

SYNDROMES « REINS-OREILLES » : ASPECTS MOLÉCULAIRES

par

V. COULOIGNER, O. STERKERS, G. FRIEDLANDER
et E. FERRARY*

Les associations entre les pathologies de l'oreille interne et celles du rein sont connues depuis fort longtemps. Le philosophe chinois Houai-Nan-Tseu (1^{er} siècle après J.-C.) associe les viscères aux cinq éléments, le foie et le bois, le cœur et le feu, la rate et la terre, le poumon et le métal, le rein et l'eau. À la fin du même siècle, le philosophe Pan Kou établit les correspondances qui existent entre les cinq viscères et les cinq ouvertures reliant microcosme et macrocosme, le foie et les yeux, le cœur et la langue, la rate et la bouche, le poumon et le nez, les reins et les oreilles. La logique qui a conduit à ce regroupement entre le rein, l'oreille et l'eau n'est pas décrite, les médecins chinois avaient peut-être déjà vu des cas de syndrome d'Alport, d'intoxication au plomb ou associé des acidoses tubulaires à des surdités ? Est-ce la même logique qui faisait dire à Claude Amiel que « l'oreille interne est un bon modèle d'étude du tubule rénal » ? Des similitudes anatomiques sont observées en particulier à l'échelle ultramicroscopique ; certains des mécanismes cellulaires des transports de l'eau et des électrolytes sont communs, pouvant rendre compte des effets de certaines drogues. Enfin, un grand nombre de syndromes congénitaux présentent des anomalies portant à la fois sur le rein et l'oreille. Aujourd'hui, les techniques de la biologie moléculaire et de la génétique ont apporté les arguments permettant de confirmer ces associations.

RAPPELS SUR L'OREILLE INTERNE ET SES LIQUIDES

Comprendre les fonctions de l'oreille interne nécessite une analyse de ses différentes composantes : oreille externe, moyenne et interne, et pour cette dernière cochlée et vestibule. La cochlée est dévouée à l'audition, le vestibule (canaux

*INSERM et AP-HP, Faculté Xavier Bichat, Paris.

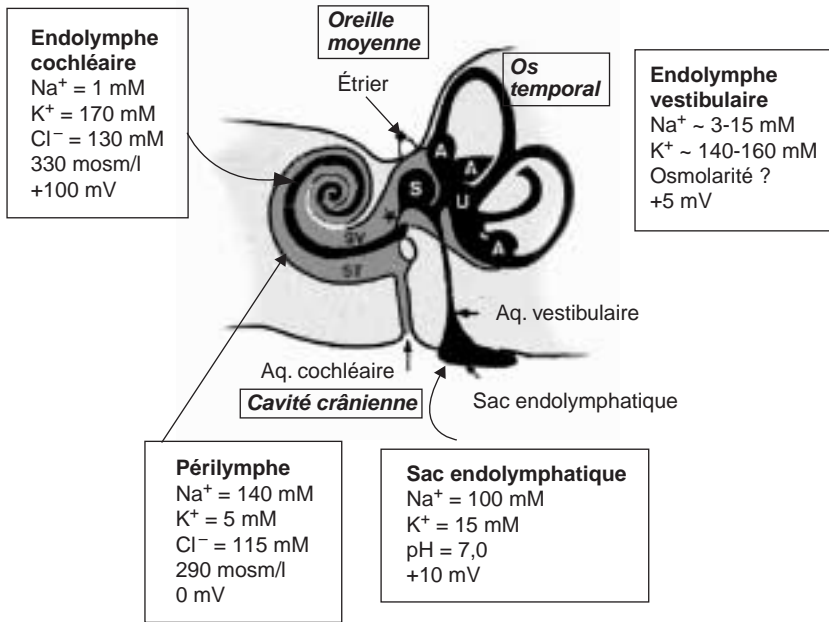


FIG. 1. — Schéma de l'oreille interne et composition des différents liquides.

A : ampoule des canaux semi-circulaires ; Aq : aqueduc ; S : saccule ; SV : scala vestibuli ; ST : scala tympani ; U : utricule. [Adapté de 50].

semi-circulaires et organes otolithiques, saccule et utricule) à l'équilibration (fig. 1). Dans cette revue, seule sera traitée la cochlée, les études génétiques portant sur le vestibule et les troubles de l'équilibre étant, à ce jour, moins développés.

Anatomiquement la cochlée est divisée en trois rampes. La *scala media* contient de l'endolymphe, un liquide riche en potassium, pratiquement dépourvu de sodium, hyperosmotique par rapport au plasma et dans laquelle une différence de potentiel de +100 mV (lumière positive), appelée potentiel endocochléaire, est mesurée par rapport au plasma. Les deux autres rampes, *scala tympani* et *scala vestibuli*, contiennent de la périlymphe, liquide pauvre en protéines dont la composition ionique est proche de celle d'un liquide extracellulaire (fig. 1).

La cochlée agit à la fois comme un transducteur mécanobioélectrique, convertissant une énergie sonore en un influx nerveux, et comme un décodeur de fréquence, d'intensité et du décours temporel. Quand le son atteint le tympan, l'oreille moyenne assure la transmission aux liquides de l'oreille interne. Il s'ensuit une vibration de la membrane basilaire sur laquelle reposent les cellules ciliées sensorielles. Deux types de cellules ciliées sont identifiés, les cellules ciliées internes, véritables cellules sensorielles possédant à leur base une innervation afférente, et les cellules ciliées externes qui, par leurs propriétés contractiles, amplifient le signal apporté aux cellules ciliées internes et permettent une analyse fréquentielle précise du signal.

Les stéréocils des cellules ciliées sont en contact avec l'endolymphe, riche en potassium alors que leur pôle basal est en contact avec la périlymphe, pauvre en potassium. Ce gradient électrochimique est indispensable au mécanisme de transduction. Pour maintenir ce gradient, le potassium qui entre au pôle apical des cellules ciliées est recyclé vers l'endolymphe (fig. 2). La polarité des cellules épithéliales et le maintien de la composition de la périlymphe et de l'endolymphe sont assurés par de nombreuses protéines ; des mutations des gènes codant pour ces protéines ont été retrouvées chez des patients présentant des surdités (fig. 3).

