

ÉDITO



Un Institut de l'Audition

L'ouverture de l'Institut de l'Audition - centre de l'Institut Pasteur inauguré le 28 février dernier et créé à l'initiative de la Fondation pour l'Audition et de l'Institut Pasteur - est un événement majeur pour la recherche sur les surdités. Comme vous le lirez dans l'Entretien avec sa directrice la Professeure Christine Petit (p. 5), reconnue dans le monde entier pour ses travaux sur le fonctionnement du système auditif et la pathogénie des surdités, il a pour vocation de promouvoir une approche intégrative des neurosciences de l'audition et de développer des méthodes innovantes de diagnostic et de traitement, préventif et curatif, des atteintes auditives, qui touchent près de 500 millions de personnes dans le monde. Alors que se profile la mise en place de thérapies des surdités, comme vous le lirez dans notre dossier, l'Institut de l'Audition représente pour les équipes scientifiques qui y travailleront un formidable accélérateur. Votre soutien aussi, et je vous en remercie !

Pr Stewart Cole,
Directeur général de l'Institut Pasteur

LE DOSSIER



Surdités : la recherche s'accélère

Ces toutes dernières années, les avancées de la recherche sur les mécanismes de l'audition et les facteurs responsables des troubles auditifs laissent espérer un développement futur de thérapies préventives et curatives des atteintes auditives, alors que seules des prothèses (aides auditives externes et implants cochléaires) existent aujourd'hui. L'enjeu est considérable au vu du nombre de personnes touchées par la surdité, qui constitue aujourd'hui la plus fréquente des atteintes sensorielles chez l'homme.

SUITE P. 2



P. 07
PORTRAIT
Nicolas Michalski



P. 09
QUESTION DE SCIENCE
L'audition, comment ça marche ?



P. 10
INTERNATIONAL
Coronavirus : le réseau des Instituts Pasteur aux avant-postes



Cerveau : décoder l'information sonore



A l'heure actuelle, les implants cochléaires, des stimulateurs électriques activant directement le nerf auditif pour transmettre l'information sonore à la place des cellules déficientes de l'oreille, sont des outils incontournables pour le traitement de beaucoup de surdités profondes. Cependant les nombreuses personnes équipées de ces implants ne retrouvent pas une audition normale, car la transmission électrique dans le tissu vivant est peu contrôlable et donc très imprécise. Il est donc nécessaire de développer de nouvelles manières de transmettre des informations sonores précises au cerveau lorsqu'elles ne peuvent le rejoindre par l'oreille. Cette question anime la recherche de **Jérémie Barral** et **Brice Bathellier**. Ils sont tout deux physiciens formés à l'École Normale Supérieure, travaillant à l'interface entre physique et biologie, et sont responsables, l'un d'une jeune équipe, et l'autre d'une petite unité à l'Institut de l'Audition. Dans l'équipe de Jérémie Barral, les chercheurs stimulent directement les cellules sensorielles avec de la lumière. La stimulation lumineuse qui remplace le son n'agit que sur des cellules choisies génétiquement et permet un contrôle extrêmement précis du signal cochléaire envoyé au cerveau. En utilisant cette méthode, ils sont en mesure d'étudier de façon systématique quelle information est nécessaire et suffisante pour identifier un son. Les chercheurs travaillant avec Brice Bathellier utilisent aussi des méthodes optiques mais à la fois pour lire l'activité des cellules du système et pour les stimuler. « *Ainsi, nous pouvons décoder à grande échelle l'information sonore telle qu'elle est propagée dans la partie centrale du système auditif.* » s'enthousiasme le Dr. Brice Bathellier. « *Il est également possible d'élaborer des méthodes permettant de reproduire des perceptions auditives, les plus précises possible, par une activation ciblée de ces réseaux complexes de neurones.* » Ces recherches laissent entrevoir de nouvelles manières d'interfacer le système auditif permettant d'améliorer significativement la réhabilitation dans de nombreux cas de surdité.

En France, 65% des personnes touchées après 65 ans

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (Oms), 5% de la population mondiale est concernée. Les chiffres sont vertigineux : 466 millions de personnes dans le monde ont une atteinte auditive handicapante dont 34 millions d'enfants, et d'ici 2050, plus de 900 millions de personnes seront touchées – soit un individu sur 10 !

