

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Lara KERBELLEC

Née le 03/05/1993 à Paris XIV (75)

TITRE

Etude du spectre phénotypique des patients atteints de surdité liée à l'X (DNFX2),
causée par une variation pathogène du gène *POU3F4*, à partir d'une série de 41 cas.

Présentée et soutenue publiquement le 18/10/2022 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Emmanuel LESCANNE, Oto-rhino-laryngologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Docteur Sandrine MARLIN, Génétique Médicale, PH – Paris Necker

Docteur Soizick PONDAVEN, Oto-rhino-laryngologie, PH – Tours

**Directeur de thèse : Professeur Annick TOUTAIN, Génétique Médicale, Faculté de Médecine –
Tours**

Etude du spectre phénotypique des patients atteints de surdité liée à l'X (DFNX2), causée par une variation pathogène du gène *POU3F4*, à partir d'une série de 41 cas.

Résumé :

Dans les pays développés, 80% des surdités sont prélinguales et d'origine génétique, dont 1 à 2% de transmission liée à l'X. Divers variants pathogènes du gène *POU3F4* impliqué dans la surdité héréditaire liée à l'X de type 2 (DFNX2) sont responsables de 50% des formes liées à l'X non syndromiques. DFNX2 est une surdité de transmission et de perception associée à une malformation de l'oreille interne. Des études récentes ont montré une expression de *POU3F4* durant le développement cérébral et dans le tube neural. Notre étude visait à constituer une cohorte de patients présentant une DFNX2, d'établir leur génotype et leur phénotype précis, notamment sur le plan neurodéveloppemental. Nous présentons les résultats de l'analyse clinique et moléculaire de 41 patients de sexe masculin issus de 30 familles. L'analyse moléculaire nous a permis d'identifier 15 variants pathogènes intra-géniques non décrits dans la littérature. L'analyse du phénotype auditif montre que la surdité est prélinguale chez 80% des patients. Cette surdité est le plus souvent une surdité de perception (78%), d'intensité modérée (20%), sévère (51%) ou profonde (29%). Aucune surdité légère n'a été rapportée. Le scanner des rochers montre une malformation de l'oreille interne chez 97% des patients de notre étude. Concernant le neurodéveloppement, 41% (12/29) des patients ont eu un retard à la marche. Sur 30 patients, l'un présente un retard de développement psychomoteur à 3 ans et 9 mois et 8 patients ont une déficience intellectuelle. Des troubles du spectre de l'autisme (TSA) sont observés chez 23% des patients (7/30) et 37% (11/30) ont un déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Au vu de ces résultats, nous proposons un suivi régulier et spécialisé du neurodéveloppement de ces patients afin d'étendre nos connaissances sur leur phénotype et d'améliorer leur prise en charge.

Mots clés : Syndrome de Gusher, DFNX2, gène *POU3F4*, Surdité génétique, Trouble du neurodéveloppement.

Study of the phenotypic spectrum in a series of 41 patients with X-linked deafness type 2 (DFNX2), caused by a mutation in the *POU3F4* gene.

Abstract:

In developed countries, 80% of hearing losses are prelingual and 80% have a genetic etiology, with 1-2% of X-linked transmission. Various pathogenic variants of the *POU3F4* gene, involved in X-linked deafness type 2 (DFNX2), account for 50% of non-syndromic X-linked deafnesses. DFNX2 is a conductive and sensorineural hearing loss associated with an inner ear malformation. Recent studies have shown expression of *POU3F4* during brain development and in the neural tube. Our study aimed at establishing a French cohort of patients with DFNX2, in order to establish their genotype and their precise phenotype, in particular their neurodevelopmental profile. We present the results of the clinical and molecular analysis of 41 male patients from 30 families. Molecular analysis allowed us to identify 15 intragenic pathogenic variants not described in the literature. The analysis of the auditory phenotype shows that the deafness is of prelingual onset in 80% of patients. This deafness is most often a sensorineural deafness (78%), moderate (20%), severe (51%) or profound (29%). No mild hearing loss was reported. The CT scan of the temporal bones showed an inner ear malformation in 97% of the patients in our study. Concerning the neurodevelopment, 41% (12/29) of the patients had a delay of walking acquisition. Out of 30 patients, one had a delay in psychomotor development at 3 years and 9 months and 8 patients had an intellectual disability. An autism spectrum disorder (ASD) was observed in 23% (7/30) of the patients and 37% (11/30) had an attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). In view of these results, we propose a specialized follow-up of the neurodevelopment of these patients in order to extend our knowledge of their phenotype and improve their management.

Key Words: Gusher Syndrome, DFNX2, *POU3F4* gene, Genetic hearing loss, Neurodevelopmental disorders

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens - relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) - 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND - 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN - 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Philippe ROSSET

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ - P. ARBEILLE - A. AUDURIER - A. AUTRET - P. BAGROS - C. BARTHELEMY - J.L. BAULIEU - C. BERGER - JC. BESNARD - P. BEUTTER - C. BONNARD - P. BONNET - P. BOUGNOUX - P. BURDIN - L. CASTELLANI - J. CHANDENIER - A. CHANTEPIE - B. CHARBONNIER - P. CHOUTET - T. CONSTANS - C. COUET - L. DE LA LANDE DE CALAN - J.P. FAUCHIER - F. FETISSOF - J. FUSCIARDI - P. GAILLARD - G. GINIES - D. GOGA - A. GOUDEAU - J.L. GUILMOT - O. HAILLOT - N. HUTEN - M. JAN - J.P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - Y. LANSON - O. LE FLOCH - Y. LEBRANCHU - E. LECA - P. LECOMTE - AM. LEHR-DRYLEWICZ - E. LEMARIE - G. LEROY - M. MARCHAND - C. MAURAGE - C. MERCIER - J. MOLINE - C. MORAIN - J.P. MUH - J. MURAT - H. NIVET - L. POURCELOT - R. QUENTIN - P. RAYNAUD - D. RICHARD-LENOBLE - A. ROBIER - J.C. ROLLAND - D. ROYERE - A. SAINDELLE - E. SALIBA - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - D. SIRINELLI - J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive - réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive - réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA ClarisseLEBEAU
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien..... Soins palliatifs
ROBERT Jean..... Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

Mc CARTHY Catherine

Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien.....	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud.....	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie - gastroentérologie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie

LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine	Philosophie - histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae - UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS - EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie	Directrice de Recherche CNRS - UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS - UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine	Orthoptiste
-------------------------	-------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier les membres du jury pour avoir accepté de lire et d'évaluer ce travail :

Monsieur le Professeur Emmanuel Lescanne, je suis honorée de votre présence. Je suis très heureuse de bénéficier de votre grande expertise dans le domaine des surdités pédiatriques pour mon travail de thèse. Je suis impatiente d'avoir votre retour concernant cette étude.

Madame le Docteur Sandrine Marlin, je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce sujet de recherche. Cela m'a permis de pénétrer dans le domaine ô combien complexe et passionnant des surdités génétiques.

Madame le Docteur Soizick Pondaven, je suis heureuse de vous compter parmi les membres de mon jury et de profiter de vos remarques avisées concernant ce travail. Deux experts ne sont jamais de trop et cela permettra une discussion d'autant plus intéressante concernant le diagnostic et la prise en charge de ces patients.

Je remercie grandement Madame le Professeur Annick Toutain, ma directrice de thèse, qui m'a soutenue, conseillée et orientée tout au long de cette thèse. Je vous remercie de m'avoir permis de mener à bien ce projet. Votre expertise, vos vastes connaissances et votre exigence de précision dans le travail ont été une chance pour moi, tout au long de ce travail mais aussi durant ma formation en génétique clinique. Cela m'a permis d'avancer et de toujours chercher à aller plus loin.

Je tiens à remercier tous les cliniciens et biologistes ayant participé à cette étude et sans qui ce travail n'aurait pas été possible :

Pr Dominique Bonneau, Dr Anne-Françoise Roux, Mme Souad Gherbi-Halem, Dr Isabelle Fajardy, Dr Laurence Jonard, Dr Magalie Barth, Dr Marie Vincent, Dr Mathilde Nizon, Dr Elise Boucher, Dr Julien Van Gils, Dr Renaud Touraine, Dr Valérie Pelletier, Dr Laetitia Lambert, Dr Marion Gerard, Dr Juliette Piard, Pr Laurence Olivier-Faivre, Dr Linda Pons, Dr Damien Haye, Dr Catheline Vilain, Dr Chantal Ligny, Dr Genevieve Lina-Granade, Dr Clémence Guenne.

Je remercie particulièrement Marie-Pierre Moizard pour m'avoir fourni l'ensemble des données sur l'analyse du gène *POU3F4* au laboratoire de Tours et de m'avoir aidé à interpréter les variants des différents laboratoires contactés.

Je remercie également tous les patients inclus dans cette étude et leurs familles.

Un grand merci à l'ensemble du service de génétique du CHU de Tours. Merci Médéric pour m'avoir appris les bases de la génétique lors de mon arrivée dans le service et pour m'avoir transmis une partie de tes connaissances. Je te remercie également pour m'avoir appris une démarche diagnostique fine et cohérente. Merci Noémie pour tes conseils et ton soutien qui m'ont permis de

prendre du recul face aux difficultés rencontrées. Merci Marie-Laure pour les connaissances de génétique moléculaire que tu m'as transmises, mais surtout merci de ta gentillesse et de l'aide que tu m'as apportée dès que j'en faisais la demande. Merci Stéphanie, Sophie, Edouard et Isabelle pour votre compagnonnage. Merci également à Soizic et Sophie, nos conseillères en génétique, pour votre amitié. Merci à l'ensemble des laboratoires de cytogénétique et de génétique moléculaires ainsi qu'à toutes les secrétaires.

Je tiens à remercier l'ensemble des médecins, infirmières et secrétaires avec qui j'ai travaillé au cours de ma formation et qui m'ont permis d'élargir mes connaissances médicales et sociales. Merci particulièrement à mes co-internes : Solène, Emeline, Antoine, Lucie et Raluca.

Je remercie l'ensemble de l'équipe 2 de l'unité INSERM 1253 pour leur accueil, et en particulier les Dr Devina Ung et Frédéric Laumonnier pour m'avoir encadré au cours de mon projet de recherche de Master 2. Merci également à Johanna, Marie et Fatou, mes camarades de Master 2 pour tous les moments partagés durant ces 6 mois.

Je remercie grandement mes parents pour m'avoir permis de choisir ma voie, pour m'avoir soutenu et avoir toujours cru en moi. Si je suis là aujourd'hui c'est grâce à vous.

Merci à mon frère, Ivan, à ma famille et à mes amis pour m'avoir entouré et soutenu. Vous avez fait de moi celle que je suis.

Enfin, Jonathan, merci pour ta patience et ta compréhension devant mon manque de disponibilité, merci de ton soutien au cours de ces dix années d'études dans les bons comme dans les mauvais moments. Je suis heureuse que tu fasses parti de ma vie.

Manuscrit de Thèse

Table des matières

I. Introduction	16
A. La surdité d'origine génétique	16
1. Rappels et définitions	16
2. Le diagnostic de la surdité	17
3. Les surdités d'origine génétique	19
B. Les troubles du neurodéveloppement	20
1. Rappels et définitions	20
2. Les tests psychométriques	20
3. Handicap intellectuel d'origine génétique	21
C. La surdité liée à l'X de type 2 (DFNX2)	22
1. Historique de la surdité liée à l'X du type 2	22
2. Le gène <i>POU3F4</i>	23
3. La protéine POU3F4	25
4. Phénotype des patients atteints de DFNX	26
II. Objectifs de l'étude	29
III. Matériel et Méthode	30
A. Elaboration du questionnaire	30
B. Inclusion des patients	30
C. Méthode d'analyse des résultats	31
IV. Résultats	32
A. Les variations pathogènes associées à la surdité DNF2	32
B. La symptomatologie auditive	34
C. Les malformations radiologiques	35
D. Les manifestations neurodéveloppementales	36
E. Les autres manifestations cliniques	37
1. Atteintes endocrinologiques	37
2. Atteintes urogénitales	38
3. Autres malformations d'organes	38
4. Atteinte ostéoarticulaire	38
5. Atteinte ophtalmologique	38
V. Discussion	39
A. Comparaison avec les données de la littérature	39
1. La symptomatologie auditive	39

2. Les malformations radiologiques	40
3. Les autres manifestations cliniques	41
4. Analyse de la corrélation génotype-phénotype	42
B. La place du phénotype neurodéveloppemental dans la surdité DFNX2.....	43
1. Apparition d'une surdité au cours de la petite enfance : facteur de risque de TDN	43
2. Corrélation entre le phénotype neurodéveloppemental et le déficit auditif	44
3. Arguments biologiques en faveur d'un rôle de POU3F4 dans le phénotype neurodéveloppemental.....	46
C. Prise en charge actuelle et recommandations de prise en charge	47
1. Atteinte auditive.....	47
2. Atteinte neurodéveloppementale.....	48
3. Surveillance des autres symptômes possiblement associés	48
VI. Conclusion	49
VII. Bibliographie	51
VIII. Annexes	59
A. Annexe 1 : Questionnaire.....	59
B. Annexe 2 : Tableau des mutations	64

Abréviations

ACMG : American college of medical genetics
AIFM1 : Apoptosis-inducing factor mitochondria-associated 1
CAI : Conduit auditif interne
CAMPS : Centre d'action médico-sociale précoce
CDH23 : Cadherin 23
COL11A1 : Collagen type XI, alpha-1
COL11A2 : Collagen type XI, alpha-2
COL4A6 : Collagen type IV, alpha 6
dB : Décibel
DFN : Deafness
DFNX : Deafness X-linked
DS : Déviation standard
DSM-5 : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, version 5
GJB2 : Gap junction protein beta-2
GJB6 : Gap junction protein beta-6
GRCh : Genome Reference Consortium Human
Hg : Homo sapiens (Human) genome assembly
HI : Handicap intellectuel
Hz : Hertz
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
IP-III : Partition incomplète de type III
IRM : Imagerie par résonance magnétique
KABC-II : Kaufman assessment battery for children, version 2
Mb : Méga-bases
MYO7A : Myosin VIIa
NEMI-3 : Nouvelle échelle métrique de l'intelligence, version 3
OEA : Oto-émissions acoustiques
OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man®
OMS : Organisation mondiale de la santé

Pb : Paire de bases

PCDH15 : Protocadherin 15

PEA : Potentiels évoqués auditifs

POU3F4 : Pou domain class III, transcription factor 4

PRPS1 : Phospho-ribosyl-pyrophosphate synthetase I

QI : Quotient intellectuel

SAFEP : Service d'accompagnement familial et d'éducation précoce

SESSAD : Service d'éducation spéciale et de soins à domicile

SIX1 : Sine oculis homeobox 1

SLC26A4 : Solute carrier family 26, member 4

SMPX : Small muscle protein X-linked

TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

TDM : Tomodensitométrie

TED : Trouble envahissant du développement

TND : Trouble du neurodéveloppement

TSA : Trouble du spectre autistique

USH1C : Usher syndrome type 1C

WAIS IV : Wechsler adult intelligence scale, version 4

WHRN : Whirlin

WISC V : Wechsler intelligence scale for children, version 5

WPPSI IV : Wechsler preschool and primary scale of intelligence, version 4

I. Introduction

A. La surdité d'origine génétique

1. Rappels et définitions

La surdité correspond à une perte auditive partielle ou totale. Chez l'enfant, elle est définie par l'OMS comme « *une acuité auditive insuffisante pour permettre à l'enfant d'apprendre sa propre langue, de participer aux activités normales de son âge et de suivre avec profit l'enseignement scolaire général* ». La surdité est l'atteinte sensorielle la plus fréquente à la naissance. Dans les pays développés, la prévalence de la surdité bilatérale chez les enfants varie entre 1/500 et 1/1000 (Inserm, 2006 ; Korver *et al*, 2017 ; Uhlén *et al*, 2020).

Il existe une grande variabilité clinique des surdités. Celles-ci sont classées selon différentes caractéristiques cliniques :

- La latéralité de l'atteinte.
- Le type de surdité, correspondant à la structure anatomique atteinte responsable de la perte auditive (**Figure 1**). Il existe trois grands types de surdité. Les surdités de transmission ou de conduction sont liées à l'atteinte des structures de l'oreille externe ou moyenne. Les surdités de perception ou neurosensorielles, sont liées soit à l'atteinte de l'oreille interne ou cochlée (ou endocochléaire), soit à l'atteinte des voies nerveuses auditives ou des structures centrales de l'audition (ou rétrocochléaire). Les surdités mixtes associent les deux composantes (Collège français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, 2017).
- Le degré de sévérité de l'atteinte auditive. Il est exprimé en décibels (dB). Il correspond à la moyenne du déficit auditif de la meilleure oreille, calculée à partir des résultats pour les fréquences de 500, 1000, 2000 et 4000 Hz. Il n'existe pas de consensus entre les différents pays pour la définition du degré de sévérité de la surdité. Cela entraîne des variations des descriptions de la surdité entre les différentes études. Selon la Commission Européenne, la surdité est définie comme légère (déficit de 21 à 39 dB), modérée (déficit de 40 à 69 dB), sévère (déficit de 70 à 94 dB) ou profonde (déficit > 94 dB) (European Commission : the better ear hearing loss). Il est à noter que le seuil conversationnel est estimé à 50-60 dB (Pearson *et al*, 1977).
- Les fréquences auditives les plus atteintes.
- L'âge d'apparition des premiers symptômes et l'évolution de ces caractéristiques cliniques dans le temps.

