

COMMUNICATION

Syndromes de Pendred et surdités apparentées : une même entité ?

MOTS CLÉS : SYNDROME DE PENDRED. SURDITÉ. IODE. CHLORE

Pendred syndrome and nonsyndromic related deafness: a same entity?

KEY WORDS: PENDRED SYNDROME. DEAFNESS. IODINE. CHLORINE

Jean-Louis WÉMEAU *, Christophe VINCENT **,
Frédérique DUBRULLE ***, Miriam LADSOUS *

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Le syndrome de Pendred est une affection autosomique récessive, définie comme une surdité de perception s'associant à un goitre lié à un trouble d'organification des iodures. Il constitue 4 à 10 % des causes d'hypoacousie congénitale familiale. Il est maintenant établi que l'affection est liée à des mutations du gène de la pendrine (SLC26A4), protéine intervenant dans le transport d'anions (I⁻, Cl⁻, HCO₃⁻) notamment dans l'efflux apical de l'iode au niveau des cellules thyroïdiennes et dans les échanges Cl⁻/HCO₃⁻ au niveau de la cochlée.

Une question actuelle est de connaître les éléments qui distinguent le syndrome de Pendred d'une certaine variété de surdités apparentées, comportant également un élargissement de l'aqueduc vestibulaire, mais isolées sans évidence d'atteinte thyroïdienne.

Une enquête prospective de ces deux situations, conduite à Lille dans le cadre d'un PHRC, nous amène à en redéfinir les critères diagnostiques et les méthodes d'évaluation, à discuter les facteurs génétiques ou d'environnement contribuant à l'atteinte phénotypique.

* Clinique Endocrinologique Marc Linquette, Hôpital Claude Huriez, 4^e Ouest.

** Service d'Otologie et d'Otoneurologie, Hôpital Roger Salengro.

*** Service Central de Radiologie, Hôpital Claude Huriez, CHRU, 59037 Lille Cédex.

Tirés-à-part : Professeur Jean-Louis WÉMEAU, Hôpital Claude Huriez, 4^e Ouest, CHRU, 59037 Lille Cédex.

Article reçu le 8 février 2015, accepté le 16 février 2015.

SUMMARY

Pendred syndrome is an autosomal recessive familial disorder, defined as a sensorineural deafness coinciding with a goiter related to an iodine organification defect. It constitutes 4 to 10 % of all causes of familial congenital hearing loss. It is now well established that this condition was caused by mutations in the SLC26A4 gene which codes for pendrin, a protein involved in the transport of anions (I-, Cl, HCO₃-), particularly in apical iodine efflux in thyroid cells and chloride (Cl-HCO₃-) at the cochlear level.

A current issue is to determine factors that distinguish Pendred syndrome from other varieties of isolated deafness also including enlargement of the vestibular aqueduct, but without evidence of thyroid expression.

A prospective investigation of these 2 situations, conducted in Lille, leads us to redefine diagnostic criteria and assessment methods, and to discuss genetic or environmental factors contributing to the phenotypes.

INTRODUCTION

En 1896, Vaughan Pendred rapportait dans le Lancet la « curieuse association d'un goitre avec surdi-mutité » présente chez deux sœurs d'une famille de dix enfants. Il soulignait que la situation n'était pas explicable par une carence iodée, ou l'évidence d'une hypothyroïdie. Il indiquait ne pas comprendre cette situation dont il livrait la description « à charge aux générations suivantes d'en fournir l'interprétation ». [1]

L'intérêt pour la maladie a repris en 1927 avec la description de 12 enfants atteints dans 5 familles de l'Est londonien ; aucun des parents n'était atteint, ce qui était en faveur de la transmission autosomique récessive de la maladie [2]. En 1958 Morgans et Trotter ont montré que, contribuant à la constitution du goitre, un trouble de l'organification de l'iode est présent, démontré par le test de chasse des iodures par le perchlorate [3]. De ce fait, le syndrome de Pendred a été longtemps défini comme une maladie familiale, de transmission autosomique récessive, se caractérisant par la triade : goitre, surdi-mutité, test au perchlorate positif. Quant à l'hypoacousie, elle est apparue constamment liée à une malformation de l'oreille interne : élargissement de l'aqueduc vestibulaire (EAV), associé chez certains patients à une anomalie de partition de la cochlée telle que l'avait déjà décrite en 1791 Mondini lors de l'autopsie d'un enfant sourd.

Exactement un siècle après la description de Pendred, en 1996 deux groupes ont été établi la relation entre le goitre, l'hypoacousie et la mutation d'un gène présent sur le chromosome 7 [4, 5]. Identifié en 7q31, ce gène, nommé *PDS* puis *SLC26A4*, code pour la pendrine [6, 7], un transporteur d'anions, impliquée à la fois dans le trafic de l'iode au sein de la cellule thyroïdienne et dans celui du chlore et des ions bicarbonate au niveau de l'oreille interne [8, 9].

De ce fait, un même mécanisme génétique apparaissait susceptible d'expliquer à la fois la goitrogenèse et l'altération de l'oreille interne, donnant pour la première fois une cohérence à la coïncidence syndromique.



FIG. 1. — Dilatation et partition anormale de la cochlée gauche (flèche) correspondant à une malformation de Mondini. Par comparaison cochlée droite normale (tête de flèche)

Mais le gène *SLC26A4* s'est révélé aussi en liaison avec une variété familiale de surdité congénitale isolée avec dilatation de l'aqueduc vestibulaire dite DFNB4 [pour DFN = Deafness, B = forme récessive, 4 = 4^e locus décrit] [5].

Dès lors s'est posée la question de l'identité du syndrome de Pendred et de cette variété particulière de surdité non syndromique. S'il en est ainsi, pourquoi une même anomalie génétique serait-elle responsable de deux expressions phénotypiques différentes ?