En France, 6 millions de personnes souffrent d'atteinte auditive : un millier de nouveau-nés naissent sourds chaque année, et le pourcentage de malentendants dans la population ne cesse de progresser avec l'âge : 6% entre 15 et 24 ans, 9% entre 25 et 34 ans, 18% entre 35 et 44 ans et plus de 65% après 65 ans (1 personne sur 3 entre 65 et 75 ans ; 1 sur 2 après 80 ans).

Une souffrance psychologique considérable

La surdité peut donc survenir à tous les âges de la vie et revêtir tous les degrés de sévérité, de la simple gêne aux obstacles majeurs de la communication. Dans la période néonatale, elle est particulièrement problématique car l'audition est indispensable à l'acquisition de la parole, outil majeur de communication : l'afflux d'informations auditives vers les aires cérébrales de traitement du langage est capital

au cours des 6 premières années de vie, surtout entre 0 et 3 ans. Une surdité profonde non corrigée par un appareillage auditif empêchera l'apprentissage spontané du langage oral. En cas de surdité moyenne, le langage peut être acquis mais l'atteinte auditive de l'enfant aura un impact sur l'apprentissage scolaire, le développement cognitif et l'adaptation sociale.

Car quel que soit l'âge auquel elle survient, la surdité altère considérablement les interactions sociales : mal entendre ou ne plus entendre autrui conduit à l'isolement social, à l'origine d'une souffrance psychologique qui plonge certains malentendants dans un état dépressif. La surdité est souvent associée à un déclin cognitif, surtout chez les personnes âgées (altération de la mémoire, des capacités d'attention...). On sait depuis peu qu'elle est le principal facteur de risque, modifiable, de survenue des maladies neurodégénératives (voir encadré p.6).

Les trois-quarts des surdités de l'enfant d'origine génétique

Comment survient la surdité ? Les causes sont nombreuses : à la naissance (surdité « congénitale »), elle est due dans les trois-quarts des cas à des facteurs génétiques, le quart restant étant lié à une infection de la mère, comme celle à cytomégalovirus, ou à la prise de médicaments « ototoxiques » pendant la grossesse.



Un centre high-tech pour explorer l'audition



Le Centre de Recherche et d'Innovation en Audiologie Humaine (CERIAH) de l'Institut de l'Audition ouvrira dans quelques mois sur le campus de l'Institut Pasteur à Paris, avec notamment un espace d'accueil des volontaires*, 5 cabines audiométriques, un auditorium de 40 m² pour tester l'audition dans des ambiances sonores variées – parfaitement isolé et installé au sous-sol pour éviter tout bruit parasite –, ou encore une salle de réalité virtuelle ou augmentée pour simuler des situations faisant aussi intervenir l'équilibre, par exemple. « *Cette plateforme vise à élaborer et à valider de nouveaux protocoles d'exploration de l'audition* » explique son directeur, le **Pr Paul Avan**, biophysicien et médecin, expert en audiologie. « *Par des tests perceptifs psychoacoustiques et des mesures électrophysiologiques, notre but est d'évaluer l'audition d'un sujet normoentendant ou malentendant, appareillé ou non, dans des situations représentatives de la "vraie vie". Aujourd'hui, on peut avoir un audiogramme normal et pourtant mal entendre dans certains environnements sonores. Il faut donc pouvoir affiner l'évaluation des capacités auditives.* Nos protocoles seront utiles au diagnostic, au contrôle des thérapies, à la mesure des nuisances sonores et à une meilleure compréhension de la perception et de la cognition auditives. » Les recherches seront menées avec d'autres équipes de l'Institut de l'Audition mais aussi avec l'IRCAM (Institut de recherche et coordination acoustique/musique) ou encore l'Institut de recherche biomédicale des Armées, avec un projet sur les lésions auditives provoquées par les armes à feu.



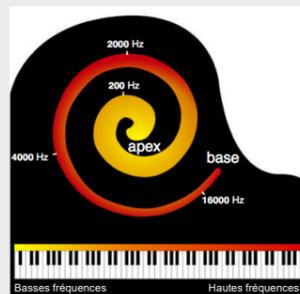
* Les volontaires seront recrutés parmi les étudiants d'universités et via les professionnels de l'audition (ORL, audioprothésistes...)



Des organoïdes de cochlée pour cribler des médicaments ?



