
GRAND ANGLE

AUDITION

Un déclin irréversible ?

Dossier réalisé par
Bruno Scala

Le sens de l'ouïe revêt une importance quasi vitale. Les animaux y ont recours, entre autres, pour détecter et localiser les dangers. Chez l'Homme, il participe également à la survie, et possède un rôle émotionnel important à travers la perception des ambiances sonores et l'appréciation musicale. Fournissant de précieuses informations sur notre environnement, l'audition contribue à la mémorisation des lieux et des événements. Mais surtout, elle possède un rôle social déterminant, dans la mesure où elle intervient dans la communication verbale. Entendre, c'est aussi écouter et comprendre ce que les autres disent, expriment, font, pouvoir leur répondre et se joindre à leurs activités. Or, non seulement ce sens est fragile, mais nous n'en prenons guère soin : nous exposons volontiers nos oreilles au bruit, de façon involontaire, par l'intermédiaire de la pollution sonore urbaine par exemple, ou volontaire, quand nous multiplions les concerts et l'écoute sonore au casque. Pour ne rien arranger, les structures sensorielles qui permettent de décoder les sons ne se régénèrent pas : une fois détruites, elles sont perdues à jamais. Heureusement, la recherche sur l'audition est en pleine ébullition. S'il n'existe pas encore de traitements, des techniques de réhabilitation impressionnantes ont désormais fait leurs preuves et on peut espérer pouvoir soigner certaines formes de surdité dans les décennies   venir.

Il y a de fortes chances pour que vous souffriez un jour de troubles de l'audition, si ça n'est déjà le cas. Acouphènes, perte auditive liée au bruit, à un médicament, ou encore et plus certainement liée à l'âge, rares sont ceux qui échapperont à ce fléau ! Les chiffres sont éloquentes : l'Organisation mondiale de la santé (OMS) indique que 466 millions de personnes sont affectées par une perte d'audition handicapante. Parmi elles, 34 millions sont des enfants. D'ici 2050, ce chiffre passera à 900 millions.

En France, un peu plus d'un enfant sur mille naît avec une surdité congénitale, et on estime que 10 millions de personnes souffrent d'un problème d'audition. Après 50 ans, une personne sur trois éprouve des difficultés à entendre, et une sur deux après 80 ans. Pire, le problème est sans doute très largement sous-estimé : de récentes découvertes indiquent que la plupart des personnes qui souffrent de perte auditive n'ont pas conscience de ce phénomène, sans compter que les tests de base pratiqués chez les professionnels de santé ne permettaient pas, jusqu'à très récemment, de le dépister.

Le tableau est tout aussi noir concernant les acouphènes, ce sifflement ou bourdonnement que certaines personnes entendent en continu. Les chiffres varient d'une étude à l'autre, et reposent sur des données déclaratives, donc subjectives. Toutefois, selon l'association Journée nationale de l'audition, qui réalise chaque année un sondage avec l'Ifop, 13 % de la population vit avec un acouphène en permanence. Et, toujours selon cette association, 8 % des Français sont hyperacousiques, c'est-à-dire hypersensibles aux bruits de forte intensité.

Ces troubles ont un impact important en matière de santé publique et d'économie. L'OMS estime que les pertes d'audition non prises en charge coûtent 750 milliards de dollars chaque année ! Un chiffre qui inclut les dépenses de santé, le soutien éducatif, la perte de productivité et les coûts pour la société. L'une des raisons de ce coût important est que la surdité s'accompagne, voire est certainement la cause, d'autres pathologies. Par exemple, une surdité de naissance non compensée peut entraîner un retard du développement du langage parlé, qui nécessite une stimulation auditive et une interaction avec l'environnement. Sans ce développement, l'apprentissage de la lecture sera également retardé, car il repose sur l'association entre

les phonèmes, c'est-à-dire les sons articulés, et les graphèmes, les lettres écrites.

Perte auditive : pire que ne pas entendre ?

La perte d'audition liée à l'âge – la presbyacousie (du grec *presbus*, « vieux », et *akouein*, « ouïe ») – est aussi à l'origine de bien des maux. Qui n'a jamais vu un senior se plaindre de ne plus entendre ce que disent ses proches lors d'un repas de famille, ou encore augmenter le son de la télévision ? Le phénomène suscite souvent la plaisanterie. Pourtant, ses conséquences sont parfois dramatiques. Ces personnes ont tendance à s'isoler socialement, ce qui peut mener à un déclin cognitif. L'équipe américaine de Frank Lin, du Johns Hopkins Hospital à Baltimore, a réalisé des travaux pionniers dans ce domaine : en 2012, les chercheurs ont montré que 25 décibels de perte d'audition liée à l'âge correspondent à un déclin cognitif de presque sept années. Deux ans plus tard, les chercheurs indiquaient que la perte d'audition était associée à une atrophie cérébrale. Ces travaux ont été confirmés en France par l'équipe d'**Hélène Amieva**, à Bordeaux. « Grâce à la cohorte Paquid [pour personnes âgées, ndlr.], nous suivons 4 000 personnes depuis 30 ans. » Les participants sont interrogés régulièrement pour déterminer si leurs capacités auditives sont normales, s'ils ressentent des gênes lors de conversations ou de l'exposition au bruit et, si oui, de quelle intensité. On leur demande



© David Furness/CC BY-NC 4.0

La cochlée (ici de cochon d'Inde), autrefois appelée limaçon, tient son nom du grec *kochlias* (« coquillage en spirale ») en référence à sa forme.

également s'ils portent des appareils auditifs. Dans le même temps, ces personnes réalisent des tests MMSE (évaluation rapide de l'état mental), un standard pour obtenir une idée globale de leurs capacités cognitives. « Cette étude a révélé que les personnes déclarant des troubles de l'audition montraient un déclin cognitif accéléré par rapport aux

Hélène Amieva : unité 1219 Inserm/Université de Bordeaux/Ifsttar – Inria, Bordeaux Population Health Research Center (BPH)

www.who.int/health-topics/hearing-loss

P. W. Zu et al. *Neuroscience*, 21 mai 2019 ; doi : 10.1016/j.neuroscience.2018.07.053

Ifop/JNA. Acouphènes et hyperacousie, fléaux du XXI^e siècle ? 2018 ; www.journee-audition.org/pdf/2018-jna-ifop-acouphenes.pdf

F. R. Lin et al. *Neuropsychology*, novembre 2011 ; doi : 10.1037/a0024238

F. R. Lin et al. *Neuroimage*, 15 avril 2014 ; doi : 10.1016/j.neuroimage.2013.12.059

Délier la langue des sourds

« Si nous n'avions point de voix, ni de langue et que nous voulussions nous montrer, les choses, les uns aux autres, n'essayerions-nous pas, comme le font en effet les muets, de les indiquer avec les mains, la tête et le reste du corps ? » Cet extrait du *Cratyle* de Platon rappelle que, dès l'Antiquité, les sourds ont communiqué en utilisant des gestes. Même constat des siècles plus tard, chez Montaigne : « Nos muets discutent, argumentent et content des histoires par signes. » Néanmoins, la langue des signes a longtemps été considérée comme une sous-langue. Au XVIII^e siècle, l'abbé Charles Michel de L'Épée œuvre pour l'éducation des « sourds-muets ». Ses disciples en feront de même, ainsi que pour la langue des signes. Mais en 1880 à Milan, le congrès de la Fédération mondiale des sourds interdit la langue des signes à l'école : elle estime que, pour s'intégrer, les enfants doivent absolument apprendre à oraliser. Elle sera réintroduite en 1971, et ce n'est qu'en 2005 que la langue des signes française (LSF) sera officiellement reconnue comme une langue à part entière. En 2010, la fédération a officiellement présenté ses excuses aux personnes sourdes.

autres », résume l'épidémiologiste. Deux ans plus tard, en utilisant la même cohorte, les chercheurs ont découvert que les personnes déclarant des pertes d'audition possédaient un surrisque de démence et de dépendance. Ils vont désormais examiner un possible écho de ces résultats au niveau cérébral. Les conclusions de ces équipes ont été corroborées par une étude qui s'intéressait aux facteurs de risque de la démence, parmi lesquels la perte auditive. Ce facteur représente la cause évitable qui a la plus grande influence sur la démence : les cas de démence diminueraient de 9 % si le facteur de risque « perte auditive » était supprimé. Pire, certains troubles de l'audition provoquent une telle souffrance qu'ils peuvent mener à des états suicidaires. C'est par exemple le cas des acouphènes, qui dans les