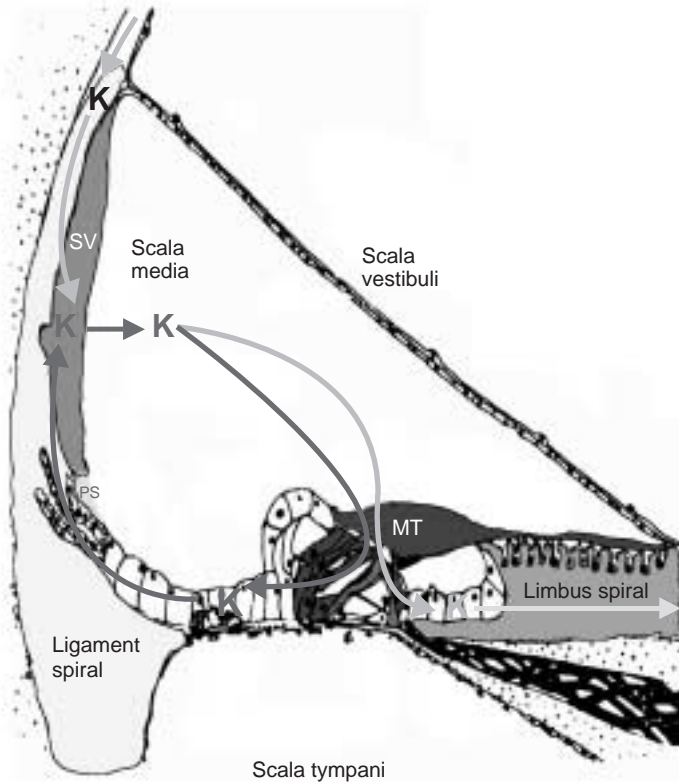


FIG. 2. — Schéma du recyclage du K^+ dans la cochlée.

Le K^+ est sécrété dans l'endolymphe de la *scala media* par la strie vasculaire ; il passe par les canaux de transduction apicaux des cellules ciliées externes et internes et est recyclé vers la strie vasculaire par des transports cellulaires, soit par une voie longue passant par la *scala vestibuli* via le limbus spiral, soit par une voie plus courte passant par la *scala tympani* via le ligament spiral et la strie vasculaire (SV). MT : membrane tectoriale ; PS : proéminence spirale.

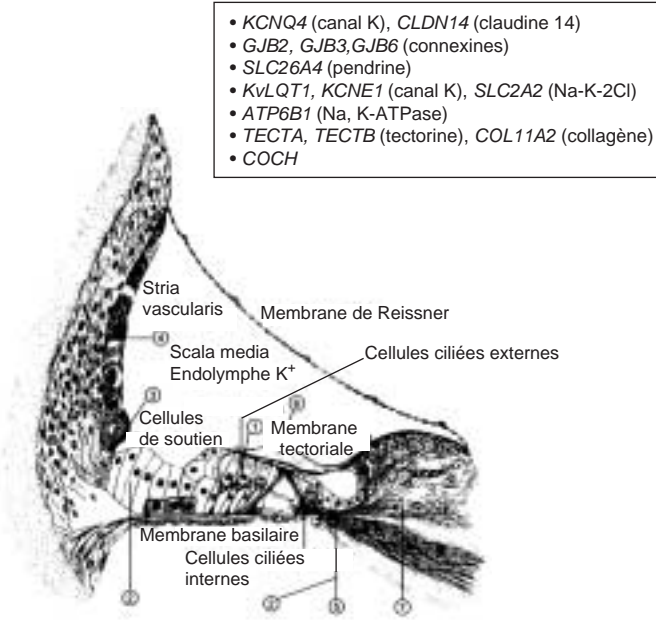


FIG. 3. — Localisation des zones d'expression des gènes impliqués dans les surdités congénitales.

1 : organe de Corti reposant sur la membrane basilaire et comprenant les cellules ciliées internes (véritables cellules sensorielles) et les cellules ciliées externes (douées de propriétés électromotrices) ainsi que leurs cellules de soutien ; 2 et 5 : limbus spiral et sulcus interne (recyclage du K⁺ ?) ; 3 : proéminence spirale (recyclage du K⁺ et du Cl⁻ ?) ; 4 : stria vasculaire (sécrétion de K⁺) ; 6 : membrane tectoriale (au contact des cils des cellules ciliées) ; 7 : ganglion spiral (1^{er} relais neuronal). [Adapté de 51].

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE ET SURDITÉ

Il existe dans la littérature de nombreux articles, pour certains anciens mais également très récents, dans lesquels des techniques de dépistage précoce des surdités sont utilisées (audiométrie haute fréquence, produits de distorsion, oto-émissions acoustiques, potentiels évoqués auditifs), qui rapportent une baisse de l'audition chez des patients ayant une insuffisance rénale acquise (sans notion de pathologie génétique) [1, 2]. En excluant l'utilisation de drogues néphro- et ototoxiques, de nombreux facteurs ont été incriminés : hypertension artérielle, déséquilibre hydro-électrolytique, hyperurémie ou encore réactions immunitaires chez les patients bénéficiant d'une dialyse ou d'une transplantation rénale. Chez le rat ayant été partiellement néphrectomisé (5/6^e), des anomalies de la stria vasculaire et du ligament spiral sous-jacent ainsi qu'une diminution du potentiel endocochléaire ont

été mises en évidence [3, 4]. Chez l'homme, des modifications de la composition des liquides de l'oreille interne pourraient rendre compte des surdités observées. Une telle hypothèse reste à confirmer.

OTO- ET NÉPHROTOXICITÉ

Certains médicaments de la classe des aminoglycosides [5] et les dérivés du cisplatine [6] sont connus pour exercer une toxicité à la fois sur le rein et sur l'oreille interne.

