

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de Perrault

Texte du PNDS

**CRMR surdités génétiques du CHU de Lille
CCMR surdités génétiques du CHU de Toulouse**

15 novembre 2022

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Liste des abréviations | 4 |
| Synthèse à destination du médecin traitant | 5 |
| 1 Introduction | 8 |
| 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins | 9 |
| 3 Diagnostic et évaluation initiale | 10 |
| 3.1 Objectifs | 10 |
| 3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination | 10 |
| 3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic | 10 |
| 3.3.1 Surdité | 11 |
| 3.3.2 Signes d'appel endocriniens | 12 |
| 3.3.3 Signes d'appel neurologiques | 12 |
| 3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel | 14 |
| 3.5 Bilan initial | 14 |
| 3.5.1 Bilan ORL | 14 |
| 3.5.2 Bilan endocrinien | 15 |
| 3.5.3 Bilan neurologique | 15 |
| 3.6 Evaluation de la sévérité et du pronostic | 15 |
| 3.7 Annonce du diagnostic et information du patient | 17 |
| 3.8 Conseil génétique | 17 |
| 3.8.1 DPN : diagnostic prénatal | 18 |
| 3.8.2 DPNNI : diagnostic prénatal non-invasif | 18 |
| 3.8.3 DPI : diagnostic préimplantatoire | 18 |
| 3.8.4 DPS : Diagnostic présymptomatique | 19 |
| 4 Prise en charge thérapeutique | 20 |
| 4.1 Objectifs | 20 |
| 4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination | 20 |
| 4.3 Prise en charge ORL | 20 |
| 4.4 Prise en charge endocrinienne | 21 |
| 4.4.1 Chez la Fille | 21 |
| 4.4.2 Dans les 2 sexes | 23 |
| 4.5 Prise en charge neurologique | 23 |
| 4.6 Prise en charge médico-sociale | 25 |
| 4.7 Prise en charge et suivi psychologique | 26 |
| 4.8 éducation thérapeutique du patient et de sa famille, personnalisée en fonction du tableau clinique | 27 |
| 4.9 Recours aux associations de patients | 27 |
| 5 Suivi | 29 |
| 5.1 Objectifs | 29 |
| 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) | 29 |
| 5.3 Rythme et contenu des consultations | 30 |
| 5.3.1 Suivi ORL | 30 |
| 5.3.2 Suivi endocrinien | 30 |
| 5.3.3 Suivi neurologique | 30 |

| | |
|--|-----------|
| Annexe 1. Liste des participants..... | 32 |
| Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients | 33 |
| Annexe 3. Liste des centres français d’implants cochléaires | 40 |
| Annexe 4. Développement normal du langage oral | 45 |
| Annexe 5. Répartition des gènes selon les descriptions de la littérature | 48 |
| Annexe 6. Signes IRM, figure extraite de l’article de Teunissen | 49 |
| Annexe 7. Corrélation génotype-phénotype..... | 49 |
| Annexe 8. Tableaux des traitements hormonaux..... | 56 |
| Références bibliographiques | 58 |

Liste des abréviations

| | |
|---------|---|
| ADN | Acide Désoxyribo-Nucléique |
| ALD | Affection de longue durée |
| AMP | Assistance Médicale à la procréation |
| ASSR | Auditory steady state responses |
| CCMR | Centre de Compétence Maladies Rares |
| CLPP | CASEINOLYTIC MITOCHONDRIAL MATRIX PEPTIDASE PROTEOLYTIC SUBUNIT |
| CPDPN | Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic prénatal |
| CRMR | Centre de Référence Maladies Rares |
| dB | Décibel |
| DLPF | Développement du langage de production en français |
| DNSS | Dépistage néonatal systématique de la surdité |
| DPI | Diagnostic pré-implantatoire |
| DPN | Diagnostic prénatal |
| DPNNI | Diagnostic prénatal non invasif |
| ENMG | Electroneuromyogramme |
| ERAL1 | ERA G-PROTEIN-LIKE 1 |
| GGPS1 | GERANYLGERANYL DIPHOSPHATE SYNTHASE 1 |
| HARS2 | HISTIDYL-tRNA SYNTHETASE 2 |
| HSD17B4 | 17-BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE IV |
| IMG | Interruption Médicale de Grossesse |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| IOP | Insuffisance ovarienne prématurée |
| LARS2 | LEUCYL-tRNA SYNTHETASE 2 |
| MDPH | Maison départementale des personnes handicapées |
| MMSE | Mini mental state examination |
| NA/DA | Neuropathies Auditives et Dyssynchronies Auditives |
| NGS | Next Generation Sequencing |
| OEA | Otoémissions acoustiques |
| OEAP | Otoémissions acoustiques provoquées |
| ORL | Oto-rhino-laryngologie |
| PVC | Ponction de Villosités Chorales |
| PEA | Potentiels évoqués auditifs |
| PEAA | Potentiels évoqués auditifs automatisés |
| PLA | Ponction de liquide amniotique |
| PMA | Procréation Médicalement Assistée |
| PNDS | Protocole National de Diagnostic et de Soins |
| RMND1 | REQUIRED FOR MEIOTIC NUCLEAR DIVISION 1 HOMOLOG |
| SA | Semaine d'Aménorrhée |
| SB | Substance blanche |
| THS | Traitement hormonal substitutif |
| TWNK | TWINKLE mtDNA HELICASE |
| WGS | Whole Genome Sequencing |

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Perrault est une maladie rare d'origine génétique. A ce jour, un peu plus d'une centaine de patients ont été décrits dans la littérature. Ce syndrome se caractérise par l'association d'une surdité de perception, d'une dysgénésie ovarienne pouvant entraîner un retard pubertaire, une aménorrhée primaire ou secondaire et parfois une atteinte neurologique. Ainsi, l'**association d'une surdité et d'une infertilité chez la femme** doit faire évoquer ce diagnostic. Chez les hommes, ce syndrome peut se présenter comme une surdité isolée. La variabilité d'expression de ce syndrome peut en retarder le diagnostic.

La **surdité de perception** peut apparaître à des âges variables, mais précède le plus souvent les signes associés. Elle est généralement bilatérale, pré-linguale, classiquement modérée à profonde et parfois asymétrique. Elle se présente sous la forme d'une neuropathie auditive. Le diagnostic repose sur des tests audiométriques objectifs et subjectifs adaptés à l'âge au sein d'un centre référent d'ORL pédiatrique. Compte tenu du caractère neurosensoriel et du profil de neuropathie auditive de la surdité, les oto-émissions acoustiques peuvent être présentes initialement, puis ne plus être recueillies après quelques années d'évolution.

L'**insuffisance ovarienne prématurée** est constante et se manifeste, sur le plan biologique, par un hypogonadisme hypergonadotrope avec gonadotrophines élevées, et, sur le plan échographique, par un utérus et des gonades de petite taille. Elle peut être évoquée dans l'enfance devant un retard pubertaire, ou plus tardivement devant une aménorrhée primaire ou secondaire. Les dosages de la LH, FSH, AMH sont à proposer à la découverte du syndrome de Perrault et vers 11 ans. Un âge osseux est à prévoir vers 11 ans.

Les **symptômes neurologiques** sont inconstants et de sévérité variable. Ils se manifestent par un syndrome cérébelleux (dysarthrie, marche ataxique, nystagmus), une neuropathie sensitive ou sensitivo-motrice ou, plus rarement, par un retard des acquisitions dès l'enfance. La présence de ces manifestations cliniques nécessite une évaluation spécifique (ENMG pour rechercher une neuropathie, IRM encéphalique en cas d'ataxie cérébelleuse ou de handicap intellectuel). L'IRM cérébrale peut montrer des signes non spécifiques tels qu'une atrophie cérébelleuse progressive ou des anomalies de signal de la substance blanche. Elle a un intérêt surtout pour éliminer les autres causes (vasculaires ou tumorales en particulier dans ce contexte).

Tout patient présentant une surdité précoce isolée ou syndromique doit être adressé à un CRMR ou CCMR afin notamment d'en préciser l'origine par le biais de bilans complémentaires et d'une analyse moléculaire des gènes impliqués dans les surdités génétiques. Le syndrome de Perrault est génétiquement hétérogène ; son diagnostic est confirmé, sur le plan moléculaire, par la mise en évidence de mutations homozygotes ou hétérozygotes composites des gènes *CLPP*, *ERAL1*, *GGPS1*, *HARS2*, *HSD17B4*, *LARS2*, *RMND1* ou *TWNK*. Toutefois, l'étude génétique reste négative chez environ la moitié des patients suspects. La réalisation d'un WGS dans le cadre d'une surdité syndromique sera discutée. L'absence de mutation identifiée dans les gènes actuellement connus n'exclut pas le diagnostic. L'annonce diagnostique doit être réalisée par des professionnels spécialisés dans un Centre de Référence ou de Compétence Maladies Rares. Un soutien psychologique doit être proposé au patient et à sa famille.

Son **diagnostic précoce a un impact pronostique** à la fois sur le plan auditif, endocrinien et neurologique. Il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique du syndrome de Perrault. La prise en charge repose donc sur un traitement symptomatique et une surveillance régulière.

La prise en charge de la surdité ne diffère pas de la prise en charge habituelle des surdités et dépend du niveau de la perte auditive. Elle repose sur des dispositifs audioprothétiques (appareillage auditif, implants cochléaires) et une rééducation orthophonique, à mettre en place le plus précocement possible. En cas de profil typique de neuropathie auditive, le résultat de l'appareillage et/ou de l'implantation est plus aléatoire qu'en cas de profil de surdité neurosensorielle pure.

La prise en charge endocrinienne repose sur la surveillance du démarrage pubertaire au cours de l'enfance et éventuellement son induction puis la préservation de la fertilité. En l'absence de démarrage pubertaire à 11 ans, un traitement par œstrogènes par voie transdermique doit être débuté, afin d'induire la puberté à un âge physiologique. **La pilule contraceptive orale n'est pas indiquée pour l'induction de la puberté.** Le traitement par œstrogènes à faible dose est à poursuivre au moins 2 ans afin de permettre un développement mammaire et utérin satisfaisant. L'adjonction d'un progestatif est ensuite préconisée, permettant la survenue des menstruations.

Une **vigilance sur le démarrage pubertaire et son évolution** est donc à prévoir chez toute fille ayant une surdité neurosensorielle dont l'étiologie est inconnue ou ayant un syndrome de Perrault confirmé moléculairement.

A la fin de la puberté, un traitement associant œstrogènes et progestatifs sera proposé au moins trois semaines par mois. Le **traitement hormonal substitutif comprend des œstrogènes associés à de la progestérone ou un progestatif**, au moins 12 jours par mois, pour éviter une hyperplasie de l'endomètre. Ce traitement sera poursuivi au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause.

En cas d'insuffisance ovarienne précoce, la préservation de la fertilité sera compromise, du fait de la faible réserve ovocytaire et d'une réponse insuffisante à la stimulation ovarienne. En revanche, si la patiente continue à être réglée régulièrement avec des taux de gonadotrophines pas trop élevés et des taux d'AMH dosables, une préservation pourra être proposée. Les 2 techniques (vitrification ovocytaire ou congélation de cortex ovarien) pourront être discutées. La vitrification ovocytaire après stimulation sera privilégiée mais nécessite que la jeune fille ou femme accepte des échographies par voie endovaginale pour surveillance de la stimulation et pour la ponction ovocytaire sous anesthésie générale. La conservation de cortex ovarien nécessite l'ablation d'un ovaire entier, afin de faciliter le geste chirurgical et d'avoir de meilleures chances d'obtenir une grossesse secondairement, mais ampute ainsi le capital ovarien. Cette technique peut donc avancer l'âge de l'aménorrhée et diminuer les chances de grossesse spontanée. Une greffe de tissu ovarien pourra être proposée au moment du désir de grossesse de la patiente. L'exérèse d'un ovaire à l'âge pédiatrique pourra être discutée au cas par cas, en cas de diagnostic précoce de syndrome de Perrault.

La prise en charge neurologique est symptomatique en l'absence de traitement spécifique. En fonction des symptômes neurologiques présentés par le patient, on adaptera le traitement symptomatique.

En cas d'épilepsie, le traitement repose sur les recommandations internationales de traitement de l'épilepsie.

En cas de spasticité du baclofène pourra être proposé.

Pour un syndrome dépressif, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, ou antidépresseurs tricycliques peuvent être proposés chez l'adulte.

La prise en charge paramédicale est essentielle. Le kinésithérapeute assure une rééducation motrice adaptée faisant appel aux techniques de rééducation des troubles de la marche. L'orthophoniste, a pour objectif de rééduquer la dysarthrie et les troubles de la déglutition. Un neuropsychologue peut être proposé pour rééduquer les troubles attentionnels et les troubles frontaux cognitifs ou comportementaux, tels qu'observés classiquement en cas de syndrome cérébelleux, avec la mise en place de technique de mémorisation, d'organisation, et de planification. Le psychologue prend en charge les troubles de l'humeur (dépression,

anxiété) et du comportement, et des psychothérapies peuvent être proposées. L'ergothérapeute permet d'aménager la vie quotidienne (domicile, lieu de travail, véhicule). La prise en charge d'un handicap plus évolué du fait d'un trouble de l'équilibre marqué peut justifier la prescription de dispositifs médicaux adaptés (cannes anglaises, chaussures orthopédiques, déambulateur, fauteuil roulant simple ou électrique, matelas anti-escarre, lit médicalisé), moyens d'aide à la communication (ex : synthétiseur vocal), en s'aidant des structures adaptées (maisons départementales des personnes handicapées, centres spécialisés).

Sur le plan génétique, il s'agit d'une affection de **transmission autosomique récessive**. Un couple ayant un enfant atteint de ce syndrome a donc, à chaque grossesse, un risque de 25% d'avoir un autre enfant atteint, que ce soit un garçon ou une fille. La **réalisation d'un bilan auditif (audiométrie tonale et vocale) est conseillée dans la fratrie d'un individu atteint**, même en l'absence de symptôme. Le médecin traitant peut adresser le couple en consultation de conseil génétique en cas de nouveau projet parental ou nouvelle grossesse déjà débutée afin d'informer le couple sur les possibilités de diagnostic prénatal ou diagnostic préimplantatoire (si diagnostic moléculaire précédemment établi) selon l'avis du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

Rôle du médecin traitant

Le rôle du médecin traitant consiste à :

- S'assurer de la confirmation diagnostique par un centre de référence ou de compétence,
- Participer à la coordination de la prise en charge pluriprofessionnelle et multidisciplinaire en lien avec le centre de référence ou de compétence,
- Assurer le suivi médical, tout au long de la croissance et du développement et, si besoin, adresser le patient vers un centre de référence ou de compétence,
- Veiller à ce que le suivi soit réalisé par une équipe habilitée,
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.

Pour se procurer des informations complémentaires il est possible de consulter le site Orphanet (<http://www.orpha.net>).

Contacts utiles

Orphanet (<http://www.orpha.net>).

Centres de référence et de compétence, associations (liste en annexe 2).

1 Introduction

Le syndrome de Perrault est une affection génétique de transmission autosomique récessive, de sévérité variable, touchant les 2 sexes. Chez la fille, il associe une surdité de perception, classiquement bilatérale et symétrique, modérée à profonde, une dysgénésie ovarienne (retard pubertaire, aménorrhée primaire ou secondaire), plus rarement, une atteinte neurologique, et exceptionnellement une atteinte rénale. Les garçons ne présentent pas d'atteinte gonadique.

La première description du syndrome de Perrault apparaît dans la séance du 26 janvier 1951 du « Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris », concernant la description de « Deux cas de syndrome de Turner avec surdi-mutité dans une fratrie », dont l'analyse chromosomique, normale, établie en 1963, est de nouveau publiée dans les « Annales de pédiatrie ». En 1969, une dysgénésie gonadique touchant 3 sœurs issues d'une union consanguine, 2 d'entre elles présentant, tout comme leur frère décédé, une surdité de perception, est rapportée par une équipe de Caroline du Nord comme une possible entité récessive autosomique. Puis, entre 1969 et 1999, seulement 11 familles sont rapportées dans la littérature, mais certains auteurs sont convaincus qu'il s'agit d'une affection beaucoup plus « fréquente », avec d'évidentes implications en termes d'explorations des enfants sourds, de leur prise en charge, et du conseil génétique.

Les bases moléculaires du syndrome de Perrault ont été décrites récemment, à partir des années 2010. En l'état actuel des connaissances, des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites de 8 gènes *CLPP*, *ERAL1*, *GGPS1*, *HARS2*, *HSD17B4*, *LARS2*, *RMND1*, *TWNK* sont considérées comme responsables d'anomalies cliniques regroupées sous le terme de syndrome de Perrault. A ce jour, 124 patients dont le diagnostic est confirmé sur des bases moléculaires, ont été rapportés dans la littérature (83 filles, et 41 garçons). Les informations disponibles, issues des données de la littérature, concernant les 124 cas publiés avec diagnostic moléculaire positif, retrouvent au moment du diagnostic :

- Une surdité chez 120 patients sur 121, bilatérale chez 79 patients sur 80, évolutive chez 43 patients sur 44, légère à moyenne chez 14 patients sur 71, sévère à profonde chez 57 patients sur 71
- L'âge moyen du diagnostic de surdité est 7 ans, alors que l'âge moyen du diagnostic de Syndrome de Perrault est 26 ans
- Une aménorrhée primaire chez 36 patientes sur 83, une aménorrhée secondaire chez 24 patientes sur 83, une insuffisance ovarienne chez 35 patientes sur 83
- Une ataxie chez 47 patients sur 78, une neuropathie chez 32 patients sur 60, une déficience chez 18 patients sur 60
- A l'IRM cérébrale : chez 17 patients sur 33, une atrophie cérébelleuse incluant pédoncules et vermis, des anomalies de la SB chez 14 patients sur 33

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du syndrome de Perrault. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint du syndrome de Perrault. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la HAS, facilement consultable à partir de la page web du site de la filière SENSGENE dédiée aux PNDS (<https://www.sensgene.com/pnds-protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins/les-pnds-de-la-filiere>).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Etablir un diagnostic précoce du syndrome de Perrault afin d'organiser la prise en charge spécialisée (ORL, généticien, endocrinologue, gynécologue, neurologue)
- Au plan ORL :
 - Évaluer, organiser et prendre en charge la déficience auditive en fonction de l'âge
 - Informer les familles sur le parcours de soin, le pronostic auditif de leur enfant
 - Guider les familles et coordonner la prise en charge du déficit auditif auprès des professionnels partenaires (orthophonistes, audioprothésistes, équipes d'unités d'implantation cochléaire)
- Au plan endocrinien :
 - Mettre en place la prise en charge endocrinienne chez la fille
 - Évoquer une préservation de la fertilité si nécessaire
 - Être alerté en cas de retard pubertaire chez une fille atteinte de surdité neurosensorielle
 - Rechercher une atteinte thyroïdienne, et mettre en place un traitement
- Au plan neurologique : évaluer la présence de signes neurologiques, qui peuvent parfois être inauguraux, et articuler leur prise en charge (troubles de l'équilibre, de la marche, de la coordination, crises d'épilepsie qui peuvent prendre de nombreuses formes, handicap intellectuel)
- Dépister une atteinte rénale, rare, et classiquement associée aux mutations du gène RMND1

3.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

Le diagnostic et l'évaluation initiale reposent sur une coopération multidisciplinaire spécialisée et font intervenir :

- Oto-rhino-laryngologistes
- Endocrinologues ou endocrino-pédiatres
- Gynécologues
- Médecins d'AMP
- Neurologues et neuropédiatres
- Médecine physique et réadaptation et/ou médecin du sport (si réadaptation à l'effort nécessaire en cas d'atteinte mitochondriale)
- Généticiens cliniciens
- Généticiens moléculaires
- Conseillers en génétique
- Pédiatres et médecins généralistes
- Radiologues
- Psychologues

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Comme évoqué précédemment, le syndrome de Perrault est classiquement évoqué devant l'association d'un hypogonadisme hypergonadotrophique avec signes d'hypoœstrogénie, de retard pubertaire, et d'une surdité chez la jeune femme. Chez l'homme, la surdité est bien souvent le seul symptôme évocateur de la maladie, en dehors du contexte familial.

3.3.1 Surdité

La survenue d'un trouble neurosensoriel ORL est donc centrale dans le syndrome de Perrault et précède bien souvent les troubles ovariens chez la femme.

La surdité classique du syndrome de Perrault entre dans le cadre des Neuropathies Auditives et Dyssynchronies Auditives (NA/DA). Le tableau clinique est celui d'une atteinte neurosensorielle bilatérale, classiquement modérée à profonde, parfois asymétrique. Elle peut être congénitale ou apparaître plus tardivement avec un caractère évolutif. L'atteinte auditive est généralement pré-linguale, mais des atteintes plus tardives (48 ans) ont été rapportées. Des cas de surdité légère ou moyenne ont été décrits.

Depuis 2012, le dépistage néonatal systématique de la surdité (DNSS) est devenu obligatoire pour tous les nouveau-nés en France. Ce dépistage s'appuie sur la réalisation de tests auditifs objectifs (ne nécessitant pas la participation du patient) que sont la recherche d'otoémissions acoustiques (OEA) et/ou de potentiels évoqués auditifs automatisés (PEAA) avant la sortie de la maternité. Dans le cadre du syndrome de Perrault, le DNSS doit permettre la détection des formes de surdités cong nitaires. Deux profils peuvent apparaître : un profil de surdité neurosensorielle avec OEA et PEAA absents, ou un profil de NA/DA avec OEA présentes et PEAA absents. Les otoémissions acoustiques seules sont donc insuffisantes dans ce contexte. Un dépistage anormal conduit alors à la réalisation de tests objectifs tels que les potentiels évoqués auditifs (PEA) de seuil ou ASSR (auditory steady state responses) en condition de sieste, en structure spécialisée. Ces tests permettent d'obtenir le seuil auditif ou peuvent être désynchronisés. La normalité des tympons, vérifiée par l'ORL, associée à des seuils anormaux permet de confirmer la surdité neurosensorielle ou la NA/DA.