C'est pour répondre à ces questions que notre groupe a entrepris à Lille une enquête prospective de ces situations, au sein d'une coopération entre endocrinologues, otorhinolaryngologistes, radiologues, généticiens dans un projet prospectif soutenu par un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC 2002 R/1922). Les résultats en ont été publiés dans la revue *Thyroid* [10]. Ils ont été largement commentés dans un éditorial du *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [11].

POPULATION ÉTUDIÉE

L'enquête réalisée a été approuvée par le Comité d'Éthique du CHU de Lille. Tous les sujets ou leurs représentants légaux avaient signé la feuille de consentement éclairé.

La population étudiée a concerné deux groupes :

- Groupe 1 = 28 patients de recrutement endocrinologique, pédiatrique ou otorhinolaryngologique, suspects de syndrome de Pendred : hypoacousie sévère associée à un goitre et/ou une hypothyroïdie. Ont été inclus aussi dans ce groupe cinq sujets apparentés, souffrant d'hypoacousie. Puisque le phénotype clinique du syndrome de Pendred est non spécifique, ont été exclus de l'enquête 14 sujets qui n'avaient ni EAV, ni mutation du gène codant pour la pendrine (*SLC26A4*). Il est en effet établi que ces 2 éléments sont constamment présents dans le syndrome de Pendred. En définitive 19 sujets authentiquement atteints de syndrome de Pendred ont été retenus dans ce groupe pour l'évaluation.
- Groupe 2 = 23 sujets consécutivement recrutés en ORL, souffrant d'hypoacousie isolée, s'associant à un EAV, sans contexte syndromique.

ÉVALUATIONS

Évaluation otoneurologique

Tous les sujets de l'étude ont bénéficié d'un examen otoscopique, audiométrique, vestibulaire et d'une étude des potentiels évoqués auditifs. L'exploration morphologique a été réalisée par la tomodensitométrie (TDM) de l'os temporal et/ou l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) de l'oreille interne. L'EAV a été défini comme un élargissement du diamètre de l'aqueduc vestibulaire de plus d'1,5 mm, à mi-distance entre la fosse postérieure et le vestibule de l'oreille interne.

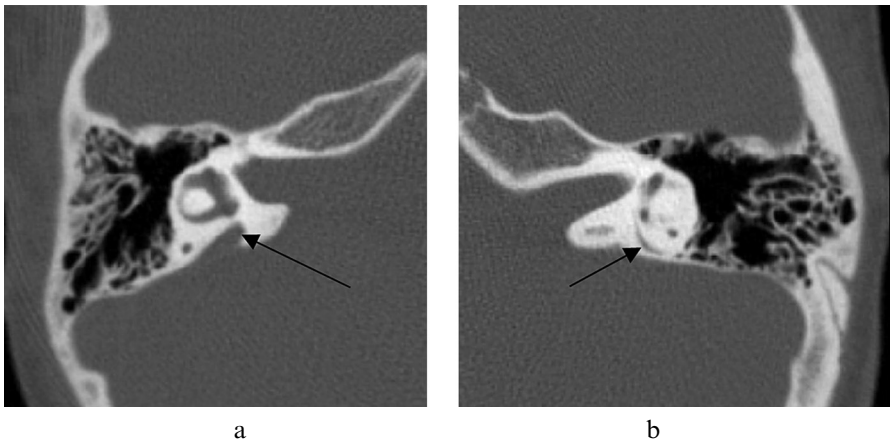


FIG. 2. — a/Coupe TDM axiale en constantes osseuses, en ultra haute résolution 0.6 mm montrant une dilatation de l'aqueduc du vestibule droit (flèche).

b/Par comparaison, pas de dilatation de l'aqueduc du vestibule du côté controlatéral.

Évaluation thyroïdienne

Elle a comporté les mesures des concentrations sanguines de FT₃, FT₄, TSH, thyroglobuline, anticorps antithyropéroxydase (anti-TPO) et antithyroglobuline (anti-Tg). Ont été réalisés une évaluation échographique de la thyroïde avec quantification du volume thyroïdien, un test de fixation de l'iode 123 par la thyroïde avec un test de chasse des iodures par le perchlorate de potassium (KClO₄ = 1 g per os chez l'adulte, 15 mg/kg chez l'enfant). L'hypothyroïdie subclinique était définie par l'accroissement isolé de la TSH (> 4 mU/l), sans altération des concentrations de FT₃, FT₄. Le goitre a été défini en échographie comme une hypertrophie de la thyroïde dont le volume (somme de chacun des lobes évalué comme le produit : hauteur × largeur × épaisseur × 0,52) excédait 20 cm³ chez l'homme, et 18 cm³ chez la femme, ou chez l'enfant la valeur de référence du registre bruxellois [12]. Le test au perchlorate a été considéré comme positif lorsque la décroissance de la radioactivité dépassait 10 % durant l'heure suivant l'administration.

Analyse génétique

La détection des mutations du gène de la pendrine (*SLC26A4*) a été obtenue par D-HPLC. Les mutations ont été identifiées par séquençage direct bidirectionnel des 20 exons codants du gène (2-21) et de leurs séquences flanquantes. L'ADN a été extrait à partir des échantillons de sang total en utilisant le kit Nuclear BACC 3 (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). Une amplification de 20 exons codants et des séquences flanquantes a été obtenue par PRC (polymerase chain reaction). Les échantillons présentant un profil anormal en D-HPLC ont été purifiés (NucleoSpin Extract, Machery-Nagel, Düren, Germany) et séquencés (Beckman Coulter, Brea, CA) pour l'identification des mutations.

RÉSULTATS

Ils ont concerné les enquêtes réalisées chez les 42 sujets : 19 atteints d'un syndrome de Pendred issus de 14 familles, 23 souffrant de surdité non syndromique avec EAV.

