

## **L** Le syndrome de Pendred : le gène PDS à qui veut l'entendre

Les surdités congénitales sont classées en surdités non syndromiques lorsque la surdité est isolée, et syndromiques lorsque l'atteinte d'un organe autre que la cochlée permet l'identification nosologique. Transmis sur un mode autosomique récessif, le syndrome de Pendred regroupe un tiers des surdités syndromiques. Il associe à l'atteinte neurosensorielle, l'atteinte de la glande thyroïde avec goitre et trouble de l'organification de l'iode [1]. En 1997, l'anomalie du gène *PDS* a été associée à cette symptomatologie [2]. La protéine produite, la pendrine, compte 780 résidus, et l'étude de sa séquence laisse supposer une forte hydrophobie et la présence de 11 domaines transmembranaires (*m/s* 1998, n° 2, p. 244). Plusieurs études génétiques ont depuis répertorié les anomalies du gène *PDS* dans près de 50 familles atteintes: mutations faux-sens, délétions ou insertions modifiant le cadre de lecture ou encore mutations de sites donneurs d'épissage [3, 4]. Ces études ont aussi été source d'interrogations, concernant notamment l'identification de corrélations phénotype-génotype.

La première surprise vient de la mise en évidence d'anomalies du gène *PDS* dans des surdités non syndromiques [5]. Des mutations associées au syndrome de Pendred ont ainsi été décrites dans des familles dont la surdité s'accompagnait d'un élargissement de l'aqueduc vestibulaire [6, 7]. Une telle anomalie morphologique de l'oreille interne est fréquente chez les patients porteurs d'un syndrome de Pendred complet [1]. Une anomalie du gène *PDS* n'entraîne ainsi pas constamment l'atteinte thyroïdienne et certaines

surdités non syndromiques pourraient représenter des formes incomplètes de syndrome de Pendred. Ces données sont confirmées par l'étude clinique, biologique et génétique d'une large famille brésilienne dans laquelle une anomalie du gène *PDS* a été mise en évidence [8]. Sur les 41 membres étudiés, 3 sont homozygotes pour l'anomalie et présentent l'association typique d'un goitre et d'une surdité. Le déficit neurosensoriel a aussi été identifié chez 6 autres individus dont 3 sont hétérozygotes pour l'anomalie et 3 ont un gène *PDS* normal. De même, un goitre a été observé chez 16 autres individus dont 10 sont hétérozygotes et 6 ont un gène *PDS* normal. Il existe donc une variabilité phénotypique majeure à la fois de l'atteinte glandulaire et de l'atteinte neurosensorielle. D'autres facteurs, notamment liés à l'environnement ou génétiques, pourraient intervenir pour expliquer l'ensemble des composantes phénotypiques. Ainsi, la fréquence des goitres par carence en iode dans la région du Brésil dont est issue la famille étudiée était particulièrement élevée.

La caractérisation fonctionnelle précise de la pendrine pourra peut-être expliquer l'origine de ces variations. De fortes homologues de séquence avaient initialement permis de rattacher cette protéine au groupe des transporteurs de sulfate [2]. Cette famille comprend notamment des produits des gènes *DRA* (*down-regulated in adenoma*) impliqué dans une forme congénitale de diarrhée [9], et *DTD* (*dias trophic dystrophia*) impliqué dans une variété récessive de chondrodysplasie [10]. Le goitre apparaissait *a priori* secondaire à l'anomalie du gène *PDS*, principalement

exprimé dans la glande thyroïde. Il pouvait s'expliquer par une anomalie de sulfatation de la thyroglobuline, sulfatation nécessaire à l'iodination de cette protéine et donc à l'organification de l'iode. La surdité pouvait être reliée à une anomalie de développement de la cochlée (où le gène *PDS* est exprimé), par analogie avec les malformations cartilagineuses secondaires à l'anomalie du gène *DTD* (*m/s* 1998, n° 2, p. 244). Une étude récente vient remettre en question cette notion empirique en démontrant, *in vitro*, l'absence d'activité transporteur de sulfate [11]. De fait, le transport de sulfate dans les thyrocytes de sujets atteints de syndrome de Pendred n'est pas altéré [12]. Le produit du gène *PDS* agirait plutôt comme un transporteur d'ions  $\text{Cl}^-$  et  $\text{I}^-$ , indépendant des concentrations en  $\text{Na}^+$  [11]. Ce résultat souligne l'hétérogénéité fonctionnelle de cette famille de transporteurs de sulfate, puisque certains de ses membres, comme le produit du gène *DRA* [9], sont capables de transporter d'autres anions, par exemple le chlorure [9].

On peut alors à nouveau s'interroger sur les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent l'apparition du goitre et de la surdité dans le syndrome de Pendred. La perte de l'activité transporteur d'iodure pourrait être responsable de l'apparition de l'atteinte glandulaire, même si l'incorporation de l'ion  $\text{I}^-$  dans la cellule thyroïdienne est surtout assurée par un symporteur dépendant des concentrations en  $\text{Na}^+$ . Pour la surdité, la fréquence de l'élargissement du canal vestibulaire dans le syndrome de Pendred évoque une anomalie du liquide labyrinthique endo-

cochléaire, par réduction du transport des anions [11]. Cette étude démontre une fois de plus la nécessité de confirmer biologiquement la fonction supposée d'une protéine, lorsque celle-ci est déduite d'homologies structurales. Elle souligne surtout l'importance de l'analyse génétique des surdités non syndromiques dans lesquelles la dissociation des atteintes cochléaire et thyroïdienne suggère de nombreuses perspectives d'identification des domaines fonctionnels de la pendrine.