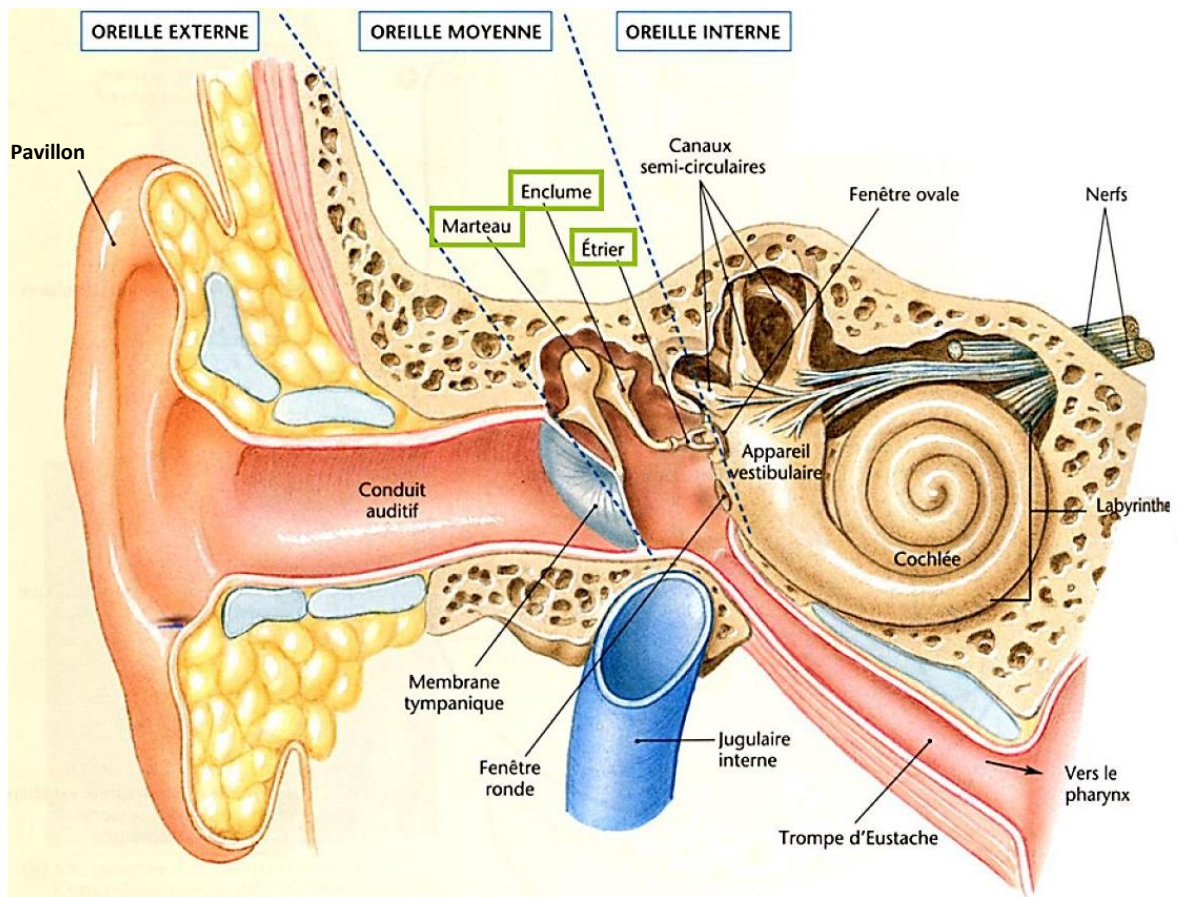


Figure 1 : Représentation schématique de la morphologie de l'oreille en coupe frontale (univ.ency-education.com).

2. Le diagnostic de la surdité

Différents examens complémentaires sont disponibles pour dépister puis classer chaque surdité en fonction des critères précédents. Ces examens peuvent être divisés en deux groupes, les tests physiologiques et l'audiométrie.

Les tests physiologiques permettent d'évaluer de manière objective le fonctionnement du système auditif. Ils ont l'avantage d'être utilisables à tout âge. C'est notamment le cas des oto-émissions acoustiques (OEA) et des potentiels évoqués auditifs (PEA) utilisés dans le cadre du programme national de dépistage néonatal de la surdité lancé en novembre 2014 (Shearer *et al*, update 2017 ; Collège français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, 2017).

L'audiométrie détermine subjectivement comment l'individu traite l'information auditive reçue. Elle comprend l'audiométrie tonale étudiant la conduction aérienne et osseuse dans le silence et l'audiométrie vocale étudiant l'intelligibilité de la voix dans le bruit. Elle nécessite la coopération du

sujet étudié. L'audiométrie conventionnelle peut être réalisée chez un enfant à partir de 5 ans. Des adaptations permettent d'étudier les enfants entre 2 ans et demi et 5 ans en utilisant l'audiométrie par jeu conditionné (Shearer *et al*, update 2017 ; Collège français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, 2017).

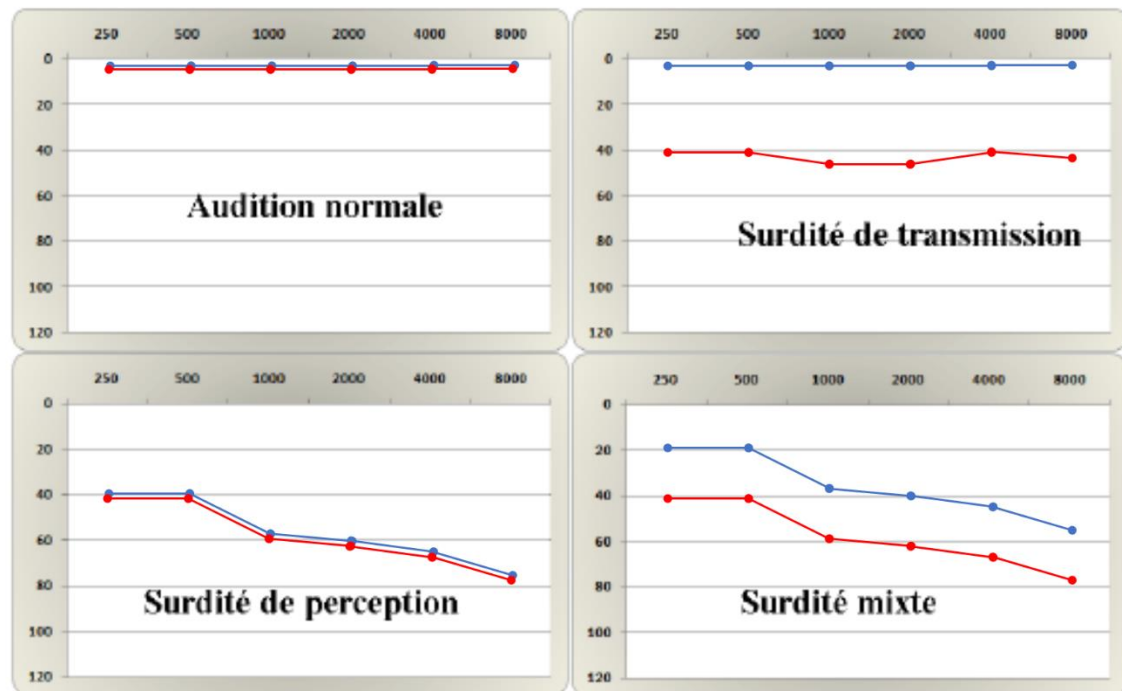


Figure 2 : Exemples d'audiogramme tonal de personnes présentant une audition normale et les différents types de surdité. La conduction osseuse est représentée en bleu et la conduction aérienne en rouge (Collège français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale).

Cette technique consiste à envoyer une stimulation sonore par des sons purs de fréquence (Hz) et d'intensités variées (dB) pour déterminer le seuil limite d'audition par voie aérienne (casque) et voie osseuse (vibrateur mastoïdien). Si l'audition est normale ou s'il existe une surdité de perception, les courbes en conduction osseuse et aérienne sont superposées. En cas de surdité de transmission, la conduction osseuse est meilleure que la conduction aérienne (**Figure 2**) (Collège français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, 2017).

Les surdités congénitales et du jeune enfant peuvent être d'origine acquise ou génétique. La majorité des surdités congénitales acquises sont causées par des embryo-fœtopathies. L'infection à cytomégalo virus est responsable de 10% des surdités congénitales dans les pays développés, mais la surdité peut aussi être causée par la rubéole, la syphilis ou des infections à herpès virus (Roizen, 1999 ; Barbi *et al*, 2003). La deuxième cause fréquente de surdités acquises est la prise de médicaments ototoxiques au cours de la grossesse ou par le jeune enfant (Rehm, 2005). Les surdités

acquises représentent 20 à 30 % des surdités du jeune enfant. Les surdités congénitales et du jeune enfant sont donc le plus souvent d'origine génétique (Alford *et al*, 2014 ; Koffler *et al*, 2015).

3. Les surdités d'origine génétique

Dans les surdités d'origine génétique on distingue les surdités dites isolées et les surdités dites syndromiques. La surdité est dite syndromique si elle est associée à des malformations de l'oreille externe, à des malformations d'autres organes, à des atteintes du système nerveux ou à des troubles métaboliques. La surdité est dite isolée lorsqu'elle n'est pas associée à d'autres symptômes.

Dans les pays développés, plus de 60% des surdités prélinguales, c'est-à-dire débutant avant l'apparition du langage, sont d'origine génétique (Alford *et al*, 2014). La surdité d'origine génétique est isolée dans 70 à 80% des cas (Smith *et al*, 2005 ; Koffler *et al*, 2015). Dans les surdités génétiques isolées, le mode de transmission est autosomique récessif dans 77% des cas, autosomique dominant dans 20% des cas et les transmissions mitochondriale ou liée à l'X concernent 1 à 2% des cas (Morton, 2002 ; Petersen *et al*, 2008). Les gènes *GJB2* et *GJB6* sont les plus fréquemment impliqués dans les surdités génétiques pré-linguales. Ensemble, ils sont responsables de plus de 50% des surdités génétiques pré-linguales (Kenneson *et al*, 2002 ; Meena et Ayub, 2017). La surdité génétique est syndromique dans 20 à 30% des cas. En 2020, une surdité a été rapportée dans plus de 400 syndromes génétiques différents (Korver *et al*, 2017).

Actuellement, neuf gènes sont connus pour être impliqués à la fois dans des surdités syndromiques et des surdités isolées : *SIX1*, *SLC26A4*, *COL11A1*, *COL11A2*, *WHRN*, *PCDH15*, *CDH23*, *MYO7A* et *USH1C* (<http://hereditaryhearingloss.org>). Ces gènes sont impliqués dans divers mécanismes permettant le développement embryonnaire de l'oreille et des cellules ciliées cochléaires, ainsi que leur bon fonctionnement.

B. Les troubles du neurodéveloppement

1. Rappels et définitions

Selon le DMS-5, « *les troubles neurodéveloppementaux sont un ensemble de troubles apparaissant précocement, pendant la période de développement, souvent avant l'entrée à l'école primaire. Ils entraînent un retard ou un déficit de développement qui a des conséquences sur le fonctionnement personnel, social, scolaire et professionnel.* » Ils regroupent les troubles du développement intellectuel, les troubles du spectre de l'autisme, les déficits de l'attention avec ou sans hyperactivité, les troubles spécifiques des apprentissages et les troubles du développement de la coordination. Les troubles du neurodéveloppement (TND) constituent un groupe de pathologies fréquent car ils affectent 5 à 10% de la population.

En 2016, en France, la prévalence est estimée à 1-2 % de la population pour le handicap intellectuel léger et à 0,3-0,4% pour le handicap intellectuel sévère (Inserm, 2016). "*Le trouble du développement intellectuel ou handicap intellectuel est un trouble débutant pendant la période du développement, fait de déficits tant intellectuels qu'adaptatifs dans les domaines conceptuels, sociaux et pratiques.*" Le diagnostic de trouble du développement intellectuel repose sur la présence de trois critères : un déficit des fonctions intellectuelles, un déficit des fonctions adaptatives et un début des troubles au cours de la période de développement. La sévérité du handicap intellectuel est définie en fonction du fonctionnement adaptatif de l'individu (Des Portes, 2020).

2. Les tests psychométriques

Des tests standardisés permettent une aide à l'évaluation des fonctions intellectuelles et des fonctions adaptatives. Plusieurs instruments de qualité sont actuellement disponibles pour l'évaluation du quotient intellectuel : échelles de Wechsler, les plus utilisées France comme à l'étranger (WPPSI IV, WISC IV, WAIS IV), KABC-II, et plus récemment, la NEMI-3 (Patel *et al*, 2018 ; Des Portes, 2020). Il existe plusieurs échelles normées d'évaluation du comportement adaptatif qui possèdent de très bonnes qualités psychométriques. Actuellement, seule la Vineland-II est validée pour une utilisation en France (Sparrow *et al*, 2005). Le choix des épreuves et les conditions de l'examen psychologique influencent le résultat du test. Ces conditions doivent parfois être aménagées en fonction des difficultés particulières de la personne. Par exemple, pour les enfants

présentant des difficultés du langage ou un déficit auditif, différentes épreuves non-verbales peuvent être proposées (Reesman et al, 2014).

Avant la nouvelle classification du handicap intellectuel par le DSM-5, le degré de sévérité du handicap intellectuel dépendait du score du Quotient Intellectuel (QI). Dans la population générale les valeurs du QI sont empiriquement distribuées selon une courbe de Gauss dont la moyenne est un score de 100 et la déviation standard (DS) est de 15. Cette distribution théorique du QI indique que 95,4% des individus ont un QI situé entre -2 DS et +2 DS donc entre un score de 70 et 130 et que 2,3% des individus ont un QI inférieur à -2 DS donc inférieur à 70 (**Figure 3**). Ce dernier groupe correspond aux individus considérés comme ayant un handicap intellectuel (HI) (Des Portes, 2020).

Le QI est calculé en faisant le rapport de l'âge mental du patient, déterminé par les tests neuropsychologiques, divisé par son âge réel ou chronologique et multiplié par 100. Le degré de sévérité du HI est habituellement classé en fonction des scores de QI. Suivant la valeur du QI, on parlait de HI léger (QI entre 70 et 55), modéré (QI entre 54 et 35), sévère (QI entre 54 et 35) et profond (QI <20) (Inserm, 016).

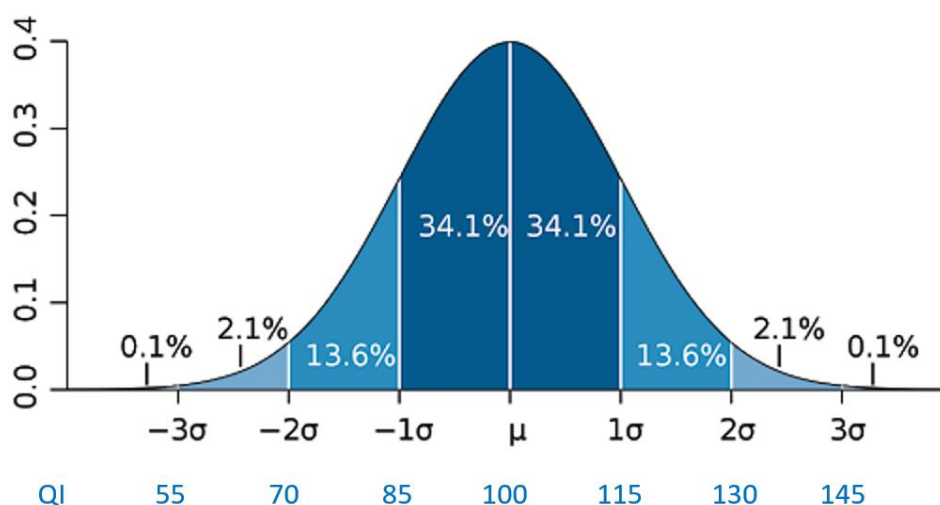


Figure 3 : Courbe de Gauss représentant la distribution normale du quotient intellectuel (QI) dans la population générale (source Wikimedia Commons)

3. Handicap intellectuel d'origine génétique

Il existe une hétérogénéité majeure des causes de handicap intellectuel et le handicap est parfois d'origine multifactorielle. On considère aujourd'hui que les causes génétiques représentent 40 à 50%

des causes identifiées de handicap intellectuel modéré ou sévère. La part génétique dans le handicap intellectuel léger est plus difficile à estimer car une étiologie est identifiée seulement dans 20% des cas (Inserm, 2016 ; Des Portes, 2020). Il existe une hétérogénéité génétique majeure avec des causes chromosomiques, géniques (1396 gènes impliqués dans la déficience intellectuelle et 1478 gènes candidats) ou épigénétiques (Chen *et al*, 2018 ; Ilyas *et al*, 2020). On parle de handicap intellectuel syndromique s'il est associé à des particularités phénotypiques, des malformations d'organes, une atteinte neurologique ou à des troubles métaboliques. On parle de handicap intellectuel non syndromique si le trouble du développement intellectuel est le seul symptôme clinique manifesté. Le handicap intellectuel non syndromique représente deux-tiers des handicaps intellectuels (Inserm, 2016).

C. La surdité liée à l'X de type 2 (DFNX2)

1. Historique de la surdité liée à l'X du type 2

Les surdités isolées génétiques de transmission liée à l'X sont associées à six loci différents (DFNX1 à 6) (Petersen *et al*, 2008 ; Corvino *et al*, 2018). La surdité liée à l'X de type 2 (OMIM #304400), également connue sous le nom de surdité de transmission avec fixation de l'étrier (anciennement DFN3) ou de surdité mixte liée à l'X avec geyser labyrinthique, représente 50% de ces surdités. Elle a été décrite pour la première fois en 1971 par le Dr Walter Nance, un médecin généticien américain, et ses collaborateurs. Ils ont décrit une famille dont dix hommes, répartis sur trois générations, présentaient une surdité sévère de type mixte associée à une atteinte vestibulaire. Une fixation congénitale de la platine de l'étrier et un geyser périlymphatique, c'est-à-dire un jaillissement en jet de liquide céphalo-rachidien et de périlymphe, ont été découverts chez le cas index lors de la chirurgie par stapédotomie. La répartition généalogique des symptômes était compatible avec une transmission liée à l'X (**Figure 4**). Pour aller plus loin, W. Nance a exploré l'audition des femmes supposées conductrices, pour lesquelles aucun trouble de l'audition n'était connu. Il a mis en évidence une légère perte d'audition prédominant dans les fréquences basses et une diminution de la discrimination des sons. Cela a permis de confirmer le mode de transmission lié à l'X. Cette description fait référence de publication princeps de la DFNX2 dans la littérature médicale (Nance *et al*, 1971).

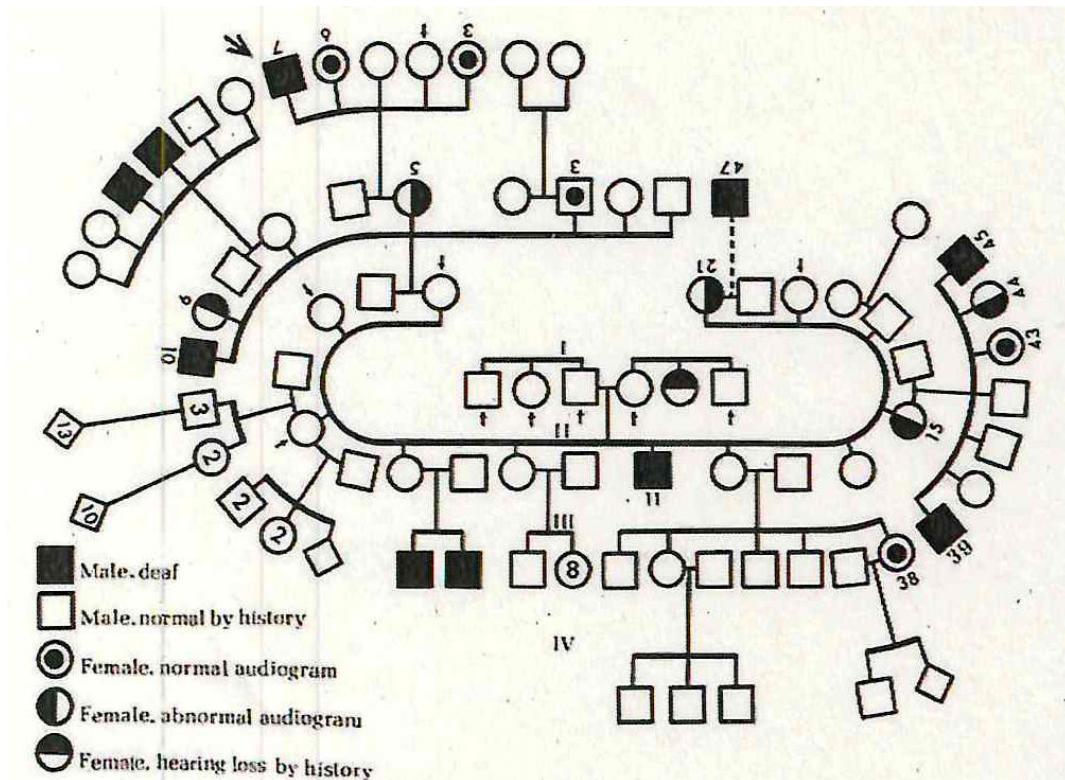


Figure 4 : Arbre généalogique de la famille décrite par Nance. Le cas index est indiqué par une flèche (Source : Nance *et al.*, 1971).