Pour les surdités acquises et/ou progressives, ce sont l'apparition de troubles du langage, la régression du langage ou les difficultés scolaires qui doivent alerter. Ce type de difficultés doit faire réaliser des tests auditifs subjectifs (demandant la participation du patient), à savoir une audiométrie tonale et vocale dans tous les cas. Classiquement en cas de profil NA/DA, ces deux examens seront discordants, avec des résultats meilleurs en audiométrie tonale qu'en audiométrie vocale. En cas de difficulté de réalisation, ces tests pourront être complétés par les tests objectifs précédemment décrits. Une altération des seuils auditifs avec un profil neurosensoriel (surdité impliquant l'oreille interne) ou de type NA/DA permettra de poser le diagnostic définitif de surdité. Chez l'enfant avant 5 ans, l'audiométrie conventionnelle peut être difficile à réaliser. L'audiométrie comportementale est alors à privilégier.

La surdité étant bien souvent le premier signe du Syndrome de Perrault, il est difficile de proposer un processus de dépistage de la surdité spécifique à ce syndrome. La grande variabilité des tableaux cliniques auditifs ne permet pas de définir une « surdité spécifique » du syndrome de Perrault.

Si un sujet adulte présente un génotype compatible avec un syndrome de Perrault mais qu'il semble asymptomatique (fratrie d'un patient atteint par exemple), il convient de lui proposer de réaliser une audiométrie dans un premier temps, complétée par des tests objectifs.

Le profil auditif est généralement celui d'une neuropathie auditive, définie par une discordance de l'audiométrie tonale et vocale, une désynchronisation des potentiels évoqués auditifs (PEA) et des oto-émissions acoustiques (OEA) conservées.

Circonstances de découverte de la surdité :

- Dépistage néonatal de la surdité par recherche des Potentiels Évoqués Auditifs Automatisés (PEAA). La recherche des oto-émissions acoustiques provoquées (OEAP) n'est pas adaptée au dépistage des neuropathies auditives.
- Absence de réponse à la voix ou de réaction au bruit
- Absence d'orientation de la tête vers la voix à 6 mois
- Retard de langage subjectif/objectif (utilisation d'outil standardisé de mesure : DLPF, ...):
 - Absence de babillage canonique à 9 mois
 - Absence de mot à 18 mois
 - Absence d'association de mot à 24 mois

(Voir annexe 4 : tableau récapitulatif du développement normal du langage oral)

- Chez l'adulte ou le grand enfant, perception subjective d'une baisse de l'acuité auditive, gêne dans le bruit
- Chez l'adulte ou le grand enfant, plainte de l'entourage (fait répéter, augmentation du volume sonore du téléviseur)

3.3.2 Signes d'appel endocriniens

L'insuffisance ovarienne dans le syndrome de Perrault

- Présentation variable avec une corrélation génotype/phénotype compliquée :
 - Impubérisme
 - Aménorrhée primaire : le plus souvent
 - Aménorrhée secondaire : témoigne d'une atrophie ovarienne progressive
- Age diagnostique variable

Prévalence de l'IOP dans le syndrome de Perrault :

- Presque 100% des patientes à terme
- Profil biologique d'insuffisance ovarienne prématurée : hypogonadisme hypergonadotrope avec gonadotrophines élevées
- Imagerie : streak gonades et petit utérus

À l'instar de la surdité, la dysgénésie gonadique est extrêmement variable mais constante chez les patientes.

L'insuffisance ovarienne peut se manifester dès l'enfance avec une puberté qui ne se fera pas spontanément ou bien plus tardivement. Selon les cas et les mutations probablement, l'aménorrhée peut être soit primaire soit secondaire. L'insuffisance ovarienne prématurée peut également se manifester par une spanioménorrhée.

3.3.3 Signes d'appel neurologiques

Ataxie

Neuropathie sensitive ou sensitivo-motrice

Les symptômes neurologiques ne sont pas constamment rapportés dans les tableaux cliniques du syndrome de Perrault et il est donc difficile de conclure sur la prévalence des symptômes neurologiques chez ces patients. Certaines descriptions des symptômes neurologiques ont été faites avant l'identification des gènes. Lorsqu'ils sont présents, l'âge de survenue et le phénotype neurologique sont très variables. Il est important cependant de noter qu'ils sont très rarement rapportés chez les patients les plus jeunes et davantage décrits chez les plus âgés. Ils peuvent être discrets et très variables également au sein d'une même fratrie avec les mêmes mutations.

Symptômes moteurs et oculomoteurs

La dysarthrie est un symptôme précoce et peut précéder de plusieurs années le syndrome cérébelleux. Lorsque le syndrome cérébelleux apparaît, il consiste en une atteinte aussi bien statique (dysarthrie cérébelleuse, marche ataxique avec embardées et élargissement du polygone de sustentation) que cinétique (dysmétrie retrouvée alors à l'épreuve doigt-nez et adiadococinésie). Il s'associe alors à l'atteinte oculomotrice classique du syndrome cérébelleux : une poursuite saccadique, des saccades hypométriques, un nystagmus multidirectionnel. Cependant, le nystagmus peut être isolé sans autre atteinte cérébelleuse et peut se limiter à un down beat nystagmus : élévation pathologique du regard vers le haut, suivie d'une saccade correctrice vers le bas. Et dans de rares cas, une apraxie oculomotrice (diminution ou disparition des mouvements oculaires de la poursuite latérale, compensée par de brusques saccades de la tête du côté de la poursuite) a été rapportée.

L'IRM encéphalique est parfois normale. Lorsqu'elle ne l'est pas, le symptôme radiologique le plus fréquemment retrouvé semble être une atrophie cérébelleuse. Cette dernière peut être discrète ou plus sévère selon le stade de la maladie. Cette atrophie cérébelleuse semble progresser avec l'évolution de la maladie et de l'atteinte neurologique. Elle est parfois marquée et peut s'associer à une atrophie du IV^{ème} ventricule.

Le tonus musculaire de certains patients est modifié, pouvant entraîner une hypertonie pyramidale (modérée des membres inférieurs) ou dans certains cas une paraparésie spastique associée à un syndrome pyramidal complet (augmentation des réflexes ostéotendineux, signe de Babinski).

A l'inverse, chez d'autres patients, il existe une abolition des réflexes ostéo tendineux en rapport avec une polyneuropathie périphérique. Des anomalies de la sensibilité profonde, en particulier de l'arthrokinésie (anomalie du sens de position des articulations) avec respect de la sensibilité vibratoire ont été parfois observées. Ces anomalies sensitives pouvaient s'associer à des douleurs neuropathiques périphériques.

L'électromyographie retrouve des anomalies des vitesses de conduction, mais peut également être normale.

Lorsqu'une neuropathie est observée sur l'EMG, elle est en général sensitivo-motrice mais parfois uniquement sensitive.

Symptômes cognitifs et comportementaux

Très peu de tests neuropsychologiques chez les patients atteints d'un syndrome de Perrault, ont été rapportés dans la littérature. Les données en matière de sévérité et de caractérisation de l'atteinte cognitive sont donc parcellaires et doivent être interprétées avec précaution. Les performances cognitives semblent globalement préservées, ou en cas d'atteinte, celle-ci est limitée. Mais le bilan se limite alors à la réalisation d'un simple MMSE (Mini Mental State Examination), avec un score moyen décrit à 25 pour une norme comprise entre 27 et 30.

En revanche, les troubles développementaux semblent plus fréquents. Des troubles du langage avec retard de l'acquisition du langage, des troubles des apprentissages ont pu être observés.

Enfin quelques troubles comportementaux à type de traits autistiques avec agressivité ou dans d'autres cas avec automutilation ont été décrits.

Autres symptômes neurologiques

Jenkinson et al. ont décrit des familles avec épilepsie et microcéphalie associées à l'atteinte cérébelleuse et spastique.

De façon similaire, Theunissen et al. ont rapporté une épilepsie dans un contexte de petite taille.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Gènes impliqués : voir Annexe 5 Répartition des gènes selon les descriptions de la littérature.

Diagnostic moléculaire

L'identification de gènes en cause dans le syndrome de Perrault, et le développement de l'étude de panels de gènes grâce au NGS, ont permis de réduire le délai de la confirmation diagnostique, et parfois d'établir un diagnostic, alors même que le tableau clinique n'est pas complet. Toutefois, l'analyse génétique demeurant négative pour une grande partie des patients, la question d'un dépistage endocrinien systématique, chez les petites filles sourdes, se pose réellement.

Par ailleurs, depuis 2019, toute patiente présentant une surdité et une IOP, pour lesquelles une origine génétique est suspectée, avec étude négative du panel de gènes par NGS, est considérée comme en « errance diagnostique ». Il est possible de lui proposer une étude complète de son génome dans le cadre du « Plan France Médecine Génomique 2025 », après discussion de son dossier au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Diagnostics différentiels cliniques

Coexistence d'une IOP et d'une surdité, chez la fille. Chez le garçon, le tableau clinique se limitant essentiellement à une surdité, en dehors d'un contexte familial évocateur, les autres causes de surdités neurosensorielles ou de NA/DA isolées, peuvent théoriquement être évoquées ; en cas d'atteinte neurologique associée, il faut songer aux autres causes d'ataxie, de neuropathies sensitivo-motrice ou sensitive avec surdité.

3.5 Bilan initial

3.5.1 Bilan ORL

Confirmation du diagnostic par un bilan auditif adapté à l'âge du patient :

- Avant 4 ans :
 - Tests objectifs : OEA, PEA avec étude des seuils et ASSR.
 - Tests subjectifs : Audiométrie comportementale.
- Après 4 ans :
 - Tests subjectifs : audiométrie tonale aérienne et osseuse avec masquage, audiométrie vocale.
 - Tests objectifs si nécessaire : PEA de seuil, OEA.
 - Les OEA peuvent ne plus être recueillies avec l'âge.

Bilan vestibulaire de principe. Cependant, la littérature retrouve peu d'arguments pour des atteintes vestibulaires associées. Quelques descriptions imprécises de nystagmus existent en contexte de syndrome Perrault, mais l'origine neurologique ou vestibulaire n'est pas clairement établie. Ces différentes études seraient plutôt en faveur d'une origine centrale devant les ataxies cérébelleuses associées.

Evaluation de la morphologie de l'oreille interne, des structures cérébrales : IRM à privilégier pour visualiser le paquet acoustico-facial (diagnostic différentiel d'une pathologie compressive du paquet acoustico-facial), les structures cérébrales, le cervelet.

Consultation de génétique médicale spécialisée dans le diagnostic étiologique de la surdité.

3.5.2 Bilan endocrinien

Bilan d'un syndrome de Perrault étiqueté :

Des dosages de la LH, FSH, AMH sont à proposer à la découverte du syndrome de Perrault et vers 11 ans. Un âge osseux est à prévoir vers 11 ans.

Un traitement sera proposé en fonction de l'âge de la patiente et des résultats (voir partie 5 : suivi).

En cas de normalité du bilan, un suivi de la progression pubertaire et des dosages hormonaux seront réalisés.

En cas de surdité de perception d'étiologie non étiquetée :

Une vigilance sur l'installation et la progression de la puberté est à instaurer, avec au moindre doute un bilan hormonal et un âge osseux.

3.5.3 Bilan neurologique

En cas de symptômes, on préconise

Une électromyographie (cf : 3.3.3)

L'IRM cérébrale

Lorsqu'elle est réalisée, c'est souvent tardivement dans l'évolution de la maladie.

En cas d'anomalie, l'atrophie cérébelleuse, est l'atteinte la plus fréquente.

D'autres anomalies ont été rapportées comme des anomalies de signal de la substance blanche profonde et des faisceaux corticospinaux. L'atteinte de la substance blanche est plus marquée chez d'autres patients, aboutissant à une authentique leuco encéphalopathie. Elle peut être multifocale et confluyente, mais épargne en général les espaces périventriculaires. Ces altérations ne sont pas spécifiques et sont similaires aux anomalies IRM observées dans les aciduries hydroxyglutariques de type 2, le syndrome de Kearns Sayre ou le syndrome de Canavan. Cependant, dans ces pathologies, les anomalies de la substance blanche respectent le corps calleux ou alors ne touchent pas la lame médiane. Des hypersignaux du cervelet ont été aussi observés.

Cette atteinte IRM au niveau de la lame médiane du corps calleux pourrait avoir, selon une équipe hollandaise (Theunissen, voir Annexe 6), une valeur diagnostique dans le cadre d'un syndrome de Perrault. Les auteurs de cette étude ont recherché dans une base de données d'IRM cérébrale d'Amsterdam, contenant plus de 3000 cas de leucoencéphalopathies non classées, les patients qui présentaient des anomalies de la substance blanche cérébrale sous-corticale et de la partie moyenne du corps calleux. Ils ont pu identifier chez trois patients non apparentés présentant de telles anomalies à l'IRM, de nouvelles mutations faux-sens du gène *CLPP* chez 2 d'entre eux ainsi qu'une grande délétion qui couvrait une partie du gène *CLPP* sur le second allèle du 3ème patient. Ces résultats n'ont pas été reproduits à ce jour par d'autres équipes.

L'IRM médullaire

Elle est très rarement réalisée. Fekete et al, 2019 a retrouvé chez certains de ces patients une atrophie du cordon médullaire cervical.

3.6 Evaluation de la sévérité et du pronostic

Corrélations génotype-phénotype

On subdivise le syndrome en deux formes principales :

- Le type I « statique », associant les signes cardinaux, surdité neurosensorielle et insuffisance ovarienne chez la femme mais dépourvu des manifestations neurologiques
- Le type II dans lequel se développent des manifestations neurologiques progressives (2).

Le syndrome de Perrault est rare et le nombre des cas recensés limite l'établissement de corrélations probantes entre les génotypes et les phénotypes rencontrés. Les formes dont la cause génétique est identifiée, ne représentent qu'environ 50% des cas diagnostiqués. Il existe enfin une variabilité interfamiliale des manifestations liées à un même gène et une variabilité intrafamiliale pour les variants pathogènes d'un même gène.

Hétérogénéité génétique et corrélations Génotype-Phénotype

Le tableau repris en annexe 7, avec les références bibliographiques, traduit l'étendue de l'hétérogénéité génétique du syndrome de Perrault. Il est selon la littérature séparé en deux catégories, selon que les symptômes présents se limitent à la définition initiale de l'association d'une surdité plutôt peu progressive et d'une dysgénésie gonadique chez la femme et occasionnellement l'homme (Type I) ou que s'associent une surdité progressive à des manifestations neurologiques, musculaires ou rénales (type II). On constate à ce jour que les gènes susceptibles de provoquer uniquement l'association d'une surdité neurosensorielle et une dysgénésie gonadique sont minoritaires actuellement limités au gènes *ERAL1* et *HARS2*. Ce point méritera des précisions complémentaires, le nombre des cas et des familles recensés demeurant très faible.

La présence d'une surdité est une constante pour l'ensemble des gènes décrits avec une variabilité intra familiale notée pour plusieurs d'entre eux rendant la frontière classique entre surdité non progressive et progressive plus poreuse que la classification admise ne l'a définie. Une surdité neurosensorielle de début différé et progressive, volontiers précoce, peut se rencontrer dans les variants bialléliques des gènes *ERAL1*, *HARS2*, *HSD17B4* et *LARS2*. Certaines formes retardées et même unilatérales ont été décrites y compris dans les gènes dont les mutations peuvent être responsables des tableaux infantiles les plus sévères. Dans les variants du gène *CLPP*, les atteintes auditives sont toutes décrites comme précoces et sévères.

Toutes les formes liées au gène *TWNK* sont compliquées de manifestations neurologiques. Ces manifestations peuvent précéder la surdité.

A ce jour, seul le gène *RMND1* a été décrit comme responsable de manifestations rénales.

Hétérogénéité allélique et corrélation génotype-phénotype

L'ensemble des manifestations dans leur présentation comme leur sévérité restent polymorphes, et correspond aux grands mécanismes physiopathologiques mis en jeu impliquant une altération des fonctions mitochondriales (*CLPP*, *ERAL1*, *HARS2*, *LARS2*, *RMND1*, *TWNK*) ou métaboliques (*HSD17B4*, *GGSP1*). Ces variations majeures de la sévérité des différents tableaux provoqués par les altérations des gènes impliqués dans le syndrome de Perrault concernent la plupart des gènes identifiés, en particulier les gènes *LARS2*, *RMND1* ou *HSD17B4*.

Pour les gènes *HSD17B4* et de manière moins évidente le gène *TWNK*, il est possible de distinguer des éléments prédictifs de la sévérité de l'affection résultante.

Les mutations bialléliques de *HSD17B4* ont été identifiées initialement comme la cause d'affections très sévères du nouveau-né, rapidement létales du fait du dysfonctionnement peroxysomal. Le spectre phénotypique est recouvrant avec le syndrome de Perrault qui en constitue l'extrémité la moins sévère. On explique cette variation de la sévérité par l'altération différentielle des sites enzymatiques de la protéine D bifonctionnelle codée par le gène. La présence des deux domaines fonctionnels, hydratase et déshydrogénase est essentielle. La présence simultanée d'une mutation sévère de chacun de ces domaines sur chacun des allèles entraînerait une forme létale. Alors que des formes cliniques moins sévères surviendraient si un seul domaine est atteint par les mutations de chaque allèle. Les mutations les moins sévères bien que touchant simultanément les deux domaines provoquent le syndrome de Perrault.

Le gène *TWNK* est responsable d'un large spectre d'affections récessives dont une partie est chevauchante avec le syndrome de Perrault. Dans le cas des variants bi-alléliques du gène *TWNK* responsables du syndrome de Perrault, il semble se dégager une atteinte préférentielle du domaine primase de la protéine Twinkle alors que l'atteinte des domaines linker et hélicase est retrouvée dans les formes sévères hépato-cérébrales ou les ataxies spino-cérébelleuses infantiles.

La variabilité des courbes audiologiques est également notée au sein d'une même famille avec les mêmes mutations. En particulier le gène *LARS2* a été impliqué dans des atteintes des basses fréquences possiblement associées préférentiellement au variant c.1565 C>A à l'état homozygote ou associé à une autre mutation.

Ces corrélations présentent un intérêt physiopathologique certain mais ne peuvent être utilisées comme de bons prédicteurs de l'évolution d'un enfant atteint. De même, il est possible que le spectre phénotypique résumé ici soit incomplet du fait du nombre très restreint des observations rapportées et détaillées à ce jour. Enfin rappelons que l'analyse de ces 8 gènes n'aboutit aujourd'hui à un diagnostic moléculaire positif que dans environ la moitié des cas. Il existe possiblement des gènes encore non identifiés, ou la coexistence de plusieurs pathologies mimant le syndrome de Perrault en associant chez un même individu une dysgénésie gonadique et une surdité de cause distincte.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être faite dans un environnement préservé, en prenant suffisamment de temps, de préférence en présence des deux parents. Elle peut associer le prescripteur de l'examen moléculaire, un ORL, un endocrinologue, en fonction du contexte, une autre personne de l'équipe (psychologue, conseiller en génétique, infirmier, etc.).

Elle comprend :

- L'explication du diagnostic et des différents résultats biologiques ou paracliniques
- L'information sur la maladie, son mode de transmission pour la fratrie actuelle et future, et ses complications associées
- L'information sur la nécessité d'un suivi régulier, d'une prise en charge multidisciplinaire et leur planification
- L'explication concernant le ou les traitements envisagés, leurs modalités d'administration et leurs effets indésirables potentiels.

L'intervention d'un psychologue est recommandée pendant la consultation d'annonce, immédiatement après et dans le cadre du suivi. Une consultation à distance avec le médecin et un suivi psychologique peuvent être proposés. Les coordonnées des associations de patients sont remises à la famille.

3.8 Conseil génétique

Le syndrome de Perrault est une maladie de transmission autosomique récessive, ainsi le risque de récurrence pour un couple ayant déjà eu un enfant atteint est de 25% à chaque grossesse, ce qui justifie une consultation de génétique en cas de nouveau projet parental du couple.

Le syndrome de Perrault répond aux critères d'accessibilité au DPN et au DPI du code de la santé publique (« affection d'une particulière gravité et réputée incurable au moment du diagnostic »), dans la mesure où, à la surdité, généralement sévère à profonde, peuvent s'associer des manifestations neurologiques évolutives potentiellement sévères et sans ressources thérapeutiques.

Pendant cette consultation, si les mutations causales chez le cas index ont été identifiées et après confirmation de la ségrégation biparentale en amont de la grossesse, seront expliqués

les possibilités et le déroulement du DPN, du DPNI, et du DPI, mais également les possibilités de don de gamètes, d'embryons, ou d'adoption.

3.8.1 DPN : diagnostic prénatal

Pour le DPN, après accord du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN), une biopsie de trophoblaste (Ponction de Villosités Choriales ou PVC) est réalisée entre la 11^{ème} SA et la 13^{ème} SA, par ponction transpariétale ou par voie trans vaginale, en fonction des conditions anatomiques. Si le terme est dépassé, le DPN par ponction de liquide amniotique (PLA) sera proposé à partir de la 16^{ème} SA. L'objectif est d'analyser l'ADN du fœtus afin de vérifier son statut vis-à-vis des deux variants identifiés chez le cas index. L'analyse des marqueurs microsatellites permet d'exclure toute contamination maternelle du prélèvement fœtal.

Si le génotype du fœtus prédit un enfant à naître atteint, le couple peut demander une interruption de grossesse. Le dossier sera présenté à nouveau devant le CPDPN local pour validation de l'indication d'IMG. En cas d'attitude conservatrice, le couple doit être accompagné, et l'enfant à naître pris en charge précocément. Le dépistage auditif doit être fait au 3^{ème} jour à la maternité de préférence par recherche des Potentiels Évoqués Auditifs Automatisés (PEAA). En effet, la recherche des Oto Émission Acoustiques (OEA) est mal adaptée pour dépister une neuropathie auditive.