Aminoglycosides

Lorsque la streptomycine a été introduite pour traiter la tuberculose dans les années 40, son potentiel à la fois néphro- et ototoxique a rapidement été détecté. De nouvelles drogues ont été ensuite développées, dont la toxicité, qui peut s'exercer de façon plus ou moins importante selon l'organe (rein, cochlée ou vestibule), reste réelle.

Les phénomènes toxiques apparaissent habituellement au cours d'un traitement prolongé. Cependant, la survenue d'une surdité profonde après une seule injection d'aminoglycoside a fait rechercher un facteur génétique : une mutation A1555G localisée sur l'ARNr 12S mitochondrial a été retrouvée (substitution d'une guanosine par une adénosine) [7].

La néphrotoxicité des aminoglycosides serait liée à une accumulation de la drogue dans les cellules tubulaires proximales ; les aminoglycosides sont transportés dans la cellule tubulaire selon un mécanisme saturable *via* la mégaline [8] ; il a été montré que les aminoglycosides inhibent les phosphatidylinositol phospholipases A1 et A2 causant la formation de corps lamellaires cytoplasmiques qui induiraient l'apoptose des cellules.

Dans l'oreille interne, l'entrée des aminoglycosides dans les liquides de l'oreille interne est faible (habituellement 10 p. 100 de la concentration plasmatique au pic) et lente. La demi-vie peut dépasser 30 jours [9]. Néanmoins, il n'existe pas d'accumulation « préférentielle » dans les cellules sensorielles : les concentrations mesurées dans les tissus de l'oreille interne sont proches de celles mesurées dans d'autres cellules qui ne sont pas affectées par les aminoglycosides. En outre, il faut noter une grande variabilité interindividuelle de l'ototoxicité, variabilité non corrélée à la concentration locale de la drogue. Le mécanisme d'entrée des aminoglycosides dans les cellules ciliées externes n'est pas parfaitement élucidé : la présence de la mégaline dans ces cellules reste controversée ; un transport vésiculaire basolatéral a été proposé ; enfin, il existe des arguments expérimentaux faisant intervenir une myosine non conventionnelle VIIA au pôle apical des cellules. Il a été montré une affinité élevée des aminoglycosides pour les phospholipides membranaires faisant suggérer que ces phospholipides puissent être des « récepteurs » de ces drogues *in vivo*. De plus, la corrélation entre l'intensité de l'ototoxicité et la valeur de la liaison aux phospholipides suggère une relation entre ces deux paramètres. La toxicité s'exerce sur les cellules ciliées externes par un mécanisme encore inconnu peut-être similaire à celui mis en jeu dans les cellules tubulaires proximales. Deux hypothèses sont actuellement retenues : un mécanisme passant par la libération de radicaux libres et, pour les cellules ciliées, un effet excitotoxique au pôle synaptique de la cellule [5].

Dérivés du cisplatine

Le cisplatine et ses dérivés sont largement utilisés en chimiothérapie mais leur administration est limitée par la survenue d'effets secondaires, néphrotoxicité, oto-toxicité et neuropathie périphérique [6]. La mise en place d'une diurèse osmotique a réduit la survenue des phénomènes néphrotoxiques permettant l'utilisation de doses plus élevées qui sont d'autant plus ototoxiques. La surdité liée à la prise de cisplatine porte surtout sur les hautes fréquences, elle est souvent bilatérale et survient le plus généralement chez des patients recevant des doses répétées de la drogue. Néanmoins, il faut noter une grande variabilité individuelle dont les mécanismes restent à ce jour inconnus. L'atteinte porte principalement sur les cellules ciliées, en particulier de la base de la cochlée (zone des hautes fréquences) mais également sur la strie vasculaire. Le mécanisme de la toxicité n'est pas connu. Comme pour les aminoglycosides, un stress oxydatif a été proposé, reposant sur l'efficacité, à la fois dans le rein et l'oreille interne, de l'administration d'anti-oxydants [10].

SURDITÉS ET NÉPHROPATHIES GÉNÉTIQUES NON MALFORMATIVES

Schématiquement deux types de surdités génétiques sont identifiés : les surdités non syndromiques, à transmission autosomique dominante (DFNA) ou récessive (DFNB), et les surdités syndromiques parmi lesquelles sont traitées ci-dessous les surdités associées à une atteinte rénale (tableau I).

Syndrome d'Alport

En 1927, Alport poursuivant l'étude d'une famille déjà décrite par plusieurs auteurs depuis 1902, souligne l'association originale d'une surdité et d'une néphropathie héréditaire [11]. Les anomalies oculaires sont plus rares. La pathogénie du syndrome d'Alport est rattachée à des mutations des gènes codant pour le collagène de type IV. Le collagène de type IV est formé de l'association de chaînes α ($\alpha 1$ à $\alpha 6$) codées par six gènes différents (*COL4A1* à *COL4A6*). La membrane basale du glomérule est composée d'un treillage de chaînes $\alpha 1$ à $\alpha 5$ elles-mêmes assemblées en triple hélice. De très nombreuses mutations ont été mises en évidence dans les gènes codant pour le collagène de type IV (*COL4A5* dans le syndrome d'Alport lié à l'X, *COL4A3* et *COL4A4* dans les formes autosomiques récessives). Ces mutations induisent des anomalies de la membrane basale glomérulaire, à la fois au plan de la morphologie et à celui de la composition en chaînes α . Contrairement à ce qui est connu dans le rein, il existe peu d'informations concernant la localisation et le rôle du collagène IV dans l'oreille interne. Le modèle animal le plus étudié est une souris Mpv17 qui développe une glomérulosclérose progressive et une surdité neurosensorielle [12]. L'atteinte prédomine dans la strie vasculaire dont les lésions peuvent aller d'un épaissement de la membrane basale des capillaires à une atrophie complète ; une dégénérescence de l'organe de Corti est souvent associée. L'étude de la cochlée des souris chez lesquelles le gène *COL4A3* a été invalidé suggère que l'atteinte de la strie vasculaire serait

TABLEAU I. — PRINCIPAUX GÈNES IMPLIQUÉS DANS DES PATHOLOGIES ASSOCIANT DES ATTEINTES DU REIN ET DE L'OREILLE INTERNE.

