



Surdités Mitochondriales

Sandrine Marlin

Centre de référence des surdités génétiques

Département de Génétique

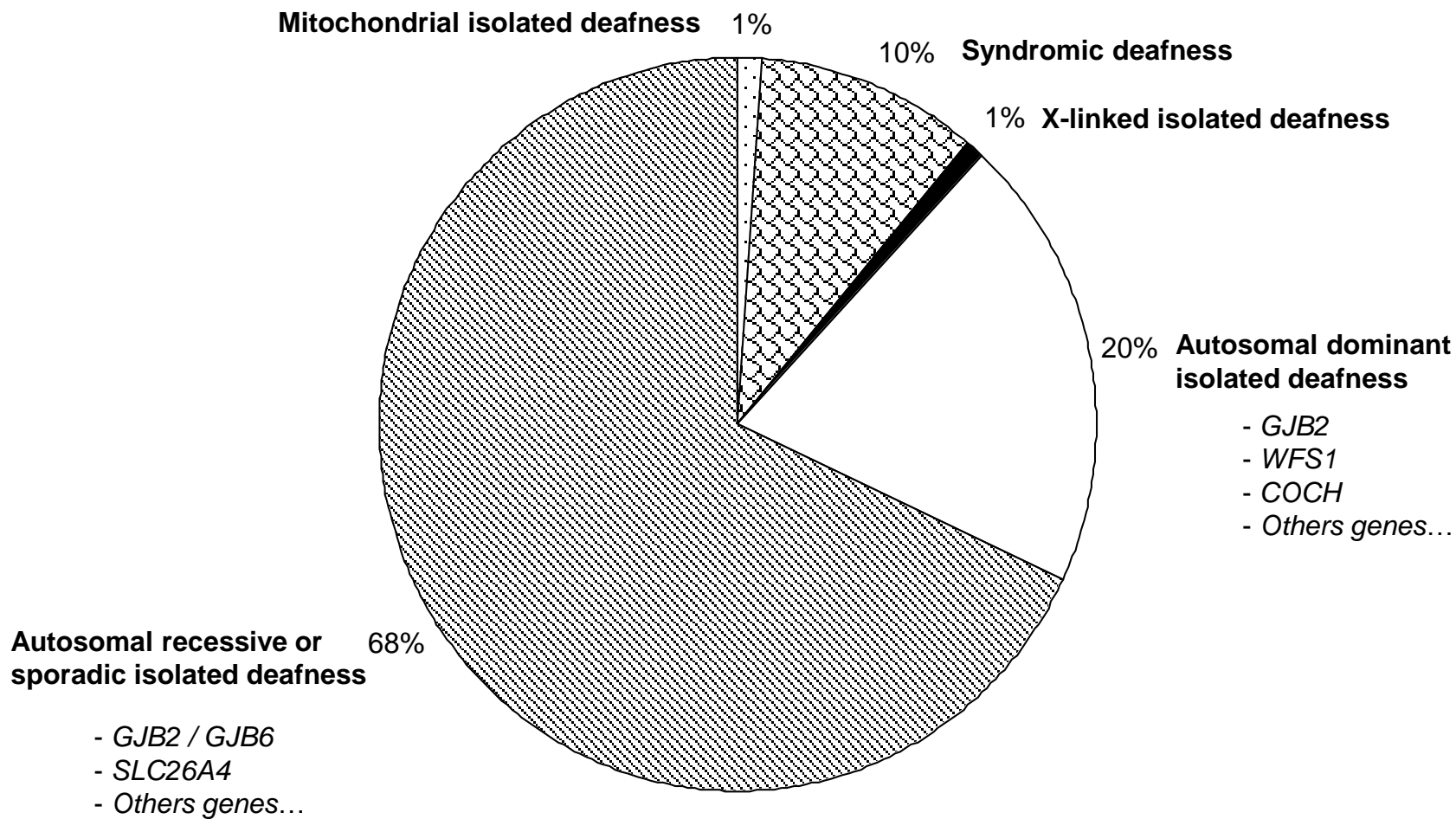
Hôpital Necker

LA SURDITÉ

- 1/1000 naît sourd profond ou sévère
- 1/700 sourd avant âge adulte
- Surdité de transmission (oreille externe, oreille moyenne)
- Surdité de perception (oreille interne : cochlée + vestibule, voies nerveuses centrales, cerveau)
- Surdité perception enfant = cochléaire