3.8.2 DPNNI : diagnostic prénatal non-invasif

Lorsque les mutations causales sont identifiées chez le cas index et que la mutation d'origine paternelle est différente de la mutation d'origine maternelle, la mise au point d'un diagnostic prénatal non invasif d'exclusion est possible. L'avis favorable du CPDPN local est impératif. Un contact préalable avec le laboratoire référent qui réalisera cette analyse est indispensable.

Cette analyse est basée sur le séquençage très haut débit des fragments d'ADN foetal circulant dans le sang maternel. L'ADN foetal placentaire est mélangé avec l'ADN maternel libre circulant. Il peut-être techniquement réalisé à partir de la dixième semaine d'aménorrhée (9 SA révolue) par un prélèvement sanguin périphérique chez la maman.

Si la mutation d'origine paternelle n'est pas détectée par l'analyse, un deuxième prélèvement sanguin de contrôle est nécessaire. Si les résultats sont concordants, le fœtus est prédit indemne et le DPN invasif (par PVC ou PLA) est inutile.

Si la mutation d'origine paternelle est détectée, le risque que le fœtus soit atteint est de 50%, ce qui justifie de compléter le diagnostic prénatal par un geste invasif.

Dans de rares cas, il n'est pas possible de conclure en raison d'une trop faible quantité d'ADN foetal dans le sang maternel, un deuxième prélèvement à 2 semaines d'intervalle pourra être proposé.

3.8.3 DPI : diagnostic préimplantatoire

Pour le DPI, un dossier est constitué et le contact est pris avec l'un des 5 centres nationaux agréés pour le DPI. Il s'agit d'une technique de Procréation Médicalement Assistée (PMA) dont le principe est d'obtenir plusieurs embryons, de vérifier le statut génétique vis-à-vis des mutations du cas index et de pratiquer une implantation d'embryon prédit sain.

Le seul diagnostic qui doit être transmis est celui de Fœtus prédit atteint ou prédit non atteint. Il n'est pas souhaitable de porter à la connaissance des futurs parents le statut d'hétérozygote sain de leur enfant.

3.8.4 DPS : Diagnostic présymptomatique

Il se discutera pour la fratrie d'un sujet atteint, compte-tenu des implications directes sur la prise en charge, au sein d'une équipe rodée, multidisciplinaire, avec accompagnement, selon un protocole bien établi, déclaré à l'agence de la biomédecine.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Réhabilitation de l'audition, pour permettre un développement satisfaisant du langage
- Induction pubertaire si nécessaire ; préservation ovocytaire
- Traitement d'une anomalie thyroïdienne associée
- Prise en charge des troubles neurologiques et du comportement éventuels
- Accompagnement psychologique du patient et de sa famille

4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge et le suivi reposent sur une coopération multidisciplinaire, souvent coordonnée par le généticien, et font intervenir :

- Pédiatres et médecins généralistes
- Oto-rhino-laryngologistes
- Endocrinologue ou endocrinopédiatres
- Gynécologues
- Généticiens cliniciens
- Neurologues et neuropédiatres
- Médecine physique et réadaptation
- Chirurgiens orthopédistes (à discuter dans les neuropathies)
- Audioprothésistes
- Orthophonistes
- Régleurs d'implant cochléaire
- Kinésithérapeutes
- Psychomotriciens
- Ergothérapeutes
- Psychologues
- Assistants sociaux

4.3 Prise en charge ORL

La prise en charge de la surdité dans le syndrome de Perrault ne diffère pas de la prise en charge habituelle des surdités et se fait en fonction des résultats des évaluations audiométriques.

En cas de surdité légère, entre 20 et 30 dB de perte, en l'absence de retentissement significatif, l'appareillage n'est pas toujours nécessaire. Pour cette perte auditive, l'appareillage pourra être guidé par une audiométrie vocale dans le bruit en cas de RSB (rapport signal sur bruit) supérieur à +3 dB par rapport à la norme.

Au-delà d'une perte auditive de 30 dB, un appareillage auditif externe doit être proposé quel que soit le degré de la surdité. Selon le degré de la surdité, il est possible de proposer un appareillage auditif conventionnel (30-80 dB), ou un appareillage auditif dit surpuissant (80 à 120 dB).

La primo-prescription de l'aide auditive après 6 ans peut être assurée par tout ORL ou médecin généraliste formé à l'otologie, le renouvellement pouvant être réalisé par tout médecin généraliste. Cependant, dans le cadre d'une surdité potentiellement évolutive et/ou de troubles d'intelligibilité et de distorsions caractérisant les neuropathies auditives, il paraît nécessaire que le renouvellement des aides auditives soit également prescrit par un ORL spécialisé. En effet, une majoration des distorsions auditives peut avoir lieu, même avec une stabilité des seuils audiométriques. Selon l'aggravation éventuelle des distorsions, un

renouvellement d'appareillage auditif classique pourrait être insuffisant, un ORL spécialisé pourra orienter alors vers une implantation cochléaire.

Avant 6 ans, la primo-prescription est réalisée par un ORL spécialisé en audiométrie de l'enfant, le renouvellement pouvant être assuré par tout ORL.

Le suivi et le réglage de l'appareillage sont assurés par l'audioprothésiste de manière systématique à 3, 6, 9 et 12 mois et si nécessaire à la demande du patient. Le prix initial de l'appareillage comprend ce suivi audioprothétique.

Cet appareillage doit être le plus précoce possible, la surdité étant le principal facteur modifiable de déclin cognitif.

Il faut aussi noter que la prise en charge financière en France de l'appareillage auditif avant 20 ans est assurée jusqu'à 1400€ et jusqu'à 800€ au-delà de 20 ans. Les audioprothésistes sont tenus de proposer un appareillage à ces tarifs pour chaque patient selon une nomenclature bien définie. Un appareillage précoce peut donc s'avérer intéressant autant cliniquement que financièrement. Il faut simplement rappeler que cette prise en charge est renouvelable tous les 4 ans en l'absence de dégradation.

En cas d'échec d'un appareillage surpuissant, l'implant cochléaire est indiqué en accord avec les recommandations de la HAS : "dans le cas d'une surdité sévère, l'implantation cochléaire est indiquée lorsque la discrimination est inférieure ou égale à 50% lors de la réalisation de tests d'audiométrie vocale adaptés à l'âge de l'enfant. Les tests doivent être pratiqués à 60dB, en champ libre, avec des prothèses bien adaptées.". L'appareillage est considéré insuffisant si l'intelligibilité (la compréhension vocale) avec appareils est inférieure à 50% à 60 dB.

Il faut tout de même noter qu'en cas de profil typique de NA/DA, le résultat de l'appareillage et/ou de l'implantation est plus aléatoire qu'en cas de profil de surdité neurosensorielle pure.

Cette réhabilitation auditive sera renforcée par la mise en place systématique d'une rééducation orthophonique pour l'apprentissage de la lecture labiale, en prévision d'une potentielle aggravation auditive et en cas de distorsions auditives, avant même l'implantation cochléaire. Cette rééducation sera toujours nécessaire en cas d'implantation cochléaire.

Ressources disponibles sur internet :

Aides Auditives [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018. Disponible sur :

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2867624/fr/aides-auditives

Aides auditives [Internet]. Ameli. Disponible sur :

<https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/optique-audition/protheses-auditives>

Le traitement de la surdité par implants cochléaires ou du tronc cérébral - Fiche BUTS - Actualisation Janvier 2012 [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2012. Disponible sur :

https://www.has-sante.fr/jcms/r_1438002/fr/le-traitement-de-la-surdite-par-implants-cochleaires-ou-du-tronc-cerebral-fiche-buts-actualisation-janvier-2012

4.4 Prise en charge endocrinienne

4.4.1 Chez la Fille

En l'absence d'ATCD familial, le diagnostic est souvent retardé, ne permettant pas d'optimiser la prise en charge, notamment endocrinienne (supplémentation, cryopréservation du tissu ovarien). Une vigilance sur le démarrage pubertaire et son évolution est donc à prévoir chez toute fille ayant une surdité neurosensorielle.

La prise en charge et le traitement seront adaptés en fonction de l'âge de survenue de l'insuffisance ovarienne.

Lorsque l'insuffisance ovarienne survient en période prépubertaire, le traitement par œstrogènes doit être débuté à un âge pubertaire normal, vers l'âge de 11 à 12 ans et/ou lorsque l'âge osseux est ≥ 11 ans, afin d'induire la puberté à un âge physiologique.

Modalités de traitement :

La puberté doit être induite chez une adolescente avec un œstrogène naturel, le 17 β -œstradiol, à priori par voie transdermique. La voie transdermique pour le 17 β -œstradiol présente l'avantage d'éviter l'effet de premier passage hépatique et donc les effets sur les facteurs de coagulation, avec une absence de risque thromboembolique veineux.

Le traitement est débuté par une faible dose à partir de l'âge physiologique du début du développement de la puberté entre 11-12 ans et en augmentant progressivement, sur une période de 2-3 ans. Il n'est pas recommandé de retarder l'induction pubertaire au-delà de 12 ans.

Il n'existe pas à ce jour de formulations d'œstrogènes adéquates pour de très petites doses d'œstrogènes. En pratique courante, il existe des patches de 25 microgrammes, sécables, à utiliser chez les petites filles.

Chez la jeune fille ou l'adolescente n'ayant aucun développement mammaire (stade S1), il est généralement admis que les doses initiales d'œstrogènes pour l'induction de la puberté devraient représenter environ 8 à 10% des doses de remplacement chez l'adulte. Certaines équipes proposent une dose initiale de 5 $\mu\text{g}/\text{jour}$ avec une augmentation progressive par palier tous les 6 mois pour atteindre la dose adulte sur 2 ou 3 ans (environ 1/5^e de patch de 25 μg). Il est utile de faire une courbe de croissance et d'évaluer l'âge osseux avant d'initier l'induction pubertaire. Il est souhaitable de maintenir de petites doses d'œstrogènes pour soutenir le pic de croissance pubertaire avant d'augmenter les doses.

Chez l'adolescente ayant un développement mammaire et ou la femme adulte, la dose d'œstrogènes à administrer doit être une dose susceptible de donner une concentration d'œstradiol équivalente à celle observée en moyenne lors du cycle menstruel physiologique, soit environ 100 pg/ml.

La dose d'œstradiol est donc d'environ 50 $\mu\text{g}/\text{jour}$, en cas d'utilisation de la voie transdermique. En gel, la dose est de 2 à 3 pressions par jour. La dose per os est de 2 mg d'œstradiol.

Si l'hypogonadisme est reconnu après l'âge pubertaire, la phase d'œstrogénisation initiale pourra être raccourcie à 6 mois.

- La pilule contraceptive orale n'est pas indiquée pour l'induction de la puberté -

Le traitement par œstrogènes à faible dose est à poursuivre au moins 2 ans afin de permettre un développement mammaire et utérin satisfaisant et d'éviter une progression excessive de la maturation osseuse.

L'adjonction d'un progestatif est ensuite préconisée lorsque l'utérus a atteint un aspect pubère à l'échographie et/ou en cas de survenue de métrorragies sous œstrogènes à faibles doses. Ce traitement permettra l'apparition des menstruations, qui surviennent en général dès la fin du 1er cycle sous traitement œstroprogestatif substitutif. Cette association prévient le risque d'hyperplasie endométriale. Les règles surviennent à l'arrêt du traitement œstroprogestatif en fin de mois.

Ce schéma discontinu avec un arrêt du traitement de quelques jours par mois permet l'apparition et le maintien des cycles menstruels. Si la patiente ne souhaite pas de saignement de privation, le traitement par la progestérone ou le progestatif peut être donné en continu.

L'insuffisance ovarienne devra être prise en charge rapidement afin d'éviter les effets de la carence œstrogénique.

A l'âge adulte, le traitement hormonal substitutif (THS) est maintenant bien codifié (voir annexe 8). Dès que la puberté sera terminée (qu'elle soit induite ou spontanée), un traitement associant œstrogènes et progestatifs sera proposé au moins trois semaines par mois. Le traitement hormonal substitutif comprend des œstrogènes associés à de la progestérone ou un progestatif, au moins 12 jours par mois, pour éviter une hyperplasie de l'endomètre. Ce traitement sera poursuivi au moins jusqu'à l'âge physiologique de la ménopause, c'est-à-dire environ 51 ans. Lors de la prescription, on tiendra compte des préférences de la patiente pour la voie d'administration, sachant que les œstrogènes même naturels per os sont à éviter en cas de risque thromboembolique. De même, la nécessité ou non d'assurer une contraception sera à prendre en compte dans la prescription d'un THS. Une contraception œstro-progestative est possible dans le respect des contre-indications habituelles, assurant un apport en œstrogènes satisfaisant. Les patientes doivent être soigneusement informées des risques et des avantages du THS et rassurées sur le fait qu'il n'y a aucun argument suggérant une augmentation du risque de cancer du sein sous THS, lorsqu'il est pris avant l'âge physiologique de la ménopause. Le médecin doit aborder régulièrement les problèmes d'observance.

Une fois que le THS est débuté, les femmes atteintes d'IOP doivent faire l'objet d'un examen clinique annuel, en particulier avec un examen gynécologique, une palpation des seins, une mesure du poids et de la pression artérielle.

L'autre enjeu important est celui de la **préservation de la fertilité**. En cas d'insuffisance ovarienne précoce, une préservation sera compromise. En effet les ovaires auront déjà perdu la majorité des ovocytes, aussi la congélation de cortex ovarien ne permettra pas d'obtenir de bonnes chances de grossesse ultérieure et la stimulation ovarienne en vue de vitrification ovocytaire n'entraînera pas de réponse suffisante.

Par contre, si la patiente continue à être réglée régulièrement avec des taux de gonadotrophines pas trop élevées et des taux d'AMH dosables, une préservation pourra être proposée. Un conseil génétique sera bien sûr prodigué avant cette préservation. Les 2 techniques (congélation de cortex ovarien ou vitrification ovocytaire) pourront être discutées. La vitrification ovocytaire après stimulation sera privilégiée quand ce sera possible puisqu'elle maintient le capital ovarien indemne. Elle nécessite cependant que la jeune fille ou femme accepte des échographies par voie endo-vaginale pour surveillance de la stimulation et pour la ponction ovocytaire qui se fait alors en général sous anesthésie générale.

La conservation de cortex ovarien nécessite en effet l'ablation d'un ovaire entier pour faciliter le geste chirurgical et avoir de meilleures chances d'obtenir une grossesse secondairement. Une greffe de tissu ovarien pourra être proposée au moment du désir de grossesse de la patiente. Mais l'exérèse d'un ovaire ampute bien sûr le capital ovarien et peut avancer l'âge de l'aménorrhée et diminuer les chances de grossesse spontanée.

L'exérèse d'un ovaire à l'âge pédiatrique pourra être discutée au cas par cas. Il nécessite de toute façon que le diagnostic de syndrome de Perrault soit posé suffisamment tôt, ce qui peut être le cas dans les formes familiales.

Une information claire et loyale devra être donnée à la patiente et à sa famille en cas de patiente mineure.

4.4.2 Dans les 2 sexes

Traitement classique d'une hypo, ou d'une hyperthyroïdie associée

4.5 Prise en charge neurologique

Des manifestations neurologiques du syndrome de Perrault existent chez certains patients et peuvent être évolutives (voir annexe 7, tableau « principales manifestations cliniques du syndrome de Perrault »). Leur fréquence de survenue reste difficile à préciser, mais ne semble pas rare. Leur présence doit être recherchée au moment du diagnostic afin d'en assurer le suivi et la prise en charge symptomatique.

Les principales anomalies recensées sont :

- Ataxies cérébelleuses
- Neuropathies périphériques
- Déficience ou détérioration intellectuelle
- Épilepsie

Elles surviennent isolément ou en association.

Evaluation au moment du diagnostic

La recherche d'une anomalie neurologique associée doit être réalisée au moment du diagnostic. L'évaluation clinique est destinée à mettre en évidence une ataxie cérébelleuse, une neuropathie périphérique sensitive, motrice, ou sensitivo-motrice, une épilepsie, un handicap intellectuel et à organiser leur exploration paraclinique ultérieure. La pratique d'explorations complémentaires (imagerie, électrophysiologie) se justifie en fonction du tableau clinique et après l'évaluation d'un neurologue ou neuropédiatre.

Le diagnostic moléculaire permettra dans environ un cas sur deux de reconnaître le défaut responsable. En l'état actuel des connaissances, les anomalies bi alléliques du gène *TWINK* sont constamment associées à des manifestations neurologiques.

Ataxies cérébelleuses

La prise en charge des ataxies cérébelleuses du syndrome de Perrault ne se distingue pas de celles des ataxies héréditaires en général : se référer au PNDS de l'Ataxie de Friedreich (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/texte_pnds_frda.pdf).

Elles s'associent également à des neuropathies périphériques. Elles nécessitent selon l'évaluation initiale de la sévérité et l'évolution des difficultés de mettre en place une réadaptation fonctionnelle spécialisée des troubles de la marche de l'équilibre et de la coordination dans un contexte multidisciplinaire de neuro-rééducation. Les atteintes cérébelleuses viennent compliquer la prise en charge des troubles articulaires liés à la surdité (entraînant des troubles de prononciation et d'intelligibilité). Des troubles de la déglutition peuvent se surajouter et il est important de prendre en charge précocement ces manifestations. L'orientation vers différentes thérapies, selon l'évaluation des manifestations de l'atteinte cérébelleuse par le spécialiste de Médecine Physique et de Rééducation, sera envisagée.

Elles pourront inclure :

- Kinésithérapie pour assurer une rééducation motrice adaptée faisant appel aux techniques de rééducation adaptée aux symptômes neurologiques présentés par le patient
- Ergothérapie pour aménager la vie quotidienne (domicile, lieu de travail, véhicule).
- Orthophonie pour rééduquer la dysarthrie
- Aides techniques et orthèses (cannes anglaises, chaussures orthopédiques, déambulateur, fauteuil roulant simple ou électrique, matelas anti-escarre, lit médicalisé, moyens d'aide à la communication (ex : synthétiseur vocal), en s'aidant des structures adaptées (Maisons Départementales des Personnes Handicapées, centres spécialisés).

Neuropathies périphériques

La prise en charge des neuropathies périphériques du syndrome de Perrault ne se distingue pas de celle des neuropathies héréditaires en général : se référer au PNDS des Neuropathies périphériques héréditaires (<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/pnds-cmt-sa-v2-converti.pdf>).

Il n'y a pas de traitement étiologique spécifique et la prise en charge est essentiellement fondée sur la réadaptation fonctionnelle. Elle se fonde sur une approche spécialisée en neuro-rééducation associant, neurologue, neuropédiatre et spécialiste en Médecine Physique et Rééducation qui orienteront vers les thérapeutes requis. Les douleurs neuropathiques sont à traiter avec la collaboration d'un Centre de Lutte contre la Douleur et,

toute prescription médicamenteuse doit prendre en compte une neurotoxicité éventuelle.

- Kinésithérapie
- Ergothérapie
- Aides techniques et orthèses
- Traitement des douleurs chroniques
- Chirurgie orthopédique rarement

Handicap intellectuel et détérioration intellectuelle

Le handicap intellectuel ou la survenue d'une détérioration cognitive évolutive est possible. C'est notamment le cas dans les observations rapportées avec d'autres manifestations neurologiques et on souligne ici la situation de handicaps multiples de certains patients.

L'évaluation et le suivi doivent comprendre la détection de ces difficultés afin de permettre la mise en place des soins et aides adaptés.

Se référer au PNDS Générique des polyhandicaps (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/11_mai_2020_texte_pnds_generique_polyhandicap.pdf).

Epilepsie

Le syndrome de Perrault est caractérisé par l'existence fréquente de dysfonctionnement mitochondrial, et implique l'emploi de médicaments possédant une toxicité mitochondriale minimale lorsque l'anomalie génétique causale démontre l'implication de la mitochondrie ou reste indéterminée. L'épilepsie n'est pas rapportée de manière fréquente dans les observations disponibles, et tous les gènes responsables du syndrome de Perrault n'ont pas été impliqués. La rareté des observations ne permet pas de définir précisément le risque associé aux anomalies d'un gène donné. Une épilepsie a été rapportée associée à des anomalies des gènes *CLPP*, *LARS2*, *RMND1*, impliqués dans le fonctionnement mitochondrial et le gène *HSD17B4*.

- **Traitement d'urgence de la crise** : le traitement de l'épilepsie dans ce contexte ne se distingue pas du consensus international de traitement de l'épilepsie.
- **Traitement de fond** : le choix d'un traitement antiépileptique de fond doit tenir compte du risque d'interférence des antiépileptiques avec le fonctionnement mitochondrial. La décision d'un traitement de fond doit donc être multidisciplinaire au sein ou après contact avec un CRMR ou CCMR des maladies mitochondriales.

Le valproate de sodium ayant un effet inhibiteur sur la chaîne respiratoire mitochondriale est contre-indiqué. Lorsqu'il est déjà utilisé chez un patient, sa poursuite peut être envisagée mais doit faire l'objet d'une évaluation multidisciplinaire au sein d'un CRMR ou CCMR des maladies mitochondriales.

Le traitement devra privilégier les molécules dont la toxicité mitochondriale est minimale (e.g. gabapentine, lamotrigine, lévétiracétam).

Des traitements complémentaires ou alternatifs existent, en particulier chez l'enfant, un régime cétogène. Ils doivent faire l'objet d'une mise en place et d'une surveillance attentive en milieu hospitalier spécialisé.

Dans le contexte d'une atteinte mitochondriale il est utile de se référer au PNDS syndrome MELAS et maladies apparentées (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/pnds_melas_texte_septembre_2021.pdf).

4.6 Prise en charge médico-sociale

La prise en charge des traitements médicaux et rééducatifs peut faire l'objet d'une demande de prise en charge à 100% par la sécurité sociale. Des compensations financières peuvent être demandées auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) en fonction de chaque cas aussi bien pendant l'enfance qu'à l'âge adulte. **Ces demandes**

sont le plus souvent réalisées par le médecin généraliste. Le dossier doit être complété par l'ORL pour la fiche complémentaire concernant la caractérisation de l'atteinte auditive.