Actuellement, seuls cinq gènes (*PRPS1*, *POU3F4*, *SMPX*, *AIFM1* et *COL4A6*) ont été identifiés dans les surdités isolées, de transmission liée à l’X (Corvino *et al.*, 2018). *POU3F4* a été le premier gène identifié. En 1995, De Kok et collaborateurs ont découvert le gène *POU3F4* et ont montré que les variations pathogènes du gène *POU3F4* étaient associées à DFNX2. Cette atteinte est causée dans plus de 75% des cas par une variation pathogène située dans le gène *POU3F4* (De Kok *et al.*, 1995). Mais elle peut également être causée par des délétions, des inversions et des duplications chromosomiques avec un point de cassure en amont du gène dans une région riche en éléments régulateurs (Dahl *et al.*, 1995 ; Naranjo *et al.*, 2010). Toutes ces anomalies moléculaires entraînent une perte de fonction.

2. Le gène *POU3F4*

Entre 1989 et 1994, deux grands types d’études ont permis de localiser le locus associé à la DFNX2. Des analyses de liaison à l’aide de marqueurs microsatellites ont été réalisées dans 5 familles atteintes d’une DFNX2 (Brunner *et al.*, 1988 ; Reardon *et al.*, 1991). Et une analyse par enzymes de restriction a permis de caractériser des délétions chez des patients présentant une DFNX2 (Bach *et al.*, 1992 ; Bach *et al.*, 1992). Ces études ont mis en évidence que le gène responsable de la DFNX2

était localisé dans un intervalle de 500kb en Xq21.1. En 1995, De Kok a démontré que le gène candidat *Brn4* ou *POU3F4*, situé dans cette région, est associé à la DFNX2. De Kok a étudié l'ensemble de la région codante du gène *POU3F4* en hybridant des fragments génomiques du gène murin et des fragments d'ADN de 14 patients atteints d'une surdité liée à l'X et de 50 femmes contrôles. L'analyse par Southern blot de la taille des fragments d'ADN, obtenus après leur digestion par des enzymes de restriction, a montré une diminution de la taille attendue des fragments. Il a ainsi identifié 4 variants pathogènes dans le gène *POU3F4* chez des patients atteints de DFNX2 (**Figure 5**) (De Kok *et al*, 1995).

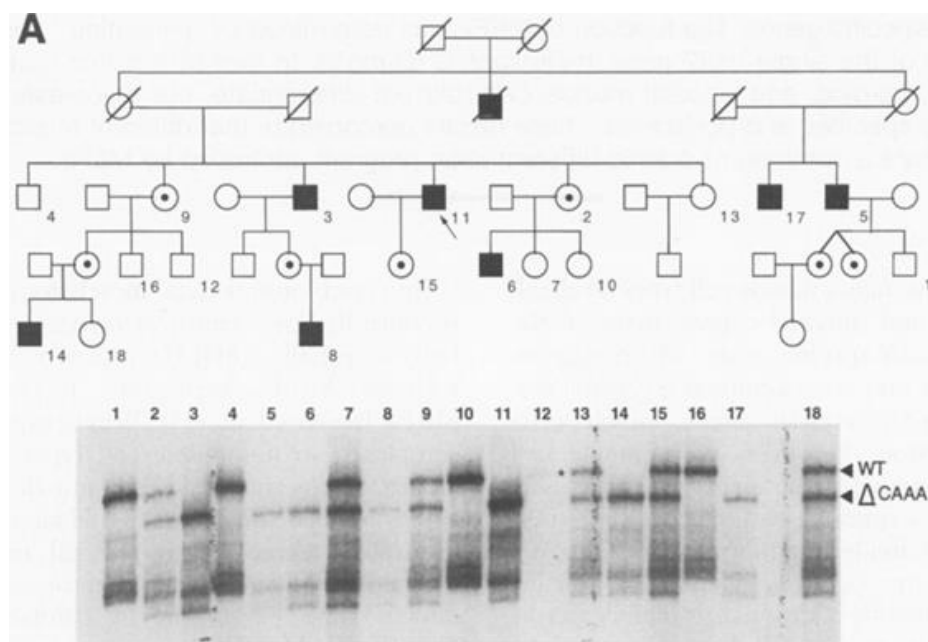
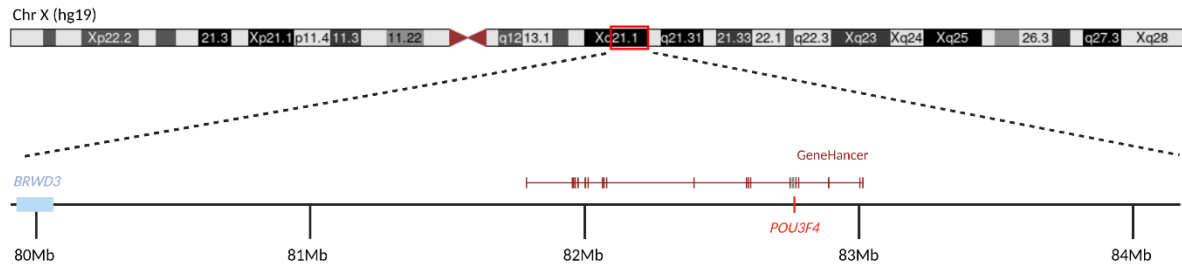


Figure 5 : Analyse de la famille d'un patient porteur d'une mutation dans le gène *POU3F4*. Arbre généalogique identifiant les hommes atteints (carré noir) et les femmes conductrices (point noir) et gel d'électrophorèse d'ADN de la famille montrant une diminution de la taille des fragments de restriction chez les hommes porteurs de la mutation et chez les femmes conductrices. Cela confirme l'atteinte du gène *POU3F4* chez les patients atteints de DFNX2 (Source : De Kok *et al*, 1995).

Le gène *POU3F4* (domaine POU, classe III, facteur de transcription 4) est composé d'un seul exon de 1083 pb. Il est localisé sur le brin sens du chromosome X, en Xq21.1 à la position 82,763,298 – 82,767,135 (GRCh37). La région Xq2.1 est une région d'environ 3 Mb pauvre en gènes mais contenant de nombreuses régions non codantes hautement conservées. Ce type d'organisation est caractéristique des gènes du développement car il permet de réguler précisément l'expression du gène. On note notamment la présence de nombreux éléments cis-régulateurs et promoteurs dans la région de 1 Mb en amont du gène *POU3F4* (**Figure 6A**) (Naranjo *et al*, 2010 ; UCSC Genome Browser).

A



B

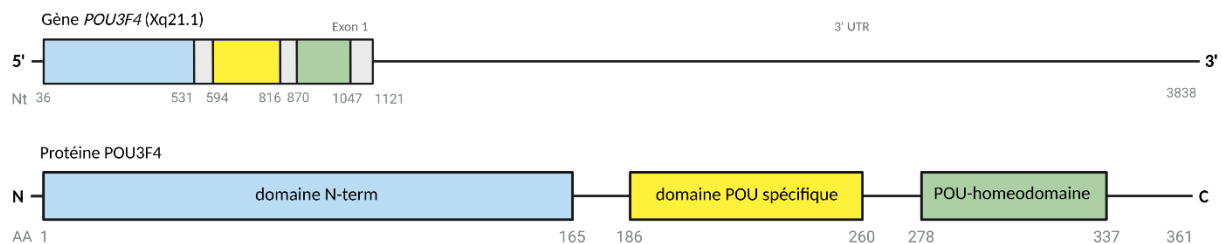


Figure 6 : Représentation de la localisation du gène *POU3F4*, de sa structure et de la structure de la protéine. A. Représentation de la région régulatrice entourant le gène *POU3F4* contenant un gène OMIM impliqué dans des pathologies humaines et les éléments régulateurs de *POU3F4*, selon la version du génome GRCh37/hg19 (UCSC Genome Browser on Human ; GeneHance v5.11). **B.** Schéma de la structure du gène *POU3F4* composé d'un seul exon et de la protéine POU3F4 avec ses différents domaines fonctionnels (ensembl.org).

3. La protéine POU3F4

Le gène *POU3F4* code un facteur de transcription à homéodomaine de la famille POU (acronyme de Pit-1 Oct-1 Unc-86). Il est composé de trois domaines fonctionnels : un homéodomaine POU, un domaine POU spécifique et un domaine N-terminal (**Figure 6 B**). Le domaine POU spécifique et l'homéodomaine POU, sont composés de motifs hélice-tour-hélice, ce qui permet la liaison spécifique à l'ADN (**Figure 7**). Le domaine N-terminal riche en sérine et thréonine est probablement responsable de l'activité transcriptionnelle (Hara *et al*, 1992 ; Mathis *et al*, 1992 ; Lee *et al*, 2009). *POU3F4* a un modèle d'expression complexe et dynamique dans différents tissus de vertébrés tels que l'oreille interne en développement, le cerveau, le tube neural, les reins et le pancréas (Le Moine *et al*, 1992 ; Mathis *et al*, 1992 ; Hussain *et al*, 1997 ; Phippard *et al*, 1998 ; Cosse-Etchepare *et al*, 2018). Dans l'oreille interne, la protéine POU3F4 s'exprime dans le mésenchyme préotique. Elle joue un rôle clé dans la différenciation des cellules ciliées et dans le développement de la cochlée (Brooks *et al*, 2020). Au sein du cerveau, elle est préférentiellement exprimée dans le thalamus, les noyaux

paraventriculaires et l'hippocampe (The Human Protein Atlas). Au cours de l'embryogénèse, POU3F4 est exprimée dans le néocortex, principalement dans les neurones des couches II-IV. Elle joue un rôle dans la prolifération et la différenciation des cellules souches gliales radiales (Batista-Brito *et al*, 2008 ; Zhang *et al*, 2020).

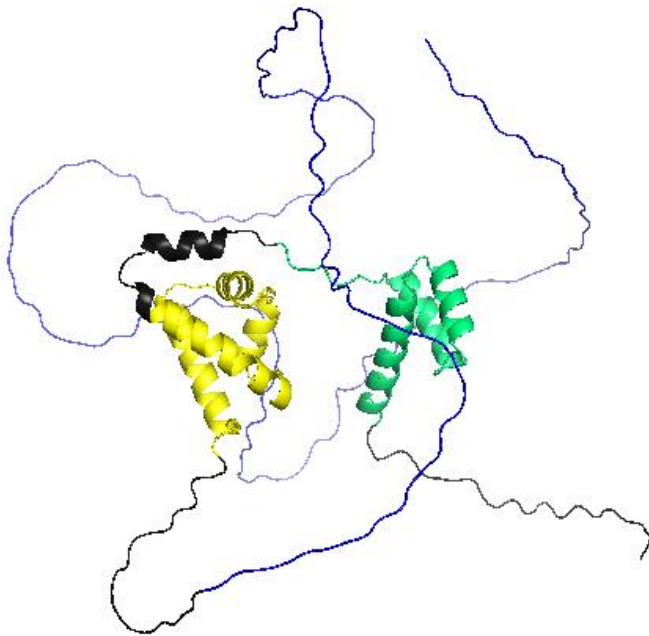


Figure 7 : Modélisation de la structure tridimensionnelle de la protéine POU3F4. Représentation de la structure de la protéine POU3F4 humaine en format ribbon réalisée à l'aide du logiciel PyMol. Visualisation des différents domaines fonctionnels avec la queue N-terminale (bleu), le domaine POU spécifique (jaune) et l'homéodomaine POU (vert). (D'après le modèle AF-P49335-F1-model_v3, uniprot.org).

4. Phénotype des patients atteints de DFNX

a) Le phénotype auditif

Les hommes atteints de DNF2 présentent une surdité bilatérale de perception ou mixte. Elle débute le plus souvent précocement dans l'enfance, avant l'apprentissage du langage, avec une sévérité variable. Puis elle s'aggrave progressivement pour aboutir à une surdité sévère à profonde (Nance *et al*, 1971 ; Bitner-Glindzicz *et al*, 1995 ; Su *et al*, 2018).

Les patients atteints de DNF2 présentent également tous des malformations de l'os temporal. Les anomalies anatomiques de l'os temporal, révélées par la tomographie assistée par ordinateur (TDM), comprennent une dilatation de l'extrémité latérale du canal acoustique interne, une communication anormalement large entre le canal acoustique interne et la cavité interne cochléaire, une hypoplasie partielle de la cochlée et une absence de modiolus osseux. Le canal du nerf facial labyrinthique et le canal du nerf vestibulaire supérieur sont élargis (**Figure 8**) (Talbot *et al*, 1994 ; Sennaroglu *et al*, 2002 ; Pollak *et al*, 2016). La plaque du pied de l'étrier est fréquemment épaissie entraînant une

hypomobilité ou une fixation de l'étrier. En raison de l'élargissement du canal acoustique interne, le liquide céphalo-rachidien peut pénétrer dans le vestibule entraînant une augmentation de la pression dans le vestibule. Cela conduit au phénomène rapporté de « gusher » ou geyser labyrinthique, décrit comme un jaillissement de liquide lors du retrait de la platine de l'étrier lors d'une chirurgie de stapédotomie (Nance *et al*, 1971).

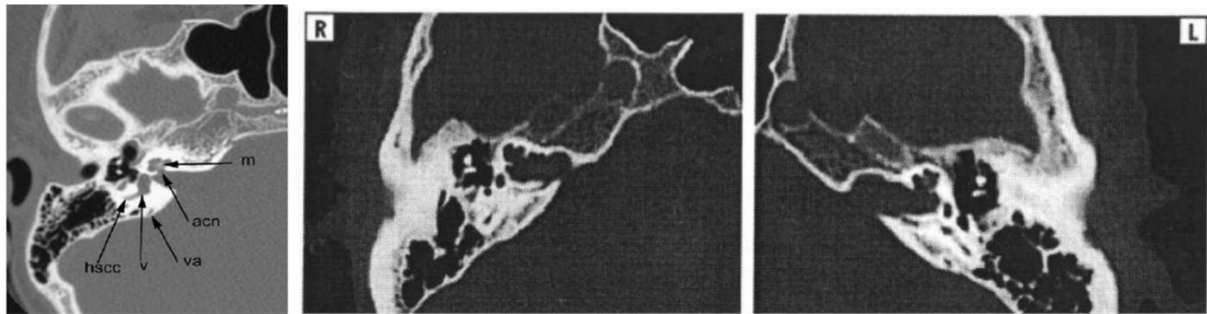


Figure 8 : Images de coupes axiales de l'oreille interne en TDM. A gauche, anatomie normale de l'oreille interne, visualisation du modiolus osseux (m), du conduit du nerf cochléaire (acn), de l'aqueduc du vestibule (va), du vestibule (v) et du canal semi-circulaire horizontal (hsc). (Source : Robson, 2006). A droite, malformation de l'oreille interne chez un patient présentant une DFNX2 : visualisation d'une dilatation de l'extrémité latérale du conduit auditif interne et une hypoplasie ou une absence de tour basal de la cochlée. (Source : Wang *et al.*, 2006).

b) L'atteinte neurologique

Plusieurs études ont montré la présence de malformations hypothalamiques et de lésions de type hamartomateux sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) des patients atteints de DFNX2 (Anderson *et al*, 2020 ; Prat Matifoll *et al*, 2020). Les anomalies les plus fréquentes sont un aspect replié de l'hypothalamus ventromédian et une morphologie concave de l'éminence médiane de l'hypothalamus. Ces anomalies à l'IRM n'étaient pas associées à des symptômes cliniques (Prat Matifoll *et al*, 2020).

Diverses autres atteintes ont été rapportées dans la littérature médicale chez des patients atteints de DFNX2. Quelques patients avaient une puberté précoce ou une épilepsie. Les TND n'ont été rapportés que dans sept publications : un patient présentait des difficultés d'apprentissage mais sans handicap intellectuel (Bitner-Glindzicz *et al*, 1995), neuf patients étaient atteints d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA) ou d'un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), et 6 patients présentaient un handicap intellectuel (HI) ou un retard psychomoteur. Parmi ces 6 patients, quatre étaient issus d'une même famille (Hildebrand *et al*, 2007 ; Lee *et al*, 2009 ; Stankovic *et al*, 2010 ; Giannantonio *et al*, 2020 ; Smeds *et al*, 2022 ; Chen *et al*, 2022). Les données actuelles ne

permettent toutefois pas de déterminer si cette association est le fait du hasard ou si les deux symptômes sont associés dans une même étiologie syndromique. De plus, aucune étude n'a été faite sur les mécanismes physiopathologiques qui pourraient expliquer le lien entre les variations pathogènes du gène *POU3F4* et ces différents symptômes.

c) Le phénotype des femmes conductrices

Certaines femmes conductrices peuvent être symptomatiques. Elles présentent le plus souvent une surdité légère à modérée pouvant être d'origine neurosensorielle, de conduction ou mixte. Cette surdité semble débiter à l'âge adulte et s'aggraver progressivement. Généralement, aucune malformation de l'oreille interne n'est retrouvée chez ces femmes. Seule une patiente rapportée dans la littérature avait un phénotype plus sévère. En effet, une surdité légère avait été diagnostiquée à l'âge de 9 ans et le TDM des rochers montrait une dilatation des CAI sans aucune malformation de la cochlée ou du vestibule par ailleurs. Les études n'ont pas retrouvé de biais d'inactivation de l'*X* permettant d'expliquer le phénotype chez ces femmes (Marlin *et al*, 2009).