SURDITES GENETIQUES

- 60-80 % Surdités enfant origine génétique
- 20 % surdités extrinsèques : CMV, Toxoplasmose, Anoxie néonatale, Ototoxiques, Méningite, Fracture rochers
- 10 % surdités syndromiques
- 90% surdités isolées



Surdités par altération de l'ADN mitochondrial

- Surdité le plus souvent progressive, cochleaire et/ou r trocochleaire
- Variabilité intrafamiliale (Surdité isolée/syndromique)
- Pas de // avec % hétéroplasmie dans tissus étudiés

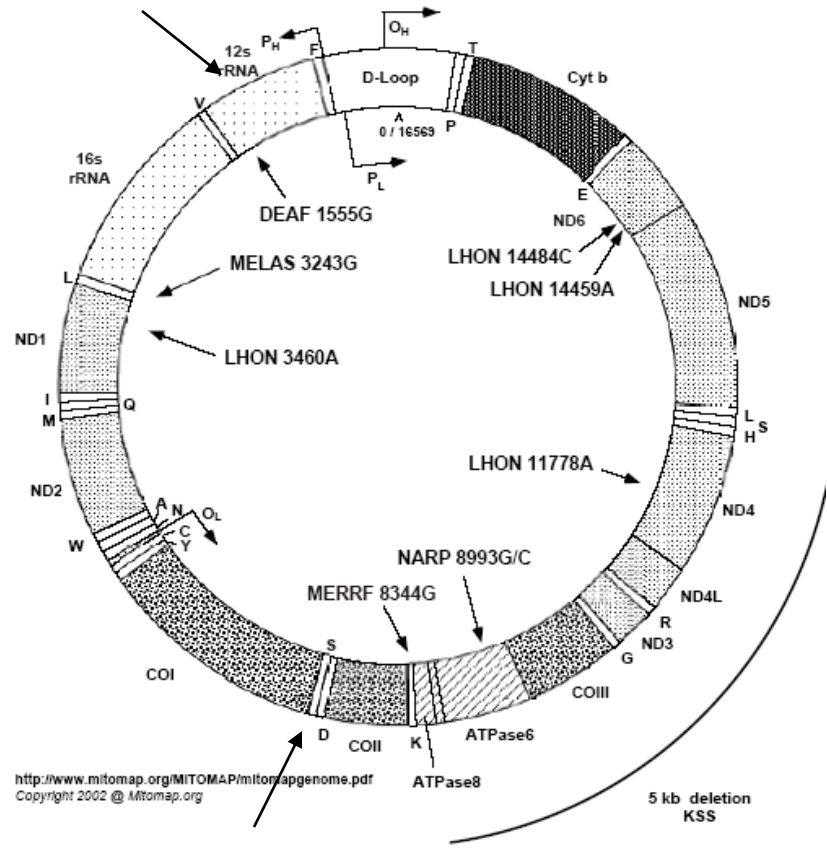
**Surdités Isolées par
Mutation de l'ADN
Mitochondrial**

12S RNA

2 hot spots

m.1555A>G
m.1494C>T

m.827A>G?
m.961delT/insC
m.961T>C
...