Groupe 1 : syndrome de Pendred

Les 19 sujets concernés étaient âgés de 5 à 42 ans (moyenne = 25 ans). Ils étaient issus de 14 familles. Dix étaient de sexe masculin, 9 de sexe féminin. Un élargissement bilatéral de l'aqueduc vestibulaire en TDM, et/ou une dilatation du canal ou du sac endolymphatiques en IRM étaient présents chez les 15 patients explorés. Un goitre était identifié chez 15 patients (79 %), nodulaire dans 14 cas, repéré dès la naissance ou jusqu'à l'âge de 35 ans. Six patients avaient été traités par thyroïdectomie totale. Le volume des goitres en échographie était évalué entre 20,4 cm³ et

142 cm³. Parmi les 4 sujets dont le volume thyroïdien était normal, 2 avaient une thyroïde nodulaire, 3 une hypothyroïdie et 2 avaient un test au perchlorate positif. Chez l'un des sujets opérés, un microcarcinome papillaire avait été détecté par l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire.

Une hypothyroïdie était présente chez 15 patients (79 %), subclinique dans 4 cas. L'hypothyroïdie était congénitale dans 6 cas, repérée en bas âge dans 3 cas (les sujets n'avaient pu bénéficier du dépistage néonatal). Fait particulier, une hypothyroïdie précoce avait spontanément disparu chez 2 sujets, si bien qu'à l'âge de 6 ans et 11 ans leur fonction thyroïdienne était normale.

La positivité du test au perchlorate a pu être établie chez 10 des 16 patients évalués (63 %), associée à un goitre et à une hypothyroïdie dans 7 cas, à une hypothyroïdie sans goitre dans 2 cas, à un goitre simple dans 1 cas. Le taux de thyroglobuline était accru dans 11 des 12 mesures effectuées, compris entre 16 et 8 650 ng/ml (N = 1,5 à 43). Des titres accrus d'anticorps anti-TPO et anti-Tg étaient constatés dans 1 cas sur 12.

Des mutations bi-alléliques de *SLC26A4* ont été identifiées chez les 19 patients du groupe 1, à l'état homozygote dans 2 familles, et hétérozygote composite dans 12 familles. Un nouveau variant, p.Leu727Tyrfs*28, a été identifié.

Groupe 2 : élargissement de l'aqueduc vestibulaire (EAV) non syndromique

Les 23 patients de cette série, issus de 23 familles, étaient âgés de 5 à 53 ans, constitués de 8 sujets masculins, 15 sujets de sexe féminin. L'EAV était bilatéral dans 16 cas, unilatéral dans 7 cas. L'EAV s'associait à une dysplasie cochléaire (analogue à la cochlée de Mondini) chez 6 sujets.

Aucune anomalie du volume et de la fonction de la thyroïde n'a été détectée chez les 23 sujets. Le taux de TSH était normal avec une valeur moyenne de 1,7 mU/l. Le test au perchlorate était négatif chez les 17 sujets testés. Seuls 2 sujets avaient une valeur discrètement accrue de thyroglobuline circulante (76 et 48,6 ng/ml — N = 1,5 à 43).

Des mutations du gène *SLC26A4* ont été détectées chez 9 patients sur 23 (39 %) : bi-alléliques chez 2 sujets (hétérozygotes composites), mono-alléliques dans 7 cas. Les 2 patients avec des mutations bi-alléliques étaient ceux dont la Tg était accrue. Un patient avec une mutation mono-allélique avait un EAV unilatéral, un autre avait une dysplasie cochléaire bilatérale associée à l'EAV. Deux nouveaux variants p.Gly389Arg et p.Gly663Arg ont été identifiés.

Synthèse sur les mutations (Tableau 1)

Vingt-six mutations différentes de *SLC26A4* ont été identifiées chez 28 patients : 25 mutations ponctuelles (essentiellement des substitutions nucléotidiques et 2 microdélétions) et une duplication. Trois des 4 mutations fréquentes chez les caucasiens (p.Glu384Gly, p.Thr416Pro et c.1001+G>A) ont été observées, ainsi qu'une mutation habituelle dans les populations asiatiques mais présente chez un garçon caucasien (p.His723Arg).

TABLEAU 1. — Variants de *SLC26A4* détectés parmi les patients ayant un syndrome de Pendred (groupe 1) et parmi les patients avec surdité isolée (groupe 2).

wt, wild type, allèle sauvage

splice site, site d'épissage

Les nouveaux variants sont indiqués en gras.

Patient	Allèle 1		Allèle 2	
	Nucleotide	Acide aminé	Nucleotide	Acide aminé
Groupe 1				
1	c.412G>T	p.Val138Phe	c.1334T>G	p.Leu445Trp
2	c.412G>T	p.Val138Phe	c.1334T>G	p.Leu445Trp
3	c.412G>T	p.Val138Phe	c.1151A>G	p.Glu384Gly
4	c.1151A>G	p.Glu384Gly	c.1334T>G	p.Leu445Trp
5	c.1151A>G	p.Glu384Gly	c.1334T>G	p.Leu445Trp
6	c.1229C>T	p.Thr410Met	c.1588T>C	p.Tyr530His
7	c.1226G>A	p.Arg409His	c.1226G>A	p.Arg409His
8	c.1198del	p.Cys400Valfs*32	c.1262A>C	p.Gln421Pro
9	c.1246A>C	p.Tyr416Pro	c.1334T>G	p.Leu445Trp
10	c.1001+1G>A	Splice site	c.2127del	p.Phe709Leufs*12
11	c.1001+1G>A	Splice site	c.2127del	p.Phe709Leufs*12
12	c.1558T>C	p.Tyr530His	c.2089+1G>A	Splice site
13	c.84C>A	p.Ser28Arg	c.1615-2A>G	Splice site
14	c.1341+1G>C	Splice site	c.1341+1G>C	Splice site
15	c.626G>T	p.Gly209Val	c.1151A>G	p.Glu384Gly
16	c.626G>T	p.Gly209Val	c.1151A>G	p.Glu384Gly
17	c.626G>T	p.Gly209Val	c.1151A>G	p.Glu384Gly
18	c.1246A>C	p.Thr416Pro	c.2168A>G	p.His723Arg
19	c.1151A>G	p.Glu384Gly	c.2174_2177dup	p.Leu727Tyrfs*28
Groupe 2				
20	c.1165G>C	p.Gly389Arg	wt	wt
21	c.1246A>C	p.Thr416Pro	wt	wt
23	c.1246A>C	p.Thr416Pro	c.2T>C	p.Met1Thr
26	c.1790T>C	p.Leu597Ser	wt	wt
27	c.2171A>G	p.Asp724Gly	c.1226G>A	p.Arg409His
28	c.970A>T	p.Asn324Tyr	wt	wt
29	c.85G>C	p.Glu29Gln	wt	wt
34	c.1987G>A	p.Gly663Arg	wt	wt
38	c.398C>A	p.Ser133*	wt	wt

