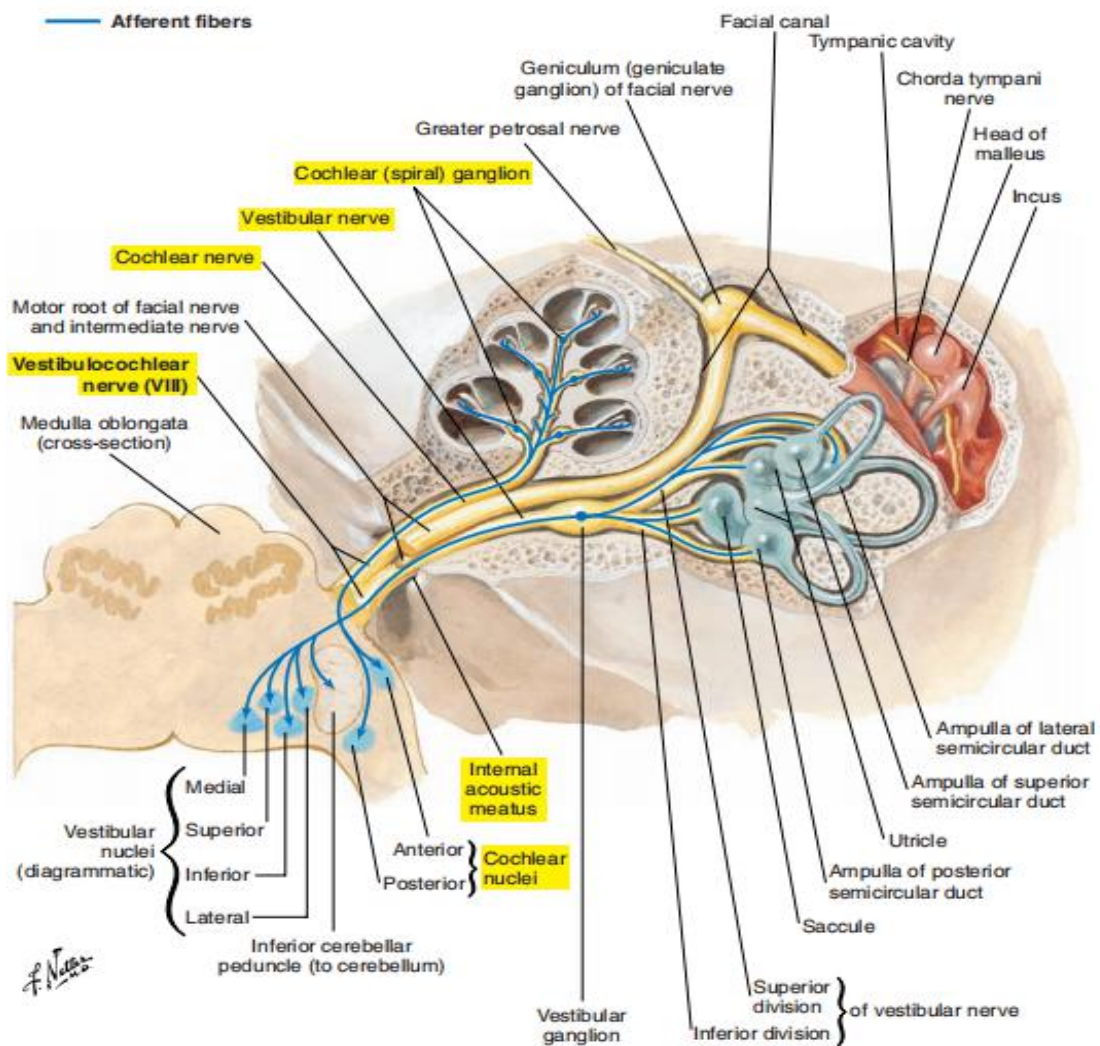


Figure 8. Schéma représentant le nerf cochléo-vestibulaire (nerf crânien VIII) (Netter, 2015).

L'information auditive est traitée à quatre niveaux, cette organisation constitue les voies nerveuses de l'audition. Ces niveaux sont : le tronc cérébral (noyaux cochléaires et complexe olivaire supérieur), le mésencéphale (colliculus inférieur), le diencéphale (corps genouillé médian) et le cortex auditif (Warr et al., 1986) (Figure 9).

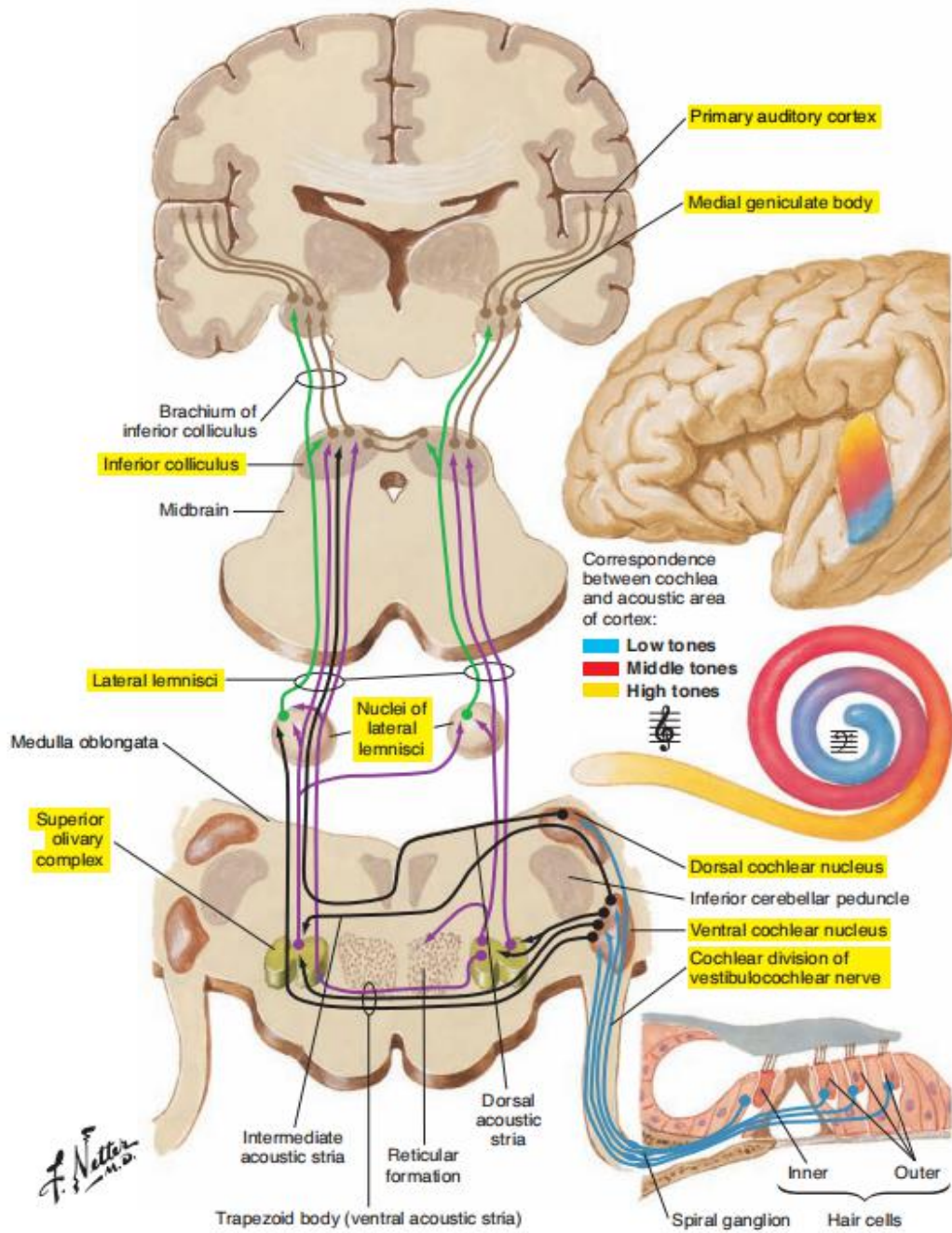


Figure 9. Schéma représentant les voies nerveuses afférentes de l'audition (Netter, 2015).

3. Physiologie de l'élément sensoriel de l'audition

L'organe de Corti est un tissu d'origine épithéliale qui contient les cellules sensorielles de l'audition et les cellules de support.

Les cellules ciliées internes (CCI) constituent une rangée d'approximativement 3500 cellules ciliées s'étend le long de la cochlée sur le côté intérieur du tunnel de Corti. Approximativement 40 stéréocils maintenues par un réseau de fibres d'actine (le sommet cilié de la cellule ciliée) sur chaque cellule sont disposées en rangées parallèles de hauteur décroissante vers le sens du modiolus. Ces stéréocils sont ancrées à l'apex de la cellule dans une structure particulière appelée la plaque cuticulaire. Chaque CCI possède dans la partie basale d'autres structures spécifiques dénommées rubans synaptiques qui contiennent des réserves cytoplasmiques de neurotransmetteur (EMC, 2021) (Figure 10).

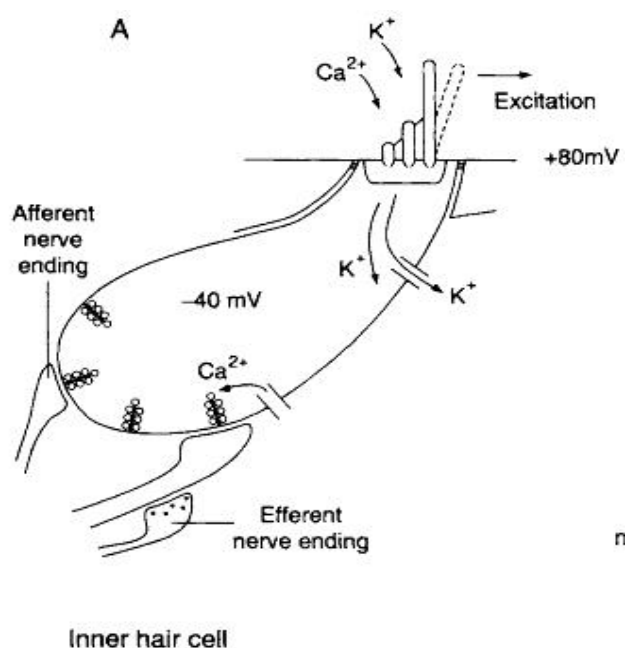


Figure 10. Représentation schématique d'une cellule ciliée interne (Moller, 2003).

Les cellules ciliées externes (CCE) ont une forme cylindrique, trois à cinq rangées d'environ 12000 cellules sont présentes à leur apex. Environ 150 stéréocils par cellule ciliée sont disposés sous la forme d'un V ou d'un W. Les CCE forment une synapse avec les cellules du ganglion spiral afférentes et avec le système nerveux

efférent médian en provenance du complexe du noyau olivaire supérieur (EMC, 2021) (Figure 11).

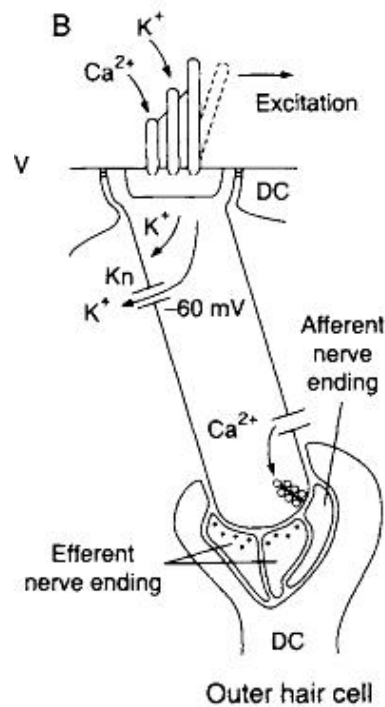


Figure 11. Représentation schématique d'une cellule ciliée externe (Moller, 2003).

La membrane tectoriale coiffe l'organe de Corti, elle est semi transparente et gélatineuse. Les extrémités de la rangée la plus haute des stéréocils des cellules ciliées externes sont en contact avec la membrane tectoriale (Figure 7).

Les cellules de soutien : les cellules ciliées et leurs stéréocils sont maintenues en place par plusieurs cellules, incluant les piliers internes et externes de Corti, (formant le tunnel interne de Corti) et les cellules phalangiennes internes et externes également par les cellules de Deiters (qui ont la particularité d'être traversées par des fibres nerveuses connectant le ganglion spiral aux CCE), les cellules de Hensen (EMC, 2021) (Figure 7).

On remarque l'absence de cellules indifférenciées dans l'organe de Corti. Ceci représente une particularité pour un tissu d'origine épithéliale et explique l'incapacité de régénérescence de l'organe de Corti une fois que les cellules ont été perdues (Brownstein et al., 2013).

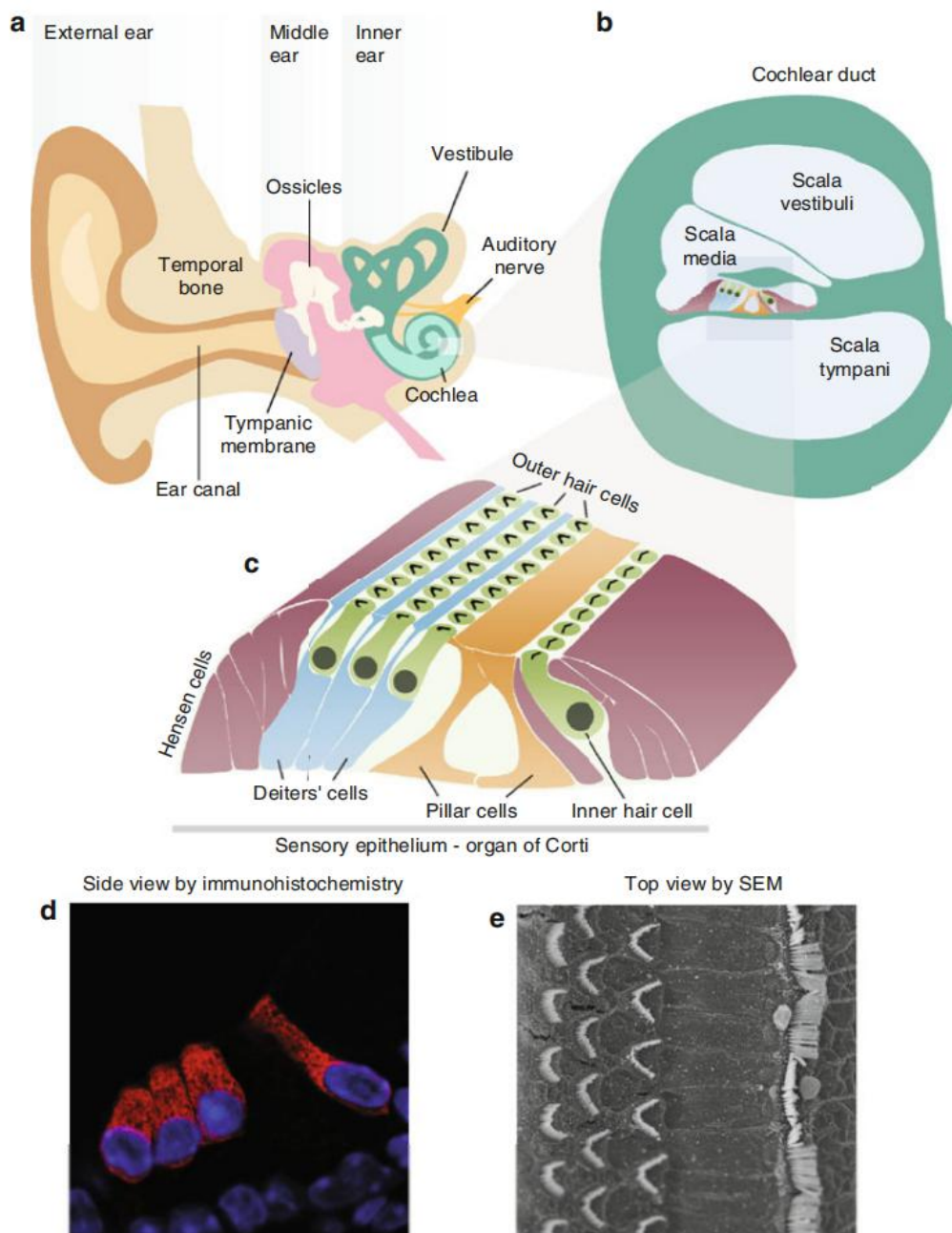


Figure 12. Illustration de l'oreille humaine : (a) L'oreille est divisée en oreille externe, moyenne et interne, (b) une coupe du canal cochléaire montrant les compartiments remplis de fluide de l'oreille interne, (c) aggrandissement de l'organe de Corti montrant les cellules ciliées sensorielles entourées par les cellules de support, Deiters, Hensen et cellules piliers, (d) immunohistochimie de la Myosin VI marque le cytoplasme des CCI et CCE et marquage (DAPI) des noyaux et (e) Image obtenue par microscopie électronique à balayage de l'épithélium sensoriel de l'oreille interne, une rangée de CCI et trois rangées de CCE séparée par cellules piliers (Brownstein et al., 2013).

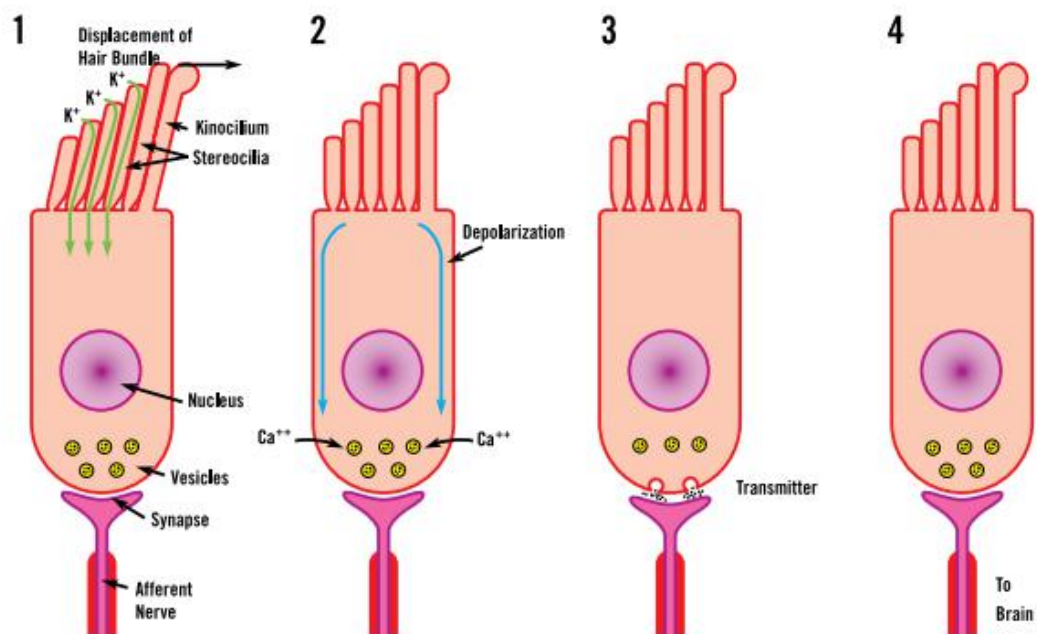


Figure 13. Représentation schématique des principales étapes impliquées dans la transduction de stimulus dans les cellules ciliées. La déflexion ouvre les canaux de transduction (1) ce qui permet aux ions K^+ de rentrer dans la cellule ciliée. Ceci provoque une réduction de la différence de potentiel ou une dépolarisation, cette dépolarisation se propage instantanément à la partie inférieure de la cellule (2) provoquant l'ouverture des canaux calciques libérant les ions Ca^{2+} (3) ces ions entraînent la fusion des vésicules pré-synaptiques à la partie basale de la cellule, la fusion des vésicules entraîne l'exocytose des neurotransmetteurs contenus dans la vésicule (4) ces neurotransmetteurs se diffuse dans la fente synaptique pour initier un potentiel d'action dans la fibre nerveuse auditive adjacente (Snow et Wackym, 2017).