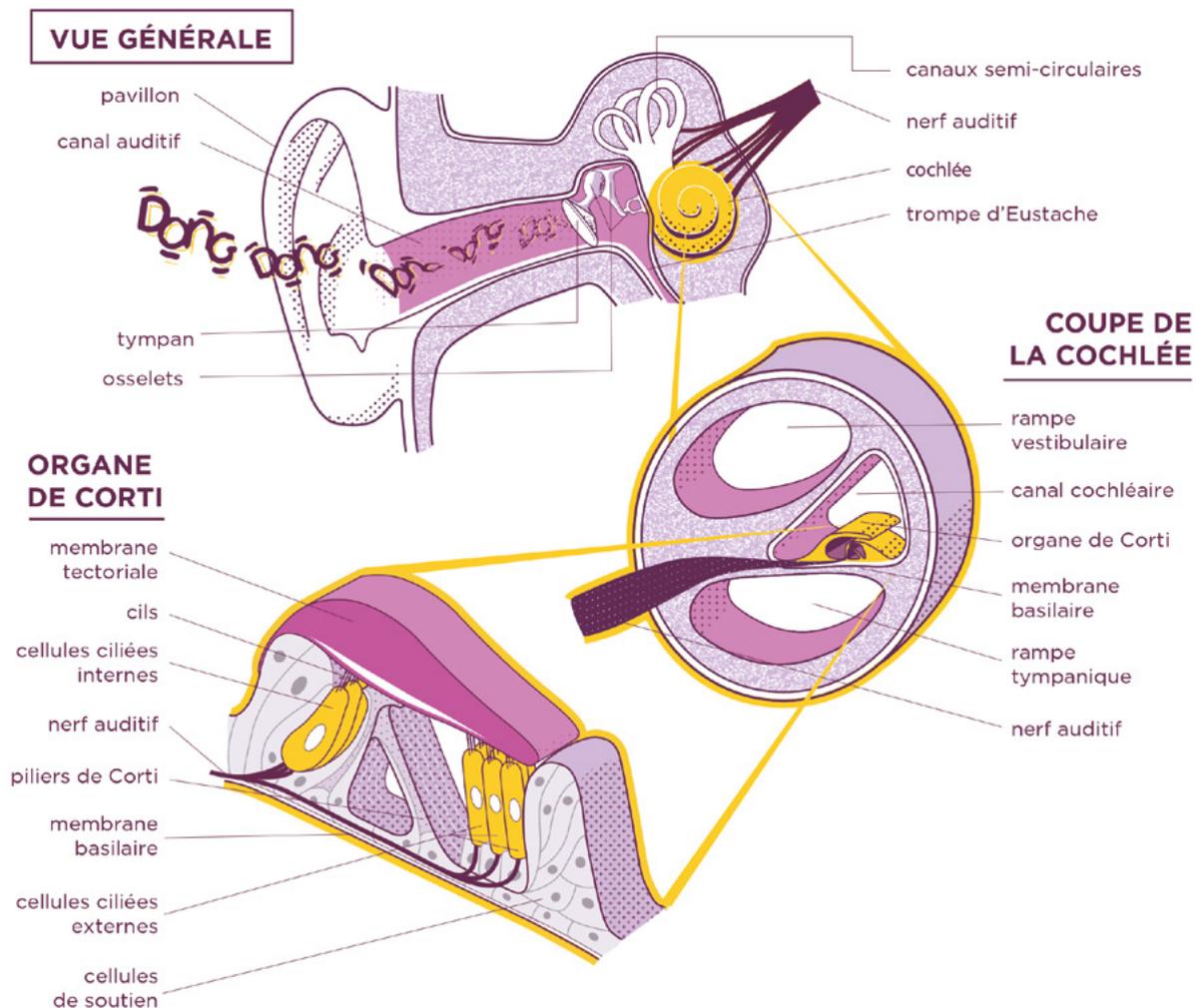
situations les plus sévères, sont permanents et se manifestent jour et nuit. Si, en journée, l'acouphène est souvent couvert par les bruits ambiants, lorsque le silence nocturne s'installe, certains patients acouphéniques vivent un véritable enfer.

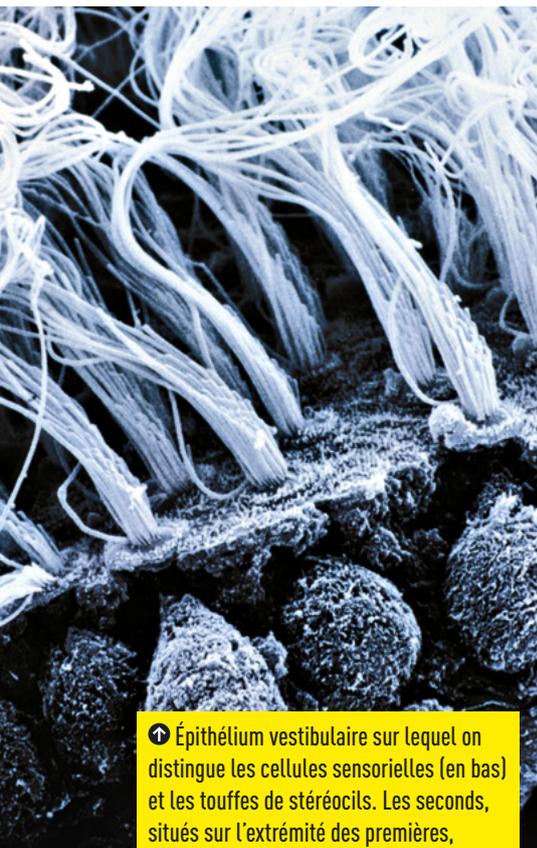
Une mécanique performante mais fragile

Pour mieux comprendre ces différentes maladies, il est nécessaire de plonger au cœur de l'organe de l'audition. L'oreille est composée de trois parties : externe, moyenne et interne. Le son, qui est en réalité une simple vibration de molécules, pénètre sous forme d'ondes dans la partie externe de l'oreille, au niveau du pavillon, puis s'engouffre dans le conduit auditif. Au bout de celui-ci, les ondes rencontrent le tympan, qu'elles font vibrer. « *Le tympan a une fonction double*, explique **Paul Avan**, professeur de biophysique à l'université Clermont-Auvergne. *Il isole l'oreille moyenne et l'oreille interne de l'air extérieur, et donc de possibles pathogènes ; de plus, c'est un amplificateur du son.* » Ces vibrations sont ensuite transmises à la chaîne ossiculaire, constituée de trois osselets : étrier, marteau, enclume, qui composent l'oreille moyenne. Elle répercute à son tour le mouvement au niveau de l'entrée de la cochlée – soit l'oreille interne –, une sorte de long tube osseux enroulé sur lui-même, et tapissé, dans sa partie interne, de cellules

Paul Avan : unité 1120 Inserm/Institut Pasteur, Institut de l'audition
 H. Amieva et al. *J Am Geriatr Soc.*, octobre 2015 ; doi : 10.1111/jgs.13649
 H. Amieva et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 11 septembre 2018 ; doi : 10.1093/gerona/glx250
 G. Livingston et al. *The Lancet*, 16 décembre 2017 ; doi : 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
 A. Szibor et al. *Audiol Res.*, 7 juin 2019 ; doi : 10.4081/audiores.2019.222

Anatomie de l'oreille





① Épithélium vestibulaire sur lequel on distingue les cellules sensorielles (en bas) et les touffes de stéréocils. Les seconds, situés sur l'extrémité des premières, baignent dans les liquides contenus dans les cavités de l'oreille interne.