GÈNE MUTÉ	PROTÉINE	FONCTION	LOCALISATION COCHLÉAIRE	SURDITÉ NON SYNDROMIQUE	SURDITÉ SYNDROMIQUE : ATTEINTES ASSOCIÉES
<i>COL4A1-COL4A6</i>	Collagène type IV ?		Capillaires de la strie vasculaire		Syndrome d'Alport
<i>MYH6</i>	Myosine II A ?		Corti, ligament spiral, membrane de Reissner	DFNA17	Syndrome de Fechner Syndrome d'Epstein
<i>SLC2A1</i> <i>BSND</i>	Na-K-2Cl Barttine	Sécrétion de K Régulation canal CLC-KB ?	Strie vasculaire		Syndrome de Bartter
<i>PDS</i> ou <i>SLC26A4</i>	Pendrine	Transporteur I/Cl : recyclage du Cl ?	Sulcus externe, sac et canal endolymphatiques	DFNB4	Syndrome de Pendred
<i>ATP6V1B1</i> <i>ATP10A4</i>	H ⁺ -ATPase	Sécrétion d'H ⁺	Limbus spiral, sac endolymphatique		Acidose tubulaire distale
<i>EYEA1</i>	Facteur de transcription				Syndrome Branchio-Oto-Rénal
<i>SALL1</i>	Répresseur de transcription				Syndrome de Townes Brocks

responsable de la surdité. Une alternative serait l'atteinte de la membrane basilaire sur laquelle reposent les cellules sensorielles. Cette hypothèse est basée sur les résultats d'une étude immunohistochimique de la cochlée de chiens présentant une surdité associée à une glomérulonéphrite liée à l'X. Les auteurs proposent que la perte des chaînes $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ réduise la tension de la membrane basilaire et la réponse sensorielle aux sons de haute fréquence [13].

Syndromes d'Epstein (EPTS) et de Fechtner (FTNS)

Des mutations du gène *MYH9* (chromosome 22q11.2) codant pour la chaîne lourde de la myosine conventionnelle non musculaire IIA sont responsables de syndromes autosomiques dominants touchant les plaquettes : May-Hegglin, Sebastian, Fechtner et Epstein [14]. Les syndromes de Fechtner et d'Epstein sont caractérisés par une macrothrombocytopenie, une glomérulonéphrite et une surdité de perception. Le syndrome d'Epstein se distingue de celui de Fechtner par l'absence de cataracte et la présence de corps d'inclusion leucocytaires. Une mutation de *MYH9* a été également observée dans une famille atteinte d'une surdité génétique non syndromique (DFNA17 ; [15]). Dans le rein adulte, la myosine IIA est exprimée dans les cellules épithéliales viscérales glomérulaires et dans les vaisseaux péritubulaires [16] ; son rôle précis n'est pas connu. Dans l'oreille interne, la myosine IIA a été localisée dans l'organe de Corti, le ligament spiral et la membrane de Reissner.

Syndrome de Bartter et syndrome de Gitelman

Le syndrome de Bartter regroupe une famille hétérogène de maladies autosomiques récessives [17]. Ce syndrome comporte une contraction importante du volume extracellulaire traduite par une hypovolémie et des concentrations plasmatiques élevées de rénine et d'aldostérone, la pression artérielle est basse ou normale. Il s'y associe une hypokaliémie, une alcalose métabolique hypochlorémique, une hypercalciurie et une magnésémie normale. En fonction de la gravité de la symptomatologie, deux formes sont décrites, une forme gravissime anténatale et une forme de gravité plus modérée révélée pendant l'enfance ou à l'adolescence. Des mutations des gènes codant pour des protéines nécessaires à l'absorption de NaCl dans la branche large ascendante de l'anse de Henle ont été retrouvées : mutations du gène *SLC12A1* codant pour le cotransport Na-K-2Cl NKCC2 (Bartter de type 1) ou mutations dans *KCNJ1* codant pour un canal K⁺ ROMK (Bartter de type 2) ; ces deux protéines sont localisées au pôle apical des cellules de la branche ascendante de l'anse de Henle et participent à la réabsorption de NaCl dans ce segment dans lequel 10 à 15 p. 100 de la charge filtrée de NaCl sont réabsorbés. Les mutations de ces gènes sont responsables de formes graves de syndrome de Bartter. Dans la forme « modérée », des mutations du gène *CLCNKB* codant pour un canal chlore basolatéral (ClC-Kb) ont été identifiées (Bartter type 3). Il est à noter que, chez certains malades atteints de syndrome de Bartter, aucune mutation de ces transporteurs n'a été mise en évidence, ce qui suggère l'existence de mutations de gènes codant pour d'autres transporteurs de la branche large ascendante (comme les cotransporteurs KCC1 et KCC4) ou de protéines associées.

Dans certains cas de formes graves anténatales du syndrome de Bartter, une surdité a été mise en évidence [18] associée à des mutations du gène *BSND* [19]

codant pour une protéine appelée barttine. Cette protéine accessoire régulerait le canal CIC-K [20]. Dans l'oreille interne, *BSND* a été localisé par hybridation *in situ* dans les structures dites sécrétrices d'endolymphe, la strie vasculaire dans la cochlée et les cellules sombres dans le vestibule [19], le canal CIC-Kb étant présent dans ces mêmes structures [21]. Compte tenu des analogies qui existent entre le rein et l'oreille au plan des transporteurs ioniques, il serait intéressant de rechercher des surdités dans tous les syndromes de Bartter. En effet, dans le sac endolympatique, un cotransport apical Na-K-2Cl a été mis en évidence sur le plan fonctionnel [22], son identité moléculaire n'est pas connue mais sa localisation apicale suggère qu'il puisse s'agir du NKCC2 dont la mutation est responsable du Bartter de type 1.