4. Etiologie des surdités

La surdité est définie comme un état pathologique caractérisé par une perte de l'audition. Elle peut être partielle ou totale, spécifique à une ou plusieurs fréquences ou généralisée à toute la plage de fréquences perceptibles. La surdité est unilatérale lorsqu'une seule oreille est atteinte et bilatérale lorsqu'elle handicape les deux oreilles.

On distingue la sévérité de la surdité comme légères (20–40 dB de perte), moyennes (40–70 dB de perte), sévères (70–90 dB de perte) ou profondes (perte > 90 dB de perte). (Brownstein et al., 2013). L'audition est normale lorsque la perte auditive est inférieure à 20 dB (OMS, 2021; Pujol, 2016; EMC, 2021).

4.1. Les différents types de surdités

On distingue trois types de surdités : surdités de transmission, surdités de perception et une combinaison entre les deux appelée surdités mixtes.

4.2. Les causes des surdités de transmission

Les surdités de transmission sont liées à une atteinte de l'oreille externe et/ou de l'oreille moyenne. Elles surviennent lorsque la cause de la déficience auditive se trouve dans le processus de transmission du son, comme par exemple, un bouchon de cérumen, des infections du canal auditif, Otosclérose, des perforations du tympan, kystes, tumeurs, otites barotraumatiques et plusieurs autres causes extrinsèques (Tanaka-Ouyang et al., 2017; Pujol, 2016).

4.3. Les causes des surdités de perception

Les surdités de perception ou neurosensorielles sont liées à une atteinte de l'oreille interne et/ou des voies auditives. Elles sont d'origine génétique dans deux tiers des cas, et sont acquises dans un tiers des cas (Figure 14).

La surdité est acquise lorsqu'elle est due à une cause environnementale, à une prise de médicaments ototoxiques (Brownstein et al., 2013), à certaines chimiothérapies (Cisplatine), à une radiothérapie irradiant au niveau de la tête et du visage, à la rubéole, à des traumatismes acoustiques par exemple une longue exposition à des sons très intenses et à l'âge (presbycusie). Elle peut être uni- ou

bilatérale, progressive ou définitive, ou due au vieillissement (Van Camp et Smith, 2018).

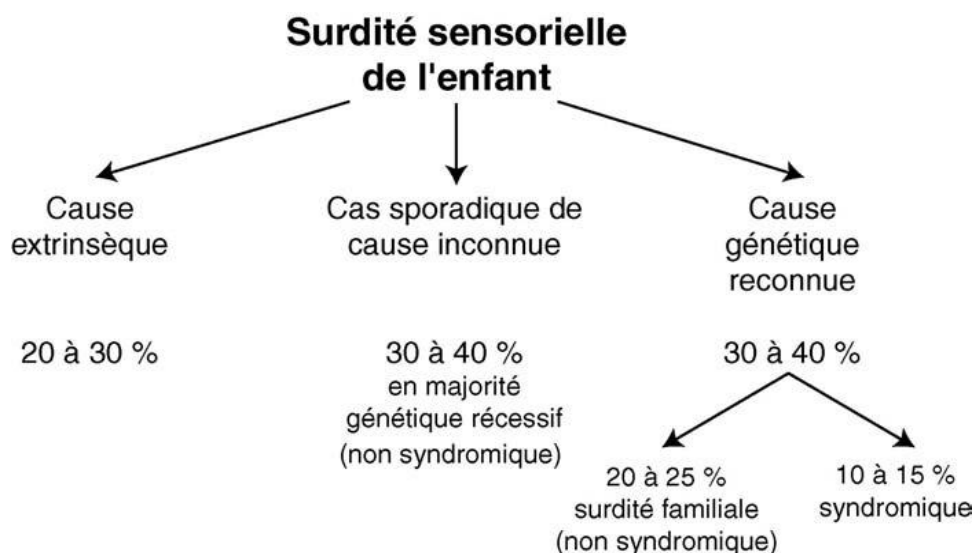


Figure 14. Etiologie des surdités de perception de l'enfant (Denoyelle, 2015).

4.4. Les surdités mixtes

Les surdités sont dites mixtes lorsqu'il y a association entre une perte auditive neurosensorielle et une perte auditive de transmission. Elle est causée par un dysfonctionnement de l'oreille externe et/ou moyenne et de l'oreille interne (Pujol, 2016).

5. Epidémiologie

La surdité est l'handicap neurosensoriel le plus fréquent dans les pays développés. Elle affecte environ 5% de la population mondiale, affectant les individus de tout âge (Sheffield et Smith, 2019). La prévalence néonatale de surdités moyennes à profondes bilatérales est de 1.5 à 2.5 pour mille des enfants testés à la naissance. 80 % de ces surdités congénitales sont d'origine génétique (Tanaka-Ouyang et al., 2017). Plus de 5% de la population mondiale (432 millions d'adultes et 34 million d'enfants) sont atteints de surdité handicapante, l'OMS estime que ce nombre peut augmenter à 900 millions d'individus d'ici 2050 (OMS, 2016). La prévalence des surdités

handicapantes selon les régions a été rapportée par Sheffield et Smith (2019) dans le graphique suivant (Figure 15).

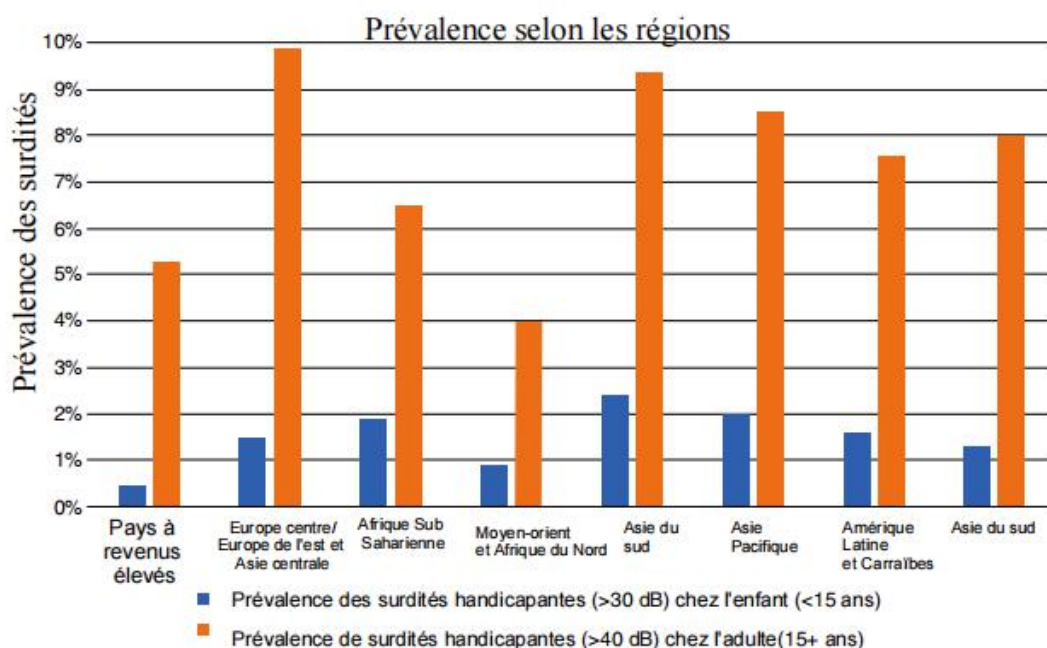


Figure 15. Prévalences des surdités handicapantes dans le monde selon les données de l'OMS de 2018 (Sheffield et Smith, 2019).

6. Les surdités d'origine génétique

La surdité est d'origine génétique lorsqu'elle est due à une prédisposition génétique ou une mutation dans un gène de l'audition. Une myriade de protéines participe à la machinerie complexe qu'est l'audition. Ces dernières années ont vu une évolution considérable en matière de génétique, les différentes recherches dans cette matière ont permis l'identification de plusieurs gènes impliqués dans les pathologies affectant l'audition.

La compréhension des surdités d'origine génétique a permis le classement de plusieurs types de surdités, ces dernières partagent le fait qu'elles sont de type perceptive (Van Camp et Smith, 2018).

Ces surdités sont dues à des mutations des gènes DFN pour DeaFNess, DFNA pour le mode de transmission autosomique dominant (AD), DFNB pour le mode de transmission autosomique récessif (AR) et DFNN pour les gènes ayant une

transmission héréditaire liée à l’X. Elles sont congénitales peuvent survenir d’un syndrome (syndromiques) ou peuvent être isolées (Non syndromiques) (Sheffield et Smith, 2019).

6.1. Classification des surdités d’origine génétique

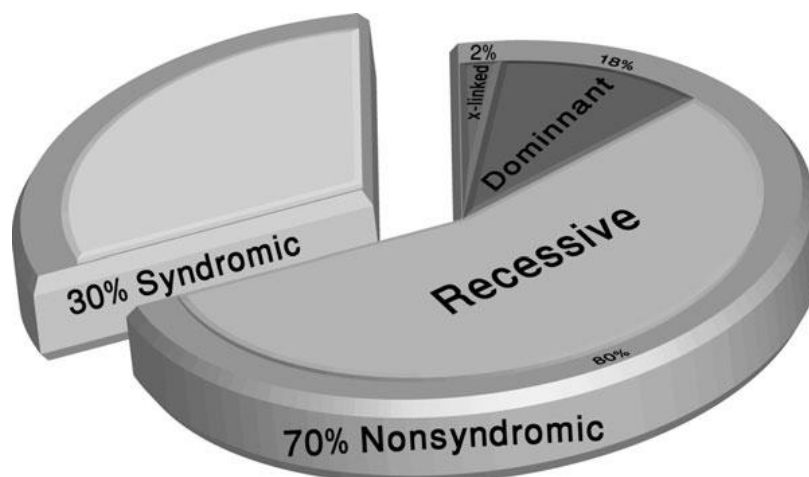


Figure 16. L’hétérogénéité des surdités génétiques, Graphique en secteurs montrant la distribution des surdités génétiques selon les cas (Brownstein, 2013).

Approximativement 30 % des surdités génétiques ont une forme syndromique (SHL pour Syndromic hearing loss) où la surdité fait partie de plusieurs symptômes. Environ 70% des surdités sont non syndromiques (NSHL pour non syndromic hearing loss) où un seul symptôme a été observé, la moitié des surdités prélinguales (avant l’acquisition du langage) sont non syndromiques et sont considérées comme monogéniques (dues à des mutations d’un seul gène). Les surdités non syndromiques sont héritées selon le mode récessif dans environ 80% des cas, selon une transmission dominante dans environ 20% des cas et sont liées à l’X ou mitochondriales dans 2%-3% des cas (Brownstein, 2013; Van Camp et Smith, 2018; Denoyelle, 2015) (Figure 16).

6.1.1. Surdités syndromiques

Il s’agit de surdités associées à des syndromes. Environ 200 à 400 syndromes différents peuvent comporter une surdité. Elles représentent environ 30% de toutes les surdités génétiques (Marlin et al., 2005). Il existe sept surdités syndromiques qui apparaissent le plus fréquemment (Annexe 1) avec leurs modes de transmission, les gènes en cause, les signes cliniques et les examens nécessaires à leur diagnostic.

Parmi les surdités syndromiques, selon le mode de transmission, on distingue les syndromes autosomiques récessifs (AR) et les syndromes autosomiques dominants (AD) et les syndromes liés à l’X (Tableau 1.)

Tableau 1. Surdités syndromiques les plus fréquentes (Denoyelle, 2005).

Nom du Syndrome	Mode de transmission	Gène en cause	Principaux signes à rechercher chez les sujets sourds et/ou dans la famille	Examens nécessaires
Waardenburg type I	Autosomique Dominant (expressivité variable)	PAX3	Mèches blanches ou cheveux blancs précoces Yeux vairons ou très bleus. Dépigmentation rétinienne au FO	Interrogatoire ++ Examen clinique ++ Examen ophtalmologique avec FO systématique
Waardenburg type II	Autosomique dominant (expressivité variable)	MITF SLUG	± Dystopie canthale (type I,III) ± Malformations des extrémités (type III)	
Waardenburg type III	Autosomique dominant (expressivité variable)	PAX3	± Maladie de Hirschsprung (type IV)	
Waardenburg type IV	Autosomique récessif	EDNRB EDN3 SOX10		
Branchio oto-rénal	Autosomique dominant (expressivité variable)	EYA1 Autre gène localisé en 1q31	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 (expressivité variable)	COL2A1 (STL1) COL11A1 (STL2) COL11A2 (STL3)	Fente palatine, association de Robin. Aspect marfanoïde Anomalies squelettiques et cartilagineuses STL1 et 3 : très forte myopie	Examen clinique Examen ophtalmologique systématique
Usher	Autosomique récessif	MYO VIIA CDH23 PCDH15 USH1C SANS USH 2A USH3	Rétinite pigmentaire progressive aboutissant à la cécité. Troubles initiaux : vision nocturne Souvent : troubles vestibulaires avec retard de la marche	Examen ophtalmologique systématique avec FO Électrorétinogramme systématique chez le nourrisson sourd profond si retard à la marche
Pendred	Autosomique récessif	PDS	Évolution fluctuante de lasurdité. Goitre hypo- ou euthyroïdien apparaissant au cours de l'enfance Malformation de l'oreille interne	Examen clinique Scanner des rochers Scintigraphie thyroïdienne avec test au perchlorate surorientation clinique seulement
Jerwell et Lange-Nielsen	Autosomique récessif	KvLQT1 KCNE1(Is K)	Malaises. Mort subite	ECG systématique dans les surdités congénitales apparemment isolées
Alport	Dominant lié à l'X Autosomique récessif	COL4A3 COL4A4 COL4A5	Hématurie puis protéinurie => insuffisance rénale	Bandelette urinaire systématique

6.1.2. Surdités non syndromiques

Ces surdités isolées représentent 60 à 70% des surdités génétiques (Marlin et al., 2005; Brownstein et al., 2013). Leur mode de transmission peut être autosomique récessif qui sont les surdités non syndromiques communément transcrite en ARNSHL qui sont

les plus fréquentes ou autosomique dominant ADNSHL (Brownstein et al., 2013; Van Camp et Smith, 2018).

Les ARNSHL se manifestent en général par une surdité congénitale et dans le cas de ADNSHL la surdité est le plus souvent progressive ou d'apparition retardée (Denoyelle et Marlin, 2005). De nombreux gènes ont été isolés et localisés. On peut consulter le site du groupe de travail Hereditary Hearing Loss afin d'avoir accès aux gènes mis à jour au fur et à mesure de leurs découvertes, le site est accessible au grand public (hereditary hearing loss, 2021).

Le premier locus pour les NSHL, DFNA1, a été localisé en 1992 (Leon et al., 1992) et la première mutation de ce gène fut identifiée en 1997 (Kelsell et al., 1997), ce gène, GJB2 code pour une protéine appelée la connexine 26, il s'est avéré que c'était la surdité génétique NSHL la plus répandue dans le monde (Brozkova et al., 2021).

Plusieurs autres gènes ont été découverts depuis et à chaque découverte, un pas de plus fut réalisé dans la compréhension de la base moléculaire des surdités génétiques.

Les gènes de l'audition impliqués dans les surdités génétiques codent pour des protéines de différents types avec de différentes fonctions, comme par exemple, des jonctions gap (GJB2, GJB6), des facteurs de transcriptions (POU4F3, POU3F4, TFCP2L3, PAX3, SOX10), des canaux ioniques (KCNQ1, KCNE1, KCNQ4), des moteurs moléculaires (MYO6, MYO7, SLC26A), des protéines extracellulaires (TECTA, OTOA, COLL11A2), et des protéines structurales (OTOF, DIAPH1) (Brownstein et al., 2013).

Leur expression varie entre les gènes mais elles partagent toutes le fait d'être impliquées de manière directe ou indirecte dans la transduction auditive et participent activement aux mécanismes de l'audition. Ces protéines sont localisées dans les organes de l'oreille interne et des mutations dans ces gènes impliqués dans l'audition résulte en surdité plus ou moins importante (Brozkova et al., 2021; Saroul et al., 2015; Denoyelle et Marlin, 2005) (Tableau 2).