© Inserm/Danièle Deménaes

sensorielles : les cellules ciliées. La répartition de ces cellules ciliées est tonotopique : celles qui se trouvent à l'entrée de la cochlée sont stimulées par les sons de haute fréquence, tandis que celles qui se trouvent au fond sont liées aux sons de basse fréquence. Les stéréocils, qui se trouvent au sommet de ces cellules, sont en contact avec la membrane qui baigne dans le liquide remplissant l'un des compartiments de la cochlée. Lorsque les vibrations de la chaîne ossiculaire sont transmises à la cochlée, des vagues se forment dans ce liquide, ce qui actionne la membrane et fait fléchir les stéréocils des cellules sensorielles. Ce fléchissement provoque l'ouverture de canaux transmembranaires,

❖ **Canal ionique.** Permet le passage des ions à travers la membrane cellulaire des neurones et rend possible la transmission de l'influx nerveux

🔗 B. Pan et al. *Neuron*, 22 août 2018 ;
doi : 10.1016/j.neuron.2018.07.033

🔗 Y. Jia et al. *Neuron*, 22 janvier 2020 ;
doi : 10.1016/j.neuron.2019.10.017

🔗 Y. Kawashima et al. *J Clin Invest.*, décembre 2011 ;
doi : 10.1172/JCI60405

🔗 J. Zeng et al. *Nature*, 11 mai 2000 ; doi : 10.1038/35012009

des canaux ioniques❖ situés au sommet des stéréocils, par lesquels les ions pénètrent dans la cellule, entraînant sa dépolarisation – c'est-à-dire une diminution de la différence de potentiel régnant entre l'extérieur de la cellule et le milieu intracellulaire. On connaît d'ailleurs depuis peu l'identité des protéines qui forment ces canaux responsables de la transformation du signal sonore en signal électrique, un phénomène appelé mécano-transduction. Il s'agit des protéines TMC1 et TMC2. Il aura fallu une cinquantaine d'années pour les démasquer ! La mutation du gène codant pour TMC1 chez l'Homme provoque d'ailleurs une surdité.

Les stéréocils sont dotés d'une sensibilité impressionnante : « *Il suffit d'une déviation très faible pour déclencher l'ouverture des canaux*, détaille Paul Avan. *Un déplacement plus petit que la taille d'un atome d'hydrogène suffit pour les sons les plus faibles. La déviation maximale, induite par des sons forts mais sans danger pour l'oreille, est de l'ordre d'un dixième de micromètre.* » Il existe deux types de cellules ciliées : internes et externes. Les premières assurent la transformation du signal sonore porté par les ondes mécaniques en signal électrique qui peut être traité par les nerfs. « *Elles agissent ainsi comme des petits microphones* », illustre Paul Avan. Lorsqu'elles sont dépolarisées, un neurotransmetteur est libéré dans l'espace synaptique, à la base de la cellule, et déclenche la formation d'un courant électrique – soit un potentiel d'action – au niveau des fibres nerveuses. L'information est transmise ! Les cellules ciliées externes ont, quant à elles, un rôle d'amplification du signal.

« Si la cochlée est le plus souvent en cause, c'est parce que les cellules ciliées sont très fragiles, notamment au niveau des stéréocils, et parce que chez l'humain, elles ne se régénèrent pas »

Elles sont capables de se contracter grâce à une protéine, la prestine. L'enchaînement des contractions, au rythme des dépolarisations, a pour effet d'augmenter le mouvement de la membrane tectoriale.

Ce mécanisme fin est extrêmement précis et rapide : la transmission du signal des stéréocils à l'espace synaptique s'effectue en 10 µs environ. Par ailleurs, nous sommes capables de détecter une différence de son de 3 Hz (pour un son de fréquence de 1 000 Hz). À titre de comparaison, la note *do* a une fréquence de 1 046 Hz (à la cinquième octave), tandis que le *do* dièse atteint 1 109 Hz, soit une différence de 63 Hz. Nous pouvons donc distinguer 1/21^e de cette différence ! Un grain de sable dans cette mécanique so-

phistiquée, et c'est la perte auditive assurée. Les surdités les plus communes sont liées à une dysfonction au niveau de la cochlée – on parle alors de surdité neurosensorielle. On les distingue des surdités dites de transmission, liées au conduit auditif ou aux osselets. Si la cochlée est le plus souvent en cause, c'est parce que les cellules ciliées sont très fragiles, notamment au niveau des stéréocils, et parce que chez l'humain, elles ne se régénèrent pas. Or, elles sont en nombre limité : envi-



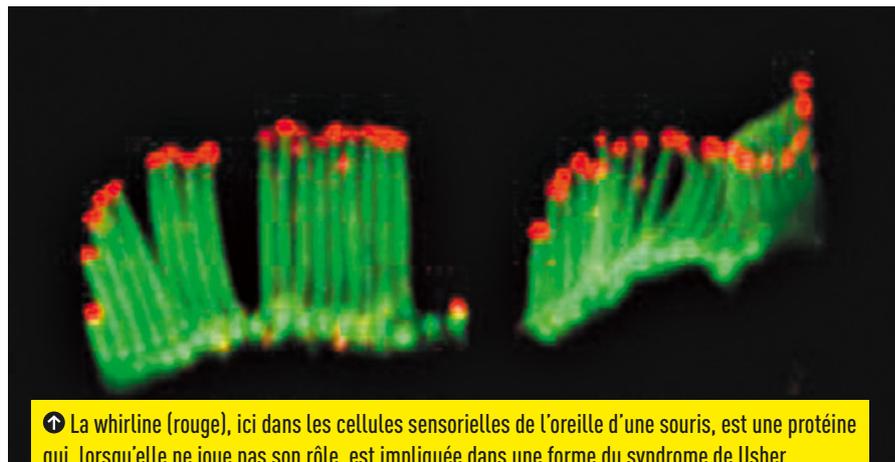
➔ Détérioration liée à l'âge des cellules ciliées externes (touffes rouges au centre)

© David Furness/CC BY-NC 4.0

ron 3 000 internes et 9 000 externes. Ces dysfonctions entraînent des pertes auditives que l'on classe en fonction de leur sévérité : légère, moyenne, sévère et profonde. Mais il faut noter qu'à intensité sonore égale, un son peut être perçu comme plus ou moins agressif ou fort. Ces variations peuvent être dues à la structure du son, mais également à la façon dont on les perçoit. Cependant, la fonction auditive est avant tout influencée par des facteurs objectifs. Parmi eux, les facteurs génétiques sont désormais assez bien compris.

Surdité, les gènes de la discorde

« Environ 80 % des surdités précoces – jusqu'à 15 ans – sont d'origine génétique », résume **Sandrine Marlin**, pédiatre et généticienne au Centre de référence Maladies rares de l'institut Imagine à Paris. L'expression « maladies rares » peut surprendre à la lecture de cette statistique. « *Il ne faut pas confondre maladie et symptôme*, insiste la généticienne. *La surdité, c'est le symptôme, qui peut être causé, sous des formes très variées, par de très nombreuses maladies génétiques qui, individuellement, sont rares.* » Ces maladies sont monogéniques, c'est-à-dire qu'un seul gène est en cause. Parmi les surdités précoces génétiques, environ la moitié sont congénitales. L'autre moitié concerne des pertes d'audition qui se déclenchent plus tardivement.



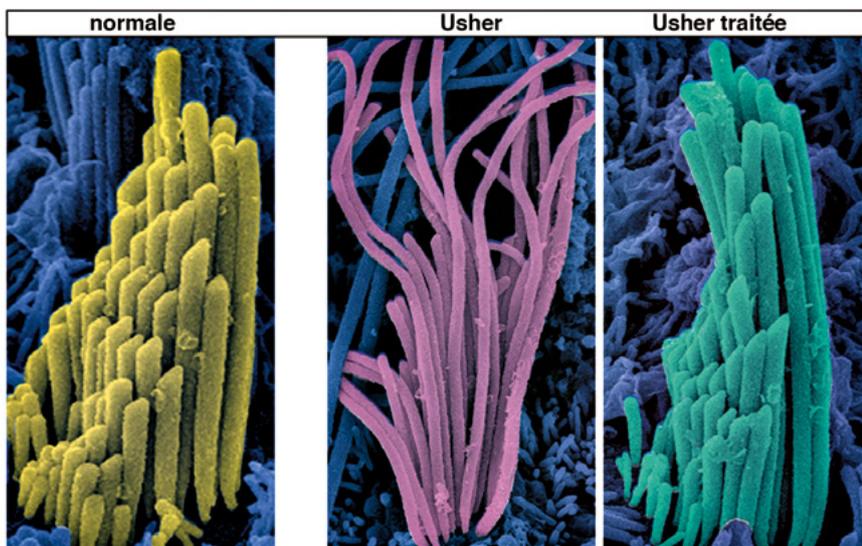
↑ La whirline (rouge), ici dans les cellules sensorielles de l'oreille d'une souris, est une protéine qui, lorsqu'elle ne joue pas son rôle, est impliquée dans une forme du syndrome de Usher. Présente à l'extrémité des stéréocils (vert) pendant leur différenciation, elle est essentielle à la croissance de la touffe ciliaire.