<http://www.mitomap.org/MITOMAP/mitomapgenome.pdf>
Copyright 2002 @ Mitomap.org

tRNA Ser (UCN)

m.7445A>G
m.7472insC
m.7511T>C

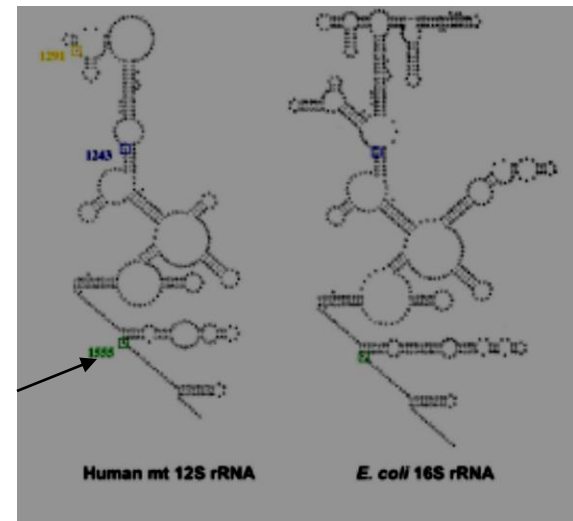
m.7510T>C?

m.1555A>G (A1555G)

- Prezant et coll 1993
 - Cas Sporadiques + ototoxicité Aminoglycoside
 - Cas Familiaux Maternels
- Homoplasmie

A1555G

<i>Homo sapiens</i>	GAGGAGCAA
<i>Bos Taurus</i>	GAGGAGCAA
<i>Rattus norvegicus</i>	GAGGAGCAA
<i>Mus musculus</i>	GAGGAGCAA
<i>Danio rerio</i>	GGGGGCAA
<i>D. melanogaster</i>	GCTAAGCAA
Consensus	GgggaG ¹⁵⁵⁵ AA



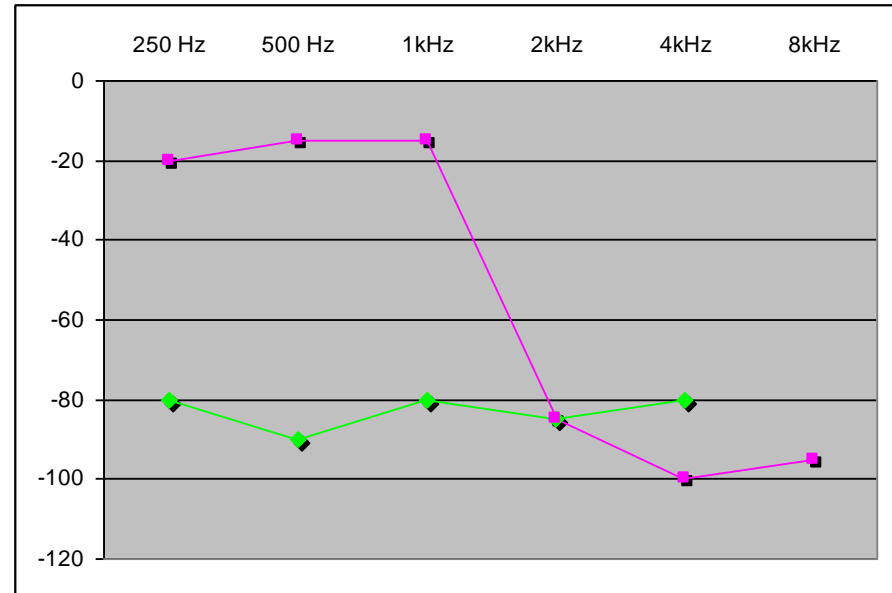
From Ballana E et coll 2006

Phénotype

Variations Intrafamiliales du phénotype :

- **Surdité Profonde congénitale**
- **Surdité Progressive Adulte**
- **Pas de signe vestibulaire**
- **Normo Entendant**
- **Aminoglycosides 3/66**

Prévalence de la surdité dans les lignées maternelles 66/133 (42%)



A1555G Prévalence

Surdité familiale de transmission maternelle

- Spain : 65/107 61% (Ballana 2006), 19/70 27% (Estivill 1998), 105/649 16% (del Castillo 2006)
- UK 2/41 4,9% (Jacobs 2005) $p < 0,001$
- France 25/800 3,1% $p < 0,001$