Tableau 2. Les mutations détectées dans les 42 gènes chez des populations chez lesquelles elles sont apparues avec surdité non syndromique autosomique récessive (Najmabadi et Kahrizi. 2014; Duman et Takin. 2012)

Nom du gene	Chr. Locus	Nombre d'exons	Nombre de Mutations dans ARNSHL	Pays d'origine	Mutations récurrentes
GJB3 (Cx31)	1p34.3	2	4	Chine	-
GJB2 (Cx26)	13q12.11	2	~200	Populations diverses	c.35delG- Caucasians c.235delC- East Asia p.W24X- India, European Gypsies p.R143W- Ghana IVS1+1G>A- Mongolia
GJB6 (Cx30)	13q12.11	3	5	Europe, Israel, U.S., Tunisie	del(GJB6-D13S1854)- Caucasians del(GJB6-D13S1830)- Caucasians
MYO7A	11q13.5	49	5	Chine, Pakistan	
MYO15A	17p11.2	65	32	Bali, Pakistan, Inde, Turquie, Tunisie, Brésil	p.I892F- Bengkala village, Bali p.D2720H- Pakistan p.V2266M- Pakistan, Turkey c.5807_5813del7- Turkey c.9996_10002dup7- Turkey
SLC26A4	7q22.3	21	262 (including Pendred syndrome)	Populations diverses	Common mutations: p.H723R- East Asia IVS7-2A>G- China p.L236P-Caucasians IVS8+1G>A-Caucasians p.T416P-Caucasians p.V239D- Pakistan, Turkey, Palestine p.S90L- Pakistan
TMIE	3p21.31	4	8	Pakistan, Inde, Turquie	p.R84W- Turkey, India p.R81C- Pakistan
TMC1	9q21.13	24	30	Pakistan, Inde, Tunisie, Turquie, Iran, Irak, Liban, Algerie	p.R34X- Tunisia, Iran, Iraq, Turkey, Pakistan, Lebanon, Algerie

TMPRSS3	21q22.3	13	16	Pakistan, Palestine, Allemagne Turquie, Angleterre, Canada	c.del207C- Spain, Greece, Canada, Pakistan p.C407R-Pakistan
OTOF	2p23.3	47	62	Caucasiens, Asiatiques, Proche orient, Amérique du sud	Common mutation: p.Q829X- Spain Some other recurrent mutations: c.1601delC- Austria, Argentina c.2905_2923del19ins11- Argentina c.4227+1G>T- Argentina p.E1700Q- Taiwan
CDH23	10q22.1	69	25	Caucasiens, Pakistan, Inde, Palestine	p.D2148N- Caucasians p.A1586P- Pakistan p.P240L- Japan p.R2029W- Japan
GIPC3	19p13.3	6	7	Pakistan, Inde, Hollande	-
STRC	15q15.3	29	3	Pakistan, Palestine	-
USH1C	11p15.1	27	2	India, Chine -	-
TECTA	11q23.3	23	8	Iran, Palestine, Liban, Pakistan	p.C1619X- Palestine
OTOA	16p12.2	28	3	Palestine	500kb deletion- Palestine
PCDH15	10q21.1	37	6	Pakistan, Caucasian	-
RDX	11q22.3	14	4	Pakistan, Iran	-
GRXCR1	4p13	4	4	Netherlands , Pakistan	-
TRIOBP	22q13.1	24	9	Palestine, Inde, Pakistan	p.R347X- Palestine p.Q581X- Palestine p.3225_3226insC- India
CLDN14	21q22.13	2	3	Pakistan, Grèce	-
MYO3A	10p12.1	35	3	Israel	-

WHRN	9q32	12	2	Palestine, Tunisie	-
ESRRB	14q24.3	11	5	Pakistan, Turquie	-
ESPN	1p36.31	13	3	Pakistan, Maroc	-
MYO6	6q14.1	35	3	Pakistan	-
HGF	7q21.11	18	3	Pakistan, Inde	c.482+1986_1988del3- Pakistan (36 families), India (2 families) c.482+1991_2000del10- Pakistan
ILDR1	3q21.1	12	11	Pakistan, Iran	c.1032delG- Pakistan (2 families)
MARVELD2/ TRIC	5q13.2	7	5	Pakistan	IVS4+2T>C- Pakistan
COL11A2	6p21.32	66	1	Iran	
PJVK	2q31.2	7	8	Iran, Turquie, Palestine, Maroc	p.R183W- Iran, Turkey
PRESTIN/ SLC26A5	7q22.1	20	1 (possibly)	Caucasien	-
LRTOMT	11q13.4	9	5	Tunisie, Turquie, Pakistan, Iran	-
LHFPL5	6p21.31	4	5	Pakistan, Turquie, Palestine	-
BSND	1p32	4	1	Pakistan	p.I12T- Pakistan
MSRB3	12q14.3	8	2	Pakistan	p. C89G- Pakistan (6 families) p.R19X- Pakistan (2 families)
LOXHDB1	11q13.3- q13.4	40	1	Iran	
TPRN (C9orf75)	9q34.3	4	5	Pakistan, Maroc, Hollande	c.42_52 del - Pakistan, Morocco
GPSM2	1p13.3	15	2	Turquie, Palestine	

PTPRQ	12q15	42	3	Hollande, Maroc, Palestine	
SERPINB6	6p25.2	7	1	Turquie	
PDZD7	10q24.31	10	1		

6.2. Aspect moléculaire des mécanismes de l'audition et des surdités non syndromiques

Les gènes autosomiques récessifs sont responsables d'environ 80% des cas de NSHL héréditaire, avec 40 gènes différents identifiés à ce jour selon hereditary hearing loss (2021), alors que ce montant est réduit à 27 gènes pour le NSHL autosomique dominant. Parmi ces gènes responsables de la surdité, il a été démontré que de nombreuses protéines codées sont exprimées dans la cochlée et peuvent être regroupées en catégories fonctionnelles qui affectent la structure des cellules ciliées, la matrice extracellulaire, l'homéostasie ionique, les facteurs de transcription et divers.

Tout d'abord, une compréhension de l'aspect moléculaire de l'audition en adoptant la circulation des ions K^+ dans l'organe de Corti comme point de départ est nécessaire.

6.2.1. Molécules impliquées dans l'homéostasie ionique

Le maintien du potentiel endolympatique dans le canal cochléaire est essentiel pour une fonction des cellules ciliées normale et il est postulé que la teneur en potassium K^+ dans l'endolymphe est fortement régulée via une voie de recyclage bimodale. Selon la théorie prédominante, le potassium est recyclé à la fois médialement et latéralement au sein de la cochlée.

La voie médiale implique les cellules interdentaires du limbe en spirale médiales à l'organe de Corti, qui recyclent les ions potassium (K^+) dans la scala média après la dépolarisation des cellules ciliées auditives (Figure 17).

La voie latérale implique les cellules de soutien adjacentes aux cellules ciliées dans l'organe de Corti, qui recyclent le K^+ à travers le ligament spiral et la strie vasculaire dans la scala media (Saroul et al., 2015) (Figure 17).

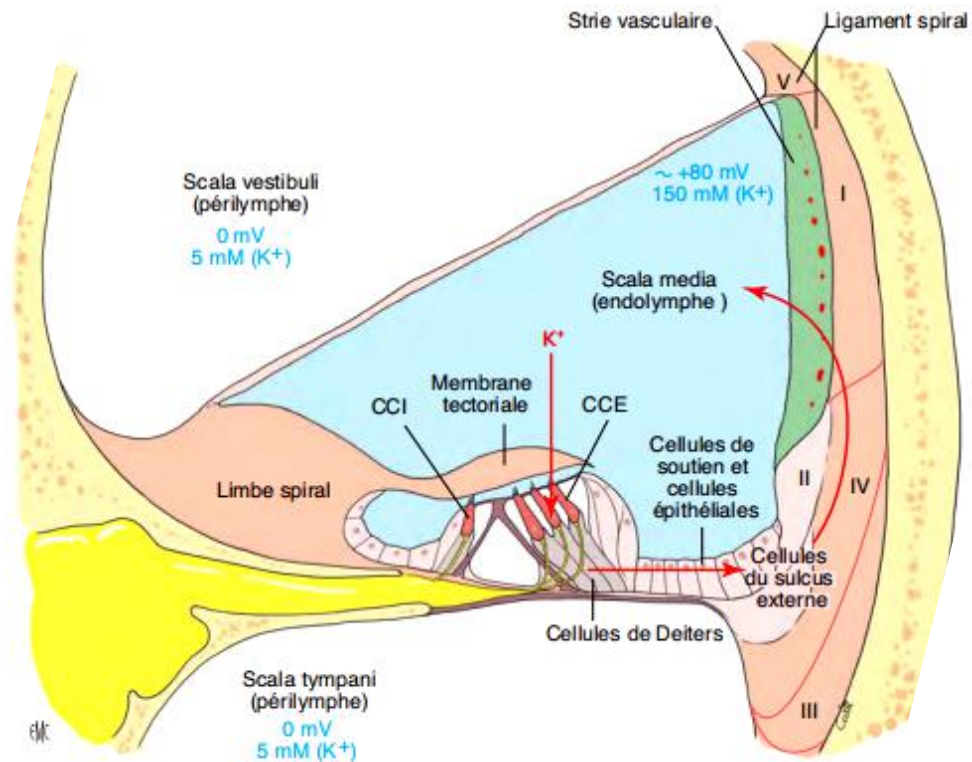


Figure 17. Représentation schématique de la circulation des ions K^+ et de la formation du potentiel endocochléaire dans la paroi latérale de la cochlée. Le K^+ sortant des cellules ciliées externes est capté par les cellules de Deiters, puis transporté jusqu'aux fibrocytes de type II et IV du ligament 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 (Saroul et al., 2015).

Le rôle de la connexine 26 dans l'oreille interne est lié à sa fonction en tant que sous-unité des jonctions communicantes des connexons. Les connexons sont composés de molécules de connexines hexamériques formant un hémipore. L'hémipore connexon de deux cellules adjacentes se joindra pour former une jonction lacunaire complète et permettre la diffusion intercellulaire des ions potassium. Les connexons semblent essentiels à la génération et au maintien du potentiel endocochléaire en raison de leur rôle dans le recyclage du K^+ (Figure 18).

Il existe deux réseaux indépendants de connexons intercellulaires qui semblent jouer un rôle important dans le recyclage des ions K^+ :

- Le réseau épithélial au sein de la membrane basilaire adjacente à l'organe de Corti à la fois médialement et latéralement.

-Le réseau de fibrocytes qui est présent dans le limbe spiral (médialement) et le ligament spiral (latéralement) et comprend les cellules basales, intermédiaires et endothéliales de la strie vasculaire. La principale voie de recyclage du K^+ semble impliquer la strie vasculaire (Saroul et al., 2015) (Figure 18).

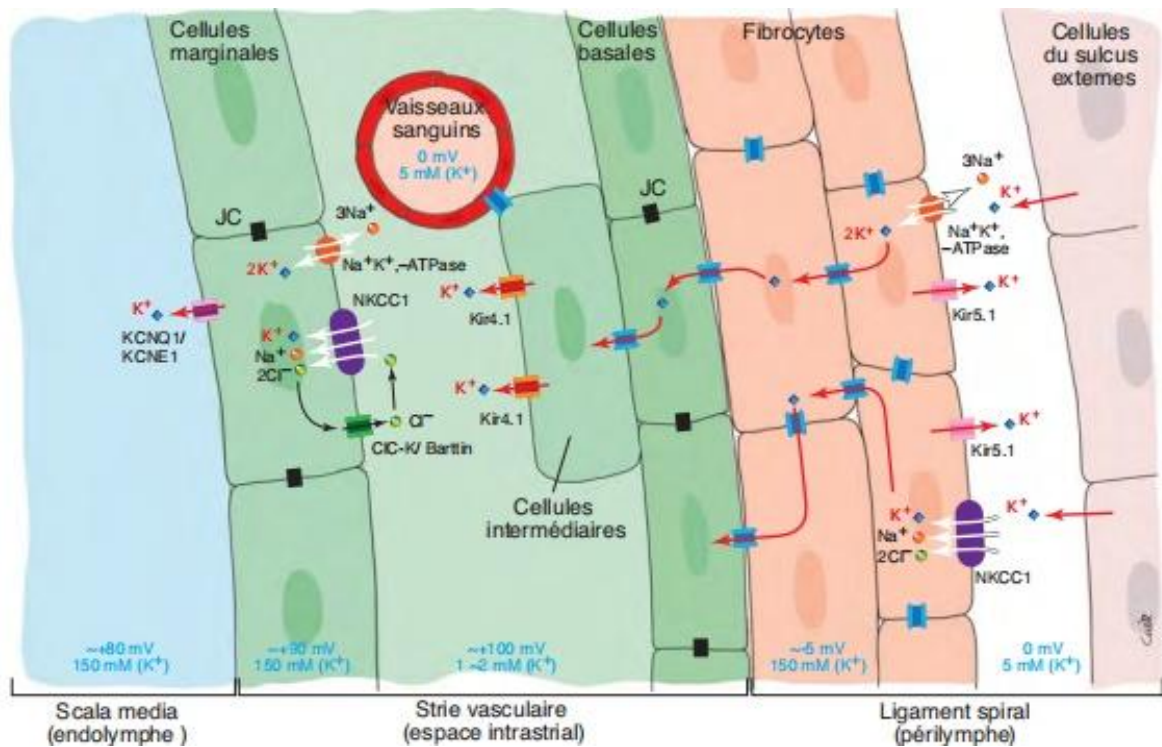


Figure 18. Description schématique de l'appareil moléculaire permettant le transport ionique au niveau de la strie vasculaire. NKCC1 : $Na^+/K^+/2Cl^-$ cotransporteur; JC: jonctions communicantes (Saroul et al., 2015).

Une autre protéine jonctionnelle importante pour l'homéostasie des fluides dans l'oreille interne est la Claudine 14, produit du gène CLDN14, Claudine 14 forme des jonctions serrées au sein de l'épithélium sensoriel de la cochlée et des organes vestibulaires (Schmitt et al., 2000) (Figure 19).

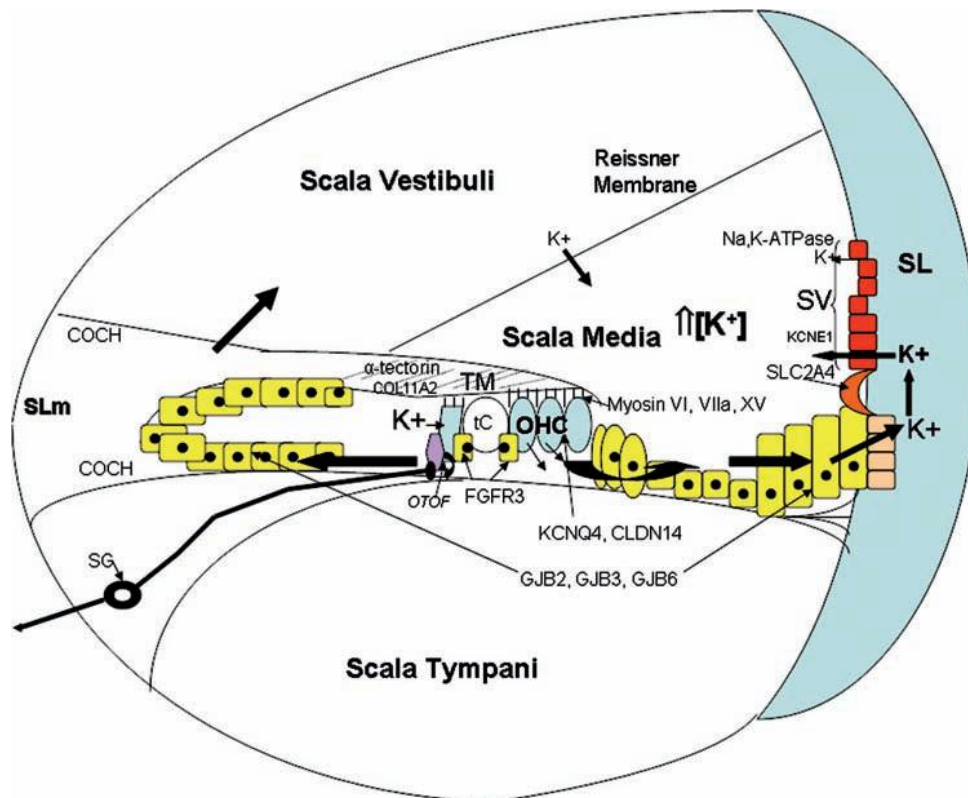


Figure 19. Schémas représentant les voies empruntées par le K^+ ainsi que les différentes protéines impliqués dans la mécanostransduction acoustique (Snow et Wackym, 2017).

Les canaux potassiques de l'oreille interne sont codés par les gènes KCNQ1-4 et KCNE1-4. Les variants d'épissage de ces gènes sont exprimés sous forme de sous-unités des diverses isoformes des canaux potassiques présents dans l'ensemble de l'oreille interne des mammifères (Schmitt et al., 2000).

Ensemble, les sous-unités KCNE et KCNQ forment un canal potassique fonctionnel qui est exprimé à la surface apicale des cellules marginales de la strie vasculaire. Ces canaux potassiques sont également exprimés dans le tissu cardiaque ; Le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen résulte de mutations dans KCNE1 ou KCNQ1 (Schultze-barr et al., 1997).

KCNQ4 est exprimé par les cellules ciliées externes cochléaires et les cellules ciliées vestibulaires de type I. Plusieurs éléments de preuve suggèrent que les canaux KCNQ4 sont responsables du courant K^+ au repos décrit dans les CCE et les cellules ciliées de type I, qui influencent probablement leurs propriétés électriques. De plus, KCNQ4 est exprimé dans les noyaux des voies auditives centrales, suggérant que les

défauts de KCNQ4, qui conduisent au DFNA2, contribuent à la fois à la surdité périphérique et centrale (Kharkovets et al., 2000) (Figure 19).

6.2.2 Facteurs de transcription

La famille de facteurs de transcription à domaine POU contient les gènes POU4F3 et POU3F4, qui ont tous deux été identifiés comme étant associés à un NSHL progressif à début tardif. Ces facteurs de transcription sont exprimés dans les derniers stades du développement de l'oreille interne et sont importants pour la différenciation et la survie neuronales (Phippard et al., 1998).

6.2.3 Molécules entrant dans la constitution des cellules ciliées

Des mutations des gènes codant pour des protéines se situant dans les cellules ciliées conduisent à la surdité. Ceux-ci incluent : une myosine conventionnelle, MYH9, quatre myosines non conventionnelles, MYO3A, MYO6, MYO7A, et MYO15, la stéréociline, une protéine associée aux stéréocils, l'harmonine, une protéine à domaine PDZ, une protéine de polymérisation d'actine et une cadhérine, CDH23 (Laer et al., 2003) (Figure 20).

Les stéréocils sont les principales structures responsables de la transduction mécanosensorielle dans les cellules ciliées auditives et vestibulaires. Les stéréocils sont des organites cellulaires organisés en rangées de hauteur croissante et créant le motif de marches d'escaliers caractéristique observé en microscopie électronique.

Les stéréocils sont extrêmement sensibles aux vibrations mécaniques et peuvent facilement être endommagés par une stimulation excessive, mais subissent un renouvellement continu de la pointe à la base pour continuer à fonctionner toute une vie (Lynch et al. 1997).

Chaque stéréocil est composé d'une structure centrale rigide contenant plusieurs centaines de filaments d'actine parallèles, polarisés et croisés. Différents membres de la famille des myosines sont présents avec ces filaments d'actine à des emplacements spécifiques au sein des stéréocils.

Les myosines se lient à l'actine, formant les unités motrices moléculaires qui génèrent le mouvement via l'hydrolyse de l'ATP (Saroul et al., 2015).

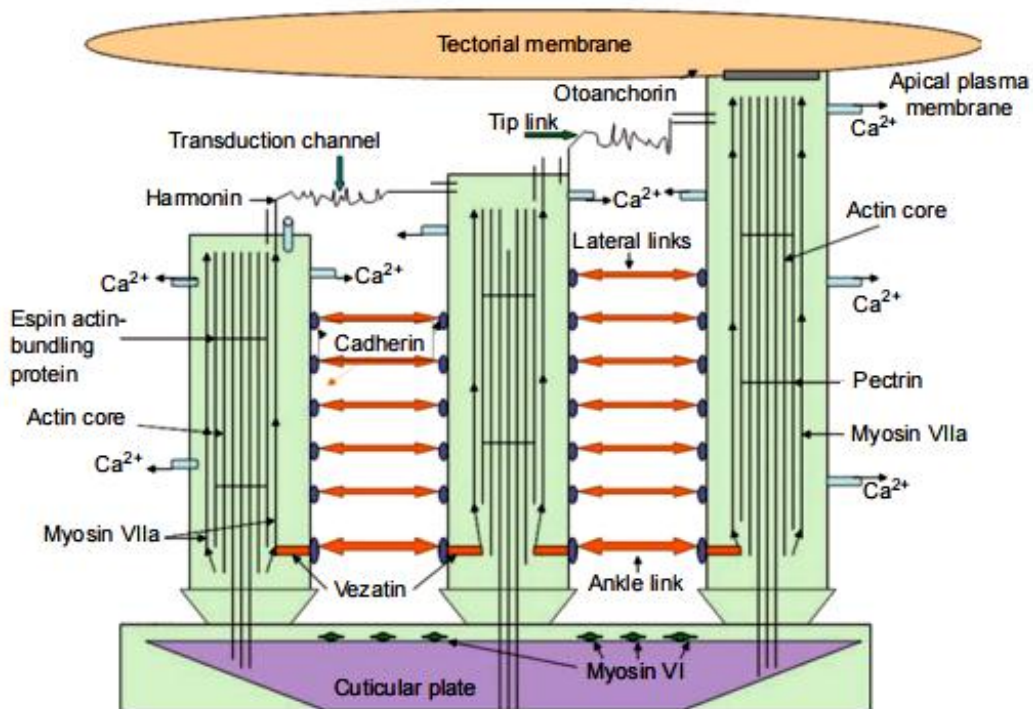


Figure 20. Schéma représentant le sommet d'une cellule ciliée auditive avec des cils attachés à la plaque cuticulaire et intégrés à la membrane tectoriale. Cette vue illustre certaines des molécules de liaison impliquées dans la régulation de la réponse des cellules ciliées aux forces de cisaillement, transformant ainsi l'énergie mécanique en énergie électroacoustique (Snow et Wackym., 2017).