© Institut Pasteur/Michel Vincent et Christine Petit

On distingue deux grand types de surdités congénitales : celles qui sont isolées, c'est-à-dire qui ne sont associées à aucune autre maladie (90 %), et celles qui sont syndromiques (10 %). La plus commune des surdités congénitales isolées, la DFNB1A, est causée par une mutation sur le gène *GJB2* et représente 20 à 25 % de ces surdités. *GJB2* code pour la connexine 26, une protéine impliquée dans les jonctions cellulaires, dans la cochlée notamment. Une mutation de ce gène peut causer différents types de surdité : sévère à profonde dans deux tiers des cas, ou bien légère pour le tiers restant. « On estime qu'environ 3 % de la population est por-

teur hétérozygote d'une copie défectueuse du gène *GJB2* », précise Sandrine Marlin. Plus de 130 gènes responsables de surdité isolée ont été identifiés au cours des vingt-cinq dernières années, dans le cadre d'une démarche pionnière initiée par le laboratoire que dirige **Christine Petit**, professeure au Collège de France et chercheuse en génétique et physiologie de l'audition à l'institut Pasteur à Paris : « *En raison du très petit nombre de cellules que comporte chacun des types cellulaires présents dans la cochlée, ni les approches biochimiques, ni les approches de biologie moléculaire classiques ne permettaient d'identifier les molécules qui jouent un rôle essentiel dans le traitement des sons.* » « *La cochlée est profondément enfouie dans l'os temporal, ce qui rend son accès particulièrement difficile* », ajoute Paul Avan. « *Nous avons donc choisi l'approche génétique et étudié des familles consanguines atteintes de surdités profondes, vivant dans des isolats géographiques*, précise Christine Petit. *C'est ainsi que nous avons identifié les gènes responsables d'une vingtaine de formes de surdité, dont certains parmi les formes les plus fréquentes de surdités congénitales : cela ouvrirait la voie au diagnostic moléculaire des surdités. Grâce à des modèles animaux mimant les surdités génétiques humaines, nous avons découvert, d'une part, les complexes protéiques qui sous-tendent l'architecture des cellules ciliées, et d'autre part, la fonction*

touffes ciliaires



↑ Touffes ciliaires de cellules sensorielles vestibulaires analysées au microscope électronique à balayage. On distingue une touffe ciliaire normale avec sa forme caractéristique en « escalier » (jaune), une touffe ciliaire défectueuse Usher 1g (rose), et une touffe ciliaire Usher1g traitée par thérapie génique (vert).

© Institut Pasteur/Génétique et physiologie de l'audition

Sandrine Marlin, Christine Petit : unité 1120

Inserm/Institut Pasteur, Institut de l'audition

www.maladiesrares-necker.aphp.fr/surdities

F. Denoyelle *et al.* *Hum Mol Genet.*, novembre 1997 ; doi : 10.1093/hmg/6.12.2173

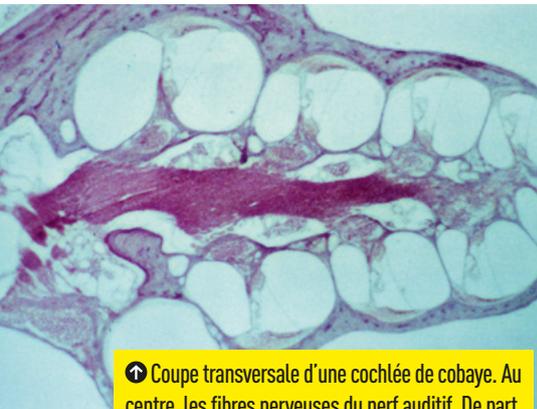
hereditaryhearingloss.org

de codage des signaux sonores en signaux électriques. » En parallèle, les chercheurs ont élucidé la pathogénie de plusieurs dizaines de formes de surdité héréditaires, ouvrant la voie à la recherche de traitements curatifs : désormais, on sait précisément ce qui doit être réparé ! Dans plusieurs cas, la preuve de concept d'un traitement par thérapie génique a pu être apportée.

Un exemple concret ? Le même laboratoire a identifié le gène responsable d'une forme de surdité isolée qui codait pour une protéine inconnue, avant de montrer, sur modèle animal, que cette protéine, la stéréociline, assurait la cohésion des stéréocils des cellules ciliées externes. Sans ce lien, les canaux ioniques qui assurent la mécanotransduction ne peuvent s'ouvrir de façon synchronisée. Or, les atteintes du gène qui code pour la stéréociline sont responsables de la surdité génétique DFNB16, qui représente 10 % des surdités congénitales isolées. Les chercheurs ont étendu cette approche génétique aux surdités induites par le bruit, à la presbycusie et aux troubles centraux de l'audition associées aux atteintes cochléaires.

Quand les bruits créent une mauvaise ambiance

Lorsqu'une surdité n'a pas une origine génétique, la cause est évidemment environnementale. Dans ce cas, le principal facteur de risque est le bruit. Mais il en existe d'autres, comme l'exposition à des substances ototoxiques, c'est-à-dire toxiques pour l'oreille. Au cours de la vie, nous subissons une exposition à ces facteurs, souvent à des doses faibles. Mais l'accumulation de ces petits traumatismes, pratiquement inoffensifs s'ils sont considérés isolément, détruisent lente-



↑ Coupe transversale d'une cochlée de cobaye. Au centre, les fibres nerveuses du nerf auditif. De part et d'autre se trouvent des cavités correspondant aux différents tours de spires de la cochlée.

© Inserm/Anne Guilhaume

➔ Technicien de Bruitparif réalisant une mesure de bruit en façade d'un immeuble donnant sur le boulevard périphérique parisien



© Julie Bourges

ment les cellules sensorielles de l'oreille, ainsi que les nerfs qui les relient au cerveau. Ce vieillissement progressif, qui devient problématique au milieu de la vie, c'est la presbycusie. Un phénomène irréversible, qui est à l'audition ce que la presbytie est à la vue. Le problème, c'est que notre exposition au bruit ne tend pas à diminuer avec le temps. Dans nos sociétés modernes, en particulier dans un environnement urbain, il est omniprésent. Nul besoin d'aller en discothèque ou à un concert, ni même d'écouter la musique au casque avec le volume réglé au maximum pour en subir les effets. Il suffit de sortir dans la rue, voire de rester chez soi ! En Île-de-France, selon l'association Bruitparif, 90 % des habitants, soit environ 9 millions de personnes, sont exposés à des bruits induits par les transports et qui atteignent des niveaux sonores supérieurs à ceux recommandés par l'OMS. À ces niveaux, le bruit représente un danger pour la santé.

En 2017, une étude de l'association Journée nationale de l'audition indiquait que sept jeunes (15-17 ans) sur dix écoutent la musique sur leur téléphone portable plus d'une heure par jour, dont les trois quarts avec des écouteurs ou un casque. En outre, un sur quatre admet écouter avec un volume sonore élevé. Toujours dans cette tranche d'âge, ils sont plus de la moitié à s'endormir en écoutant de la musique.

D'autres facteurs que le bruit jouent un rôle essentiel dans la détérioration des cellules ciliées. Certaines molécules, que

l'on trouve dans des médicaments, sont ototoxiques. Les plus connues sont sans doute les antibiotiques de la famille des aminoglycosides, utilisés pour combattre plusieurs bactéries, notamment *E. coli* : ils attaquent les cellules ciliées, d'abord externes, puis internes, jusqu'à provoquer leur perte ! Les fibres du nerf auditif peuvent également être touchées en second – notamment chez le fœtus, pour qui l'exposition à ces substances est particulièrement néfaste. Le cisplatine, utilisé en chimiothérapie pour le traitement de certains cancers, est également un ototoxique majeur. En favorisant la production de radicaux oxygénés – un phénomène appelé stress oxydatif – le cisplatine provoque des dommages sur l'ADN des cellules ciliées externes ainsi que l'activation d'une voie de signalisation moléculaire, la voie p53, qui induit notamment la mort cellulaire programmée. À l'Institut des neurosciences de Montpellier, l'équipe de **Jean-Luc Puel** cherche un moyen de bloquer ce processus afin de préserver l'intégrité des cellules ciliées. « Nous avons développé un inhibiteur de p53 qui protège à 100 % la cochlée sans altérer l'effet bénéfique anti-

↗ E. Verpy et al. *Nature*, 13 novembre 2008 ; doi : 10.1038/nature07380

↗ Bruitparif. Impacts sanitaires du bruit des transports dans la zone dense de la région Île-de-France, février 2019

↗ Ifop-JNA, Le smartphone : ami ou ennemi de notre santé auditive ?, 2017 ; www.journee-audition.org/pdf/2017-smartphones-jna-ifop.pdf

tumoral du cisplatine, voire l'augmente, et prévient la récurrence sur certaines tumeurs p53 mutées », se réjouit le chercheur.

