



**HAL**  
open science

## Connexine 26 : Surdité génétique autosomale récessive

Benjamin Kadji

► **To cite this version:**

Benjamin Kadji. Connexine 26 : Surdité génétique autosomale récessive. Médecine humaine et pathologie. 2010. hal-01882642

**HAL Id: hal-01882642**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01882642>**

Submitted on 27 Sep 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY I

Faculté de Pharmacie

**CONNEXINE 26 : SURDITE GENETIQUE  
AUTOSOMALE RECESSIVE**

Mémoire en vue de l'obtention du  
Diplôme d'Etat d'Audioprothésiste

KADJI - Benjamin

Année 2010

## **REMERCIEMENT**

A Mme Attia-Castro, pour sa disponibilité.

A Monsieur Le professeur Joël Ducourneau., pour son dévouement.

A Monsieur Le Professeur Claude Simon.

A Mme Friant et Mme Boiteux.

Aux intervenants qui ont contribué à ma formation.

A mes parents, à mes frères et ma famille.

A ma femme, à ma fille.

Vu, le Directeur de Mémoire,

# TABLE DES MATIERES

<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	4
<b>2.</b>	<b>Notions physiologiques</b>	4
2.1	La molécule d'ADN	4
2.2	Les protéines	8
2.3	La cochlée et la transduction	9
2.4	La connexine et le recyclage du K <sup>+</sup>	15
<b>3.</b>	<b>Les maladies génétiques</b>	17
3.1.	La surdité	17
3.2.	Les maladies génétiques	18
3.3.	Diagnostic de la connexine 26	22
<b>4.</b>	<b>Dépistage et prise en charge</b>	30
4.1.	Le dépistages	30
4.1.1	Les tests objectifs	31
4.1.2	Les tests subjectifs	34
4.2.	La prise en charge	37
4.2.1.	L'appareillage auditif	37
4.2.2.	La r�ducation orthophonique	40
4.2.3.	Quelques thérapies géniques	44
<b>5.</b>	<b>Conclusion</b>	47
<b>6.</b>	<b>Bibliographie</b>	48
<b>7.</b>	<b>Abréviations</b>	49
<b>8.</b>	<b>Table des annexes</b>	50

# **1. Introduction**

Le retard de langage, le manque de compréhension sont quelques-uns des signes de la surdité. L'appareillage auditif permettra de recouvrer alors un certain niveau d'audition.

Les surdités de l'enfant sont loin d'être exceptionnelles. La plupart d'entre elles sont de types transmissionnelles avec des possibilités thérapeutiques médicales et chirurgicales. Il existe cependant des surdités de perception atteignant l'oreille interne dont la prise en charge est différente, évoluant notamment grâce à plusieurs progrès, dont les connaissances en génétique, l'apparition d'un test de dépistage rapide et l'implantation cochléaire.

Parmi les surdités de perception, trois sur quatre sont d'origine génétique.

Une anomalie du gène codant pour la connexine 26, protéine impliquée dans le recyclage du potassium dans l'oreille interne, est responsable d'une grande partie des surdités à la naissance.

Nous tenterons dans cette étude d'expliquer comment cette mutation peut entraîner un dysfonctionnement physiologique au niveau de la cochlée et quels sont les moyens et les méthodes mises à notre disposition pour y remédier.

## **2. Notions physiologiques**

### **2.1. La molécule d'ADN**

L'ADN ou acide désoxyribonucléique est une molécule qui est présente dans toutes les cellules des organismes. Elle contient l'ensemble de l'information génétique qui permettra le développement et le fonctionnement de ces organismes.

C'est aussi le support de l'hérédité, qui est la transmission des caractères d'une génération à l'autre, lors de la reproduction. Elle porte l'information génétique et elle constitue le génome de tous les êtres vivants.

Aux premiers temps de la génétique, le support moléculaire de l'information était totalement

inconnu, mais des expérimentations ont pu mettre en évidence l'existence de facteurs biologiques de l'hérédité. La transmission de ces facteurs, dans le cas de caractères simples, pouvait s'expliquer par l'existence d'entités d'information génétique discrètes nommées les gènes.

Un gène est défini comme un enchaînement de désoxyribonucléotides, c'est-à-dire comme une portion d'ADN destinée à être transcrite en acide ribonucléique (ARN).

Si c'est le cas, la séquence est dite «codante». La plupart du temps, un gène commence par une séquence de nucléotides appelée promoteur, dont le rôle est de permettre l'initiation mais surtout la régulation (tous les gènes ne sont pas exprimés dans toutes les cellules) de la transcription de l'ADN en ARN, et se termine par une séquence terminatrice, qui marque la fin de la transcription. La molécule d'ARN ainsi produite peut soit être traduite en protéine (elle est dans ce cas appelée ARN messager), soit être directement fonctionnelle (c'est le cas pour les ARN ribosomiaux ou les ARN de transfert).

Il existe environ 21 000 gènes chez l'Homme.

Quand un gène est destiné à être transcrit en ARN messager, il contient l'information nécessaire à la synthèse de protéines. Un gène est constitué d'une alternance de séquences codantes, appelées exons, et de séquences non codantes, les introns qui seront éliminés de l'ARN messager lors du processus d'épissage, avant la traduction en protéine. L'information génétique s'exprime par triplets de nucléotides (appelés codons), à chaque codon correspond un acide aminé. Certains codons appelés "codons STOP" n'ont pas de correspondance en acide aminé et définissent l'arrêt de la traduction de l'ARN en polypeptide.

Une protéine n'est néanmoins pas simplement un enchaînement d'acides aminés et sa composition finale dépend d'autres facteurs environnementaux, c'est pourquoi à un gène ne correspond pas nécessairement une seule protéine.

De plus, le processus d'épissage des introns permet également de supprimer certains exons de l'ARN, permettant ainsi à partir d'un unique gène de produire plusieurs protéines différentes.

On parle alors d'épissage alternatif.

On estime que l'épissage alternatif (Figure 1) permet de produire en moyenne trois ARN différents par gène, ce qui permet chez l'humain de produire à partir de ses 21 000 gènes,

100 000 protéines différentes:

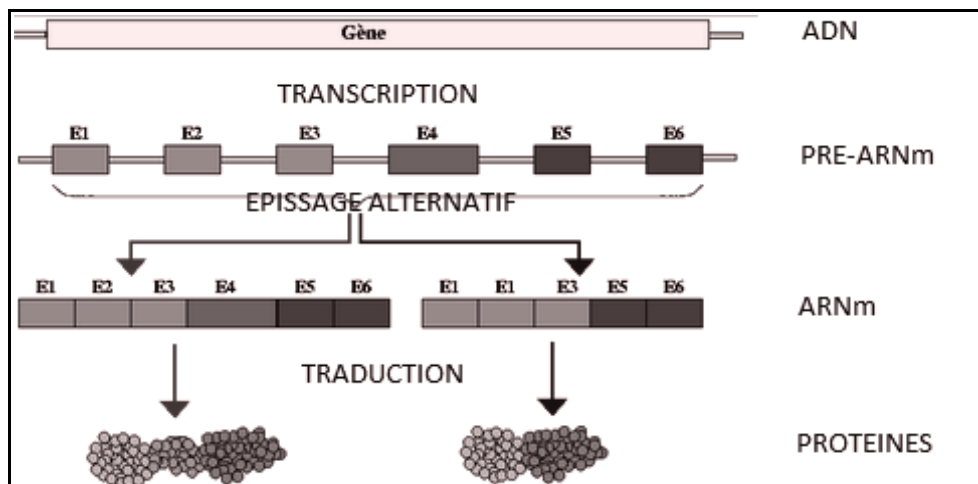


Figure 1 Représentation schématique de l'épissage alternatif d'un gène  
[\[http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Altspli.png\]](http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Altspli.png)

L'ADN est composé de quatre bases: l'adénine, la guanine, la thymine et la cytosine. Ces bases azotées sont complémentaires deux à deux: l'adénine s'associe avec la thymine et la cytosine avec une guanine. Exemple d'une portion d'ADN double brin

ATGGCCTGGCAATAGC

TACCGGACCGTTATCG

Il est généralement contenu dans le noyau des cellules. Sa découverte fut réalisée par Watson et Crick qui reçurent pour cela le prix Nobel, notamment en construisant un modèle en double hélice de la molécule d'ADN. L'ADN va utiliser d'autre part la molécule d'ARN ou acide ribonucléique pour effectuer la synthèse des protéines. Grâce à ces quatre bases (la thymine est remplacée par l'uracile dans la molécule d'ARN) qui s'associent par trois pour former des codons, le caractère de chaque individu (phénotype) est donc programmé via le code génétique.

Le code génétique (Figure 2) est un système de correspondance qui fait le lien entre un gène et une protéine lors de la traduction.

Un gène est donc une séquence d'acide désoxyribonucléique qui dirige la synthèse d'une séquence d'acides aminés ou protéines ou d'ARN.



On qualifie souvent un gène comme la plus petite unité d'information génétique.

	U	C	A	G					
U	UUU	phénylalanine	UCU	sérine	UAU	tyrosine	UGU	cystéine	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	leucine	UCA		UAA	stop	UGA	tryptophane	A
	UUG		UCG		UAG		UGG		G
C	CUU	leucine	CCU	proline	CAU	histidine	CGU	arginine	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	glutamine	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	isoleucine	ACU	thréonine	AAU	asparagine	AGU	sérine	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA	méthionine/start	ACA		AAA	lysine	AGA	arginine	A
	AUG		ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	valine	GCU	alanine	GAU	acide aspartique	GGU	glycine	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	acide glutamique	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

Figure 2 Tableau du code génétique

[[http://blog.neogandalf.com/public/images/code\\_genetique.jpg](http://blog.neogandalf.com/public/images/code_genetique.jpg)]

Le code génétique est dit «redondant» ou «dégénéré» car une même protéine peut être traduite par plusieurs codons.

Par exemple, nous pouvons constater par rapport à la figure 2 que la phénylalanine peut être codée par le codon UUU, c'est à dire trois uracile ou par UUC avec deux uraciles et une cytosine.

Ce nombre redondant pour un même acide aminé permet aux protéines d'être synthétisées même en cas de mutation.

En effet, si une mutation touche le dernier nucléotide et transforme l'uracile en cytosine, c'est toujours la phénylalanine qui sera synthétisée.

On estime qu'une mutation sur trois n'entraîne pas de modification; elles sont dites alors silencieuses. Nous reviendrons sur les mécanismes des mutations un peu plus bas.

Le mécanisme qui permet la synthèse des protéines est précédé par la transcription.

La transcription permet le passage du gène en une portion d'ARN dit messager. A l'inverse de l'ADN, l'ARNm n'est pas sous forme de double hélice mais sous forme de monobrin. C'est un processus très contrôlé, notamment par des protéines, hormones et enzymes qui en assurent le suivi.

L'ARNm ainsi synthétisé sort du noyau, et passe dans le cytoplasme de la cellule où des ARN de transport (notamment d'acides aminés) viennent associer leurs anticodons avec les codons de l'ARNm. Les différents acides aminés se lient grâce à une liaison peptidique en créant ainsi une protéine.

## **2.2. Les protéines**

Une protéine est donc une macromolécule biologique composée d'une ou de plusieurs chaînes d'acides aminés. Les protéines possèdent au début un groupement NH<sub>2</sub>- (Azote-Hydrogène) et à la fin, un C-terminal COOH (Carbone-Oxygène-Hydrogène). Elles adoptent de multiples formes et il existe différentes protéines au sein de la cellule, comme :

- Les protéines de structure, qui permettent à la cellule de garder son organisation dans l'espace, comme la protéine de collagène par exemple,
- Les protéines de transport, pour le transfert de différentes molécules au sein et en dehors de la cellule, comme la connexine,
- Les protéines régulatrices, comme les enzymes qui permettent à de nombreuses réactions de se faire au sein de la cellule.

Des protéines de signalisation, qui captent les signaux extérieurs grâce aux récepteurs et permet le transfert de messages.

Et enfin des protéines motrices, comme l'actine pour le mouvement des fibres musculaires par exemple.

## 2.3. La cochlée et la transduction

### 2.3.1. La cochlée

L'oreille est composée de trois parties:

- L'oreille externe qui permet de collecter les ondes sonores grâce au pavillon et d'acheminer, via le conduit auditif externe, le son jusqu'au tympan,
- L'oreille moyenne qui permet d'amplifier le son au moyen de trois osselets (marteau, enclume, étrier),
- L'oreille interne, composée de la cochlée ou limaçon, organe de l'ouïe et le système vestibulaire, organe de l'équilibre.

La cochlée est donc l'organe de l'audition. Le limaçon est un long cône enroulé en spirale et divisé en trois parties dans l'axe de sa longueur:

- La rampe vestibulaire en haut, remplie de périlymphe. Cette rampe est séparée du canal cochléaire par la membrane de Reissner. On trouve à sa base la fenêtre ovale sur laquelle la platine de l'étrier vient s'appuyer. C'est par cette mince paroi qu'entrent les vibrations dans le périlymphe en se propageant de la base (stimule les aiguës) jusqu'à l'apex (pour les sons graves),
- La rampe tympanique en bas, contenant également du périlymphe, séparée du canal cochléaire par la membrane basilaire,
- Le canal cochléaire qui est la rampe centrale de la cochlée. Elle est donc comprise entre la rampe vestibulaire, en haut et la rampe tympanique, en bas. Il est rempli d'endolymphe. Il contient l'organe de Corti, l'élément sensoriel de l'audition, qui est stimulé mécaniquement par les vibrations se propageant à l'intérieur des deux rampes.

Le canal cochléaire contient de l'endolymphe, riche en potassium  $K^+$  (tableau 1) semblable aux liquides intracellulaires par sa composition ionique. Les rampes, quant à elles, contiennent de la périlymphe, riche en sodium  $Na^+$ , semblable au milieu extracellulaire.

	PERILYMPHE	ENDOLYMPHE
Na+	154	1
K+	3	161

Tableau 1 Tableau des concentrations en mM des liquides de l'oreille interne.

Contrairement aux autres fluides de l'organisme, les liquides de l'oreille interne ne sont ni sécrétés, ni réabsorbés. Leur composition chimique est due à des phénomènes de transports ioniques. Les volumes impliqués sont très faibles (tableau 2):

	Oreille interne	Rpe tymp.	Rpe vesti.	Canal coch.
Volume	225	44	31,5	7,7

Tableau 2 Tableau des volumes en microlitre ( $\mu$ l) des liquides de l'oreille interne.

