

Diagnostic génétique moléculaire des enfants implantés cochléaires en Suisse romande

Dre SOPHIE FRIES^a, Pre SHEILA UNGER^b, VIVIANE CINA^b, Dre ALESSANDRA STROM^b, Pre ARIANE PAOLONI-GIACOBINO^c, Pr CHRISTIAN SIMON^a, Pr PASCAL SENN^d et Dre HÉLÈNE CAO VAN^d

Rev Med Suisse 2022; 18: 1855-9 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.798.1855

Le déficit auditif (DA) est le déficit neurosensoriel le plus fréquent à la naissance. Le dépistage auditif permet l'identification et la prise en charge précoces des problèmes d'audition. Dans le cas de surdités profondes, une implantation cochléaire est conseillée. Auparavant, le diagnostic étiologique était difficile à poser malgré de nombreux examens complémentaires. Depuis 10 ans, la médecine génétique aboutit à un diagnostic étiologique dans 60% des cas et fait partie des recommandations internationales d'ORL pédiatrique. Le Centre universitaire romand des implants cochléaires prend en charge les enfants implantés. Entre 2015 et 2021, 26 enfants implantés ont eu une analyse génétique, dont 73% avec succès. Ceci permet d'orienter la prise en charge spécifiquement au profil génétique et diminue les examens complémentaires.

Molecular genetic diagnosis in children with cochlear implants in the Western french speaking part of Switzerland

Hearing loss is the most frequent sensory deficit at birth. Newborn hearing screening helps with early identification and clinical management of hearing deficits. A cochlear implantation is advised for profound hearing loss. Previously, an etiologic diagnosis was difficult to obtain, and many laboratory tests were required. Today, genetics has up to 60% success rate in etiologic diagnosis and is now part of the international pediatric ENT recommendations. The Centre Universitaire Romand des Implants Cochléaires (CURIC) follows children with cochlear implants. From 2015 to 2021, 26 implanted children received testing, with a 73% success rate. The genetic diagnosis helped guide their clinical management and helped to avoid unnecessary and costly clinical testing.

INTRODUCTION

Le déficit auditif (DA) est le déficit neurosensoriel le plus fréquent à la naissance avec une prévalence de 2-3/1000 naissances. On distingue le DA de transmission, lié à l'oreille externe et moyenne, et le DA de perception ou neurosensoriel, lié à l'oreille interne ou au nerf auditif. Le diagnostic et la prise

en charge précoces de la surdité participent à l'acquisition de la parole, des aptitudes langagières et de la communication, ce qui influence positivement le développement de l'enfant.¹

En Suisse, le dépistage auditif à la naissance (otoémissions acoustiques – OEA) est effectué dans toutes les maternités depuis 2001 et remboursé par l'assurance maladie depuis 2018. Il permet l'identification précoce des enfants malentendants, améliorant la rapidité des mesures mises en place pour son suivi et encadrement, les aides auditives et, si nécessaire, l'implantation cochléaire. Environ 50% des surdités neurosensorielles sont d'origine génétique, 25% sont acquises et le reste sont idiopathiques¹ (figure 1).

Avant l'avènement de la génétique, la complexité du diagnostic étiologique était reflétée par le nombre d'examens complémentaires requis (ECG, imagerie par CT-scan et IRM des rochers, ultrason abdominal, évaluation ophtalmologique et thyroïdienne...) à la recherche de formes syndromiques de DA conditionnant la prise en charge globale. Ces investigations étaient longues, coûteuses et éreintantes pour les parents et aboutissaient, finalement, à un faible taux diagnostic.² En effet, dans une majorité des syndromes, les signes cliniques associés apparaissent plus tardivement. Avec l'essor du diagnostic génétique, jusqu'à 56% des étiologies génétiques sont découvertes. Il permet ainsi une prise en charge ciblée de la surdité, réduit les coûts liés aux investigations complémentaires et soulage les parents de l'anxiété d'un watch and wait de la possibilité d'évolution en un syndrome encore non étiqueté.³

Malgré la dimension irréversible d'une atteinte neurosensorielle, il est important de trouver son étiologie, et ce pour diverses raisons.