Harmonine, codée par USH1C à 11p14-15.2, contient un domaine PDZ, ce qui suggère qu'elle peut fonctionner comme une protéine d'assemblage. Les protéines PDZ organisent des complexes protéiques dans leur emplacement subcellulaire spécifique, ancrent les protéines transmembranaires et recrutent des molécules de signalisation cytosoliques, et peuvent se lier directement au cytosquelette d'actine (Verpy et al., 2000).

Une protéine polymérisant l'actine est exprimée comme le produit génique de HDIA1 (Lynch et al., 1997). HDIA1 est un membre de la famille des gènes de la formine, dont la plupart sont impliqués dans la cytokinèse et l'établissement de la polarité cellulaire. Une nouvelle protéine de type cadhérine est codée par CDH23. Les cadhérines forment des jonctions d'adhérences qui sont d'une importance critique au cours de l'embryogenèse et de l'organogenèse (Di Palma., 2001).

6.2.4. Composants de la matrice extracellulaire

Au-dessus des cellules ciliées auditives dans l'organe de Corti se trouve la membrane tectoriale, qui génère la force de cisaillement qui plie les stéréocils, ouvrant les canaux de transduction et initiant la dépolarisation. Cela comprend le processus de transduction mécanosensoriel nécessaire à l'audition. De plus, la matrice de la membrane tectoriale agit comme un deuxième résonateur et garantit que les faisceaux de cellules ciliées externes sont couplés par déplacement au stimulus sonore. Ainsi, il facilite une rétroaction électromécanique optimale vers la membrane basilaire à partir des cellules ciliées externes (Richardson et al., 2004).

La membrane tectoriale est constituée de fibres de collagène et d'une matrice non collagène contenant principalement α - et β -tectorin (Laer et al., 2003). L'otoancorine intervient dans la fixation de la membrane tectoriale à la surface apicale des cellules ciliées. TECTA code α -tectorin, OTOA code pour l'otoancorine, et COL11A2 code pour la sous-unité 2 du collagène de type XI (Laer et al., 2003) (Figure 19).

6.2.5. Trafic des vésicules synaptiques

OTOF code pour l'otoferline, qui a été identifiée comme une protéine de trafic de vésicules synaptiques déclenchée par le calcium qui interagit avec la syntaxine 1 et la protéine associée aux synapsomes de 25 kD (SNAP25) du complexe récepteur associé aux synapsomes (SNARE) pour l'exocytose des vésicules présynaptiques des cellules ciliées. L'otoferline semble donc être importante pour la signalisation neuronale afférente (Varga et al., 2003) (Figure 21).

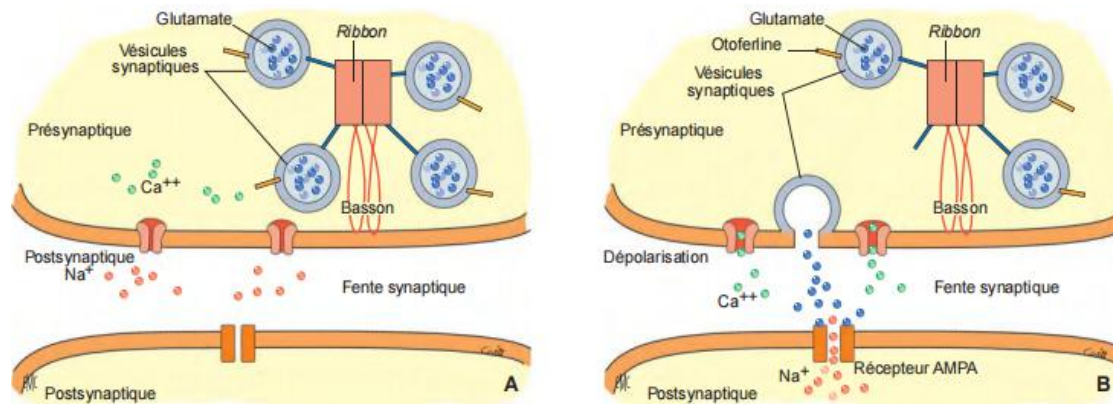


Figure 21. Représentation schématique de la transmission synaptique dans les cellules ciliées internes. A : Situation au repos, B : Après stimulation acoustique et dépolarisation cellulaire (Saroul et al. 2015)

6.3. Les jonctions communicantes cochléaire GAP

Parmi les mutations impliquées dans les surdités les plus répandues à savoir les surdités non syndromiques autosomiques récessives, il a été observé que le gène le plus souvent impliqué est celui codant pour les jonctions GAP bêta 2 ou GJB2 (Hegde et al., 2021).

Plusieurs travaux ont eu pour objectif d'étudier ce gène et les mutations qu'il subit donnant lieu à des surdités, dans la partie suivante, l'intérêt s'est porté sur ces jonctions et sur le gène GJB2.

6.4. Le gène GJB2

La connexine 26 abrégé en Cx26, est impliquée dans le maintien de l'homéostasie K⁺ dans l'oreille interne. Le rôle de la connexine dans l'oreille interne est lié à sa fonction en tant que sous-unité des jonctions communicantes, connexons, ces connexons sont composés de molécules de connexines formant des hémipores hexamériques. Cette configuration favorise la conduction du potentiel d'action d'une cellule à une autre. le gène GJB2 code pour la protéine connexine 26 et est situé sur 13q11-q12 (Kumar et al., 1996).

La première découverte d'un gène autosomique récessif, GJB2, a été rapporté en 1996 (Brown et al., 1996) dans une grande famille consanguine d'origine pakistanaise présentant une surdité profonde non syndromique (DFNB1A) et une mutation avec un mode transmission forme autosomique dominante a été identifiée en

1997 (DFNA3) (Kelsell et al., 1997). Fait intéressant, trois syndromes de surdités associés à GJB2 ont été également découverts avec un mode de transmission héréditaire autosomique dominant. Les mutations dans le gène GJB2 représentent jusqu'à 50% des cas de surdité non syndromique autosomique récessive dans la population européenne (Kenneson et al., 2002). Ce type de surdité est généralement congénital et stable, avec une faible progression, sa sévérité varie de surdité modérée à profonde. À ce jour, plus de 399 mutations différentes ont été rapportées chez le gène GJB2 (Leiden Open Variation Database, consulté en Avril 2021).

La délétion d'une guanine en position 30 (c.30delG) s'avère être la mutation la plus courante dans de nombreuses populations mondiales ainsi que dans de nombreux pays du Moyen-Orient. Cette mutation est surtout présente en Turquie, au nord de l'Irak, au nord-ouest de l'Iran et elle est beaucoup moins présente au sud de l'Iran, au Pakistan, en Inde et dans les pays arabes situés dans la partie sud du golfe Persique (Najmabadi et Kahrizi., 2014 ; Hegde et al., 2020).

Certaines mutations de Cx26 sont spécifiques à l'ethnie, telles que la mutation 35delG prévalente en Europe, France (43%), Italie (31%), Allemagne (16.7%), Portugal (13.5%), Grèce (35.27%) (Amorini et al., 2015; Doria et al., 2015; Feldmann et al., 2004; Iliades et al., 2002; Zoll et al., 2003; Hegde et al., 2020). En Afrique du nord avec (26.25%) chez des patients Algériens rapporté par Talbi et al., (2019) et (38.46%) rapporté par Ammar-Khodja et al., (2015) dont les populations d'étude présentaient une surdité non syndromique.

La mutation 167delT chez une population algérienne (Talbi et al., 2019), les Juifs ashkénazes et W24X dans la population pakistanaise et indienne (Gasparini et al., 2000; Hegde et al., 2020). Le c.235delC est la deuxième mutation la plus fréquente de Cx26, entraîne un décalage du cadre de lecture et une terminaison prématurée de la protéine, est également la délétion la plus fréquente chez les Turcs et les Palestiniens, mais n'est pas identifiée chez les Pakistanais et les Arabes (Bonyadi et al., 2011; Sirmaci et al., 2006). La mutation 167delT, qui a un taux de fréquence de 7,5% chez les Juifs ashkénazes, a été observée dans la population palestinienne, syrienne, tunisienne, iranienne, turque et pakistanaise.

Les surdités digéniques sont plus fréquentes en Espagne, en France, au Royaume-Uni, ont été signalés seulement dans quelques pays du Moyen-Orient comme Israël et la Tunisie (Kumar et al., 1996).

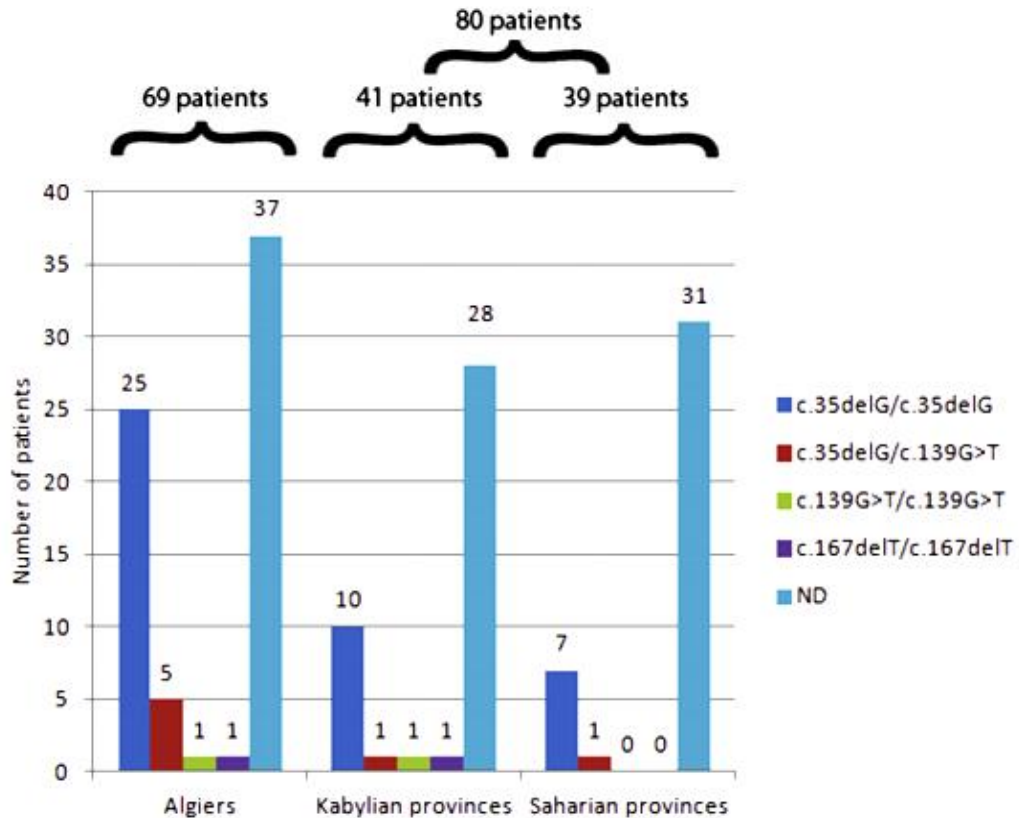


Figure 22. Résultats des mutations du gène GJB2 trouvées chez trois groupes de population sourde en Algérie. ND: non identifiés (Talbi et al., 2019).

7. Diagnostic et prise en charge des surdités génétiques

7.1 Examens de diagnostic

Dans le cas des surdités postlinguales, le sujet est en capacité de communiquer son handicap ou ses symptômes. L'audiogramme après examen ORL et interrogatoire reste le moyen le plus direct pour évaluer les pertes de l'audition, il consiste à un test sonore avec casque audio, une oreille à la fois, des fréquences conventionnelles utilisées dans le diagnostic ORL. C'est un test médical qui se fait dans un milieu silencieux, en utilisant des sons purs pré-enregistrés sur les fréquences suivantes (125Hz, 250Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz, 4000Hz, 8000Hz) à des intensités croissantes afin de détecter le seuil auditif du patient et le représenter sur un graphique afin de constater la sévérité de la surdité et les fréquences touchées (Figure 23).

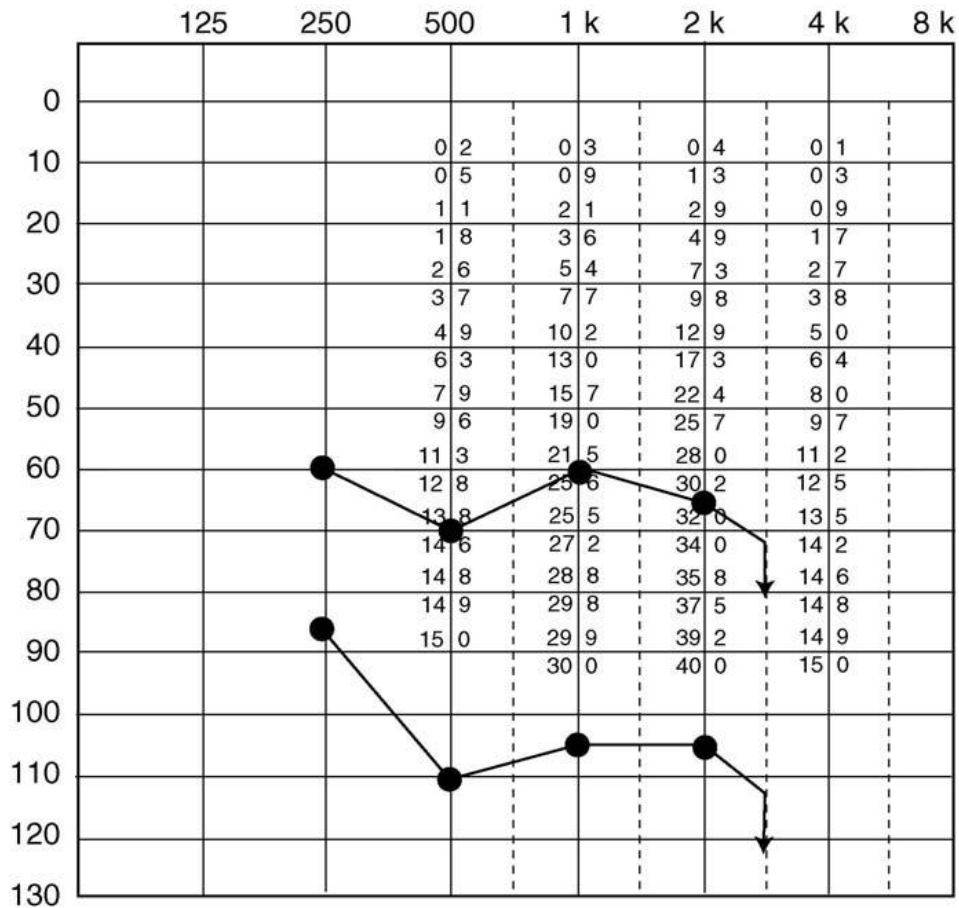


Figure 23. Exemple d'un audiogramme de surdité mixte liée à l'X DFN3 (Denoyelle & Marlin., 2005).

L'examen médical chez un sujet ne présentant pas de malformations mais toutefois atteint de surdité, consiste à :

- a- un interrogatoire afin de rechercher tous les éléments favorisant une cause extrinsèque, afin d'exclure une surdité de transmission ;
- b- une recherche d'une surdité familiale et d'une consanguinité ;
- c- une recherche de signes cliniques pouvant suggérer une surdité syndromique :
 - Hématurie, (syndrome d'Alport)
 - Problèmes de vision nocturne, retard à la marche (syndrome d'usher)
 - Anomalie branchiale, Pathologie rénale (syndrome de BOR)
 - Mèches blanches, hétérochromie irienne (Waardenburg)

- Un Goitre (Pendred)

Après l'interrogatoire, le médecin procède à un examen cervicofacial complet (fistules branchiales, dystopie canthale, thyroïde,...), un examen ophtalmologique avec fond d'oeil (Usher), recherche d'hématurie-protéinurie (Alport), électrocardiogramme (syndrome de Jervell-Nielssen) et un examen d'imagerie. (Denoyelle et marlin, 2005; Tanaka-Ouyang et al., 2017).

L'examen médical devant la suspicion d'une surdité génétique se fait selon un arbre décisionnel types (Figure 24).