II. Objectifs de l'étude

L'implication des variations pathogènes du gène *POU3F4* est bien connue dans la surdité isolée. En effet, depuis la première description de ce syndrome par Nance et ses collaborateurs en 1971, de nombreuses études se sont intéressées au phénotype auditif des patients atteints de DFNX2. Cependant, très peu d'entre elles décrivent le phénotype complet des patients et notamment le phénotype neurodéveloppemental. Nous avons noté l'existence de troubles du neurodéveloppement chez certains patients vus par le Pr Toutain à Tours et le Dr Marlin à Necker. De plus, 15 enfants rapportés dans la littérature avec des mutations de *POU3F4* présentent également un trouble du neurodéveloppement. D'autre part, bien que la fonction physiologique de *POU3F4* ne soit pas bien connue à l'heure actuelle, de nombreuses études montrent que *POU3F4* joue un rôle au cours de la neurogénèse. Ce manque d'informations entraîne une hétérogénéité de prise en charge des patients.

Notre étude avait plusieurs objectifs. Tout d'abord, nous avons constitué une série de patients français ayant une variation pathogène du gène *POU3F4* et nous avons établi le phénotype clinique de ces patients. Cela nous a permis de caractériser le phénotype clinique de la DNF2 à partir d'une série de patients dont le diagnostic avait été confirmé sur le plan moléculaire. Nous nous sommes ensuite particulièrement intéressés au phénotype neurodéveloppemental de ces patients afin de connaître la fréquence des troubles du neurodéveloppement dans la DNF2 et de conclure quant à l'implication des mutations de *POU3F4* dans les TND. Enfin nous avons cherché d'éventuelles corrélations entre le génotype et le phénotype, donc une corrélation entre le type ou la localisation de la mutation et le phénotype observé chez ces patients. Grâce aux résultats de cette étude et aux données de la littérature, nous avons affiné le pronostic à délivrer au patient et à ses apparentés. Nous avons également proposé des recommandations de prise en charge.

III. Matériel et Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une série de cas avec une variation pathogène du gène *POU3F4*. Le recueil de données pour cette étude s'est fait en deux étapes : l'élaboration d'un questionnaire clinique à l'attention des praticiens et la recherche des cas suivis dans la population française.

A. Elaboration du questionnaire

L'élaboration du questionnaire clinique s'est faite après une revue de la littérature. J'ai effectué des recherches sur PubMed en utilisant les termes : *POU3F4*, *DFNX2*, *DFN3*, *POU* Domaine Factor, Intelligence Tests et Psychometrics methods. Cette revue de la littérature m'a permis d'extraire des informations sur le phénotype clinique dans la *DFNX2*. Elle m'a également permis d'isoler les informations sur le diagnostic du handicap intellectuel chez les patients atteints de surdité.

Ces informations m'ont permis d'élaborer un questionnaire clinique (**Annexe 1**). Celui-ci reprend les différents symptômes connus dans la *DFNX2*, la trajectoire neurodéveloppementale des patients et recueille la présence de comorbidités pouvant majorer les difficultés neurodéveloppementales. Ce questionnaire m'a également permis de recueillir les informations sur les analyses génétiques de ces patients concernant l'étude du gène *POU3F4* et les autres analyses génétiques effectuées.

B. Inclusion des patients

Les patients ont été identifiés auprès des différents laboratoires de génétique français faisant l'analyse du gène *POU3F4* soit par analyse ciblée (laboratoire de génétique moléculaire de Tours), soit au sein d'un panel de gènes (laboratoires de génétique moléculaire de Lille, de Montpellier, de Brest et de Necker). Nous avons ensuite contacté les médecins référents de chacun de ces patients et leur avons envoyé les questionnaires cliniques. Ces médecins étaient presque exclusivement des généticiens cliniciens et des ORL.

C. Méthode d'analyse des résultats

Ces données m'ont permis d'établir le phénotype détaillé associé aux variations pathogènes du gène *POU3F4*, et d'évaluer la fréquence approximative de chacun de ces signes cliniques. Compte tenu de la petite taille de notre cohorte et du biais d'information induit par le questionnaire, j'ai décidé de ne pas utiliser de tests statistiques pour étudier cette fréquence.

Dans un second temps, j'ai colligé l'ensemble des mutations du gène *POU3F4* rapportées dans la littérature médicale et les bases de données (DECIPHER, HGMD et ClinVar) et celles des patients de notre étude. J'ai également recherché la présence de hotspots mutationnels et l'existence une éventuelle corrélation génotype-phénotype.

IV. Résultats

Nous avons inclus un total de 41 patients français, appartenant à 30 familles différentes, dans notre cohorte. Tous présentent une variation pathogène ou probablement pathogène (respectivement classe 5 ou 4 selon les critères de l'ACMG) impliquant le gène *POU3F4*. Le patient le plus âgé avait 53 ans et le plus jeune 3 ans. La moyenne d'âge et la médiane étaient similaires, respectivement de 19 ans et 10 mois et de 20 ans et 5 mois, ce qui indique une répartition homogène des différentes tranches d'âge.

A. Les variations pathogènes associées à la surdité DNFX2

L'étude du génotype de ces patients nous a permis de mettre en évidence 26 mutations différentes dont 15 mutations non rapportées dans la littérature ni dans les bases de données. Nous avons observé 5 patients avec de grands réarrangements (13%) (**Figure 9**). Un patient est porteur d'une grande insertion-délétion de 7,5 Mb (bornes GRCh37 chrX : 81,749,209-89,530,860), survenue *de novo*, contenant la totalité du gène *POU3F4* et 3 autres gènes OMIM morbides. Il s'agit des gènes *ZNF711* (OMIM #300803) décrit dans les TDN, *FLJ22792* (OMIM #300603) possiblement impliqué dans la ménopause précoce et *CHM* (OMIM #30039) associé à une dystrophie choriorétinienne. Un autre patient a une délétion de 559 kb (bornes GRCh37 chrX : 82,755,309-83,314,448), survenue *de novo*, contenant la totalité du gène *POU3F4* mais aucun autre gène connu en pathologie humaine. Deux patients, issus d'une même famille, présentent une délétion d'environ 36 kb localisée à 800 kb en amont du gène *POU3F4*, dans la région riche en éléments régulateurs. Le dernier patient présente une délétion de 1,58 Mb (bornes GRCh37 ChrX : 81,114,140-82,700,288), héritée de la mère, localisée au niveau de la région régulatrice en amont de *POU3F4* et ne contenant aucun gène.

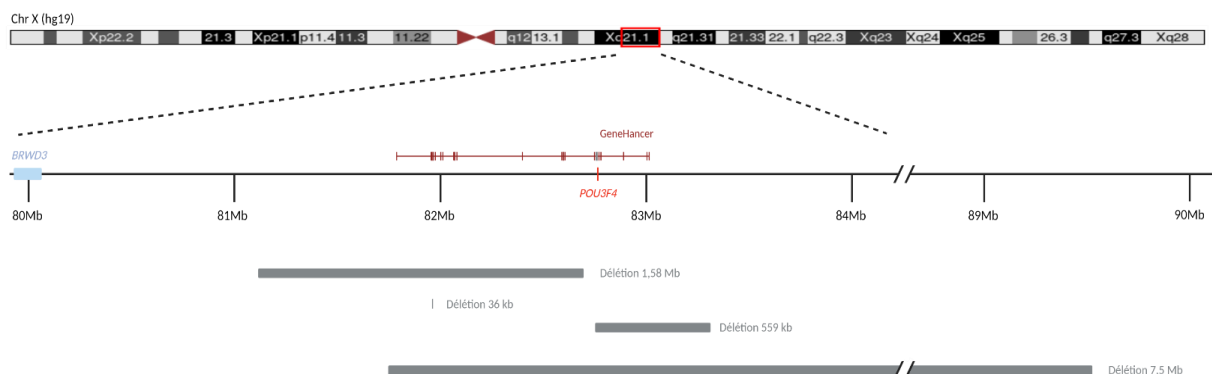


Figure 9 : Représentation de la localisation des délétions de grande taille identifiées au cours de l'étude.

Parmi les mutations ponctuelles et de petite taille, nous avons observé 15 mutations faux-sens (42%), 8 mutations non-sens (22%), 10 mutations entraînant un décalage du cadre de lecture (28%). Nous rapportons également deux délétions en phase, c'est à dire sans décalage du cadre de lecture. L'une est une délétion de 3 nucléotides c.616_618del entraînant la perte d'une arginine à la position 205 dans le domaine POU spécifique. L'autre est une délétion de 12 nucléotides de la position c.871 à la position c.882, causant la perte de 4 acides aminés (**Figure 10**). Les mutations étaient héritées de la mère pour 32 patients (78%) et survenues *de novo* pour 6 patients (15%). Les informations concernant le caractère *de novo* ou hérité de la mutation n'étaient pas disponibles pour 3 patients. Nous notons que 3 mutations faux-sens sont retrouvées dans 2 familles différentes. La première, localisée dans le domaine POU spécifique, correspond à la substitution d'une leucine en position 256 par une proline. Les deux autres sont situées dans l'homéodomaine POU. Il s'agit de la substitution d'une arginine en position 282 par une glutamine et d'une isoleucine en position 308 par une asparagine. Dans chacun des cas, les deux acides aminés substitués ont des caractéristiques biochimiques différentes. Nous n'avons pas observé de hot spot mutationnel (**Figure 10**).

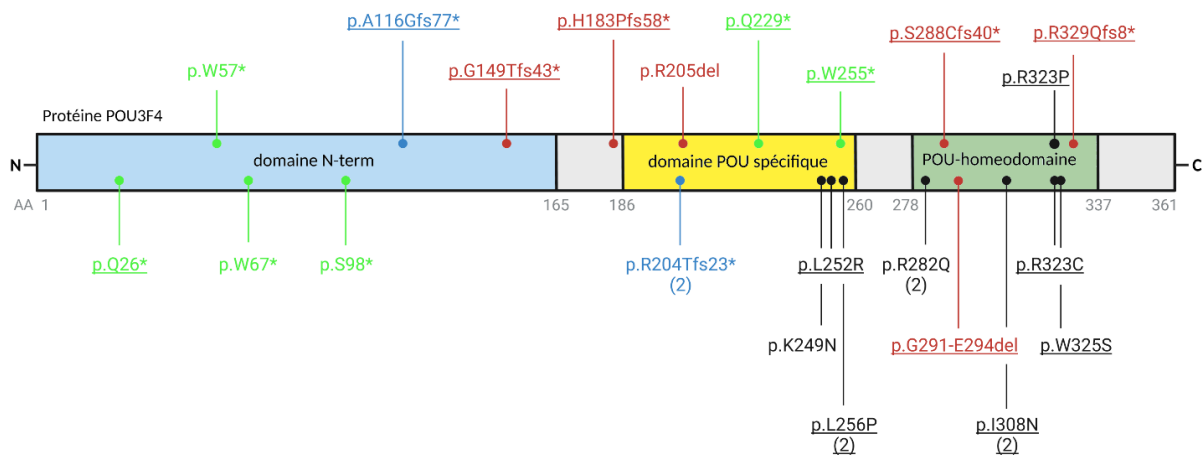


Figure 10 : Représentation schématique de la protéine POU3F4 et des 22 mutations ponctuelles ou de moins de 5 nucléotides retrouvées chez les patients de l'étude. Les délétions sont représentées en rouge, les duplications en bleu, les mutations faux-sens en noir et les mutations non-sens en vert. Le nombre de familles différentes dans lesquelles la mutation a été identifiée est écrit entre parenthèses sous la mutation concernée. Les mutations non décrites dans la littérature sont soulignées.

B. La symptomatologie auditive

Historiquement décrite comme une surdité de type mixte associée à une fixation congénitale de l'étrier, la surdité a été largement décrite dans la littérature. Dans notre étude, nous avons retrouvé une surdité d'apparition prélinguale chez 29 patients (80%) et d'apparition post-linguale chez 7 patients (20%). Le diagnostic le plus tardif a été posé à l'âge de 9 ans chez un garçon n'ayant pas acquis le langage, il s'agit du patient le plus âgé de notre cohorte. L'âge lors du diagnostic de la surdité n'était pas connu pour 5 patients. La surdité est d'intensité modérée chez 7 patients (18%), sévère chez 20 patients (53%) et profonde chez 11 patients (29%). Nous ne connaissons pas le degré de sévérité de l'atteinte auditive pour 3 des patients de l'étude. Les patients présentent majoritairement une surdité de perception (78%), 7 patients présentent une surdité de type mixte (20%) et 1 seul présente une surdité de transmission. Nous n'avons pas d'information sur le type de surdité pour 4 patients. Chez un patient atteint d'une surdité de type mixte, l'augmentation du déficit auditif a entraîné la perte de la visualisation de la composante conductive sur l'audiogramme. De ce fait, le dernier audiogramme montrait un profil compatible avec une surdité de perception. Le degré de sévérité a également évolué au cours du suivi, on observe une aggravation du déficit auditif chez 9 patients (24%) (**Table I**).

Table I : Résultats concernant le phénotype auditif des patients de notre cohorte.

Atteinte auditive		
Apparition pré-linguale	29/36	80%
Apparition post-linguale	7/36	20%
Surdité de perception	29/37	78%
Surdité de transmission	1/37	3%
Surdité mixte	7/37	19%
Surdité légère	0/38	0%
Surdité modérée	7/38	18%
Surdité sévère	20/38	53%
Surdité profonde	11/38	29%
Audioprothèse	41/41	100%
Appareillage par implant	7/38	18%

L'ensemble des patients de notre étude ont bénéficié d'une prise en charge par audioprothèse. Chez les 21 patients pour lesquels l'âge de l'appareillage auditif est connu, nous avons constaté que l'audioprothèse était mise en place précocement, au cours de la première année pour 9 enfants. L'âge moyen lors de l'appareillage auditif est de 22 mois, mais cette moyenne est augmentée par deux patients dont la surdité a été diagnostiquée à l'âge de 4 ans et 8 mois et de 7 ans et 10 mois. Nous avons remarqué que seuls 7 patients (18%) avaient fait l'objet de la pose d'un implant cochléaire (**Table I**).

C. Les malformations radiologiques

La malformation de l'oreille interne caractéristique de la DFNX2 est une malformation cochléaire appelée partition incomplète de type III (IP-III). Elle associe une absence de modiolus osseux, un défaut de la lamina cribrosa, qui est le septum entre la base de la cochlée et le CAI, et la présence de septa interscalaires. Cette malformation facilement identifiable lors d'un TDM du rocher n'est pas toujours présente dans sa forme complète et d'autres malformations peuvent s'associer.

Nous avons récupéré les données de TDM des rochers pour 33 des 41 patients de l'étude (**Table II**). A l'exception d'un patient, tous présentaient des malformations de l'oreille interne. On retrouve une dilatation du CAI chez 82% de patients (27/33), et une absence de modiolus osseux chez 58% (18/30). Si une atteinte de la cochlée est retrouvée chez 64% des patients de notre cohorte, la malformation IP-III, caractéristique de la DNF2, n'a été rapportée que chez 5 d'entre eux (15%). Enfin nous avons observé un aspect de fistule péri-lymphatique ou un signe radiologique évocateur de « Gusher » dans 33% des cas.

Table II : Résultats de l'étude concernant les atteintes radiologiques du TDM des rochers

Anomalies radiologiques		
Malformation de l'oreille interne	32/33	97%
Dilatation du CAI	27/33	82%
Absence de modiolus osseux	19/33	58%
Dysplasie cochléaire	21/33	64%
Partition Incomplète de type III	6/33	18%
Dilatation de l'aqueduc du vestibule	5/33	15%
Autres malformations vestibulaires	2/33	6%
Fistule péri-lymphatique	11/33	33%

D. Les manifestations neurodéveloppementales

Les patients présentant une DNFX2 sont relativement peu suivis par les médecins de spécialité. La majorité des patients de notre cohorte ont été vus lors d'une unique consultation de génétique afin d'établir le diagnostic moléculaire ou lors de consultations d'ORL spécialisée dans la petite enfance lors du diagnostic clinique et pour la prise en charge par audioprothèse ou implants cochléaires. De ce fait, le recueil des données neurodéveloppementales a été laborieux.

Nous avons pu avoir des données partielles concernant le neurodéveloppement pour 30 patients de la cohorte (**Table III**). Nous notons un retard de développement sur le plan moteur chez 41% des patients (12/29) dont 3 patients qui présentaient une hypotonie majeure lors de leur dernière consultation. Un trouble du langage est rapporté dans 48% des cas (14/29) avec notamment une absence totale de développement du langage pour 4 d'entre eux. Nous remarquons que 9 patients présentent un TND : pour 8 d'entre eux le médecin référent décrit un HI et le dernier patient, âgé de 3 ans et 9 mois lors de la consultation a un retard psychomoteur global. Parmi les autres patients, 9 ont un développement neurotypique. Les données ne nous permettent pas de conclure quant à l'efficacité intellectuelle pour 12 patients. Un TSA est rapporté pour 7 patients, dont 4 présentent également un HI. Par ailleurs, 11 des patients ont un TDAH pour lequel deux enfants ont un traitement médicamenteux. Nous notons également un trouble du comportement avec une intolérance à la frustration, une impulsivité et des comportements auto- ou hétéro-agressifs chez 3 patients sans autres troubles neurodéveloppementaux, et un trouble anxieux chez un autre patient. Concernant les autres atteintes neurologiques, nous retrouvons un trouble du sommeil dans 42% des cas (11/26), majoritairement chez des patients avec TDAH (8) ou TSA (2), avec une prise de mélatonine pour 2 patients. Enfin, un trouble de l'équilibre est observé dans 27% des cas (8/30) et est probablement secondaire à l'atteinte vestibulaire.

Par ailleurs, une IRM cérébrale a été effectuée chez 13 patients de la cohorte. Cet examen n'a mis en évidence aucune malformation en dehors de l'atteinte de l'oreille interne chez 7 d'entre eux et 2 présentaient une anomalie radiologique dont nous n'avons pas pu avoir la description. Pour les autres patients, l'IRM montrait une malformation de l'hypothalamus (2), des nerfs vestibulo-cochléaires grêles (1) et des images kystiques des régions lenticulostrées de manière bilatérale (1) (**Table IV**).

Table III : Résumé des troubles neurologiques et neurodéveloppementaux retrouvés dans l'étude.
Afin d'éviter un biais trop important lors de l'analyse de la fréquence, dans les cas où le nombre de données manquantes était trop important, les données manquantes ont été considérées comme normales.