- D'un point de vue général, pour:
 - anticiper les manifestations au niveau d'autres organes;
 - optimiser les modalités de traitement;
 - améliorer le conseil génétique à la famille.
- D'un point de vue otologique, pour:
 - prédire l'évolution de l'audition;
 - permettre de mieux comprendre les variabilités des performances auditives;
 - préparer l'option future de la thérapie génique.

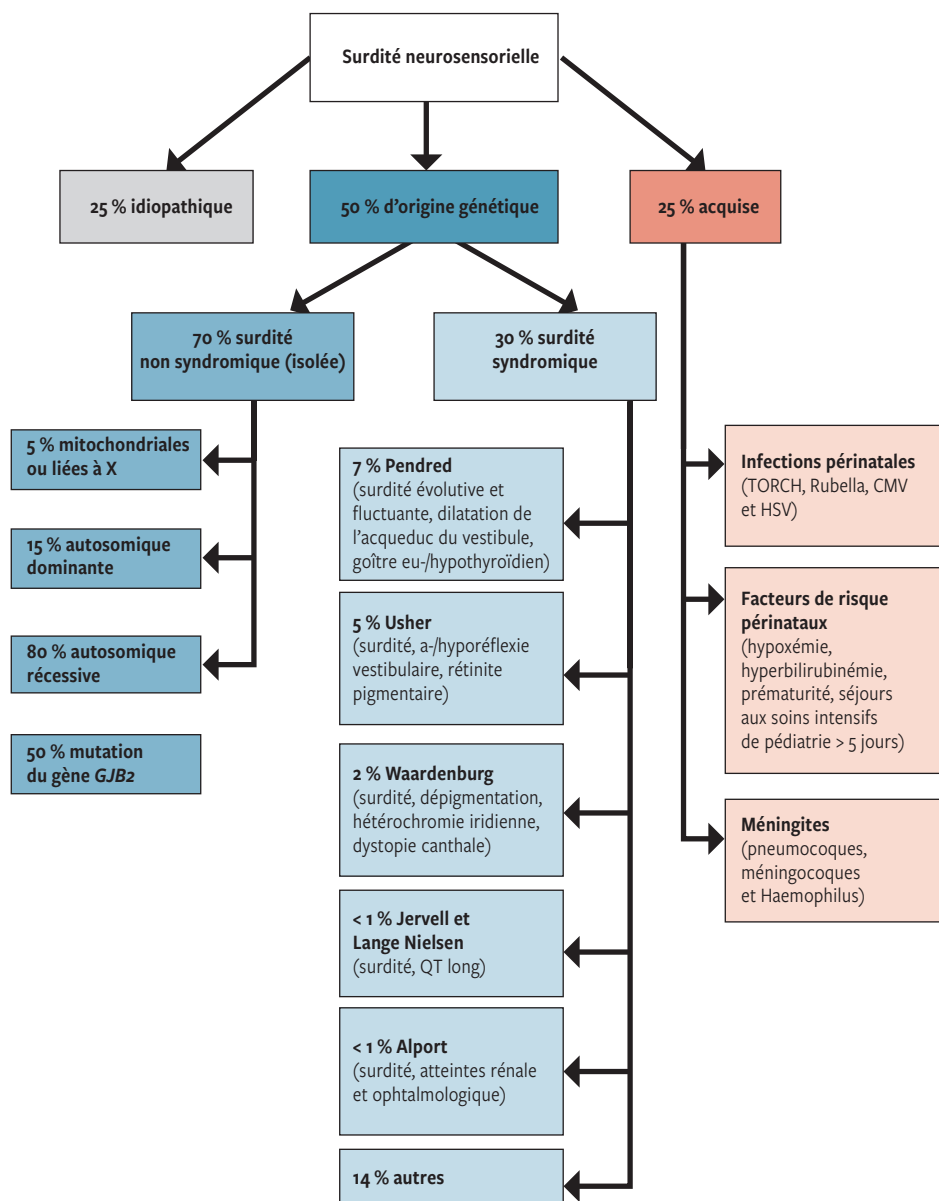
ANALYSE ET CONSEIL GÉNÉTIQUE

Le Centre universitaire romand des implants cochléaires (CURIC) prend en charge les enfants présentant un DA