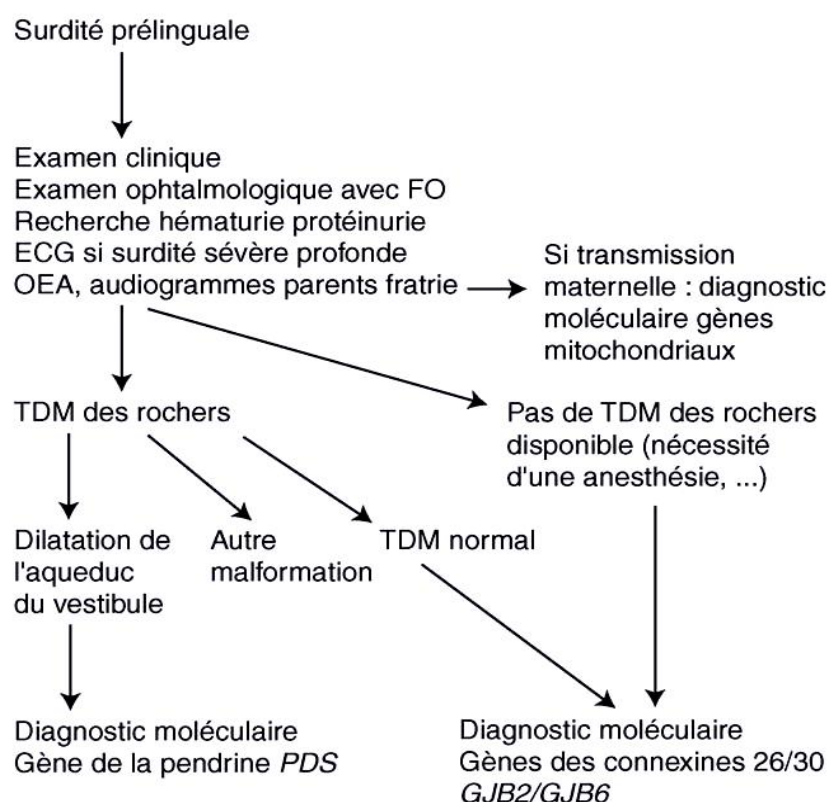


Figure 24. Arbre décisionnel. Exemple de stratégie diagnostique moléculaire en cas de surdité prélinguale. FO : fond d'œil ; TDM: tomodensitométrie ; ECG : électrocardiogramme ; OEA : otoémissions acoustiques (Denoyelle et Marlin, 2005)

7.2. Bilans auditifs

Les bilans auditif, demandés et réalisés par des spécialistes sont des examens d'exploration de l'audition aidant au diagnostic des surdités, à la détection d'éventuels

malformations ou d'organes défectueux, les plus utilisés pour le diagnostic et le suivi des surdités sont :

- Potentiel évoqué auditif (PEA), consiste à placer des électrodes au niveau des tempes et d'enregistrer l'activité du nerf auditif en réponse à des stimulations acoustiques;
- Oto-émissions acoustiques provoquées (OEAP) sont des sons générés par les CCE de l'organe de Corti en réponse à des stimulations sonores (clics) dans un champ fréquentiel allant de 1000Hz à 3000Hz. Une sonde placée dans le méat acoustique externe envoie ces clics qui sont entendus par les cellules ciliées de l'oreille interne qui va par contraction générer un micro bruit ou oto-émissions qui sera capté et amplifié grâce à un microphone placé au même niveau que la sonde (Debrulle, 2010). Ce test permet de détecter les surdités prélinguales. Les PEA et OEAP sont un choix judicieux pour les surdités prélinguales et les surdités chez les animaux.
- Auditory Steady-State Response (ASSR), est un test d'évaluation de l'audition sur un champ fréquentiels plus large 500Hz, 1000Hz, 2000Hz et 4000Hz. Les résultats sont présentés par Audiogramme.

7.3. La prise en charge des surdités génétiques

La prise en charge des surdités de perception génétiques reste en général limitée, chez les sujets atteints de surdités sévère ou au cas où la surdité est prélinguale. Les médecins commencent par proposer un appareillage auditif, réglé spécifiquement par le médecin ORL afin d'augmenter l'intensité (le volume) des fréquences perdues détectées précédemment par audiogramme. Chez d'autres cas de surdité un peu plus sévères, les médecins peuvent aussi proposer des séances chez un orthophoniste afin de développer des mécanismes de communication, comme la lecture sur les lèvres ou le langage des signes.

Les implants cochléaires sont une option révolutionnaire, ils peuvent être proposés dans les cas de surdité sévère à profonde, il s'agit d'une prothèse auditive, implantée chirurgicalement afin de remplacer la transduction du signal acoustique en signal électrique (fonction effectuée normalement par les cellules ciliées). Il est composé d'une partie externe : le microphone qui agit comme émetteur et d'une partie interne qui transmet des stimuli aux électrodes de l'implant. L'implantation cochléaire

reste un acte chirurgical comportant des risques pour les patients, ainsi avec l'avènement de la thérapie génique et de l'expérimentation sur modèle animal de traitements des surdités d'origine génétique, des alternatives prometteuses et moins invasives seront probablement proposées dans un futur proche.

8. La thérapie génique comme moyen thérapeutique aux surdités

La thérapie génique, ou le transfert de gène appelé transgène *in vivo*, possède un grand potentiel curatif des maladies chez l'homme. Le terme thérapie génique réfère à un transfert de gène à des fins thérapeutiques, pas seulement de gènes mais également d'autres acides nucléiques (ARN, oligonucléotides, etc.) qui peuvent modifier l'expression génique. La thérapie génique implique le transfert d'acides nucléiques dans les cellules ciblées par transduction et transfection (par vecteur viral ou vecteur non viral respectivement) ce qui permet l'expression ou la répression de la protéine d'une manière régulée ou continue. Le produit généré après l'introduction d'un gène exogène peut fonctionner en tant que remplaçant génétique d'un produit d'un gène manquant ou anormal.

Durant le quart de siècle passé, il y a eu un intérêt exponentiel pour la thérapie génique face aux troubles de l'oreille interne, la thérapie systémique a montré un succès limité et une morbidité significative. La thérapie intratympanique a plusieurs avantages par rapport aux thérapies systémiques conventionnelles qui incluent une augmentation de concentrations thérapeutiques dans l'oreille interne, une réduction des effets secondaires, un avantage financier afin d'éviter la chirurgie et l'utilisation de médicaments contre-indiqués mais également comme un remplacement des échecs de la thérapie systémique.

Expérimentalement, comme revu dans la suite de cette partie, les chercheurs ont démontré que la thérapie intratympanique et intracochléaire est faisable et efficace. Dans cette partie le cœur du savoir relatif à l'administration du matériel génétique dans l'oreille interne et ses conséquences thérapeutiques seront discutées.

8.1. Thérapie génique de l'oreille interne

Le simple objectif de la technologie du transfert de gène est l'introduction d'un « gène thérapeutique » par exemple, une version normale d'un gène déclenché, dans la cible cellulaire appropriée de l'individu atteint. L'expression de l'exogène « thérapeutique » qui peut altérer la cellule cible et le phénotype clinique.

Des vecteurs viraux et non viraux ont été utilisés pour transférer et exprimer des gènes dans l'oreille interne de modèles animaux. Les virions représentent un moyen très efficace d'introduire le génome viral dans les noyaux des cellules cibles suivi de l'utilisation de la machinerie cellulaire pour exprimer les gènes viraux.

Ces agents viraux ont été adaptés à des fins de transfert de gènes en altérant leur génome afin qu'ils ne puissent plus se répliquer au sein de la cellule transduite et conduire à une lyse cellulaire. Ces virus incapables de réplication sont conçus pour fonctionner uniquement comme introducteurs du gène souhaité dans les noyaux des cellules cibles. Des vecteurs viraux ont été développés à partir d'ADN (par exemple, adénovirus, virus adéno-associé et virus de l'herpès simplex) et d'ARN (par exemple, rétrovirus et virus de la grippe) (Akil, 2019).

8.2. Vecteurs viraux dans la thérapie génique intracochléaire

8.2.1. Le vecteur viral adéno-associé

La faisabilité de la thérapie génique pour la pathologie de l'oreille interne a d'abord été démontrée par l'expression d'un transgène intracochléaire en utilisant le cobaye comme modèle animal (Lalwani et al., 1996). Un vecteur viral dérivé du virus adéno-associé (AAV) a été utilisé pour délivrer un transgène marqueur à la cochlée via perfusion d'état à l'aide d'une mini-pompe osmotique. Basé lors de l'expression du transgène marqueur codant pour une enzyme bactérienne β -galactosidase, le vecteur AAV s'est avéré transduire le limbe spiralé, le ligament spiral, le ganglion spiral et l'organe de Corti. Des études ultérieures sur le transfert de gènes intracochléaires ont caractérisé une variété de vecteurs différents pour leur efficacité et leur sécurité, ainsi que leur mode d'introduction dans la cochlée (Akil, 2020; Huet et Rankovic, 2021; rankovic et al., 2021; Oestreicher et al., 2021).

8.2.2. Le vecteur adénoviral

Le vecteur adénoviral (Ad) représente l'un des vecteurs viraux bien caractérisés utilisés pour le transfert de gène intracochléaire. Les attributs du vecteur adénoviral pour le transfert de gènes comprennent sa capacité à transporter de grands transgènes (8 kb), les générant à un titre élevé dans les cellules en division et celle qui ne sont pas en division. L'inconvénient majeur associé à l'utilisation du vecteur Ad de première génération était la forte réponse immunitaire qu'il a suscitée.

Le développement ultérieur de vecteurs adénoviraux a généré des virus atténués avec une délétion complète des séquences protéiques virales, laissant un vecteur avec tous les avantages et diminuant, voire éliminant, son immunogénicité (Amalfitano et Parks, 2002).

8.2.3. Le vecteur lentiviral

Basé sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), peut s'intégrer dans le chromosome des cellules en division ou en G0 conduisant à une expression à long terme potentiellement stable d'un transgène épissé dans le vecteur viral. Ainsi, les neuroépithéliums postmitotiques de la cochlée et les neurones du ganglion spiral (SGN) représentent des cibles appropriées pour une expression transgénique stable à long terme via le transfert de gènes médié par les lentivirus. Le lentivirus est idéal pour une production stable de produits géniques sécrétés dans la périlymphe (Figure 25) (Lipinski et al., 2013; Wang et al., 2013).

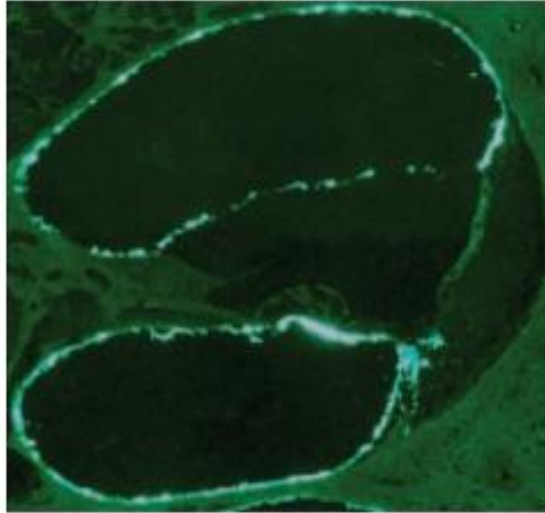


Figure 25. Expression du transgène en intracochléaire chez le cobaye. L'expression de ce transgène est dépendante de nombreux facteurs qui incluent le choix du vecteur. L'expression du transgène en utilisant un vecteur lentiviral au niveau du ligament spiral, la membrane de Reissner, dans le revêtement de la scala vestibuli et la scala tympani (Lalwani et al., 1996).

8.3. Modèles animaux appropriés pour la thérapie génique de l'oreille interne

Des études préliminaires en thérapie génique intracochléaire ont utilisé le cobaye comme modèle animal en raison de la taille relativement grande de sa cochlée par rapport aux souris et aux rats et de la facilité de manipulation chirurgicale chez cette espèce. Des études ultérieures se concentrent sur la souris comme modèle préféré. Le génome de la souris est le plus largement caractérisé de tous les organismes modèles mammifères. La valeur intrinsèque de la souris en tant que modèle dans la recherche auditive est visible dans la disponibilité d'un certain nombre de souris mutantes avec une perte auditive héréditaire. Ces souris mutantes ont été bien caractérisées sur la base génétique de leur perte auditive identifiée. En outre, il existe des modèles de rongeurs in vitro et in vivo établis pour les lésions neurosensorielles ototoxiques de l'oreille interne (Lalwani et al., 1996; Roux et al., 2006).

8.4. Modalités d'administration de transgènes dans la thérapie génique de l'oreille interne

Le transfert biologique local vers l'oreille interne est possible en raison de son anatomie relativement fermée. Cependant, le développement d'une méthode d'administration de vecteurs/cellules génétiques à l'oreille interne sans provoquer de destruction locale et de perte auditive concomitante est un obstacle important.

La stratégie générale derrière ces modalités d'administration consiste à introduire le vecteur porteur du transgène dans le liquide de l'oreille interne, permettant sa diffusion dans les tissus environnants.

La plupart des méthodes d'administration introduisent le gène dans le fluide périlymphatique. Ces méthodes comprennent la microinjection via la membrane de la fenêtre ronde, la microinjection ou la perfusion par pompe mini-osmotique après cochléostomie et la diffusion à travers la membrane de la fenêtre ronde après le placement local d'éponge de gélatine (Figure 26). Des vecteurs de transfert de gènes ont également été introduits dans le liquide endolymphatique par injection dans le sac endolymphatique ou dans la scala media après cochléostomie (Lalwani et al., 1996).

Histologiquement, l'introduction de vecteurs viraux avec une mini-pompe osmotique a été caractérisée par une réponse inflammatoire et un dépôt de tissu conjonctif au niveau du tour basal adjacent au site de cochléostomie, avec une augmentation associée des seuils de réponse auditive du tronc cérébral (ABR) à des fréquences plus élevées (Carvalho et Lalwani, 1999). Induit par la dexaméthasone systémique, il a également été démontré que l'immunosuppression protège largement l'oreille inoculée contre le décalage du seuil et semble améliorer l'expression génique (Ishimoto et al., 2003).

Une alternative beaucoup moins traumatisante à la cochléostomie est la micro-injection à travers la membrane de la fenêtre ronde. Histologiquement, les cochlées micro-injectées à travers la fenêtre ronde démontrent après 2 semaines une cytoarchitecture cochléaire intacte et une absence de réponse inflammatoire sans dysfonctionnement auditif. Pour éviter une perte auditive potentielle associée à la manipulation directe de la cochlée, des vecteurs de transfert de gènes et des cellules souches ont également été délivrés à travers l'appareil vestibulaire via une fenestration

du canal semi-circulaire jusqu'à la périlymphe et à travers le sac endolymphatique jusqu'à l'endolymphe.

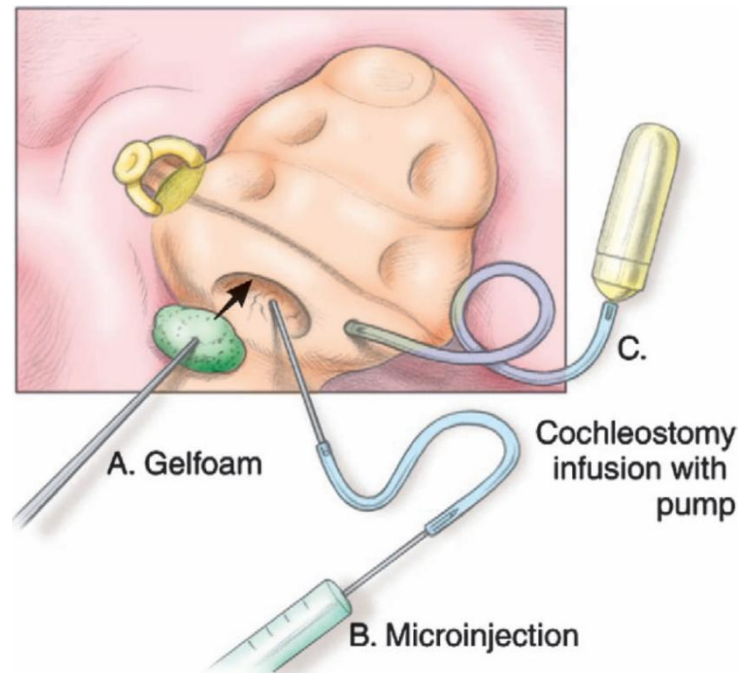


Figure 26. Voies d'administration pour la thérapie de l'oreille interne. Une variété de voies est disponible pour introduire un vecteur de thérapie médicamenteuse ou génique dans la cochlée. Ceux-ci incluent l'instillation directe de l'agent à travers la fenêtre ronde. Avec une éponge de gélatine (A), injection directe à travers la membrane de la fenêtre ronde (B), et l'infusion avec une mini-pompe osmotique à travers une cochleostomie ou ouverture sur la cochlée (C) (Lalwani et al., 1996).

8.5. Applications précliniques de la thérapie génique pour les surdités génétiques

Les surdités neurosensorielles sont les affections neurologiques les plus communes chez l'être humain, les raisons génétiques sont responsables de 50 à 60% d'enfants nés sourds (Morton & Nance, 2006). Les surdités d'origine génétique représentent une cible idéale à la thérapie génique, son application a le potentiel de correction des formes génétiques de surdités en exprimant le type sauvage du gène mutant chez les cas index, l'expérimentation sur les thérapies géniques pour les surdités génétiques sur modèles murins et les résultats obtenus, a été résumé dans le tableau suivant.

Tableau 3. Un résumé des études précliniques représentatives de la thérapie génique cochléaire utilisant des modèles de souris mutantes.

Modèle animal	Vecteur viral	Méthode d'injection et temps RWM = fenêtre ronde	Amélioration moyenne de ABR et durée d'efficacité du traitement ABR= réponse auditive du TC	Cellules ciblées & amélioration morphologique majeure	Ref.
Vglut3 ^{-/-} – souris	AAV1-VGLUT3	Temps : P1-3 & P10. Itinéraire : injection fenêtre ronde puis cochléostomie.	30 dB par rafale de tonalité, 60 par clic ABR. Durée de 3 à 6 mois selon le temps d'injection.	CCI. Amélioration morphologique observée au niveau ultracellulaire.	Akil et al. 2012
Kcnq1 ^{-/-} – souris	AAV1-kcnq1	Temps : P0-P2 Voie : injection dans la scala media	60 dB (le contrôle (ctrl) utilisé était de 90 dB), a duré 4 à 6 mois	Cellules marginales SV. Correction de l'effondrement de la membrane de Reissner et de la dégénérescence des CC et des cellules des ganglions spiraux	Chang et al. 2015b
MsrB3 ^{-/-} – souris	rAAV2/1-MsrB3-GFP	Heure : E12.5 Voie : Injection dans l'otocyste à l'aide d'une approche transutérine	70 dB (ctrl utilisé était de 100 dB).	IHC et OHC. Restauration des faisceaux stéréociliaires	Kim et al. 2016
Lhfp15/Tmhs ^{-/-}	exo-AAV1-HA Lhfp15	Heure : P1-P2 Voie : injection RWM et par cochléostomie	30 dB (ctrl utilisé était de 100 dB).	Amélioration de la survie IHC et OHC. In vitro Le test de charge FM1-43 a montré une fonction HC accrue.	Gyorgy et al. 2017

		omie			
Huissier 1c (c.216G >A)	AAV2/ Anc80 L65. CMV.h armoni ne et d'autres	Temps : P0-P1 et P10-P12. Parcours : RWM	50-60 dB (ctrl utilisé était de 110 dB) pour les souris injectées à P0-P1. L'efficacité a duré 6 mois, ce qui est le plus long point de temps testé.	Amélioration de la survie IHC et OHC. In vitro Le test de charge FM1-43 a montré une fonction HC accrue.	Pan et al. 2017
TMC-/-	AAV2/ 1-Cba Tmc	Temps : P0-P2. Parcours : RWM	Env 20-30 dB (ctrl utilisé était de 110 dB).	Le courant de transduction au niveau unicellulaire a été préservé dans les cellules ciliées des Tmc-souris déficientes.	Askew et al. 2015
conditio nnel Gjb2 souris KO	AAV- CB7- Gjb2- GFP	Temps : P0-P1 Parcours : scala media injection	0 dB	L'expression de Cx26 a été restaurée et exprimée de manière ectopique dans plusieurs types cellulaires. Les jonctions communicantes cochléaires (GJ) ont été rétablies. La mort cellulaire dans l'organe de Corti et la dégénérescence des SGN ont été considérablement réduites.	Yu et al. 2014
Gjb2 conditio nnel souris KO Cx26flfl/ flflP0- Cré	AAV5- Cx26	Heure : P0 et P42 Parcours : RWM	0 dB lorsque l'injection a été faite à P42. 30 dB lorsqu'il est traité sur P0, on ne sait pas combien de temps les effets du traitement ont duré.	Pas d'amélioration morphologique en cas de traitement sur P42. La bonne formation du tunnel de Corti et la préservation des IHC et OHC, ainsi que des SC et SG ont été observé lorsqu'il est traité à P0.	Iizuka et al. 2015

wi/wi souris	AAV2/ 8- Whriline	n Temps : P1-P5 Voie : injection dans le canal semi- circulaire postérieur.	20 dB à 8 kHz. Préservation significative de la fonction vestibulaire observée. Les effets du traitement durent environ 4 mois.	L'expression des CC de la Whirline et son transport vers les pointes des stéréocils ont été restaurés. La longueur des stéréocils a été entièrement ou partiellement restaurée. l'architecture des stéréocils a également été améliorée. La survie des CC a été augmentée, mais seulement temporairement.	Isgrig et al. 2017
Cabp2-/- Souris	AAV2/ 1 et AAV- PHP.eb	P5-7 par fenêtre ronde	20 dB	Restauration partielle de l'audition	Oestreich et al. 2021

Il est à anticiper que plusieurs autres études dans d'autres types de surdités causées par des mutations seront ciblées et potentiellement traitées par la thérapie génique.