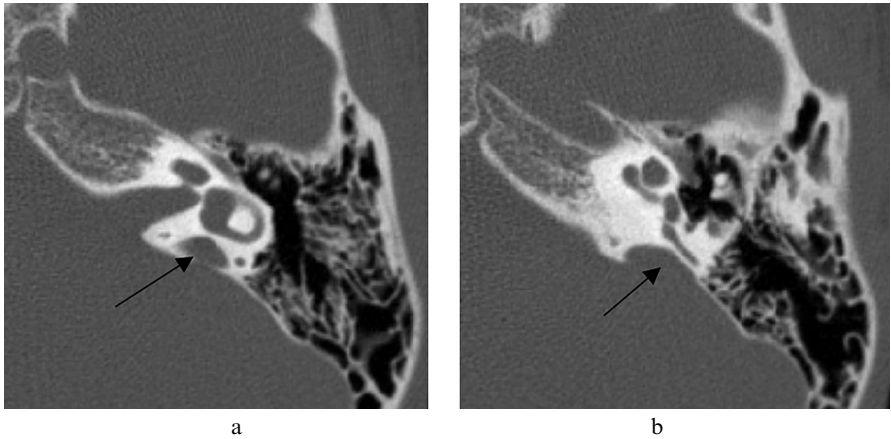


FIG. 3a et b. — Coupes axiales TDM, dilatation de l'aqueduc du vestibule gauche (flèches).

Les mutations étaient largement réparties au long du gène, sans aucune localisation préférentielle. Il n'y avait aucune localisation préférentielle, que les patients aient un phénotype de syndrome de Pendred (groupe 1) ou un EAV non syndromique (groupe 2). Trois mutations ont été identifiées dans les 2 phénotypes : p.Arg409His, p.Thr416Pro et p.Leu445Trp.

Trois variants nucléotidiques non décrits ont été observés : p.Leu727Tyrfs*28 (c.2174_2177dup) dans le groupe 1, p.Gly389Arg (c.1165G>C) et p.Gly663Arg (c.1987G>A) dans le groupe 2. Aucun d'entre eux n'a été retrouvé chez 100 sujets contrôle sains, et aucun n'a été rapporté dans le dbSNP 135 ni dans l'Exome Variant Server (EVS, <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>). L'analyse bio-informatique des variants p.Gly389Arg et p.Gly663Arg par les logiciels SIFT, Poly-Phen-2 et Align-GVGD est en faveur de leur caractère pathogène. Il faudrait néanmoins effectuer des études fonctionnelles pour en obtenir confirmation.

DISCUSSION

L'actuelle enquête et d'autres travaux similaires conduisent à remettre en cause les critères diagnostiques et la description phénotypiques du syndrome de Pendred, à discuter ses rapports avec certaines variétés d'hypoacusies génétiques apparentées et non syndromiques.

Le syndrome de Pendred atteint les deux sexes avec une égale fréquence. Sa prévalence a été évaluée entre 7,5 et 10 sur 100 000 habitants [13]. Il rendrait compte de 4 à 10 % des surdités héréditaires [14].

En définitive le goitre n'est observé que chez 60 à 80 % des patients et n'apparaît plus comme un élément indispensable du diagnostic [15-18]. Il n'était présent que chez

79 % des patients de notre série. Le moment d'apparition du goitre est variable, se constituant à l'âge pubertaire ou chez l'adulte jeune. Deux des 4 sujets sans hypertrophie thyroïdienne de notre série étaient des enfants de moins de 10 ans. Les 2 autres concernaient des adultes dont la structure thyroïdienne était nodulaire en échographie.

L'hypothyroïdie est moins fréquente encore, constatée seulement chez 30 à 50 % de certaines séries [16, 17], surtout manifeste sous forme d'une augmentation isolée de la TSH (définissant l'hypothyroïdie subclinique ou fruste). Malgré tout l'hypothyroïdie était commune dans notre série (15 cas sur 19), le plus souvent manifeste avec baisse de T₄ (11 cas sur 19). Possiblement l'expression de l'hypothyroïdie apparaît liée à la charge en iode et même de survenue congénitale dans les régions de déficit iodé [19] ; elle est plus rare au Japon et en Corée où l'iode est abondant [20-23]. Cependant des enquêtes expérimentales récentes n'étaient pas clairement l'influence de la charge en iode dans les phénotypes thyroïdiens des souris invalidées pour *Slc26a4*, équivalent murin de *SLC26A4* [24, 25], ce qui conduit à évoquer l'intervention d'autres facteurs environnementaux, génétiques ou épigénétiques. Dans notre série, deux sujets de la même famille avaient constitué une hypothyroïdie précoce et transitoire, ce qui suggère la vraisemblance de mécanismes compensateurs du déficit fonctionnel de la pendrine. On souligne dans la moitié des cas de notre série, la révélation néonatale de l'hypothyroïdie — prouvée chez 6 patients et probable chez 3 autres —, ce qui n'avait guère été rapporté [14, 17].