La prise en charge financière de l'appareillage auditif conventionnel se fait à 100% par la Sécurité Sociale jusqu'à l'âge de 20 ans. La Caisse Primaire d'Assurance Maladie donne 2 allocations forfaitaires annuelles d'entretien et le remboursement des embouts. Après l'âge de 20 ans, la MDPH peut aider à financer l'achat d'appareils auditifs via la prestation de compensation de handicap.

En raison de l'existence d'une déficience sensorielle, une prise en charge organisée par un établissement scolaire spécialisé doit être étudiée au cas par cas. Le choix de l'établissement devra tenir compte de la répercussion fonctionnelle du Syndrome de Perrault, après mise en place de la prise en charge médicale (réhabilitation précoce de l'audition, besoin d'une prise en charge plus globale en cas d'atteinte neurologique associée) : établissement pour enfants malentendants en fonction du mode de communication ; établissement accueillant des enfants porteurs de troubles neurologiques.

Il est important dans tous les cas d'informer l'enseignant de la surdité de l'enfant afin de mettre en place des stratégies d'aide, basées sur le positionnement à l'avant de la classe et du côté de la meilleure oreille en cas d'asymétrie auditive.

Afin de répondre aux besoins particuliers de l'élève sourd, la mise en œuvre d'aides techniques et humaines est formalisée dans un PPS (Projet Personnalisé de Scolarisation) sur décision de la MDPH, suite à une demande à l'initiative des parents. Micro HF, AESH (Accompagnant aux Élèves en Situation de Handicap), adaptations pédagogiques, codeurs en LfPC, interprètes en LSF peuvent être mis en place.

Il existe trois modalités principales de scolarisation :

- **Scolarisation individuelle en milieu ordinaire** dans l'établissement de référence avec possibilité :
 - d'appui par un service médico-social (SESSAD - Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile ou SSEFIS - Service de Soutien à l'Education Familiale et à l'Integration Scolaire),
 - d'attribution de matériel adapté,
 - d'intervention d'un AESH, de codeurs en LfPC etc.
- **Scolarisation en milieu ordinaire avec l'appui d'un dispositif collectif** de type ULIS (Unité Localisée d'Inclusion Scolaire) ou PEJS (Pôle d'Enseignement des Jeunes Sourds):
 - ULIS pour les élèves qui nécessitent un enseignement adapté dans le cadre de regroupements, en plus des adaptations pédagogiques et des mesures de compensation prévues en milieu ordinaire,
 - PEJS pour regrouper les élèves sourds dans un secteur géographique donné ainsi que les ressources nécessaires à leur accompagnement dans le respect de leur profil linguistique (bilingue LSF/langue française ou Langue française avec ou sans LfPC). Il est constitué d'un ensemble articulé d'établissements scolaires des premier et second degrés.
- **Scolarisation dans une Unité d'Enseignement relevant du secteur médico-social**, UE interne à l'établissement spécialisé ou UE externalisée dans un établissement scolaire pour favoriser l'inclusion sociale.

4.7 Prise en charge et suivi psychologique

Établir un diagnostic précoce d'IOP et proposer un traitement approprié peuvent souvent réduire ou prévenir les séquelles à long terme de cette pathologie.

Les femmes souffrant d'IOP ont plus de difficultés sur le plan de la santé physique et psychologique. Il est recommandé de leur proposer un soutien psychosocial afin de minimiser les répercussions de ce diagnostic sur leur qualité de vie. Ces patientes doivent être motivées et rassurées quant à l'importance du THS. Elles doivent être soutenues dans leur potentiel désir de grossesse.

Se référer à la page 35 du PNDS sur l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264990/fr/insuffisance-ovarienne-prematuree-iop).

Les autres symptômes présentés par les patients peuvent requérir un accompagnement psychologique, à toutes les étapes du diagnostic, de la prise en charge et du suivi.

4.8 Éducation thérapeutique du patient et de sa famille, personnalisée en fonction du tableau clinique

- Fonction de la gravité de l'atteinte auditive :
 - En cas de surdité légère à moyenne ou unilatérale, l'éducation thérapeutique doit insister sur le risque d'aggravation et sur la prise en charge rapide des aggravations auditives. De même, les situations à risque de surdité brusque seront à éviter (sports à risque de traumatisme crânien, pratiques à risque de barotraumatisme) ;
 - En cas de surdité profonde implantée cochléaire, l'éducation thérapeutique rejoint celle de tous les patients implantés cochléaires et insiste sur la nécessité d'un entretien du matériel, d'un port quotidien du processeur, d'une bonne connaissance des potentialités du processeur (programmes, aides technique ...), d'une rééducation orthophonique et personnelle, et d'un suivi régulier en centre d'implantation.

- Éducation thérapeutique de la patiente avec IOP
 - Une approche multidimensionnelle devrait être adoptée incluant l'initiation et la gestion d'un traitement hormonal substitutif et la gestion de la contraception ou de la fertilité, ainsi qu'un soutien psychosocial, un suivi annuel pour évaluer la fonction thyroïdienne, la fonction surrénalienne et la prise en charge gynécologique .
 - Un suivi à long terme est approprié et il incombe au praticien qui gère le THS à long terme de le réévaluer régulièrement, parallèlement à un examen du risque médical à long terme. Il est également important que cette prise en charge soit entreprise en collaboration avec des experts en fertilité. Une information sur les futures chances de grossesse naturelle et les options de prise en charge de l'infertilité sont nécessaires. Une prise en charge psychologique est le plus souvent souhaitable car des options, comme le don d'ovocytes peuvent avoir une incidence sur la façon dont une jeune femme aborde ses relations futures et sa capacité à être en couple sur le long terme

4.9 Recours aux associations de patients

Centre d'Information sur l'Implant Cochléaire : **CISIC**
<https://www.cisic.fr>

Union Nationale des Associations de Parents d'Enfants Déficieux Auditifs : **UNAPEDA**
<https://www.unapeda.asso.fr>

Collectif **BAMP** : Association de patients et ex-patients de l'AMP, de personnes infertiles, stériles ayant recours aux techniques d'AMP. Association de parents et futurs parents d'enfants nés via l'amp et l'amp don de gamètes
<https://bamp.fr>

5 Suivi

| Période | Tranche d'âge | ORL | | Endocrinologie | | | Neurologie | |
|---------------|------------------------|----------------|---|---------------------------------------|--|--------------------|---|--|
| | | | | Filles | | Les 2 sexes | | |
| | | Suivi clinique | Suivi paraclinique | Suivi clinique | Suivi paraclinique | Suivi paraclinique | Suivi clinique | Suivi paraclinique |
| Au diagnostic | <11 ans | Otoscopie | Tests auditifs subjectifs et objectifs Bilan vestibulaire Imagerie de l'angle ponto-cérébelleux | - | FSH, LH, AMH | TSH | Examen neurologique Si ataxie : échelle SARA | EEG si besoin ENMG si suspicion de neuropathie IRM cérébrale si signe neurologique |
| | 11 ans- fin de puberté | | | Stade de Tanner | FSH, E2, LH, AMH, âge osseux | | | |
| | Adulte | | | Signes de carence oestrogénique | FSH, E2, LH, AMH, âge osseux, échographie pelvienne, DMO | | | |
| Suivi | <11 ans | Otoscopie | Annuel | - | FSH, LH, AMH/ 2 ans | TSH | Examen neurologique Si ataxie : échelle SARA | EEG si besoin |
| | 11 ans- fin de puberté | | | Stade de Tanner/ 6 mois | En fin de puberté : échographie pelvienne, âge osseux en fonction de la clinique | | | |
| | Adulte | | | Suivi gynécologique classique : 1x/an | FSH, E2, AMH/ an si absence d'IOP avérée ; DMO tous les 5 ans si IOP | | | |

5.1 Objectifs

Optimiser la prise en charge et dépister précocément les complications

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge et le suivi reposent sur une coopération multidisciplinaire, souvent coordonnée par le généticien, et font intervenir :

- Pédiatres et médecins généralistes
- Oto-rhino-laryngologistes
- Endocrinologue ou endocrinopédiatres
- Gynécologues
- Généticiens cliniciens
- Neurologues
- Audioprothésistes
- Orthophonistes
- Régleurs d'implant cochléaire
- Kinésithérapeutes
- Psychomotriciens

- Psychologues
- Assistants sociaux

5.3 Rythme et contenu des consultations

5.3.1 Suivi ORL

- **Suivi auditif :**

Devant le caractère évolutif de la surdité, un bilan auditif subjectif annuel est nécessaire. Il pourra être complété par un bilan objectif au besoin.

Ce suivi s'organise autour de l'ORL référent et de l'audioprothésiste en cas de réhabilitation auditive.

En l'absence de résultat moléculaire disponible chez la fratrie, un bilan auditif subjectif annuel est conseillé

- **Suivi vestibulaire :**

Le bilan vestibulaire peut être répété en cas de manifestation clinique : vertige, instabilité, trouble à la marche, apparition d'un nystagmus, etc...

5.3.2 Suivi endocrinien

- **A l'âge pédiatrique :**

En cas d'insuffisance ovarienne avérée, un suivi clinique tous les 6 mois est à prévoir.

- **A l'âge adulte :**

Une fois que le THS est débuté, les femmes atteintes d'IOP doivent faire l'objet d'un examen hormonal et clinique annuel, en particulier avec un examen gynécologique, une palpation des seins, une mesure du poids et de la pression artérielle.

5.3.3 Suivi neurologique

La rareté des observations d'anomalies et leur variabilité ne permettent pas, à l'analyse de la littérature, de dégager une attitude consensuelle pour assurer leur surveillance et leur prise en charge.

Le but principal du suivi est d'évaluer l'évolution des signes, de rechercher et traiter d'éventuelles complications ; les traitements disponibles sont symptomatiques :

- Médecine Physique et de Réadaptation et coordination dans un contexte multidisciplinaire de neuro-rééducation (associant neurologue, neuropédiatre et MPR) qui orienteront vers les thérapeutes requis (kinésithérapeutes, ergothérapeutes notamment) et les aides techniques adaptées pour :
 - les troubles de la marche de l'équilibre
 - les troubles de la coordination
 - les douleurs neuropathiques
- Centre de Lutte contre la Douleur pour les douleurs neuropathiques
- Traitement de la crise et traitement de fond de l'épilepsie, le cas échéant (Valproate contre-indiqué)
- Surveillance métabolique attentive en milieu hospitalier spécialisé pour les enfants sous régime cétogène
- Orthophonie pour :
 - la dysarthrie et les troubles phonatoires liés à la surdité
 - les troubles de la déglutition qui peuvent se surajouter ; il est important de les prendre en charge précocement
- Bilan neuropsychologique pour la confirmation d'une éventuelle détérioration cognitive évolutive, permettant des aides et soins adaptés

En fonction du tableau clinique et après l'évaluation d'un neurologue ou neuropédiatre, des explorations complémentaires (imagerie, électrophysiologie) peuvent être prescrites.

La fréquence de suivi des patients dépend de la nature et de l'évolutivité des complications neurologiques constatées au bilan initial et en cours d'évolution. Une fréquence annuelle paraît raisonnable en l'absence d'évolutivité franche du tableau clinique qui doit être réévalué par le neurologue, neuropédiatre référent.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Catherine VINCENT-DELORME, responsable du centre de référence des surdités génétiques du CHU de Lille (tél. 03 20 44 49 11 / surditesgenetiques@chu-lille.fr) et le Dr Delphine DUPIN-DEGUINE, responsable du centre de compétence des surdités génétiques du CHU de Toulouse (tél. 05 61 77 90 79).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Catherine VINCENT-DELORME, généticienne clinicienne, Lille
- Dr Delphine DUPIN-DEGUINE, généticienne clinicienne, Toulouse
- Dr Clémence VANLERBERGHE, généticienne clinicienne, Lille
- Pr Patrick CALVAS, généticien clinicien, Toulouse
- Pr Sophie CATTEAU-JONARD, gynécologue médicale, Lille
- Dr Christine LEFEVRE, endocrinopédiatre, Lille
- Dr Yohan GALLOIS, ORL, Toulouse
- Dr Fabienne ORY MAGNE, neurologue, Toulouse

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Anne BESNARD, médecin généraliste, Cholet
- Dr Marie PRIVAT, pédiatre généraliste, Toulouse
- Dr Julie LAMBLIN, ORL, Lille
- Dr Nicolas-Xavier BONNE, ORL, Lille
- Pr Sophie CHRISTIN-MAITRE, endocrinologue, Paris
- Dr Maryse CARTIGNY, endocrinologue, Lille
- Dr Alban ZIEGLER, généticien, Angers
- Dr Roseline CAUMES, neuropédiatre, Lille
- Dr Françoise TRAYNARD, association CISIC
- Mme Christelle GARNIER, psychologue, Toulouse
- Mme Laurence BELLENGIER, chargée de mission du centre de référence des surdités génétiques du CHU de Lille
- Mme Catherine DAOUD, présidente de l'association CISIC
- Mme ALVAREZ, mère d'une patiente touchée par le syndrome de Perrault

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 la page web du service de génétique du CHU de Lille.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Centres des surdités génétiques : Filière Sensgene
<https://www.sensgene.com>

Centre de Référence des Surdités Génétiques (Site coordonnateur)

AP-HP Hôpital Necker – Enfants malades, Service de génétique – Dr Sandrine MARLIN
149 rue de Sèvres, 75743, Paris Cedex 15
Tél. 01 71 39 60 04

Centres de Référence des Surdités Génétiques (Sites constitutifs)

CHRU Lille – Dr Catherine VINCENT-DELORME
2 avenue Oscar Lambret, 59037, Lille Cedex
Tél. 03 20 44 49 11

AP-HP Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière – Dr Isabelle MOSNIER
47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651, Paris
Tél. 01 42 17 74 40

Centres de Compétence des Surdités Génétiques

CHU Toulouse Purpan – Dr Delphine Dupin-Deguine
2 rue Viguerie, 31059, Toulouse Cedex 09
Tél. 05 61 77 90 79

AP-HM CHU Timone Enfant – Dr Sabine SIGAUDY
80 rue Brochier, 13354, Marseille Cedex 5
Tél. 04 94 38 67 49

AP-HP HU Robert Debre – Dr Laurence PERRIN-SABOURIN
48 boulevard Sérurier, 75019, Paris
Tél. 01 40 03 36 18

CHU Grenoble Alpes – Pr Klaus DIETRICH
Bd de la Chantourne CS 10217, 38000, Grenoble
Tél. 04 76 76 72 85

CHU Nantes – Hôtel Dieu – Dr Vincent MARIE
5 allée de l'Île Gloriette BP
1005, 44093, Nantes Cedex 1
Tél. 02 40 08 32 45

CHU Limoges Hôpital Mère-Enfant – Dr Justine LERAT
2 avenue Martin Luther King, 87042, Limoges Cedex
Tél. 05 55 05 55 55

CHU Rouen – Dr Anne-Marie GUERROT
1 rue de Germont, 76031, Rouen Cedex
Tél. 02 32 88 87 47

CHU St Etienne – Hôpital Nord – Dr Renaud TOURAINE
Avenue Albert Raimond, 42055, Saint Etienne
Tél. 04 77 82 81 16

CHU Dijon – Hôpital d'enfants – Dr Sophie Nambot
1 bd Jeanne d'Arc, 21079, Dijon Cedex
Tél. 03 80 29 53 13

CHRU Tours – Hôpital Bretonneau – Pr Annick TOUTAIN
2 boulevard Tonnelé, 37044, Tours Cedex 9
Tél. 02 47 47 47 99

CH La Réunion GHSR – Dr Marie Line JACQUEMONT
11 rue de l'Hôpital, 97460, Saint Paul
Tél. 02 62 35 92 48

CH Le Mans – Dr Radka Stoeva
194 avenue Rubillard, 72037, Le Mans Cedex 09
Tél. 02 44 71 01 84

CHRU Nancy – Hôpital d'Enfants – Dr Laetitia LAMBERT
29 av. du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035, Nancy Cedex
Tél. 03 83 34 43 76 / 03 83 15 45 00

Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant – Dr Damien Haye
59 Boulevard Pinel, 69677, Bron Cedex
Tél. 04 27 85 55 73

CHU Clermont-Ferrand Site Estaing – Dr Fanny LAFFARGUE
30 place Henri Dunant BP 69, 63003, Clermont-Ferrand Cedex
Tél. 04 73 75 00 50

CHU Reims – Hôpital Maison Blanche – Dr Céline POIRSIER
45 rue Cognacq Jay, 51092, Reims Cedex
Tél. 03 26 78 78 78

CHU Rennes – Hôpital Pontchaillou – Pr Benoit GODEY
2 rue Henri Le Guilloux, 35033, Rennes Cedex 9
Tél. 02 99 28 42 86

CHU Besançon – Site Saint Jacques – Dr Juliette PIARD
2 place Saint-Jacques, 25030, Besançon Cedex
Tél. 03 81 21 81 87

HUS Strasbourg – Hôpital de Hautepierre – Pr Hélène DOLLFUS
1 place de l'Hôpital BP 426, 67091, Strasbourg Cedex
Tél. 03 88 11 67 53

CHU Bordeaux – Hôpital Pellegrin – Pr Didier LACOMBE
12 rue Dubernat, 33404, Talence Cedex
Tél. 05 56 79 59 81

Centres des pathologies gynécologiques rares : Filière Firendo
<http://www.firendo.fr>

Centre de référence des pathologies gynécologiques rares : Site Coordonnateur

AP-HP Hôpital universitaire Necker-Enfants malades- Pr Michel Pollak
149 rue de Sèvres, 75743 PARIS Cedex 15
Tél : 01 44 48 17 96 ou 01 44 49 48 02

Centres de référence des pathologies gynécologiques rares : Sites Constitutifs

APHP-Hôpitaux universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix-Pr Philippe Touraine
47-83 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris
Tél : 01 42 16 00 00

Hôtel-Dieu Saint-Jacques-Dr Catherine Pienkowi
2 Rue Charles Viguerie, 31300 Toulouse
Tél : 05 61 77 22 33

Centres de compétence des pathologies gynécologiques rares

Centre hospitalier universitaire régional de Tours - Hôpital Bretonneau-Dr Peggy Renoult-
Pierre
2 Bd Tonnellé, 37000 Tours
Tél : 02 47 47 47 47

Centre hospitalier universitaire de Rennes - Hôpital Sud-Dr Sylvie Nivot-Adamiak
16 Bd de Bulgarie, 35200 Rennes
Tél : 02 99 28 43 21

Centre hospitalier universitaire de Strasbourg - Hôpital Civil-Dr Stéphanie Juvigny-Bonn
1 Pl. de l'Hôpital, 67000 Strasbourg
Tél : 03 88 11 67 68

APHP-Hôpital Cochin-Pr Geneviève Plu-Bureau
27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris
Tél : 01 58 41 41 41

Centre hospitalier universitaire d'Angers-Dr Patrice Rodien
4 Rue Larrey, 49100 Angers
Tél : 02 41 35 36 37

Centre hospitalier universitaire de Marseille - Hôpital de la Conception-Pr Thierry Brue
147 Bd Baille, 13005 Marseille
Tél : 04 91 38 00 00

Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand - Hôpital Gabriel-Montpied-Dr Igor
Tauveron
58 Rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand
Tél : 04 73 75 49 31

Centre hospitalier régional universitaire de Besançon - Hôpital Jean Minjoz
3 Bd Alexandre Fleming, 25000 Besançon
Tél : 03 81 66 81 66

Centre hospitalier régional universitaire de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre-Dr Maryse Cartigny-Maciejewski
Av. Eugène Avinée, 59000 Lille
Tél : 03 20 44 59 62

Hôpital Bicêtre-Dr Lise Duranteau
78 Rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre
Tél : 01 45 21 21 21

Institut mutualiste Montsouris-Dr Christine Louis Sylvestre
42 Bd Jourdan, 75014 Paris
Tél : 01 56 61 62 63

Centre hospitalier intercommunal de Créteil-Pr Bassam Haddad
40 Av. de Verdun, 94000 Créteil
Tél : 01 45 17 50 00

Centre hospitalier universitaire de Brest - Hôpital de la Cavale Blanche-Pr Véronique Kerlan
Bd Tanguy Prigent, 29200 Brest
Tél : 02 98 22 33 33

Centre hospitalier universitaire d'Amiens-Picardie - Site Sud-Dr Hélène Bony-Trifunovic
1 Rue du Professeur Christian Cabrol, 80000 Amiens
Tél : 03 22 08 80 00

Centre hospitalier universitaire de Nantes - Hôpital Enfant-Adolescent-Dr Sabine Baron
9 Quai Moncousu, 44036 Nantes
Tél : 02 40 08 33 33

Centre hospitalier universitaire de Nice - Hôpital l'Archet 2-Pr Patrick Fenichel
151 Rte de Saint-Antoine, 06200 Nice
Tél : 04 92 03 77 77

Centre hospitalier universitaire de Reims - Hôpital Robert Debré-Pr Brigitte Delemer
Rue du Général Koenig, 51100 Reims
Tél : 03 26 78 78 78

Centre hospitalier universitaire de Bordeaux - Hôpital Pellegrin-Dr Vanessa Vautier
Pl. Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux
Tél : 05 56 79 56 79

Centre hospitalier régional universitaire de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve-Dr
371 Av. du Doyen Gaston Giraud, 34090 Montpellier
Tél : 04 67 33 67 33

Centre hospitalier universitaire de Rouen - Hôpital Charles Nicolle-Dr Mireille Castanet
37 Bd Gambetta, 76000 Rouen
Tél : 02 32 88 89 90

Centre hospitalier universitaire de Nancy - Hôpitaux de Brabois-Dr Aline Ranke-Chretien
Rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy
Tél : 03 83 85 85 85

Centres de Référence de Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement (CMERC) : Filière Firendo
<http://www.firendo.fr>

APHP - Hôpital Armand Trousseau - Service des Explorations Fonctionnelles Endocriniennes
26 avenue du Docteur Arnold Netter 75571 Paris CEDEX 12 France

APHP - Hôpital Necker Enfants Malades - Unité d'endocrinologie, diabétologie et gynécologie pédiatriques
149 rue de Sèvres 75743 Paris CEDEX 15 France