8.6. Risques et limites de la thérapie génique de l'oreille interne

Les principaux facteurs de risque associés à l'introduction de gènes ou de cellules dans l'oreille interne sont de deux ordres : des dommages à la structure et à la fonction cochléaires en raison de la modalité d'administration et de la sécurité relative du matériel biologique transféré. Les modalités d'administration qui évitent d'endommager la structure et la fonction cochléaires ont été décrites ci-dessus.

8.7. Conclusions sur la thérapie génique dans l'oreille interne

Une étape critique vers l'application éventuelle de la thérapie génique pour les troubles auditifs a été accomplie : il a été démontré que les vecteurs viraux et non

viraux sont capables d'introduire et d'exprimer des gènes exogènes dans la partie périphérique du système auditif.

Les améliorations futures comprendront le développement de nouveaux vecteurs hybrides qui assimilent l'infectivité et la stabilité des vecteurs viraux. Les vecteurs hybrides remplaceront largement la génération actuelle de vecteurs (Ghosh et al., 2008; Zhang & Duan, 2012).

Le mode d'introduction adéquat des vecteurs de thérapie génique sera celui qui minimise les dommages tissulaires et la perte auditive.

Le développement de traitements curatifs destinés à corriger un gène défectueux responsable d'une perte de fonction d'un ou plusieurs éléments actifs dans la mécanotransduction acoustique est le but de plusieurs groupes de recherche et laboratoires dans le monde.

Partie pratique

Notre première intention était la réalisation d'une étude descriptive de type cas-témoins, avec réalisation de prélèvements sanguins sur patients et ce, dans le but de détecter d'éventuels mutations chez ces patients dans le gène GJB2. Avec les contraintes administratives auxquelles nous avons fait face, les règlements sanitaires dus à la pandémie de Covid19 mais également le refus parental de prélèvement sanguin chez une population infantile et le manque de temps et de moyens, la réalisation de cet axe de notre étude devint impossible.

Nous avons quand même réalisé une extraction d'ADN à partir du sang de 10 témoins en utilisant une technique d'extraction pouvant être réalisée en 3h de temps. Les prélèvements sanguins ont été réalisés au laboratoire Ibn Sina, au niveau de l'annexe de Sidi Mabrouk, Constantine. Les témoins sont tous des sujets sains avec une audition normale.

L'extraction d'ADN suivie d'un contrôle de la quantité et de la pureté de l'ADN ont été réalisés dans le laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire du Centre de Recherche en Biotechnologie CRBT, Ali Mendjli Constantine, durant un stage de 8 jours du 5 au 12 août 2021.

Nous avons également réalisée une étude épidémiologique descriptive du 27 au 30 juin 2021 à partir de 33 dossiers de patients diagnostiqués sourds s'étant présentés au service ORL du CHU de Constantine, lors des consultations hebdomadaires afin de recevoir une orientation vers la chirurgie pour une éventuelle implantation cochléaire, nous avons consulté les dossiers de ces patients reçus à partir du 4 Janvier jusqu'au 27 Juin 2021, ces cas ont été classés de Cas 1à cas 33 selon l'ordre chronologique de consultation, la plupart munis de bilans auditifs complémentaires (ASSR, PEA, IRM, TDM) réalisés chez des cabinets de médecine ORL privés.

1. Etude épidémiologique

À partir des dossiers consultés, nous avons relevé les paramètres suivant : le nom et le prénom des cas index, l'âge, le sexe, la wilaya d'origine, le déroulement de la grossesse, les antécédents familiaux, les symptômes indiquant une surdité syndromique, les examens ORL et les bilans de l'audition, ainsi que leur prise en charge.

2. Extraction de l'ADN

2.1. Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin recommandé pour l'extraction de l'ADN est réalisé dans des conditions stériles au niveau du pli du coude par des professionnels de la santé (Infirmier(e)s). Après pose d'un garrot, les prélèvements ont été collectés dans des tubes contenant de l'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique) qui est un inhibiteur de l'ADNase et des nucléases et qui préserve l'intégrité moléculaire de l'ADN (5 à 10 ml de sang ont été prélevés). Les tubes portent des étiquettes portant les noms et prénoms des sujets ainsi que la date du prélèvement.

Les prélèvements sanguins sont acheminés immédiatement au laboratoire dans une glacière. L'extraction d'ADN a été procédée sur du sang frais. Nous n'avons pas été contraint à congeler nos échantillons.

2.2. Principe d'extraction de l'ADN

Toutes les études moléculaires nécessitent la disposition d'échantillons d'acides nucléiques, les leucocytes sanguins représentent la source majeure d'ADN.

Les méthodes d'extraction des acides nucléiques sont diverses, celle idéale doit répondre aux critères suivants : elle doit être sensible, cohérente, rapide et facile à utiliser.

La méthode employée dans notre étude est la technique qui utilise respectivement la lyse cellulaire et les propriétés protéolytiques du Dodécyl Sulfate de Sodium (SDS) et de la protéinase K, pourrait également être appelée méthode SDS-PK.

2.2.1. Lyse et élimination des globules rouges

Dans un tube à centrifuger de 15 ml, 2 ml de sang ont été prélevés et 8 ml de la solution de lyse RBC (red blood cell) a été ajoutée qui contenait du NH_4Cl (chlorure d'ammonium) (150 mM), NaHCO_3 (bicarbonate de sodium) (10 mM) et EDTA disodique (0,1 mM). Les tubes ont été placés dans le tube rotateur pendant 5 min. Tous les tubes ont été centrifugés pendant 10 min à 300 G. Le surnageant a été jeté et le culot de globules blancs a été remis en suspension dans la solution de lyse Cette procédure a été répétée trois fois et à la fin, un culot blanc propre et sans GR a été

obtenu et resuspendu dans 500 µl de tampon phosphate salin (PBS) contenant du NaCl (chlorure de sodium) (137 mM), KCl (chlorure de potassium) (2,7 mM), Na₂HPO₄ (phosphate de sodium dibasique) (10 mM) et KH₂PO₄ (phosphate de potassium monobasique) (1,8 mM) et pH ajusté à 7,4.

2.2.2. Lyse des globules blancs

Dans la suspension de globules blancs (GB), 1,5 ml de tampon de lyse (pH 8,0) contenant du tris-HCl (20 mM), de l'EDTA disodique (0,1 mM) et du NaCl (25 mM) a été ajouté avec 500µl dodécylsulfate de sodium (SDS, 10 %) et 50 µl de protéinase K. Ce mélange a été incubé à 50°C dans un bain-marie pendant deux heures. Cette incubation est une durée minimale pour obtenir une solution cellulaire lysée limpide, si le culot cellulaire est visible après deux heures d'incubation, le temps peut être prolongé jusqu'à l'obtention d'une solution limpide.

2.2.3. Extraction et collecte d'ADN

Après incubation, les échantillons ont été retirés du bain-marie et refroidis à température ambiante. 500 µl d'acétate d'ammonium 7,5 M a été ajouté dans chaque échantillon et doucement vortexer jusqu'à ce que la solution soit homogène. Dans ce mélange, qui est d'environ 3 ml, 7 ml d'éthanol absolu réfrigéré ont été ajoutés et les tubes d'échantillon ont été inversés jusqu'à ce qu'un culot d'ADN condensé soit visible. Cette pelote d'ADN a été collectée à l'aide d'une pointe de pipette fixée à une micropipette 100µl. La pelote d'ADN a été transférée dans un tube Eppendorf de 1,5 ml et lavé avec 500µl d'éthanol 70%. L'éthanol a été soigneusement éliminé à l'aide d'une micropipette et le culot d'ADN a été laissé dans le tube et séché à l'air à température ambiante. Une fois le culot séché, 100-200µl de tampon tris-EDTA (TE) (pH 8,0) a été ajouté et les tubes ont été incubés à 37 °C pour permettre au culot d'ADN de former une solution limpide et homogène.

2.2.4. Détermination de la concentration et de la pureté de l'ADN

La concentration et la pureté de l'ADN ont été mesurées dans un NanoDrop 8000 (Thermo Scientific, USA). Les ratios A260/A280 et A260/ A230 ont été surveillés pour évaluer toute contamination possible par des protéines, des solvants organiques, des sels, des glucides. Les résultats sont rapportés dans le tableau suivant.

Tableau 4. Ratios 260/280 et 260/230 par NanoDrop 8000 des échantillons.

Numéro d'échantillon	concentration d'ADN ng/ μ l	Rapport 260/280	Rapport 260/230
1	406.1	1.86	1.5
2	389.1	1.86	1.38
3	248.4	1.81	1.54
4	531.6	1.76	1.66
5	487.3	1.56	1.32
6	215.7	1.67	1.55
7	321.6	1.84	1.98
8	489.2	1.77	1.91
9	362.5	1.55	0.96
10	473.6	1.89	2.05

Les ratios obtenus indiquent pour le rapport 260/280 qui est un indicateur du taux de contamination par des protéines, optimal à 1.8 pour un ADN pur, que les échantillons obtenus ont un ratio 260/280 moyen de 1.75. Le rapport 260/230 qui est indicateur d'une contamination organique, optimal à 2-2.2 pour un ADN pur, a été trouvé avec un ratio moyen de 1.58 . Ces résultats indiquent que nous avons obtenu des échantillons d'ADN plus ou moins contaminés par la présence de protéines et de contaminants organiques supposément solvants et sels. Mais cette contamination n'entravera pas l'utilisation de cet ADN, selon les normes du centre de recherche en biotechnologie CRBT.

3. Résultats et discussion

3.1. Répartition des patients selon le sexe

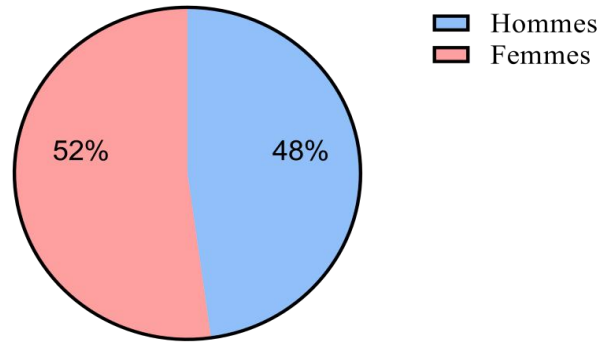


Figure 27. Répartition des patients selon le sexe.

Selon la figure 27, on remarque que la surdité est présente chez les femmes (52% des patients) et chez les hommes (48% des patients), avec un sex-ratio de 0.92. Ce résultat équilibré entre les deux sexes diffère légèrement des données de la littérature de toutes les références consultées stipulant que les surdités atteignent 107 hommes sur 1000 et 75 femmes sur 1000, toutefois ces données ne se spécifient pas seulement aux surdités endocochléaires profondes bilatérale mais également aux autres types de surdité. (Renard, 2008). Asghari et al., (2017) ont trouvé des résultats similaires aux notre chez une population iranienne.

3.2. Répartition des patients selon le groupe d'âge

Tableau 5. Répartition des patients selon le groupe d'âge.

	Population		
	Hommes	Femmes	Les deux sexes
	Pourcentage%		
Groupes d'âge-total	48%	52%	100%
0 à 4 ans	30%	36%	66%
5 à 9 ans	3%	3%	6%
10 à 14 ans	0	0	0
15 ans et plus	15%	13%	28%

Les résultats de la répartition des patients selon l'âge nous informent principalement sur l'âge des patients se présentant en consultation mais n'indiquent en rien le

moment de déclenchement de la pathologie, sachant que les cas que nous avons recrutés sont tous soit nés sourds soit ayant subi une surdité de perception précoce.

Tous les patients consultés présentent une surdité prélinguale donc avant l'acquisition du langage et ont été diagnostiqués sourds, 66% ont moins de 4 ans, nous pensons que la raison est que les parents préfèrent équiper leurs enfants d'implants cochléaires afin de rétablir une audition au plus jeune âge et ainsi permettre une hygiène de vie et une scolarité normale.

3.3. Répartition des patients selon le déroulement de la grossesse et les traitements préconisés

Nous avons également répartis les patients selon le déroulement de la grossesse en détaillant sur la Figure 28 les cas pathologiques et leur possible relation avec une surdité congénitale.

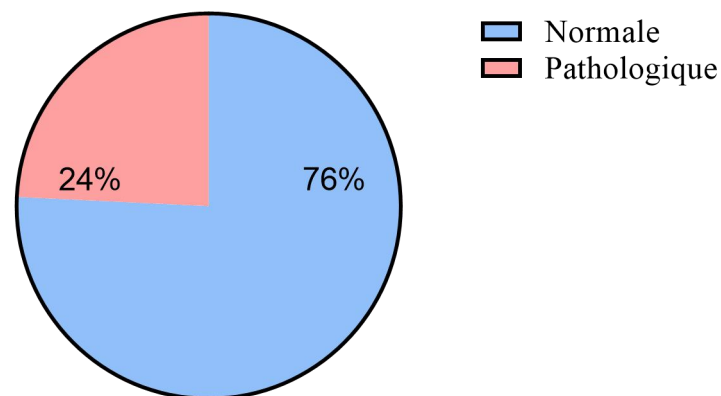


Figure 28. Répartition des patients selon le déroulement de la grossesse.

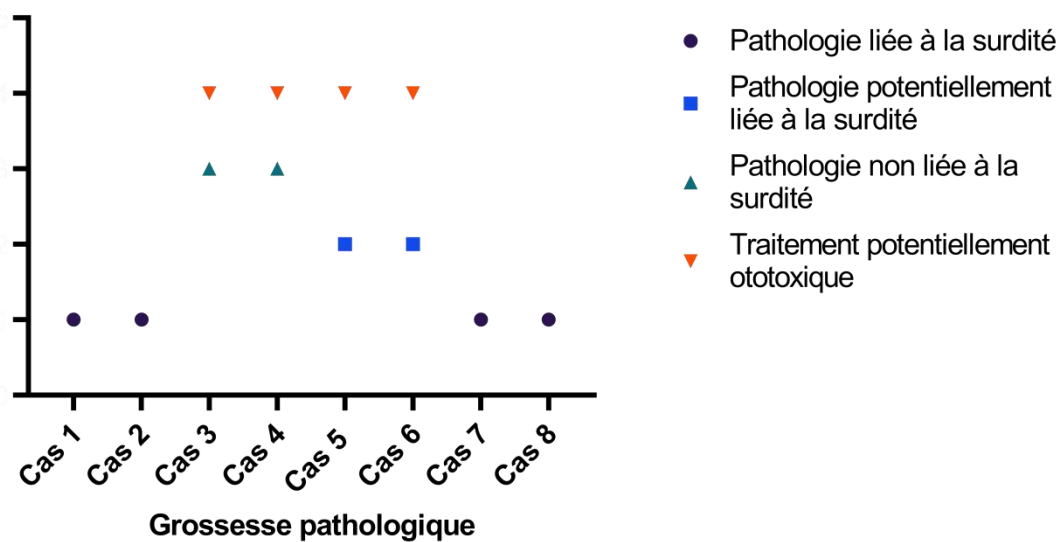


Figure 29. Répartition des cas selon le type de pathologie contractée durant la grossesse.

Nous avons constaté que 24% (Figure 28) des cas ont subi différentes pathologies durant la grossesse ayant un lien de causalité direct ou indirect avec le développement d'une surdité.

Les liens directs sont représentés par des infections virales de Rougeole et de Rubéole, qui sont connues pour provoquer des malformations congénitales chez les fœtus, mais également être une cause de surdité (hear-it.org, 2015).

Selon les dossiers des patients, les mères des cas 1, 2 et 8 ont contracté la Rubéole et représentent 9% des cas. Parent du Châtelet et al. (2006) rapportent que 90% des rubéoles maternelles du premier trimestre conduisent à une embryofœtopathie, appelée rubéole congénitale et que les risques de surdités se manifestent entre la 12^{ème} et 16^{ème} semaine de gestation, les détails du moment de l'infection n'ont pas été noté dans les dossiers. Wild et al. (1989) ont noté que 14% d'enfants dans leur population d'étude atteints de Rubéole congénitale ont développé une surdité sévère à profonde. Wilson et al. (1983) ont rapporté 10 % de leur population sourde ont contracté la rubéole et Cohen et al. (2014), ont rapporté une incidence de 12 %. La comparaison avec nos résultats ne peut se faire, puisque selon le dossier du cas 7, la mère a contracté la rougeole durant le deuxième trimestre et ce cas représente 3% des cas consultés pour cette étude.

Les dossiers des cas 3 et 4 rapportent respectivement un diabète gestationnel et une Hypertension artérielle (HTA) maternels, ces pathologies ne sont pas forcément liées directement à un risque de développement d'une surdité chez l'enfant.

Ces données n'ont pas été rapportées dans les dossiers consultés, ces cas représentent 6% des cas consultés pour cette étude.

Les dossiers des cas 5 et 6 rapportent tous deux une infection uro-génitale maternofoetale, n'ayant pas de données sur le type exact de ces infections, il nous est impossible d'établir un lien avec la surdité apparue chez l'enfant et de comparer ces données avec la littérature consultée qui nécessite plus de précision.

En outre, les cas 3, 4, 5 et 6 ont durant la grossesse été sujets à des traitements potentiellement ototoxiques, selon les dossiers médicaux, les cas 3 et 4 présentent respectivement une prise d'anxiolytiques pour la mère du cas 3 et un traitement anti-HTA pour la mère du cas 4.

Il est à noter que certains médicaments qui traitent l'hypertension artérielle ont des effets tératogènes, embryofetopathologiques et ototoxiques comme certains diurétiques (Furosémide, acide étacrynique...) il en va de même pour certains anxiolytiques (benzodiazépines) (Dorosz, 2020).