Longtemps considéré comme un élément essentiel ou indispensable du diagnostic [3,26], le test de chasse des iodures par le perchlorate n'était positif que chez 37 % des sujets de notre étude. D'autres aussi ont souligné le manque de sensibilité et de spécificité de ce test traditionnel, insuffisamment codifié [11]. Lors du test de fixation de l'iode radioactif, l'administration du perchlorate est en effet réalisée à la première ou la troisième heure et jusqu'à la vingt-quatrième heure, à des doses non standardisées ; les critères de positivité de la décroissance sont variables (entre 10 et 30 %), et les résultats du test dépendent de l'apport iodé des populations. La positivité du test de décharge par le perchlorate traduit un défaut d'organification des iodures. Au cours du syndrome de Pendred, celui-ci s'explique par l'accumulation de l'iode au sein des thyrocytes, en raison de l'altération fonctionnelle de la pendrine qui réduit l'efflux iodé vers la colloïde. Mais ce transfert apical de l'iode dépend possiblement aussi d'un deuxième transporteur d'anions, comme CLC-5, un échangeur Cl⁻/H⁺ également capable de transporter l'iode mais de façon moins sélective. Une surexpression de CLC-5 a en effet été constatée chez un sujet ayant une mutation du gène *SLC26A4* et une altération fonctionnelle de la pendrine [27]. Le gène *CFTR*, dont les mutations sont impliquées dans la mucoviscidose, semble aussi exprimé dans les thyrocytes, mais son implication dans la régulation de l'efflux apical de l'iodure n'a pas encore été clairement établie [28].

L'élargissement de l'aqueduc vestibulaire constitue la pierre angulaire du diagnostic, à rechercher en cas d'hypoacousie associée à un goitre et/ou une hypothyroïdie, avec ou sans positivité du test au perchlorate. Il est le reflet de la dilatation du canal

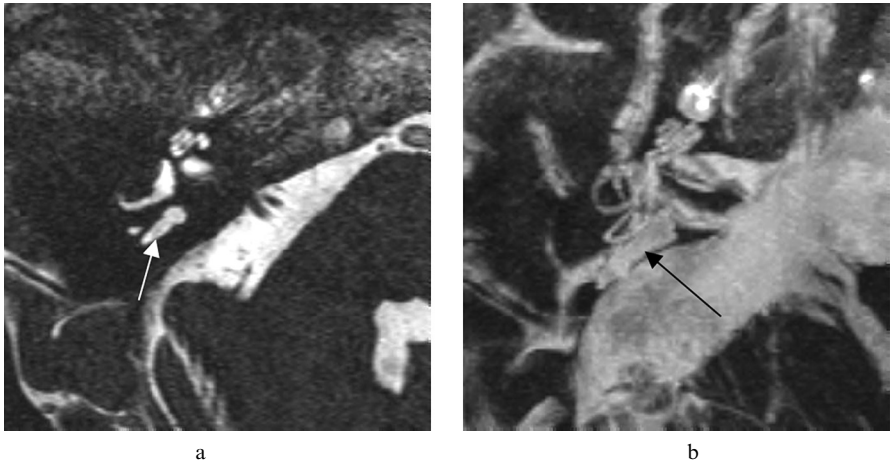


FIG. 4 — a. Coupe IRM, séquence CISS, coupes de 0.7 mm pondérées T2, dilatation du canal endolymphatique (flèche)
b. reconstruction tridimensionnelle à partir d'une séquence CISS, vue supérieure montrant une dilatation du sac endolymphatique (flèche).

endolymphatique qui se prolonge en fosse postérieure par une dilatation du sac endolymphatique. Ces deux anomalies sont visibles en IRM. Elles apparaissent au cours de la vie embryonnaire chez les souris invalidées pour le gène *Slc26a4*. Parallèlement, on observe chez ces souris une acidification de l'endolymphe, un retard de développement de la strie vasculaire, une perte du potentiel endocochléaire, qui aboutissent à la dégénérescence des cellules ciliées et à une absence d'acquisition de l'audition. L'inflation de l'endolymphe résulterait d'un défaut de réabsorption au niveau du sac endolymphatique [29]. Celle-ci finit par retentir sur la structure osseuse altérant la partition de la cochlée et constituant à l'extrême la classique anomalie de Mondini : la portion initiale de la cochlée est normale, mais celle-ci comporte dans sa partie terminale une expansion sous forme d'une cavité qui remplace le dernier tour et demi de la spirale cochléaire. Celle-ci avait été décrite en latin par Mondini au xviii^e siècle, lors de l'autopsie d'un enfant sourd de 8 ans (celui-ci avait été victime d'un accident, renversé par un attelage, et on pense que sa surdité avait favorisé l'événement). Cette anomalie osseuse, bien identifiée en TDM, est inconstante dans le syndrome de Pendred, et non spécifique, également observée au cours du syndrome bronchio-oto-rénal, la trisomie 18 et dans d'autres surdités syndromiques [31, 32]. La mise en évidence en TDM et/ou IRM de ces particularités anatomiques (figures 1, 2a et b, 3a et b, 4a et b) constituent un préalable à toute recherche génétique, c'est-à-dire à la détection de mutations du gène de la pendrine. Elle doit se concevoir notamment pour toutes les hypoacusies congénitales repérées, et plus particulièrement encore si coïncide un goitre et/ou une hypothyroïdie.