Le syndrome de Gitelman se rapproche cliniquement du syndrome de Bartter. Néanmoins, il est de survenue plus tardive, après la seconde enfance, et une hypocalcémie et une hypomagnésémie sont observées. Il est maintenant établi que le syndrome de Gitelman est secondaire à des mutations du gène *SLC12A3* codant pour le cotransport Na-Cl sensible aux thiazides, principal transporteur apical de NaCl des cellules du tubule contourné distal. Un tel transport n'a pas été recherché dans l'oreille interne mais les diurétiques thiazidiques ont été proposés dans le traitement de la maladie de Ménière (syndrome associant surdité, vertiges et acouphènes, évoluant par crises, et caractérisé par une augmentation du volume du compartiment endolympatique) sans que leur mécanisme d'action soit connu.

Syndrome de Pendred

Le syndrome décrit par Pendred en 1896, à transmission autosomique récessive, est caractérisé par une surdité congénitale et un goitre thyroïdien. Le gène *PDS* code pour la pendrine qui a la fonction d'un transporteur de chlore et d'iode. Des mutations de ce gène ont été également mises en évidence chez des patients présentant une surdité non syndromique avec un élargissement de l'aqueduc vestibulaire (fig. 1) [23]. Par hybridation *in situ* chez la souris, l'ARN de la pendrine a été localisé dans le sac et canal endolympatique, dans certaines régions du saccule et de l'utricule et dans le sulcus externe ainsi que dans la cochlée [24]. Exprimé dans l'ovocyte de xénope, la pendrine a une fonction d'échangeur chlore/formate dont les caractéristiques sont voisines de celles de l'échangeur chlore/formate du tube proximal [25].

Dans le rein, la pendrine a été localisée au pôle apical des cellules intercalaires non A du tubule collecteur cortical. Une diminution de la sécrétion de bicarbonates a été démontrée chez les souris dont le gène de la pendrine a été invalidé. Ces souris sont sourdes, elles présentent une dilatation du compartiment endolympatique, anomalie qui peut être rapprochée de ce qui est observé chez l'homme au cours du syndrome de Pendred. Néanmoins, ni les patients, ni les souris dont le gène *PDS* a été invalidé ne présentent de signes évidents d'une anomalie de l'équilibre acido/basique suggérant des phénomènes de compensation [26].

Acidoses tubulaires rénales

Des associations sont possibles entre une surdité de perception et une acidose rénale tubulaire distale. La forme autosomique récessive de ce syndrome est due, dans certains cas, à la mutation du gène *ATP6V1B1* ou *ATP6V0A4* codant pour

des isoformes de la H⁺-ATPase de type vacuolaire spécifiquement localisées dans l'oreille interne (limbus spiralis dans la cochlée et sac endolymphatique) et dans le tubule distal du rein (cellules intercalaires de type α) [27-29]. Dans la cochlée, la H⁺-ATPase permettrait le maintien du pH de l'endolymphe à la valeur de 7,4. Son rôle dans le sac endolymphatique reste indéterminé. Il faut noter que le pH du liquide luminal du sac endolymphatique est acide (7,0) par rapport au pH physiologique [30] et que l'aqueduc du vestibule, canal osseux contenant une partie du sac, apparaît dilaté dans ce syndrome [31].

D'autres mutations de transporteurs pourraient entraîner l'association d'une surdité de perception et d'une acidose rénale tubulaire distale, notamment le cotransporteur K-Cl KCC4 (gène *Slc12A7*) comme le suggèrent des études effectuées chez la souris [32].

SYNDROMES POLYMALFORMATIFS TOUCHANT L'OREILLE ET LE REIN

Les systèmes auditif et urogénital se développent durant la même période de vie embryonnaire (entre la 4^e-6^e semaine et la 16^e-18^e semaine) et de nombreux syndromes associent des malformations de ces deux systèmes [33]. Seuls les plus fréquents ou ceux dont les mécanismes physiopathologiques sont les mieux connus sont ici traités.

Syndrome branchio-oto-rénal

Les syndromes branchio-otique (BO) et branchio-oto-rénal (BOR) sont de transmission autosomique dominante. Leur incidence est de 1/40 000 naissances. Ils associent de façon variable des anomalies branchiales (60 p. 100 de kystes ou fistules branchiales, habituellement situés au 1/3 inférieur des régions latérales du cou) et otologiques (malformations du pavillon dans 30 à 60 p. 100 des cas, fistules pré-auriculaires dans 70 à 80 p. 100 des cas, surdité de transmission, mixte ou de perception dans 75 p. 100 des cas) avec (BOR) ou sans (BO) anomalies rénales associées. Ces syndromes sont le plus souvent dus à des anomalies du gène *EYA1* présent sur le bras long du chromosome 8 (8q13.3) [34]. *EYA1* code pour un facteur transcriptionnel régulant l'expression de gènes du développement. Les souris dont les deux allèles du gène *Eya1* ont été inactivés n'ont ni rein ni oreille. Le développement de l'oreille interne s'arrête au stade de vésicule otique et tous les composants de l'oreille interne ainsi que les structures ganglionnaires sensorielles sont absentes. Dans le rein, aucune croissance du bourgeon urétéral n'est notée, avec comme conséquence l'absence d'induction du métanéphron. Le mésenchyme du métanéphros n'exprime pas le GDNF (*Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor*), facteur indispensable à la croissance du bourgeon urétéral via l'activation de c-ret Rtk. Dans les deux organes, *Eya1* contrôle l'expression de certains gènes essentiels au développement (gènes *Six*) mais pas d'autres (gènes *Pax*). Les souris dont un seul allèle a été inactivé ont des anomalies rénales et une surdité de transmission [35].

Un second locus de gène (BOR 2), localisé sur le chromosome 1 (1q31.3-q32-1), serait responsable de certains syndromes BOR [36].