En ce qui concerne les cas 5 et 6, ayant subi une infection uro-génitale, les traitements préconisés ont été sous forme d'antibiotiques (comme par exemple la ciprofloxacine, la gentamicine et la streptomycine qui sont connus pour être ototoxiques pour le fœtus) mais les dossiers ne révèlent pas quels types ont été utilisés ce qui rends impossible de déterminer leur potentiels d'ototoxicités, ainsi que leur liaisons aux surdités développées par ces enfants.

Il est intéressant à noter que certains Anti-inflammatoires non stéroïdiens et anti-inflammatoires stéroïdiens peuvent aussi être ototoxiques. Utilisés lors d'infections par rubéole, rougeole, et infections uro-génitales (Dorosz, 2020).

3.4. Répartition des patients selon la relation avec des éléments d'hérédité

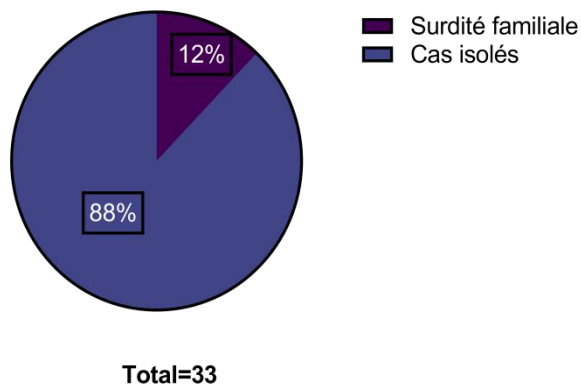


Figure 30. Répartition des patients selon les ATCD familiaux de surdité.

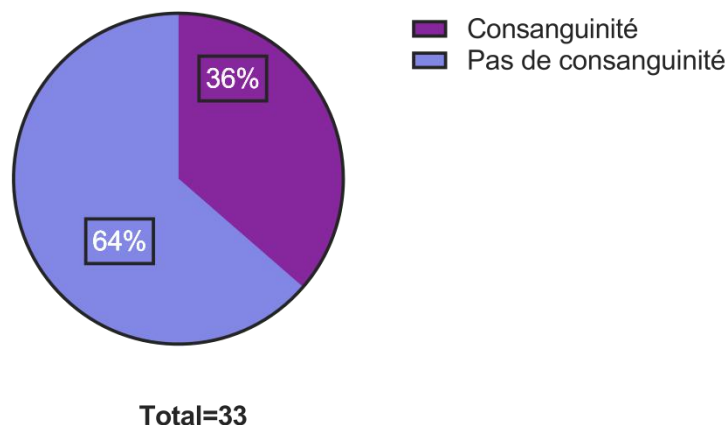


Figure 31. Répartition des patients selon la consanguinité.

Selon les dossiers consultés, nous avons observé que 12% des patients ont un membre de la famille ayant une surdité. Pour les cas 9, 10 et 18 un membre de la fratrie et pour le cas 12 un oncle.

La consanguinité f t observée chez 36 % des cas sans pour autant préciser à quels degrés pour tous les cas. La corrélation entre surdité familiale et consanguinité a été observée chez les cas 9, 10 et 18.

Dans l'étude de l'aspect héréditaire des surdités, il est important d'avoir avec exactitude les informations sur les surdités familiales et autres syndromes liés sur au moins trois générations et de relever d'éventuels liens consanguins entre les parents et grands-parents. Dans cette étude les informations tirées de fiches de renseignements, établies par le service ORL du CHU de Constantine, ne permettent pas de relever les éléments nécessaires à une étude héréditaire approfondie.

Les seuls éléments qui représentent un intérêt pour cet axe ne sont pas détaillés et dans ce cas, ne suffisent pas à établir un arbre généalogique permettant de constater un mode de transmission d'éventuelles surdités d'origine génétique. Le dépistage de ces surdités nécessite (après cette classification entre surdité syndromique ou non syndromique, mode de transmission, AR, AD, lié à l'X, dont chaque mode a déjà un nombre de gènes à prévalence variable avec des mutations rapportées spécifiques à des ethnies, des régions, et dues à plusieurs facteurs, une sélection des gènes à explorer qui vont déterminer les choix des méthodes et du matériel choisis.

3.5. Répartition des patients présentant des symptômes associés à une surdité syndromique

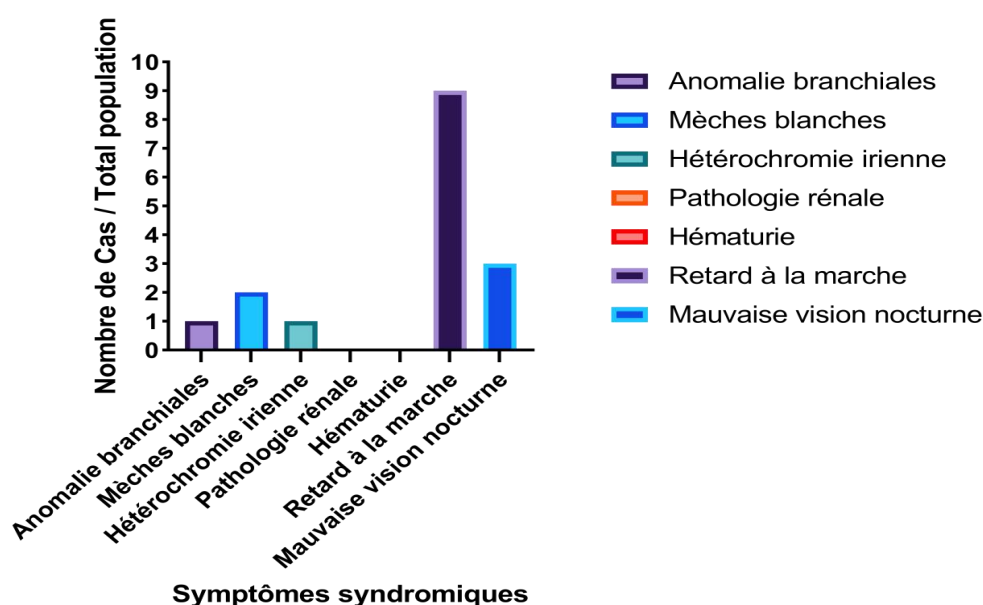


Figure 32. Répartition des patients présentant des symptômes associés à une surdité syndromique.

Les surdités syndromiques représentent 30 % des surdités d'origine génétiques (Brownstein, 2013). Ces pathologies sont subdivisées en plusieurs syndromes dont la surdité est un symptôme.

Nous avons relevé à partir des dossiers consultés le nombre de cas présentant ces symptômes de syndromes connus, une anomalie branchiale et une pathologie rénale sont signe d'un syndrome de BOR. Le cas 23 présente une anomalie branchiale comme symptôme.

Des mèches blanches ont été observé chez les cas 24 et 30 et une hétérochromie irienne a été observé chez le cas 24. Ces deux symptômes sont des signes cliniques du syndrome de Waardenburg. Il est à noter que le cas 24 a été préalablement diagnostiqué avec un syndrome de Waardenburg mais un test génétique pour identifier des mutations dans les principaux gènes incriminés serait plus informatif sur le type exact du syndrome de Waardenburg.

Le retard à la marche et une mauvaise vision nocturne sont signes de syndrome d’Usher et on été observé respectivement chez les cas 1, 2, 3, 9, 10, 17, 19,21, 26 et les cas 11, 14, 23. Ce que l’on remarque directement est que les signes ne sont pas partagés entre les cas mais également, les diagnostics de syndrome d’Usher n’ont pas été confirmés par les médecins et sur les dossiers, il n’est mentionné que la conclusion sur le type de surdité et la sévérité. Nous suggérons un dépistage pour une mutation des gènes GJB2, GJB6, MYO7A, USH1C, CDH23, PCDH15, WHRN et autres gènes liés, ce qui apporterait une confirmation supplémentaire rendant la comparaison des résultats à la littérature internationale possible.

L’hématurie est signe de syndrome d’Alport mais n’a pas été observée chez les cas étudiés.

3.6. Répartition des patients selon les examens ORL et les bilans auditifs

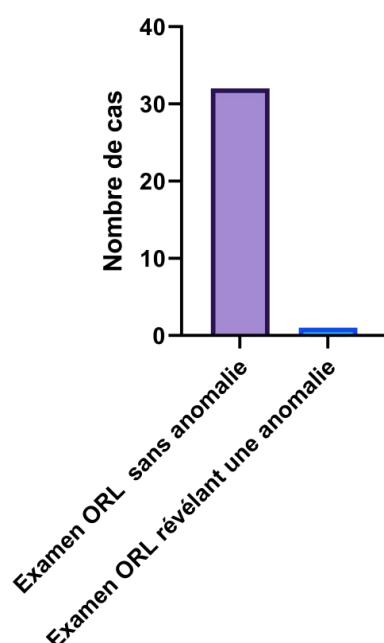


Figure 33. Répartition des patients selon les examens ORL.

32 patients sur 33 n'ont rien à signaler comme à l'issue de l'examen ORL. Cet examen consiste en une quête d'anomalie au niveau de l'oreille externe, pavillon et méat auditif externe, un examen sous otoscope des deux oreilles, un examen rhinopharyngé et un examen cervico-facial à la recherche de fistule branchiale, de dystopie canthale, ou de goitre (associé également au syndrome de Pendred). L'intérêt est de rechercher d'autres signes cliniques d'un syndrome responsable de la surdité. Le seul cas présentant une anomalie est le cas N°11 atteint d'une malformation du méat auditif externe de l'oreille gauche.

Conclusion

Nous espérons au terme de notre travail, avoir sondé notre sujet qui est de dépeindre les signes cliniques des surdités d'origine génétique, de discuter les causes majeures de leurs survenues en se référant à une documentation spécialisée.

Cette étude se veut comme pilote, une introduction aux notions complexes que sont ces pathologies neurosensorielles auditives, afin de réaliser des résultats de recherche satisfaisants à l'avenir, de répondre à la problématique du diagnostic de ces pathologies, de recenser la population sourde algérienne et mesurer l'ampleur de cet handicap, de contribuer activement à la création de stratégies, de nouvelles approches de diagnostic pour aboutir à la création de nouveaux moyens thérapeutiques algériens, pouvant être mis sur le marché.

Pour ce faire, nous avons regroupé une population d'étude sur la base de dossiers médicaux, dont l'accès nous a été autorisé par le service ORL du CHU de Constantine, se limitant ainsi à des questionnaires adaptés à un regard médical mais dont certains paramètres se sont avérés d'intérêt.

Il est vrai que les résultats auraient été de plus grande ampleur si nous avions pu rassembler nous même la population d'étude dans le cadre d'un travail de recherche mieux élaboré, avec un questionnaire orienté vers une étude génétique des surdités, ceci a été impossible en raison d'un certain nombre de contraintes.

À partir de nos résultats, nous avons pu avoir une vue d'ensemble sur les cas index malgré l'étroitesse de notre échantillon ce qui nous a permis de suggérer cette stratégie ainsi que des perspectives d'avenir qui la suivent, pour des études ultérieures (en identifiant des mutations par PCR-RFLP ou par PCR Multiplex) sur ce sujet :

- Le recrutement des patients selon un questionnaire élaboré par des généticiens, regroupant en plus des informations médicales, tous les paramètres d'une étude de caractères héréditaires, antécédents familiaux, consanguinité et l'élaboration d'arbres généalogiques afin de classifier par groupe, selon les symptômes indiquant une surdité syndromique ou non syndromique, ensuite selon les modes de transmission et à partir de là, créer des groupes de patients.

- Chaque groupe précédemment établi subira une seconde enquête cette fois-ci, destinée à repérer les signes cliniques rapportés dans la littérature et caractéristique à chaque type de surdité attribuée à son groupe qui n'ont pas été profilés dans la première étape. Cette seconde enquête vise à créer des sous groupes de classification des patients selon la probabilité du gène ou des gènes ayant subi une ou des mutations, impliquées dans un type spécifique de surdité. Ainsi augmenter considérablement de chances d'avoir des résultats, d'économiser des réactifs, de cibler le choix des amorces et des enzymes de restrictions nécessaires à une PCR-RFLP.

Cette idée peut être systématisée et informatisée à l'aide de programmes d'études de probabilités et de statistiques mais également avec de nouveaux programmes fonctionnant avec la technologie des intelligences artificielles. Le neural network et le deep learning, après séquençage par NGS ou méthode de sanger afin de créer un système aidant à la prédiction d'éventuelles mutations. Une grande précision est nécessaire pour renseigner les différents paramètres et contingences.

L'amélioration du diagnostic clinique des surdités génétiques et l'identification de gènes responsables permettent de répondre dans certains cas aux questions posées par les patients : "Pourquoi suis-je malentendant ? Comment cette surdité va-t-elle évoluer ? Quel est le risque de surdité pour mes enfants. ? Les surdités génétiques n'ont pas livré tous leurs secrets, et la poursuite des recherches est nécessaire pour identifier les gènes les plus fréquents et l'effet de l'association de plusieurs mutations.

Références bibliographiques

- Akil O., Seal RP., Burke K., Wang C., Alemi A., Durrin M., et al. 2012. Restoration of hearing in the VGLUT3 knockout mouse using virally mediated gene therapy. *Neuron*, 75: 283-293.
- Akil O. 2020. Dual and triple AAV delivery of large therapeutic gene sequences to the inner ear. Elsevier, 394: 107857.
- Amalfitano A., Parks RJ. 2002. Separating fact from fiction: Assessing the potential of modified adenovirus vectors for use in human gene therapy. *Curr Gene Ther*, 2: 111–33.
- Ammar-Khodja F., Bonnet C., Dahmani M., Ouhab S., Lefevre GM., Ibrahim H., Hardelin JP., Weil D., Louha M., Petit C. 2015. Diversity of the causal genes in hearing impaired Algerian individuals identified by whole exome sequencing. *Mol. Genet. Genomic Med.* (3)3:189-196.
- Amorini M., Romeo P., Bruno R., Galletti F., Di Bella C., Longo P., Briuglia S., Salpietro C., Rigoli L. 2015. Prevalence of deafness-associated connexin-26 (GJB2) and connexin-30 (GJB6) pathogenic alleles in a large patient cohort from Eastern Sicily. *Ann. Hum. Genet.*, 79: 341-349.
- Asghari A., Farhadi M., Daneshi A., Khabazkhoob M., Mohazzab-Torabi S., Jalessi M., & Emamjomeh H. 2017. The Prevalence of Hearing Impairment by Age and Gender in a Population-based Study. *Iranian journal of public health*, 46(9): 1237-1246.
- Askew C., Rochat C., Pan B., Asai Y., Ahmed H., Child E., et al. 2015. Tmc gene therapy restores auditory function in deaf mice. *Sci. Transl. Med.*, 7: 295ra108. doi: 10.1126/scitranslmed.aab1996
- Bonyadi M., Fotouhi N., Esmaeili M. 2011. Prevalence of IVS1 + 1G > A mutation among Iranian Azeri Turkish patients with autosomal recessive non-syndromic hearing loss (ARNSHL), *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 75: 1612-1615.
- Brown KA., Janjua AH., Karbani G., Parry G., Noble A., Crockford G., et al., 1996. Linkage studies of non-syndromic recessive deafness (NSRD) in a family originating from the Mirpur region of Pakistan maps DFNB1 centromeric to D13S175, *Hum. Mol. Genet.*, 5: 169-173.

- Brownstein Z., Shivatzki S., & Avraham KB. 2013. Molecular Etiology of Deafness and Cochlear Consequences. Springer Handbook of Auditory Research, 17–39. doi:10.1007/2506_2013_2
- Carvalho GJ., Lalwani AK. 1999. The effect of cochleostomy and intracochlear infusion on auditory brain stem response threshold in the guinea pig. *Am J Otol*, 20: 87–90.
- Chang Q., Wang, J., Li, Q., Kim, Y., Zhou., B., Wang., Y., et al. 2015. Virallymediated 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*, 7: 1077–1086. doi: 10.15252/emmm.201404929
- Cohen BE., Durstenfeld, A., & Roehm, PC. 2014. Viral Causes of Hearing Loss A Review for Hearing Health Professionals. *Trends in Hearing*, 18 :1-17.
- Debrulle C. 2010. Dépistage néonatal de la surdité : universel ou ciblé ?. *Sortie de maternité et retour à domicile du nouveau-né*, 10: 66-69.
- Del Castillo I., Villamar M., Moreno-Pelayo MA. , del Castillo FJ. , Alvarez A., Tellería D., et al., 2002. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment, *N. Engl. J. Med*, 346: 243–249.
- Del Castillo I., Moreno-Pelayo MA., Del Castillo FJ., Brownstein Z., Marlin S., Adina Q., et al. 2003. Prevalence and evolutionary origins of the del(GJB6-D13S1830)mutation in the DFNB1 locus in hearing impaired subjects: a multicenter study, *Am. J. Hum. Genet*, 73: 1452–1458.
- Denoyelle F., Marlin, S. 2005. Surdités de perception d’origine génétique. *EMC - Oto-Rhino-Laryngologie*, 2(4) : 343–364.
- Di Palma F., Holme RH, Bryda EC, et al. 2001. Mutations in Cdh23, encoding a new type of cadherin, cause stereocilia disorganization in waltzer, the mouse model for Usher syndrome type 1D. *Nature Genet*, 27: 103–7.
- Doria M., Neto AP., Santos AC., Barros H., Fernandes, S., Moura, C.P., 2015. Prevalence of 35delG and MEt34Thr GJB2 variants in Portuguese samples. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 79: 2187–2190. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.09.046>
- Duman D., & Tekin, M. 2012. Autosomal recessive non syndromic deafness genes: a review. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 17: 2213.
- Feldmann D., Denoyelle, F., Chauvin, P., Garab’edian, E.N., Couderc, R., Odent, S., Joannard, A., Schmerber, S., Delobel, B., Leman, J., Journel, H.,

Catros, H., Le Mar'échal, C., Dollfus, H., Eliot, MM., Delaunoy, JP., David, A., Calais, C., DrouinGarraud, V., Obstoy, M.F., Bouccara, D., Sterkers, O., Huy, P.T.B., Goizet, C., Duriez, F., Fellmann, F., H'elias, J., Vigneron, J., Montaut, B., Lewin, P., Petit, C., Marlin, S. 2004. Large deletion of the GJB6 gene in deaf patients heterozygous for the GJB2 gene mutation: genotypic and phenotypic analysis. *Am. J. Med. Genet. Part A*, 127: 263–267. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20588>

- Gacek RR.1972., Neuroanatomy of the auditory system. In: Tobias JV, editor. *Foundations of Modern Auditory Theory*, Volume 2. New York: Academic Press, 239–63.
- Gasparini P., Rabionet R., Barbujani G., Melchionda S., Petersen M., BrøndumNielsen K. , et al., 2000. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. Genetic analysis consortium of GJB2 35delG, *Eur. J. Hum. Genet*, 8: 19–23.
- Ghosh, A., Yue, Y., Duan, D., 2011. Efficient transgene reconstitution with hybrid dualAAV vectors carrying the minimized bridging sequences. *Hum. Gene Ther*, 22:77-83. <https://doi.org/10.1089/hum.2010.122>
- Grifa A. ,Wagner C.A. ,D'Ambrosio L. ,Melchionda S., Bernardi F. ,Lopez-Bigas N. ,et al., 1999. Mutations in GJB6 cause nonsyndromic autosomal dominant deafness at DFNA3 locus, *Nat. Genet*, 23: 16–18.
- Gyorgy B., Sage, C., Indzhykulian, A. A., Scheffer, D. I., Brisson, A. R.,Tan, S., et al. 2017. Rescue of hearing by gene delivery to innerear hair cells using exosome-associated AAV. *Mol. Ther*, 25 : 379–391.
doi: 10.1016/j.ymthe.2016.12.010
- Hegde S., Hegde, R., Kulkarni, S. S., Das, K. K., Gai, P. B., & Bulgouda, R. 2021. Molecular alteration in the Gap Junction Beta 2 (GJB2) gene associated with non-syndromic sensorineural hearing impairment. *Intractable & Rare Diseases Research*, 2020-03157.
- Hegde S., Hegde, R., Kulkarni, S., Das, K., Gai, P., & Bulgouda, R. 2020. Screening of 35delG, W24X, W77X and Q124X Variants in connexin 26 gene associated with Non-Syndromic Hearing Impairment. *BLDE University Journal of Health Sciences*, 5(3): 28.
- Huet AT., Rankovic V. 2021. Application of targeting-optimized chronos for stimulation of the auditory pathway. In *Channelrhodopsin* pp: 261-285. Humana, New York, NY.