L'autre versant de notre enquête a été d'étudier le phénotype des patients atteints d'hypoacousie non syndromique avec EAV (surdités dites DFNB4, lorsqu'elles sont familiales). Dans un groupe de 23 sujets, plus d'un tiers (9/23) avaient une (7 cas) ou deux (2 cas) mutations de *SLC26A4*. Aucun n'avait de goitre cliniquement ou échographiquement repérable, d'hypothyroïdie clinique ou fruste (aucune élévation, même discrète, de TSH) ; le test de chasse des iodures par le perchlorate était constamment négatif. La seule particularité thyroïdienne éventuelle était chez deux d'entre eux un accroissement discret du taux de thyroglobuline circulante (qui coïncidait avec deux mutations du gène).

Ainsi une majorité des patients avec mutations bi-alléliques de *SLC26A4* ont un phénotype de Pendred avec atteinte thyroïdienne. Cependant les mutations bi-alléliques de *SLC26A4* peuvent aussi être responsables d'hypoacousie isolées avec EAV.

Deux autres études avaient avancé des résultats différents, indiquant une forte association entre la double mutation allélique et le syndrome de Pendred, avec goitre et positivité du test au perchlorate [20, 26]. On souligne que notre série comportait un nombre plus important de sujets (21 versus 14 dans chacune des séries), et une évaluation plus fréquente du test au perchlorate (17 versus 7 et 9). De plus tous les patients de ce groupe 2 étaient de recrutement exclusivement ORL. Les deux autres enquêtes avaient été réalisées aux États-Unis où l'apport en iode est plus important.

Les différences phénotypiques chez les sujets porteurs de mutation bi-allélique avec EAV ne peuvent s'expliquer par des différences des mutations impliquées. Les 2 sujets avec hypoacousie non syndromique avaient une mutation bi-allélique p.Thr416Pro/p.Met1Thr et p.Asp724Gly/p.Arg409His déjà caractérisée chez les sujets atteints de syndrome de Pendred avec authentiquement une altération fonctionnelle de la pendrine.

Le rôle pathogène des mutations monoalléliques de *SLC26A4* apparaît imprécis. Nous avons pu étudier l'ADN des parents de 4 patients du groupe 2 porteurs d'une mutation monoallélique. La mutation était dans les 4 cas transmise par l'un des 2 parents, or, aucun des parents n'était sourd, si bien qu'une transmission autosomique dominante apparaît très peu vraisemblable. Choi et coll. ont suggéré l'intervention d'une autre mutation non détectable de *SLC26A4* ou d'un autre gène autosomique [33].

Chez la souris, *FOXJ1* est un régulateur de l'expression de la pendrine [34]. Mais une étude conduite à Taïwan n'a jamais détecté de mutation de *FOXJ1* dans 111 familles avec Pendred ou EAV isolée [35]. *KCNJ10* qui code pour un canal potassique contribue au maintien du potentiel endocochléaire. Des mutations mono-alléliques de ce gène ont été observées en double hétérozygotie associées à des mutations mono-alléliques de *SLC26A4* chez des patients ayant un phénotype EAV/Pendred [36].

On ne doit pas négliger non plus le rôle de facteurs environnementaux, en particulier des traumatismes sonores, barométriques, pressifs. Clairement ces traumatismes

de toute nature influencent la sévérité de l'atteinte auditive des sujets atteints, et doivent être prévenus, autant qu'il est possible.

En définitive le gène *SLC26A4* qui code pour la pendrine, transporteur d'anions, est le responsable du syndrome de Pendred avec des diversités phénotypiques auxquelles contribuent de probables facteurs d'environnement. Il contribue mais non exclusivement aux surdités apparentées isolées avec dilatation de l'aqueduc vestibulaire, sans qu'on comprenne encore parfaitement les éléments qui — à facteurs génétiques équivalents — rendent compte dans ces circonstances de l'absence d'atteinte thyroïdienne.

Ce gène est maintenant communément considéré aussi comme l'un des gènes majeurs impliqués dans les goîtres familiaux euthyroïdiens [37]. *SLC26A4* constituerait en outre un gène de susceptibilité aux maladies thyroïdiennes auto-immunes [38]. Enfin étonnamment, lors de l'évaluation génétique systématique de 94 cas d'hypothyroïdie congénitale avec atrophie thyroïdienne, une équipe pédiatrique allemande vient de reconnaître 2 cas de mutation homozygotes de *SLC26A4* ; un cas coïncidait avec une surdité, pour le moment sans information sur la morphologie de l'oreille interne [39]

Précisons enfin que la pendrine s'exprime aussi comme un transporteur d'anions au niveau du néphron, sans qu'on ait perçu encore clairement son implication en physiologie ou dans d'éventuelles pathologies.

CONCLUSION

La caractérisation des anomalies génétiques correspondant à des entités cliniques initialement bien définies, comme l'avait été de longue date le syndrome de Pendred, est source de satisfactions intellectuelles et cognitives.

Elle a permis d'authentifier désormais le syndrome de Pendred sur des bases morphologiques (élargissement de l'aqueduc vestibulaire visible en TDM ou en IRM) et génétiques (mutation biallélique du gène *PDS* actuellement dénommé *SLC24A4*), et non plus seulement cliniques, hormonales, scintigraphiques, imparfaitement constantes et spécifiques.

Les hypoacusies non syndromiques isolées, parfois familiales (dites DFNB4), avec anomalie morphologique identique (élargissement de l'aqueduc vestibulaire) ont quelquefois une base génétique analogue : mutation de *SLC24A4* monoallélique. Rarement la mutation est biallélique, sans qu'on puisse actuellement formellement identifier les facteurs rendant compte en cette circonstance de l'intégrité thyroïdienne, et notamment de l'absence de goitre, d'hypothyroïdie ou de particularité scintigraphique lors du test de chasse des iodures par le perchlorate.