Les fluides de l'oreille assurent plusieurs rôles, dont le relais des vibrations sonores, la nutrition des cellules ou encore la constance du potentiel endocochléaire (80mv), résultant du potentiel actif engendré par la strie vasculaire (voir plus loin) et du potentiel passif de diffusion des ions.

Le canal cochléaire est délimité par trois parois:

- La paroi supérieure ou membrane de Reissner. Elle est constituée de deux couches de cellules aplaties. Elle sépare le périlymphe de la rampe vestibulaire, de l'endolymphe du canal,
- La paroi latérale qui porte le nom de strie vasculaire. C'est le seul épithélium qui soit vascularisé. Les épithéliums sont des tissus constitués de cellules étroitement liées par des jonctions intercellulaires (nous reviendrons sur ce terme dans le sous-chapitre portant sur les connexines). Ils assurent des fonctions diverses au sein des organismes, notamment de protection, d'échange, de sécrétion ou encore de mouvement. La strie vasculaire est composée de trois couches de cellules: basales, intermédiaires et marginales. Elle assure un grand rôle d'homéostasie, notamment en gardant une concentration élevée de potassium dans l'endolymphe,

- Et enfin une paroi inférieure, la membrane basilaire où repose l'organe de Corti, centré sur le tunnel de Corti rempli de corticolymphes (peu différente de la périlymphe, et donc pauvre en potassium  $K^+$ ).

L'organe de Corti (Figure 3) est donc l'élément sensoriel de l'audition. Supporté par la membrane basilaire, il s'étend tout le long de la cochlée et contient des milliers de cellules sensorielles ciliées (24000) reliées à des fibres nerveuses provenant du nerf auditif. Les cellules ciliées possèdent une organisation spatiale remarquablement élaborée, rendue possible par un arrangement spécialisé de cellules de soutien, telles que les cellules de Hensen ou Deiters.

On distingue deux types de cellules ciliées:

- Les cellules ciliées externes (CCE). Ces cellules sont coiffées de stéréocils arrangés en forme de W. Chaque cellule ciliée supporte une centaine de stéréocils groupés en trois rangées. Elles sont connectées avec 90% des fibres efférentes (sens de l'influx nerveux, du système nerveux central (SNC) vers le récepteur). Les stéréocils les plus grands sont plantés dans la membrane tectoriale. De ce fait, il existe un lien structural entre membrane basilaire et tectoriale. Elles ont un rôle dans la mise en forme du message auditif qui naît sous les cellules ciliées internes,
- Les cellules ciliées internes (CCI) sont elles, coiffées de stéréocils arrangés en forme de palissade. Elles sont connectées avec 90% des fibres afférentes (du récepteur vers le SNC). Compte tenu de ces informations, on peut d'ores et déjà annoncer qu'elles jouent un rôle capital dans la genèse du message auditif véhiculé par les cellules nerveuses, les neurones, jusqu'au cerveau.

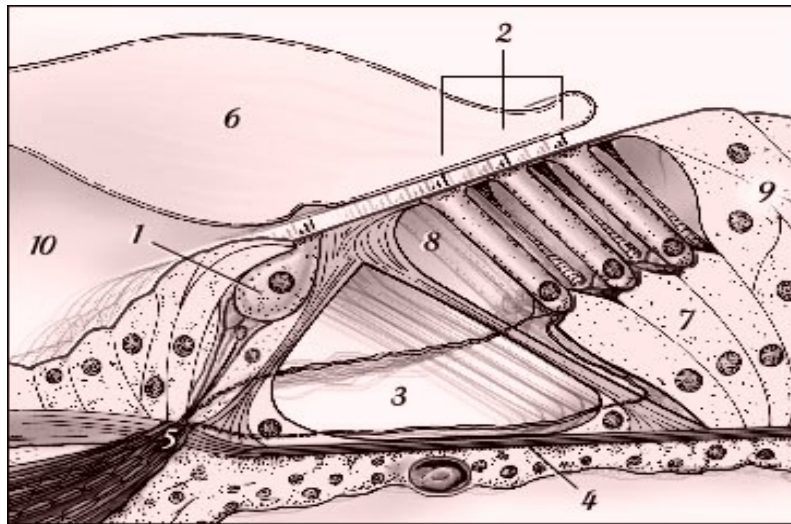


Figure 3 Représentation schématique de l'organe de Corti

[\[http://www.cnebm.jussieu.fr/enseignement/biophysiqueneurosensorielle/cours\\_acoustique/travail\\_octobre/pagesdedocumentation/schema\\_org\\_corti.htm\]](http://www.cnebm.jussieu.fr/enseignement/biophysiqueneurosensorielle/cours_acoustique/travail_octobre/pagesdedocumentation/schema_org_corti.htm)

CCI (1), CCE (2), tunnel de Corti (3) (8), membrane basilaire (4), fibres nerveuses (5), membrane tectoriale (6), cellule de soutien (7)(9).

Le neurone est donc une cellule nerveuse excitable constituant l'unité fonctionnelle du système nerveux.

Le neurone est composé d'un corps appelé corps cellulaire et de deux types de prolongements: l'axone, unique, qui conduit le potentiel d'action de manière centrifuge, et les dendrites. Les axones sont rassemblés en faisceaux, eux-mêmes reliés entre eux pour former les nerfs. Il existe ainsi au sein de tout organisme une boucle entre deux neurones : un dit sensitif, qui amène

L'information du récepteur vers le cortex et donc afférent, et l'autre moteur dit efférent, en sens inverse.

Au repos, il existe une différence de potentiel négative (de l'ordre de -70 mV) entre la membrane interne et externe du neurone, c'est le potentiel de repos. En effet, en introduisant une électrode de mesure à l'intérieur de la cellule, on constate une différence de potentiel : l'intérieur de la cellule est négatif par rapport à une électrode de référence extracellulaire.

Cette différence de potentiel est due à la séparation de charge de part et d'autre de la membrane plasmique provoquée par un courant permanent majoritaire d'ion potassium  $K^+$  à travers des canaux ioniques (Figure 4).

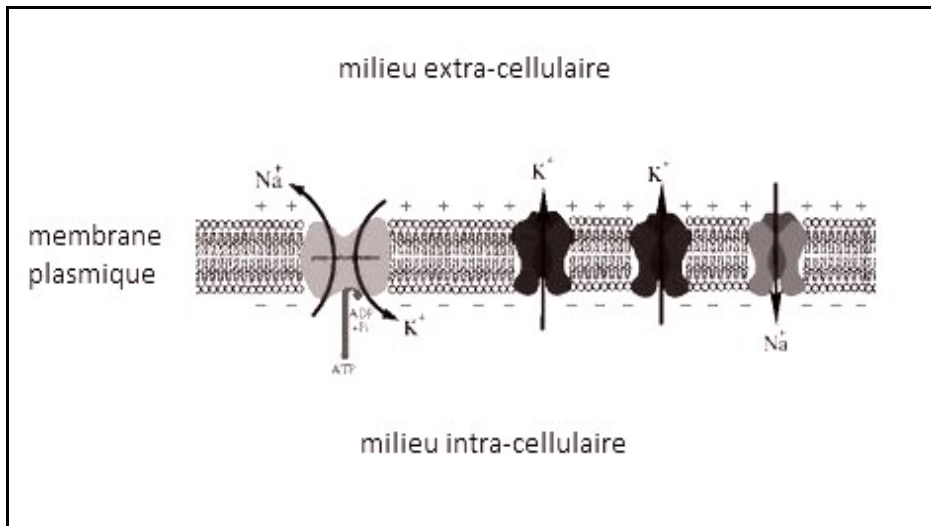
Un canal ionique est une catégorie de protéines membranaires perméables à un ou plusieurs ions. Il existe de nombreux types de canaux ioniques. Ils peuvent être perméables sélectivement à un ion comme le sodium  $\text{Na}^+$ , le calcium  $\text{Ca}^{2+}$  ou le chlore  $\text{Cl}^-$ , ou bien à plusieurs à la fois.

Les canaux ioniques sont présents dans la membrane de toutes les cellules. Les canaux sont des facilitateurs de diffusion. Le passage de l'ion se fait dans le sens de son gradient de concentration, de manière passive.

Signalons l'existence d'une classe particulière de canal ionique et qui est l'objet du mémoire: la connexine, sur laquelle nous reviendrons plus longuement un peu plus bas. C'est une classe particulière car elle permet, en s'associant avec plusieurs autres connexines, le passage d'ions non pas du milieu intra- à extracellulaire mais de cellule à cellule.

Le transfert actif est dû à un phénomène actif, en utilisant l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP (adénosine triphosphate) pour créer une forte concentration de potassium à l'intérieur de la cellule, de l'ordre de 160mM et une concentration de 144mM en sodium à l'extérieur de la cellule.

Ce transfert d'ions est dû à la pompe sodium/potassium qui est un assemblage de protéines enzymatiques. Elle joue donc un rôle primordial dans le maintien du potentiel de repos.



**Figure 4** Représentation des mouvements ioniques créant le potentiel de repos

[<http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Potentiel-repos-mbne.jpg>]

L'influx nerveux se caractérise par une modification instantanée et localisée de la perméabilité de la membrane du neurone: des ions sodium ( $\text{Na}^+$ ) pénètrent dans la cellule en passant à travers des canaux ioniques sélectivement perméables au sodium. Le potentiel de membrane prend alors une valeur positive (+35mV), c'est la phase de dépolarisation. Puis très rapidement des ions potassium ( $\text{K}^+$ ) sortent de la cellule en passant à travers d'autres canaux ioniques. Le potentiel de membrane décroît pour aboutir à une valeur plus basse que la valeur du potentiel de repos, c'est la repolarisation ou hyperpolarisation. Il y a enfin une phase de retour à la normale grâce à l'action d'une pompe ionique ATP dépendante sodium potassium. Tout ce processus de dépolarisation et repolarisation est le potentiel d'action. Il se propage de proche en proche et constitue l'influx nerveux. Il conserve toutes ses caractéristiques durant sa progression, notamment en amplitude et en fréquence, il n'y a pas d'amortissement: il est conservatif.

### 2.3.2. La transduction

La membrane tectoriale est inerte et ne bouge pas du fait de son épaisseur. Ainsi lors d'un mouvement de la membrane basilaire, où reposent les cellules ciliées externes, on a un cisaillement des stéréocils qui vont s'incliner au passage de l'onde, ce qui entraîne l'ouverture des canaux ioniques  $\text{K}^+$  avec une entrée massive de cet ion. Ceci va stimuler les éléments moteurs



intra-membranaires et donc la cellule ciliée externe va agir comme un ressort: c'est l'électromotilité ou mécanisme cochléaire actif (le passif est l'ondulation de la membrane basilaire) qui amplifie alors le mouvement de la membrane basilaire.

Les stéréocils des cellules ciliées internes viennent ainsi buter sur la membrane tectoriale inerte. Il se produit alors une entrée massive de potassium dans la cellule ciliée interne, où il n'existe pas de mécanisme d'électromotilité comme la cellule ciliée externe, mais il y a une libération du glutamate dans le neurone afférent. La libération de glutamate, qui est un neuromédiateur excitateur, dans la fente synaptique (espace entre CCI et neurone) et sa fixation sur les récepteurs du neurone permet l'ouverture des canaux et la naissance d'un potentiel d'action.

Ainsi est créé un message nerveux qui viendra alors stimuler la zone auditive du cerveau.

#### **2.4. La connexine et le recyclage du K<sup>+</sup>**

Pour maintenir un niveau d'excitabilité élevé, il est essentiel que le K<sup>+</sup> soit recyclé.

Or dans tous les tissus des organismes, les cellules voisines sont reliées entre elles par diverses structures qui assurent une cohérence de l'ensemble du tissu. Ces structures qui mettent en jeu deux cellules ou plus sont regroupées sous le terme générique de jonctions intercellulaires.

Elles peuvent être serrées, d'ancrage, synaptiques ou communicantes.

Les jonctions communicantes, aussi appelées gap junctions mettent en relation le cytoplasme de deux cellules voisines.

La jonction communicante est en fait une sorte de trou ou de canal qui traverse les deux membranes cellulaires. Chaque canal est formé de deux connexons, un par membrane. Un connexon est un hexamère de 6 protéines transmembranaires appelées connexines ménageant entre elles un canal hydrophile de 2 nm de diamètre (opposé au caractère hydrophobe de la membrane plasmique lipidique). Toutes les molécules solubles dans l'eau inférieures à cette taille peuvent donc le traverser.

Les connexines (Figure 5) possèdent quatre domaines transmembranaires (M1 à M4), dont le troisième, le plus hydrophile, constitue l'intérieur du canal.

Les connexines font partie d'une famille multigénique. Il y en a une vingtaine, qui diffèrent seulement en longueur et en séquence, par leur extrémité COOH et leur boucle intercellulaire. Ces variations confèrent aux jonctions communicantes des propriétés de conductance et de

perméabilité différentes selon les connexines qui les composent. Elles permettent aussi de classer les connexines selon une nomenclature dérivée de leur poids moléculaire (de la plus petite de 23 kDa : Cx23, à la plus grande de 62 kDa ou Cx62).

L'extrémité COOH possède de nombreux domaines de phosphorylation. La phosphorylation des protéines est l'un des mécanismes de régulation le plus important et le plus fréquent. Elle provoque, ici, un changement de conformation de la protéine, ce qui peut amener à la fermeture du canal ou bien à sa perméabilité spécifique.