APHP - Hôpital Robert Debré - Service d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques
48 boulevard Sérurier 75935 Paris CEDEX 19 France

APHP - Hôpital Saint-Antoine - Service d'endocrinologie
184 rue du Faubourg St Antoine 75571 Paris CEDEX 12 France

APHP - Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière Charles Foix - Service d'endocrinologie et médecine de la reproduction
47-83 Boulevard de l'Hôpital 75651 Paris CEDEX 13 France

Centres de Référence de la filière Défiscience
<https://www.defiscience.fr>

Centre de référence des Malformations et Maladies congénitales du cervelet : Site coordonnateur

Hôpital trousseau – pavillon Brissaud-Service Neuropédiatrie et Génétique- Dr Lydie Burglen
26 avenue du Dr Arnold Netter 75012 PARIS, France
Tél : 01 71 73 81 78 ou 01 44 73 61 76

Centre de référence des Malformations et Maladies congénitales du cervelet : Site constitutif

CHRU LILLE – Hôpital Calmette-Bâtiment Paul Boulanger-Dr Audrey Riquet
Boulevard du Pr Jules Leclercq-59037 LILLE Cedex
Tél : 03 20 44 63 85

Centres de compétence des Malformations et Maladies congénitales du cervelet :

HÔPITAL PITIÉ-SALPÊTRIÈRE-UF génétique médicale- Dr Cyril Mignot
47-83 Boulevard de l'Hôpital-75013 PARIS
Tél : 01.42.16.12.56

CHU D'AMIENS – Hôpital Nord-Service de Neurologie Pédiatrique- Pr Patrick Berquin
Place Victor Pauchet-80054 AMIENS Cedex 1
Tél : 03 22 08 76 70

CHU de Reims – Hopital Américan- AMH2 3ème étage- Dr Pascal Sabouraud
Service de pédiatrie A – Unité de neurologie pédiatrique
47 Rue Cognacq Jay-51092 REIMS
Tél : 03 26 78 33 82

CHU de Rennes – Hôpital Sud-Service de génétique clinique- Dr Laurent Pasquier
16 Boulevard de Bulgarie BP 90347-35203 RENNES CEDEX 2
Tél : 02 99 26 67 44

CHU de TOURS-Hôpital Bretonneau-Bâtiment Olympe de Gouges-Dr Stéphanie Arpin
Service de Génétique – Unité de Génétique Clinique
2, boulevard Tonnellé-37044 Tours Cedex 9
Tel : 02 47 47 47 99

CHRU BESANÇON – Hôpital Saint Jacques-Dr Caroline Pâris
Service Handicap de l'Enfant-3 boulevard Flemming
25030 BESANÇON
Tél : 03 81 21 91 20

CHU DE LYON HCL-Hôpital Femme-Mère-Enfant-Pr Laurent Guibaud
Service de neurologie pédiatrique
59 Boulevard Pinel-69677 BRON Cedex
Tél : 04 27 85 57 72

CHU de Bordeaux-Service de Génétique Médicale- Pr Cyril Goizet
Ecole de sages-femmes 3es étage-Groupe hospitalier Pellegrin
Place Amélie Raba-Léon-33076 BORDEAUX Cedex
Tél : 05 56 79 59 52

CHRU de Montpellier – Hôpital Gui de Chauliac-Pôle Femme Mère Enfant-Pr François Rivier
Service de Neurologie Pédiatrique
80 Avenue Augustin Fliche-34295 MONTPELLIER Cedex 5
Tél : 04 67 33 01 87

CHU Nice_Secretariat de neuropédiatrie-Dr Gaële Pitelet
Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval
57 avenue de la Californie
06202 NICE
Tél : 04 92 03 08 49

Annexe 3. Liste des centres français d'implants cochléaires

Liste en 2022, extraite du site web du CISIC (<https://www.cisic.fr/implant/liste-des-hopitaux>), des liens sur la page permettent d'avoir accès à plus d'informations, centre par centre, ainsi qu'à des témoignages.

France métropolitaine

Amiens

CHU Amiens Picardie
Service ORL et CCF
Avenue René Laënnec.Salouël
80054 AMIENS Cedex 1
Tél. 03 22 08 89 60

Angers

CHU d'Angers
Service ORL
4 rue Larrey
49933 ANGERS Cedex 9
Tél. 02 41 35 39 89

Besançon

CHU de Besançon - Hôpital Jean Minjot
Service ORL
boulevard Fleming
25030 BESANCON Cedex
Tél. 03 81 66 82 38

Bordeaux

CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin
Service ORL
Bâtiment PQR – Entrée 2 – 1er étage
Place Amélie-Raba-Léon
33076 BORDEAUX Cedex
Tél. 05 56 79 47 57

Brest

CHU de Brest - Hôpital Morvan
Service ORL
5 avenue Foch
29200 BREST
Tél. 02 98 22 35 51

Caen

CHU de Caen - Hôpital Côte de Nacre
Service ORL
avenue Côte de Nacre
14033 CAEN CEDEX 5
Tél. 02 31 06 46 38

Clermont-Ferrand

CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital Gabriel Montpied
Service ORL
58 rue Montalembert
63003 CLERMONT-FERRAND Cedex 1
Tél. 04 73 75 16 85

Dijon

CHU de Dijon - Hôpital Général
Service ORL
BP 1519
21033 DIJON Cedex
Tél. 03 80 29 37 58

Grenoble

CHU de Grenoble - Hôpital A. Michallon
Service ORL
38043 GRENOBLE Cedex 09
Tél. 04 76 76 56 56

Lille

CHU de Lille - Hôpital Roger Salengro
Service ORL
avenue Prof. Émile Laine
59037 LILLE Cedex
Tél. 03 20 44 62 05

Limoges

CHU Limoges - Hôpital Dupuytren
Service ORL
2 avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex
Tél. 05 55 05 62 35

Lyon

CHU Lyon - Hôpital Édouard Herriot
Place d'Arsonval
Service ORL Pavillon U
69437 LYON Cedex 03

Marseille

Hôpital de la Conception
Service ORL
147 Boulevard Baille
13005 MARSEILLE

Hôpital La Timone

Service ORL
264 rue St Pierre
13385 MARSEILLE Cedex 05
Tél. 04 91 38 60 81

Montpellier

CHU Montpellier - Hôpital Gui de CHAULIAC
Département ORL et CMF
80 avenue Augustin Fliche
34295 MONTPELLIER Cedex 5
Tél. 04.67.33.68.90 (adultes) 04.67.33.68.04 (enfants)

Nancy

CHRU de Nancy
Service ORL
29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
C.O. n° 34
54035 NANCY Cedex
Tél. 03 83 85 15 83

Nantes

CHU Nantes - Hôtel Dieu
Service ORL
Hôtel-Dieu
1 place A. Ricordeau
44093 Nantes cedex 1
Tél. 02.40.08.34.37

Nice

Institut Universitaire de la Face & du Cou
Service ORL
31 Avenue Valombrose
CS 63145
06103 NICE Cedex 2
Tél. 04 92 03 17 05 ou 04 92 03 17 18

Paris

Pôles enfants
Hôpital Necker
Service ORL
149 rue de Sèvres
75 015 PARIS
Tél. 01 44 49 40 00

Hôpital Robert Debré
Service ORL
48 boulevard Sérurier
75 PARIS 19ème
75935 PARIS Cedex 19
Tél. 01 40 03 24 07

Pôles adultes
Hôpital Pitié-Salpêtrière
50-52, Boulevard Vincent Auriol
75013 PARIS
Service ORL
Tél. 01 42 16 26 10

Hôpital Rothschild
Service ORL
5 rue Santerre
75012 PARIS
Tél. 01 40 19 36 61

Poitiers
CHU de Poitiers
Service ORL
2, rue de la Milétrie
CS90577
86021 POITIERS Cedex
Tél. 05 49 44 44 44

Reims
CHU de Reims - Hôpital Robert Debré
Service ORL
avenue du Général Koenig
51092 REIMS Cedex
Tél. 03 26 78 71 25

Rennes
CHU de Rennes - Hôpital de Pontchaillou
Service ORL
2 rue Henri Le Guilloux
35000 RENNES
Tél. 02 99 28 42 85

Rouen
CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle
Service ORL
1 rue de Germont
76031 ROUEN Cedex
Tél. 02 32 88 82 66

Saint-Etienne
Hôpital Nord
Service ORL
Avenue Albert Raimond
42270 SAINT PRIEST EN JAREZ
Tél. 04 77 12 77 94

Strasbourg
CHU de Strasbourg - Hôpital Hautepierre
Service ORL
1 avenue Molière
67098 STRASBOURG Cedex
Tél. 03 88 12 76 56

Toulouse
Hôpital Pierre-Paul Riquet (sur le site de Purpan)
Service ORL
1 place du Docteur Baylac
TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9

Tours

Pôle adulte
Hôpital Bretonneau
Service ORL
2 boulevard Tonnelé
37044 TOURS
Tél. 02 47 47 39 28

Pôle enfant
Hôpital Gatien de Clocheville
Service ORL
49 boulevard Béranger
37000 TOURS
Tél. 02 47 47 88 38

France DOM/TOM

Guadeloupe

CHU de Pointe-à-Pitre/Abymes
Service ORL
Route de Chauvel
BP 465
97159 POINTE-A-PITRE
GUADELOUPE
tel: 05 90 89 14 60 et 05 90 89 14 69

Martinique

CHU de Martinique
Cité Hospitalière Mangot-Vulcin
Service ORL et pathologie Cervico-faciale
Route de Vert Pré
BP 429
97232 LE LAMENTIN
MARTINIQUE
tel: 05 96 48 80 72

Nouvelle-Calédonie

Unité d'implantation cochléaire du Centre Hospitalier Territorial de Nouméa
Service Stomatologie / ORL
7 av Paul Doumer
BP J5
98849 NOUMEA Cedex
Nouvelle-Calédonie
Tél. (687) 25 67 53

La Réunion

CHU de la Réunion
Centre Hospitalier Félix Guyon - Site NORD
Service ORL
allée des Topazes
Bellepierre
97405 SAINT-DENIS Cedex
Tél. : 02 62 90 56 41
Fax : 02 62 90 66 49

Annexe 4. Développement normal du langage oral

BRIN F. et al., 1997, dictionnaire d'orthophonie encarts pages 41 à 49, Isbergues, Ortho Edition

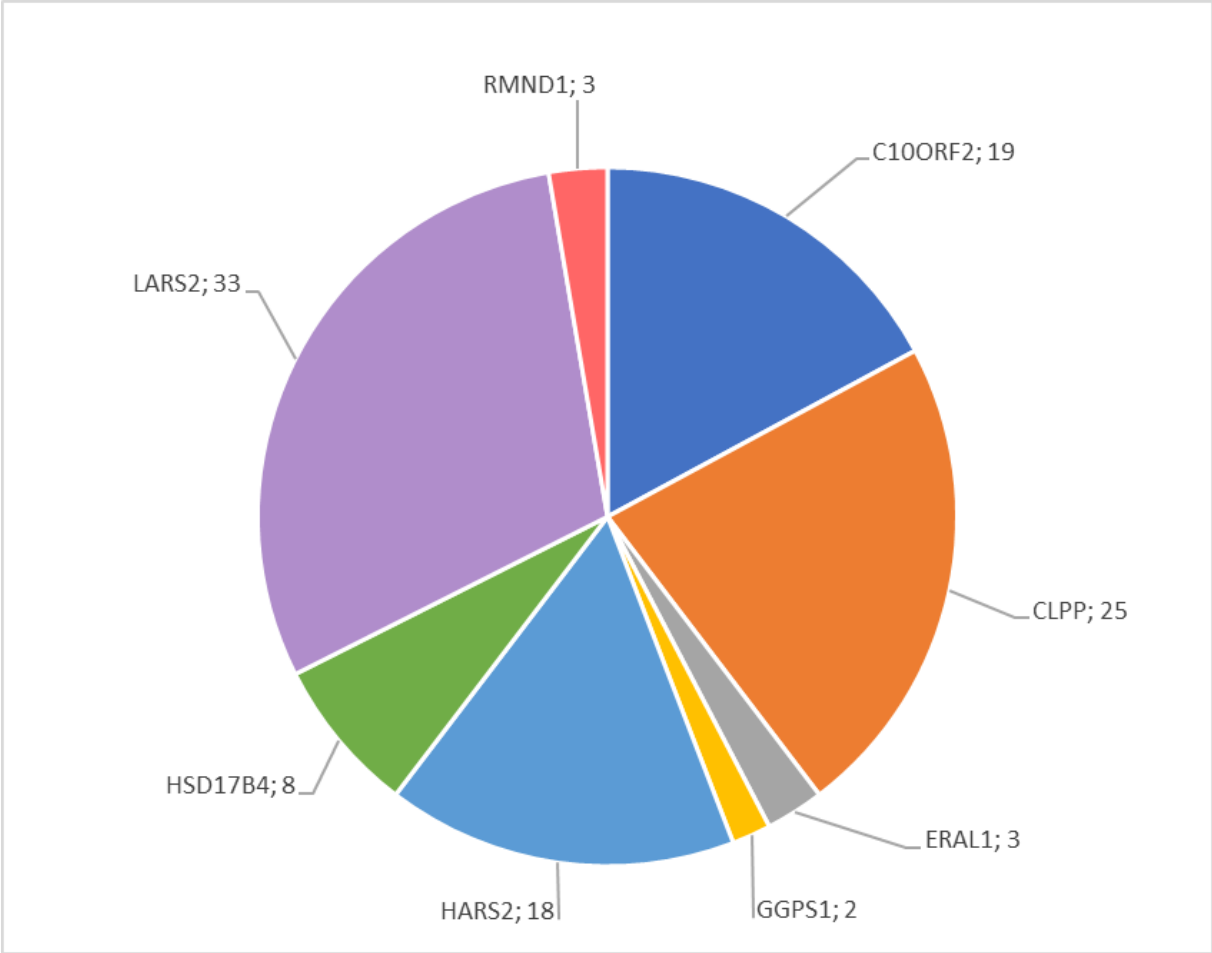
| Ages | Développement du langage | |
|--------------------------|---|---|
| | Perception et compréhension | Production et expression |
| De la naissance à 3 mois | <p>De la naissance à 1 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - réagit à la voix - compréhension indifférenciée mais sensibilité à la prosodie et au rythme - discrimination et préférence pour la langue et la voix maternelle <p>De 2 à 3 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - réagit aux informations environnementales - capacités de catégorisation des sons | <p>De la naissance à 1 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - jasis <p>De 2 à 3 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - début des vocalisations et des vocalisations réponses - imite certaines mimiques - sourire intentionnel réponse |
| De 3 à 6 mois | <p>De 3 à 4 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - réactions aux intonations de la voix maternelle - s'oriente vers la voix <p>De 4 à 5 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - est apaisé par la parole - début d'attention conjointe - reconnaissance des syllabes dans des énoncés différents <p>De 5 à 6 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - comprend les différences d'intonation (approbation et désapprobation) - réagit au « non » et à son nom - semble reconnaître les mots « papa » et « maman » - catégorisation des voyelles | <p>De 3 à 4 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - premiers rires et cris de joie - premiers « areu » et sons glottaux <p>De 4 à 5 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - gazouillis - sons vocaliques - début de contrôle de la phonation - renvoi des vocalisations parentales - mise en place des procédures référentielles et prédicatives dans la communication <p>De 5 à 6 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - vocalisations de mieux en mieux maîtrisées - variations et imitations des intonations - rit aux éclats - répond à son nom en vocalisant |
| De 6 à 9 mois | <p>De 6 à 7 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - regarde la personne qui parle - possibilité de correspondance entre les voyelles et les mouvements de bouche <p>De 7 à 8 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - réagit bien au « non » - donne un objet sur demande verbale <p>De 8 à 9 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - comprend « non, bravo, au revoir » - détection des frontières de syntagmes | <p>De 6 à 7 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - babillage canonique - vocalise face à son image ou ses jouets <p>De 7 à 8 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - poursuite babillage canonique - chantonne - rires adaptés <p>De 8 à 9 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - imitation de sons produits par l'entourage - contours intonatoires influencés par la langue maternelle |

| | | |
|-----------------|--|---|
| De 9 à 12 mois | <p>De 9 à 10 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - début de compréhension lexicale en contexte <p>De 10 à 11 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - reconnaissance de mots connus hors contexte - détection des frontières des mots - réorganisation des catégories perceptives en fonction de la structure phonologique de la langue maternelle <p>De 11 à 12 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une trentaine de mots compris en contexte - apprentissage de mots associés à leur référent | <p>De 9 à 10 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « non » de la tête - gestes de « au revoir » et « bravo » apparaissent <p>De 10 à 11 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - babillage varié en longueur et intonation - sélection d'un répertoire de consonnes et syllabes adaptées à la langue maternelle <p>De 11 à 12 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apparition des premiers mots - présence de productions stables en relation avec les situations |
| De 12 à 18 mois | <ul style="list-style-type: none"> - comprend 100 à 150 mots - comprend les phrases courtes en situation - répond à des consignes simples | <p>Vers 16 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de plus en plus de productions stables - production de 50 mots (substantifs surtout) - holophrases (mot-phrase) - juxtaposition de deux mots |
| De 18 à 24 mois | <ul style="list-style-type: none"> - compréhension de plus de 200 mots - désignation d'objets puis sur des images - distingue certaines catégories de mots - comprend les consignes à 2 éléments sans geste d'accompagnement - compréhension des relations syntaxiques entre les mots (en contexte) - la sémantique et la prosodie sont cohérentes | <ul style="list-style-type: none"> - répond « non » - répétition de mots - production de 50 à 170 mots - petites phrases agrammaticales (2 ou 3 mots) <p>A partir de 20 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - augmentation rapide du vocabulaire (250 à 300 mots) - début d'acquisition du genre et nombre - dit son nom dans la parole - absence des finales des mots - absence des groupes consonantiques en « R » et « L » |
| De 2 à 3 ans | <ul style="list-style-type: none"> - comprend un bon nombre de locutions spatiales et temporelles - comprend la question « quand ? » - connaît les principales couleurs et parties du corps - différencie « gros, grand, petit » - oppose passé, présent, futur - obéit aux ordres plus complexes | <ul style="list-style-type: none"> - accroissement rapide du lexique - phrase de 3 ou 4 mots avec verbe et adjectif - élaboration syntaxique se poursuit - apparition des articles, pronoms, prépositions et quelques adverbes - questionne beaucoup sur le lexique - converse avec ses jouets |
| De 3 à 4 ans | <p>Compréhension :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de substantifs abstraits et d'adjectifs de dimension - des notions grammaticales comparatives - des questions où ? et pourquoi ? - des termes relatifs à l'espace et au temps | <ul style="list-style-type: none"> - lexique de 400 à 900 mots - se nomme - utilise les pronoms personnels - fait varier le temps - fautes grammaticales moins fréquentes - phrases d'au moins 6 mots - coordination avec « et » - raconte ce qu'il a fait (se libère de l'action et des contraintes de temps et d'espace) |

| | | |
|--------------|--|--|
| De 4 à 5 ans | <ul style="list-style-type: none"> - compréhension de quand ? et comment ? - compréhension de « entre, autour et au milieu » - obéit à des consignes relatives à des objets absents | <ul style="list-style-type: none"> - conjugue aux temps simples - emploie des relatives - accorde l'adjectif - utilise des mots grossiers - joue avec les mots - adapte progressivement son discours à l'interlocuteur - tous les sons sont acquis hormis les oppositions « s/z » et « ch/j » |
| De 5 à 6 ans | <p>Quasiment tout le langage est compris</p> <ul style="list-style-type: none"> - comprend les phrases interrogatives (sujet inversé) - s'intéresse au sens des mots - discrimine les sons proches - souhaite apprendre à lire | <ul style="list-style-type: none"> - phrases complexes (expansion et concordance) - utilise toutes les notions relatives à l'espace et au temps - conjugue et accorde les verbes irréguliers - dit son nom, son âge et son adresse - peut expliquer et définir - raconte de façon claire |
| Après 6 ans | <p>En ce qui concerne le temps : apprentissage des saisons, des mois, de la date, des notions de durée, de l'heure</p> <p>En ce qui concerne l'espace : apprentissage des termes géométriques et de situation spatiale</p> | <ul style="list-style-type: none"> - formulation des questions avec la négation - utilisation du pronom personnel en rapport avec un référent connu - différenciation sémantique dans des champs proches - augmentation continue du stock lexical |

Annexe 5. Répartition des gènes selon les descriptions de la littérature

Effectif total : 111 patients



Annexe 6. Signes IRM, figure extraite de l'article de Teunissen

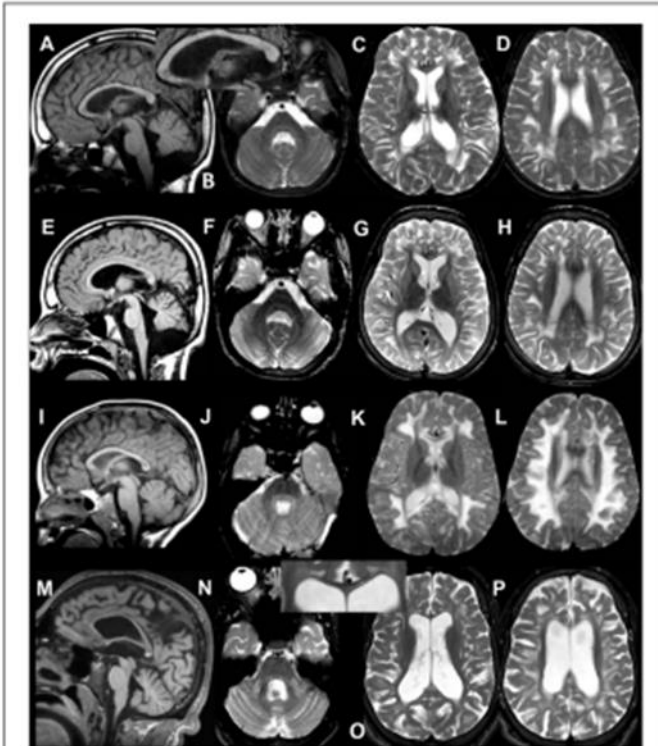


FIGURE 1 | MRI of patient 1.1 at 9 years (A–D) and 12 years (E–H).