- Iizuka T., Kamiya, K., Gotoh, S., Sugitani, Y., Suzuki, M., Noda, T., et al. 2015. Perinatal Gjb2 gene transfer rescues hearing in a mouse model of hereditary deafness. *Hum. Mol. Genet*, 24: 3651–3661.
doi: 10.1093/hmg/ddv109
- Iliades T., Eleftheriades, N., Iliadou, V., Pampanos, A., Voyiatzis, N., Economides, J., Leotsakos, P., Neou, P., Tsakanikos, M., Antoniadis, T., Konstantopoulou, I., Yannoukakos, D., Grigoriadou, M., Skevas, A., Petersen, MB. 2002. Prelingual nonsyndromic hearing loss in Greece. *ORL* 64: 321–323. <https://doi.org/10.1159/>
- Isgrig K., Shteamer, J. W., Belyantseva, I. A., Drummond, M. C., Fitzgerald, T.S., Vijayakumar, S., et al. 2017. Gene therapy restores balance and auditory functions in a mouse model of usher syndrome. *Mol. Ther*, 25 : 780–791. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.01.007
- Ishimoto S, Kawamoto K, Stover T, et al. 2003. A glucocorticoid reduces adverse effects of adenovirus vectors in the cochlea. *Audiol Neurootol* , 8: 70–9.
- Ito T., Noguchi Y., Yashima T., Ohno K., Kitamura K., 2010. Hereditary hearing loss and deafness genes in Japan, *J. Med. Dent. Sci*, 57: 1–10.
- Kelsell DP., Dunlop J., Stevens HP. ,Lench NJ. , Liang JN., Parry G. , et al., 1997, Connexin26 mutations in hereditary non syndromic sensorineural deafness. *Nature*, 387: 80–83.
- Kenneson A., Van Naarden Braun K. ,Boyle C., 2002. GJB2 (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: a HuGE review, *Genet. Med*, 4: 258–274.
- Kharkovets T, Hardelin JP, Safi eddine S, et al. 2000. KCNQ4, a K⁺-channel mutated in a form of dominant deafness, is expressed in the inner ear and the central auditory pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* , 97: 4333–8.
- Kim, MA., Cho H J., Bae SH., Lee B., Oh SK., Kwon, TJ., et al. 2016 .Methionine sulfoxide reductase B3-targeted in utero gene therapy rescues hearing function in a mouse model of congenital sensorineural hearing loss. *Antioxid. Redox Signal*, 24 : 590–602. doi: 10.1089/ars.2015.6442
- Kumar NM., Gilula NB. 1996. The gap junction communication channel, *Cell* 84: 381–388.
- Laer LV., Cryns K, Smith RJH, Van Camp G. 2003. Nonsyndromic hearing loss. *Ear Hear*, 24: 275–88.

- Lalwani AK., Walsh BJ, Reilly PG, Muzyczka N, Mhatre AN. 1996. Development of in vivo gene therapy for hearing disorders: introduction of adeno-associated virus into the cochlea of the guinea pig. *Gene Ther.* Jul, 3(7): 588-92. PMID: 8818645
- Lipinski DM., Barnard, AR., Charbel Issa P., Singh MS., De Silva SR., Trabalza A., et al. 2013. Vesicular stomatitis virus glycoprotein and Venezuelan equine encephalitis virus-derived glycoprotein pseudotyped lentivirus vectors differentially transduce corneal endothelium, trabecular meshwork, and human photoreceptors. *Hum. Gene Ther.* 25 (1): 50-62. <https://doi.org/10.1089/hum.2013.009>
- Lu., Xiaoling & Shu, Yilai & Tang, Mingliang li, Huawei. 2016. Mammalian Cochlear Hair Cell Regeneration and Ribbon Synapse Reformation. *Neural Plasticity.* 2016: 1-9.
- Lynch ED., Lee MK, Morrow JE, et al. 1997. Nonsyndromic deafness DFNA1 associated with mutation of a human homolog of the *Drosophila* gene *diaphanous*. *Science*, 278: 1315–8.
- Marlin S., Feldmann D., Blons H., Loundon N., Rouillon I., Albert S., et al. 2005. GJB2 and GJB6 mutations: genotypic and phenotypic correlation in a large cohort of hearing impaired patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 131(6): 481-7
- Mathers C., Smith A., Concha M. 2000. Global burden of hearing loss in the year 2000. *Global Burden of Disease.* Geneva: World Health Organization, 2000: 1-30.
- Morton CC., Nance WE. 2006. Newborn hearing screening: a silent revolution. *N. Engl. J. Med.* 354: 2151-2164.
- Najmabadi H., Kahrizi K. 2014. Genetics of non-syndromic hearing loss in the Middle East. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 78(12): 2026-36.
- Netter F., McFarland DH. 2015. *Netter's Atlas of Anatomy for Speech, Swallowing, and Hearing*, Second Edition, 173-200.
- Oestreicher D., Picher MM., Rankovic V., Moser T., Pangrsic T. 2021. *Cabp2*-gene therapy restores inner hair cell calcium currents and improves hearing in a DFNB93 mouse model. *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 14:1-13.
- Pan B., Askew C., Galvin A., Heman-Ackah S., Asai Y., Indzhykulian AA., et al. 2017. Gene therapy restores auditory and vestibular function in a mouse

model of Usher syndrome type 1c. *Nat. Biotechnol*, 35 :264–272. doi: 10.1038/nbt.3801

- Parent du Châtelet I., Bouraoui L., Grangeot-Keros L., Six C et al. 2008. Bilan de 10 années de surveillance des infections rubéoleuses durant la grossesse à travers le réseau de laboratoires Rénarub en France métropolitaine, 1997-2006. *Bull Epidémiol Hebd.* 14-15:102-06.
- Phippard D., Heydemann A., Lechner M., et al. 1998. Changes in the subcellular location of the Brn4 gene product precede mesenchymal remodeling of the otic capsule. *Hear Res*, 120: 77–85.
- Rankovic V., Vogl C., Dörje NM., Bahader., I., Duque-Afonso C.J., Thirumalai, A., ... & Moser, T. 2021. Overloaded adeno-associated virus as a novel gene therapeutic tool for otoferlin-related deafness. *Frontiers in molecular neuroscience*, 13, 253.
- Richardson RT., Wise A, O’Leary S, et al. 2004. Tracing neurotrophin-3 diffusion and uptake in the guinea pig cochlea. *Hear Res*, 198: 25–35.
- Roux I., Safieddine S., Nouvian R., et al., 2006. Otoferlin, defective in a human deafness form, is essential for exocytosis at the auditory ribbon synapse. *Cell*,127: 277-289.
- Safka Brozkova D., Uhrova Meszarosova A., Lassuthova, P., Varga, L., Staněk, D., Borecká, S., Seeman P. 2021. The Cause of Hereditary Hearing Loss in GJB2 Heterozygotes—A Comprehensive Study of the GJB2/DFNB1 Region. *Genes*, 12(5): 684.
- Saroul N., Giraudet F., Gilain L., Mom T., Avan P., 2015. Physiologie cochléaire : bases anatomiques, cellulaires et électrophysiologiques, *EMC - Oto-rhino-laryngologie.* 10(4) : 65-85.
- Schmitt C., Patak M, Kröner-Herwig B. 2000. Stress and the onset of sudden hearing loss and tinnitus. *Int Tinnitus J*, 6(1): 41-9. PMID: 14689617.
- Schmitt N., Schwarz M., Peretz A., et al. 2000. A recessive Cterminal Jervell and Lange-Nielsen mutation of the KCNQ1 channel impairs subunit assembly. *EMBO J*, 19: 332–40.
- Schultze-Barr E., Wang Q, Wedekind H, et al. 1997 KCNE1 mutations cause Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Nature Genet*, 17: 267–8.

- Sirmaci A., Akcayoz-Duman D., Tekin M. 2006. The c.IVS1 + 1G > A mutation in the GJB2 gene is prevalent and large deletions involving the GJB6 gene are not present in the Turkish population. *J. Genet*, 85: 213–216.
- Smith A.W., 2001. WHO activities for prevention of deafness and hearing impairment in children, *Scand. Audiol*, 30: 93–100.
- Talbi S., Bonnet C., Boudjenah F., Mansouri TM., Petit C., Khodja FA. 2019. The spectrum of GJB2 gene mutations in Algerian families with nonsyndromic hearing loss from Sahara and Kabylie regions *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* The spectrum of GJB2 gene mutations in Algerian families with nonsyndromic hearing. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*, 124: 157–160. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.05.036>
- Uyguner O., Emiroglu M., Uzumcu A., Hafiz G., Ghanbari A., Baserer N. et al. 2003. Frequencies of gap and tight-junction mutations in Turkish families with autosomal-recessive non-syndromic hearing loss. *Clin. Genet*, 64: 65–69.
- Van Camp G., Smith, R.J. 2018. Hereditary hearing loss homepage. The authors: hereditary hearing loss homepage. Accessed 2018. Available from: <https://www.hereditaryhearingloss.org>.
- Varga R., Kelley PM., Keats BJ., et al. 2003. Non-syndromic recessive auditory neuropathy is the result of mutations in the otoferlin (OTOF) gene. *J Med Genet*, 40: 45–50.
- Verpy E., Leibovici M, Zwaenepoel I, et al. 2000. A defect in harmonin, a PDZ domain-containing protein expressed in the inner ear sensory hair cells, underlies Usher syndrome type 1C. *Nature Genet*, 26: 51–5.
- Wang Y., Sun, Y., Chang, Q., et al. 2013. Early postnatal virus inoculation into the scala media achieved extensive expression of exogenous green fluorescent. *Biology, Medicine. The Journal of Gene Medicine*
- Warr B., Guinan J., White JS. 1986. Organization of the efferent fibers: The lateral and medial olivocochlear systems. In: Altschuler RA, Hoffman GW, Bobbin RP, editors. *Neurobiology of Hearing: the Cochlea*. New York: Raven Press, 333–48.
- WHO., 2012. Press Release: WHO Global Estimates on Prevalence of Hearing Loss. Mortality and Burden of Diseases and Prevention of Blindness and Deafness.

- Wild NJ., Sheppard S., Smithells RW., Holzel H., Jones G. 1989. Onset and severity of hearing loss due to congenital rubella infection. *Archives of disease in childhood*, 64(9) : 1280–1283. <https://doi.org/10.1136/adc.64.9.1280>
- Wilson WR., Veltri RW., Laird N., Sprinkle PM. 1983. Viral and Epidemiologic Studies of Idiopathic Sudden Hearing Loss. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 91(6): 653–658. doi:10.1177/019459988309100612
- Xia J., Liu C. , Tang B., Pan Q., Huang L., Dai HP. , et al., 1998. Mutations in the gene encoding gap junction protein beta-3 associated with autosomal dominant hearing impairment, *Nat. Genet*, 20: 370–373.
- Yu Q., Wang Y., Chang Q., Wang J., Gong S., Li H., et al. 2014. Virally expressed connexin26 restores gap junction function in the cochlea of conditional Gjb2 knockout mice. *Gene Ther*, 21 : 71–80. doi: 10.1038/gt.2013.59
- Zhang Y., Duan, D., 2012. Novel mini-dystrophin gene dual adeno-associated virusvectors restore neuronal nitricoxide synthase expression at the sarcolemma. *Hum. Gene Ther*, 23: 98-103.
- Zoll B., Petersen L., Lange K., Gabriel P., Kiese-Himmel C., Rausch P., Berger J., Pasche B., Meins M., Gross M., Berger R., Kruse E., Kunz J., Sperling K., Laccone, F., 2003. Evaluation of Cx26/GJB2 in German hearing impaired persons: mutation spectrum and detection of disequilibrium between M34T (c.101T>C) and -493del10. *Hum. Mutat*, 21: 98.

<https://doi.org/10.1002/humu.9098>

Résumé

La surdité est une déficience de la perception auditive ayant plusieurs causes, partielle ou totale, spécifique ou généralisée, une de ces causes majeure est d'origine génétique. La surdité est le handicap sensoriel le plus répandu dans le monde. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 466 millions de personnes souffrent de perte auditive dans le monde et la prévalence de la déficience auditive pourrait doubler dans les décennies à venir. Il existe actuellement environ 100 gènes différents associés à la surdité héréditaire. Les surdités neurosensorielles sont à 50 % d'origine génétique causé par des mutations. Elles sont classées en syndromique 30%, entrant dans le cadre d'un syndrome et non syndromique 70% ou surdité isolée. Plusieurs études sur les surdités non syndromiques ont révélé qu'une myriade de gènes codants pour des protéines fonctionnelles du système auditif subit des mutations entraînant la perte auditive. Nous avons réalisé une étude épidémiologique au niveau du service ORL (CHU Constantine) sur de 33 dossiers examinés selon les paramètres suivants : âge, sexe, durée de la grossesse, antécédents familiaux, symptômes de surdité syndromique, et résultats d'audition, ainsi que leur manipulation. Avec l'avènement de techniques de thérapies géniques et le potentiel curatif sur ces maladies géniques, le dépistage de la population sourde devient alors une priorité. Ce travail se veut comme étude pilote sur cette voie.

Abstract

Deafness is a deficiency of auditory perception having several causes, partial or total, specific or generalized, one of these major causes is of genetic origin. Deafness is the most common sensory disability in the world. According to the World Health Organization (WHO), around 1.5 billion people suffer from hearing loss worldwide and the prevalence of hearing loss could double in the coming decades. There are currently around 100 different genes associated with hereditary deafness. 50% of sensorineural hearing loss is genetically caused by mutations. They are classified as syndromic 30%, forming part of a syndrome and non-syndromic 70% or isolated deafness. Several studies of nonsyndromic hearing loss have found that a myriad of genes encoding functional proteins in the hearing system are mutated leading to hearing loss. According to the epidemiological study that we carried out at the ENT department (CHU Constantine), we collected the following information from 33 files examined according to the following parameters: age, sex, duration of pregnancy, family history, symptoms of syndromic deafness, and hearing findings, as well as

their handling. With the advent of gene therapy techniques and the curative potential of these gene diseases, screening the deaf population is therefore becoming a priority. This work is intended as a pilot study on this path.

المخلص

الصمم هو نقص في الإدراك السمعي له عدة أسباب ، جزئية أو كلية ، محددة أو عامة ، أحد هذه الأسباب وفقاً لمنظمة الصحة .الصمم هو أكثر أنواع الإعاقة الحسية شيوعاً في العالم .الرئيسية هو من أصل وراثي مليار شخص من ضعف السمع في جميع أنحاء العالم ، وقد يتضاعف 1.5 يعاني حوالي ، (OMS) العالمية 50%. جينة مختلفة مرتبطة بالصمم الوراثي 100 يوجد حالياً حوالي .انتشار ضعف السمع في العقود القادمة وتشكل ، 30% يتم تصنيفها على أنها متلازمة .من فقدان السمع الحسي العصبي ناتج وراثياً عن الطفرات لقد وجدت العديد من الدراسات حول فقدان السمع غير .أو صمم منعزل 70% جزءاً من متلازمة وغير متلازمة المتلازمي أن عدداً لا يحصى من الجينات التي تشفر البروتينات الوظيفية في جهاز السمع يتم تحويرها مما (CHU) وفقاً للدراسة الوبائية التي أجريتها في قسم الأنف والأذن والحنجرة .يؤدي إلى فقدان السمع العمر ، والجنس :ملقاً تم فحصها وفقاً للمعايير التالية 33 قمنا بجمع المعلومات التالية من ، (Constantine) مع .، ومدة الحمل ، والتاريخ العائلي ، وأعراض الصمم المتلازم ، و نتائج السمع ، وكذلك طريقة معالجتها .ظهور تقنيات العلاج الجيني والإمكانات العلاجية لهذه الأمراض الجينية ، أصبح فحص السكان الصم أولوية .يهدف هذا العمل إلى دراسة تجريبية على هذا المسار

Année universitaire : 2020-2021

**Présenté par : NEDJAR Nadjib Amine
MERAKCHI Meriem Houria**

Les Surdités génétiques

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique moléculaire

La surdité est une déficience de la perception auditive ayant plusieurs causes, partielle ou totale, spécifique ou généralisé, une de ces causes majeure est d'origine génétique. La surdité est le handicap sensoriel le plus répandu dans le monde. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 466 millions de personnes souffrent de perte auditive dans le monde et la prévalence de la déficience auditive pourrait doubler dans les décennies à venir. Il existe actuellement environ 100 gènes différents associés à la surdité héréditaire. Les surdités neurosensorielles sont à 50 % d'origine génétique causé par des mutations. Elles sont classées en syndromique 30%, entrant dans le cadre d'un syndrome et non syndromique 70% ou surdité isolée. Plusieurs études sur les surdités non syndromiques ont révélé qu'une myriade de gènes codants pour des protéines fonctionnelles du système auditif subit des mutations entraînant la perte auditive. Nous avons réalisé une étude épidémiologique au niveau du service ORL (CHU Constantine) sur de 33 dossiers examinés selon les paramètres suivants : âge, sexe, durée de la grossesse, antécédents familiaux, symptômes de surdité syndromique, et résultats d'audition, ainsi que leur manipulation. Avec l'avènement de techniques de thérapies géniques et le potentiel curatif sur ces maladies géniques, le dépistage de la population sourde devient alors une priorité. Ce travail se veut comme étude pilote sur cette voie, pour une future exploration des gènes et mutations impliqués dans les surdités génétiques.

Mots clés : Surdités d'origine génétique - Surdités non syndromiques - Surdité syndromiques - Oreille Interne –Epidémiologie - Thérapie génique des surdités.

Jury d'évaluation :

Présidente : Mme. SATT A D.

Professeur- UFM Constantine 1.

Encadreur : Mme. BENHIZIA H.

MCA. UFM Constantine 1.

Examinatrice : Mme. GHARZOULI R.

MCA. UFM Constantine 1.