Sous le voile des surdités cachées

En plus d'endommager les cellules ciliées, les bruits de la vie courante agressent les fibres du nerf auditif, qui transmettent l'information sonore à notre cerveau.

Plus surprenant : tout porte à croire que ces fibres sont touchées avant même les cellules sensorielles. Ceci a une incidence importante, non pas sur l'audibilité – la capacité à entendre –, mais plutôt sur l'intelligibilité – la capacité à comprendre des paroles – à plus forte raison dans la cacophonie ambiante. Parfois, ce sont les synapses assurant la jonction entre les cellules ciliées internes et les fibres du nerf auditif qui ne fonctionnent plus ; on parle alors de synaptopathie.

Ce type de trouble était encore inconnu il y a quelques années. Et pour cause : le test basique de l'audition que l'on réalise chez un ORL ou chez un audioprothésiste – l'audiogramme – ne permet pas de déterminer l'état des fibres nerveuses, car il donne seulement des informations sur l'état des cellules sensorielles. Or, « il est possible d'avoir 80 %

des fibres du nerf auditif non fonctionnelles, tout en montrant un audiogramme normal », explique Jean-Luc Puel. Pour cette raison, ce type de surdité est communément appelé « surdité cachée ». « Il est difficile d'évaluer la prévalence de cette maladie, car nous ne disposons pas de test objectif pour la dépister. C'est l'un des nouveaux défis de la recherche ! Elle est certainement bien plus fréquente qu'on ne le pense. Chez l'animal, nous avons montré une perte des fibres tout au long de la vie, alors que la perte des cellules ciliées externes commence en milieu de vie, à partir de 50 ans. »

« L'idée est de comprendre comment le nerf auditif répond à des sons complexes »

Le neuroscientifique Jérôme Bourien, dans l'équipe de Jean-Luc Puel, travaille à la mise au point d'un test diagnostique objectif. « L'idée est de comprendre comment le nerf auditif répond à des sons complexes, que l'on retrouve dans la vie de tous les jours, et de voir comment il code les signaux dans un environnement qui présente plusieurs sources sonores. »

Si les connaissances sur la composition du nerf auditif sont très bien documentées sur les modèles murins, chez l'humain, elles sont très faibles. Tout au plus savons-nous que chaque cellule ciliée interne est reliée à une quinzaine de fibres : « Elles se partagent le codage de l'intensité du signal auditif, explique Paul Avan. Certaines codent pour les intensités faibles, d'autres sont moins sensibles et ne réagissent qu'aux sons de forte intensité. » En effet, grâce à une nouvelle technique appelée RNAscope, il est possible d'identifier les gènes actifs dans les différents types de neurones, et donc de différencier ceux qui traitent les sons faibles, et ont donc une forte sensibilité, de ceux qui traitent les sons forts et intermédiaires.

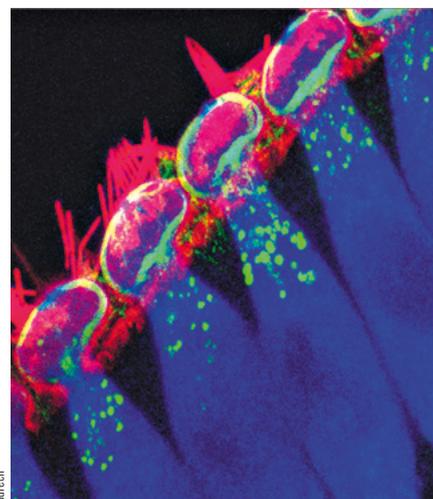
Le casse-tête des acouphènes

Si certains troubles de l'audition sont bien caractérisés, ça n'est pas le cas des acouphènes qui constituent un véritable défi pour les chercheurs et les professionnels de santé. « On ne sait pas très bien d'où ils viennent, concède Jean-Luc Puel. Malgré tout, nous estimons qu'ils traduisent une souffrance de l'oreille interne, perçue par le cerveau. » Si les résultats de recherche divergent souvent, il existe quelques consensus. « Plus vous per-

La surdité à la musique

Il est tout à fait possible d'être incapable de détecter les rythmes d'une musique ou de ne pas percevoir que quelqu'un, ou soi-même, chante faux – tout en ayant une audition parfaite. Ces symptômes sont ceux de l'amusie. Dans ce cas, l'oreille ne présente aucune lésion : les anomalies sont situées dans le cerveau. Cette maladie, le plus souvent congénitale, peut prendre différentes formes. Certains patients sont sourds au rythme, d'autres à la mélodie, d'autres à la perception métrique (différencier une valse à trois temps d'une marche à deux temps, par exemple)... D'un point de vue neurologique, les études récentes – les chercheurs ne s'intéressent à ce trouble depuis une vingtaine d'années – pointent une connectivité moins importante entre deux zones de l'hémisphère droit des patients amusicques, le cortex auditif et le gyrus frontal inférieur. Il semblerait que les informations soient incorrectement transmises du premier au second : les analyses montrent que les caractéristiques de la musique sont bien codées au niveau du cortex auditif. Environ 4 % de la population serait amusicque. Une statistique probablement sous-estimée, car le dépistage est rare. Si vous souhaitez évaluer vos capacités, l'équipe d'Isabelle Peretz, de l'université de Montréal, a mis au point une batterie de tests disponibles sur :

brams.org/test-en-tighe



Triple immunomarquage de l'organe de Corti d'une cochlée de rat traité avec un antibiotique ototoxique. Les cellules sensorielles sont bleues et leurs stéréocils rouges. La détérioration apparaît en vert.

Jean-Luc Puel, Jérôme Bourien : unité 1051 Inserm/Université de Montpellier, Institut des neurosciences de Montpellier

N. Benkafadar et al. *EMBO Mol Med.*, octobre 2016 ; doi : 10.15252/emmm.201606230

M. C. Liberman et al. *PLoS One*, 12 septembre 2016 ; doi : 10.1371/journal.pone.0162726

J. Bourien et al. *J Neurophysiol.*, 1^{er} septembre 2014 ; doi : 10.1152/jn.00738.2013

B. R. Shrestha et al. *Cell*, 23 août 2018 ; doi : 10.1016/j.cell.2018.07.007

C. Petitgrè et al. *Nat Commun.*, 12 septembre 2018 ; doi : 10.1038/s41467-018-06033-3

C. R. Cederroth et al. *Front Aging Neurosci.*, 19 mars 2019 ; doi : 10.3389/fnagi.2019.00053

dez de fibres du nerf auditif, plus vous avez de chances de développer des acouphènes, précise-t-il. Des chercheurs ont formulé l'hypothèse dite du gain central : la perte des fibres réduit l'activité du nerf auditif. Cette baisse d'activité est compensée au niveau central par une hausse anormale de l'activité des neurones. Ce bruit de fond neuronal peut entraîner des acouphènes. C'est un peu comme lorsqu'on augmente le volume d'un amplificateur jusqu'à générer un Larsen. Cela se comprend assez aisément car, dans le noyau cochléaire, l'un des premiers relais entre l'oreille et le cerveau, on trouve aussi bien des neurones activateurs qu'inhibiteurs. On peut imaginer qu'en per-

turbant leur équilibre, on peut générer des effets anormaux. »

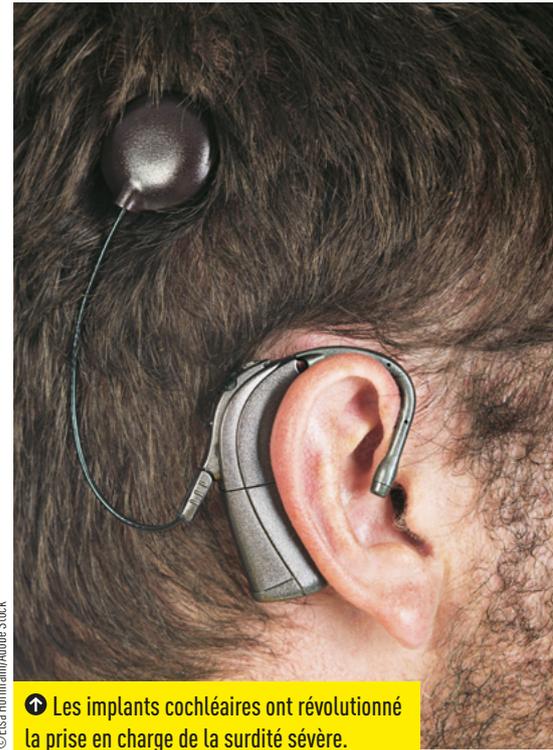
Le contexte de perception de ces bruits fantômes nous fournit également des indices : « Certains patients supportent très bien les acouphènes et d'autres non, à acouphènes identiques. C'est donc que les émotions entrent en jeu. D'ailleurs, les acouphènes sont souvent des sons aigus, entre 2 et 4 kHz, connus pour être non plaisants. Ce lien entre acouphènes et émotions a été prouvé grâce à la neuro-imagerie : les acouphènes entraînent une activation de l'amygdale, une région cérébrale dédiée aux émotions sensorielles. »

Autre consensus concernant les acouphènes : leur lien avec l'anxiété : « Si elle-même ne génère pas d'acouphènes, à l'inverse, l'anxiété générée par ces derniers peut amplifier une perception qui était ignorée jusque-là », indique Jean-Luc Puel. Dès lors, les patients entrent dans un cercle vicieux où anxiété et acouphènes s'auto-alimentent.