The first MRI shows signal abnormalities in the middle blade of the corpus callosum [(A,C) and inset in (A)]; inhomogeneous mainly multifocal signal abnormalities in the subcortical and deep cerebral white matter, sparing a periventricular rim (C,D); and slight cerebral (C,D) but no cerebellar atrophy (A,B). At follow-up, slightly increased cerebral and cerebellar atrophy is seen. **MRI of patient 2 at 4 years (I–L) and 20 years (M–P).** The first MRI shows signal abnormalities in the middle blade of the corpus callosum (I,K), inhomogeneous, mainly confluent signal abnormalities in the subcortical and deep cerebral white matter, sparing a periventricular rim (K,L) and no cerebral or cerebellar atrophy (I–L). At follow-up, severe cerebral and milder cerebellar atrophy is seen (M–P). The corpus callosum is highly atrophic, but the selective involvement of the middle blade is still seen [inset in (O)]. Within the posterior fossa, signal abnormalities are present in the middle cerebellar peduncles and pontine central tegmental tracts (N).

Annexe 7. Corrélation génotype-phénotype

Recherche bibliographique effectuée dans Pubmed Medline

Sélection des articles traitant des syndromes de Perrault ou associant au moins surdité et dysgénésie gonadique.

Sélection des articles traitant des formes variantes cliniquement. En particulier association à des manifestations neurologiques.

Sélection des articles traitant des manifestations cliniques collectées en rapport avec les variants des 8 gènes considérés comme responsables de syndrome de Perrault : *CLPP*, *ERAL1*, *GGPS1*, *HARS2*, *HSD17B4*, *LARS2*, *RMND1*, *TWNK*.

Recueil des phénotypes décrits en association préférentielle avec un ou des gènes responsables du syndrome de Perrault ou en rapport avec une des grandes voies physiopathologiques connues à ce jour.

Recherche de corrélations alléliques avec l'expression des formes cliniques distinctes sous la responsabilité d'un des gènes sélectionnés.

Le syndrome de Perrault est défini comme l'existence d'un phénotype variable selon les sexes, associant une surdité neurosensorielle chez les femmes et les hommes à une dysgénésie ovarienne chez la femme. Dans les deux sexes des manifestations neurologiques peuvent survenir chez certains sujets(1). On subdivise le syndrome en deux formes principales de type I « statique », associant les signes cardinaux, surdité neurosensorielle et insuffisance ovarienne chez la femme mais dépourvus des manifestations neurologiques et de type II dans laquelle se développent des manifestations neurologiques progressives(2). Le syndrome est rare et le nombre des cas recensés limite l'établissement de corrélations probantes entre les génotypes et les phénotypes rencontrés(3,4). Les formes dont la cause génétique est identifiée ne représentent qu'environ 50% des cas diagnostiqués(5) . Il existe enfin une variabilité interfamiliale des manifestations liées à un même gène(6) et une variabilité intrafamiliale pour les variants pathogènes d'un même gène(7,8).

Nous retiendrons, en l'état actuel des connaissances, les phénotypes provoqués par les variations pathogènes homozygotes ou hétérozygotes composites des huit gènes suivant : *CLPP*(9), *ERAL1*(10), *GGPS1*(11), *HARS2*(12), *HSD17B4*(1), *LARS2*(13), *RMND1*(14), *TWNK*(15) actuellement considérés comme responsables d'anomalies cliniques regroupées sous le terme de syndrome de Perrault(16).

Syndrome de Perrault

| Gène responsable | Principales Manifestations cliniques | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------|--------------------------------------|---|-------------|--------------------------------|--------------------------|--|------------|--|---------------------------------------|---------------|-----------|--------------|---------------------|------------------------|--|
| | Type I | | | Type II | | | | | | | | | | | |
| | Surdité | Insuffisance ovarienne primaire ou secondaire | Azoospermie | Ataxie cérébelleuse | Neuropathie périphérique | Déficiência / détérioration intellectuelle | Épilepsie | Paraparésie spastique / syndrome pyramidal | Anomalies IRM de la substance blanche | Microcéphalie | Myopathie | Rétinopathie | Hyper/hypothyroïdie | Manifestations rénales | |
| CLPP | REF(4,5,9,17,18,21,22) | REF(4,5,9,17,18) | REF(18) | REF(9,18,21,22) | REF(9,18,22) | REF(9,18,22) | REF(9,22) | REF(21,22) | REF(9,21,22) | REF(9) | | | | | |
| ERAL1 | REF(10) | REF(10) | | | | | | | | | | | | | |
| GGPS1 | REF(5,11) | REF(5,11) | | REF(5) | | REF(5) | | | | | REF(5,11) | | | | |
| HARS2 | REF(4,8,12,24) | REF(4,8,12) | | | | | | | | | | | REF(4) | | |
| HSD17B4 | REF(1,18,25-35) | REF(1,18,27,29,30,32,34,35) | REF(28) | REF(1,18,25,27-29,31,32,33-35) | REF(1,25,28,29,35) | REF(1,18,28,29,32) | REF(26) | REF(31,32) | REF(1,18,28,29,32) | | | REF(25,26) | REF(22) | | |
| LARS2 | REF(4,5,13,18,36-43,59) | REF(4,5,13,18,36-39,41-43,59) | | REF(18,37,39) | REF(18) | REF(37,38,39) | REF(38,39) | REF(39) | REF(39) | | REF(41) | | | | |
| RMND1 | REF(14,44) | REF(14,44) | | | | | REF(14) | REF(14) | REF(14) | REF(14) | | | | REF(14,44) | |
| TWINK | REF(4,15,18,45-48) | REF(4,15,18,45-48) | | REF(4,15,18,45-48) | REF(4,15,45-48) | | | REF(47) | REF(46) | | REF(45) | | REF(45-46) | | |

Références bibliographiques :

1. Pierce SB, Walsh T, Chisholm KM, Lee MK, Thornton AM, Fiumara A, et al. Mutations in the DBP-Deficiency Protein HSD17B4 Cause Ovarian Dysgenesis, Hearing Loss, and Ataxia of Perrault Syndrome. *Am J Hum Genet.* 13 août 2010;87(2):282-8.
2. Fiumara A, Sorge G, Toscano A, Parano E, Pavone L, Opitz JM. Perrault syndrome: evidence for progressive nervous system involvement. *Am J Med Genet A.* 30 juill 2004;128A(3):246-9.
3. Ołdak M, Oziębło D, Pollak A, Stępniaak I, Lazniewski M, Lechowicz U, et al. Novel neuro-audiological findings and further evidence for TWNK involvement in Perrault syndrome. *J Transl Med [Internet].* 8 févr 2017 [cité 3 mai 2021];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5299684/>
4. Lerat J, Jonard L, Loundon N, Christin-Maitre S, Lacombe D, Goizet C, et al. An Application of NGS for Molecular Investigations in Perrault Syndrome: Study of 14 Families and Review of the Literature. *Hum Mutat.* déc 2016;37(12):1354-62.
5. Tucker EJ, Rius R, Jaillard S, Bell K, Lamont PJ, Travessa A, et al. Genomic sequencing highlights the diverse molecular causes of Perrault syndrome: a peroxisomal disorder (PEX6), metabolic disorders (CLPP, GGPS1), and mtDNA maintenance/translation disorders (LARS2, TFAM). *Hum Genet.* oct 2020;139(10):1325-43.
6. Jenkinson EM, Clayton-Smith J, Mehta S, Bennett C, Reardon W, Green A, et al. Perrault syndrome: further evidence for genetic heterogeneity. *J Neurol.* mai 2012;259(5):974-6.
7. Marlin S, Lacombe D, Jonard L, Leboulanger N, Bonneau D, Goizet C, et al. Perrault syndrome: Report of four new cases, review and exclusion of candidate genes. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(5):661-4.
8. Karstensen HG, Rendtorff ND, Hindbæk LS, Colombo R, Stein A, Birkebæk NH, et al. Novel HARS2 missense variants identified in individuals with sensorineural hearing impairment and Perrault syndrome. *Eur J Med Genet.* mars 2020;63(3):103733.
9. Jenkinson EM, Rehman AU, Walsh T, Clayton-Smith J, Lee K, Morell RJ, et al. Perrault Syndrome Is Caused by Recessive Mutations in CLPP, Encoding a Mitochondrial ATP-Dependent Chambered Protease. *Am J Hum Genet.* 4 avr 2013;92(4):605-13.
10. Chatzispayrou IA, Alders M, Guerrero-Castillo S, Zapata Perez R, Haagmans MA, Mouchiroud L, et al. A homozygous missense mutation in ERAL1, encoding a mitochondrial rRNA chaperone, causes Perrault syndrome. *Hum Mol Genet.* 1 juill 2017;26(13):2541-50.
11. Foley AR, Zou Y, Dunford JE, Rooney J, Chandra G, Xiong H, et al. GGPS1 Mutations Cause Muscular Dystrophy/Hearing Loss/Ovarian Insufficiency Syndrome. *Ann Neurol.* août 2020;88(2):332-47.
12. Pierce SB, Chisholm KM, Lynch ED, Lee MK, Walsh T, Opitz JM, et al. Mutations in mitochondrial histidyl tRNA synthetase HARS2 cause ovarian dysgenesis and sensorineural hearing loss of Perrault syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 19 avr 2011;108(16):6543-8.
13. Pierce SB, Gersak K, Michaelson-Cohen R, Walsh T, Lee MK, Malach D, et al. Mutations in LARS2, encoding mitochondrial leucyl-tRNA synthetase, lead to premature ovarian failure and hearing loss in Perrault syndrome. *Am J Hum Genet.* 4 avr 2013;92(4):614-20.
14. Demain L a. M, Antunes D, O'Sullivan J, Bhaskhar SS, O'Keefe RT, Newman WG. A known pathogenic variant in the essential mitochondrial translation gene RMND1 causes a Perrault-like syndrome with renal defects. *Clin Genet.* 2018;94(2):276-7.
15. Morino H, Pierce SB, Matsuda Y, Walsh T, Ohsawa R, Newby M, et al. Mutations in Twinkle primase-helicase cause Perrault syndrome with neurologic features. *Neurology.* 25 nov 2014;83(22):2054-61.
16. Faridi R, Rea A, Fenollar-Ferrer C, O'Keefe RT, Gu S, Munir Z, et al. New insights into Perrault syndrome, a clinically and genetically heterogeneous disorder. *Hum Genet [Internet].* 2 août 2021 [cité 2 sept 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02319-7>

17. Dursun F, Mohamoud HSA, Karim N, Naeem M, Jelani M, Kırmızıbekmez H. A Novel Missense Mutation in the CLPP Gene Causing Perrault Syndrome Type 3 in a Turkish Family. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 1 déc 2016;8(4):472-7.
18. Demain L a. M, Urquhart JE, O'Sullivan J, Williams SG, Bhaskar SS, Jenkinson EM, et al. Expanding the genotypic spectrum of Perrault syndrome. *Clin Genet*. févr 2017;91(2):302-12.
19. Al-Agha AE, Ahmed IA, Nuebel E, Moriwaki M, Moore B, Peacock KA, et al. Primary Ovarian Insufficiency and Azoospermia in Carriers of a Homozygous PSMC3IP Stop Gain Mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 févr 2018;103(2):555-63.
20. Chatzispayrou IA, Alders M, Guerrero-Castillo S, Zapata Perez R, Haagmans MA, Mouchiroud L, et al. A homozygous missense mutation in ERAL1, encoding a mitochondrial rRNA chaperone, causes Perrault syndrome. *Hum Mol Genet*. 1 juill 2017;26(13):2541-50.
21. Ahmed S, Jelani M, Alrayes N, Mohamoud HSA, Almramhi MM, Anshasi W, et al. Exome analysis identified a novel missense mutation in the CLPP gene in a consanguineous Saudi family expanding the clinical spectrum of Perrault Syndrome type-3. *J Neurol Sci*. 2015;353(1-2):149-54.
22. Theunissen TEJ, Szklarczyk R, Gerards M, Hellebrekers DMEI, Mulder-Den Hartog ENM, Vanoevelen J, et al. Specific MRI Abnormalities Reveal Severe Perrault Syndrome due to CLPP Defects. *Front Neurol* [Internet]. 16 nov 2016 [cité 3 mai 2021];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5110515/>
23. Pallister PD, Opitz JM. The Perrault syndrome: autosomal recessive ovarian dysgenesis with facultative, non-sex-limited sensorineural deafness. *Am J Med Genet*. 1979;4(3):239-46.
24. Yu J, Jiang W, Cao L, Na X, Yang J. Two novel likely pathogenic variants of HARS2 identified in a Chinese family with sensorineural hearing loss. *Hereditas* [Internet]. 24 nov 2020 [cité 3 mai 2021];157. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7684720/>
25. McMillan HJ, Worthylake T, Schwartzentruber J, Gottlieb CC, Lawrence SE, Mackenzie A, et al. Specific combination of compound heterozygous mutations in 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 4 (HSD17B4) defines a new subtype of D-bifunctional protein deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 22 nov 2012;7:90.
26. Mizumoto H, Akashi R, Hikita N, Kumakura A, Yoshida Y, Honda A, et al. Mild case of D-bifunctional protein deficiency associated with novel gene mutations. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. avr 2012;54(2):303-4.
27. Kim MJ, Kim SJ, Kim J, Chae H, Kim M, Kim Y. Genotype and phenotype heterogeneity in perrault syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. févr 2013;26(1):e25-27.
28. Lieber DS, Hershman SG, Slate NG, Calvo SE, Sims KB, Schmahmann JD, et al. Next generation sequencing with copy number variant detection expands the phenotypic spectrum of HSD17B4-deficiency. *BMC Med Genet*. 6 mars 2014;15(1):30.
29. Lines MA, Jobling R, Brady L, Marshall CR, Scherer SW, Rodriguez AR, et al. Peroxisomal D-bifunctional protein deficiency. *Neurology*. 18 mars 2014;82(11):963-8.
30. Amor DJ, Marsh APL, Storey E, Tankard R, Gillies G, Delatycki MB, et al. Heterozygous mutations in HSD17B4 cause juvenile peroxisomal D-bifunctional protein deficiency. *Neurol Genet* [Internet]. 18 oct 2016 [cité 3 mai 2021];2(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5070413/>
31. Marelli C, Guissart C, Hubsch C, Renaud M, Villemin JP, Larrieu L, et al. Mini-Exome Coupled to Read-Depth Based Copy Number Variation Analysis in Patients with Inherited Ataxias. *Hum Mutat*. déc 2016;37(12):1340-53.
32. Chen K, Yang K, Luo SS, Chen C, Wang Y, Wang YX, et al. A homozygous missense variant in HSD17B4 identified in a consanguineous Chinese Han family with type II Perrault syndrome. *BMC Med Genet* [Internet]. 23 août 2017 [cité 3 mai 2021];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5568266/>
33. Landau YE, Heimer G, Barel O, Shalva N, Marek-Yagel D, Veber A, et al. Four patients with D-bifunctional protein (DBP) deficiency: Expanding the phenotypic spectrum of a highly variable disease. *Mol Genet Metab Rep*. déc 2020;25:100631.

34. Jiao B, Zhou Z, Hu Z, Du J, Liao X, Luo Y, et al. Homozygosity mapping and next generation sequencing for the genetic diagnosis of hereditary ataxia and spastic paraplegia in consanguineous families. *Parkinsonism Relat Disord.* nov 2020;80:65-72.
35. Matsuda Y, Morino H, Miyamoto R, Kurashige T, Kume K, Mizuno N, et al. Biallelic mutation of HSD17B4 induces middle age-onset spinocerebellar ataxia. *Neurol Genet* [Internet]. 16 janv 2020 [cité 3 mai 2021];6(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6975179/>
36. Soldà G, Caccia S, Robusto M, Chiereghin C, Castorina P, Ambrosetti U, et al. First independent replication of the involvement of LARS2 in Perrault syndrome by whole-exome sequencing of an Italian family. *J Hum Genet.* avr 2016;61(4):295-300.
37. Kosaki R, Horikawa R, Fujii E, Kosaki K. Biallelic mutations in LARS2 can cause Perrault syndrome type 2 with neurologic symptoms. *Am J Med Genet A.* févr 2018;176(2):404-8.
38. Chérot E, Keren B, Dubourg C, Carré W, Fradin M, Lavillaureix A, et al. Using medical exome sequencing to identify the causes of neurodevelopmental disorders: Experience of 2 clinical units and 216 patients. *Clin Genet.* 2018;93(3):567-76.
39. van der Knaap MS, Bugiani M, Mendes MI, Riley LG, Smith DEC, Rudinger-Thirion J, et al. Biallelic variants in LARS2 and KARS cause deafness and (ovario)leukodystrophy. *Neurology.* 12 mars 2019;92(11):e1225-37.
40. Carminho-Rodrigues MT, Klee P, Laurent S, Guipponi M, Abramowicz M, Cao-van H, et al. LARS2-Perrault syndrome: a new case report and literature review. *BMC Med Genet.* 18 mai 2020;21(1):109.
41. Riley LG, Rudinger-Thirion J, Frugier M, Wilson M, Luig M, Alahakoon TI, et al. The expanding LARS2 phenotypic spectrum: HLASA, Perrault syndrome with leukodystrophy, and mitochondrial myopathy. *Hum Mutat.* août 2020;41(8):1425-34.
42. Al-Jaroudi D, Enabi S, AlThagafi MS. Perrault syndrome with amenorrhea, infertility, Tarlov cyst, and degenerative disc. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* déc 2019;35(12):1037-9.
43. Pan Z, Xu H, Tian Y, Liu D, Liu H, Li R, et al. Perrault syndrome: Clinical report and retrospective analysis. *Mol Genet Genomic Med.* oct 2020;8(10):e1445.
44. Oziębło D, Pazik J, Stępniaak I, Skarżyński H, Ołdak M. Two Novel Pathogenic Variants Confirm RMND1 Causative Role in Perrault Syndrome with Renal Involvement. *Genes* [Internet]. 8 sept 2020 [cité 3 mai 2021];11(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7564844/>
45. Ołdak M, Oziębło D, Pollak A, Stępniaak I, Lazniewski M, Lechowicz U, et al. Novel neuro-audiological findings and further evidence for TWNK involvement in Perrault syndrome. *J Transl Med.* 8 févr 2017;15(1):25.
46. Domínguez-Ruiz M, García-Martínez A, Corral-Juan M, Pérez-Álvarez ÁI, Plasencia AM, Villamar M, et al. Perrault syndrome with neurological features in a compound heterozygote for two TWNK mutations: overlap of TWNK-related recessive disorders. *J Transl Med.* 28 août 2019;17(1):290.
47. Fekete B, Pentelényi K, Rudas G, Gál A, Grosz Z, Illés A, et al. Broadening the phenotype of the TWNK gene associated Perrault syndrome. *BMC Med Genet* [Internet]. 18 déc 2019 [cité 3 mai 2021];20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6921552/>
48. Gotta F, Lamp M, Geroldi A, Trevisan L, Origone P, Fugazza G, et al. A novel mutation of Twinkle in Perrault syndrome: A not rare diagnosis? *Ann Hum Genet.* sept 2020;84(5):417-22.
49. Riley LG, Rudinger-Thirion J, Schmitz-Abe K, Thorburn DR, Davis RL, Teo J, et al. LARS2 Variants Associated with Hydrops, Lactic Acidosis, Sideroblastic Anemia, and Multisystem Failure. *JIMD Rep.* 2016;28:49-57.
50. 't Hart LM, Hansen T, Rietveld I, Dekker JM, Nijpels G, Janssen GMC, et al. Evidence that the mitochondrial leucyl tRNA synthetase (LARS2) gene represents a novel type 2 diabetes susceptibility gene. *Diabetes.* juin 2005;54(6):1892-5.

51. Ng YS, Alston CL, Diodato D, Morris AA, Ulrick N, Kmoch S, et al. The clinical, biochemical and genetic features associated with RMND1-related mitochondrial disease. *J Med Genet.* nov 2016;53(11):768-75.
52. Ulrick N, Goldstein A, Simons C, Taft RJ, Helman G, Pizzino A, et al. RMND1-Related Leukoencephalopathy With Temporal Lobe Cysts and Hearing Loss-Another Mendelian Mimicker of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Neurol.* janv 2017;66:59-62.
53. Mehtälä ML, Lensink MF, Pietikäinen LP, Hiltunen JK, Glumoff T. On the molecular basis of D-bifunctional protein deficiency type III. *PloS One.* 2013;8(1):e53688.
54. Ferdinandusse S, Denis S, Mooyer PAW, Dekker C, Duran M, Soorani-Lunsing RJ, et al. Clinical and biochemical spectrum of D-bifunctional protein deficiency. *Ann Neurol.* janv 2006;59(1):92-104.
55. Ferdinandusse S, Ylianttila MS, Gloerich J, Koski MK, Oostheim W, Waterham HR, et al. Mutational spectrum of D-bifunctional protein deficiency and structure-based genotype-phenotype analysis. *Am J Hum Genet.* janv 2006;78(1):112-24.
56. Nikali K, Suomalainen A, Saharinen J, Kuokkanen M, Spelbrink JN, Lönnqvist T, et al. Infantile onset spinocerebellar ataxia is caused by recessive mutations in mitochondrial proteins Twinkle and Twinky. *Hum Mol Genet.* 15 oct 2005;14(20):2981-90.
57. González-Vioque E, Blázquez A, Fernández-Moreira D, Bornstein B, Bautista J, Arpa J, et al. Association of novel POLG mutations and multiple mitochondrial DNA deletions with variable clinical phenotypes in a Spanish population. *Arch Neurol.* janv 2006;63(1):107-11.
58. Pierce SB, Gulsuner S, Stapleton GA, Walsh T, Lee MK, Mandell JB, et al. Infantile onset spinocerebellar ataxia caused by compound heterozygosity for Twinkle mutations and modeling of Twinkle mutations causing recessive disease. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* [Internet]. juill 2016 [cité 3 mai 2021];2(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4990813/>
59. Zerkaoui M, Demain LAM, Cherkaoui Jaouad I, Ratbi I, Amjoud K, Urquhart JE, et al. Marfanoid habitus is a nonspecific feature of Perrault syndrome. *Clin Dysmorphol.* oct 2017;26(4):200-4.
60. Faridi R, Rehman AU, Morell RJ, Friedman PL, Demain L, Zahra S, et al. Mutations of SGO2 and CLDN14 collectively cause coincidental Perrault syndrome. *Clin Genet.* févr 2017;91(2):328-32.