Syndrome de Townes-Brocks

Un syndrome proche du syndrome BOR, le syndrome de Townes-Brocks, est dû à la mutation du gène *SALL1* situé sur le bras long du chromosome 1 (16q12.1). La protéine *SALL1* est un répresseur de la transcription qui régulerait la structure tridimensionnelle de la chromatine et jouerait ainsi un rôle dans le développement de certains tissus (membres, oreille, rein et appareil digestif) [37-39]. L'expression phénotypique est variable mais doit inclure au moins deux des anomalies suivantes [40] :

- malformation bilatérale de l'oreille externe (71 p. 100) (malformation du pavillon, fistule ou enchondrome pré-auriculaires) ;
- malformation des mains (56 p. 100) (polydactylie d'un pouce à 2 phalanges ou pouce à 3 phalanges) ;
- imperforation anale ou rectovaginale ou fistule recto-urétérale (47 p. 100).

Des anomalies rénales sont présentes dans 27 p. 100 des cas [40] et une surdité de perception uni- ou bilatérale est observée dans 30 p. 100 des cas.

Syndrome oculo-auriculo-vertébral, syndrome de Goldenhar et microtie

Le syndrome oculo-auriculo-vertébral est habituellement sporadique, avec seulement 1 à 2 p. 100 de formes autosomiques dominantes. L'incidence est d'environ 1/5 000 naissances. Il existe une légère prédominance masculine (3/2) et l'atteinte est unilatérale (un peu plus souvent à droite) dans 70 à 90 p. 100 des cas. Ce syndrome comporte un spectre variable d'anomalies des 1^{er} et 2^e arcs branchiaux. Les malformations les plus fréquentes sont les dermoïdes épibulbaires (proliférations cornéennes bénignes), des fistules ou enchondromes pré-auriculaires, une microtie avec une surdité de transmission, une hypoplasie mandibulaire. Lorsqu'une fente labio-palatine et des hémivertèbres thoraciques sont associées, le terme utilisé est celui de syndrome de Goldenhar. Des anomalies urogénitales (hydrocèle, hypospadias, cryptorchidie, anomalies scrotales) seraient présentes dans environ 5 p. 100 des cas [41].

Les microties, dont l'incidence est proche de celle du syndrome oculo-auriculo-vertébral, sont associées à des anomalies rénales dans environ 4 p. 100 des cas [42-44].

Association CHARGE

Découverte au début des années 80, cette association a une incidence probablement supérieure à 1/20 000 naissances. Ses principaux éléments sont les suivants :

- Colobome iridien ou rétinien (80 p. 100) ;
- *Heart disease* : malformations cardio-vasculaires (85 p. 100), essentiellement malformations conotruncales ;
- Atrésie choanale : séparation anormale entre les fosses nasales et le rhinopharynx par un mur ostéo-muqueux (50-60 p. 100) ;
- Retard développemental (100 p. 100) et statur pondérale (75 p. 100) ;

- *Genital hypoplasia* (80 p. 100 chez le garçon : micropénis, cryptorchidie ; 15 p. 100 chez la fille : petite taille des grandes lèvres) ;
- *Ear anomaly* portant sur l'oreille externe, moyenne ou interne (90-100 p. 100).

Le diagnostic nécessite la présence d'au moins quatre des critères cités ci-dessus, auxquels peuvent s'ajouter un dysfonctionnement du système nerveux central (83 p. 100) (dysoralité, reflux gastro-oesophagien, troubles ventilatoires nocturnes, atteinte de nerfs crâniens, dysrégulation cardiaque), des troubles olfactifs (prévalence encore indéterminée), des anomalies squelettiques (53 p. 100 ; vertèbres, côtes, extrémités), des anomalies digestives (36 p. 100), des malformations rénales (20 p. 100), des fentes labio-palatines (15-20 p. 100) et des fistules trachéo-oesophagiennes (15-20 p. 100).

Une malformation des oreilles est présente dans 90 à 100 p. 100 des cas. L'atteinte peut concerner l'oreille externe (70 p. 100), moyenne (10 p. 100) ou interne (90-100 p. 100). L'atteinte de l'oreille interne est cochléaire (surdité de perception dans 85 p. 100 des cas, le plus souvent bilatérale, d'intensité moyenne à profonde) et surtout vestibulaire (95 p. 100) [45]. Cette atteinte consiste en une agénésie des canaux semi-circulaires visualisée par tomodensitométrie des rochers. Elle est quasi pathognomonique du syndrome CHARGE. De fait, le scanner des rochers est devenu l'outil diagnostique anté- et post-natal principal pour confirmer le diagnostic de CHARGE.

Les anomalies rénales et de l'appareil urinaire sont présentes dans environ 20 p. 100 des cas : agénésie ou hypoplasie rénales unilatérales, hydronéphrose, duplication rénale, reflux vésico-urétéral, vessie neurologique liée à une *spina bifida*, lithiases rénales, syndrome de jonction pyélo-urétérale [46].

Concernant l'étiopathogénie, l'association CHARGE est liée à un événement d'origine encore indéterminée survenant entre la 6^e et la 7^e semaines de vie embryonnaire. L'atteinte est sporadique dans l'immense majorité des cas. Cependant, l'existence de très exceptionnelles formes familiales, ainsi que l'observation de cas de jumeaux monozygotes tous deux atteints, suggèrent une anomalie génétique qui reste à déterminer. Le conseil génétique aux parents ayant déjà un enfant atteint doit rester très rassurant sous réserve d'une surveillance échographique morphométrique de qualité, confiée à des échographistes informés des signes d'appel à rechercher.

Syndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH)

Survenant dans environ 1 naissance sur 5 000 naissances féminines, ce syndrome d'origine inconnue associe de façon variable une agénésie des structures mülleriennes, des troubles fonctionnels (syndrome des ovaires polykystiques, hyperandrogénie, puberté précoce), des ectopies et des tumeurs ovariennes, des anomalies rénales, des anomalies osseuses et une surdité [47]. Certains auteurs ont proposé de réserver le terme MRKH aux anomalies génitales isolées et d'utiliser l'acronyme GRES (*Genital Renal Ear Skeletal Syndrome*) en présence des anomalies associées. Les anomalies rénales (agénésie, reins pelviens, méga-urètres, reins en fer à cheval) sont retrouvées dans environ 40 p. 100 des cas. Une surdité est présente dans 8 p. 100 à 40 p. 100 des cas [47, 48]. Cette surdité peut être de transmission, de perception ou mixte. Elle est parfois liée à une ankylose de l'étrier [49].

Malformations d'origine diabétique

Les enfants de mère diabétique peuvent présenter de nombreuses malformations liées à l'effet tératogène de l'hyperglycémie sur l'embryon : macrosomie, dysplasie auriculaire, holoprosencéphalie, malformations vertébrales ou costales, malformations rénales ou de l'appareil urinaire, hypoplasie de l'appareil respiratoire, etc.

CONCLUSION

Au total, les transporteurs ioniques impliqués dans la formation de l'urine définitive d'une part, et ceux impliqués dans la sécrétion de l'endolymphe d'autre part, sont, au plan moléculaire, les mêmes [50, 51]. De plus, les développements de l'oreille et du rein surviennent à la même période embryonnaire ; une anomalie du développement peut donc entraîner des malformations de ces deux organes. Ces observations font qu'il faut rechercher des pathologies d'oreille en face de pathologies rénales et réciproquement.

Remerciements

Les auteurs remercient Amel Attmane Elakeb pour ses commentaires lors de la relecture du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

1. ZEIGELBOIM BS, MANGABEIRA-ALBERNAZ PL et al. High frequency audiometry and chronic renal failure. *Acta Otolaryngol*, 2001, **121**, 245-248.
2. STAVROULAKI P, NIKOLOPOULOS TP, PSAROMMATIS I et al. Hearing evaluation with distortion-product otoacoustic emissions in young patients undergoing haemodialysis. *Clin Otolaryngol*, 2001, **26**, 235-242.
3. MERCK W, HOPPE-SEYLER G, CÜRTEI I. Ultrastructural changes of the stria vaseularis and the spiral ligament in chronic uremic rats. *Arch Otorhinolaryngol*, 1976, **214**, 63-70.
4. URQUIZA R, MORELL M. The endocochlear potential in experimental renal insufficiency. *Rev esp Fisiol*, 1985, **41**, 407-410.
5. FORGE A, SCHACHT J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurootol*, 2000, **5**, 3-22.
6. RAVI R, SOMANI SM, RYBAK LP. Mechanism of cisplatin ototoxicity : Antioxydant system. *Pharmacol Toxicol*, 1995, **76**, 386-394.
7. ENSINK RJH, HUYGEN PLM, CREMERS CWRJ. The clinical spectrum of maternally transmitted hearing loss. In : *Advances in Oto-Rhino-Laryngology, Genetic Hearing Impairment*. Eds CWRJ Cremers, RJH Smith, Vol 61, Karger, Basel, 2002, pp172-183.
8. NAGAI J, TANAKA H, NAKANISHI N et al. Role of megalin in renal handling of aminoglycosides. *Am J Physiol*, 2001, **281**, F337-F344.
9. TRAN BA HUY P, BERNARD P, SCHACHT J. Kinetics of gentamicin uptake and release in the rat. Comparison of inner ear tissues and fluids with other organs. *J Clin Invest*, 1986, **77**, 1492-1500.
10. RYBAK LP, RAVI R, SOMANI SM. Mechanism of protection by diethyldithiocarbamate against cisplatin ototoxicity : antioxidant system. *Fundam Appl Toxicol*, 1995, **26**, 293-300.