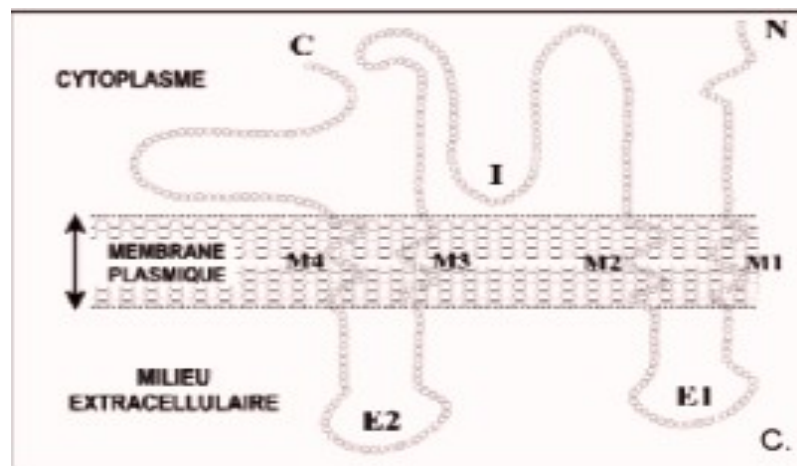


Figure 5 Schéma représentant une connexine [[http://revue.medhyg.ch/Images/30349\\_1.gif](http://revue.medhyg.ch/Images/30349_1.gif)]

C'est grâce à ces jonctions communicantes que le potassium est recyclé.

Ce recyclage doit être très rapide car la fréquence à laquelle les CCE changent de longueur atteint 20 000 cycles par seconde.

Comme nous l'avons vu, le cisaillement des cils permet une entrée massive d'ions potassium dans les cellules ciliées, qui est la première étape:

- Les ions  $K^+$  quittent ensuite ces cellules par la membrane baso-latérale contenant des canaux ioniques,
- Un transporteur Na/K pompe le  $K^+$  vers les cellules marginales,

- Les ions K<sup>+</sup> diffusent ensuite dans la strie vasculaire. Ils passent dans le tissu épithélial au travers des jonctions communicantes que forment les connexines avec notamment la connexine 26.

Une seule mutation sur le gène exprimant la connexine 26 peut entraîner un dysfonctionnement du recyclage du K<sup>+</sup> et comme nous allons le voir, une surdité.

### **3. Les maladies génétiques**

#### **3.1. La surdité**

La surdité est un état pathologique caractérisé par une perte partielle ou totale du sens de l'ouïe. C'est le déficit sensoriel le plus répandu en France. Elle touche environ 1 enfant sur 1000 à la naissance.

Les surdités peuvent être classées selon différents critères:

En fonction de la position de la lésion:

- Si l'atteinte se situe au niveau de l'oreille externe ou moyenne, on parle de surdités de transmission,
- Si la lésion porte atteinte à l'oreille interne, on parle de surdités de perception,
- Et elles sont dites mixtes, si elles sont caractérisées par l'association des deux.

En fonction de la perte auditive:

- Elle sera légère pour une perte comprise entre 21 et 40 dB,
- Moyenne, entre 41 et 70 dB,
- Sévère, 71 et 90 dB,
- Profonde, pour 91 à 110 dB et totale.

En fonction de son apparition par rapport à celle du langage:

- On parlera de surdité pré-linguale, si elle apparaît avant le langage,
- Ou post-linguale, si c'est après le langage.

En fonction de son association avec d'autres syndromes ou pas:

- Si la surdité est le seul signe clinique on parlera de surdité isolée,
- Si elle est associée à d'autres anomalies, elle sera dite syndromique.

Les surdités peuvent être causées par de nombreux facteurs, comme l'exposition à des bruits intenses, la prise de médicaments, choc ou traumatisme sonore ou dues à des maladies génétiques.

Les surdités d'origine génétique représentent 50% des surdités pré-linguales, dont les  $\frac{3}{4}$  sont non syndromiques, en partie dues exclusivement à la transmission autosomique récessive du gène de la connexine 26.

### **3.2. Les maladies génétiques**

Les maladies génétiques sont des maladies provoquées par une altération des gènes.

Elles sont à différencier des maladies chromosomiques, qui concernent le nombre ou la structure des chromosomes.

Un chromosome est l'élément porteur de l'information génétique. Les chromosomes contiennent les gènes et permettent leur distribution égale dans les deux cellules filles lors de la division cellulaire. Ils sont formés d'une longue molécule d'ADN (Annexe 1) associée à des protéines (notamment les histones). Entre deux divisions, la séparation entre les différentes molécules d'ADN est peu perceptible, l'ensemble porte alors le nom de chromatine. Ils se condensent progressivement au cours de la division cellulaire pour prendre une apparence caractéristique en forme de X à deux bras courts et deux bras longs, reliés par un centromère.

Le nombre et la forme des chromosomes (caryotype) sont les mêmes pour tous les individus d'une espèce donnée. Les gamètes (cellules sexuelles) ne possèdent qu'un seul exemplaire de chaque chromosome, tandis que les autres cellules de l'organisme, dites cellules somatiques, possèdent deux exemplaires de chaque chromosome.

Chaque cellule humaine, excepté les gamètes, possède 22 paires de chromosomes appelés autosomes, numérotés de 1 à 22, et une paire de chromosomes sexuels appelés gonosomes: XX

chez la femme et XY chez l'homme.

Les maladies chromosomiques sont dites de nombre quand au moins un chromosome complet est absent ou en trop, et elles sont dites de structure quand un fragment de chromosome est absent ou en trop. La présence d'un chromosome surnuméraire constitue une trisomie.

Elles peuvent être détectées avant la naissance par l'analyse du caryotype de cellules fœtales obtenues par amniocentèse (étude par prélèvement du liquide amniotique).

Les chromosomes portent les gènes, supports de l'information génétique.

Les chromosomes sont habituellement représentés par paires, en parallèle avec leur homologue. Ils sont en nombre variable suivant chaque espèce. L'espèce humaine en compte 46 (Annexe 2): 23 paires, dont 22 sont des autosomes, la dernière paire correspondant aux deux chromosomes sexuels.

L'activité et la structure de chaque protéine est déterminée par l'information génétique contenue dans un gène.

Si le gène est altéré, il entraîne un dysfonctionnement qui peut se révéler, à tout âge de la vie, avec l'apparition d'une maladie.

Les maladies génétiques peuvent être classées en maladies dominantes ou récessives, en fonction du gène, ou plus précisément de ces allèles. Un allèle est une version du gène. Il peut être dominant, dans ce cas son expression ne dépend pas du gène homologue, porté par le chromosome homologue. Par contre si l'allèle ou le gène sont récessifs, l'expression va dépendre de la nature du deuxième. Si le gène en face est récessif, l'expression (le phénotype) sera associée à ces 2 mêmes gènes; mais si le gène homologue est dominant, ce sera lui qui exprimera les caractères de l'individu.

Prenons un exemple:

Supposons qu'un individu porte le gène récessif «yeux marrons» et qu'il soit homozygote pour ce gène, c'est à dire que le 2e allèle est lui aussi «yeux marrons». L'individu aura forcément les yeux marron. Par contre s'il est hétérozygote avec le 2e allèle dominant «yeux verts», il subira l'expression de l'allèle dominant et il aura les yeux verts.

Les maladies génétiques se classent aussi en fonction de la position du gène sur tel ou tel chromosome. Si le gène est porté par un des 22 autosomes, on parlera de maladie à transmission autosomale, par contre si il est porté par les chromosomes sexuels X ou Y, on parle de maladie

gonosomale.

La position du gène sur un chromosome est dit locus. Un locus correspond donc à un fragment séquentiel. Par exemple on peut s'intéresser au locus 6p. Le 6 indique la 6<sup>e</sup> paire de chromosomes; le p indique qu'il se situe sur le bras court du chromosome. S'il s'agit du bras long, on emploiera la lettre q.

La transmission du gène de la connexine 26 se fait selon un mode autosomal récessif:

Le gène affecté se trouve sur un autosome; le chromosome n° 13.

Le gène est récessif. Donc si le gène est muté, la présence des 2 allèles récessifs est indispensable pour que la surdité soit présente. Cela veut dire que les 2 gènes ont été transmis par le père et par la mère, qui étaient hétérozygotes (avec le gène sain «dominant») et donc non atteints de surdité.

Un couple constitué de deux personnes saines, mais possédant une seule copie du gène mutant ont, à chaque grossesse, 25% de risques d'avoir un enfant atteint par la mutation, dans le cas de la surdité liée à la connexine 26.

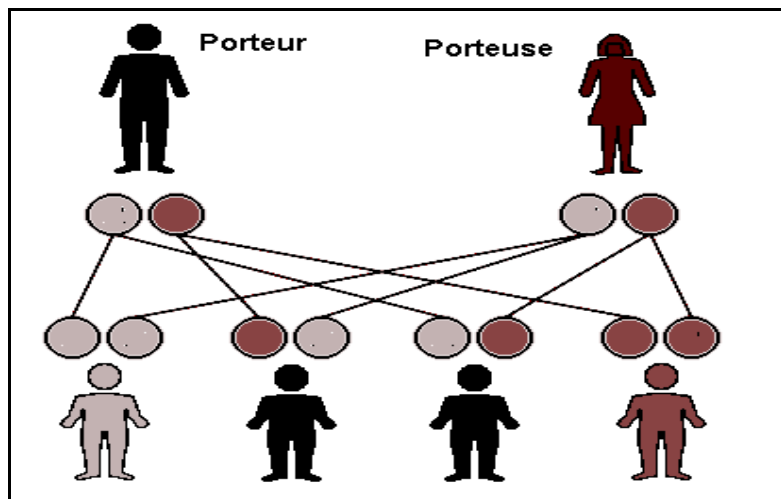


Figure 7 Transmission autosomale récessive

[[http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Autorecessive\\_PP.PNG](http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Autorecessive_PP.PNG)]

Malgré l'extrême hétérogénéité génétique de la surdité, l'atteinte du gène de la connexine 26 dit GJB2 (Gap Junction Béta2), identifié en 1997 par l'équipe du Professeur C. Petit, représente comme nous l'avons dit 50 % des surdités pré-linguales.

Ce gène code donc pour la protéine connexine 26 dont la fonction est très importante au niveau de la cochlée, notamment pour la formation de jonctions communicantes.

Ainsi, tout défaut de synthèse ou de fonctionnement de la connexine 26 dû à une mutation au niveau de ce gène aboutit à une surdité.

Une mutation est donc une modification irréversible de l'information génétique contenue dans le génome.

Les mutations ne modifiant qu'un nucléotide de la séquence d'ADN sont dites ponctuelles.

Il existe deux sortes de mutation, des mutations par substitution et par délétion,

Les mutations par substitution comprennent:

- Les mutations faux-sens. Cette mutation se traduit par le changement d'un nucléotide par un autre. Dans certains cas, cette modification de nucléotide entraîne une modification de l'acide aminé codé. Le changement d'un acide aminé peut avoir ou non une répercussion en terme de fonction de la protéine produite par le gène, dans le cas d'un gène codant, ou d'une modification d'affinité pour un facteur de transcription, dans le cas d'une zone promotrice de l'ADN,
- Les mutations non-sens, où le changement d'un nucléotide provoque le remplacement d'un codon spécifiant un acide aminé par un codon stop. Cela entraîne alors la production d'une protéine tronquée,
- Les mutations silencieuses ne modifient pas la séquence d'une protéine, à cause de la redondance du code génétique (le nouveau triplet code le même acide aminé que le triplet original), ou parce qu'elle touche une région non codante de l'ADN. Cette mutation n'a aucune conséquence sur le phénotype.

Les mutations par délétions, comprennent:

Les mutations décalantes, où l'addition ou la suppression de nucléotides non multiples de 3 provoque un changement de cadre de lecture. Au moment de la traduction, cela génère le plus souvent une protéine tronquée par l'apparition d'un codon stop.

Parmi 90 mutations du gène décrites comme responsables de la surdité, la mutation 35 delG est

majoritaire. Elle est causée par la délétion d'une base de guanine, en position 35 dans la partie codante du gène. Elle entraîne un décalage du cadre de lecture et aboutit donc à l'apparition d'un codon stop prématuré au codon 13 et par conséquent à la formation d'une protéine tronquée non fonctionnelle, entraînant alors une surdité.

Plusieurs tests existent actuellement pour le diagnostic d'une mutation génétique comme les méthodes qui permettent de mettre en valeur de relativement grosses variations sur les chromosomes, avec l'étude du caryotype, l'hybridation in situ, ou la puce à ADN; et pour des variations plus faible d'ADN, avec le séquençage ou la PCR (Polymerase Chain Reaction).

### **3.3 Diagnostic de la connexine 26**

#### **– Médicale**

La surdité due à la connexine 26 est une surdité isolée avec atteinte des deux oreilles qui survient avant l'acquisition du langage (avant 3 ans). La perte d'audition peut être légère ou profonde. La surdité n'est pas évolutive. Elle touche préférentiellement les fréquences aiguës (Annexe 3) de la même façon.

Le bilan doit être tout d'abord clinique, basé sur un interrogatoire et un examen ORL (Oto-rhino-laryngologiste), puis pédiatrique. Certains examens complémentaires systématiques pratiqués sur les parents (ou famille) sont nécessaires à un diagnostic étiologique précis de surdité d'origine génétique, comme les examens audiométriques ou génétiques.

En effet, l'étude d'une maladie est toujours accompagnée de l'étude des parents. Un conseil génétique est généralement proposé pour affirmer l'origine génétique de la surdité.

Il sera fait à la demande des parents dont les enfants sont sourds et qui cherchent une cause à la maladie, ou directement par le médecin suite au diagnostic en maternité dont le dépistage commence à être pratiqué dans plus en plus de maternité (nous reviendrons plus tard sur les tests de dépistage). Le test génétique est aussi demandé en préventif par les parents dont un des conjoint est atteint par la maladie ou qui ont déjà un enfant atteint de surdité et qui s'inquiètent de transmettre le gène muté.



Avant de prescrire un test de la connexine 26, le médecin ORL doit avant tout examiner le patient atteint de surdité pour éliminer les surdités extrinsèques (infectieuses, traumatiques....) puis génétiques de nature syndromiques.

Les surdités syndromiques sont des surdités associées à d'autres pathologies ou malformations. Elles représentent 25 % des surdités génétiques des enfants.