Annexe 8. Tableaux des traitements hormonaux

Tableau 1 : Liste des progestatifs disponibles en France en 2022 (Vidal 2022)

| Voie d'administration | Classification | Spécialité | Dosage(s) | Posologie |
|---------------------------------|-------------------------|------------------------|---------------|------------|
| Per os (rarement voir vaginale) | Progestérone | Estima Gé® | 100 ou 200 mg | 1/jour |
| | Progestérone | Progestan ® | 100 ou 200 mg | 1/jour |
| | Progestérone micronisée | Utrogestan® | 100 ou 200 mg | 1/jour |
| | Progestérone | Progestérone Biogaran® | 100 ou 200 mg | 1/jour |
| | Progestérone | Progestérone Mylan® | 100 mg | 1 à 2/jour |
| Per os | Dydrogestérone | Duphaston® | 10 mg | 1 ou 2/j |

Posologie Progestérone: 100 mg si traitement continu ; 200 mg si traitement séquentiel 12-14 jours par mois

Posologie Dydrogestérone : 1 à 2 comprimés 12 à 14 jours par mois ou en continu

Tableau 2 : Liste des œstrogènes disponibles en France en 2022 (Vidal 2022)

| Voie d'administration | Spécialité | Dosage(s) | Posologie à l'âge adulte |
|------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|
| Per os | Estrofem® | 1 ou 2 mg | 1/jour |
| | Oromone® | 1 ou 2 mg | 1/jour |
| | Provames® | 1 ou 2 mg | 1/jour |
| Gel Percutané | Estreva® gel | 0,5 mg / pression | 1 à 3/jour |
| | Oestrodose 0.06% ® | 0,75 mg /pression | 1 à 2/jour |
| | Delidose® | 0,5 ou 1 mg /sachet | 1 à 2/jour |
| Patches transdermiques | Oesclim® | 25/37,5 µg | 2 patch /semaine |
| | Thais® | 25/50 µg | 2 patch /semaine |
| | Dermestril® | 25/50/100 µg | 2 patch /semaine |
| | Dermestril Septem® | 25/50/75 µg | 1 patch/semaine |
| | Femsept® | 50/75/100 µg | 1 patch/semaine |
| | Thais Sept® | 25/50 µg | 1 patch/semaine |
| | Estrapatch® | 40/60 µg | 1 patch/semaine |

Tableau 3 : liste des THM « prêts à emploi » disponibles en France en 2022 (Vidal 2022)

| Schéma | Voie d'administration | Spécialité | Dosage(s) | Présentation |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------------|--|------------------|
| Séquentiel (avec saignements) | Per os | Climaston® 1/10 | 1 mg d'E2 + 10 mg Dydrogestérone (14j) | 28 cp sans arrêt |
| | Per os | Climaston® 2/10 | 2 mg d'E2 + 10 mg Dydrogestérone (14j) | 28 cp |
| | Per os | Climène® | 2 mg valérate E2 + 1 mg Acétate Cyprotérone (10j) | 21 cp |
| | Per os | Divina® | 2 mg valérate E2 + 10 mg Acétate Médroxyprogestérone (10j) | 21 cp |
| | Per os | Trisequens® | 1 ou 2 mg valérate E2 + 1 mg Acétate Noréthindrone (10j) | 28 cp sans arrêt |
| | Per os | Novofemme® | 1 mg d'E2 + 1 mg d'Acétate de Noréthistérone | 28 cp sans arrêt |
| | Patch | Femsept combi® | 1,5 mg d'E2 + 1,5 mg Lévonorgestrel | 1 patch/semaine |
| Continu | Per os | Activelle® | 2 mg d'E2 + 1 mg Acétate Noréthindrone | 28cp |
| | Per os | Climaston® 0,5/2,5 | 0,5 mg d'E2 + 2,5 mg Dydrogestérone | 28cp |
| | Per os | Climaston® 1/5 | 1 mg d'E2 + 5 mg Dydrogestérone | 28 cp |
| | Per os | Kliogest® | 2 mg d'E2 + 1 mg Acétate Noréthindrone | 28 cp |
| | Per os | Angeliq® | 1mg d'E2 + 2 mg Drospirénone | 28 cp |
| | Per os | Duova® | 1 ou 2 mg d'E2 + 2,5 ou 5 mg Acétate Médroxyprogestérone | 28 cp |
| | Patch | Femseptevo® | 1,5 mg d'E2 + 0,525 mg Lévonorgestrel | 1 patch/semaine |

Références bibliographiques

Publications référencées dans Pubmed :

1: 't Hart LM, Hansen T, Rietveld I, Dekker JM, Nijpels G, Janssen GM, Arp PA, Uitterlinden AG, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Pols HA, Pedersen O, van Duijn CM, Heine RJ, Maassen JA. Evidence that the mitochondrial leucyl tRNA synthetase (LARS2) gene represents a novel type 2 diabetes susceptibility gene. *Diabetes*. 2005 Jun;54(6):1892-5.

2: Ahmed S, Jelani M, Alrayes N, Mohamoud HS, Almramhi MM, Anshasi W, Ahmed NA, Wang J, Nasir J, Al-Aama JY. Exome analysis identified a novel missense mutation in the CLPP gene in a consanguineous Saudi family expanding the clinical spectrum of Perrault Syndrome type-3. *J Neurol Sci*. 2015;353(1-2):149-54.

3: Aittomäki K. The genetics of XX gonadal dysgenesis. *Am J Hum Genet*. 1994 May;54(5):844-51.

4: Al-Agha AE, Ahmed IA, Nuebel E, Moriwaki M, Moore B, Peacock KA, Mosbrugger T, Neklason DW, Jorde LB, Yandell M, Welt CK. Primary Ovarian Insufficiency and Azoospermia in Carriers of a Homozygous PSMC3IP Stop Gain Mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Feb 1;103(2):555-563.

5: Al-Jaroudi D, Enabi S, Althagafi MS. Perrault syndrome with amenorrhea, infertility, Tarlov cyst, and degenerative disc. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Dec;35(12):1037-1039.

6: Ameen KH, Pinninti R. A rare cause for primary amenorrhoea. *J Hum Reprod Sci*. 2012 May;5(2):218-20. *Sci*. 2015 Oct-Dec;8(4):247.

7: Amor DJ, Marsh AP, Storey E, Tankard R, Gillies G, Delatycki MB, Pope K, Bromhead C, Leventer RJ, Bahlo M, Lockhart PJ. Heterozygous mutations in *HSD17B4* cause juvenile peroxisomal D-bifunctional protein deficiency. *Neurol Genet*. 2016 Oct 18;2(6):e114.

8: Brantly M, Avila NA, Shotelersuk V, Lucero C, Huizing M, Gahl WA. Pulmonary function and high-resolution CT findings in patients with an inherited form of pulmonary fibrosis, Hermansky-Pudlak syndrome, due to mutations in HPS-1. *Chest*. 2000 Jan;117(1):129-36.

9: Breen DP, Munoz DG, Lang AE. Twinkle-associated familial parkinsonism with Lewy pathology: Cause or predisposition? *Neurology*. 2020 Oct 6;95(14):644-647.

10: Brodie EJ, Zhan H, Saiyed T, Truscott KN, Dougan DA. Perrault syndrome type 3 caused by diverse molecular defects in CLPP. *Sci Rep*. 2018 Aug 27;8(1):12862.

11: Broenen E, Ranchin B, Besmond C, Freychet C, Fouilhoux A, Perouse de Montclos T, Ville D, Bacchetta J. RMND1 mutations in two siblings: Severe renal hypoplasia but different levels of extrarenal abnormality severity: The ethics of decision making. *Arch Pediatr*. 2019 Sep;26(6):377-380.

12: Carminho-Rodrigues MT, Klee P, Laurent S, Guipponi M, Abramowicz M, Cao-van H, Guinand N, Paoloni-Giacobino A. LARS2-Perrault syndrome: a new case report and literature review. *BMC Med Genet*. 2020 May 18;21(1):109.

13: Chae-Kim JJ, Gavrilova-Jordan L. Premature Ovarian Insufficiency: Procreative Management and Preventive Strategies. *Biomedicines*. 2018 Dec 28;7(1):2.

14: Chatzisprou IA, Alders M, Guerrero-Castillo S, Zapata Perez R, Haagmans MA, Mouchiroud L, Koster J, Ofman R, Baas F, Waterham HR, Spelbrink JN, Auwerx J, Mannens MM, Houtkooper RH, Plomp AS. A homozygous missense mutation in ERAL1, encoding a mitochondrial rRNA chaperone, causes Perrault syndrome. *Hum Mol Genet*. 2017 Jul 1;26(13):2541-2550.

15: Chen K, Yang K, Luo SS, Chen C, Wang Y, Wang YX, Li DK, Yang YJ, Tang YL, Liu FT, Wang J, Wu JJ, Sun YM. A homozygous missense variant in HSD17B4 identified in a consanguineous Chinese Han family with type II Perrault syndrome. *BMC Med Genet*. 2017 Aug 23;18(1):91.

16: Chérot E, Keren B, Dubourg C, Carré W, Fradin M, Lavillaureix A, Afenjar A, Burglen L, Whalen S, Charles P, Marey I, Heide S, Jacquette A, Heron D, Doummar D, Rodriguez D, Billette de Villemeur T, Moutard ML, Guët A, Xavier J, Périsset D, Cohen D, Demurger F, Quélin C, Depienne C, Odent S, Nava C, David V, Pasquier L, Mignot C. Using medical

exome sequencing to identify the causes of neurodevelopmental disorders: Experience of 2 clinical units and 216 patients. *Clin Genet*. 2018 Mar;93(3):567-576.

17: Christakos AC, Simpson JL, Younger JB, Christian CD. Gonadal dysgenesis as an autosomal recessive condition. *Am J Obstet Gynecol*. 1969 Aug 1;104(7):1027-30.

18: Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. *Trends Hear*. 2014 Jul 29;18:2331216514541361.

19: Demain LA, Urquhart JE, O'Sullivan J, Williams SG, Bhaskar SS, Jenkinson EM, Lourenco CM, Heiberg A, Pearce SH, Shalev SA, Yue WW, Mackinnon S, Munro KJ, Newbury-Ecob R, Becker K, Kim MJ, O'Keefe RT, Newman WG. Expanding the genotypic spectrum of Perrault syndrome. *Clin Genet*. 2017 Feb;91(2):302-312.

20: Demain LAM, Antunes D, O'Sullivan J, Bhaskar SS, O'Keefe RT, Newman WG. A known pathogenic variant in the essential mitochondrial translation gene *RMND1* causes a Perrault-like syndrome with renal defects. *Clin Genet*. 2018 Aug;94(2):276-277.

21: Domínguez-Ruiz M, García-Martínez A, Corral-Juan M, Pérez-Álvarez ÁI, Plasencia AM, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, Matilla-Dueñas A, Menéndez-González M, Del Castillo I. Perrault syndrome with neurological features in a compound heterozygote for two *TWINK* mutations: overlap of *TWINK*-related recessive disorders. *J Transl Med*. 2019 Aug 28;17(1):290.

22: Duan X, Wang W, Dong M, Wang L, Shao Z, Wang Z, Yuan Y, Wang R, Peng D. [Clinical and genetic analysis of a patient with Perrault syndrome and additional neurological features]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2019 Jun 10;36(6):577-580. Chinese.

23: Dursun F, Mohamoud HS, Karim N, Naeem M, Jelani M, Kirmizibekmez H. A Novel Missense Mutation in the *CLPP* Gene Causing Perrault Syndrome Type 3 in a Turkish Family. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016 Dec 1;8(4):472-477.

24: Esencan E, Cozzolino M, Imamoglu G, Seli E. Mitochondrial Stress Response Gene *Clpp* Is

Not Required for Granulosa Cell Function. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Dec 22;10(1):1.

25: Eshraghi AA, Polineni SP, Davies C, Shahal D, Mittal J, Al-Zaghal Z, Sinha R, Jindal U, Mittal R. Genotype-Phenotype Correlation for Predicting Cochlear Implant Outcome: Current Challenges and Opportunities. *Front Genet*. 2020 Jul 14;11:678.

26: Faridi R, Tona R, Brofferio A, Hoa M, Olszewski R, Schrauwen I, Assir MZK, Bandesha AA, Khan AA, Rehman AU, Brewer C, Ahmed W, Leal SM, Riazuddin S, Boyden SE, Friedman TB. Mutational and phenotypic spectra of *KCNE1* deficiency in Jervell and Lange-Nielsen Syndrome and Romano-Ward Syndrome. *Hum Mutat*. 2019 Feb;40(2):162-176.

27: Faridi R, Rea A, Fenollar-Ferrer C, O'Keefe RT, Gu S, Munir Z, Khan AA, Riazuddin S, Hoa M, Naz S, Newman WG, Friedman TB. New insights into Perrault syndrome, a clinically and genetically heterogeneous disorder. *Hum Genet*. 2022 Apr;141(3-4):805-819.

28: Faridi R, Rehman AU, Morell RJ, Friedman PL, Demain L, Zahra S, Khan AA, Tohlob D, Assir MZ, Beaman G, Khan SN, Newman WG, Riazuddin S, Friedman TB. Mutations of *SGO2* and *CLDN14* collectively cause coincidental Perrault syndrome. *Clin Genet*. 2017 Feb;91(2):328-332.

29: Fekete B, Pentelényi K, Rudas G, Gál A, Grosz Z, Illés A, Idris J, Csukly G, Domonkos A, Molnar MJ. Broadening the phenotype of the *TWINK* gene associated Perrault syndrome. *BMC Med Genet*. 2019 Dec 18;20(1):198.

30: Ferdinandusse S, Denis S, Mooyer PA, Dekker C, Duran M, Soorani-Lunsing RJ, Boltshauser E, Macaya A, Gärtner J, Majoie CB, Barth PG, Wanders RJ, Poll-The BT. Clinical and biochemical spectrum of D-bifunctional protein deficiency. *Ann Neurol*. 2006 Jan;59(1):92-104.

31: Ferdinandusse S, Ylianttila MS, Gloerich J, Koski MK, Oostheim W, Waterham HR, Hiltunen JK, Wanders RJ, Glumoff T. Mutational spectrum of D-bifunctional protein deficiency and structure-based genotype-phenotype analysis. *Am J Hum Genet*. 2006 Jan;78(1):112-24.

- 32: Finsterer J, Zarrouk Mahjoub S. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012 Jan;8(1):71-9.
- 33: Fiumara A, Sorge G, Toscano A, Parano E, Pavone L, Opitz JM. Perrault syndrome: evidence for progressive nervous system involvement. *Am J Med Genet A.* 2004 Jul 30;128A(3):246-9.
- 34: Foley AR, Zou Y, Dunford JE, Rooney J, Chandra G, Xiong H, Straub V, Voit T, Romero N, Donkervoort S, Hu Y, Markello T, Horn A, Qebibo L, Dastgir J, Meilleur KG, Finkel RS, Fan Y, Mamchaoui K, Duguez S, Nelson I, Laporte J, Santi M, Malfatti E, Maisonobe T, Touraine P, Hirano M, Hughes I, Bushby K, Oppermann U, Böhm J, Jaiswal JK, Stojkovic T, Bönnemann CG. GGPS1 Mutations Cause Muscular Dystrophy/Hearing Loss/Ovarian Insufficiency Syndrome. *Ann Neurol.* 2020 Aug;88(2):332-347.
- 35: França MM, Funari MFA, Lerario AM, Santos MG, Nishi MY, Domenice S, Moraes DR, Costalonga EF, Maciel GAR, Maciel-Guerra AT, Guerra-Junior G, Mendonca BB. Screening of targeted panel genes in Brazilian patients with primary ovarian insufficiency. *PLoS One.* 2020 Oct 23;15(10):e0240795.
- 36: Fujiki Y, Abe Y, Imoto Y, Tanaka AJ, Okumoto K, Honsho M, Tamura S, Miyata N, Yamashita T, Chung WK, Kuroiwa T. Recent insights into peroxisome biogenesis and associated diseases. *J Cell Sci.* 2020 May 11;133(9):jcs236943.
- 37: Gispert S, Parganlija D, Klinkenberg M, Dröse S, Wittig I, Mittelbronn M, Grzmil P, Koob S, Hamann A, Walter M, Büchel F, Adler T, Hrabé de Angelis M, Busch DH, Zell A, Reichert AS, Brandt U, Osiewacz HD, Jendrach M, Auburger G. Loss of mitochondrial peptidase Clpp leads to infertility, hearing loss plus growth retardation via accumulation of CLPX, mtDNA and inflammatory factors. *Hum Mol Genet.* 2013 Dec 15;22(24):4871-87.
- 38: González-Vioque E, Blázquez A, Fernández-Moreira D, Bornstein B, Bautista J, Arpa J, Navarro C, Campos Y, Fernández-Moreno MA, Garesse R, Arenas J, Martín MA. Association of novel POLG mutations and multiple mitochondrial DNA deletions with variable clinical phenotypes in a Spanish population. *Arch Neurol.* 2006 Jan;63(1):107-11.
- 39: Gotta F, Lamp M, Geroldi A, Trevisan L, Origone P, Fugazza G, Fabbri S, Nesti C, Rubegni A, Morani F, Santorelli FM, Bellone E, Mandich P. A novel mutation of Twinkle in Perrault syndrome: A not rare diagnosis? *Ann Hum Genet.* 2020 Sep;84(5):417-422.
- 40: Gottschalk ME, Coker SB, Fox LA. Neurologic anomalies of Perrault syndrome. *Am J Med Genet.* 1996 Nov 11;65(4):274-6.
- 41: Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol.* 2008 Feb;41(2):57-62.
- 42: Gruosso F, Montano V, Simoncini C, Siciliano G, Mancuso M. Therapeutic Management and Drug Safety in Mitochondrial Diseases-Update 2020. *J Clin Med.* 2020 Dec 29;10(1):94.
- 43: Gupta A, Colmenero I, Ragge NK, Blakely EL, He L, McFarland R, Taylor RW, Vogt J, Milford DV. Compound heterozygous RMND1 gene variants associated with chronic kidney disease, dilated cardiomyopathy and neurological involvement: a case report. *BMC Res Notes.* 2016 Jun 27;9:325.
- 44: Hock DH, Robinson DRL, Stroud DA. Blackout in the powerhouse: clinical phenotypes associated with defects in the assembly of OXPHOS complexes and the mitoribosome. *Biochem J.* 2020 Nov 13;477(21):4085-4132.
- 45: Imtiaz A, Belyantseva IA, Beirl AJ, Fenollar-Ferrer C, Bashir R, Bukhari I, Bouzid A, Shaikat U, Azaiez H, Booth KT, Kahrizi K, Najmabadi H, Maqsood A, Wilson EA, Fitzgerald TS, Tlili A, Olszewski R, Lund M, Chaudhry T, Rehman AU, Starost MF, Waryah AM, Hoa M, Dong L, Morell RJ, Smith RJH, Riazuddin S, Masmoudi S, Kindt KS, Naz S, Friedman TB. CDC14A phosphatase is essential for hearing and male fertility in mouse and human. *Hum Mol Genet.* 2018 Mar 1;27(5):780-798.
- 46: Ishizuka B. Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Feb 25;12:626924.
- 47: Janer A, Antonicka H, Lalonde E, Nishimura T, Sasarman F, Brown GK, Brown RM, Majewski J, Shoubridge EA. An RMND1 Mutation causes encephalopathy associated with multiple oxidative

phosphorylation complex deficiencies and a mitochondrial translation defect. *Am J Hum Genet.* 2012 Oct 5;91(4):737-43.

48: Janer A, van Karnebeek CD, Sasarman F, Antonicka H, Al Ghamdi M, Shyr C, Dunbar M, Stockler-Ispiroglu S, Ross CJ, Vallance H, Dionne J, Wasserman WW, Shoubridge EA. RMND1 deficiency associated with neonatal lactic acidosis, infantile onset renal failure, deafness, and multiorgan involvement. *Eur J Hum Genet.* 2015 Oct;23(10):1301-7.

49: Jenkinson EM, Clayton-Smith J, Mehta S, Bennett C, Reardon W, Green A, Pearce SH, De Michele G, Conway GS, Cilliers D, Moreton N, Davis JR, Trump D, Newman WG. Perrault syndrome: further evidence for genetic heterogeneity. *J Neurol.* 2012 May;259(5):974-6.

50: Jenkinson EM, Rehman AU, Walsh T, Clayton-Smith J, Lee K, Morell RJ, Drummond MC, Khan SN, Naeem MA, Rauf B, Billington N, Schultz JM, Urquhart JE, Lee MK, Berry A, Hanley NA, Mehta S, Cilliers D, Clayton PE, Kingston H, Smith MJ, Warner TT; University of Washington Center for Mendelian Genomics, Black GC, Trump D, Davis JR, Ahmad W, Leal SM, Riazuddin S, King MC, Friedman TB, Newman WG. Perrault syndrome is caused by recessive mutations in CLPP, encoding a mitochondrial ATP-dependent chambered protease. *Am J Hum Genet.* 2013 Apr 4;92(4):605-13.

51: Jiao B, Zhou Z, Hu Z, Du J, Liao X, Luo Y, Wang J, Yan X, Jiang H, Tang B, Shen L. Homozygosity mapping and next generation sequencing for the genetic diagnosis of hereditary ataxia and spastic paraplegia in consanguineous families. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Nov;80:65-72.