Cas Sporadiques

- Spain 4/130 3% (Ballana 2006)
- France 2/400 $p < 0,001$

Population Générale

- USA 1/1173 (Tang, 2002)
- Argentina 0/1042 (Gravina, 2007)

**Surdités
syndromiques par
Mutation de l'ADN
Mitochondrial**

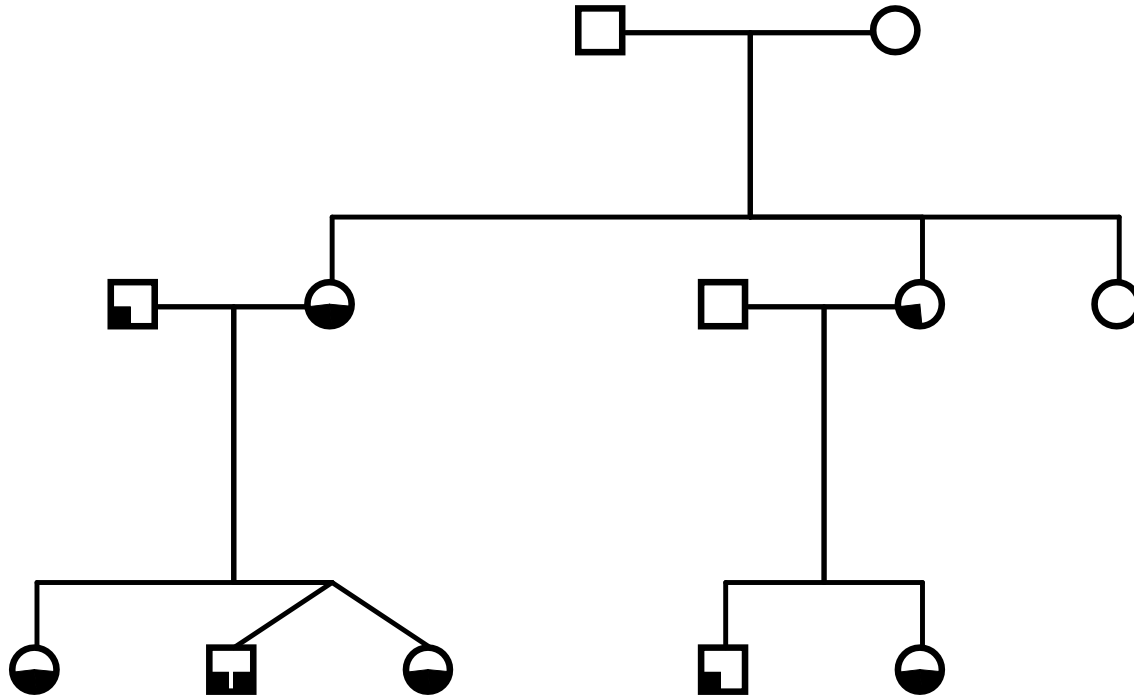
MIDD, 3243

- MELAS/MERRF
- 9 familles/1200
- Grâvité du Phénotype homogène: 1 seul cas d'atteinte neuromusculaire peu sévère
- Surdité 88.8%, âge diag: 28.6 a, sévérité moyenne, 11% implant cochléaire
- Diabète ID ou NID: 62%, âge diag: 30.2 a

m.7445A>G tRNASer(UCN)

- **Surdité + Hyperkératose palmoplantaire**
- **5 Familles : Japon, Ecosse, Nouvelle Zélande, France, Ukraine**
- **Pénétrance et expressivité variables**
- **Diagnostic différentiel : Mutations hétérozygotes *GJB2***

Famille Bau..