Citons quelques unes de ces maladies parmi les plus répandues:

- Le syndrome d'Usher, qui est la cause la plus fréquente des surdités à transmission autosomique récessive. Les enfants atteints du syndrome d' Usher naissent sourds et deviennent aveugles tôt ou tard. En effet, ce syndrome associe une surdité congénitale à une affection dégénérative de la rétine évoluant vers la cécité. L'atteinte de l'oreille interne, cause de surdité profonde, est aussi responsable de troubles de l'équilibre,
  
- Le syndrome de Pendred, qui est la 2e cause la plus répandue. C'est une maladie génétique associant une surdité de transmission, des anomalies osseuses de l'oreille interne et un goitre thyroïdien secondaire à un trouble du transport de l'iode vers la cellule thyroïdienne. La présence d'anomalie thyroïdienne est variable; le goitre n'est pas présent à la naissance mais se développe dans la puberté ou à l'âge adulte. La fonction vestibulaire est anormale dans la majorité des cas. Le gène en cause est le gène PDS. Ce gène code pour la pendrine. Plusieurs mutations ont été identifiées au niveau du gène PDS [1,2],
  
- Le 3e cas le plus répandu est le syndrome de Jervel-Lange qui associe une surdité bilatérale avec une variation de l'électrocardiogramme. Cette variation est responsable de tachycardie ventriculaire, se traduisant cliniquement par des syncopes ou des morts brutales. Ces accidents surviennent lors d'efforts de stress ou à l'occasion de grands froids. En l'absence de traitement, la moitié des patients atteints par ce syndrome décède avant l'âge de 15 ans. Deux gènes ont été identifiés,

- Il existe aussi le syndrome de Waardenburg qui est la plus fréquente des maladies autosomiques dominantes. Il est associé à une anomalie de la pigmentation de la peau ou des cheveux (mèche blanche). Actuellement, six gènes [2] ont été identifiés,
- Parmi les autres syndromes répandus, nous pouvons citer les syndromes Branchio-Oto-rénal (BOR) associant une malformation branchiale et rénale et le syndrome d'Alport avec une variation de la glomérulopathie.

Un bilan clinique systématique est donc nécessaire lors de la recherche étiologique devant une surdité de perception.

Chez les enfants, tous ces examens doivent se faire avec le consentement des parents (Annexe 4). Ce sont des examens assez lourds, face à des parents souvent désespérés suite à la révélation de la surdité de leur enfant.

L'examen ophtalmologique est primordial, aussi bien pour le diagnostic de la surdité (syndrome d'Usher) que pour dépister une baisse de l'acuité qui pourrait en plus gêner pour la lecture labiale. Nous reviendrons plus tard sur les moyens existants face à la surdité.

La recherche d'hématurie et l'électrocardiogramme sont eux des examens plutôt simples et peuvent permettre une prise en charge précoce de deux syndromes (Alport et Jervell) où la pathologie associée peut être fatale pour l'enfant.

Si aucun de ces syndromes n'est relevé l'ORL pourra, si les parents souhaitent connaître l'origine de la surdité, orienter le généticien vers une surdité non syndromique et notamment la recherche de la connexine 26 (Annexe 5).

#### – Biologique

Comme nous l'avons déjà vu, le gène GJB2 code pour la protéine connexine 26.

C'est un gène de petite taille, composé de 2 exons dont le premier est non codant, le second

contenant à lui seul toute la séquence codante. Il s'exprime dans une grande variété de tissus épithéliaux et conjonctifs.

La technique principalement utilisée par tous les laboratoires de recherche est une technique de séquençage direct automatique du gène de la connexine pour trouver une mutation.

Le séquençage de l'ADN consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides d'un fragment d'ADN donné. Actuellement, la plupart des séquençages d'ADN sont réalisés par la méthode de Sanger. Cette technique utilise la réaction de polymérisation de l'ADN à l'aide d'une enzyme ADN dépendante (ADN polymérase) et des didésoxyribonucléotides (nucléotide où manque un atome d'oxygène nécessaire à l'élongation).

Elle permet la synthèse d'un brin d'ADN (après séparation de la molécule d'ADN double brin par dénaturation).

La séquence d'ADN contient l'information nécessaire aux êtres vivants pour survivre et se reproduire.

Déterminer cette séquence est donc très utile. Elle est utilisée pour identifier, diagnostiquer et potentiellement trouver des traitements à des maladies génétiques. En biologie par exemple, l'étude des séquences d'ADN est devenue un outil important pour la classification des espèces.

L'approche de Sanger est une méthode par synthèse enzymatique sélective. Initialement, la méthode de Sanger nécessitait de disposer d'un ADN simple brin qui servait de matrice pour la synthèse enzymatique du brin complémentaire.

Au cours des 25 dernières années, la méthode de Sanger a été largement développée grâce à plusieurs avancées technologiques importantes:

- La mise au point de vecteurs de séquençage adaptés. Les vecteurs (certains virus) permettent l'implantation dans la cellule cible de séquence d'ADN,
- Le développement de la synthèse chimique automatisée des oligonucléotides qui sont utilisés comme amorces dans la synthèse,
- L'introduction de traceurs fluorescents à la place des marqueurs radioactifs utilisés initialement,

- L'adaptation de la technique de Polymérase Chain Reaction (PCR) qui permet d'amplifier des séquences d'ADN, pour le séquençage,
- L'utilisation de séquenceurs automatiques de gènes. C'est un appareil capable d'automatiser l'opération de séquençage de l'ADN. Les instruments les plus modernes de séquençage automatique de l'ADN sont capables de lire jusqu'à 384 échantillons marqués à la fluorescence d'un coup et de réaliser jusqu'à 24 coups en une journée,
- L'utilisation de l'électrophorèse pour la séparation et l'analyse. L'électrophorèse en gel est utilisée pour séparer les molécules biologiques en fonction de leur taille et de leur charge électrique. Elle permettra ici de suivre grâce à un gel témoin la présence ou l'absence de bases nucléotidiques (comme c'est le cas pour la connexine 26).

Rappelons que la surdité de la connexine 26 est due à une absence d'une seule base guanine. Si le patient en est atteint, il manquera alors une base par rapport à la position 35 du gel témoin.

Le principe de cette méthode consiste à initier la polymérisation de l'ADN à l'aide d'un petit oligonucléotide (amorce) complémentaire à une partie du fragment d'ADN à séquencer.

Les quatre désoxyribonucléotides (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) sont ajoutés, à une faible concentration de l'un des quatre didésoxynucléotides (ddATP, ddCTP, ddGTP ou ddTTP) dans 4 bacs différents. Ces didésoxynucléotides agissent comme des terminateurs de chaîne : une fois incorporés dans le nouveau brin synthétisé, ils empêchent la poursuite de l'élongation. Cette terminaison se fait spécifiquement au niveau des nucléotides correspondant au didésoxyribonucléotide incorporé dans la réaction.

Par exemple, dans la réaction où on a ajouté du ddGTP, la synthèse s'arrête au niveau des G. Le mélange réactionnel contenant à la fois du dGTP et un peu de ddGTP, la terminaison se fait suivant que l'ADN polymérase utilise l'un ou l'autre de ces nucléotides. Il en résulte un mélange de fragments d'ADN de tailles croissantes, qui se terminent tous au niveau d'un des G dans la séquence. Ces fragments sont ensuite séparés par électrophorèse sur gel, ce qui permet ainsi de repérer la position des G dans la séquence. La détection des fragments ainsi synthétisés se fait en incorporant un traceur dans l'ADN synthétisé. Initialement, ce traceur était radioactif aujourd'hui, on utilise des traceurs fluorescents attachés soit à l'oligonucléotide, soit au didésoxyribonucléotide.

La détermination complète de la séquence du gène est une technique lourde rendue nécessaire par la multiplicité des mutations déjà identifiées.

Le diagnostic moléculaire de plusieurs formes génétiques de surdité congénitale ou d'apparition précoce est mis en œuvre progressivement. Celui de lié à la connexine 26 dit aussi DFNB1 (DeaFNess B1), en raison de sa fréquence et de la petite taille du gène, est aujourd'hui disponible dans les pays développés et dans plusieurs pays en voie de développement. Il est proposé généralement, dans le cadre d'un conseil génétique.

Pour effectuer le test Cx26, un échantillon d'ADN est donc obtenu par prélèvement et la séquence du gène Cx26 est analys e comparativement à celle de la séquence d'ADN non muté.

Certains laboratoires de recherche examinent toute la séquence du gène Cx26, tandis que d'autres laboratoires n'étudient que la séquence codante, ou même la partie responsable de la mutation la plus répandue (35delG).

C'est généralement le médecin ORL ou généticien qui enverra les prélèvements et donnera les résultats au patient. Il existe quatre issues possibles au test de Cx26:

- Si deux mutations identiques sont trouvées (par exemple 35delG/35delG), on peut supposer que la perte d'audition du patient est caus e par la Cx26. Le patient est alors porteur homozygote pour ce gène, et fait partie des 25 % des cas atteints de la maladie,
- Si aucune mutation n'est détectée, le laboratoire doit d'abord examiner la façon dont le test a été effectué. Si l'ensemble de la séquence a été analys e et qu'aucune mutation n'a été trouvée, il est peu probable que la perte d'audition du patient ait été caus e par des mutations Cx26,
- Certains changements dans le gène de la connexine ne sont pas considérés comme influents sur la fonction du gène. Parfois, une nouvelle mutation est trouvée et il n'est pas encore clairement établi que le changement entraîne la perte d'audition ou non. Des études plus poussées devront être effectuées avant qu'une conclusion définitive ne soit faite,
- Si une seule mutation est détectée, l'interprétation peut être difficile.

La mutation Cx26 peut n'avoir aucun lien avec la surdité. La perte auditive est due soit à un autre gène soit à une maladie non génétique.

Le test n'a pas détecté la seconde mutation. Même si l'examen de l'ensemble des régions des séquences codantes du gène permet de détecter la plupart des mutations, il y a d'autres régions des gènes environnants qui pourraient contenir une mutation. Malheureusement, ces séquences sont rarement analysées.

La mutation peut agir comme une mutation dominante, ce qui signifie que seule une mutation est nécessaire pour causer une perte auditive.

Il peut y avoir une mutation dans un autre gène codant pour une protéine appelée la connexine 30, qui peut travailler de concert avec la mutation Cx26 provoquant une perte auditive. Dans ce cas le médecin devra se renseigner pour savoir si le laboratoire permet de tester la mutation Cx30.

Il existe donc plusieurs causes de déficit auditif et les recherches actuelles ne permettent pas de décrire avec précision les mécanismes qui interagissent au niveau de la cochlée et qui pourraient entraîner des dysfonctionnements, avec notamment l'interaction avec la connexine 30 ou encore l'utilisation d'un second messager, comme l'inositol triphosphate au niveau des cellules.

Etudions le cas du lien avec la connexine 30.

Nous avons vu que dans 50 % des cas, une seule mutation est identifiée dans le gène GJB2.

Des études ont démontré l'existence d'une délétion importante sur un autre gène dit GJB6 proche du gène GJB2 est qui conduit à une protéine tronquée, la connexine 30. L'étude de cette protéine est importante aussi pour comprendre le fonctionnement de la connexine 26, car il arrive qu'elles s'associent ensemble pour former des connexons. Les résultats suggèrent que cette anomalie pourrait être la cause la plus fréquente des surdités autosomiques récessives.

Afin de comprendre la pathogénie des formes génétiques de surdités liées aux mutations des gènes codant pour les connexines 26 et 30, une équipe dirigée par Christine Petit, chercheur à l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) a étudié des modèles murins rendus génétiquement déficients pour l'une ou l'autre de ces protéines. Les souris déficientes en

connexine 30 ne présentent aucun potentiel endocochléaire, ce qui rend compte en partie de leur surdité profonde à laquelle contribue également la perte de certaines cellules de l'épithélium sensoriel auditif.

Reste à expliquer pourquoi la Cx26 (ou même à l'inverse la connexine 30) colocalisée avec la Cx30, ne semble pas capable de compenser l'absence de Cx30, puisque toutes les jonctions gap sont perméables au potassium. Cette absence de complémentation fonctionnelle est la signature des maladies liées aux connexines. Cette réponse est due à une étude [3] où à chaque connexine correspondrait une perméabilité différente aux ions et aux messagers secondaires, tel que l'inositol tri phosphate.

Cas de l'inositol triphosphate.

La mutation V84L (Valine position 84 Leucine) du gène de la connexine 26 est aussi responsable de la surdité DFNB1, mais n'empêche pas, selon une étude [4] la formation d'un canal fonctionnel. Le Professeur M. Beltramello a donc émis l'hypothèse d'une perméabilité modifiée de ce canal : son étude démontre que les canaux V84L ont une perméabilité réduite à un messenger secondaire, l'inositol tri phosphate qui permet la libération de calcium cellulaire et donc un enchaînement de réactions cellulaires importantes. Ainsi, dans des cellules infectées par la mutation grâce à un vecteur par exemple, les canaux formés par les Cx26 natives ou mutées V84L ont des conductances normales et une probabilité d'ouverture identique. De plus, la perméabilité de ces canaux à un traceur fluorescent couramment utilisé pour mettre en évidence les couplages intercellulaires est également comparable. En revanche, on observe une très nette différence de comportement des canaux V84L lors de l'injection dans des cellules couplées d'inositol tri phosphate: des changements de concentration du  $Ca^{2+}$  cytosolique sont alors remarquées et la perméabilité à l'inositol a disparu. La mutation V84L semble donc modifier la structure du canal, réduisant le passage de l'inositol sans compromettre le passage des ions. La même étude rapporte également que la perméabilité des canaux Cx30 au second messenger est plus faible que celle des canaux Cx26: la Cx30 ne serait donc pas capable de remplacer la Cx26.

Parce que l'oreille interne humaine est un organe délicat et profondément enchâssé dans les rochers, il a été jusqu'à présent difficile d'analyser les bases moléculaires de l'audition et des surdités en étudiant directement les cellules et leurs composants moléculaires. De ce fait, il est très utile d'identifier tous les gènes impliqués et d'en déduire la nature et la fonction des protéines pour lesquelles ils codent. Une approche consiste à cloner les gènes défectueux dans les

différentes formes de surdités héréditaires. Au cours des dix dernières années, plusieurs gènes associés à des formes de surdité héréditaire ont été localisés sur les chromosomes humains et certains déjà ont été identifiés. Les progrès à venir seront nombreux avec de nouvelles pistes de recherches et le séquençage complet du génome humain.

Mais le meilleur des traitements ne serait être efficace sans un dépistage précoce et une prise en charge globale.