« *Nous savons aujourd'hui produire, à partir de cellules souches, des mini-organes de 1 à 2 millimètres de diamètre constitués de cellules sensorielles de l'organe de l'équilibre, qui fait partie de l'oreille interne. Nous travaillons désormais au développement d'organoïdes composés de cellules sensorielles auditives.* » explique **Raphaël Etournay**, responsable du groupe Développement cochléaire et perspectives thérapeutiques à l'Institut de l'Audition. La cochlée est un organe en colimaçon tapissé de cellules sensorielles auditives qu'on peut imaginer comme un clavier de piano : chaque région traite une fréquence spécifique, les sons aigus étant captés à la base de la spirale et les



sons graves à l'autre extrémité. « *Sans nécessairement reproduire une spirale, nous espérons obtenir, à plat, cette structure en clavier de piano. Nous étudions les mécanismes cellulaires et moléculaires en jeu dans le développement embryonnaire de la cochlée, ce qui nous donne des pistes pour produire nos organoïdes.* » Une fois obtenus, ces mini-organes seraient utiles pour tester de nouvelles thérapies des surdités. « *Nous pourrions cribler des vecteurs viraux pour la thérapie génique ou des molécules capables de déclencher une régénération des cellules auditives.* » Ils pourraient de plus être créés à partir de cellules de patients – des cellules de peau re-programmées à l'état de cellules souches (iPS) –, pour une médecine personnalisée. Un atout non négligeable, vu la variété des déficiences auditives...

Le bruit, ennemi numéro 1 de l'audition



Selon l'Oms, plus d'un milliard de jeunes (de 12 à 35 ans) sont aujourd'hui exposés à un risque de pertes auditives due à l'exposition au bruit dans le cadre des loisirs : concerts, événements sportifs... et surtout écoute musicale prolongée à forte intensité, via les casques et baladeurs audionumériques. De plus, le bruit ne cesse de croître dans les zones urbaines où se concentre aujourd'hui 56% de la population mondiale (68% en 2050). « *La surexposition sonore est l'agresseur principal du système auditif, à tout âge et à l'échelle planétaire.* » souligne Aziz El-Amraoui, responsable du laboratoire Déficits sensoriels progressifs, pathophysiologie et thérapie à l'Institut de

l'Audition. « *Nous dénichons actuellement les mécanismes impliqués dans l'apparition de la perte auditive, sa progression ou sa gravité, et en particulier l'impact de l'exposition au bruit.* » Dès 2015, une étude menée à l'Institut Pasteur* sur une atteinte génétique responsable d'une surdité précoce chez l'homme montrait que ce défaut génétique provoquait des pertes de l'audition déclenchées par des sons mêmes faibles, équivalant à une minute en discothèque : ces sons étaient suffisants pour altérer les cellules sensorielles auditives, qui finissaient par mourir en cas d'exposition prolongée ou répétée. « *En étudiant des facteurs génétiques qui accélèrent le vieillissement de notre organe auditif, et par quels mécanismes ils déclenchent la dégénérescence*



des cellules sensorielles, nous avons bon espoir de mettre à jour des pistes thérapeutiques pour prévenir, ralentir, stopper ou corriger la détérioration auditive. » explique Aziz El-Amraoui. « *Il est désormais clair que certains sont plus sensibles que d'autres à l'impact délétère du bruit en excès : nous avons tous un "capital son", au même titre que nous avons un "capital soleil".*

* En collaboration avec le laboratoire de Biophysique de l'université d'Auvergne dirigée par le Pr Paul Avan.

