

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDs)

Novembre 2022

Surdité DFNB9 : Synaptopathie due aux variations pathogènes du gène *OTOF* Argumentaire

Centre de référence des Surdités Génétiques

Filière SENSGENE



filière de santé

maladies rares

 Hôpital Necker
Enfants malades
AP-HP

SENSGENE | FILIÈRE
Maladies Rares Sensorielles DE SANTÉ
MALADIES
RARES

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des surdités génétiques.

Il a servi de base à l'élaboration du PNDS sur la Surdité DFNB9 :
Synaptopathie due aux variations pathogènes du gène *OTOF*

Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence des Surdités génétiques et sur le
site de la filière SENSGENE

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Préambule.....	4
Argumentaire.....	5
1 Stratégie de recherche bibliographique	5
2 Synthèse bibliographique	5
2.1.1 Revues systématiques de la littérature	5
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	9
Annexe 2. Liste des participants.....	10
Références bibliographiques	11

Liste des abréviations

ASSR	Auditory study state responses
dB	Décibel
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CRMR	Centre de référence de maladies rares
DPN-DPI	Diagnostic prénatal et préimplantatoire
DFNB9	Surdité neurosensorielle isolée type synaptopathie due à des variations pathogènes des 2 allèles du gène <i>OTOF</i>
HAS	Haute autorité de santé
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
LSF	Langue des signes française
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
NA	Neuropathie auditive
OEA	Otoémissions acoustiques
OEAP	Otoémissions acoustiques provoquées
OMC	Otite moyenne chronique
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PEA	Potentiels évoqués auditifs
PEAA	Potentiels évoqués auditifs automatisés
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
SNSI	Surdité neurosensorielle isolée

Préambule

Le PNDS sur la surdité DFNB9 : Synaptopathie due aux variations pathogènes du gène *OTOF* a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1 Stratégie de recherche bibliographique

La surdité DFNB9 ne fait pas l'objet de recommandations internationales, étant donné la rareté de la pathologie.

Cependant, au vu de la pluridisciplinarité de la pathologie, chaque expert spécialiste a travaillé sur l'élaboration de sa bibliographie et a utilisé les recommandations propres à sa spécialité.

Une mise à jour de la littérature a été effectuée pour les années 2021 et 2022 sur la base de données PUBMED (recommandations de bonne pratique, revues de la littérature, cas cliniques et essais cliniques) à partir des mots clés : DFNB9

2 Synthèse bibliographique

2.1 Revues systématiques de la littérature

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
S. Burdo, 2021, PMID: 34825666, Italie	Revue des étiologies et de la physiopathologie des neuropathies auditives pour déterminer si le terme neuropathie auditive est	Oui	Selon les recommandations PRISMA.	Articles répartis en 7 catégories : Revue, Audiologie, Traitement, Etiologie médicale, Génétique, Histopathologie, Imagerie	Pertinence des différentes étiologies et des mécanismes physiopathologiques décrits	Les neuropathies auditives sont un groupe hétérogène et le terme ne semble pas approprié dans toutes les situations.

Tableau 1. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
	approprié					
B. Vona, A. Rad & E. Reisinger, 2020, PMID: 33256196, Allemagne	Revue des caractéristiques cliniques et génétiques de DFNB9	Non	Non renseigné	Protéine Otoferline, résultats audiolinguistiques, épidémiologie génétique, moléculaire, corrélations génotype-phénotype, effets des variations faux-sens, pistes thérapeutiques		Résumé des connaissances issues de la revue systématique de la littérature.
Zheng & Liu, 2020, PMID: 32508568, Chine	Déterminer l'efficacité de l'implantation cochléaire chez les patients avec mutations <i>OTOF</i>	oui	Selon les recommandations PRISMA, par 2 personnes indépendantes	60 patients avec mutations d' <i>OTOF</i> , répartis entre 16 études cliniques	Evaluation des résultats de l'implantation cochléaire	Très bons résultats en terme de perception sonore et de reconnaissance vocale. L'âge à l'implantation et l'intégrité fonctionnelle du nerf auditif influencent les résultats de l'implantation cochléaire. Le génotype des patients n'a pas d'influence.