## **4. Dépistage et prise en charge**

### **4.1. Le dépistage**

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

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

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

Le meilleur moyen pour garantir le dépistage est donc de l'effectuer directement à la maternité quelques heures ou quelques jours après l'accouchement de la mère. Le test est directement fait dans la chambre, en présence des parents. Cependant, la persistance de liquide dans l'oreille moyenne derrière le tympan peut engendrer un test faussement anormal dit alors faux positif. Heureusement ces erreurs restent négligeables et le liquide peut disparaître en quelques jours, améliorant la fiabilité des tests à partir du 2<sup>e</sup> jour de vie.

Ces explorations ne nécessitent pas la participation active de l'enfant mais ce dernier doit être suffisamment calme. Ce sont des tests objectifs. Les tests subjectifs, réalisés pour des enfants un peu plus âgés, nécessitent la participation de l'enfant ou du moins sont basés sur son



comportement.

#### **4.1.1. Les tests objectifs**

##### **- Les otoémissions acoustiques**

Les otoémissions acoustiques (OEA) ont été découvertes en 1978 par Kemp. Elles représentent une quantité d'énergie émise par l'oreille interne (cellules ciliées externes) vers l'oreille moyenne, puis vers la chaîne ossiculaire jusqu'à la membrane tympanique. Cette énergie est traduite par le tympan en signal sonore.

Il existe divers types d'OEA : les OEA spontanées et les OEA provoquées (OEAp). Les premières sont émises spontanément par les cellules ciliées externes en dehors de toute stimulation sonore. Les OEAp sont une réponse acoustique générée par les cellules ciliées externes cochléaires en réponse à une stimulation sonore. Cette stimulation acoustique est représentée par un « click » qui est un mélange de plusieurs sons différents d'une durée très brève. Ce sont les OEAp qui sont proposées comme test de dépistage en période néonatale.

Il existe une forme très particulière d'OEAp, appelée les produits de distorsion acoustique (PDA). Les PDA sont des OEA provoquées par la stimulation de la cochlée par deux sons purs. Les PDA sont générés sur le même principe que les OEA, mais la réponse est plus spécifique car elle permet une exploration auditive plus précise au niveau fréquentiel. Les PDA sont beaucoup moins employés dans le dépistage de la surdité chez le nouveau-né mais ont été proposés chez l'adulte comme moyen de dépistage des surdités liées au travail dans le bruit.

La technique de l'enregistrement est simple.

Une sonde est placée dans le méat acoustique externe après avoir vérifié l'intégrité du conduit auditif externe et du tympan. Cette sonde comprend un écouteur miniature délivrant un son et un microphone recueillant les OEA. Le click est répété à une cadence de 50 par seconde sur une durée de 20 ms. Les OEAp, qui correspondent à un moyennage de plusieurs centaines de réponses sont détectées par des appareils automatiques possédant des algorithmes internes. La réponse obtenue est : absence ou présence d'OEAp. Différents appareils sont disponibles sur le marché.

Cet examen est simple et peu invasif. Avec les appareils actuels, la durée de l'examen est souvent inférieure à une minute par oreille.

Le dépistage est le domaine de prédilection de l'utilisation des OEAp. La majorité des dépistages qui font appel aux OEAp utilisent un dispositif à deux étapes : les nouveau-nés ayant un résultat suspect au premier test sont testés systématiquement une deuxième fois.

#### - Les Potentiels évoqués auditifs

Les potentiels évoqués auditifs (PEA) du tronc cérébral correspondent à l'enregistrement de surface de l'activité électrique de la cochlée, de la branche cochléaire du nerf vestibulocochléaire et des premiers relais du tronc cérébral lors d'une stimulation sonore. L'enregistrement des PEA dérivent du principe de l'électroencéphalogramme.

Le principe est d'enregistrer par des électrodes de surface des potentiels électriques qui prennent naissance à différents niveaux du système nerveux en réponse à une stimulation acoustique.

Selon la chronologie d'apparition des réponses obtenues, il existe les potentiels précoces, semi-précoces et tardifs:

- PEA du tronc cérébral ou PEA précoces : la réponse est obtenue 1 à 10 ms après la stimulation. Les ondes sont notées, selon leur ordre d'apparition, de I à V,
- PEA de latence moyenne ou PEA semi-précoces: la réponse obtenue survient au-delà de 10ms,
- PEA de latence tardive : leur apparition a lieu entre 50 et 250 ms après le début du stimulus acoustique.

Depuis les années 1980, les PEA du tronc cérébral ont été développés pour la recherche de lésions rétro-cochléaires et pour la recherche de seuils auditifs chez l'enfant. Les PEA peuvent être enregistrés selon différentes méthodes : la méthode classique, la méthode selon un mode automatisé et la méthode par la dynamique temporelle du tronc cérébral.

Le plus petit stimulus sonore pour déclencher l'apparition d'ondes des PEA du tronc cérébral (seuils auditifs) est recherché et la morphologie et les latences des ondes sont analysées (recherche de pathologies endo ou rétro-cochléaires).

Chez l'enfant, l'étude des PEA précoces permet de déterminer le seuil d'audition. La technique chez l'enfant est la même que chez l'adulte. Les potentiels sont recueillis par des électrodes de surface en réponse à des stimuli acoustiques brefs appelés clics. Les électrodes sont placées, après préparation cutanée, au niveau du front ou de la mastoïde. La stimulation acoustique se fait sous forme de clics, délivrés par des écouteurs traditionnels ou écouteurs de type insert. Le seuil

correspond à la plus faible intensité de stimulation par clic permettant de visualiser l'onde V. Le seuil doit être reproductible au moins sur deux enregistrements pour être fiable. La figure 9 (d'après Legent et al. [5]) montre un exemple de tracé de PEA précoces.

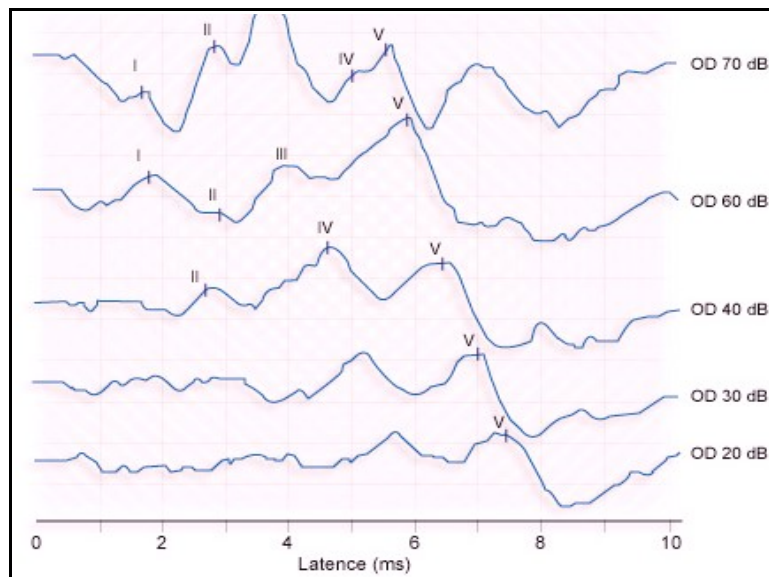


Figure 9 Potentiels évoqués auditifs précoces enregistrés pour différentes intensités (d'après Legent F et al.)

L'examen est possible chez un enfant calme afin d'éviter les signaux électromyographiques pouvant parasiter le tracé. Cet examen est possible dès la naissance, mais la détermination des ondes peut être difficile jusqu'à 6 mois. Dans ce cas, il est impératif de refaire cet examen à 6 mois. La durée de cet examen est variable, elle dépend surtout du comportement de l'enfant. Elle varie entre 30 et 45 minutes.

Les potentiels évoqués automatisés (PEAA) ont été développés pour permettre l'évaluation d'un risque de surdité par un test rapide. Les PEAA s'enregistrent en stimulant l'oreille avec une seule intensité sonore, le plus souvent de 35dB. Les potentiels sont recueillis par des électrodes de surface au niveau du front. La stimulation auditive est représentée par des clics de 100 par seconde, avec un spectre fréquentiel large, à une intensité de 35 dB.

Les appareils fournissent une réponse binaire: présence ou non d'une réponse à une stimulation auditive de 35 dB.

La durée moyenne de réalisation des PEAA chez un nouveau-né varie de 4 à 8 minutes.

## - L'impédancemétrie

Elle comprend l'étude des réflexes stapédiens et la tympanométrie. Il ne s'agit pas d'un véritable examen audiométrique mais il a une place importante dans le bilan auditif de l'enfant car il permet d'explorer l'oreille moyenne.

La tympanométrie, précédée d'un examen otoscopique, mesure les variations d'impédance de l'oreille moyenne lors de variations de pressions appliquées dans le méat acoustique externe. Ce test permet de tester la pression aérienne de l'oreille moyenne, de la mécanique du tympan, de la chaîne des osselets.

Le réflexe stapédien permet l'étude des réflexes des muscles de l'oreille moyenne. Ce réflexe met en jeu des voies nerveuses complexes. La voie afférente est la racine cochléaire du nerf vestibulocochléaire et la voie efférente est le nerf facial. Une stimulation acoustique intense (90 à 95 dB) provoque la contraction de ces muscles ce qui augmente la rigidité de l'ensemble de la chaîne ossiculaire.

### **4.1.2. Les tests subjectifs**

A côté de ces tests prévus directement à la maternité, il existe aussi des tests dits subjectifs, et non plus objectifs, que les médecins ORL peuvent pratiquer en consultation et qui permettent de détecter des surdités un peu plus tardives.

Ces enfants sont souvent envoyés à la demande d'un professeur de l'école ou des parents qui s'inquiètent du comportement ou du retard de langage de l'enfant. Nous reviendrons plus tard sur le retard de langage chez l'enfant.

Ces tests subjectifs seront différents selon l'âge de l'enfant.

#### - Le test du babymètre

Ce test réalisé de la naissance à 3 mois, d'interprétation subjective, a perdu de son intérêt depuis

l'apparition des otoémissions. Le babymètre permet l'émission dans un écouteur de bruit filtré dans la zone grave, inférieure à 500Hz, dans la zone des fréquences moyennes entre 1000 et 2000Hz et dans la zone des fréquences aiguës supérieures à 2500Hz. Le bruit est émis à une intensité variable de 35 à 100dB. Les réactions de l'enfant sont observées en présence de stimuli auditifs. Il existe différents types de réponses comme l'arrêt de succion ou des pleurs qui sont autant d'indicateurs.

Le test est positif des deux côtés pour les différentes fréquences étudiées : il est considéré comme normal. Il s'agit d'un test de dépistage visant à éliminer une surdité bilatérale sévère ou profonde.

Le test est positif d'un seul côté et/ou pour certaines fréquences : une surdité est suspectée. L'enfant sera revu systématiquement entre 3 et 6 mois.

Le test est négatif : une surdité sévère ou profonde doit être suspectée. La poursuite des examens audiométriques s'imposent.

#### - Le test de réaction vocale

Les réactions de l'enfant (entre 3 à 6 mois) sont étudiées en réponses à des bruits vocaux (un « coucou » pour explorer les fréquences 250 et 500 Hz, des sifflements pour les fréquences 2000-3000Hz, des « tch » pour les fréquences 3000 et 4000 Hz). A 6 mois, la réponse normale se situe autour de 40 dB.

#### - Le réflexe d'orientation conditionné

Le réflexe d'orientation conditionné (ROC) utilise le réflexe d'orientation vers la source sonore mais en conditionnant l'enfant (de 1 à 2 ans) par une récompense visuelle. L'enfant est assis sur les genoux de ses parents et est placé devant deux haut-parleurs à moins d'un mètre. Dans un premier temps, la stimulation sonore (son de fréquence grave et d'intensité forte) est émise en même temps qu'apparaît une scène visuelle de façon à intéresser l'enfant. Dans un deuxième temps, le son est envoyé de façon isolé. Ce bruit précède la scène visuelle captivante. L'enfant oriente sa tête vers le bruit, puis la scène visuelle est envoyée (récompense).

#### - Le test du Peep-show

Les réponses de l'enfant (2 à 4 ans) doivent s'intégrer dans un jeu. Le conditionnement consiste à expliquer à l'enfant que dès qu'il entend un son, il devra appuyer sur un interrupteur pour

déclencher l'apparition d'une scène visuelle captivante (passage d'un train électrique par exemple).

#### - L'audiométrie tonale et vocale

Pour l'audiométrie tonale (après 5 ans), les mêmes conditions techniques que pour les adultes peuvent être utilisées. Cependant pour rendre l'examen plus attractif, on peut proposer à l'enfant de réaliser un jeu (déplacer des billes, compléter un puzzle) lorsque le son est entendu. Le seuil tonal doit être toujours vérifié par une audiométrie vocale. Pour l'audiométrie vocale, la plus grande coopération de l'enfant est nécessaire. Les résultats doivent être interprétés en fonction des possibilités d'expression orale de l'enfant.

Comme nous l'avons déjà vu un peu plus haut, le bilan médical doit donc être tout d'abord clinique, fondé sur un interrogatoire dirigé et un examen ORL, pédiatrique et ophtalmologique. Certains examens complémentaires systématiques semblent nécessaires à un diagnostic étiologique précis de surdité d'origine génétique: examens audiométriques familiaux, tomodynamométrie des rochers, électrocardiogramme et recherche d'hématurie.

Un conseil génétique doit être proposé à tout parent ayant un enfant sourd et tout adulte sourd. Il permet dans un grand nombre de cas d'affirmer l'origine génétique de la surdité. Les médecins le proposent aux parents désireux de connaître l'origine de la surdité, mais le conseil génétique n'est pas systématique, notamment pour les parents attendant un enfant.

En effet, il est en théorie possible de savoir, dès le début de la grossesse, si l'enfant à naître porte une mutation de ce gène. La question peut se poser, notamment, dans les familles où un ou plusieurs enfants nés auparavant sont sourds. Mais le Comité Consultatif National d'Éthique a émis un avis défavorable quant à la pratique d'une interruption thérapeutique de grossesse dans le cas où une surdité isolée serait diagnostiquée pendant la grossesse [6].

En revanche, le diagnostic pourrait être une aide au dépistage précoce de surdité chez un deuxième enfant. Ainsi, la famille, informée de sa surdité et des moyens pour y faire face, pourrait appareiller l'enfant au plus tôt et réduire son handicap. Les recherches en génétique suscitent maintenant de vrais espoirs. Jusqu'ici peu soutenues, elles méritent de l'être davantage pour aboutir à des traitements. L'amélioration de la prise en charge, de l'insertion sociale, et la recherche de traitements vont, espère-t-on, permettre aux sourds de mieux vivre leur handicap.