^aService d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bService de médecine génétique, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^cService de médecine génétique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^dService d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
sophie.fries@chuv.ch | sheila.unger@chuv.ch | viviane.cina@chuv.ch | alessandra.strom@chuv.ch | ariane.giacobino@hcuge.ch | christian.simon@chuv.ch | pascal.senn@hcuge.ch | helene.caovan@hcuge.ch

FIG 1 Étiologies des surdités neurosensorielles

CMV: cytomégalovirus; HSV: herpès simplex virus; TORCH: Toxoplasmose, Other, Rubella, CMV et HSV.



(Adaptée de réf.1).

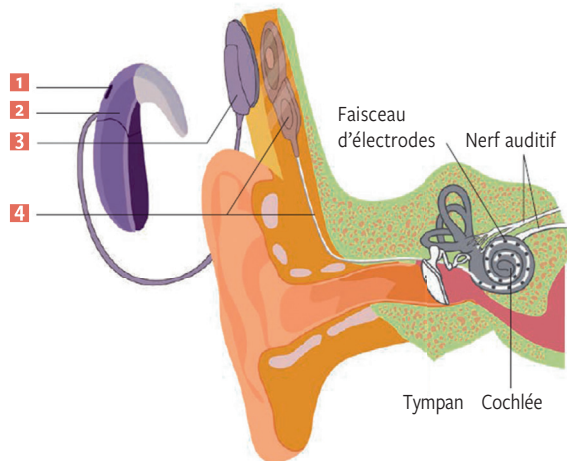
neurosensoriel de degré sévère à profond (> 71 dB). Ces patients sont adressés par les différents centres ou cabinets de Suisse romande après un dépistage auditif non réussi. Le diagnostic de surdité profonde est posé grâce à une évaluation clinique ainsi que des audiométries comportementales et objectives (potentiel évoqué auditif (PEA) testant les fréquences de 2000 à 4000 Hz et Auditory Steady State Response (ASSR) testant les fréquences à 500, 1000, 2000 et 4000 Hz). Les enfants bénéficient ensuite d'un essai par appareillage conventionnel (contour d'oreille) dès que la tête est bien tenue. Si, malgré cette aide auditive, les seuils auditifs n'atteignent pas des seuils compatibles avec le langage (> 40 à 60 dB), une implantation cochléaire est retenue. Elle va permettre de court-circuiter l'oreille interne non fonctionnelle grâce à un faisceau d'électrodes inséré dans la cochlée, lesquelles

stimuleront directement le nerf auditif (figure 2). Dans ce contexte, une imagerie préopératoire (IRM et CT-scan des rochers) est requise. Elle est aussi recommandée dans le bilan étiologique de la surdité.⁴ Selon les anomalies morphologiques de l'oreille, un diagnostic peut être suspecté (par exemple, la dilatation de l'aqueduc du vestibule dans le syndrome de Pendred).

Enfin, selon les guidelines actuelles,^{5,6} ces patients bénéficient d'un conseil génétique. Afin d'évaluer le taux de réussite du diagnostic génétique chez les enfants implantés cochléaires bilatéralement, nous avons examiné rétrospectivement les résultats génétiques de tous les patients implantés entre 2015 et 2021 et qui avaient bénéficié d'un conseil et d'une recherche génétiques. Les causes acquises de DA ont été exclues.

FIG 2 Implant cochléaire

1. Les sons sont captés par un microphone et transmis au processeur vocal; 2. Le processeur les convertit dans un code; 3. L'antenne envoie ce code au récepteur sous forme d'ondes radio électriques; 4. Le récepteur décode les ondes et envoie des impulsions électriques au faisceau d'électrodes implanté dans la cochlée.



(Copyright: Simon Tschopp/HUG).