Atteintes neurologiques et neurodéveloppementales		
HI ou RPM (si < 6 ans)	9/30	30%
Retard de développement moteur	12/29	41%
Hypotonie	4/30	13%
Retard de langage	14/29	48%
Autre trouble du langage	7/29	24%
TSA	7/30	23%
TDAH	11/30	37%
Intolérance à la frustration / Agressivité	4/30	13%
Trouble anxieux	1/30	3%
Trouble psychotique	1/30	3%
Epilepsie	1/26	4%
Trouble du sommeil	11/26	42%
Trouble de l'équilibre	8/30	27%

Table IV : Résultats de l'étude concernant les atteintes radiologiques cérébrales

Anomalies radiologiques		
Anomalies cérébrales	6/13	46%
Atteinte hypothalamique	2/13	15%
Aspect grêle des nerfs VIII	1/13	7%
Images kystiques des régions lenticulostrées	1/13	7%

E. Les autres manifestations cliniques

1. Atteintes endocrinologiques

Différents troubles endocrinologiques ont été rapportés dans cette cohorte. Nous remarquons notamment un retard pubertaire chez 5 des 15 patients pour lesquels l'information est disponible. En sachant que 10 des enfants de notre étude ont moins de 10 ans, et n'ont pas débuté leur puberté, la fréquence du retard pubertaire serait entre 12 et 33%. Ce retard pubertaire est associé à un retard

d'âge osseux de deux ans chez l'un des garçons et à un retard de croissance staturale (-3,5 DS). Alors âgé de 15 ans et 8 mois, son développement pubertaire était au stade de Tanner G1, P1.

Par ailleurs, un garçon de 16 ans présente une hypothyroïdie. Et un patient actuellement âgé de 30 ans a été suivi par un endocrinologue au cours de son adolescence pour un hypogonadisme, une obésité et une gynécomastie sans qu'un diagnostic soit établi.

2. Atteintes urogénitales

Nous notons une ectopie testiculaire chez 3 patients de cette étude. Par ailleurs, 2 autres garçons ont présenté une malformation rénale congénitale. Il s'agissait d'une duplication rénale pyélo-urétérale gauche associée à un reflux vésico-urétral asymptomatique pour l'un et d'une néphromégalie pour l'autre.

3. Autres malformations d'organes

D'autres malformations congénitales ont été retrouvées dans cette cohorte. Il s'agit de deux malformations cardiaques : une petite communication interventriculaire de fermeture spontanée et une communication inter-atriale. Un troisième patient présentait une hernie ombilicale.

4. Atteinte ostéoarticulaire

Nous remarquons que 3 patients de l'étude présentent une atteinte ostéoarticulaire : deux ont une hyperlaxité ligamentaire et le troisième est atteint d'une scoliose thoraco-lombaire sévère ayant entraîné l'apparition d'une déformation thoracique.

5. Atteinte ophtalmologique

Pour finir, nous rapportons une atteinte visuelle chez 6 patients. Deux patients sont astigmates, trois hypermétropes et deux présentent un léger strabisme (dont un patient hypermétrope).

V. Discussion

A. Comparaison avec les données de la littérature

Dans cette étude, nous avons rapporté le phénotype de 41 individus de sexe masculin présentant une surdité liée à l’X de type 2 (DFNX2), confirmée par l’analyse moléculaire du gène *POU3F4*. A partir des données de la littérature médicale, nous avons colligé 131 patients ayant une mutation identifiée dans *POU3F4* (De Kok *et al*, 1995 ; Bitner-Glindzicz *et al*, 1995 ; de Kok *et al*, 1996, Friedman *et al*, 1997 ; Hagiwara *et al*, 1998 ; Arellano *et al*, 2000 ; Cremers *et al*, 2000 ; Vore *et al*, 2005 ; Wang *et al*, 2006 ; Hildebrand *et al*, 2007 ; Lee *et al*, 2009 ; Lee *et al*, 2009 ; Marlin *et al*, 2009 ; Li *et al* 2010 ; Stankovic *et al*, 2010 ; Schild *et al*, 2011 ; Waryah *et al*, 2011 ; Choi *et al*, 2013 ; Huang *et al*, 2015 ; Bademci *et al*, 2015 ; Moteki *et al*, 2015 ; Pollak *et al*, 2016 ; Du *et al*, 2017 ; Su *et al*, 2018 ; Giannantonio *et al*, 2000 ; Prat Matifoll *et al*, 2020 ; Smeds *et al*, 2022 ; Chen *et al*, 2022). Nous avons comparé la présentation clinique de nos patients avec celles des patients de la littérature.

1. La symptomatologie auditive

Dans la littérature, la surdité associée à la DFNX2 est d’apparition prélinguale dans 90% des cas. Cette atteinte précoce est également retrouvée dans notre étude (**Table V**). Nous notons une différence concernant la proportion des différents types de surdité entre notre étude et la littérature. Dans notre étude on observe une nette prédominance de surdité de perception tandis que dans la littérature, la surdité de perception, bien que majoritaire, n’est retrouvée que chez 56% des patients, et la surdité mixte chez 43% des patients (**Table V**). Cette différence pourrait être expliquée par les fluctuations d’échantillonnage, le nombre d’individus pour lesquels l’information est disponible étant faible (38). Par ailleurs, nous rapportons un cas de surdité de transmission ce qui n’a jamais été décrit dans la littérature. Le patient est un jeune adulte issu d’une fratrie de deux enfants atteints dont le frère a une surdité mixte d’intensité modérée. Il est possible que ce type de surdité soit visible chez certains patients avant que la composante neurosensorielle n’apparaisse. Cette hypothèse est cohérente avec la description de la surdité rapportée chez une femme porteuse d’une mutation dans le gène *POU3F4*. Cette patiente avait eu un diagnostic de surdité de transmission à l’âge de 9 ans qui avait ensuite évolué vers une surdité mixte (Marlin *et al*, 2009).

Concernant la sévérité de l’atteinte auditive, on constate également des discordances entre les valeurs retrouvées dans la littérature et celles de notre étude. La surdité semble plus sévère chez les patients de la littérature (**Table V**). Cela peut être expliqué de deux manières. Tout d’abord, la surdité

dans la DFNX2 est une surdité d'aggravation progressive or les patients de notre cohorte sont relativement jeunes (Su *et al*, 2018). Nous avons notamment pu observer une augmentation du déficit auditif chez 9 patients de notre étude. Par ailleurs, les surdités rapportées dans la littérature ont pour une part été décrites avant les années 2000, soit avant que le dépistage de la surdité néonatale se soit développé, ce qui pourrait être à l'origine d'un biais de recrutement des patients rapportés dans la littérature en faveur des formes les plus graves.

Table V : Comparaison de l'atteinte auditive entre les patients de notre cohorte et les patients de la littérature atteints de DFNX2.

Atteinte auditive	Etude actuelle		Littérature
Apparition pré-linguale	29/36	80%	90%
Apparition post-linguale	7/36	20%	10%
Surdité de perception	29/37	78%	56%
Surdité de transmission	1/37	3%	0%
Surdité mixte	7/37	19%	43%
Surdité légère	0/38	0%	0%
Surdité modérée	7/38	18%	14%
Surdité sévère	20/38	53%	45%
Surdité profonde	11/38	29%	41%

2. Les malformations radiologiques

Une malformation de l'oreille interne a été retrouvée chez tous les patients décrits dans la littérature. La malformation typique de la DFNX2, la partition incomplète de type III, a été observée chez 63% des patients de la littérature contre 18% dans notre étude (Sennaroglu *et al*, 2006). Inversement, la dilatation du conduit auditif interne (82% vs. 28%) et l'absence de modiolus osseux (58% vs. 31%), qui sont des éléments composants l'IP-III, sont plus souvent retrouvés dans notre étude que dans la littérature. Cette différence est probablement liée à un défaut de reconnaissance de la malformation caractéristique de la DFNX2 par les radiologues. Nous constatons également que la malformation de la cochlée est peu fréquente dans la littérature (13%) tandis qu'elle est couramment retrouvée chez les patients de notre étude (64%). La prévalence des malformations du vestibule et de la dilatation de l'aqueduc du vestibule est concordante entre nos données et celles de la littérature au regard de notre faible échantillon (**Table VI**).

Table VI : Comparaison des malformations de l'oreille interne entre les patients de notre cohorte et les patients de la littérature atteints de DFNX2.

Anomalies radiologiques	Etude actuelle		Littérature
Malformation de l'oreille interne	32/33	97%	100%
Dilatation du CAI	27/33	82%	28%
Absence de modiolus osseux	19/33	58%	31%
Dysplasie cochléaire	21/33	64%	13%
Partition Incomplète de type III	6/33	18%	63%
Dilatation de l'aqueduc du vestibule	5/33	15%	14%
Autres malformations vestibulaires	2/33	6%	11%

3. Les autres manifestations cliniques

Notre étude retrouve une anomalie du développement pubertaire chez 5 patients. Cependant, dans la littérature 2 patients sont rapportés avec une puberté précoce et un retard de puberté est mentionné chez un seul patient. Nous avons également constaté une ectopie testiculaire chez 3 des patients présentant un retard pubertaire, ce qui n'avait pas été décrit chez les patients de la littérature. Les mutations dans le gène *POU3F4* pourraient s'associer à un surrisque d'anomalie du développement pubertaire chez les patients. En effet, le nombre de patients de notre étude ayant un retard de puberté (12%) est nettement supérieur à celui attendu au regard de la fréquence de ce symptôme dans la population générale (2,5%) (Orlowski, 2007). Cependant, le faible nombre de patients inclus dans notre étude ne permet pas de conclure formellement à une association.

L'hypothyroïdie, rapportée une fois dans la littérature, a également été constatée chez un patient dans notre cohorte.

Sur le plan des malformations d'organes, une communication inter-atriale avait été retrouvée dans la littérature. Nous ajoutons à cela deux cas de malformations cardiaques observées dans notre étude : une communication interventriculaire et une communication inter-atriale. Nous rapportons également une duplicité rénale unilatérale, une néphromégalie et une hernie ombilicale qui n'ont jamais été décrites chez des patients atteints de DNF2.

Aucun symptôme ostéoarticulaire n'a été rapporté dans la littérature. De même, aucun trouble de la réfraction ni strabisme n'a été décrit dans la littérature. D'autre part, dans la littérature un patient avait eu une cataracte, un autre présentait un goitre sans dysthyroïdie associée et un dernier souffrait d'arythmie sinusale. Aucun de ces symptômes n'a été retrouvé dans notre étude. Ces atteintes sont sporadiques, nous considérons que ces associations sont fortuites et non liées à l'anomalie génétique.

Table VII : Comparaison des nouvelles manifestations cliniques rapportées dans notre cohorte et dans la littérature par rapport aux données de la population générale (Orlowski, 2007 ; Reller *et al*, 2008 ; urofrance.org, 2011 ; Konieczny *et al*, 2013 ; Chalard et Maheux, 2019 ; Kota *et al*, update 2022 ; Elsevier, 2022 ; Troullioud, update 2022).

Autres manifestations cliniques	Etude actuelle		Littérature		Population générale
Puberté précoce	-	-	3/119	2,5%	0,05 %
Retard pubertaire	5/41	12%	-	-	2 – 2,5 %
Hypothyroïdie	1/41	2%	1/86	1%	1,9 – 3,4 %
Ectopie testiculaire	3/41	7%	-	-	3 – 4 %
Hernie ombilicale	1/41	2%	-	-	10– 30 %
Malformation cardiaque	2/41	5%	1/86	1%	0,8 %
Malformation rénale	2/41	5%	-	-	0,7 – 4 %
Scoliose sévère	1/41	2%	-	-	0,5 – 5 %

4. Analyse de la corrélation génotype-phénotype

Dans la littérature médicale, 101 variants pathogènes différents impliquant *POU3F4* ou ses éléments régulateurs ont été rapportés. Ces mutations comprenaient 19,8% de délétions de grande taille et 80,2% de variants ponctuels ou de petite taille. De plus, 5 très grandes délétions de la région Xq21.1 contenant le gène *POU3F4* et d'autres gènes à proximité sont retrouvées dans les bases de données. Dans notre étude nous avons mis en évidence une répartition similaire avec 36 anomalies moléculaires ponctuelles ou de petite taille (90%), 4 délétions de grande taille (10%) et une délétion de très grande taille emportant d'autres gènes à proximité de *POU3F4*.

Les délétions de très grande taille sont responsables de la surdité et d'un HI chez les patients. Ces remaniements entraînent tous la perte du gène *CHM*, dont l'implication dans les TDN est bien décrite (Merry *et al*, 1989). D'autres symptômes peuvent être associés à ce phénotype suivant les gènes

emportés par le remaniement. Ces délétions constituent un syndrome de gènes contigus, chaque gène étant responsable d'une partie du phénotype du patient.

Les grandes délétions emportant uniquement la totalité du gène *POU3F4* ou ses éléments régulateurs ne sont pas associées à un phénotype neurodéveloppemental ou auditif plus sévère. Parmi les 25 patients de la littérature (21) et de notre cohorte (4) présentant ce type de délétion, 16 n'ont pas de TDN (64%), 4 ont un HI, 3 un TDAH et 2 un TSA (36% au total).

Les mutations ponctuelles ou de petite taille peuvent être localisées dans l'ensemble du gène. Nous constatons que les mutations faux-sens sont uniquement localisées au niveau des domaines fonctionnels POU spécifique et de l'homéodomaine POU. Enfin, nous remarquons qu'aucun variant pathogène de petite taille rapporté dans la littérature ou dans notre étude, n'est localisé dans les régions régulatrices de *POU3F4*. En effet, ces variants ne sont pas classiquement recherchés lors de l'analyse du gène *POU3F4*. Nous notons la présence de 5 mutations récurrentes rapportées dans 3 familles (c.341G>A ; c.845G>A ; c.614_616del ; c.623T>A ; c.923T>A) et une dans 4 familles (c.346delG). Toutefois, aucun hot spot mutationnel n'a été identifié. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre le phénotype et le génotype des patients atteints de DFNX2. Pour les mutations de ponctuelles, les TND ne semblent pas associés à un type de mutation ni à un domaine fonctionnel.

B. La place du phénotype neurodéveloppemental dans la surdité DFNX2

1. Apparition d'une surdité au cours de la petite enfance : facteur de risque de TDN

Comme chez l'enfant normo-entendant, de nombreux paramètres influencent le neurodéveloppement des enfants sourds : le milieu socio-économique et l'environnement familial, notamment la présence ou non d'une autre personne sourde au sein de la famille, le degré de sévérité de l'atteinte auditive, la précocité de la prise en charge et la présence d'un sur-handicap. Le neurodéveloppement des enfants sourds et normo-entendants semble similaire au cours des 6 premiers mois de vie. Par la suite, on observe un désengagement de l'apprentissage du langage oral chez l'enfant sourd. En effet, l'enfant présente à la fois un défaut auditif empêchant l'apprentissage des sons et un défaut de discrimination des signaux acoustiques permettant la reconnaissance de la parole parmi un fond sonore. Sur le plan clinique, cela se traduit par un retard de développement du langage (Niparko *et al*, 2010 ; Pantelemon *et al*, 2020). Le développement du langage reprend

souvent son évolution naturelle après la prise en charge audiophonatoire et le décalage des acquisitions est corrélé à l'âge de la prise en charge. Il a été montré que les enfants pris en charge par implant cochléaire avant l'âge de 12 mois ont des capacités auditives et un développement du langage significativement meilleur que les enfants implantés entre 12 et 36 mois (Niparko *et al*, 2010).

Selon la littérature, le déficit auditif d'origine neurosensorielle est associé à des troubles du neurodéveloppement plus fréquents que dans la population générale. Par rapport aux enfants du même âge issus de la population générale, les enfants sourds présentent un retard de développement affectant particulièrement le langage, mais également la motricité et le domaine psychosocial (Gheysen, 2008 ; Leigh *et al*, 2015 ; Holseth et Mattson, 2019). De plus, une étude a observé que le développement tardif du langage chez les enfants sourds influençait d'autres processus cognitifs tels que les fonctions exécutives, le traitement séquentiel de l'information ou la formation de concepts (Kronenberger *et al*, 2014). D'autres études ont montré que les enfants sourds souffraient de difficultés psychosociales ou de troubles émotionnels dans 20 à 50% des cas (Van Eldik *et al*, 2004). L'ensemble des recherches suggèrent que les enfants sourds ont un risque plus élevé de HI, TSA, TDAH, de trouble du spectre de l'humeur, trouble schizophrénique ou trouble psychotique. Toutefois, ces études regroupent des patients atteints de surdité précoce sans les différencier quant à l'étiologie de la surdité (Pantelemon *et al*, 2020). Or plusieurs causes de surdité congénitale ou de la petite enfance peuvent également être responsables de TDN.

Dans notre cohorte, on note que 3 des 9 enfants ayant bénéficié d'une prise en charge audiophonatoire avant 12 mois ont un TDN. Concernant les 7 enfants appareillés au cours de la deuxième année de vie, les 3 enfants atteints de TDN avaient été appareillés plus précocement que les 4 enfants de développement normotypique. Au sein de notre cohorte, nous n'avons pas observé de corrélation entre les TND et l'âge d'apparition ou de diagnostic de la surdité d'une part, et l'âge de la prise en charge audiophonatoire d'autre part.

2. Corrélation entre le phénotype neurodéveloppemental et le déficit auditif

Afin de mieux analyser la proportion de TND dans la DFNX2, nous avons comparé le phénotype neurodéveloppemental des patients de notre cohorte à celui de 86 patients atteints de surdité précoce isolée. Ces patients ont été sélectionnés au sein de 2 études s'intéressant au phénotype neurodéveloppemental chez les patients atteints de surdité. Il s'agit de 38 patients pour lesquels la

surdité était due à une mutation dans le gène de la connexine 26 (*GJB2*) ou de la connexine 30 (*GJB6*) et de 48 patients pour lesquels l'étiologie de la surdité n'était pas connue (Wiley *et al*, 2006 ; Chilosi *et al*, 2010).

Dans ces travaux, un TDN ou un trouble neurologique avait été rapporté pour 37% des patients atteints de surdité isolée contre 60% dans notre étude. Les troubles du comportement, les troubles envahissants du développement (TSA et TDAH) et les atteintes motrices concernaient respectivement 12%, 8% et 6% des patients atteints de surdité isolée. Dans notre étude, les troubles du comportement concernaient 13% des cas ce qui équivaut à l'atteinte attendue du fait de la surdité. Par contre, les troubles envahissants du développement (23% de TSA et 37% de TDAH) et les atteintes de la motricité (41%) étaient bien plus fréquents dans notre étude. Le HI concernait 3% des patients de la littérature atteints de surdité isolée contre 30% des patients de notre cohorte. Enfin, la fréquence de l'épilepsie était semblable entre les individus atteints de surdité isolée et ceux de notre cohorte (3-4%). Dans notre cohorte, 2 patients présentent un trouble psychiatrique. Les troubles psychiatriques n'avaient pas été étudiés dans les deux études choisies, c'est pourquoi nous n'avons pas comparé leur fréquence à celle des patients atteints de surdité isolée. Toutefois, d'autres études évaluent la fréquence des troubles psychiatriques entre 20 et 50% chez les personnes sourdes (Fellinger *et al*, 2009 ; Brown et Cornes, 2015). Ces estimations sont à considérer avec précaution car les cohortes regroupent des surdités d'étiologies diverses.

Table VIII : Comparaison de l'atteinte neurodéveloppementale entre les patients de notre cohorte et 86 individus atteints de surdité isolée issus de la littérature.