## **4.2. La prise en charge**

Lorsque le diagnostic est posé, la prise en charge doit être pluridisciplinaire, avec bien sûr le suivi de l'ORL mais entre en jeu 2 moyens importants pour permettre à l'enfant l'apprentissage des modes de communication: il s'agit de l'appareillage auditif et de la rééducation orthophonique.

### **4.2.1. L'appareillage auditif**

Pour guider l'appareillage, aussi bien pour les prothèses auditives conventionnelles que pour l'implant cochléaire (dans le cas de surdité plus profonde), l'audioprothésiste procédera en premier lieu à des examens subjectifs (voir chapitre dépistage) après avoir vu avec le patient «l'histoire» de la maladie.

Le rôle de l'audioprothésiste est à ce niveau primordial car souvent les patients sont en attente d'une solution adaptée et efficace.

Ils se retrouvent souvent désemparés après le «choc» de l'annonce de la surdité de leur enfant; On dit qu'ils sont en période de «deuil» de l'enfant voulu. Les modes de communication et l'interaction parents-enfants ont changé.

Ils trouvent donc chez l'audioprothésiste l'écoute nécessaire et les motivations qui leur permettront de franchir les étapes unes à unes. L'audioprothésiste aura donc un rôle rassurant en expliquant, non plus les signes ou les causes de la maladie, mais les solutions existantes. Il leur annoncera aussi que maintenant c'est lui qui prendra en charge la surdité de l'enfant et qui les orientera le plus possible vers des solutions et intervenants adaptés. Les parents repartent souvent du premier rendez-vous remotivé à affronter les épreuves que peut entraîner la surdité.

Au bout de quelques séances, l'enfant ou l'adulte sourd sera équipé d'appareils auditifs conventionnels ou implantables:

## –Les prothèses auditives

Les aides auditives permettent de capter l'information sonore puis de l'amplifier de façon adaptée au déficit auditif de l'enfant. Les réglages pour l'audioprothésiste seront différents qu'il s'agisse d'un enfant ou d'un adulte. Il est de rigueur, lors de l'appareillage d'un enfant de ne pas activer les supprimeurs de bruit pour permettre à l'enfant de « capter » et de s'imprégner d'un maximum de sons. Il est quand même préférable de sous corriger que de sur corriger afin d'éviter tout risque de traumatisme ou de rejet de l'appareillage. Les prothèses proposées sont systématiquement à embouts souples (moins traumatiques en cas de choc), en contours d'oreille, et en stéréophonie. Un suivi régulier est organisé avec un renouvellement des appareils tous les 4 ans minimum, sachant que chez les enfants, les prothèses peuvent être perdues, abîmées ou devenir inadaptées en fonction de l'évolution de leur surdité.

## –L'implant cochléaire

L'implant cochléaire (IC) est une prothèse auditive implantable qui permet la transduction du signal acoustique en un signal électrique, rôle effectué normalement par les cellules ciliées internes. En cas de surdité ces cellules sont absentes ou en nombre insuffisant, l'IC va alors assurer cette transduction.

L'implant cochléaire représente alors l'appareil prothétique le plus adapté pour rétablir, du moins en partie, les fonctions d'élaboration auditive puisqu'il stimule directement le nerf acoustique, contournant la cochlée abîmée. L'opération de l'implant peut être simplifiée de cette manière: le signal acoustique, capté par un microphone, est analysé et recodé en impulsions électroniques à l'échelle de milliampères au niveau du modiolus, rejoignant ainsi les fibres du nerf cochléovestibulaire activées sélectivement par les caractéristiques spectrales du signal entrant.

Il est donc constitué d'une partie externe et d'une partie interne.

La partie externe est composée d'un microphone situé au niveau rétro-auriculaire qui transforme les sons en signaux électriques et les envoie à un processeur. Le signal est ainsi transmis par induction électromagnétique à l'antenne de la partie interne introduite par intervention chirurgicale.



La partie interne, à son tour, est composée d'un récepteur et d'un système d'électrodes (une 20e). Le premier est composé d'un module en céramique ou en titane contenant une antenne réceptrice et une puce. La puce permet le décodage de l'information reçue du processeur externe et la transmission de l'information aux électrodes intra cochléaires capables de stimuler les fibres du nerf cochléaire.

Les sensations sonores perçues par le sujet peuvent au début ne pas correspondre aux sensations de l'audition normale, ni à celles de l'audition appareillée de façon externe. C'est la raison pour laquelle une éducation auditive spécifique pratiquée avec un orthophoniste est presque toujours nécessaire à sa bonne intégration par le sujet qui la porte.

Après une période d'adaptation, les résultats deviennent très souvent excellents : de très nombreux adultes devenus sourds ou enfants implantés très précocement sont par exemple capables d'utiliser le téléphone.

L'implantation se fait sous anesthésie générale et l'opération pour une oreille dure trois heures environ. Les électrodes cochléaires sont glissées dans cette dernière après création d'une minime ouverture dans l'os mastoïde, derrière l'oreille.

La décision de subir l'intervention est avant tout une question de motivations personnelles du patient. Une procédure complexe d'évaluation clinique et psychologique de chaque patient est requise.

Les indications classiques d'implantation cochléaire sont les suivantes :

- Âge à l'implantation: elle doit être la plus précoce possible, après la réalisation d'un bilan de surdité, d'un bilan orthophonique et d'un essai prothétique,
- Audiométrie: en cas de surdité profonde, l'IC est indiquée dès lorsque le gain prothétique ne permet pas le développement du langage oral.. Par contre en cas de surdité sévère, l'IC est indiquée lorsque le seuil d'intelligibilité de mots en liste ouverte est inférieur à 50 %. Le test auditif est réalisé, en champ libre à 60 dB, avec des prothèses auditives bien adaptées. En cas de fluctuations, il y a indication à une implantation cochléaire lorsque les critères ci-dessus sont atteints plusieurs fois par mois et/ou lorsque les fluctuations retentissent sur le langage de l'enfant,
- Absence de contre-indication médicale (absence de pathologie de l'oreille moyenne) ou radiologique (anomalie de la cochlée).

Afin d'évaluer l'effet réalisé par la prothèse, le test en champ libre avec prothèse est effectué: ce test est fait dans un environnement silencieux, les sons sont transmis par haut-parleurs

positionnés à droite et à gauche du patient, à une distance d'un mètre. Dans le cas des adultes ayant acquis le langage verbal, l'audiométrie vocale évalue la fonctionnalité de l'appareil auditif en entier et de toutes les structures extra-auditives participant à la compréhension du langage verbal.

En présence d'un déficit auditif grave, le seuil vocal reste au niveau de détection, même lors de stimulation d'intensité maximale et donc ne rejoint jamais le seuil de perception. L'examen prévoit la possibilité d'utiliser une liste de paroles et/ou de phrases adaptées pour les adultes ou pour les enfants. L'évaluation de la perception verbale pour les enfants qui n'ont pas encore acquis un vocabulaire suffisant pour l'audiométrie vocale se fait souvent en l'effectuant de vive voix durant l'évaluation.

Le rapport de l'Anaes de 1999 [7] a fait le point sur l'efficacité, la sécurité et les bénéfices potentiels des IC. Ces bénéfices peuvent aller de l'amélioration de l'audition des sons environnants à l'acquisition du langage parlé. Cependant, l'évaluation des résultats chez un enfant implanté est difficile car le bénéfice attendu est fonction des capacités de perception des sons, du temps de port de l'IC mais aussi de l'environnement familial (mode de communication).

Chez l'enfant sourd, l'adaptation prothétique est un élément indispensable à l'organisation de son système auditif. Elle devra donc être menée en parallèle avec une prise en charge éducative et rééducative spécialisée.

#### **4.2.2. La rééducation orthophonique**

Au cours de cette prise en charge, l'orthophonie est indispensable.

Elle est mise en place après une évaluation des capacités de communication du nourrisson et permet un accompagnement parental dans la stimulation verbale et non verbale. La prise en charge orthophonique s'étale sur de nombreuses années. Elle est différente dans le cas des surdités congénitales pré-linguales ou des surdités acquises ou évolutives.

Lorsque les enfants sont sourds congénitaux, l'orthophonie a pour but de stimuler l'éveil auditif, de mettre en place des aides à la communication et de favoriser le langage oral.

L'orthophoniste va alors essayer de faire découvrir par tous les moyens ludiques la possibilité d'écouter un son. Le point principal est de fixer l'attention de l'enfant sur un bruit. Il est souvent accompagné d'image visuelle ou autre, pour que l'enfant puisse mieux s'en imprégner. Contrairement à la séance chez l'audioprothésiste basée sur les réglages, l'enfant va aller plus volontiers chez l'orthophoniste où les séances sont plus basées sur les jeux.

Les orthophonistes proposent plusieurs modes de communication à l'enfant et aux parents.

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

–La langue des signes française

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

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

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

–La langue parlée complétée

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

Le code se compose de huit configurations de main pour représenter les consonnes ainsi que de cinq emplacements sur le visage pour représenter les voyelles (Annexe 7).

La combinaison de la position et de la forme de la main constitue l'image visuelle de la syllabe prononcée et permet à l'interlocuteur de différencier, par exemple les mots suivants: le bain, le pain, la main, qui sont trois mots parfaitement identiques sur les lèvres, on parle alors de sosies labiaux.

Le code LPC permet donc de différencier des phrases où la lecture labiale est la même. Les exemples des phrases «Il mange des frites et il marche très vite», où la lecture labiale est la même, peuvent être différenciées par la LPC.

Elle permet de visualiser la totalité du message oral et de lever les ambiguïtés de la lecture labiale. Même si l'audition est par définition le principe de l'acquisition du langage oral chez l'enfant entendant, la LPC permet de l'abstraire pour faciliter l'apprentissage de la langue française orale et écrite chez l'enfant sourd.

En effet, la lecture labiale est très incomplète : on estime que seulement 30% du message oral est perçu par ce moyen. L'enfant sourd ne peut reconnaître le mot qui est prononcé s'il ne le connaît pas, d'où l'importance d'un vocabulaire riche et bien maîtrisé, et il ne peut le reconnaître à plus forte raison qu'il n'en a perçu qu'une partie. La LPC permet à la personne sourde d'identifier la structure grammaticale et les mots prononcés de façon optimale pour enrichir son vocabulaire.

L'enfant acquiert le sens des mots comme un enfant entendant grâce à l'utilisation de la LPC. Cela lui permet d'apprendre à lire, à écrire, comme les enfants entendants.

Elle est souvent utilisée pour un enfant implanté, si possible avant l'implantation et pendant la période d'apprentissage du langage.

Il n'y a pas d'âge pour coder à un enfant sourd; le plus tôt est toujours le mieux.

Il est possible de coder à un enfant de quelques mois en répétant son babillage. C'est un outil de communication au quotidien. Grâce à la visualisation des phonèmes par la LPC, les enfants sourds acquièrent la langue française de manière naturelle au sein de la famille.

Les parents peuvent transmettre à leur enfant, dans la langue française, leur conception du monde, leurs valeurs, leurs croyances. Avec l'apprentissage de la lecture, l'enfant sourd a accès à la culture française, orale et écrite.

La LPC peut être apprise par les camarades de l'enfant sourd, cela favorise donc l'insertion sociale et scolaire du jeune sourd. Les enfants peuvent être maintenus en école classique, en intégration. Notons qu'il existe deux types d'intégration:

L'intégration individuelle, où les enfants sont en classe « normo-entendante » avec un soutien orthophonique en libéral ou par un CAMSP (centre d'action médico-social précoce) ou un SSEFIS (service de soutien à l'éducation familiale et à l'intégration scolaire).

L'intégration collective avec une classe annexée dans l'école classique avec du personnel spécialisé dans certains cours (codeur LPC, interprète LSF). Il s'agit des CLIS (classe d'intégration scolaire) en école primaire et des UPI (unité pédagogique d'intégration) de la 6ème à la terminale. Les structures spécialisées sont gérées par la maison du handicap.

La LPC est un outil assez facile à apprendre. De cette manière les enfants entendants peuvent communiquer avec la LPC pour leur plus grand plaisir. Il existe des conditions adéquates pour l'optimisation de la pratique:

- L'enfant sourd doit bénéficier d'un bain de langage en quantité, en qualité et en variété pour acquérir la langue française. En effet, l'enfant doit «entendre» des expressions pour en apprendre le sens,
- Le codeur ou la personne qui code doit utiliser son expressivité pour donner envie à l'enfant de le regarder mais aussi pour l'aider à comprendre certains mots,
- Il faut veiller à avoir un rythme qui convient à l'enfant. Pour les parents débutants avec un petit enfant, la maîtrise de la LPC va aller progressivement en suivant le rythme de l'enfant. Il ne faut pas oublier que l'enfant doit lui aussi apprendre à décoder (action de comprendre le code),
- La personne qui code doit coder de façon synchronisée avec sa parole pour que l'enfant utilise au mieux le complément de lecture labiale,
- Pour qu'une situation de communication en LPC soit bonne, il faut des conditions favorables telle qu'un bon éclairage, l'interlocuteur doit avoir une bonne articulation.

L'apprentissage du LPC étant simple (quelques jours seulement d'apprentissage, contrairement à

la LSF dont l'apprentissage est continu) les parents peuvent s'exprimer plus rapidement. On apprend en premier lieu le codage aux parents et c'est à l'enfant à apprendre à décoder et donc à utiliser toutes ces facultés intellectuelles pour comprendre la construction du langage.

En définitif, l'orthophoniste va proposer les 2 voies aux parents et ce sont eux qui choisissent de s'orienter vers telle ou telle méthode.

Il est même possible de les compléter; par exemple de commencer par la langue des signes pour le nourrisson n'utilisant pas encore la parole, puis de passer au langage parlé complété.

Ce travail va permettre aux parents de retrouver ou de trouver une réelle complicité avec leurs enfants. La surdité n'est plus un facteur entravant l'interaction entre eux. Ils retrouvent le plaisir de jouer, communiquer, échanger. L'enfant se voit alors confié un outil indispensable à sa structuration. Il devient capable alors d'exprimer ses joies, ses peines, ses émotions. Il a la possibilité de dire qu'il n'est pas d'accord et d'en expliquer les raisons. Les parents, eux aussi seront soulagés de pouvoir enfin comprendre leurs enfants dans ces phases.