Conseil et analyse génétiques

L'avènement du séquençage à haut débit ou NGS (Next-Generation Sequencing) a permis de séquencer de nombreux gènes simultanément. Cela permet d'obtenir des résultats génétiques en peu de temps. On retrouve 3 types d'analyse:

- Le Whole Genome Sequencing (WGS), qui permet le séquençage de tout le génome de l'individu. Il est capable d'identifier des variants dans des régions codantes (exome) et non codantes.
- Le Whole Exome Sequencing (WES), qui permet le séquençage des régions codantes dans le génome. Il expliquerait la majorité des maladies mendéliennes. Ceci correspond à environ 2% du génome.
- Le Targeted Gene Panel (TGP), qui est le séquençage d'une cohorte spécifique de gènes. Dans le DA, ceci représente 0,014% du génome entier.⁷ Selon les centres, le «panel surdité» se compose de 210 à 256 gènes. On retrouve une majeure partie de ces gènes sur le site suivant: www.hereditaryhearingloss.org. Van Camp G, Smith RJH. Hereditary Hearing Loss Homepage.

Pour le DA, une approche par TGP permet d'éviter des résultats non sollicités (par exemple, porteur de mutation de BRCA1/2). Si une mutation n'est pas retrouvée dans l'analyse TGP, l'analyse peut être étendue à un WES, voire un WGS, avec un coût pour la réinterprétation des données.⁷ Un conseil génétique est fourni avant l'analyse moléculaire et les résultats sont restitués lors d'une séance de conseil génétique. Après consentement éclairé, l'ADN génomique est extrait du sang total des patients.

Si l'assurance invalidité (AI) prend en charge tous les aspects médicaux du suivi du DA chez l'enfant, elle ne prend pas en charge l'analyse génétique. Une demande spécifique de prise en charge à l'assurance maladie doit être formulée.

RÉSULTATS DES ANALYSES

Entre 2015 et 2021, le CURIC a adressé en génétique 26 patients candidats à un implant. Deux familles n'ont pas souhaité effectuer de recherche génétique. Dans 73% des cas, un diagnostic génétique moléculaire a pu être posé. Le gène le plus fréquemment identifié était *GJB2* (19%), transmis le plus souvent selon un mode autosomique récessif. Dans un cas, il s'agissait d'une mutation «de novo», autosomique dominante. On retrouvait ensuite les gènes responsables du syndrome d'Usher, *MYO7A* et *USH1G* (11,5%), puis les gènes *TMPRSS3* (7,5%) et *MYO15A* (7,5%), tous transmis selon un mode autosomique récessif. Les autres gènes sont énumérés dans la **figure 3**. Dans 19% des cas, aucune étiologie n'a été trouvée.

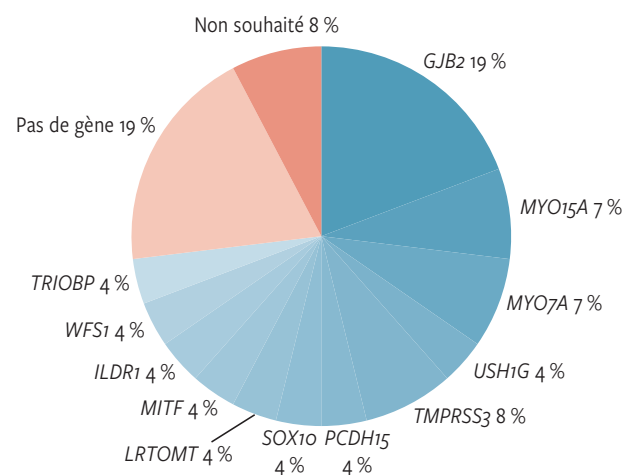
Une fois le diagnostic posé, une recherche génétique parentale a été proposée. Dans les familles des 19 enfants ayant eu un diagnostic génétique moléculaire, 5 n'ont pas souhaité donner suite aux recherches. Chez 53% des patients, la transmission s'est faite par mode autosomique récessif. La moitié était homozygote (même mutation allélique) et l'autre moitié hétérozygote composite (mutations alléliques différentes provoquant l'expression du phénotype pathogénique). Chez 21% des patients, il s'agissait de mutation «de novo», donc non héréditaire.