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Yasunaga et al., 1999,	Identification du gène causal de DFNB9	21 patients appartenant à 4 grandes familles	Identification du gène causal dans l'intervalle,	Présence de deux variants du gène <i>OTOF</i>	Identification de <i>OTOF</i> au locus DFNB9

PNDS « Synaptopathie due aux anomalies du gène *OTOF* »

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
PMID: 10192385, France		libanaises dont la surdité avait été liée au locus DFNB9	puis séquençage Sanger du gène <i>OTOF</i>		Présence de la mutation p.(Tyr730Ter) chez les 21 patients
Migliosi et al., 2002, PMID: 12114484, Espagne	Recherche de la mutation p.(Gln829Ter) du gène <i>OTOF</i> dans une population de patients avec une surdité neurosensorielle autosomique récessive	269 patients indépendants, avec une surdité neurosensorielle autosomique récessive et une analyse normale du gène de la connexine 26	Mise au point de la technique puis recherche de la mutation p.(Gln829Ter) du gène <i>OTOF</i> par restriction enzymatique	Présence de 3 fragments de digestion au lieu de 2	Présence de la mutation p.(Gln829Ter) du gène <i>OTOF</i> chez 11 des 269 patients, à l'état homozygote ou hétérozygote composite.
Rodriguez-balesteros et al., 2008, PMID: 18381613, Espagne	Etude de la prevalence et du spectre des mutations du gene <i>OTOF</i> chez des patients avec surdité isolée et neuropathie auditive	821 patients non apparentés avec une surdité neurosensorielle autosomique récessive et 20 patients non apparentés avec neuropathie auditive	Analyse génétique du gène <i>OTOF</i> : recherche du variant récurrent p.(Gln829X) puis recherche d'un deuxième variant chez les hétérozygotes	Présence de deux variants du gène <i>OTOF</i> chez un même individu	Diagnostic de 27 des 821 patients non apparentés avec une surdité neurosensorielle autosomique récessive et de 11 des 20 patients non apparentés avec neuropathie auditive
J. P. Roche et al., 2010, PMID: 20593543, Etats-Unis	Décrire les anomalies IRM chez les enfants avec neuropahtie auditive	118 enfants avec un diagnostic de neuropathie auditive (toutes étiologies confondues) et des imageries (scanner et IRM) disponibles pour une relecture	2 neuro-radiologues et un neuro-otologue ont revu chaque cas jusqu'à atteindre un consensus	Le type et le nombre d'anomalies identifiées à l'imagerie	L'IRM permet d'identifier davantage d'anomalies (64%) que le scanner (55%). Elle est donc l'imagerie de référence pour les patients avec neuropathie auditive.
U. Stalman et al., 2021, PMID: 34335185, Allemagne	Déterminer le rôle de l'Otoferline dans le modèle murin DFNB9	Modèle murin DFNB9	Etude des différentes caractéristiques des synapses des cellules ciliées internes (CCI) et du nombre et de la fonction des cellules ciliées externes (CCE)	Nombre de synapses, nombre de neurones dans les ganglions spiraux, nombre de CCI et CCE, conséquences électrophysiologiques	Réduction du nombre de synapses des CCI et déclin plus rapide des CCI, des CCE et des neurones des ganglions spiraux, diminution d'amplitude des oto-émissions acoustiques en stimulation haute fréquence.
R. K. Thorpe	Décrire l'histoire	49 patients avec	Etude des	Seuil tonal, progression de	Les patients avec deux variants

PNDS « Synaptopathie due aux anomalies du gène *OTOF* »

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
et al., 2022, PMID: 34424407, Etats-Unis et Chine	naturelle de la neuropathie auditive liée à <i>OTOF</i>	neuropathie auditive causée par des variants de <i>OTOF</i>	audiogrammes et des oto-émissions acoustiques, étude des variants d' <i>OTOF</i> .	la surdité, corrélation génotype-phénotype.	perte de fonction présentent une surdité plus sévère que ceux avec deux variants faux-sens ou un variant faux sens et un variant perte de fonction. Quand elle n'est pas profonde d'emblée, la surdité progresse vers l'adolescence.
I. Rouillon et al., 2006, PMID: 16226319, France	Résultat de l'implantation cochléaire de deux patients avec DFNB9	2 patients avec une surdité profonde bilatérale liée à DFNB9	Implantation cochléaire	Fonction auditive clinique, évaluation audiométrique, télémétrie de la réponse neurale	Bonne réponse clinique et électrophysiologique après implantation cochléaire

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet : PUBMED
Période de recherche	2021 - 2022
Langues retenues	Anglais - Français
Mots clés utilisés	DFNB9 ; auditory synaptopathy/neuropathy ; Otoferlin ; progressive hearing loss ; sensorineural hearing loss ; hearing loss ; auditory neuropathy ; cochlear implants ; SNHL ; OTOF
Nombre d'études recensées	
Nombre d'études retenues	