Atteintes neurologiques et neurodéveloppementales	Etude actuelle		Littérature	
TDN	18/30	60%	32/86	37%
HI ou RPM (selon l'âge)	9/30	30%	3/86	3%
Atteinte motrice	12/29	41%	5/86	6%
Retard de langage	14/29	48%	1/86	1%
Troubles envahissant du développement	13/30	43%	7/86	8%
TSA	7/30	23%		
TDAH	11/30	37%		
Intolérance à la frustration / Agressivité	4/30	13%	10/86	12%
Trouble psychiatrique	2/30	6%	0/86	0%
Epilepsie	1/26	4%	3/86	3%

De plus, dans la littérature médicale nous avons recensé 15 individus présentant un TDN, 7 avaient un TDAH, 4 un TSA (dont un patient atteint de TSA) et 6 un HI léger ou un RPM. Parmi ces patients, 8 ont fait l'objet d'une même publication cherchant à comprendre les difficultés neurodéveloppementales chez les enfants atteints de DFNX2. Par ailleurs, 5 patients avaient un retard du développement du langage isolée et 4 une retard développement moteur dans l'enfance. Enfin un patient avait un trouble des apprentissages sans déficience intellectuelle associée. Afin de connaître au mieux le phénotype, ces enfants ont été évalués par une batterie de tests psychométriques et de tests d'évaluation du langage au cours d'une journée dédiée. Les résultats de ces enfants ont été comparés avec ceux d'un groupe de 10 enfants atteints de surdité liée à une mutation du gène *GJB2* et appariés en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'éducation des parents. Cette étude montrait que les enfants avec une DFNX2 avaient un retard ou une altération du langage avec un niveau de langage globalement inférieur et des troubles du neurodéveloppement plus fréquents que les enfants du groupe contrôle (Smeds *et al*, 2022).

Ces éléments cliniques sont en faveur d'un rôle des mutations du gène *POU3F4* dans le phénotype neurodéveloppemental des patients atteints de DFNX2.

3. Arguments biologiques en faveur d'un rôle de *POU3F4* dans le phénotype neurodéveloppemental

La protéine *POU3F4* est exprimée au cours de l'embryogenèse dans la vésicule pré-otique où elle joue un rôle dans le développement de l'oreille interne. Elle permet notamment la différenciation des cellules ciliées en régulant l'expression de *Gfi1* et *Lhx3* (Lee *et al*, 2009 ; Robert-Moreno *et al*, 2010). *Pou3f4* va également moduler l'expression temporo-spatiale de *Efnb2* et de *Epha4*, nécessaire au bon développement de l'oreille interne et des axones des nerfs cochléove tibulaires (Coate *et al*, 2012 ; Raft *et al*, 2014).

POU3F4 est également exprimée dans le mésencéphale et le tube neural au cours de la période embryonnaire. *POU3F4* joue un rôle dans la différenciation et la maturation des neurones (Brooks *et al*, 2020). En effet, il a été démontré que *Pou3f4* inhibe l'expression de *CtBP2* et de *Notch2* chez la souris. Ces deux gènes sont importants pour la migration, la différenciation, la multiplication et la maturation des cellules gliales radiales (Zhang *et al*, 2020). Par ailleurs, *Pou3f4*, avec les protéines *Sox11* et *Nfib*, participe à un réseau de régulation de la neurogénèse sous la dépendance de la voie *Pax6-Baf* (Ninkovic *et al*, 2013).

POU3F4 est un facteur de transcription dont la fonction ainsi que les voies de signalisation sont peu connues à ce jour. Toutefois, les résultats suggèrent un rôle de POU3F4 dans le développement de l'oreille aussi bien que dans la neurogénèse. Cela renforce l'hypothèse que les mutations dans le gène *POU3F4* sont impliquées dans les TDN.

C. Prise en charge actuelle et recommandations de prise en charge

L'analyse de nos résultats ainsi que de la revue de la littérature nous amènent à suggérer une modification de la prise en charge pour ces patients.

1. Atteinte auditive

Le diagnostic précoce de la surdité s'est bien amélioré grâce à la mise en place du dépistage néonatal de la surdité à l'échelle nationale en 2014. Dans notre cohorte, on observe un diagnostic et une prise en charge plus précoces des patients les plus jeunes. Cela a permis une prise en charge audiophonatoire plus précoce de ces enfants, au cours de la période de plasticité cérébrale maximale (avant 3 an et demi) (Inserm, 2006).

Actuellement, la prise en charge par implant cochléaire n'est pas recommandée chez les patients atteints de DFNX2 car la chirurgie est ardue du fait des malformations de l'oreille interne et du risque d'aggravation du déficit auditif en cas de complications chirurgicales. Toutefois, les techniques chirurgicales s'améliorent et permettent des approches moins invasives permettant de proposer la pose d'implant cochléaire aux patients atteints de DFNX2. Quelques études récentes se sont intéressées à ce sujet, il en ressort que, si la chirurgie de l'étrier doit absolument être évitée car elle conduit à une augmentation du déficit auditif, la pose d'un implant cochléaire donne de bon résultat si le geyser péri-lymphatique est bien contrôlé durant l'opération (Sennaroğlu et Bajin, 2018 ; Sun et Sun, 2020). Par rapport à l'audioprothèse, l'implant cochléaire donne un meilleur gain auditif et permet de différencier les sons d'origine humaine des autres sons (Pantelemon *et al*, 2020 ; Smith *et al*, 2021). Au vu de ces bénéfices pour le patient et de la diminution des risques chirurgicaux, la possibilité d'un implant cochléaire devrait systématiquement être discutée pour les patients atteints de DFNX2.

2. Atteinte neurodéveloppementale

Comme tous les enfants atteints de surdités, les patients DFNX2 bénéficient d'un suivi biannuel jusqu'à 3 ans puis annuel jusqu'à 6 ans. Ce suivi permet d'évaluer l'audition, le développement du langage et de la communication, mais également de rechercher un TND ou un trouble psycho-affectif. Il s'effectue généralement au sein d'une équipe pluridisciplinaire comme un CAMSP, un SAFEP ou un SESSAD. Cependant, au vu du risque important de trouble du neurodéveloppement chez les enfants atteints de DFNX2, il convient de porter une attention particulière à leur développement psychomoteur et de demander au besoin une évaluation par un spécialiste. En effet, si le retard de développement moteur et le retard de langage sont relativement fréquents chez ces enfants et ne doivent pas alarmer en cas de bonne dynamique de progression, en cas de persistance de ce retard malgré la prise en charge audiophonatoire ou de stagnation du développement, une évaluation neuropsychologique doit être proposée. Celle-ci permettra de dépister un HI, un TSA ou un TDAH et d'orienter précocement l'enfant vers une prise en charge adaptée afin de limiter le sur-handicap.

3. Surveillance des autres symptômes possiblement associés

Il convient, au cours du suivi de ces enfants, de s'assurer qu'une cryptorchidie n'a pas été méconnue. Par ailleurs, le développement pubertaire doit être régulièrement surveillé. En cas de retard pubertaire significatif, nous conseillons de réaliser une radiographie d'âge osseux et d'adresser le patient chez un endocrinologue.

VI. Conclusion

Notre étude multicentrique décrit une grande série de patients atteints de DFNX2 ayant un variant pathogène de *POU3F4* identifié. Malgré des limites liées à la méthodologie de recueil des données (analyse rétrospective déclarative avec des données manquantes et des difficultés à faire des analyses statistiques), il s'agit d'une série d'effectif nettement supérieur à celui des séries publiées. Ceci nous a permis d'augmenter significativement les connaissances sur la DFNX2. L'analyse du génotype nous a permis de mettre en évidence 15 nouvelles mutations dans le gène *POU3F4*. Surtout, nous avons précisé le phénotype de la DFNX2 et montré que les troubles du neurodéveloppement font partie intégrante de ce syndrome.

Nous avons ainsi confirmé que la DFNX2 est une surdité mixte ou de perception d'apparition généralement prélinguale. L'atteinte auditive varie de modérée à profonde avec une aggravation progressive du déficit au cours de la vie. Cette atteinte est liée à une malformation de l'oreille interne variable associant une dilatation de conduit auditif interne, une communication entre le tour basal de la cochlée et le conduit auditif interne, et des malformations cochléaires (partition incomplète de type III). Nous rapportons cependant le premier cas de surdité de transmission chez un garçon et émettons l'hypothèse qu'une surdité de transmission pourrait être observée au commencement de la pathologie, chez les patients présentant une atteinte auditive mineure. Nous rapportons aussi le cas d'un adulte sans malformation de l'oreille interne observée sur le TDM des rochers, ce qui n'a jamais été décrit dans la littérature. Le variant pathogène chez ce patient a été découvert lors de l'analyse d'un panel de gènes de surdité, ce qui correspond aux stratégies actuelles d'analyse moléculaire dans les surdités alors qu'auparavant il s'agissait d'analyses ciblées sur des gènes précis en fonction du phénotype du patient. Cela pose la question de la pertinence de s'intéresser aux variants du gène *POU3F4* même en l'absence de malformation de l'oreille interne.

Par ailleurs nous avons montré que les troubles du neurodéveloppement (HI, TSA et TDAH) sont nettement plus importants dans la DFNX2 que dans les surdités isolées. De plus, nous n'avons pas observé de lien entre les troubles du neurodéveloppement et l'âge d'apparition de la surdité, l'intensité du déficit auditif ou l'âge de la prise en charge audiophonatoire. Nous avons donc conclu que les troubles du neurodéveloppement font partie intégrante du phénotype de la DFNX2. Nous savons que *POU3F4* est exprimé dans le cerveau au cours de l'embryogénèse, mais les mécanismes physiopathologiques permettant d'expliquer l'atteinte neurodéveloppementale ne sont pas connus actuellement. D'autres études seront nécessaires pour confirmer nos résultats et pour mieux comprendre le rôle de *POU3F4* dans la neurogénèse.

Enfin, à partir de nos résultats et d'une revue de la littérature, nous avons proposé des recommandations pour la prise en charge de ces patients.

VII. Bibliographie

- Alford, R. L., Arnos, K. S., Fox, M., Lin, J. W., Palmer, C. G., Pandya, A., Rehm, H. L., Robin, N. H., Scott, D. A., Yoshinaga-Itano, C., ACMG Working Group on Update of Genetics Evaluation Guidelines for the Etiologic Diagnosis of Congenital Hearing Loss, & Professional Practice and Guidelines Committee. (2014). American College of Medical Genetics and Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 16(4), 347–355. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.2>
- Anderson, E. A., Özütemiz, C., Miller, B. S., Moss, T. J., & Nascene, D. R. (2020). Hypothalamic hamartomas and inner ear diverticula with X-linked stapes gusher syndrome—New associations? *Pediatric Radiology*, 50(1), 142–145. <https://doi.org/10.1007/s00247-019-04497-z>
- Arellano, B., Ramírez Camacho, R., García Berrocal, J. R., Villamar, M., del Castillo, I., & Moreno, F. (2000). Sensorineural Hearing Loss and Mondini Dysplasia Caused by a Deletion at Locus DFN3. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 126(9), 1065. <https://doi.org/10.1001/archotol.126.9.1065>
- Association française d'urologie (2011). Ectopie Testiculaire Ou Cryptorchidie. *Urofrance.org*
- Bach, I., Brunner, H. G., Beighton, P., Ruvalcaba, R. H. A., Reardon, W., Pembrey, M. E., van der Velde-Visser, S. D., Bruns, G. A. P., Cremers, C. W. R. J., Cremers, F. P. M., & Ropers, H.-H. (1992). Microdeletions in patients with gusher-associated, X-linked mixed deafness (DFN3). *American Journal of Human Genetics*, 51(1), 38–44.
- Bach, I., Robinson, D., Thomas, N., Ropers, H. H., & Cremers, F. P. (1992). Physical fine mapping of genes underlying X-linked deafness and non fra (X)-X-linked mental retardation at Xq21. *Human Genetics*, 89(6), 620–624. <https://doi.org/10.1007/BF00221950>
- Bademci, G., Lasisi, A. O., Yariz, K. O., Montenegro, P., Menendez, I., Vinueza, R., Paredes, R., Moreta, G., Subasioglu, A., Blanton, S., Fitoz, S., Incesulu, A., Sennaroglu, L., & Tekin, M. (2015). Novel domain-specific POU3F4 mutations are associated with X-linked deafness: Examples from different populations. *BMC Medical Genetics*, 16(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0149-2>
- Barbi, M., Binda, S., Caroppo, S., Ambrosetti, U., Corbetta, C., & Sergi, P. (2003). A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 22(1), 39–42. <https://doi.org/10.1097/00006454-200301000-00012>
- Batista-Brito, R., Machold, R., Klein, C., & Fishell, G. (2008). Gene Expression in Cortical Interneuron Precursors is Prescient of their Mature Function. *Cerebral Cortex*, 18(10), 2306–2317. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm258>
- Bitner-Glindzicz, M., Turnpenny, P., Höglund, P., Kääriäinen, H., Sankila, E.-M., van der Maarel, S. M., de Kok, Y. J. M., Ropers, H.-H., Cremers, F. P. M., Pembrey, M., & Malcolm, S. (1995). Further mutations in *Brain 4* (POU3F4) clarify the phenotype in the X-linked deafness, DFN3. *Human Molecular Genetics*, 4(8), 1467–1469. <https://doi.org/10.1093/hmg/4.8.1467>
- Bollapalli, V. R., & Prakash, S. (2019). A Comparative Study on the Development of Language Skills among the Children using Cochlear Implant and Hearing Aids. *Journal of Communication Disorders, Deaf Studies & Hearing Aids*, 07(03). <https://doi.org/10.35248/2375-4427.19.7.192>
- Brooks, P. M., Rose, K. P., MacRae, M. L., Rangoussis, K. M., Gurjar, M., Hertzano, R., & Coate, T. M. (2020). Pou3f4-expressing otic mesenchyme cells promote spiral ganglion neuron survival in the postnatal mouse cochlea. *The Journal of Comparative Neurology*, 528(12), 1967–1985. <https://doi.org/10.1002/cne.24867>

- Brown, M. P., & Cornes, A. (2015). Mental Health of Deaf and Hard-of-Hearing Adolescents: What the Students Say. *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, 20(1), 75–81.
<https://doi.org/10.1093/deafed/enu031>
- Brunner, H. G., van Bennekom, A., Lambermon, E. M., Oei, T. L., Cremers, W. R., Wieringa, B., & Ropers, H. H. (1988). The gene for X-linked progressive mixed deafness with perilymphatic gusher during stapes surgery (DFN3) is linked to PGK. *Human Genetics*, 80(4), 337–340.
<https://doi.org/10.1007/BF00273647>
- Buntinx, W., Cans, C., Colleaux, L., Courbois, Y., Debbané, M., Desportes, V., Detraux, J.-J., Facon, B., Haelewyck, M.-C., Heron, D., Petitpierre, G., & Plaisance, E. (2016). *Déficiences intellectuelles*. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale INSERM). 2016, Paris : Inserm : Editions EDP Sciences (ISSN : 1264-1782) / 1420 p. inserm02102567
- Chalard, F., & Maheux, A. (2019). *Imagerie Des Malformations De L'appareil Urinaire*. 19.
- Chen, C., Chen, D., Xue, H., Liu, X., Zhang, T., Tang, S., Li, W., & Xu, X. (2018). IDGenetics: A comprehensive database for genes and mutations of intellectual disability related disorders. *Neuroscience Letters*, 685, 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.08.027>
- Chen, Y., Qiu, J., Wu, Y., Jia, H., Jiang, Y., Jiang, M., Wang, Z., Sheng, H.-B., Hu, L., Zhang, Z., Wang, Z., Li, Y., Huang, Z., & Wu, H. (2022). Genetic findings of Sanger and nanopore single-molecule sequencing in patients with X-linked hearing loss and incomplete partition type III. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02235-7>
- Chilosi, A. M., Comparini, A., Scusa, M. F., Berrettini, S., Forli, F., Battini, R., Cipriani, P., & Cioni, G. (2010). Neurodevelopmental disorders in children with severe to profound sensorineural hearing loss: A clinical study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(9), 856–862.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03621.x>
- Choi, B. Y., Kim, D.-H., Chung, T., Chang, M., Kim, E.-H., Kim, A. R., Seok, J., Chang, S. O., Bok, J., Kim, D., Oh, S.-H., & Park, W.-Y. (2013). Destabilization and Mislocalization of POU3F4 by C-Terminal Frameshift Truncation and Extension Mutation. *Human Mutation*, 34(2), 309–316.
<https://doi.org/10.1002/humu.22232>
- Coate, T., Raft, S., Zhao, X., Ryan, A., Crenshaw, E. & Kelley, M. (2012, janvier). Otic Mesenchyme Cells Regulate Spiral Ganglion Axon Fasciculation through a Pou3f4/EphA4 Signaling Pathway. *Neuron*, 73(1), 49-63. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.10.029>
- Corvino, V., Apisa, P., Malesci, R., Laria, C., Auletta, G., & Franzé, A. (2018). X-Linked Sensorineural Hearing Loss: A Literature Review. *Current Genomics*, 19(5), 327–338.
<https://doi.org/10.2174/1389202919666171218163046>
- Cosse-Etchepare, C., Gervi, I., Buisson, I., Formery, L., Schubert, M., Riou, J.-F., Umbhauer, M., & Le Bouffant, R. (2018). Pou3f transcription factor expression during embryonic development highlights distinct pou3f3 and pou3f4 localization in the *Xenopus laevis* kidney. *The International Journal of Developmental Biology*, 62(4–5), 325–333. <https://doi.org/10.1387/ijdb.170260RL>
- Cremers, F. P. M., Cremers, C. W. R. J., & Ropers, H.-H. (2000). The Ins and Outs of X-Linked Deafness Type 3. In K. Kitamura & K. P. Steel (Eds.), *Advances in Oto-Rhino-Laryngology* (Vol. 56, pp. 184–195). KARGER. <https://doi.org/10.1159/000059101>
- Dahl, N., Laporte, J., Hu, L., Biancalana, V., Le Palier, D., Cohen, D., Piussan, C., & Mandel, J. L. (1995). Deletion mapping of X-linked mixed deafness (DFN3) identifies a 265-525-kb region centromeric of DXS26. *American Journal of Human Genetics*, 56(4), 999–1002.