DISCUSSION

Avec 73% de DA isolés et 27% de DA syndromiques, nos résultats corroborent les données de la littérature. Le gène le plus fréquemment incriminé dans le déficit isolé est le gène *GJB2*. Il code pour la protéine connexine 26, responsable de la formation et du maintien de la composition ionique de l'endolymphe cochléaire.⁸ La perte de cette protéine rend le recyclage potassique impossible, provoquant à terme une apoptose des cellules ciliées de l'oreille interne.⁹ En Europe, ce gène est responsable de 50% des DA autosomiques récessifs

FIG 3 Diagnostic génétique des 26 enfants implantés du CURIC

CURIC: Centre universitaire romand des implants cochléaires.



(quelques fois autosomiques dominants) non syndromiques. Il est très rarement évolutif.⁹ Lorsque ce diagnostic est posé, la recherche étiologique peut être arrêtée. L'enfant n'aura pas besoin d'investigations complémentaires et les parents peuvent être rassurés quant à l'évolutivité.

Dans la littérature, la forme syndromique la plus fréquente est le syndrome de Pendred, caractérisé par une surdité évolutive et fluctuante, rarement profonde dans l'enfance. Raison pour laquelle nous n'en trouvons pas dans notre cohorte.

La deuxième forme syndromique la plus fréquente est le syndrome d'Usher (figure 1). Les gènes *USH1G* et *MYO7A* codent pour des éléments du cytosquelette. Une mutation dans ces gènes provoque des défauts d'organisation ou de morphologie des stéréocils.¹⁰ Les cellules avec stéréocils se retrouvent dans l'organe vestibulaire et la rétine (déficit vestibulaire et rétinite pigmentaire). À terme, la rétinite pigmentaire provoque une cécité (complète ou partielle) qui peut se manifester dès l'âge de 5 à 6 ans jusqu'à l'âge adulte. Le diagnostic génétique moléculaire va donc conditionner le suivi. Les patients nécessiteront un suivi ophtalmologique rapproché. La bonne adaptation audiolinguistique est d'autant plus primordiale, selon l'atteinte oculaire, en raison du soutien visuel pour la lecture labiale qui pourrait alors faire défaut.

Notre cohorte retrouve 8% de mutation du gène *TMPRSS3*. Une mutation au sein de ce gène est responsable d'un DA neurosensoriel autosomal récessif isolé et progressif au départ des hautes fréquences. Guipponi et coll. en 2002¹¹ ont montré l'expression de ce gène au sein des cellules de soutien de l'organe de Corti, de la strie vasculaire (pompe à proton de notre oreille interne) mais aussi du ganglion spiral. Cela explique la perte progressive mais aussi les performances variables après une implantation cochléaire. La découverte de cette mutation impose donc un suivi régulier de l'audition en raison du caractère progressif du déficit. Il sera important d'être prudent face aux parents à propos des résultats attendus après implantation cochléaire.

Notre étude montre un taux de diagnostic génétique moléculaire à 73%, supérieur à ce qui est décrit dans la littérature. Un biais de sélection explique ce taux élevé: notre cohorte se compose de patients jeunes et atteints de surdité profonde. Il est bien établi que les deux facteurs pronostiques positifs pour poser un diagnostic étiologique sont l'âge (< 1 an) et le degré d'atteinte auditive.¹

Enfin, les résultats d'implantation cochléaire peuvent varier selon la cause génétique. Des recherches ont montré que les patients porteurs de mutations telles que *GJB2* ont de très

bons résultats postimplantation. Pour d'autres gènes, comme *TMPRSS3*, *MYO6* et *MYO15*, les résultats sont considérés comme bons. Les patients porteurs de mutations dans les gènes du SGN (Spiral Ganglion Neurons – surdité rétro-cochléaire) présentent des résultats postopératoires plus réservés. L'implant stimule directement les fibres nerveuses du ganglion spiral. Si ces dernières présentent une anomalie, on comprend que l'influx électrique sera mal transmis aux aires corticales auditives.⁷