Pour complexifier encore un peu la situation, il est très probable qu'il existe de nombreuses sortes d'acouphènes. Les spécialistes du domaine appellent d'ailleurs à établir, avant toute chose, une classification. Un sous-type déjà bien défini regroupe les acouphènes somatosensoriels, c'est-à-dire liés à la partie du système nerveux qui innerve les muscles, les articulations... Assez rare, il est souvent lié à un traumatisme sonore brutal ou à un accident ayant touché les cervicales ou la tête. La nuisance peut alors parfois être modulée en bougeant la mâchoire, en tournant la tête...

Que faire en l'absence de traitement ?

La détresse est d'autant plus grande pour les patients acouphéniques qu'en plus de ne pas connaître l'origine exacte de leur mal, ils ne disposent d'aucun traitement. La prise en charge consiste essentiellement à faire oublier l'acouphène, ou à le masquer. L'une de ces méthodes est la thérapie cognitive et comportementale, dont l'objectif est de permettre au sujet de prendre le contrôle de son acouphène et d'en moduler lui-même la perception. Son efficacité semble néanmoins modérée. La prise en charge psychologique, la sophrologie, ou encore la thérapie sonore sont également proposées. Mais leur efficacité n'a pas été prouvée scientifiquement. Les aides auditives permettent de masquer les acouphènes, et ce, de deux façons : d'une part, certaines proposent la diffusion de sons « apaisants », ou bruits blancs^{❖❖}, pour cou-



© Elsa Hoffmann/Adobie/Stock

Les implants cochléaires ont révolutionné la prise en charge de la surdité sévère.

Répondre à la détresse des patients

Dans le domaine des troubles de l'audition, il existe de nombreuses associations de patients, qui conseillent, orientent ou écoutent simplement ceux qui en ont besoin. France Acouphènes, créée en 1992, est l'une d'entre elles. Outre une permanence téléphonique, elle propose des groupes de parole et des entretiens individuels. « Nous sommes l'intermédiaire entre les professionnels de santé et les patients, sans nous substituer aux premiers car nous ne sommes pas médecins - mais des patients experts de nos maladies, résume Roselyne Nicolas, qui a présidé l'association pendant 12 ans. Les ORL n'ont pas toujours le temps d'être à l'écoute : nous prenons le relais. »

De nombreux patients se trouvent dans une détresse importante, après avoir « tout essayé ». Certains envisagent le suicide, voire vont jusqu'au passage à l'acte. « Dans ce type de cas, si le patient est d'accord, nous contactons le médecin traitant ou un ORL pour l'accueillir en urgence. Il ne faut surtout pas s'isoler, conseille Roselyne Nicolas, elle-même acouphénique, comme tous les bénévoles de l'association. Contrairement à ce que disent encore certains ORL, il y a toujours quelque chose à faire. Et parler avec ces patients révèle en général ce qui va pouvoir aider. »

Pour en savoir plus : france-acouphenes.org

vrir l'acouphène. D'autre part, l'acouphène s'accompagnant très souvent d'une perte d'audition, le fait de réhabiliter cette dernière permet de mieux percevoir l'environnement sonore et, donc, de masquer le bruit fantôme. Enfin, les solutions pharmacologiques ainsi que les stimulations magnétiques ou électriques transcrâniennes se sont révélées plutôt infructueuses. Un traitement développé par l'équipe de Jean-Luc Puel a été mené jusqu'en phase III d'essai clinique, mais est resté lui aussi non conclusif.

De la même manière, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement direct qui permette de « soigner » les pertes d'audition. Les moyens de réhabilitation, quant à eux,

❖❖ **Bruit blanc.** Son artificiel généré de telle sorte que l'intensité soit la même à toutes les fréquences

Y. Cazals. *Prog Neurobiol.*, décembre 2000 ; doi : 10.1016/s0301-0082(00)00027-7

A. Londero et al. *Front Neurol.*, 16 août 2017 ; doi : 10.3389/fneur.2017.00420

T. Fuller et al. *Cochrane Database Syst Rev.*, 11 février 2020 ; doi : 10.1002/14651858.CD012614.pub2

P. Grévin et al. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.*, sous presse

J.-P. Lefacheur et al. *Clin Neurophysiol.*, janvier 2017 ; doi : 10.1016/j.clinph.2016.10.087

A. Londero et al. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.*, février 2018 ; doi : 10.1016/j.anorl.2017.12.001

se sont multipliés, par l'intermédiaire des aides et des implants auditifs – et notamment cochléaires. Les premières sont destinées aux pertes auditives modérées ; lorsqu'elles ne sont plus efficaces, l'implant cochléaire est la solution la plus indiquée. Il est recommandé en cas de surdité neurosensorielle sévère à profonde bilatérale (qui touche les deux oreilles). Il n'y a pas de recommandation spécifique pour les aides auditives, mais on considère généralement que des déficiences inférieures à 30 dB de perte ne nécessitent pas d'appareillage.

Ces deux types de dispositifs médicaux sont de véritables concentrés de technologie. On est loin du cornet acoustique de nos aïeux ! Dans le cas des aides auditives, un ou plusieurs microphones captent le son, qui est converti en signal électrique. Celui-ci est ensuite analysé et traité par un microprocesseur. Le signal électrique subit alors le traitement inverse : il est reconverti en onde sonore, qui est envoyée dans l'oreille par haut-parleur. Grâce au microprocesseur, l'aide auditive n'est pas uniquement un amplificateur : le traitement du son peut être adapté à la pathologie du patient. Par ailleurs, la plupart des aides auditives sont maintenant capables d'atténuer les bruits, pour privilégier les signaux issus de la parole. Mieux : elles peuvent distinguer dans quel environnement l'utilisateur est en train d'évoluer, afin d'adapter les réglages à la situation. Par exemple, si l'utilisateur est au restaurant, l'aide auditive amplifiera davantage les signaux émis juste devant lui, là où se trouve son interlocuteur, et atténuera les bruits d'arrière-plan.

Bien sûr, les aides auditives doivent encore être améliorées. Il est toujours difficile pour des patients appareillés de comprendre correctement une conversation dans des environnements bruyants. Mais elles ont déjà fait leur preuve, en particulier au niveau cognitif. Dans une étude établissant le lien entre perte d'audition et déclin cognitif, l'équipe d'Hélène Amieva a observé que le déclin cognitif des personnes appareillées est similaire à celui des personnes qui n'ont pas de troubles de l'audition. « *Il y a donc une suspicion d'un effet bénéfique de l'appareillage concernant le déclin cognitif, la démence et la dépendance* », conclut la chercheuse. Pour en apporter la preuve formelle, il faudra passer par l'essai clinique. Ce que s'approprie à faire l'équipe de Frank Lin, au Johns Hopkins Hospital de Baltimore.



© Inserm/Patrice Latron

↑ Pose d'un implant cochléaire par le professeur Olivier Sterkers et son équipe. L'opération, sous anesthésie générale, dure environ 2 heures. Cette chirurgie va le plus souvent rendre définitivement inefficaces les structures auditives encore intactes du côté opéré.

Les implants cochléaires eux aussi ont un effet bénéfique sur le déclin cognitif, comme l'a montré une étude multicentrique française, coordonnée par l'équipe d'Olivier Sterkers, ORL à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Ces praticiens ont observé les capacités cognitives de 91 patients avant leur implantation.