- de Kok, Y., Vossenaar E. R., Cremers C. W. R. J., Dahl N., Laporte J., Hu L. J., Lacombe D., Fischel-Ghodsian N., Friedman R. A., Parnes L. S., Thorpe P., Bitner-Glindzicz M., Pander H.-J., Heilbronner H., Graveline J., den Dunnen J. T., Brunner H. G., Ropers H.-H. and Cremers F. P. M. (1996). Identification of a hot spot for microdeletions in patients with X-linked deafness type 3 (DFN3) 900 kb proximal to the DFN3 gene POU3F4. *Human Molecular Genetics*, 5(9), 1229–1235. <https://doi.org/10.1093/hmg/5.9.1229>
- de Kok, Y. J. M., van der Maarel, S. M., Bitner-Glindzicz, M., Huber, I., Monaco, A. P., Malcolm, S., Pembrey, M. E., Ropers, H.-H., & Cremers, F. P. M. (1995). Association Between X-Linked Mixed Deafness and Mutations in the POU Domain Gene *POU3F4*. *Science*, 267(5198), 685–688. <https://doi.org/10.1126/science.7839145>
- des Portes, V. (2020). Intellectual disability. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 174, pp. 113–126). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64148-9.00009-0>
- Du, W., Han, M.-K., Wang, D.-Y., Han, B., Zong, L., Lan, L., Yang, J., Shen, Q., Xie, L.-Y., Yu, L., Guan, J., & Wang, Q.-J. (2017). A POU3F4 Mutation Causes Nonsyndromic Hearing Loss in a Chinese X-linked Recessive Family. *Chinese Medical Journal*, 130(1), 88–92. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.196565>
- Épidémiologie des maladies de la thyroïde*. (n.d.). Elsevier Connect. Retrieved September 20, 2022, from <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/nutrition/Epidemiologie-des-maladies-de-la-thyroide>
- Fellinger, J., Holzinger, D., SatTEL, H., Laucht, M., & Goldberg, D. (2009). Correlates of mental health disorders among children with hearing impairments. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51(8), 635–641. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03218.x>
- Friedman, R. A., Wilson, D. F., Bykhovskaya, Y., Tu, G., Farnes, L. S., Talbot, J. M., & Fischel-Ghodsian, N. (1997). Molecular Analysis of the Pou3F4 Gene in Patients with Clinical and Radiographic Evidence of X-Linked Mixed Deafness with Perilymphatic Gusher. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 106(4), 320–325. <https://doi.org/10.1177/000348949710600411>
- Gheysen, F., Loots, G., & Van Waelvelde, H. (2008). Motor development of deaf children with and without cochlear implants. *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, 13(2), 215–224. <https://doi.org/10.1093/deafed/enm053>
- Giannantonio, S., Agolini, E., Scorpecci, A., Anzivino, R., Bellacchio, E., Cocciadiferro, D., Novelli, A., Digilio, M. C., & Marsella, P. (2020). Genetic identification and molecular modeling characterization of a novel POU3F4 variant in two Italian deaf brothers. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 129, 109790. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109790>
- Hagiwara, H., Tamagawa, Y., Kitamura, K., & Kadera, K. (1998). A new mutation in the POU3F4 gene in a Japanese family with x-linked mixed deafness (DFN3). *The Laryngoscope*, 108(10), 1544–1547. <https://doi.org/10.1097/00005537-199810000-00022>
- Hara, Y., Rovescalli, A. C., Kim, Y. & Nirenberg, M. (1992, 15 avril). Structure and evolution of four POU domain genes expressed in mouse brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(8), 3280–3284. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.8.3280>
- Hildebrand, M. S., de Silva, M. G., Tan, T. Y., Rose, E., Nishimura, C., Tolmachova, T., Hulett, J. M., White, S. M., Silver, J., Bahlo, M., Smith, R. J. H., & Dahl, H.-H. M. (2007). Molecular characterization of a novel X-linked syndrome involving developmental delay and deafness. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 143A(21), 2564–2575. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31995>
- Holseth, K., & Mattson, T. S. (2019). Children with congenital hearing loss – a vulnerable group. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.18.0939>

- Huang, B., Zeng, J., Yuan, Y., & Dai, P. (2015). A novel mutation in POU3F4 in a Chinese family with X-linked non-syndromic hearing loss. *Journal of Otology*, 10(2), 78–82. <https://doi.org/10.1016/j.joto.2015.09.004>
- Hussain, M. A., Lee, J., Miller, C. P., & Habener, J. F. (1997). POU domain transcription factor brain 4 confers pancreatic alpha-cell-specific expression of the proglucagon gene through interaction with a novel proximal promoter G1 element. *Molecular and Cellular Biology*, 17(12), 7186–7194. <https://doi.org/10.1128/MCB.17.12.7186>
- Ilyas, M., Mir, A., Efthymiou, S., & Houlden, H. (2020). The genetics of intellectual disability: Advancing technology and gene editing. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-22. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16315.1>
- Kenneson, A., Van Naarden Braun, K., & Boyle, C. (2002). GJB2 (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: A HuGE review. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 4(4), 258–274. <https://doi.org/10.1097/00125817-200207000-00004>
- Koffler, T., Ushakov, K., & Avraham, K. B. (2015). Genetics of Hearing Loss: Syndromic. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 48(6), 1041–1061. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2015.07.007>
- Kok, Y. J. M. de, Cremers, C. W. R. J., Ropers, H.-H., & Cremers, F. P. M. (1997). The molecular basis of X-linked deafness type 3 (DFN3) in two sporadic cases: Identification of a somatic mosaicism for aPOU3F4 missense mutation. *Human Mutation*, 10(3), 207–211. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1997\)10:3<207::AID-HUMU5>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:3<207::AID-HUMU5>3.0.CO;2-F)
- Konieczny, M. R., Senyurt, H., & Krauspe, R. (2013). Epidemiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Journal of Children's Orthopaedics*, 7(1), 3–9. <https://doi.org/10.1007/s11832-012-0457-4>
- Korver, A. M. H., Smith, R. J. H., Van Camp, G., Schleiss, M. R., Bitner-Glindzicz, M. A. K., Lustig, L. R., Usami, S., & Boudewyns, A. N. (2017). Congenital hearing loss. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, 16094. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.94>
- Kota, A. S., & Ejaz, S. (2022). Precocious Puberty. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544313/>
- Kronenberger, W. G., Colson, B. G., Henning, S. C., & Pisoni, D. B. (2014). Executive Functioning and Speech-Language Skills Following Long-Term Use of Cochlear Implants. *The Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, 19(4), 456–470. <https://doi.org/10.1093/deafed/enu011>
- Le Moine, C. & Young, W. S. (1992, 15 avril). RHS2, a POU domain-containing gene, and its expression in developing and adult rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(8), 3285–3289. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.8.3285>
- Lee, H. K., Song, M. H., Kang, M., Lee, J. T., Kong, K.-A., Choi, S.-J., Lee, K. Y., Venselaar, H., Vriend, G., Lee, W.-S., Park, H.-J., Kwon, T. K., Bok, J., & Kim, U.-K. (2009). Clinical and molecular characterizations of novel POU3F4 mutations reveal that DFN3 is due to null function of POU3F4 protein. *Physiological Genomics*, 39(3), 195–201. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00100.2009>
- Lee, H.-K., Lee, S.-H., Lee, K.-Y., Lim, E.-J., Choi, S.-Y., Park, R.-K., & Kim, U.-K. (2009). Novel POU3F4 mutations and clinical features of DFN3 patients with cochlear implants. *Clinical Genetics*, 75(6), 572–575. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01181.x>
- Leigh, G., Ching, T. Y. C., Crowe, K., Cupples, L., Marnane, V., & Seeto, M. (2015). Factors Affecting Psychosocial and Motor Development in 3-Year-Old Children Who Are Deaf or Hard of Hearing. *The Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, 20(4), 331–342. <https://doi.org/10.1093/deafed/env028>

- Li, J., Cheng, J., Lu, Y., Lu, Y., Chen, A., Sun, Y., Kang, D., Zhang, X., Dai, P., Han, D., & Yuan, H. (2010). Identification of a novel mutation in POU3F4 for prenatal diagnosis in a Chinese family with X-linked nonsyndromic hearing loss. *Journal of Genetics and Genomics*, 37(12), 787–793. [https://doi.org/10.1016/S1673-8527\(09\)60096-5](https://doi.org/10.1016/S1673-8527(09)60096-5)
- Marlin, S., Moizard, M., David, A., Chaissang, N., Raynaud, M., Jonard, L., Feldmann, D., Loundon, N., Denoyelle, F., & Toutain, A. (2009). Phenotype and genotype in females with POU3F4 mutations. *Clinical Genetics*, 76(6), 558–563. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01215.x>
- Mathis, J. M., Simmons, D. M., He, X., Swanson, L. W., & Rosenfeld, M. G. (1992). Brain 4: A novel mammalian POU domain transcription factor exhibiting restricted brain-specific expression. *The EMBO Journal*, 11(7), 2551–2561.
- Avan, P., Cazals, Y., Dauman, R., Denoyelle, F., Hardelin, J-P., (2006), *Déficits auditifs : Recherches émergentes et applications chez l'enfant*. Institut national de la santé et de la recherche. *Collection Expertise collective Inserm*. <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/120>
- Meena, R., & Ayub, M. (2017). Genetics Of Human Hereditary Hearing Impairment. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, 29(4), 671–676.
- Merry, D. E., Lesko, J. G., Sosnoski, D. M., Lewis, R. A., Lubinsky, M., Trask, B., van den Engh, G., Collins, F. S., & Nussbaum, R. L. (1989). Choroideremia and deafness with stapes fixation: A contiguous gene deletion syndrome in Xq21. *American Journal of Human Genetics*, 45(4), 530–540.
- Morton, C. C. (2002). Genetics, genomics and gene discovery in the auditory system. *Human Molecular Genetics*, 11(10), 1229–1240. <https://doi.org/10.1093/hmg/11.10.1229>
- Moteki, H., Shearer, A. E., Izumi, S., Kubota, Y., Azaiez, H., Booth, K. T., Sloan, C. M., Kolbe, D. L., Smith, R. J. H., & Usami, S.-I. (2015). De novo mutation in X-linked hearing loss-associated POU3F4 in a sporadic case of congenital hearing loss. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 124 Suppl 1, 169S-76S. <https://doi.org/10.1177/0003489415575042>
- Nance, W. E., Settleff, R., McLeod, A., Sweeney, A., Cooper, C., & McConnell, F. (1971). X-linked mixed deafness with congenital fixation of the stapedial footplate and perilymphatic gusher. *Birth Defects Original Article Series*, 07(4), 64–69.
- Naranjo, S., Voesenek, K., de la Calle-Mustienes, E., Robert-Moreno, A., Kokotas, H., Grigoriadou, M., Economides, J., Van Camp, G., Hilgert, N., Moreno, F., Alsina, B., Petersen, M. B., Kremer, H., & Gómez-Skarmeta, J. L. (2010). Multiple enhancers located in a 1-Mb region upstream of POU3F4 promote expression during inner ear development and may be required for hearing. *Human Genetics*, 128(4), 411–419. <https://doi.org/10.1007/s00439-010-0864-x>
- Ninkovic, J., Steiner-Mezzadri, A., Jawerka, M., Akinci, U., Masserdotti, G., Petricca, S., Fischer, J., von Holst, A., Beckers, J., Lie, C. D., Petrik, D., Miller, E., Tang, J., Wu, J., Lefebvre, V., Demmers, J., Eisch, A., Metzger, D., Crabtree, G., ... Götz, M. (2013). The BAF complex interacts with Pax6 in adult neural progenitors to establish a neurogenic cross-regulatory transcriptional network. *Cell Stem Cell*, 13(4), 403–418. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.07.002>
- Niparko, J. K., Tobey, E. A., Thal, D. J., Eisenberg, L. S., Wang, N.-Y., Quittner, A. L., Fink, N. E., & CDaCI Investigative Team. (2010). Spoken language development in children following cochlear implantation. *JAMA*, 303(15), 1498–1506. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.451>
- ORL, par le Collège Français d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale, 4^e édition, Elsevier. 2017, Paris, Editions : Elsevier Masson / 432 p.

- Orlowski, C. (2007). Delayed Puberty. In L. C. Garfunkel, J. M. Kaczorowski, & C. Christy (Eds.), *Pediatric Clinical Advisor (Second Edition)* (pp. 153–154). Mosby. <https://doi.org/10.1016/B978-032303506-4.10085-9>
- Pantelemon, C., Necula, V., Berghe, A.-S., Livinț-Popa, L., Palade, S., Văcăraș, V., Mureșanu, I. A., Strilciuc, Ștefan, & Mureșanu, F.-D. (2020). Neurodevelopmental Aspects and Cortical Auditory Maturation in Children with Cochlear Implants. *Medicina*, 56(7), 344. <https://doi.org/10.3390/medicina56070344>
- Patel, D. V., Gopalan, R. T., & Nimbalkar, S. M. (2018). Adaptation of Subtests of Kaufman Assessment Battery for Children, Second Edition for Gujarati Pre-school Children. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 40(5), 420–425. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_104_18
- Pearsons, K. S., Bennett, R. L., & Fidell, S. (1977). Speech levels in various noise environments (Report No. EPA -600/1-77-025). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency.
- Petersen, M. B., Wang, Q., & Willems, P. J. (2008). Sex-linked deafness. *Clinical Genetics*, 73(1), 14–23. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00913.x>
- Phippard, D., Heydemann, A., Lechner, M., Lu, L., Lee, D., Kyin, T., & Crenshaw, E. B. (1998). Changes in the subcellular localization of the Brn4 gene product precede mesenchymal remodeling of the otic capsule. *Hearing Research*, 120(1–2), 77–85. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(98\)00059-8](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(98)00059-8)
- Pollak, A., Lechowicz, U., Kędra, A., Stawiński, P., Rydzanicz, M., Furmanek, M., Brzozowska, M., Mrówka, M., Skarżyński, H., Skarżyński, P. H., Ołdak, M., & Płoski, R. (2016). Novel and De Novo Mutations Extend Association of POU3F4 with Distinct Clinical and Radiological Phenotype of Hearing Loss. *PLoS One*, 11(12), e0166618. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166618>
- Prat Matifoll, J.-A., Wilson, M., Goetti, R., Birman, C., Bennett, B., Peadon, E., Prats-Urbe, A., & Prelog, K. (2020). A Case Series of X-Linked Deafness-2 with Sensorineural Hearing Loss, Stapes Fixation, and Perilymphatic Gusher: MR Imaging and Clinical Features of Hypothalamic Malformations. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, 41(6), 1087–1093. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6541>
- Raft, S., Coate, T. M., Kelley, M. W., Crenshaw, E. B., & Wu, D. K. (2014). Pou3f4-Mediated Regulation of Ephrin-B2 Controls Temporal Bone Development in the Mouse. *PLoS ONE*, 9(10), e109043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109043>
- Reardon, W., Middleton-Price, H. R., Sandkuijl, L., Phelps, P., Bellman, S., Luxon, L., Pembrey, M. E., & Malcolm, S. (1991). A multipedigree linkage study of X-linked deafness: Linkage to Xq13-q21 and evidence for genetic heterogeneity. *Genomics*, 11(4), 885–894. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(91\)90011-3](https://doi.org/10.1016/0888-7543(91)90011-3)
- Reesman, J. H., Day, L. A., Szymanski, C. A., Hughes-Wheatland, R., Witkin, G. A., Kalback, S. R., & Brice, P. J. (2014). Review of intellectual assessment measures for children who are deaf or hard of hearing. *Rehabilitation Psychology*, 59(1), 99–106. <https://doi.org/10.1037/a0035829>
- Rehm, H. L. (2005). A genetic approach to the child with sensorineural hearing loss. *Seminars in Perinatology*, 29(3), 173–181. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2004.12.002>
- Reller, M. D., Strickland, M. J., Riehle-Colarusso, T., Mahle, W. T., & Correa, A. (2008). Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *The Journal of Pediatrics*, 153(6), 807–813. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.05.059>
- Robert-Moreno, À., Naranjo, S., de la Calle-Mustienes, E., Gómez-Skarmeta, J. L., & Alsina, B. (2010). Characterization of new otic enhancers of the pou3f4 gene reveal distinct signaling pathway regulation and spatio-temporal patterns. *PLoS One*, 5(12), e15907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015907>

- Roizen, N. J. (1999). ETIOLOGY OF HEARING LOSS IN CHILDREN: Nongenetic Causes. *Pediatric Clinics of North America*, 46(1), 49–64. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70080-8](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70080-8)
- Schild, C., Prera, E., Lüblinghoff, N., Arndt, S., Aschendorff, A., & Birkenhäger, R. (2011). Novel Mutation in the Homeobox Domain of Transcription Factor POU3F4 Associated With Profound Sensorineural Hearing Loss. *Otology & Neurotology*, 32(4), 690–694. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e318210b749>
- Sennaroglu, L., & Bajin, M. D. (2018). Incomplete partition type III: A rare and difficult cochlear implant surgical indication. *Auris, Nasus, Larynx*, 45(1), 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2017.02.006>
- Sennaroglu, L., & Saatci, I. (2002). A new classification for cochleovestibular malformations. *The Laryngoscope*, 112(12), 2230–2241. <https://doi.org/10.1097/00005537-200212000-00019>
- Sennaroglu, L., Sarac, S., & Ergin, T. (2006). Surgical results of cochlear implantation in malformed cochlea. *Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 27(5), 615–623. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000224090.94882.b4>
- Shearer, A. E., Hildebrand, M. S., & Smith, R. J. (1999). Hereditary Hearing Loss and Deafness Overview. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, G. M. Mirzaa, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1434/>
- Smeds, H., Wales, J., Karltorp, E., Anderlid, B.-M., Henricson, C., Asp, F., Anmyr, L., Lagerstedt-Robinson, K., & Löfkvist, U. (2022). X-linked Malformation Deafness: Neurodevelopmental Symptoms Are Common in Children With IP3 Malformation and Mutation in POU3F4. *Ear and Hearing*, 43(1), 53–69. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000001073>
- Smith, J. D., El-Kashlan, N., Darr, O. A. F., & Thorne, M. C. (2021). Systematic Review of Outcomes After Cochlear Implantation in Children With X-Linked Deafness-2. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 164(1), 19–26. <https://doi.org/10.1177/0194599820932138>
- Smith, R. J. H., Bale, J. F., & White, K. R. (2005). Sensorineural hearing loss in children. *Lancet (London, England)*, 365(9462), 879–890. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71047-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71047-3)
- Sparrow, S. S., Cicchetti, D., & Balla, D. A. (2005). Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (Vineland-II) [Database record]. APA PsycTests. <https://doi.org/10.1037/t15164-000>
- Stankovic, K. M., Hennessey, A. M., Herrmann, B., & Mankarious, L. A. (2010). Cochlear Implantation in Children with Congenital X-Linked Deafness Due to Novel Mutations in POU3F4 Gene. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 119(12), 815–822. <https://doi.org/10.1177/000348941011901205>
- Su, Y., Gao, X., Huang, S.-S., Mao, J.-N., Huang, B.-Q., Zhao, J.-D., Kang, D.-Y., Zhang, X., & Dai, P. (2018). Clinical and molecular characterization of POU3F4 mutations in multiple DFNX2 Chinese families. *BMC Medical Genetics*, 19(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0630-9>
- Sun, J., & Sun, J. (2020). Outcomes of cochlear implantation in patients with incomplete partition type III. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 131, 109890. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.109890>
- Talbot, J. M., & Wilson, D. F. (1994). Computed tomographic diagnosis of X-linked congenital mixed deafness, fixation of the stapedial footplate, and perilymphatic gusher. *The American Journal of Otology*, 15(2), 177–182.