Le rapprochement de ces entités génétiquement déterminées, phénotypiquement proches mais non identiques, leurs relations avec d'autres affections plus inattendues comme certaines rares athyréoses familiales, certaines thyropathies

auto-immunes, souligne l'implication probable dans leur constitution d'autres partenaires, épigénétiques ou environnementaux.

Remerciements

Travail soutenu par l'Université de Lille de Lille 2, le Centre Hospitalier Universitaire de Lille (PHRC 2002R/1922). Les auteurs remercient les cliniciens ayant participé au recrutement et à l'évaluation des patients (Dr Ch. Stuckens, Pr P. Lecomte, Pr A. Tabarin, Pr JE. Toublanc, Dr V. Vlaeminck-Guillem), les médecins et biologistes qui ont procédé aux dosages hormonaux (Dr M. d'Herboomez), aux explorations radio-isotopiques (Pr X. Marchandise) et aux évaluations génétiques (V. Dumur, CM. Dhaenens). Ils remercient aussi M^{me} N. Gantois pour son assistance technique.

RÉFÉRENCES

- [1] Pendred V. Deaf-mutism and goitre. *Lancet*. 1896, ii532.
- [2] Brain WR. Heredity in simple goitre. *Q J Med*. 1927;20:303-19.
- [3] Morgans ME, Trotter WR. Association of congenital deafness with goitre ; the nature of the thyroid defect. *Lancet*. 1958;1:607-19.
- [4] Sheffield VC, Kraiem Z, Beck JC *et al*. Pendred syndrome maps to chromosome 7q21-34 and is caused by an intrinsic defect in thyroid iodine organification. *Nat Genet*. 1996;12:424-6.
- [5] Coyle B, Coffey R, Armour JA, *et al*. Pendred syndrome (goitre and sensorineural hearing loss) maps to chromosome 7 in the region containing the nonsyndromic deafness gene DFNB4. *Nat Genet*. 1996;12:421-3.
- [6] Everett LA, Glaser B, Beck JC, *et al*. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet*. 1997;17:411-22.
- [7] Coyle B, Reardon W, Herbrick JA, *et al*. Molecular analysis of the PDS gene in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet*. 1998;7:1105-12.
- [8] Wangemann P, Nakaya K., Wu T, Maganti RJ, Itza EM, *et al*. Loss of cochlear HCO₃-secretion causes deafness via endolymphatic acidification and inhibition of Ca²⁺ reabsorption in a Pendred syndrome mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292:1345-53.
- [9] Singh R, Wangemann P. Free radical stress-mediated loss of Kcnj10 protein expression in stria vascularis contributes to deafness in Pendred syndrome mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:139-48.
- [10] Ladsous M, Vlaeminck-Guillem V, Dumur V, *et al*. Analysis of the thyroid phenotype in 42 patients with Pendred syndrome and nonsyndromic enlargement of the vestibular aqueduct. *Thyroid*. 2014;24:639-48.
- [11] Kopp P. Mutations in the Pendred Syndrome (PDS/SLC26A) gene: an increasingly complex phenotypic spectrum from goiter to thyroid hypoplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:67-9.
- [12] Chanoine JP, Toppet V, Lagasse R, *et al*. Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. *Eur J Pediatr*. 1991; 150:395-9.

- [13] Fraser GR. Association of congenital deafness with goitre (Pendred's syndrome) a study of 207 families. *Ann Hum Genet.* 1965;28:201-249.
- [14] Coakley JC, Keir EH, Connelly JF. The association of thyroid dysmorphogenesis and deafness (Pendred syndrome): experience of the Victorian Neonatal Thyroid Screening Programme. *J Paediatr Child Health.* 1992;2:398-401.
- [15] Reardon W, Coffey R, Phelps PD, et al. Pendred syndrome-100 years of underascertainment? *QJM.* 1997;90:443-7.
- [16] Reardon W, Coffey R, Chowdhury T, et al. Prevalence, age of onset, and natural history of thyroid disease in Pendred syndrome. *J Med Genet.* 1999;36:595-8.
- [17] Blons H, Feldmann D, Duval V., et al. Screening of SLC26A4 (PDS) gene in Pendred's syndrome: a large spectrum of mutations in France and phenotypic heterogeneity. *Clin Genet.* 2004;66:333-40.
- [18] Fugazzola L, Cerutti N, Mannavola D, et al. Differential diagnosis between Pendred and pseudo-Pendred syndromes: clinical, radiologic, and molecular studies. *Pediatr Res.* 2002; 51:479-84.
- [19] Gonzalez Trevino O, Karamanoglu Arseven O, Ceballos CJ, et al. Clinical and molecular analysis of three Mexican families with Pendred's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2001; 144:585-93.
- [20] Tsukamoto K, Suzuki H, Harada D, et al. Distribution and frequencies of PDS (SLC26A4) mutations in Pendred syndrome and nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct: a unique spectrum of mutations in Japanese. *Eur J Hum Genet.* 2003; 11:916-22.
- [21] Park HJ, Lee SJ, Jin HS, et al. Genetic basis of hearing loss associated with enlarged vestibular aqueducts in Koreans. *Clin Genet.* 2005;67:160-5.
- [22] Park HJ, Shaikat S, Liu XZ, et al. Origins and frequencies of SLC26A4 (PDS) mutations in east and south Asians: global implications for the epidemiology of deafness. *J Med Genet.* 2003;40:242-8.
- [23] Ganaha A, Kaname T, Yanagi K, et al. Pathogenic substitution of IVS15 + 5G > A in SLC26A4 in patients of Okinawa Islands with enlarged vestibular aqueduct syndrome or Pendred syndrome. *BMC Med Genet.* 2013;14:56.
- [24] Calebiro D, Porazzi P, Bonomi M, et al. Absence of primary hypothyroidism and goiter in Slc26a4 (-/-) mice fed on a low iodine diet. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:593-8.
- [25] Iwata T, Yoshida T, Teranishi M, et al. Influence of dietary iodine deficiency on the thyroid gland in Slc26a4-null mutant mice. *Thyroid Res.* 2011;4:10.
- [26] Pryor SP, Madeo AC, Reynolds JC, et al. SLC26A4/PDS genotype-phenotype correlation in hearing loss with enlargement of the vestibular aqueduct (EVA): evidence that Pendred syndrome and non-syndromic EVA are distinct clinical and genetic entities. *J Med Genet.* 2005; 42:159-65.
- [27] Senou M, Khalifa C., Thimmesch M, et al. A coherent organization of differentiation proteins is required to maintain an appropriate thyroid function in the Pendred thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4021-30.
- [28] Fong P. Thyroid iodide efflux: a team effort? *J Physiol.* 2011;589:5929-39.
- [29] Kim HM, Wangemann P. Failure of fluid absorption in the endolymphatic sac initiates cochlear enlargement that leads to deafness in mice lacking pendrin expression. *PLoS One.* 2010 ; 5(11):e14041. doi: 10.1371/journal.pone.0014041.
- [30] Reardon W, Omahoney CF, Trembath R, et al. Enlarged vestibular aqueduct: a radiological marker of Pendred syndrome, and mutation of the PDS gene. *QJM.* 2000;93:99-104.