Le fonctionnement des implants cochléaires est sensiblement différent de celui des aides auditives : le son, qui est également transformé en signal électrique, n'est pas converti en signal sonore, mais transféré à l'intérieur de l'oreille grâce à un faisceau de 12 à 22 électrodes insérées dans la cochlée. Le signal électrique est alors transcrit en code de stimulation, afin que chaque électrode excite les fibres du nerf auditif situé à proximité. Le but ? Retranscrire le son initialement capté. Tout comme celles des aides auditives, les performances des implants cochléaires sont bonnes, voire impressionnantes, dans des situations d'écoute simples. En revanche, dans des situations complexes, comme l'écoute de musique ou la distinction de paroles dans le bruit ambiant, leur efficacité diminue.

« *Le problème vient du fait que chaque électrode est liée à une bande de fréquences trop large. On parle de faible résolution fréquentielle. C'est comme si on jouait du piano avec des gants de boxe ! Pour l'améliorer, on pourrait augmenter le nombre d'électrodes. Néanmoins cette solution*

serait contre-productive car les électrodes ne sont pas directement liées aux neurones, mais positionnées à environ 2 mm d'eux, explique Olivier Macherey, chercheur au Laboratoire de mécanique et d'acoustique de Marseille. Le signal électrique est donc diffusé assez grossièrement. En augmentant le nombre d'électrodes, les signaux d'électrodes voisines se chevaucheraient. Pourtant, une haute résolution est indispensable pour séparer les diverses sources d'une scène auditive. Chaque signal sonore est doté d'une composition fréquentielle précise. Lorsque la résolution de ces fréquences est insuffisante, cela devient difficile de distinguer les différentes sources de bruit. » Dans le cas de l'écoute musicale, beaucoup d'informations sont portées par la hauteur

des sons, qui, avec un implant cochléaire, est réduite et altérée.

En outre, pour des raisons mal connues mais multifactorielles, les résultats de l'implantation sont très hétérogènes d'un patient à l'autre. La montée en performance des implants est donc un enjeu important.

« Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement direct qui permette de "soigner" les pertes d'audition »

Olivier Sterkers : unité 1120 Inserm/Institut Pasteur, Institut de l'audition

Olivier Macherey : UMR 7031 CNRS/Aix-Marseille Université/ Centrale Marseille

↳ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03243422>

↳ I. Mosnier et al. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.*, 1^{er} mai 2015 ; doi : 10.1001/jamaoto.2015.129

Le principal défi est d'améliorer la résolution fréquentielle, par exemple, en utilisant un type de stimulation plus précis.

Prévention et prise en charge avant toute chose

L'équipe du chercheur allemand Tobias Moser, directeur de l'Institut des neurosciences de l'audition de Gottingen en Allemagne suit, pour sa part, la piste de l'optogénétique, qui permet d'utiliser la lumière pour stimuler les neurones plutôt que d'avoir recours à la stimulation électrique via des électrodes. Cette technique nécessite toutefois l'introduction, dans les cellules ciliées, d'un gène codant pour une protéine photosensible. Les premiers tests, menés sur des gerbilles de Mongolie, sont encourageants.

Par ailleurs, des chercheurs essaient de réduire la distance physique entre les électrodes implantées et les fibres nerveuses, en injectant des facteurs de croissance au niveau des cellules ciliées pour favoriser le développement des fibres. Quant aux aides auditives, elles ont connu de nettes améliorations ces dernières années grâce à l'apparition des bruiteurs et des micros directionnels, à la miniaturisation, à la connectivité... Avec l'arrivée de l'intelligence artificielle, le champ des possibilités s'ouvre encore. On peut citer la piste des aides auditives contrôlées cognitivement, projet sur lequel travaillent, entre autres, Nima Mesgarani à New York et **Alain de Cheveigné** à Paris. En analysant l'activité

cérébrale, ces appareils pourront déterminer sur quelle source sonore se porte notre attention. Il suffira ensuite d'amplifier cette source, et d'atténuer les autres afin d'aider l'utilisateur à se repérer dans le paysage sonore qui l'entoure.

Grâce aux données agrégées par les chercheurs et cliniciens, ainsi que par les économistes, les associations de malades... les pouvoirs publics se sont enfin emparés du sujet de l'audition dans toutes ses dimensions : recherche, prévention, parcours de soin, dépistage, politique de santé. Un décret important a été publié au *Journal officiel* en 2017. Il fixe à 102 dB sur une durée de 15 minutes le volume sonore maximum du son que l'on peut diffuser dans un lieu public, au lieu de 105 dB. Ces 3 dB de différence peuvent paraître dérisoires, mais il n'en est rien : l'échelle des décibels n'est pas linéaire, elle est logarithmique. Tous les 3 dB, l'intensité sonore double !

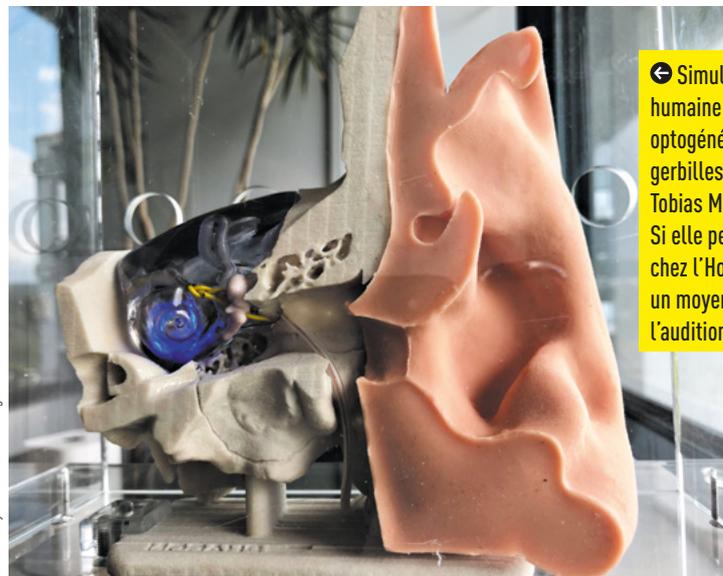
La considération de la santé auditive dépasse évidemment les frontières françaises. Récemment, l'OMS et l'Unesco, sous l'impulsion de l'association La Semaine du son, se sont saisies de cette thématique. De plus, d'importantes avancées ont été réalisées dans la prise en charge, notamment en ce qui concerne le dépistage de la surdité. Depuis 2014, tout bébé naissant dans une maternité française doit avoir son audition testée avant la sortie de la maternité. Un récent rapport de l'agence Santé publique France a montré que ce dispositif est effi-

cace, car la proportion d'enfants en ayant bénéficié dépasse largement les 90 %, taux en dessous duquel un dépistage néonatal est considéré comme un échec. La prise en charge pourrait également s'améliorer prochainement chez les seniors. Des discussions sont ainsi en cours pour mettre en place un repérage plus systématique de la presbyacousie.

Enfin, la récente réforme du 100 % Santé a amélioré l'accès aux aides auditives. Mise en place par la ministre de la Santé Agnès Buzyn, elle réduit considérablement le reste à charge pour les patients qui souhaitent acheter des aides auditives. Alors qu'il était initialement de 1 800 euros pour un appareillage des deux oreilles, il sera nul pour une sélection d'aides auditives à partir du 1^{er} janvier 2021.

Côté recherche, une émulation est perceptible, notamment concernant les traitements : la thérapie génique, les solutions pharmacologiques ou encore la régénération cellulaire. Ainsi, plus d'une vingtaine d'essais cliniques sont en cours, testant par exemple des antioxydants pour protéger les cellules sensorielles des radicaux oxygénés produits lorsque les cellules fonctionnent mal, ou des inhibiteurs de l'apoptose, comme le D-JNKI-1 qu'évalue **Jing Wang**, à l'Institut des neurosciences de Montpellier.

Des efforts portent aussi sur la régénération des cellules ciliées ou des neurones auditifs lorsqu'ils n'assurent plus leur fonction. L'une des pistes suivies est le développement de cellules ciliées à partir de cellules de soutien, situées sous les cellules ciliées dans la cochlée. Pour cela, il faut réactiver une voie de trans-



↳ Simulation sur une oreille humaine de la technique optogénétique testée sur des gerbilles par le chercheur Tobias Moser et son équipe. Si elle peut être reproduite chez l'Homme, elle offrira un moyen d'améliorer l'audition.