Heureusement, les progrès scientifiques ne cessent d'évoluer, et il n'y a pas un jour sans qu'une équipe fasse une avancée. Pour l'heure actuelle les recherches sur la connexine 26 sont un peu espacées. Mme C. Petit et son équipe s'oriente actuellement sur une autre maladie touchant toutes les personnes arrivant à un certain âge de la vie : la presbyacousie. Nous détaillerons un peu plus bas son étude et les moyens utilisés.

### **4.2.3 Quelques thérapies géniques**

Il existe actuellement quelques avancées dues aux progrès scientifiques et qui pourront très bien s'appliquer au traitement de la connexine 26.

- L'adrénoleucodystrophie (ALD) [8] est une maladie génétique rare mais mortelle. Elle entraîne la destruction progressive du système nerveux central (moelle épinière et cerveau), conduisant à la perte des fonctions cognitives et motrices et au décès. La greffe de moelle osseuse ne suffit pas : les donneurs sont trop rares et le risque de complications élevé. Un

nouveau traitement vient d'être testé sur deux enfants, à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul à Paris, par des équipes de recherche françaises associant l'Inserm, l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris et l'Université Paris-Descartes. Des cellules souches provenant de la moelle osseuse des enfants malades ont été prélevées, modifiées en laboratoire puis réinjectées aux patients. Un vecteur dérivé du virus du Sida y était associé. Le virus du Sida est en effet le seul à pouvoir pénétrer dans le noyau des cellules qui ne se divisent pas: les cellules souches et les neurones. Celles-ci, atteintes par l'ALD, ont ainsi reçu le gène thérapeutique créé par les chercheurs. Aucun effet secondaire n'a été observé jusqu'ici. Cette première mondiale offre des perspectives de traitement pour toutes les leucodystrophies, ainsi que pour d'autres maladies plus fréquentes. L'Association européenne contre les leucodystrophies (ELA) entend continuer à soutenir la recherche, et ainsi étendre les essais à l'Europe entière.

- Il y a une dizaine d'années, 10 enfants atteints d'une maladie les privant de défenses immunitaires [9] étaient traités par thérapie génique. Ces "bébés bulles", obligés de vivre dans des chambres stériles dès leur naissance, sont aujourd'hui des enfants comme les autres et vont très bien. Aujourd'hui perfectionnée, la technique de thérapie génique devrait profiter à 15 autres enfants dans le cadre de nouveaux essais cliniques. Cette rare maladie génétique, caractérisée par une absence totale de cellules capables de défendre l'organisme contre les infections, oblige les enfants touchés à vivre dans une chambre stérile dès leur naissance. La greffe de moelle osseuse issue d'un donneur familial était l'un des seuls moyens de traiter ces jeunes enfants. Les premiers enfants ainsi traités par thérapie génique ont pu retrouver un système immunitaire fonctionnel et échapper aux infections à répétition.

- La maladie de Parkinson [10] se caractérise par une dégénérescence des neurones produisant la dopamine, un neurotransmetteur indispensable aux mouvements. Les patients souffrent donc de raideurs, de tremblements, de difficultés à initier des gestes... L'administration de L-dopa, précurseur de la dopamine, permet de corriger ces symptômes mais finit par entraîner des mouvements incontrôlés. Les recherches actuelles visent donc à mettre au point un apport plus régulier et constant de dopamine. L'une des voies est de rétablir cette production dans la substance noire, le site de fabrication de la dopamine dans le cerveau. Pour cela, une équipe de chercheurs a mis au point une thérapie génique avec trois gènes essentiels pour la synthèse de la dopamine. Ces gènes ont été injectés dans le cerveau grâce à un vecteur viral, rendu inoffensif. Dans le cadre d'un essai dit préclinique, quelques patients ont reçu cette même thérapie à l'hôpital Henri-Mondor : un an après, leur motricité s'est améliorée et le traitement est bien

toléré.

- Il existe un projet européen depuis 2005 qui permet de grandes études sur les surdités génétiques.

En effet après avoir découvert certain gènes liés aux surdités, le Professeur C. Petit, soutenu par d'importantes subventions, en coordonne l'activité scientifique. Ce projet dit EuroHear représente au total pas moins de vingt-deux laboratoires soit deux cent cinquante scientifiques d'une dizaine de pays. Un regroupement d'experts pour décrypter à la fois la physiopathologie des surdités comme les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent le fonctionnement normal de la cochlée. Le programme s'affiche sous la forme d'un slogan : "Bringing the Genetic Basis of Deafness to Light" ("Mettre en lumière les bases génétiques de la surdité").

Pour atteindre ces objectifs, le projet EuroHear est organisé en plusieurs projets de recherche regroupés en quatre grands items : identification des gènes responsables d'atteinte auditive neurosensorielle chez l'homme, mécanismes moléculaires et cellulaires responsables du développement et du fonctionnement de la cochlée, standardisation technologique, mise au point et développement d'instruments miniaturisés, recherche et test d'outils thérapeutiques. L'objectif est de regrouper un nombre suffisant de chercheurs sur ces thèmes pour être plus performant et donc apporter au plus vite des solutions aux patients. Le développement de ces solutions se fait au travers des sociétés partenaires qui sauront transformer la connaissance en innovation.

Une mission principale aussi est la recherche sur la presbyacousie. EuroHear élargit le champ d'investigation en cherchant pour la première fois à identifier les gènes prédisposant à la presbyacousie, à révéler la part de l'hérédité dans cette forme de surdité neurosensorielle à l'origine de la plupart des déficiences auditives chez les plus de 40 ans.

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



## **5. Conclusion**

L'audioprothésiste est confronté au quotidien à la surdité. Il appareille les patients et leur permet alors de recouvrer un certain niveau d'audition.

Néanmoins dans le cas de jeunes patients atteints de surdité autosomale récessive, il est important de connaître tout l'historique qui a amené les parents à prendre un rendez-vous. Ces parents sont passés «entre les mains» de plusieurs professionnels et de structures qui ont permis de révéler grâce au dépistage de la surdité les causes génétiques du dysfonctionnement de la connexine 26.

Ce sont souvent des parents inquiets qui espèrent trouver en ce professionnel un espoir quant à la guérison de leurs enfants.

Un investissement continu dans la recherche génétique est essentiel si on veut réussir un jour à traiter cette maladie.

## **6. Bibliographie**

[1] Bruzzone R, Gomès D, Veronesi V, et al. Functional analysis of recessive mutations of human connexin26 associated with nonsyndromic deafness. FEBS Lett 2003; 533: 79-88.

[2] Smith RJH, Bale JF, White KR. Sensorineural hearing loss in children. Lancet 2005; 365:879-890.

[3] Bevans CG, Kordel M, Rhee SK, Harris AL. Isoform composition of connexin channels determines selectivity among second messengers and uncharged molecules. J Biol Chem 1998;

[4] Beltramello M, Piazza V, Bukauskas FF, et al. Impaired permeability to Ins(1,4,5)P<sub>3</sub> in a mutant connexin underlies recessive hereditary deafness. Nat Cell Biol 2005;7: 63-9.

[5] Legent F, Bordure P, Calais C, Malard O. Audiologie pratique. Editions Masson, Paris 2002 : 97-114.

[6] [http://www.CCNE-Ethique\\_et\\_surdite.pdf](http://www.CCNE-Ethique_et_surdite.pdf)

[7] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Evaluation clinique et économique : dépistage néonatal de la surdité permanente par les otoémissions acoustiques. Paris: Anaes; 1999.

[8] <http://www.santedecouverte.com/la+therapie+genique+sauve+deux+enfants+de+l+adrenoleucodystrophie-201>

[9] article du Figaro, Martine Perez, 23 juillet 2010

[10] article de la revue Science et Avenir, Cécile Dumas, octobre 2009

## **7. Abréviations**

ADN	acide désoxyribonucléique
ARN	acide ribonucléique
ATP	adénosine triphosphate
BOR	branchio-bto-rénal
Ca 2+	calcium
CCE	cellules ciliées externes
CCI	cellules ciliées internes
Cl-	chlore
Cx26,30	connexine 26,30
IC	implant cochléaire
K+	potassium
LPC	langage parlé complété
LSF	langue des signes française
Na+	sodium
ORL	oto-rhino-laryngologiste
OEA	otoémissions acoustiques
PEA	potentiels évoqués auditifs
PEAA	potentiels évoqués automatisés
PDA	produits de distorsion acoustique
PCR	Polymerase Chain reaction
ROC	réflexe d'orientation conditionné
SNC	système nerveux central
SNP	système nerveux périphérique

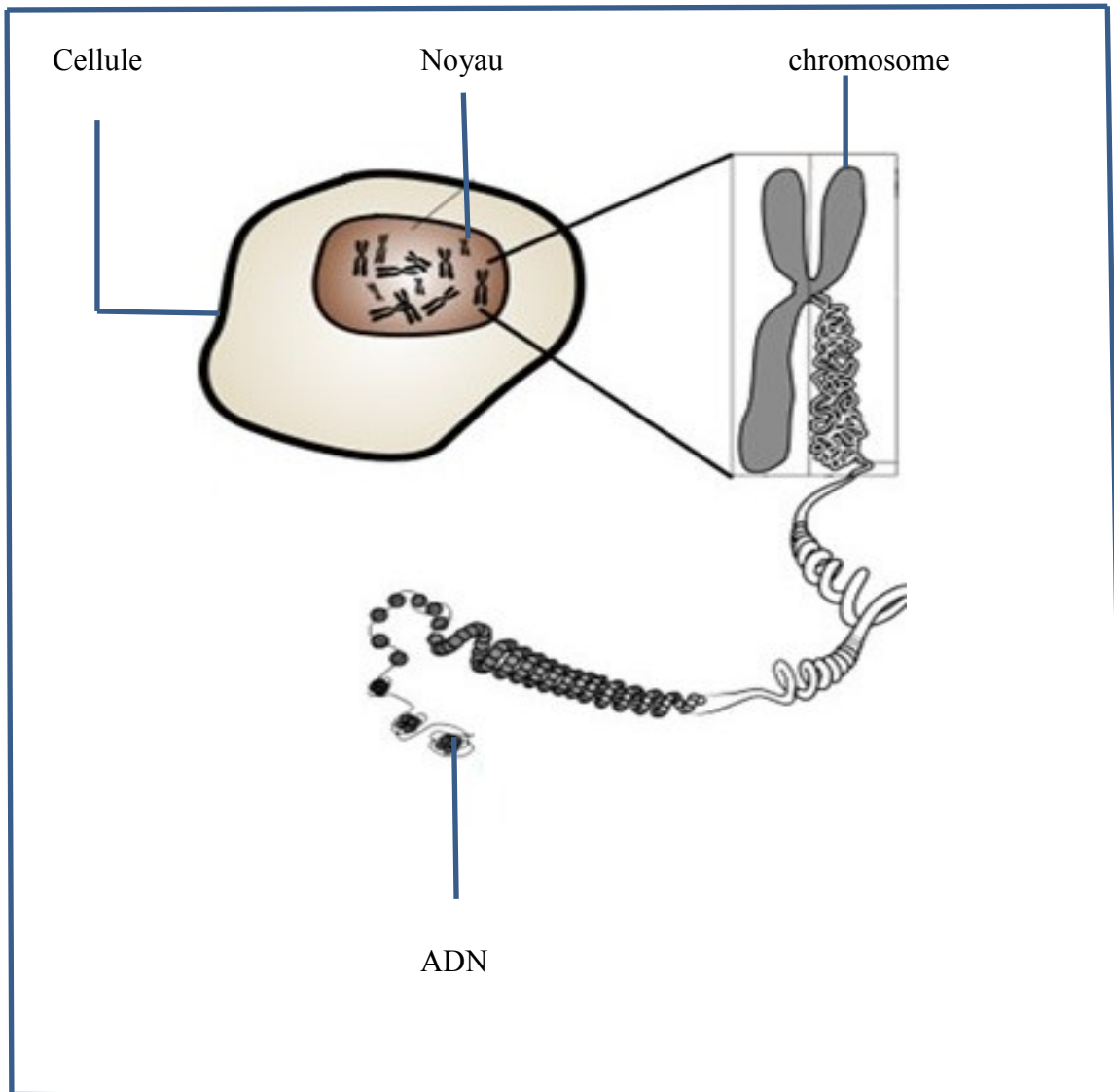
## **8. Table des annexes**

Annexe 1	Schéma montrant la constitution des chromosomes	51
Annexe 2	Caryotype humain	52
Annexe 3	Audiogramme représentant la courbe standard lié à la connexine 26	53
Annexe 4	Consentement en vue d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne	54
Annexe 5	Etude du gène GJB2 (connexine 26)	55
Annexe 6	Alphabet dactylologique	56
Annexe 7	Le codage en LPC	57