- Troullioud Lucas, A. G., Jaafar, S., & Mendez, M. D. (2022). Pediatric Umbilical Hernia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459294/>
- Uhlén, I., Mackey, A., & Rosenhall, U. (2020). Prevalence of childhood hearing impairment in the County of Stockholm—A 40-year perspective from Sweden and other high-income countries. *International Journal of Audiology*, 59(11), 866–873. <https://doi.org/10.1080/14992027.2020.1776405>
- van Eldik, T., Treffers, P. D., Veerman, J. W., & Verhulst, F. C. (2004). Mental health problems of deaf Dutch children as indicated by parents' responses to the child behavior checklist. *American Annals of the Deaf*, 148(5), 390–395. <https://doi.org/10.1353/aad.2004.0002>
- Vore, A. P., Chang, E. H., Hoppe, J. E., Butler, M. G., Forrester, S., Schneider, M. C., Smith, L. L. H., Burke, D. W., Campbell, C. A., & Smith, R. J. H. (2005). Deletion of and novel missense mutation in POU3F4 in 2 families segregating X-linked nonsyndromic deafness. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 131(12), 1057–1063. <https://doi.org/10.1001/archotol.131.12.1057>
- Wang, Q.-J., Li, Q.-Z., Rao, S.-Q., Zhao, Y.-L., Yuan, H., Yang, W.-Y., Han, D., & Shen, Y. (2006). A Novel Mutation of POU3F4 Causes Congenital Profound Sensorineural Hearing Loss in a Large Chinese Family. *The Laryngoscope*, 116(6), 944–950. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000215285.53045.24>
- Waryah, A. M., Ahmed, Z. M., Bhinder, M. A., Binder, M. A., Choo, D. I., Sisk, R. A., Shahzad, M., Khan, S. N., Friedman, T. B., Riazuddin, S., & Riazuddin, S. (2011). Molecular and clinical studies of X-linked deafness among Pakistani families. *Journal of Human Genetics*, 56(7), 534–540. <https://doi.org/10.1038/jhg.2011.55>
- Wiley, S., Choo, D., Meizen-Derr, J., Hilbert, L., & Greinwald, J. (2006). GJB2 mutations and additional disabilities in a pediatric cochlear implant population. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 70(3), 493–500. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.07.026>
- Zhang, L., Zhang, X., Zhang, Y., Xu, N., Wang, J., Zhu, Y., & Xia, C. (2020). Brn4 promotes the differentiation of radial glial cells into neurons by inhibiting CtBP2. *Life Sciences*, 254, 116866. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116866>

Sites Web :

- Ensembl genome browser 107. (s. d.). Ensembl. Adresse <http://ensembl.org/index.html>
- The Human Protein Atlas. (2022, 31 mai). Adresse <http://www.proteinatlas.org/>
- UCSC Genome Browser Home. (s. d.). Adresse <https://genome.ucsc.edu/>
- UniProt. (s. d.). Adresse <https://www.uniprot.org/>
- Welcome to the Hereditary Hearing Loss Homepage | Hereditary Hearing Loss Homepage. (s. d.). Adresse <https://hereditaryhearingloss.org/>

VIII. Annexes

A. Annexe 1 : Questionnaire

Questionnaire établi à partir des données de la littérature et envoyé aux cliniciens.

Nous leur avons demandé de nous joindre, lorsque cela était possible, un arbre généalogique, les courbes de croissance, les audiogrammes, les images de TDM et d'IRM et le bilan neuropsychologique.

Questionnaire : phénotype des patients mutés *POU3F4*

NOM : PRENOM : DATE DE NAISSANCE :

SEXE : M ☐ F ☐

CAS INDEX : oui ☐ non ☐

si non, préciser le lien entre le patient et le cas index et joindre l'arbre généalogique

GROSSESSE : Non connu = NC

Anomalies échographiques :	Oui ☐	Non ☐	Si oui, préciser : Type : Terme de détection :	NC ☐
Examens génétiques faits :	Etude ciblée POU3F4	Oui ☐ Si oui, anomalie détectée ?	Non ☐	NC ☐
	Autres examens :	Oui ☐ Si oui, lesquels ? Anomalie détectée ?	Non ☐	NC ☐

NAISSANCE : Non connu = NC

Terme :	SA			NC ☐
Mensuration :	Taille : cm	Poids : kg	PC : cm	NC ☐
Apgar	à 1 min :	à 3 min :	à 10 min :	NC ☐

ATTEINTE AUDITIVE : Non connu = NC

Type de surdité :	conduction ☐	transmission ☐	mixte ☐	NC ☐
-------------------	-------------------------------------	---------------------------------------	--------------------------------	-----------------------------

Degré de surdité :	légère ☐	modérée ☐	sévère ☐	profonde ☐
Fréquences	Hz			
Age d'apparition	âge :	prélingual ☐	postlingual ☐	NC ☐
Acouphènes	oui ☐	non ☐		NC ☐
PEA	droite :	gauche :		NC ☐
OEA	droite :	gauche :		NC ☐
audiogramme	oui ☐ si oui, joindre l'examen	non ☐		NC ☐
tympanogramme	oui ☐ si oui, joindre l'examen	non ☐		NC ☐
Prise en charge chirurgicale	oui ☐	non ☐		NC ☐
Gusher périlymphatique	oui ☐	non ☐		NC ☐

ATTEINTE OPHTALMOLOGIQUE :

Non connu = NC

Examen ophtalmologique :	oui ☐ si oui, résultat : âge du dernier examen :	non ☐		NC ☐
Anomalie du champ visuel :	oui ☐ si oui, préciser :	non ☐		NC ☐
Diminution de l'acuité visuelle :	oui ☐ si oui, type :	non ☐		NC ☐
Strabisme	oui ☐	non ☐		NC ☐
Fond d'œil :	oui ☐ si oui, résultat :	non ☐		NC ☐
Correction visuelle :	oui ☐ si oui, préciser :	non ☐		NC ☐

ATTEINTE VESTIBULAIRE :

Non connu = NC

Vertiges :	oui ☐ si oui, type :	non ☐		NC ☐
Trouble de l'équilibre :	oui ☐ si oui, Romberg labyrinthique :	non ☐		NC ☐

Ataxie vestibulaire :	oui ☐	non ☐		NC ☐
Nystagmus :	oui ☐	non ☐		NC ☐
Examens complémentaires :	oui ☐ si oui, lesquels : résultats :	non ☐		NC ☐

ATTEINTE NEUROLOGIQUE :

Non connu = NC

Epilepsie :	oui ☐ si oui, type : âge 1ère crise :	non ☐		NC ☐
EEG	oui ☐ normal : anomalie détecté :	non ☐		NC ☐
Trouble du sommeil :	oui ☐ si oui, préciser :	non ☐		NC ☐
Examen neurologique âge à l'examen :	Normal :	oui ☐	non ☐ si non, atteinte retrouvée :	NC ☐

DEVELOPPEMENT NEUROPSYCHOMOTEUR :

Age du sourire réponse :	âge =			NC ☐
Age de la position assise :	âge =			NC ☐
Age de la marche :	âge =			NC ☐
Age des 1 ^{ers} mots :	âge =			NC ☐
Apprentissage de la langue des signes	oui ☐ si oui, âge des 1 ^{ers} signes =	non ☐		NC ☐
Trouble du langage oral ou signé : âge de la dernière évaluation :	oui ☐	non ☐		NC ☐
Lecture : âge de la dernière évaluation :	Acquise ☐	Non acquise ☐		NC ☐
Trouble « dys » (dyspraxie, dysphasie, dyslexie...)	oui ☐ si oui, préciser :	non ☐		NC ☐
Déficiência Intellectuelle : âge de la dernière évaluation :	oui ☐	non ☐		NC ☐
Degré de déficiencia	légère ☐	modérée ☐	sévère ☐	NC ☐

QI verbal = <i>âge de la dernière évaluation :</i>		QI non verbal =	NC ☐
Evaluation Neuropsychologique : (joindre au questionnaire)	oui ☐	non ☐	NC ☐
Trouble des fonctions adaptatives : (joindre au questionnaire)	oui ☐	non ☐	NC ☐
Trouble du spectre autistique :	oui ☐ si oui, éléments diagnostiques :	non ☐	NC ☐
Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité :	oui ☐ si oui, traitement :	non ☐	NC ☐
Trouble du comportement :	oui ☐ si oui, type :	non ☐	NC ☐
Trouble psychiatrique :	oui ☐ si oui, préciser :	non ☐	NC ☐
Scolarisation = <i>âge de la dernière évaluation :</i>	normale ☐ jusqu'à quel âge :	spécialisée ☐	NC ☐
Travail/occupation (adulte) = <i>âge de la dernière évaluation :</i>			
Sous curatelle :	oui ☐	non ☐	NC ☐
Sous tutelle :	oui ☐	non ☐	NC ☐

IMAGERIE :

TDM du rocher <i>âge à l'examen :</i>	Normale	oui ☐	non ☐	NC ☐
	Dilatation du conduit auditif interne	oui ☐	non ☐	
	Fistule entre le conduit auditif interne et le tour basal de la cochlée	oui ☐	non ☐	
	Epaississement du pied de l'étrier	oui ☐	non ☐	
	Absence de modiolus osseux	oui ☐	non ☐	
	Autre :			
TDM cérébrale <i>âge à l'examen :</i>	Normal	oui ☐	non ☐	NC ☐
	Si non, pourquoi :			
IRM cérébrale <i>âge à l'examen :</i>	Normal	oui ☐	non ☐	NC ☐

	Malformation hypothalamique	oui ☐	non ☐	NC ☐
	Si autres anomalies, description :			

EXAMEN MORPHOLOGIQUE :

Age lors de l'examen	âge =			NC ☐
Mensurations <i>Mensurations de la mère</i> <i>Mensurations du père</i>	poids = kg poids = kg poids = kg	Taille = cm Taille = cm Taille = cm	PC = cm PC = cm PC = cm	NC ☐
Courbes de croissance (joindre une copie au questionnaire)		oui ☐	non ☐	
Examen du thorax :	Normal ☐	Pectus excavatum ☐	Pectus carinatum ☐	NC ☐
Examen abdominal :	Normal	oui ☐	non ☐ si non, préciser	NC ☐
Organes génitaux externes :	Normaux	oui ☐	non ☐ si non, préciser :	NC ☐
Problème cutané :		Oui ☐	non ☐ si non, préciser :	NC ☐
Anomalie des extrémités :		Oui ☐ Si oui, préciser :	Non ☐	NC ☐
Articulations :		Oui ☐	Non ☐	NC ☐
Scoliose :		Oui ☐	Non ☐	NC ☐
Puberté	Normale ☐	Précocité ☐	Retardée ☐	NC ☐
Autres anomalies cliniques (préciser) :				

MALFORMATIONS CONGENITALES (hors malformations cérébrales) :

Malformation viscérale :		Oui ☐	Non ☐	NC ☐
	Si oui, quel organe est atteint ?	Description :		
Malformation squelettique :		Oui ☐	Non ☐	NC ☐
	Si oui, Malformation vertébrale ?	Oui ☐	Non ☐	
	Malformation des membres :	Oui ☐ Si oui, préciser :	Non ☐	

DYSMORPHIE : si dysmorphie, merci de joindre les photos si possible

Silhouette	normale	oui ☐	non ☐ si non, préciser :
Oreilles	normale	oui ☐	non ☐
	microtie	oui ☐	non ☐
	relativement longues	oui ☐	non ☐
	dysplasique	oui ☐ si oui, préciser :	non ☐
	fistule	oui ☐ si oui, préciser :	non ☐
	tubercule	oui ☐ si oui, préciser :	non ☐
Microphthalmie		oui ☐	non ☐
Enophtalmie		oui ☐	non ☐
Epicanthus		oui ☐	non ☐
Fente palpébrale	longueur	normale ☐	anormale ☐ préciser
	orientation	normale ☐	anormale ☐ préciser
Hypertélorisme		oui ☐	non ☐
Hypotélorisme		oui ☐	non ☐
Palais haut / creux		oui ☐	non ☐
Lèvre supérieure	normale ☐	fine ☐	épaisse ☐
Lèvre inférieure	normale ☐	fine ☐	épaisse ☐
Rétrognathie		oui ☐	non ☐
Prognathie		oui ☐	non ☐
Autre			

ANALYSE GENETIQUE :

Non connu = NC

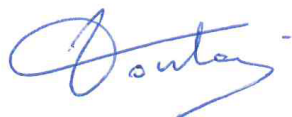
Mutation impliquant le gene <i>POU3F4</i> (nomenclature officielle)			
Hérédité	De novo ☐	Hérité de la mère ☐	NC ☐
Autre variant génétique (nomenclature officielle)			
Hérédité	De novo ☐	Hérité de la mère ☐	NC ☐

B. Annexe 2 : Tableau des mutations

Patient	Famille	Age	Mutation ADNc	Hérédité	Mutation protéine	Domaine
---------	---------	-----	---------------	----------	-------------------	---------

		(an)				protéique
20	15	22	Délétion 7,5 Mb (bornes chrX : 81749209-89530860)	de novo	p. ?	Gène entier
34	26	17	Délétion 1,58 Mb (bornes chrX : <u>81114140-82700288</u>)	hérité	p. ?	Régions régulatrices
29	22	5	Délétion 559 kb (bornes chrX : <u>82755309-83314448</u>)	de novo	p. ?	Gène entier
21	16	16	délétion > 36 kB	hérité	p. ?	Régions régulatrices
22	16	18	délétion > 36 kB	hérité	p. ?	Régions régulatrices
17	13	21	c.76C>T	hérité	p.Gln26*	N-term
18	13	5	c.76C>T	hérité	p.Gln26*	N-term
30	23	20	c.171G>A	de novo	p.Trp57*	N-term
19	14	22	c.200G>A	hérité	p.Trp67*	N-term
25	19	19	c.293C>A	hérité	p.Ser98*	N-term
26	19	16	c.293C>A	hérité	p.Ser98*	N-term
31	24	5	c.346dup ;	de novo	p.Ala116Gly77*	N-term
1	1	30	c.445_446del	hérité	p.Gly149Thrfs*43	N-term
27	20	53	c.548delA	hérité	p.His183Profs58*	
23	17	8	c.607_610dupCAAA	de novo	p.Arg204Thrfs23*	POUs
36	27	19	c.607_610dupCAAA	hérité	p.Arg204Thrfs23*	POUs
28	21	18	c.614_616del	hérité	p.Arg205del	POUs
14	11	17	c.685C>T	NC	p.Gln229*	POUs
7	6	14	c.747G>T	hérité	p.Lys249Asn	POUs
3	3	6	c.755T>G	hérité	p.Leu252Arg	POUs
13	10	11	c.764G>A	hérité	p.Trp255*	POUs
11	9	17	c.767 T>C	hérité	p.Leu256Pro	POUs
12	9	32	c.767 T>C	hérité	p.Leu256Pro	POUs
24	18	23	c.767T>C	de novo	p.Leu256Pro	POUs
5	5	31	c.845G>A	hérité	p.Arg282Gln	POUh
6	5	32	c.845G>A	hérité	p.Arg282Gln	POUh
9	8	13	c.845G>A	hérité	p.Arg282Gln	POUh
10	8	13	c.845G>A	hérité	p.Arg282Gln	POUh
32	25	23	c.862_863delAG	hérité	p.Ser288Cysfs40*	POUh
33	25	19	c.862_863delAG	hérité	p.Ser288Cysfs40*	POUh
40	30	52	c.871_882del	hérité	p.Gly291_Glu294del	POUh
41	30	53	c.871_882del	hérité	p.Gly291_Glu294del	POUh
8	7	16	c.923T>A	hérité	p.Ile308Asn	POUh
37	28	34	c.923T>A	hérité	p.Ile308Asn	POUh
38	28	28	c.923T>A	hérité	p.Ile308Asn	POUh
2	2	12	c.967C>T	hérité	p.Arg323Cys	POUh
39	29	28	c.968G>C	NC	p.Arg323Pro	POUh
4	4	5	c.974G>C	NC	p.Trp325Ser	POUh
15	12	4	c.986delG	hérité	p.Arg329Glnfs8*	POUh
16	12	16	c.986delG	hérité	p.Arg329Glnfs8*	POUh
35	12	13	c.986delG	hérité	p.Arg329Glnfs8*	POUh

Vu, le Directeur de Thèse



**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

Kerbellec Lara

70 pages – 8 tableaux – 10 figures

Résumé :

Dans les pays développés, 80% des surdités sont prélinguales et d'origine génétique, dont 1 à 2% de transmission liée à l'X. Divers variants pathogènes du gène *POU3F4* impliqué dans la surdité héréditaire liée à l'X de type 2 (DFNX2) sont responsables de 50% des formes liées à l'X non syndromiques. DFNX2 est une surdité de transmission et de perception associée à une malformation de l'oreille interne. Des études récentes ont montré une expression de *POU3F4* durant le développement cérébral et dans le tube neural. Notre étude visait à constituer une cohorte de patients présentant une DFNX2, d'établir leur génotype et leur phénotype précis, notamment sur le plan neurodéveloppemental. Nous présentons les résultats de l'analyse clinique et moléculaire de 41 patients de sexe masculin issus de 30 familles. L'analyse moléculaire nous a permis d'identifier 15 variants pathogènes intra-géniques non décrits dans la littérature. L'analyse du phénotype auditif montre que la surdité est prélinguale chez 80% des patients. Cette surdité est le plus souvent une surdité de perception (78%), d'intensité modérée (20%), sévère (51%) ou profonde (29%). Aucune surdité légère n'a été rapportée. Le scanner des rochers montre une malformation de l'oreille interne chez 97% des patients de notre étude. Concernant le neurodéveloppement, 41% (12/29) des patients ont eu un retard à la marche. Sur 30 patients, l'un présente un retard de développement psychomoteur à 3 ans et 9 mois et 8 patients ont une déficience intellectuelle. Des troubles du spectre de l'autisme (TSA) sont observés chez 23% des patients (7/30) et 37% (11/30) ont un déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Au vu de ces résultats, nous proposons un suivi régulier et spécialisé du neurodéveloppement de ces patients afin d'étendre nos connaissances sur leur phénotype et d'améliorer leur prise en charge.

Mots clés : Syndrome de Gusher, DFNX2, gène *POU3F4*, Surdité génétique, Trouble du neurodéveloppement.

Jury :

Président du Jury : Professeur Emmanuel LESCANNE

Directeur de thèse : Professeur Annick TOUTAIN

Membres du Jury : Docteur Sandrine MARLIN
Docteur Soizick PONDAVEN

Date de soutenance : 18 octobre 2022