52: Karstensen HG, Rendtorff ND, Hindbæk LS, Colombo R, Stein A, Birkebæk NH, Hartmann-Petersen R, Lindorff-Larsen K, Højland AT, Petersen MB, Tranebjærg L. Novel HARS2 missense variants identified in individuals with sensorineural hearing impairment and Perrault syndrome. *Eur J Med Genet.* 2020 Mar;63(3):103733.

53: Kierdaszuk B, Kaliszewska M, Rusecka J, Kosińska J, Bartnik E, Tońska K, Kamińska AM, Kostera-Pruszczyk A. Progressive External Ophthalmoplegia in Polish Patients-From Clinical

Evaluation to Genetic Confirmation. *Genes (Basel).* 2020 Dec 31;12(1):54.

54: Kim MJ, Kim SJ, Kim J, Chae H, Kim M, Kim Y. Genotype and phenotype heterogeneity in Perrault syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013 Feb;26(1):e25-7.

55: Konovalova S, Tynismaa H. Mitochondrial aminoacyl-tRNA synthetases in human disease. *Mol Genet Metab.* 2013 Apr;108(4):206-11.

56: Kosaki R, Horikawa R, Fujii E, Kosaki K. Biallelic mutations in LARS2 can cause Perrault syndrome type 2 with neurologic symptoms. *Am J Med Genet A.* 2018 Feb;176(2):404-408.

57: Kosova G, Scott NM, Niederberger C, Prins GS, Ober C. Genome-wide association study identifies candidate genes for male fertility traits in humans. *Am J Hum Genet.* 2012 Jun 8;90(6):950-61.

58: Kros CJ, Steyger PS. Aminoglycoside- and Cisplatin-Induced Ototoxicity: Mechanisms and Otoprotective Strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Nov 1;9(11):a033548.

59: Kume K, Morino H, Miyamoto R, Matsuda Y, Ohsawa R, Kanaya Y, Tada Y, Kurashige T, Kawakami H. Middle-age-onset cerebellar ataxia caused by a homozygous TWNK variant: a case report. *BMC Med Genet.* 2020 Mar 31;21(1):68.

60: Landau YE, Heimer G, Barel O, Shalva N, Marek-Yagel D, Veber A, Javasky E, Shilon A, Nissenkorn A, Ben-Zeev B, Anikster Y. Four patients with D-bifunctional protein (DBP) deficiency: Expanding the phenotypic spectrum of a highly variable disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Aug 15;25:100631.

61: Lerat J, Jonard L, Loundon N, Christin-Maitre S, Lacombe D, Goizet C, Rouzier C, Van Maldergem L, Gherbi S, Garabedian EN, Bonnefont JP, Touraine P, Mosnier I, Munnich A, Denoyelle F, Marlin S. An Application of NGS for Molecular Investigations in Perrault Syndrome: Study of 14 Families and Review of the Literature. *Hum Mutat.* 2016 Dec;37(12):1354-1362.

62: Lieber DS, Hershman SG, Slate NG, Calvo SE, Sims KB, Schmahmann JD, Mootha VK. Next generation sequencing with copy number variant detection expands the phenotypic spectrum of

HSD17B4-deficiency. *BMC Med Genet.* 2014 Mar 6;15:30.

63: Lines MA, Jobling R, Brady L, Marshall CR, Scherer SW, Rodriguez AR, Lee L, Lang AE, Mestre TA, Wanders RJ, Ferdinandusse S, Tarnopolsky MA; Canadian Pediatric Genetic Disorders Sequencing Consortium (FORGE Canada). Peroxisomal D-bifunctional protein deficiency: three adults diagnosed by whole-exome sequencing. *Neurology.* 2014 Mar 18;82(11):963-8.

64: Linn E, Ghanem L, Bhakta H, Greer C, Avella M. Genes Regulating Spermatogenesis and Sperm Function Associated With Rare Disorders. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Feb 16;9:634536.

65: Linssen WH, Van den Bent MJ, Brunner HG, Poels PJ. Deafness, sensory neuropathy, and ovarian dysgenesis: a new syndrome or a broader spectrum of Perrault syndrome? *Am J Med Genet.* 1994 May 15;51(1):81-2.

66: Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017 Dec 16;390(10113):2673-2734.

67: Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020 Aug 8;396(10248):413-446.

68: Li X, Peng B, Hou C, Li J, Zeng Y, Wu W, Liao Y, Tian Y, Chen WX. Novel compound heterozygous TARS2 variants in a Chinese family with mitochondrial encephalomyopathy: a case report. *BMC Med Genet.* 2020 Nov 5;21(1):217.

69: Marelli C, Guissart C, Hubsch C, Renaud M, Villemin JP, Larrieu L, Charles P, Ayrignac X, Sacconi S, Collignon P, Cuntz-Shadfar D, Perrin L, Benarrosh A, Degardin A, Lagha-Boukbiza O, Mutez E, Carlander B, Morales RJ, Gonzalez V,

Carra-Dalliere C, Azakri S, Mignard C, Ollagnon E, Pageot N, Chretien D, Geny C, Azulay JP, Tranchant C, Claustres M, Labauge P, Anheim M, Goizet C, Calvas P, Koenig M. Mini-Exome Coupled to Read-Depth Based Copy Number Variation Analysis in Patients with Inherited Ataxias. *Hum Mutat.* 2016 Dec;37(12):1340-1353.

70: Marlin S, Lacombe D, Jonard L, Leboulanger N, Bonneau D, Goizet C, de Villemeur TB, Cabrol S, Houang M, Moatti L, Feldmann D, Denoyelle F. Perrault syndrome: report of four new cases, review and exclusion of candidate genes. *Am J Med Genet A.* 2008 Mar 1;146A(5):661-4.

71: Matsuda Y, Morino H, Miyamoto R, Kurashige T, Kume K, Mizuno N, Kanaya Y, Tada Y, Ohsawa R, Yokota K, Shimozaawa N, Maruyama H, Kawakami H. Biallelic mutation of *HSD17B4* induces middle age-onset spinocerebellar ataxia. *Neurol Genet.* 2020 Jan 16;6(1):e396.

72: McCarthy DJ, Opitz JM. Perrault syndrome in sisters. *Am J Med Genet.* 1985 Nov;22(3):629-31.

73: McMillan HJ, Worthylake T, Schwartzentruber J, Gottlieb CC, Lawrence SE, Mackenzie A, Beaulieu CL, Mooyer PA; FORGE Canada Consortium, Wanders RJ, Majewski J, Bulman DE, Geraghty MT, Ferdinandusse S, Boycott KM. Specific combination of compound heterozygous mutations in 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 4 (HSD17B4) defines a new subtype of D-bifunctional protein deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Nov 22;7:90.

74: Mehtälä ML, Lensink MF, Pietikäinen LP, Hiltunen JK, Glumoff T. On the molecular basis of D-bifunctional protein deficiency type III. *PLoS One.* 2013;8(1):e53688.

75: Mizumoto H, Akashi R, Hikita N, Kumakura A, Yoshida Y, Honda A, Shimozaawa N, Hata D. Mild case of D-bifunctional protein deficiency associated with novel gene mutations. *Pediatr Int.* 2012 Apr;54(2):303-4.

76: Morino H, Pierce SB, Matsuda Y, Walsh T, Ohsawa R, Newby M, Hiraki-Kamon K, Kuramochi M, Lee MK, Klevit RE, Martin A, Maruyama H, King MC, Kawakami H. Mutations in Twinkle primase-helicase cause Perrault syndrome with neurologic features. *Neurology.* 2014 Nov 25;83(22):2054-61.

- 77: Newman WG, Friedman TB, Conway GS, Demain LAM. Perrault Syndrome. 2014 Sep 25 [updated 2018 Sep 6]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews[@] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 25254289.
- 78: Ng YS, Alston CL, Diodato D, Morris AA, Ulrick N, Kmoch S, Houšťek J, Martinelli D, Haghghi A, Atiq M, Gamero MA, Garcia-Martinez E, Kratochvílová H, Santra S, Brown RM, Brown GK, Ragge N, Monavari A, Pysden K, Ravn K, Casey JP, Khan A, Chakrapani A, Vassallo G, Simons C, McKeever K, O'Sullivan S, Childs AM, Østergaard E, Vanderver A, Goldstein A, Vogt J, Taylor RW, McFarland R. The clinical, biochemical and genetic features associated with RMND1-related mitochondrial disease. *J Med Genet.* 2016 Nov;53(11):768-775.
- 79: Nikali K, Suomalainen A, Saharinen J, Kuokkanen M, Spelbrink JN, Lönnqvist T, Peltonen L. Infantile onset spinocerebellar ataxia is caused by recessive mutations in mitochondrial proteins Twinkle and Twinky. *Hum Mol Genet.* 2005 Oct 15;14(20):2981-90.
- 80: Nikolaou DS, Winston RM. Sporadic Perrault syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 1999 Jul;19(4):436-7.
- 81: Nouri K, Feng Y, Schimmer AD. Mitochondrial ClpP serine protease-biological function and emerging target for cancer therapy. *Cell Death Dis.* 2020 Oct 9;11(10):841.
- 82: Ołdak M, Oziębło D, Pollak A, Stępniaak I, Lazniewski M, Lechowicz U, Kochanek K, Furmanek M, Tacikowska G, Plewczynski D, Wolak T, Płoski R, Skarżyński H. Novel neuro-audiological findings and further evidence for TWNK involvement in Perrault syndrome. *J Transl Med.* 2017 Feb 8;15(1):25.
- 83: Oziębło D, Pazik J, Stępniaak I, Skarżyński H, Ołdak M. Two Novel Pathogenic Variants Confirm *RMND1* Causative Role in Perrault Syndrome with Renal Involvement. *Genes (Basel).* 2020 Sep 8;11(9):1060.
- 84: Pallister PD, Opitz JM. The Perrault syndrome: autosomal recessive ovarian dysgenesis with facultative, non-sex-limited sensorineural deafness. *Am J Med Genet.* 1979;4(3):239-46.
- 85: Pan Z, Xu H, Tian Y, Liu D, Liu H, Li R, Dou Q, Zuo B, Zhai R, Tang W, Lu W. Perrault syndrome: Clinical report and retrospective analysis. *Mol Genet Genomic Med.* 2020 Oct;8(10):e1445.
- 86: Pierce SB, Walsh T, Chisholm KM, Lee MK, Thornton AM, Fiumara A, Opitz JM, Levy-Lahad E, Klevit RE, King MC. Mutations in the DBP-deficiency protein HSD17B4 cause ovarian dysgenesis, hearing loss, and ataxia of Perrault Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010 Aug 13;87(2):282-8.
- 87: Pierce SB, Chisholm KM, Lynch ED, Lee MK, Walsh T, Opitz JM, Li W, Klevit RE, King MC. Mutations in mitochondrial histidyl tRNA synthetase HARS2 cause ovarian dysgenesis and sensorineural hearing loss of Perrault syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Apr 19;108(16):6543-8.
- 88: Pierce SB, Gersak K, Michaelson-Cohen R, Walsh T, Lee MK, Malach D, Klevit RE, King MC, Levy-Lahad E. Mutations in LARS2, encoding mitochondrial leucyl- tRNA synthetase, lead to premature ovarian failure and hearing loss in Perrault syndrome. *Am J Hum Genet.* 2013 Apr 4;92(4):614-20.
- 89: Pierce SB, Gulsuner S, Stapleton GA, Walsh T, Lee MK, Mandell JB, Morales A, Klevit RE, King MC, Rogers RC. Infantile onset spinocerebellar ataxia caused by compound heterozygosity for Twinkle mutations and modeling of Twinkle mutations causing recessive disease. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2016 Jul;2(4):a001107.
- 90: Ratbi I, Falkenberg KD, Sommen M, Al-Sheqaih N, Guaoua S, Vandeweyer G, Urquhart JE, Chandler KE, Williams SG, Roberts NA, El Alloussi M, Black GC, Ferdinandusse S, Ramdi H, Heimler A, Fryer A, Lynch SA, Cooper N, Ong KR, Smith CE, Inglehearn CF, Mighell AJ, Elcock C, Poulter JA, Tischkowitz M, Davies SJ, Sefiani A, Mironov AA, Newman WG, Waterham HR, Van Camp G. Heimler Syndrome Is Caused by Hypomorphic Mutations in the Peroxisome-Biogenesis Genes PEX1 and PEX6. *Am J Hum Genet.* 2015 Oct 1;97(4):535-45.

- 91: Ravn K, Neland M, Wibrand F, Duno M, Ostergaard E. Hearing impairment and renal failure associated with RMND1 mutations. *Am J Med Genet A*. 2016 Jan;170A(1):142-7.
- 92: Rehman AU, Friedman TB, Griffith AJ. Unresolved questions regarding human hereditary deafness. *Oral Dis*. 2017 Jul;23(5):551-558.
- 93: Riley LG, Rudinger-Thirion J, Schmitz-Abe K, Thorburn DR, Davis RL, Teo J, Arbuckle S, Cooper ST, Campagna DR, Frugier M, Markianos K, Sue CM, Fleming MD, Christodoulou J. LARS2 Variants Associated with Hydrops, Lactic Acidosis, Sideroblastic Anemia, and Multisystem Failure. *JIMD Rep*. 2016;28:49-57.
- 94: Riley LG, Rudinger-Thirion J, Frugier M, Wilson M, Luig M, Alahakoon TI, Nixon CY, Kirk EP, Roscioli T, Lunke S, Stark Z, Wierenga KJ, Palle S, Walsh M, Higgs E, Arbuckle S, Thirukeshwaran S, Compton AG, Thorburn DR, Christodoulou J. The expanding LARS2 phenotypic spectrum: HLASA, Perrault syndrome with leukodystrophy, and mitochondrial myopathy. *Hum Mutat*. 2020 Aug;41(8):1425-1434.
- 95: Savage L, Adams SD, James K, Chowdhury S, Rajasekaran S, Prokop JW, Bupp C. Rapid whole-genome sequencing identifies a homozygous novel variant, His540Arg, in HSD17B4 resulting in D-bifunctional protein deficiency disorder diagnosis. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2020 Dec 17;6(6):a005496.
- 96: Shayota BJ, Le NT, Bekheirnia N, Rosenfeld JA, Goldstein AC, Moritz M, Bartholomew DW, Pastore MT, Xia F, Eng C, Yang Y, Lamb DJ, Scaglia F, Braun MC, Bekheirnia MR. Characterization of the renal phenotype in RMND1-related mitochondrial disease. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Dec;7(12):e973.
- 97: Shearer AE, Hansen MR. Auditory synaptopathy, auditory neuropathy, and cochlear implantation. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2019 Jul 1;4(4):429-440.
- 98: Soldà G, Caccia S, Robusto M, Chiereghin C, Castorina P, Ambrosetti U, Duga S, Asselta R. First independent replication of the involvement of LARS2 in Perrault syndrome by whole-exome sequencing of an Italian family. *J Hum Genet*. 2016 Apr;61(4):295-300.
- 99: Steenweg ME, Ghezzi D, Haack T, Abbink TE, Martinelli D, van Berkel CG, Bley A, Diogo L, Grillo E, Te Water Naudé J, Strom TM, Bertini E, Prokisch H, van der Knaap MS, Zeviani M. Leukoencephalopathy with thalamus and brainstem involvement and high lactate 'LTBL' caused by EARS2 mutations. *Brain*. 2012 May;135(Pt 5):1387-94.
- 100: Theunissen TE, Szklarczyk R, Gerards M, Hellebrekers DM, Mulder-Den Hartog EN, Vanoevelen J, Kamps R, de Koning B, Rutledge SL, Schmitt-Mechelke T, van Berkel CG, van der Knaap MS, de Coo IF, Smeets HJ. Specific MRI Abnormalities Reveal Severe Perrault Syndrome due to CLPP Defects. *Front Neurol*. 2016 Nov 16;7:203.
- 101: Tucker EJ, Rius R, Jaillard S, Bell K, Lamont PJ, Travessa A, Dupont J, Sampaio L, Dulon J, Vuillaumier-Barrot S, Whalen S, Isapof A, Stojkovic T, Quijano-Roy S, Robevska G, van den Bergen J, Hanna C, Simpson A, Ayers K, Thorburn DR, Christodoulou J, Touraine P, Sinclair AH. Genomic sequencing highlights the diverse molecular causes of Perrault syndrome: a peroxisomal disorder (PEX6), metabolic disorders (CLPP, GGPS1), and mtDNA maintenance/translation disorders (LARS2, TFAM). *Hum Genet*. 2020 Oct;139(10):1325-1343.
- 102: Ulrick N, Goldstein A, Simons C, Taft RJ, Helman G, Pizzino A, Bloom M, Vogt J, Pysden K, Diodato D, Martinelli D, Monavari A, Buhas D, van Karnebeek CD, Dorboz I, Boespflug-Tanguy O, Rodriguez D, Tétreault M, Majewski J, Bernard G, Ng YS; Care4Rare Canada Consortium, McFarland R, Vanderver A. RMND1-Related Leukoencephalopathy With Temporal Lobe Cysts and Hearing Loss-Another Mendelian Mimicker of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Neurol*. 2017 Jan;66:59-62.
- 103: van der Knaap MS, Bugiani M, Mendes MI, Riley LG, Smith DEC, Rudinger-Thirion J, Frugier M, Breur M, Crawford J, van Gaalen J, Schouten M, Willems M, Waisfisz Q, Mau-Them FT, Rodenburg RJ, Taft RJ, Keren B, Christodoulou J, Depienne C, Simons C, Salomons GS, Mochel F. Biallelic variants in LARS2 and KARS cause deafness and (ovario)leukodystrophy. *Neurology*. 2019 Mar 12;92(11):e1225-e1237. Erratum in: *Neurology*. 2019 Nov 26;93(22):982.
- 104: Wang XX, Ying P, Diao F, Wang Q, Ye D, Jiang C, Shen N, Xu N, Chen WB, Lai SS, Jiang S,

Miao XL, Feng J, Tao WW, Zhao NW, Yao B, Xu ZP, Sun HX, Li JM, Sha JH, Huang XX, Shi QH, Tang H, Gao X, Li CJ. Altered protein prenylation in Sertoli cells is associated with adult infertility resulting from childhood mumps infection. *J Exp Med*. 2013 Jul 29;210(8):1559-74.

105: Wilcox ER, Burton QL, Naz S, Riazuddin S, Smith TN, Ploplis B, Belyantseva I, Ben-Yosef T, Liburd NA, Morell RJ, Kachar B, Wu DK, Griffith AJ, Riazuddin S, Friedman TB. Mutations in the gene encoding tight junction claudin-14 cause autosomal recessive deafness DFNB29. *Cell*. 2001 Jan 12;104(1):165-72.

106: Wonkam A, Manyisa N, Bope CD, Dandara C, Chimusa ER. Whole exome sequencing reveals pathogenic variants in MYO3A, MYO15A and COL9A3 and differential frequencies in ancestral alleles in hearing impairment genes among individuals from Cameroon. *Hum Mol Genet*. 2021 Feb 4;29(23):3729-3743.

107: Yu J, Jiang W, Cao L, Na X, Yang J. Two novel likely pathogenic variants of HARS2 identified in a Chinese family with sensorineural hearing loss. *Hereditas*. 2020 Nov 24;157(1):47.

108: Zerkaoui M, Demain LAM, Cherkaoui Jaouad I, Ratbi I, Amjoud K, Urquhart JE, O'Sullivan J, Newman WG, Sefiani A. Marfanoid habitus is a nonspecific feature of Perrault syndrome. *Clin Dysmorphol*. 2017 Oct;26(4):200-204.

109: Zhao T, Goedhart C, Pfeiffer G, Greenway SC, Lines M, Khan A, Innes AM, Shutt TE. Skeletal Phenotypes Due to Abnormalities in Mitochondrial Protein Homeostasis and Import. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 6;21(21):8327.

110: Zorrilla M, Yatsenko AN. The Genetics of Infertility: Current Status of the Field. *Curr Genet Med Rep*. 2013 Dec 1;1(4):10.1007/s40142-013-0027-1.

111. Abstracts from the 51st European Society of Human Genetics Conference: Posters. *Eur J Hum Genet*. 2019 Jul; 27(Suppl 1): 1–688. Published online 2019 Jul 3.

[Abstracts from the 51st European Society of Human Genetics Conference: Posters - PMC \(nih.gov\)](#)

Articles consultés non référencés dans Pubmed :

Sur le langage et la surdité :

Bassano D, Labrell F, Champaud C, Lemétayer F, Bonnet P. Le DLPF : un nouvel outil pour l'évaluation du développement du langage de production en français. *Enfance*, n°2/2005, p. 171 à 208

https://www.sfl.cnrs.fr/sites/default/files/images/dlpf_enfancebassanoetal.pdf

Tableau synoptique sur le développement du langage

<https://www.orthoedition.com/DVD-IMC/pdf/Fiches%20Communication/Tableau%20synoptique%20sur%20le%20d%C3%A9veloppement%20du%20langage.pdf>

Aides Auditives

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/aides_auditives_avis.pdf

Le traitement de la surdité par implants cochléaires ou du tronc cérébral - Fiche BUTS - Actualisation Janvier 2012

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/fiche_bon_usage_implants_cochleaires.pdf

Sur l'insuffisance ovarienne prématurée :

PNDS Insuffisance Ovarienne Prématurée (IOP)

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-05/pnds_iop_avril_2021_vf.pdf

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, les aménorrhées / l'insuffisance ovarienne prématurée

<http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/index.html>

Sur les signes neurologiques :

Van der Knaap et Valk. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders

Chapitres sur :

Kearns-Sayre Syndrome (pages 215-220, https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-27660-2_26)

Canavan Disease (pages 326-333,
https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-27660-2_42)

L-2-Hydroxyglutaric Aciduria (pages 334-337,
https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-27660-2_43)

D-2-Hydroxyglutaric Aciduria (pages 338-341,
https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-27660-2_44)

Sur les textes juridiques encadrant les examens génétiques et les activités du CPDPN :

Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales

(<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT00027513617/>)

Légifrance - Publications officielles - Journal officiel
- JORF n° 0133 du 11/06/2015, relatif au DPN et au DPI, encadré par les CPDPN

([Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0133 du 11/06/2015 \(legifrance.gouv.fr, pages 117-130\)](https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT00027513617/))