Surdité pr ling  volut leg   prof



Hyperkératose PalmoPlantaire  volut



**Surdités syndromiques
par**

**Mutation d'un gène
nucléaire de fonction**

Mitochondrial

Syndrome de Perrault

- 1951: Surdité + Dysgénésie ovarienne
- Forme non neurologique: surdité neurosensorielle congénitale ou progressive + Insuffisance Ovarienne primitive chez filles
- Forme neurologique: + Ataxie, Neuropathie sensitivo-motrice, Retard acquisitions
- Autosomique Récessif

6 gènes connus

Formes neurologiques

- *HSD17B4*
- ***HARS2*** : tRNA Synthétase
- ***LARS2*** : tRNA Synthétase
- ***CLPP*** : Protéase ATP dépendante
- ***LONP1*** : Peptidase
- ***TWINKLE*** : Délétions ADN Mtichondrial
- ...

Neuropathies auditive et optique

Neuropathie auditive

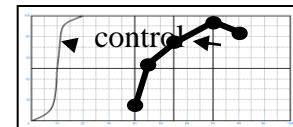
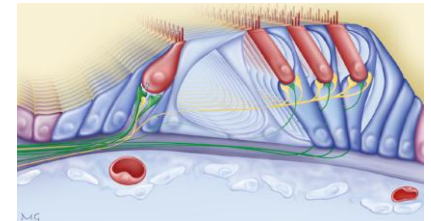
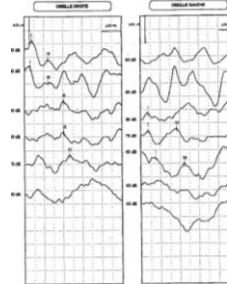
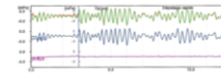
10% S Congénitales

Sévérité variable parfois congénitale

Otoémissions acoustiques présentes

PEA désynchronisés/absents

Audiométrie Vocale < Tonales



Atrophie Optique

Dégénérescence des Cell Rétiniennes
ganglionnaires et Axones formant Nerf Optique

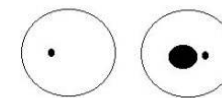
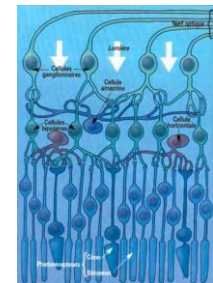
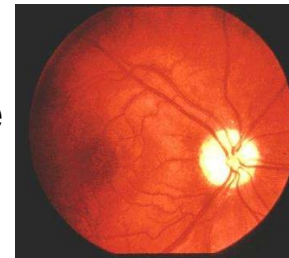
Perte de la vision centrale et des couleurs

Sévérité variable Progressif

Pâleur ou Atrophie Papille

PEV désynchronisés

IRM Nerf



Scotome central D

OPA1 75% AO dominantes, Mutations NA + AO

Syndrome de Mohr Tranebjaerg

- Neuropathie Auditive congénitale progressive profonde
- Atrophie Optique Adolescence progressive sévère
- Tbls comportements, Psychiatriques
- Neuropathie périphérique
- Dystonie/Spasticité

TIMM8A, Xq22.1, Transport et insertion de protéines dans la membrane mitochondriale interne

Quand penser à une atteinte mitochondriale devant un surdité

- Surdité isolée : Transmission maternelle, variabilité intrafamiliale du phénotype
- Surdité Syndromique: atteinte cochléaire ou rétrocochléaire progressive, signes neurologiques périphériques (Optique) +/- centraux

Arts syndrome

- Retard Mental , Ataxie, Hypotonia, Retard Moteur
- Surdité congénitale ou progressive
- Atrophie Optique, Rétinite Pigmentaire
- Infections répétées, Décès précoce
- Ribose-Phosphate Pyrophosphokinase 1 (PRS1) lié X
- DFNX1 deafness, CMTX5
- PRS superactivit : hyperuricemie, Goutte, Surdité, Neuropathie

Merci

Le Centre de Référence des Surdités Génétiques

Sandrine Marlin
Gherbi Souad
Eva Leite freire
Pascale Gavelle
Fabienne St Jalmes
Françoise Denoyelle
Natalie Loundon
Vincent Couloignier
Erea-Noël Garabédian

Patients et familles

Cliniciens du réseau

*L'unité INSERM UMR_S587
Christine Petit*

L'association "S'entendre"