11. MCCARTHY PA, MAINO DM. Alport syndrome : a review. *Clin Eye Vis Care*, 2000, **12**, 139-150.
12. MEYER ZUM GOTTESBERGE AM, REUTER A, WEIHER H. Inner ear defect similar to Alport's syndrome in the glomerulosclerosis mouse model Mpv17. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1996, **253**, 470-474.
13. HARVEY SJ, MOUNT R, SADO Y et al. The inner ear of dogs with X-linked nephritis provides clues to the pathogenesis of hearing loss in X-linked Alport syndrome. *Am J Pathol*, 2001, **159**, 1097-1104.
14. D'APOLITO M, GUARNIERI V, BONCRISTIANO M et al. Cloning of the murine non-muscle myosin heavy chain IIA gene ortholog of human MYH9 responsible for May-Hegglin, Sebastian, Fechtner, and Epstein syndromes. *Gene*, 2002, **286**, 215-222.
15. LALWANI AK, GOLDSTEIN JA, KELLEY MJ et al. Human nonsyndromic hereditary deafness DFNA17 is due to a mutation in nonmuscle myosin MYH9. *Am J Hum Genet*, 2000, **67**, 1121-1128.
16. ARRONDEL C, VODOVAR N, KNEBELMANN B et al. Expression of the nonmuscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 65-74.
17. BICHARA M. Tubulopathies héréditaires affectant l'absorption rénale de sodium : syndromes de Bartter et de Gitelman. In : *Biologie et pathologie des épithéliums*. C. Cleric, G. Friedlander eds, EDK, Paris, 2000, 81-87.
18. VOLLMER M, JECK N, LEMMINK HH et al. Antenatal Bartter syndrome with sensorineural deafness : refinement of the locus on chromosome 1p31. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, **15**, 970-974.
19. BIRKENHAGER R, OTTO E, SCHURMANN MJ et al. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet*, 2001, **29**, 310-314.
20. WALDEGGER S, JECK N, BARTH P et al. Barttin increases surface expression and changes current properties of Cl⁻-K channels. *Pflügers Arch*, 2002, **444**, 411-418.
21. KOBAYASHI K, UCHIDA S, OKAMURA HO et al. Human CLC-KB gene promoter drives the EGFP expression in the specific distal nephron segments and inner ear. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 1992-1998.
22. TEIXEIRA M, COULOIGNER V, LOISEAU A et al. Evidence for apical K conductance and Na-K-2Cl cotransport in the endolymphatic sac of guinea pig. *Hear Res*, 1999, **128**, 45-50.
23. USAMI S, ABE S, WESTON MD et al. Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. *Hum Genet*, 1999, **104**, 188-192.
24. EVERETT LA, MORSLI H, WU DK et al. Expression pattern of the mouse ortholog of the Pendred's syndrome gene (Pds) suggests a key role for pendrin in the inner ear. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**, 9727-9732.
25. SCOTT DA, KARNISKI LP. Human pendrin expressed in *Xenopus laevis* oocytes mediates chloride/formate exchange. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, **278**, C207-C211.
26. EVERETT LA, BELYANTSEVA IA, NOBEN-TRAUTH K et al. Targeted disruption of mouse Pds provides insight about the inner-ear defects encountered in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet*, 2001, **10**, 153-161.
27. STANKOVIC KM, BROWN D, ALPER SL et al. Localization of pH regulating proteins H⁺ ATPase and Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger in the guinea pig inner ear. *Hear Res*, 1997, **114**, 21-34.
28. KARET FE, FINBERG KE, NELSON RD et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H⁺-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet*, 1999, **21**, 84-90.
29. STOVER EH, BORTHWICK KJ, BAVALIA C et al. Novel ATP6V1B1 and ATP6V0A4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. *J Med Genet*, 2002, **39**, 796-803.
30. COULOIGNER V, TEIXEIRA M, HULIN P et al. Effect of locally applied drugs on the pH of luminal fluid in the endolymphatic sac of guinea pig. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, **279**, R1695-R1700.
31. BERRETTINI S, FORLI F, FRANCESCHINI SS et al. Distal renal tubular acidosis associated with isolated large vestibular aqueduct and sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2002, **111**, 385-391.
32. BOETTGER T, HUBNER CA, MAIER H et al. Deafness and renal tubular acidosis in mice lacking the K-Cl co-transporter *Kcc4*. *Nature*, 2002, **416**, 874-878.
33. GORLIN RJ, TORIELLO HV, COHEN MM. Hereditary hearing loss and its syndromes. *Oxford Monographs on Medical Genetic N° 28*, Oxford University Press, New York, Oxford, 1995.

34. VERVOORT VS, SMITH RJ, O'BRIEN J et al. Genomic rearrangements of EYA1 account for a large fraction of families with BOR syndrome. *Eur J Hum Genet*, 2002, **10**, 757-766.
35. XU PX, ADAMS J, PETERS H et al. Eya1-deficient mice lack ears and kidneys and show abnormal apoptosis of organ primordia. *Nat Genet*, 1999, **23**, 113-117.
36. KUMAR S, DEFFENBACHER K, MARRES HA et al. Genomewide search and genetic localization of a second gene associated with autosomal dominant branchio-oto-renal syndrome : clinical and genetic implications. *Am J Hum Genet*, 2000, **66**, 1715-1720.
37. BLANCK C, KOHLHASE J, ENGELS S et al. Three novel SALL1 mutations extend the mutational spectrum in Townes-Brocks syndrome. *J Med Genet*, 2000, **37**, 303-307.
38. ENGELS S, KOHLHASE J, MCGAUGHRAN J. A SALL1 mutation causes a branchio-oto-renal syndrome-like phenotype. *J Med Genet*, 2000, **37**, 458-460.
39. NETZER C, RIEGER L, BRERO A et al. SALL1, the gene mutated in Townes-Brocks syndrome, encodes a transcriptional repressor which interacts with TRF1/PIN2 and localizes to pericentromeric heterochromatin. *Hum Mol Genet*, 2001, **10**, 3017-3024.
40. WANG RY, EARL DL, RUDER RO et al. Syndromic ear anomalies and renal ultrasounds. *Pediatrics*, 2001, **108**, E32.
41. ROLLNICK BR, KAYE CI, NAGATOSHI K et al. Oculoauriculovertebral dysplasia and variants : phenotypic characteristics of 294 patients. *Am J Med Genet*, 1987, **26**, 361-375.
42. HARRIS J, KALLEN B, ROBERT E. The epidemiology of anotia and microtia. *J Med Genet*, 1996, **33**, 809-813.
43. MASTROIACOVO P, CORCHIA C, BOTTO LD et al. Epidemiology and genetics of microtia-anotia : a registry based study on over one million births. *J Med Genet*, 1995, **32**, 453-457.
44. BRENT B. The pediatrician's role in caring for patients with congenital microtia and atresia. *Pediatr Ann*, 1999, **28**, 374-383.
45. WIENER-VACHER SR, AMANOU L, DENISE P et al. Vestibular function in children with the CHARGE association. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999, **125**, 342-347.
46. RAGAN DC, CASALE AJ, RINK RC et al. Genitourinary anomalies in the CHARGE association. *J Urol*, 1999, **161**, 622-625.
47. RAYBAUD C, RICHARD O, ARZIM M et al. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome : associated pathologies. *Arch Pediatr*, 2001, **8**, 1209-1213.
48. STRUBBE EH, CREMERS CW, DIKKERS FG et al. Hearing loss and the Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Am J Otol*, 1994, **15**, 431-436.
49. CREMERS CW, STRUBBE EH, WILLEMSSEN WN. Stapedial ankylosis in the Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995, **121**, 800-803.
50. STERKERS O, FERRARY E, TRAN BA HUY P. Production des liquides de l'oreille interne. *Méd. Sci*, 1990, **6**, 755-761.
51. HONE SW, SMITH RJH. Understanding inner ear physiology at the molecular level. In : *Advances in Oto-Rhino-Laryngology. Genetic Hearing Impairment*. Eds CWRJ Cremers, RJH Smith, Vol 61, Karger, Basel, 2002, pp1-10.