Alain de Cheveigné : École normale supérieure, Paris

Jing Wang : unité 1051 Inserm/Université de Montpellier

↳ D. S. Lazard, A.-L. Giraud. *Nature Commun.*, 28 mars 2017 ; doi : 10.1038/ncomms14872

↳ T. Dombrowski *et al.* *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 1^{er} août 2019 ; doi : 10.1101/cshperspect.a033225

↳ A. Dieter *et al.* *Nat Commun.*, 29 avril 2019 ; doi : 10.1038/s41467-019-09980-7

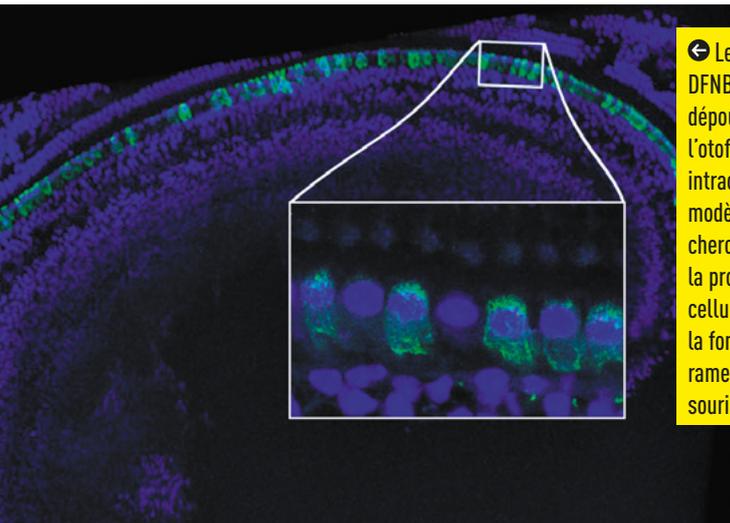
↳ cocoha.org

↳ Décret n° 2017-1244 du 7 août 2017 relatif à la prévention des risques liés aux bruits et aux sons amplifiés

↳ Résolution WHA70.13 de l'OMS ; apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_R13-en.pdf?ua=1&ua=1

↳ Résolution 39C/49 de l'Unesco ; lasemaineudson.org/IMG/pdf/son_39_c_49.pdf

↳ Santé publique France. Dépistage universel de la surdité permanente bilatérale néonatale. Évaluation de son déploiement après deux années de fonctionnement en France, novembre 2019



Les sujets atteints de surdité DFNB9 sont sourds profonds, car dépourvus du gène codant pour l'otoferline. Grâce à l'injection intracochléaire de ce gène chez un modèle murin de cette surdité, les chercheurs sont parvenus à rétablir la production d'otoferline dans les cellules ciliées internes (en vert) et la fonction de la synapse auditive, ramenant les seuils auditifs des souris à un niveau quasi normal.

© Institut Pasteur

différenciation cellulaire via le gène *Atoh1*: il permet aux cellules de soutien de perdre leurs caractéristiques et d'acquiescer celles des cellules ciliées. Cette voie est toutefois semée d'obstacles : il est difficile de provoquer ce phénomène *in vivo*, à l'endroit voulu, en faisant en sorte que les nouvelles cellules ciliées soient bien orientées et qu'elles assurent bien la fonction souhaitée.

Un avenir plein d'espoir

La thérapie cellulaire, qui vise les neurones, semble plus accessible et des résultats encourageants ont été enregistrés sur des modèles animaux. Mais actuellement, c'est la thérapie génique qui paraît la plus prometteuse. Elle consiste à remplacer un gène défectueux par un gène sain, ou à le réparer *in vivo*. Elle est donc indiquée pour des surdités ayant une cause génétique. La première méthode a notamment été utilisée par les équipes parisiennes d'**Aziz El Amraoui** et de **Saaïd Safieddine**, en collaboration avec Lawrence Lustig à New York et Paul Avan à Clermont-Ferrand, pour restaurer l'audition de souris atteintes d'une mutation du gène codant pour l'otoferline, responsable chez l'humain de la surdité isolée DFNB9. Les chercheurs ont également travaillé sur des souris portant une mutation du gène codant pour la clarine, une protéine qui, chez l'humain, est la cause d'une forme de syndrome de Usher.

La seconde méthode, l'édition de gène *in vivo*, a été employée par l'équipe américaine de Jeffrey Holt pour redonner le sens de l'ouïe à des souris atteintes d'une mutation provoquant une surdité progressive et

dominante, DFNA36. La quantité de travaux et les réussites récentes en thérapie génique offrent de belles perspectives d'avenir. Mais il faut être patient ! Des ORL appellent à ne pas donner de faux espoirs aux malades. Certains parents refusent en effet que leur enfant sourd bénéficie d'un implant cochléaire, espérant que la thérapie génique pourra le guérir prochainement. Or, cette technique ne sera pas disponible avant des années, voire des dizaines d'années. En outre, les travaux scientifiques, certes très encourageants, ne portent pour l'instant que sur des modèles animaux.

Porter ces expériences au stade clinique est d'ailleurs l'un des objectifs du programme Audinnove, sélectionné lors de l'appel à projet Recherche hospitalo-universitaire en santé (RHU) du programme d'investissement d'avenir. Il fait collaborer un industriel (Sensorion, un laboratoire pharmaceutique français spécialisé dans le traitement des troubles de l'audition), des services hospitaliers (le service ORL de l'hôpital Necker dirigé par **Françoise Denoyelle** et celui de génétique dirigé par Sandrine Marlin), des laboratoires de recherche (les équipes de Saaïd Safieddine et de Christine Petit) ainsi que la Fondation pour l'audition, qui investit énormément dans la recherche en audiology. Le projet, piloté par **Natalie Loundon**, ORL à Necker, porte sur les thérapies des surdités congénitales et neurosensorielles et cherchera en particulier à développer un programme spécifique de thérapie génique visant à corriger la surdité DFNB9.

La Fondation pour l'audition est d'ailleurs pour beaucoup dans l'émulation que connaît actuellement la recherche française dans le domaine de l'audiologie. Avec l'unité de Christine Petit et l'institut Pasteur, la fondation vient d'inaugurer l'Institut de l'audition à Paris, affilié à l'Inserm. Centre de recherche interdisciplinaire, son objectif est de promouvoir une approche intégrative des neurosciences de l'audition et de développer des méthodes innovantes de diagnostic des atteintes auditives et des traitements. « Il répond à la nécessité d'accroître les connaissances fondamentales sur le traitement des sons dans les voies et le cortex auditifs et la cognition auditive, connaissances aujourd'hui très limitées, indique Christine Petit, sa directrice. La plasticité du système auditif central est au cœur des apprentissages et est une condition de succès de toute thérapie cochléaire et rééducation auditive. En comprendre les mécanismes pour l'utiliser au mieux est un autre objectif de recherche majeur. » En outre, avec son Centre de recherche et d'innovation en audiology humaine (Ceriah) dirigé par Paul Avan en collaboration avec l'ORL **Hung Thai-Van**, l'Institut de l'audition vise à développer de nouveaux outils diagnostiques et d'exploration auditive chez l'humain. Enfin, le développement des traitements aujourd'hui possible est au cœur des objectifs de la recherche translationnelle de cet institut. La prise de conscience internationale de l'importance de la santé auditive est une véritable opportunité pour la recherche en audiology. L'émulation qui en découle va encore accroître les connaissances et améliorer la prise en charge des malentendants – dont nous ferons tous partie un jour ! Au-delà de notre santé auditive, c'est notre bien-être à long terme qui est en jeu. ■

Aziz El Amraoui, Saaïd Safieddine, Françoise Denoyelle, Natalie Loundon, Hung Thai-Van : unité 1120 Inserm/Institut Pasteur, Institut de l'audition

W. Wang *et al.* *Mol Pharmacol.*, mars 2007 ; doi : 10.1124/mol.106.028936

W. Chen *et al.* *Nature*, 11 octobre 2012 ; doi : 10.1038/nature11415

O. Akil *et al.* *PNAS*, 5 mars 2019 ; doi : 10.1073/pnas.1817537116

D. Dulon *et al.* *J Clin Invest.*, 1^{er} août 2018 ; doi : 10.1172/JCI94351

Sensorion, Communiqué de presse, 26 juin 2019 ; sensorion-pharma.com/fr/investisseurs/communiqués-de-presse-/185-201906-rhufites/2019/07/20190626-PR-Sensorion-RHU.pdf