- [31] Gorlin RJ, Toriello HV, Cohem MM Jr. Genetic deafness and its syndromes. Second Edition Oxford University Press, 1995.
- [32] Wémeau JL, Vlaeminck-Guillem V, Dubrulle F, et al. Le syndrome de Pendred : aspects actuels. Presse Med. 2001;30:1689-1694.
- [33] Choi BY, Madeo AC, King KA, et al. Segregation of enlarged vestibular aqueducts in families with non-diagnostic SLC26A4 genotypes. J Med Genet. 2009;46:856-61.
- [34] Hulander M., Kiernan AE, Blomqvist SR, et al. Lack of pendrin expression leads to deafness and expansion of the endolymphatic compartment in inner ears of Foxi1 null mutant mice. Development. 2003;130:2013-25.
- [35] Wu CC, Lu YC, Chen PJ. Phenotypic analyses and mutation screening of the SLC26A4 and FOXI1 genes in 101 Taiwanese families with bilateral nonsyndromic enlarged vestibular aqueduct (DFNB4) or Pendred syndrome. Audiol Neurootol. 2010;15:57-66.
- [36] Yang T, Gurrola JG 2nd, Wu H. Mutations of KCNJ10 together with mutations of SLC26A4 cause digenic nonsyndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct syndrome. Am J Hum Genet. 2009;84:651-7.
- [37] Graf H. Multinodular goiter: pathogenesis and management in The Thyroid (Werner and Ingbar's. L Braverman, DS Cooper, Tenth edition, Wolters Kluwer edit. 2013), p. 635-648.
- [38] Kallel R, Niasme-Grare M, Belguith-Maalej S, et al. Screening of SLC26A4 gene in autoimmune thyroid diseases. Int J Immunogenet. 2013;40:284-91.
- [39] Kühnen P, Turan S., Fröhler S, et al. Identification of pendrin (SLC26A4) mutations in patients with congenital hypothyroidism an « apparent » thyroid dysgenesis. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:169-76.

DISCUSSION

M. François LEGENT

Vous avez signalé 15 goitres sur 19 sujets. Mais à quel âge a été faite la découverte de ces goitres ? L'expérience du CAMSP spécialisé pour la surdité de l'enfant montre que le goitre peut apparaître à l'âge adulte.

Quel bilan endocrinien et dans quelles circonstances le faites-vous ? Est-ce systématique ou devant un retentissement clinique ?

Vous n'avez pas évoqué les troubles vestibulaires. Dans quelle proportion en avez-vous observé ?

Effectivement le goitre fait partie de la description traditionnelle du syndrome de Pendred. Il s'observait seulement chez 15 des 19 sujets du groupe I chez qui coïncidaient une hypoacousie avec élargissement de l'aqueduc vestibulaire, et une atteinte thyroïdienne. Dans l'affection, l'hypertrophie thyroïdienne est présente depuis la naissance, ou comme vous le soulignez, se révèle dans l'enfance ou chez l'adulte (jusqu'à l'âge de 35 ans pour un patient de notre série). Cette disparité traduit bien l'influence de facteurs d'environnement. En particulier il est établi que l'état de déficience iodée est maintenant plus rare chez l'enfant en raison du mode d'alimentation. Chez les adultes, déjà soumis à des altérations de l'organification de cause génétique, l'insuffisance de l'apport iodé pourrait contribuer à la goitrogénèse.

Chez tout sujet révélant une hypoacousie liée à un élargissement de l'aqueduc vestibulaire, même en l'absence d'évidence clinique de dysfonction thyroïdienne ou de goitre, il est bon de vérifier au minimum le taux de TSH, et sans doute aussi de quantifier en échographie le volume thyroïdien.

Enfin les troubles vestibulaires n'ont pas été détaillés dans l'exposé. Néanmoins il ont fait l'objet d'une détection systématique, et étaient présents chez la plupart des patients des 2 groupes. Ils se marquent parfois par des épisodes de vertiges rotatoires, ou de petits troubles de l'équilibre (qui pourraient contribuer aux difficultés signalées de l'acquisition de la marche ou de la pratique de la bicyclette). Ils peuvent être aussi asymptomatiques, identifiés lors des épreuves instrumentales, surtout sous forme d'une hyporéflexie vestibulaire.