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Sandrine Marlin, coordinatrice du Centre de Référence des Surdités Génétiques (Institut Imagine – APHP Necker Enfants Malades ; Paris).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- **Dr Sandrine Marlin**, pédiatre généticienne clinicienne, Coordinatrice du centre de référence des Surdités Génétiques, APHP Necker Enfants Malades, Paris
- **Dr Sophie Achard**, ORL pédiatre, Unité d'implantation cochléaire pédiatrique, Centre de Référence des Surdités Génétiques, APHP Necker Enfants Malades, Paris
- **Dr Laurence Jonard**, biologiste moléculaire, Centre de Référence des Surdités Génétiques APHP Necker Enfants Malades, Paris

Relecteurs

- **Dr Margaux Serey-Gaut**, généticienne clinicienne, Centre de référence des Surdités Génétiques, APHP Necker Enfants Malades, Paris
- **Dr Catherine Vincent-Delorme**, généticienne clinicienne, centre de référence des Surdités Génétiques, CHRU Lille, Lille
- **Dr Ghizlene Lahlou**, ORL, centre de référence des Surdités Génétiques, APHP La Pitié Salpêtrière, Paris
- **Mme Afida Djabri**, chargée de mission de recherche, Centre de Référence des Surdités Génétiques Hôpital Necker-Enfants Malades, Filière SENSGENE Paris

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Références bibliographiques

1. Burdo, Sandro, Federica Di Berardino, et Gabriele Bruno. 2021. « Is auditory neuropathy an appropriate term? A systematic literature review on its aetiology and pathogenesis ». *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 41 (6): 496-506. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N0932>.
2. Vona, Barbara, Aboulfazl Rad, et Ellen Reisinger. 2020. « The Many Faces of DFNB9: Relating *OTOF* Variants to Hearing Impairment ». *Genes* 11 (12): 1411. <https://doi.org/10.3390/genes11121411>.
3. Zheng, Dandan, et Xiao Liu. 2020. « Cochlear Implantation Outcomes in Patients With *OTOF* Mutations ». *Frontiers in Neuroscience* 14 (mai): 447. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00447>.
4. Yasunaga, Shin'ichiro, M'hamed Grati, Martine Cohen-Salmon, Aziz El-Amraoui, Mirna Mustapha, Nabiha Salem, Elie El-Zir, Jacques Loiselet, et Christine Petit. 1999. « A Mutation in *OTOF*, Encoding Otoferlin, a FER-1-like Protein, Causes DFNB9, a Nonsyndromic Form of Deafness ». *Nature Genetics* 21 (4): 363-369. <https://doi.org/10.1038/7693>.
5. Miglioni, V. 2002. « Q829X, a novel mutation in the gene encoding otoferlin (*OTOF*), is frequently found in Spanish patients with prelingual non-syndromic hearing loss ». *Journal of Medical Genetics* 39 (7): 502-506. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.7.502>.
6. Rodríguez-Ballesteros, Montserrat, Raúl Reynoso, Margarita Olarte, Manuela Villamar, Constantino Morera, Rosamaria Santarelli, Edoardo Arslan, et al. 2008. « A Multicenter Study on the Prevalence and Spectrum of Mutations in the Otoferlin Gene (*OTOF*) in Subjects with Nonsyndromic Hearing Impairment and Auditory Neuropathy ». *Human Mutation* 29 (6): 823-831. <https://doi.org/10.1002/humu.20708>.
7. Roche, Joseph P., Benjamin Y. Huang, Mauricio Castillo, Marc K. Bassim, Oliver F. Adunka, et Craig A. Buchman. 2010. « Imaging Characteristics of Children With Auditory Neuropathy Spectrum Disorder ». *Otology & Neurotology* 31 (5): 780-788. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181d8d528>.
8. Stalmann, Ursula, Albert Justin Franke, Hanan Al-Moyed, Nicola Strenzke, et Ellen Reisinger. 2021. « Otoferlin Is Required for Proper Synapse Maturation and for Maintenance of Inner and Outer Hair Cells in Mouse Models for DFNB9 ». *Frontiers in Cellular Neuroscience* 15 (juillet): 677543. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.677543>.
9. Thorpe, Ryan K., Hela Azaiez, Peina Wu, Qiuju Wang, Lei Xu, Pu Dai, Tao Yang, et al. 2022. « The Natural History of *OTOF*-Related Auditory Neuropathy Spectrum Disorders: A Multicenter Study ». *Human Genetics* 141 (3-4): 853-63. <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02340-w>.
10. Rouillon, I., A. Marcolla, I. Roux, S. Marlin, D. Feldmann, R. Couderc, L. Jonard, et al. 2006. « Results of Cochlear Implantation in Two Children with Mutations in the *OTOF* Gene ». *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 70 (4): 689-696. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.09.006>