## Annexe 1

Schéma montrant la constitution des chromosomes

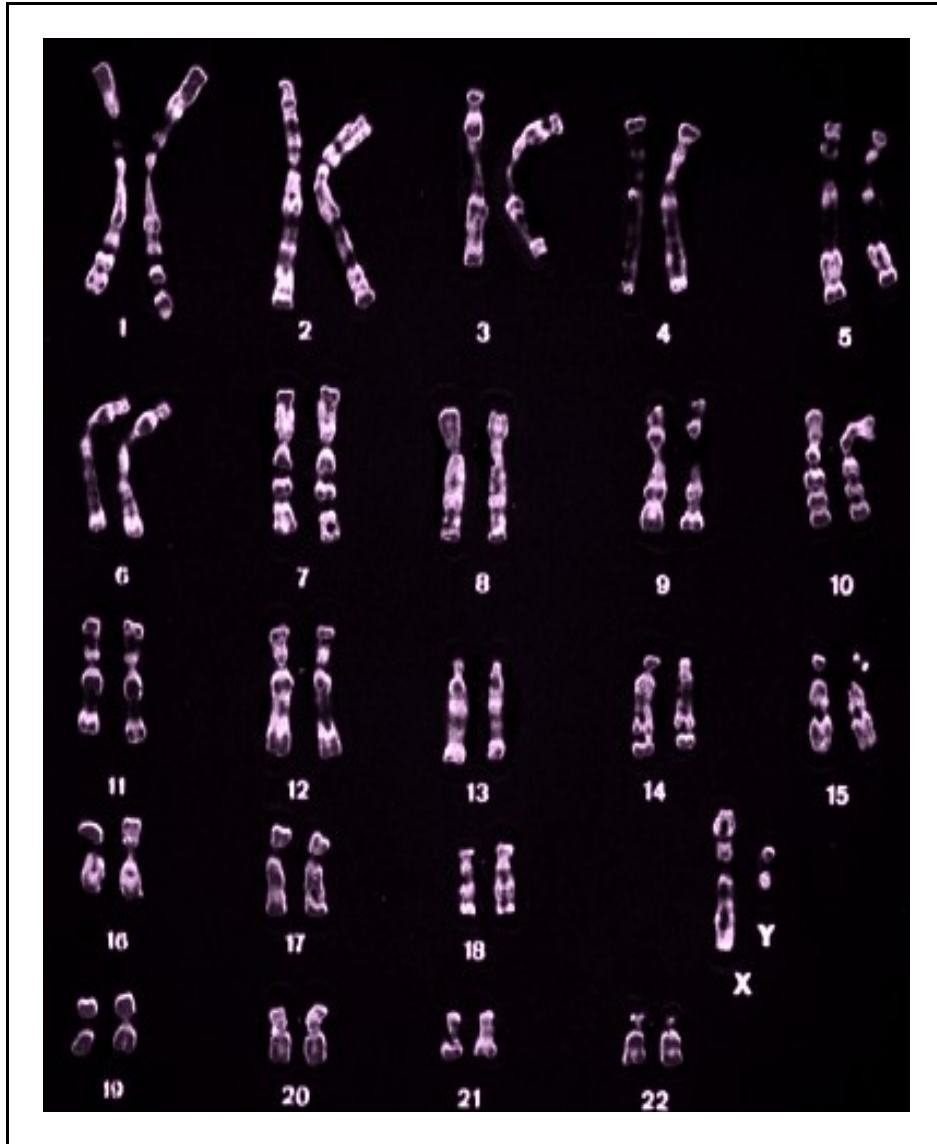
[<http://lewebpedagogique.com/arnaud/files/2008/11/genopole-jacques-gozzo.jpg>]



## Annexe2

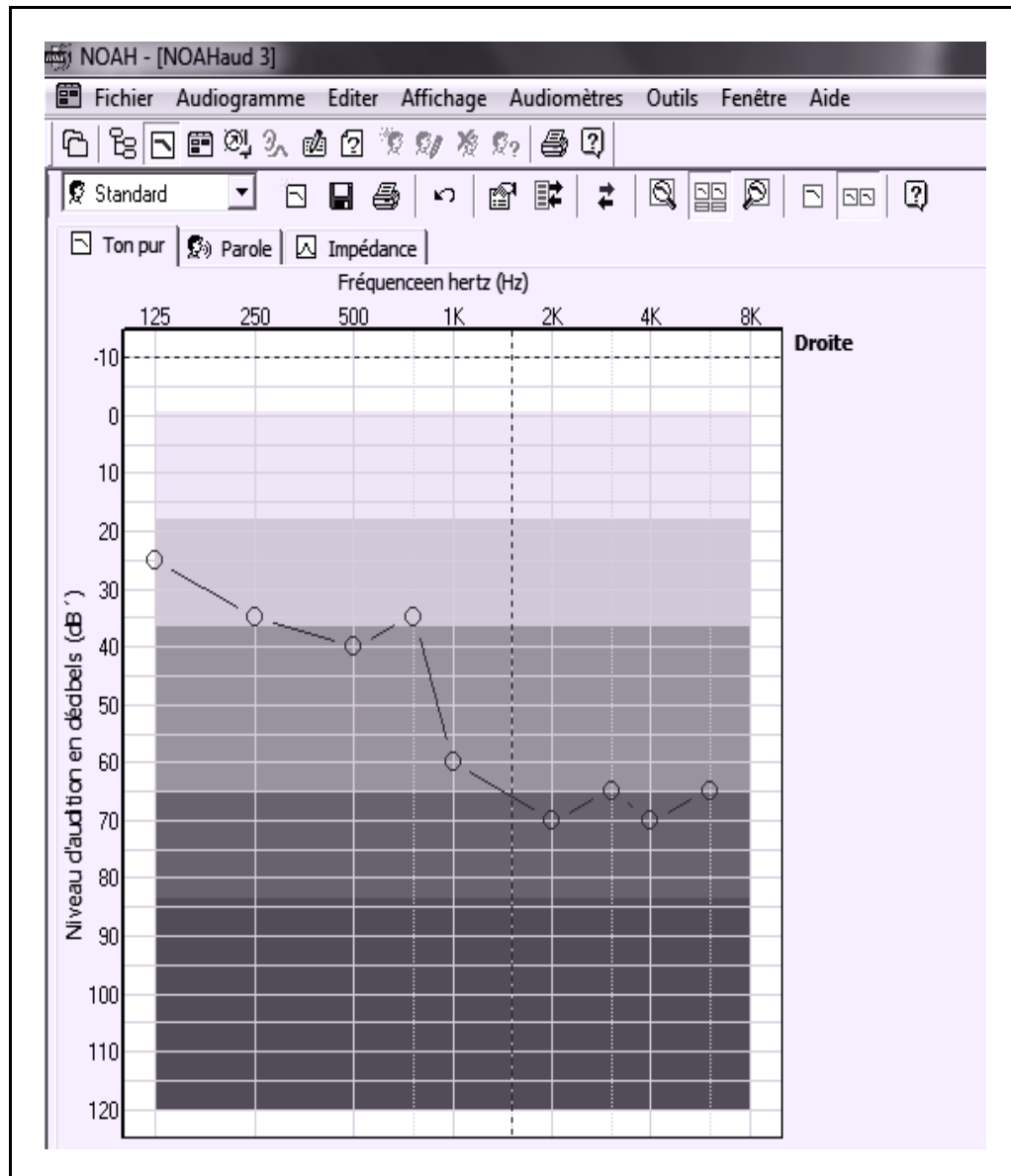
Caryotype humain

[[http://static.intellego.fr/uploads/1/1/1/63/media/Bio/caryotype%20color\\_.jpg](http://static.intellego.fr/uploads/1/1/1/63/media/Bio/caryotype%20color_.jpg)]



## Annexe 3

Audiogramme représentant la courbe standard lié à la connexine 26  
(logiciel NOAH)



## Annexe 4

Consentement en vue d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne  
(Laboratoire CERBA 95066 Cergy Pontoise Cedex 9)

**ATTESTATION DE CONSULTATION MEDICALE INDIVIDUELLE** Préalable à la réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales

Je soussigné.....Docteur en Médecine,

Conformément aux articles R.1131-4 et R. 1131-5 du décret n° 2008-321 du 4 avril 2008, certifie avoir reçu en consultation ce jour le(la) patient(e) sous-nommé(e) afin de lui apporter les informations sur les caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement.

Fait à , le .....

Signature du médecin :

**CONSENTEMENT POUR LA REALISATION D'EXAMENS DES CARACTERISTIQUES GENETIQUES D'UNE PERSONNE** Conformément aux articles 1131-4 et 1131-5 du 4 avril 2008

Je soussigné(e) M.....né (e) le .....

Demeurant à : .....

Reconnais avoir été informé(e) par le Dr..... sur les examens des caractéristiques génétiques qui seront réalisés à partir :

- de mon prélèvement sanguin ;
- du prélèvement sanguin réalisé chez mon enfant mineur.

Dans le but :

- de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie génétique suivante :.....
- de rechercher un état hétérozygote en vue d'un conseil génétique
- de rechercher un remaniement chromosomique

Si une partie de mon prélèvement après analyse reste inutilisée, je consens à ce qu'elle soit intégrée dans un programme d'études scientifiques. L'ensemble des données médicales me concernant seront protégées grâce à une anonymisation totale. En conséquence, les études scientifiques effectuées seront sans bénéfice ni préjudice pour moi.

Fait à , le .....

Signature du patient :

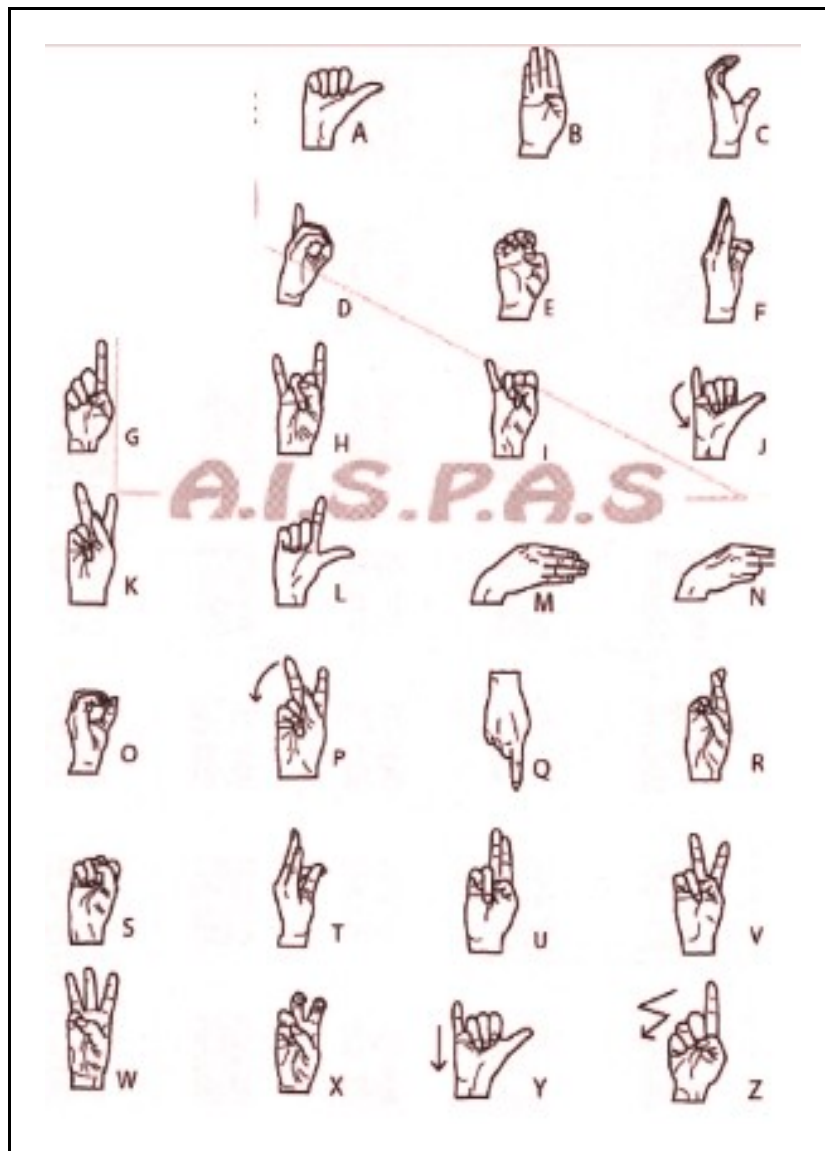




## Annexe 6

### Alphabet dactylogique

(Institut des Sourds de la Malgrange, 2 rue Joseph Piroux 54140 Jarville La Malgrange)











# Annexe 7

## Le codage en LPC






(URAPEDA Lorraine-Alsace 29 rue Guilbert de Pixérécourt 54000 NANCY)

### CONSONNES

							
d (dos) p (par) j (joue)	k (car) v (va) z (base)	s (sel) r (rat)	b (bar) n (non) l (lui)	t (toi) m (mare) f (fa)	l (la) j (chat) v (vigne) w (oui)	g (gare)	j (fille) j (camping)

et toute voyelle non précédée d'une consonne (âge)

### VOYELLES

				
Position côté a (ma) o (maux) œ (teuf-teuf) et toute consonne suivie d'un e muet (âme) ou isolée (Tom)	Position pommette ē (main) o (feu)	Position bouche i (mi) ō (ton) ā (temps)	Position menton e (mais) u (mou) o (fort)	Position gorge œ (un) y (tu) e (fée)

## Connexine 26 : Maladie génétique autosomale récessive

### Résumé :

La molécule d'ADN ou acide désoxyribonucléique est le support de l'information génétique. Son expression va permettre la synthèse de protéines durant les étapes de transcription et de traduction. C'est lors de ces étapes que les mutations surviennent, provoquant alors un changement dans la synthèse des protéines.

Le but du mémoire est de définir le lien entre une mutation et l'apparition de la surdité génétique.

La connexine 26 est une protéine transmembranaire impliquée dans la formation de gap-junctions ou jonctions communicantes qui permettent à deux cellules voisines, la communication de substances entre leurs cytoplasmes.

Au niveau de la cochlée, cette fonction est très importante pour le recyclage du potassium (K<sup>+</sup>). En effet cet ion pénètre dans les cellules ciliées, au niveau de l'organe neurosensoriel de Corti, et permet la libération de neurotransmetteurs indispensable à l'influx nerveux. S'il existe un déséquilibre dans les concentrations de cette substance dans la cochlée, il apparaît alors une surdité dite génétique liée à la connexine 26.

Cette maladie est de nature récessive autosomale, c'est-à-dire que la mutation se produit sur un chromosome non sexuel (n° 13) est que sa transmission n'est possible que si la deuxième copie du gène est mutée aussi.

La prise en charge d'enfants malentendants est souvent complexe. Le principal facteur étant une prise en charge qui soit la plus précoce possible. Une fois la maladie dépistée (tests objectifs et subjectifs) et le diagnostic posé, le médecin ORL prescrira un appareillage auditif, conventionnel ou par implant cochléaire (dans le cas de surdité trop importante). La prise en charge par un orthophoniste sera très importante pour l'enfant, notamment pour l'expression du langage.

Au niveau des traitements, il n'existe pas à l'heure actuelle de thérapies génétiques pour la connexine 26 mais il existe des avancées dans ce domaine, notamment pour les maladies génétiques touchant le système nerveux où les gènes « malades » sont remplacés par des gènes « médicaments ».

### Mots-clés :

connexine 26, génétique, autosomale, récessive, surdité, mutation, dépistage, acide désoxyribonucléique, potassium, implant cochléaire, potentiel évoqués auditif, langue des signes française, langue parlée complétée.