1. Reardon W, Coffey R, Phelps PD, *et al.* Pendred syndrome-100 years of underascertainment? *Q J Med* 1997; 90: 443-7.
2. Everett LA, Glaser B, Beck JC, *et al.* Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (*PDS*). *Nat Genet* 1997; 17: 411-22.
3. Coyle B, Reardon W, Herbrick JA, *et al.* Mole-

cular analysis of the *PDS* gene in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1105-12.

4. Van Hauwe P, Everett LA, Coucke P, *et al.* Two frequent missense mutations in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1099-104.
5. Li XC, Everett LA, Lalwani AK, *et al.* A mutation in *PDS* causes non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 1998; 18: 215-7.
6. Usami S, Abe S, Weston MD, Shinkawa H, Van Camp G, Kimberling WJ. Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by *PDS* mutations. *Hum Genet* 1999; 104: 188-92.
7. Abe S, Usami S, Hoover DM, Cohn E, Shinkawa H, Kimberling WJ. Fluctuating sensorineural hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct maps to 7q31, the region containing the Pendred gene. *Am J Med Genet* 1999; 82: 322-8.
8. Kopp P, Arseven OK, Sabacan L, *et al.* Phenocopies for deafness and goiter development in a large inbred Brazilian kindred with Pendred's syndrome associated with a novel mutation in the *PDS* gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 336-41.
9. Moseley RH, Hoglund P, Wu GD, *et al.* Down-regulated in adenoma gene encodes a chloride

transporter defective in congenital chloride diarrhea. *Am J Physiol* 1999; 276: G185-92.

10. Hästbacka J, de la Chapelle A, Mahtani MM, *et al.* The diastrophic dysplasia gene encodes a novel sulfate transporter: positional cloning by fine-structure linkage disequilibrium mapping. *Cell* 1994; 78: 1073-87.
11. Scott DA, Wang R, Kreman TM, Sheffield VC, Karnishki LP. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nat Genet* 1999; 21: 440-3.
12. Kraiem Z, Heinrich R, Sadeh O, *et al.* Sulfate transport is not impaired in Pendred syndrome thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2574-6.

**Virginie Vlaeminck-Guillem  
Jean-Louis Wémeau**

*Clinique endocrinologique Marc-Linquette, CHRU de Lille, 6, rue du Professeur-Laguesse, 59037 Lille Cedex, France.*

## ■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **La passion du ballon rond.** Quels que soient l'époque et le pays, les hommes ont toujours adoré courir après une balle. Mais quand les Conquistadores parvinrent au Nouveau Monde, ils furent grandement surpris par les balles magiques des Indiens qui, dès qu'elles touchaient le sol, rebondissaient à des hauteurs vertigineuses. Eux seuls, à l'époque, savaient faire des balles et des objets en caoutchouc. Dans plusieurs sites archéologiques du Mexique, on a retrouvé ces boules pleines, dont le poids varie entre une livre et 7 kilos, et dont la plus ancienne remonte à 1 400 ans avant notre ère (datation au <sup>14</sup>C). Dès le XVI<sup>e</sup> siècle, les textes des historiens de la cour d'Espagne disaient que le latex d'un arbre à caoutchouc était mélangé au suc d'une vigne vierge pour le faire coaguler. Pour essayer de recueillir le matériel brut, latex et vigne vierge afin de faire des essais en laboratoire, une équipe de chercheurs du Massachusetts (USA) décida d'aller dans le Chiapas et eut la surprise de

retrouver sur place des ouvriers qui continuaient à pratiquer la recette ancestrale : le latex, provenant d'arbres de l'espèce *Castilla elastica* est recueilli par saignée après incision oblique de l'écorce, puis il est mis dans un seau; on ajoute ensuite du jus obtenu à partir de broyat de feuilles et de fleurs d'une ipomée (*Ipomea alba*), plante grimpante qui pousse autour des arbres, de la famille des Convolvulacées (à laquelle appartiennent aussi la belle de jour, le volubilis et le liseron). A raison de 50 ml de jus (il faut environ 5 mètres de liane) pour 750 ml de latex, on obtient la coagulation d'une masse qui remonte à la surface et que l'on peut modeler. Ainsi les Indiens d'il y a 3 000 ans avaient inventé une certaine forme de vulcanisation qui ne fut mise au point par la suite qu'en 1839 par Charles Goodyear. Les chercheurs ont ensuite essayé de comprendre l'effet des extraits d'ipomée sur le latex [1]. Leurs résultats montrent que l'extrait d'*I. alba* (qui doit rester

aqueux pour être actif) a une double action. D'une part, il purifie le 1,4 *cis*-polyisoprène (constituant majeur du latex) en le séparant de la phase aqueuse et en dissolvant des agents plastifiants qui empêchent les liaisons des chaînes de polyisoprène. D'autre part, grâce aux acides sulfoniques et aux sulfonyl chlorides qu'il contient, il favorise les liaisons covalentes et non covalentes entre les chaînes, ce qui augmente l'élasticité et la résistance. Vraiment, comment ne pas admirer la science que les anciens Mayas avaient de leur environnement ! Quant à leur passion du jeu, elle atteint, dans le Popol Vuh [2], une dimension cosmique et les exploits de leurs héros éclipsaient, si nous n'y prenions garde, la renommée de nos champions du monde.

[1. Hosler D, *et al.* *Science* 1999; 284 : 1988-91.]

[2. Popol Vuh (traduction anglaise D. Tedlock). New York : Simon and Schuster, 1985.]