Même si le diagnostic génétique moléculaire permet d'améliorer la prise en charge du DA chez l'enfant, il peut également soulever de nouvelles problématiques éthiques, comme un risque de discrimination ou de stigmatisation, et avoir des implications psychologiques et familiales. Le conseil génétique permet d'aborder ces éléments et d'en tenir compte dans la démarche.⁷ Dans cette perspective, une prise en charge psychologique doit être proposée aux familles qui le souhaitent. Le vécu éprouvant quant au diagnostic et la sensation de responsabilité ressentie par les parents pourront être considérés et pris en charge.

CONCLUSION

Le diagnostic génétique moléculaire fait actuellement partie du bilan étiologique d'un DA. Il est prescrit et conseillé en première intention. Le taux de réussite diagnostique dépasse 50% et varie selon l'âge, la sévérité de l'atteinte et le collectif de patients, jusqu'à 73% dans notre cohorte. Il permet ainsi une prise en charge adaptée du déficit, améliorant le suivi et diminuant les investigations complémentaires. L'échantillon biologique des patients restés sans diagnostic génétique est conservé et pourra être soumis à un nouveau panel de gènes dans quelques années, en fonction des nouveaux variants découverts et selon l'évolution clinique.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le diagnostic génétique moléculaire d'un déficit auditif permet d'anticiper les formes syndromiques, d'optimiser les modalités de traitement et d'améliorer le conseil génétique à la famille
- Il permet également de prédire l'évolution de l'audition, ses variabilités, et prépare l'option future de la thérapie génique

1 *van Beek Calkoen EA, Engel MSD, van de Kamp JM, et al. The etiological evaluation of sensorineural hearing loss in children. *Eur J Pediatr*. 2019;178(8):1195-205. DOI: 10.1007/s00431-019-03379-8.

2 Jayawardena ADL, Shearer AE, Smith RJH. Sensorineural Hearing Loss: A Changing Paradigm for Its Evaluation.

Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;153(5):843-50. DOI: 10.1177/0194599815596727.

3 Downie L, Burt R, Lunke S, et al. Exome sequencing in infants with congenital hearing impairment: a population-based cohort study. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(5):587-96. DOI: 10.1038/s41431-019-0553-8.

4 **Liming BJ, Carter J, Cheng A, et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) consensus recommendations: Hearing loss in the pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;90:251-58. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.09.016.

5 **Alford RL, Arnos KS, Fox M, et al. American College of Medical Genetics and

Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss. *Genet Med*. 2014;16(4):347-55. DOI: 10.1038/gim.2014.2.

6 *American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*.

2007;120(4):898-921. DOI: 10.1542/peds.2007-2333.

7 Yang T, Guo L, Wang L, Yu X. Diagnosis, Intervention, and Prevention of Genetic Hearing Loss. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1130:73-92. DOI: 10.1007/978-981-13-6123-4_5.

8 Kenneson A, Van Naarden Braun K, Boyle C. GJB2 (connexin 26) variants and

nonsyndromic sensorineural hearing loss: a HuGE review. *Genet Med*.

2002;4(4):258-74. DOI: 10.1097/00125817-200207000-00004.

9 Cohen-Salmon M, Ott T, Michel V, et al. Targeted ablation of connexin 26 in the inner ear epithelial gap junction network causes hearing impairment and cell death. *Curr Biol*. 2002;12(13):1106-11.

DOI: 10.1016/s0960-9822(02)00904-1.

10 Millán JM, Aller E, Jaijo T, et al. An update on the genetics of usher syndrome. *J Ophthalmol*. 2011;417217. DOI : 10.1155/2011/417217.

11 Guipponi M, Vuagniaux G, Wattenhofer M, et al. The transmembrane serine protease (TMPRSS3) mutated in deafness DFNB8/10 activates the epithelial sodium

channel (ENaC) in vitro. *Hum Mol Genet*. 2002;11(23):2829-36. DOI: 10.1093/hmg/11.23.2829.

* à lire

** à lire absolutement