Thérapie génique : un essai clinique en préparation



En 2019, l'équipe de **Saaid Safieddine** dans l'unité de Christine Petit à l'Institut Pasteur (voir Entretien p.5), publiait les résultats d'une thérapie génique ayant permis d'inverser durablement une surdité congénitale dans des modèles expérimentaux. Elle consistait à injecter dans la cochlée de souris sourdes adultes le gène *OTOF* (découvert par l'équipe pasteurienne en 1999) dont elles étaient dépourvues. Chez l'humain, un défaut de ce gène provoque une surdité profonde due à l'absence de l'otoferline, protéine essentielle à la transmission de l'information sonore entre les cellules sensorielles auditives et le cerveau. En restaurant la production de la protéine intacte, la thérapie génique a permis de rétablir les seuils auditifs à un niveau quasi-normal. « *Nous préparons actuellement un essai clinique avec l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris* » explique Saaid Safieddine, aujourd'hui co-responsable* du groupe Technologies innovantes et thérapies de la surdité à l'Institut de l'Audition. « *Si l'efficacité de cette thérapie est confirmée, elle pourrait être proposée chez le nouveau-né vers 3 à 5 mois, dès le diagnostic génétique établi.* » précise le chercheur. « *Nous étudions 10 autres gènes de surdités congénitales et cherchons des "véhicules" équipés de "GPS spécifique" pour ne cibler que les cellules défectueuses à l'origine de la surdité.* » Il existe en effet dans la cochlée deux types de cellules sensorielles auditives (les cellules ciliées internes et externes) entourées de plusieurs types de cellules de supports, autant de cibles selon le gène impliqué. Espoir de traitement pour les enfants naissant avec un gène altéré, la thérapie génique est aussi envisagée pour corriger des surdités tardives. « *Parmi les gènes que nous étudions, certains sont aussi responsables de presbycusies, en accélérant le vieillissement de l'oreille interne* » précise Saaid, qui collabore avec l'équipe d'Aziz El-Amraoui (voir p.3), également sur la piste de solutions thérapeutiques (génique ou pharmacologique) pour les surdités d'apparition tardives et/ou progressives.

*Avec le Docteur Yann Nguyen, ORL à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

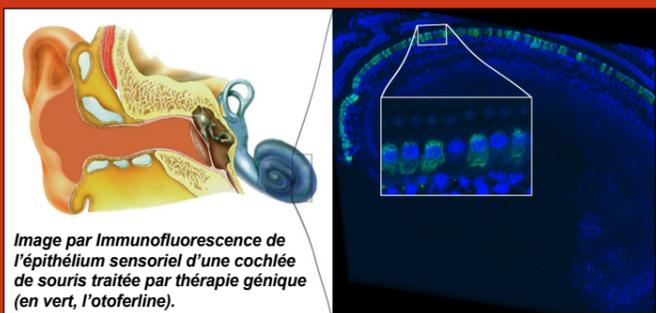


Image par immunofluorescence de l'épithélium sensoriel d'une cochlée de souris traitée par thérapie génique (en vert, l'otoferline).



• • •

Pendant l'enfance, elle peut être la conséquence d'otites ou de la rougeole, puis les facteurs majeurs altérant l'audition au cours de la vie sont l'exposition à un bruit excessif et le vieillissement (voir encadré bruit p.3). Là encore, des facteurs génétiques interviennent, rendant certains individus plus sensibles que d'autres aux dégradations.

C'est justement dans le domaine de la génétique que les progrès de la recherche ont été les plus impressionnants ces dernières années, ce qui a permis des avancées majeures dans la compréhension du fonctionnement de l'oreille et, sur le plan médical, à une meilleure prise en charge des surdités de l'enfant.

Détecter le plus tôt possible les surdités néonatales

Dans les années 90, on ne connaissait pas les causes des déficits auditifs des enfants nés sourds. Une équipe de chercheurs à l'Institut Pasteur (voir Entretien p.5) localisait alors les premiers gènes associés à des surdités. Grâce à l'étude de nombreux individus de familles particulièrement touchées, une vingtaine de gènes ont été identifiés, dont celui de la connexine 26 dès 1997, à lui-seul responsable de la moitié des surdités héréditaires. Quelque 130 gènes de surdités congénitales « monogéniques » (dues au défaut d'un gène unique) sont aujourd'hui connus.

Ces avancées ont permis le diagnostic génétique des surdités héréditaires les plus fréquentes, aujourd'hui effectué en routine dans de nombreux pays du monde. Un dépistage précoce est capital : plus tôt est corrigée la déficience auditive de l'enfant, grâce à la pose d'un implant cochléaire par exemple, moins importants seront les dégâts sur ses capacités linguistiques et d'apprentissage. La connaissance du gène en cause permet par ailleurs de décider du bénéfice potentiel d'un appareillage de l'enfant atteint, la pose d'un implant s'avérant malheureusement inutile devant certaines atteintes génétiques.

Les « molécules de l'audition »

L'étude des protéines codées par les gènes des surdités a aussi permis de comprendre le fonctionnement à l'échelle moléculaire de notre appareil auditif, et particulièrement celui de l'organe sensoriel de l'audition – la cochlée – logé dans l'oreille interne (Voir p.9 : L'audition, comment ça marche ?).

SUITE P. 6

• • •



L'ENTRETIEN

Pr Christine Petit

Directrice de l'Institut de l'Audition, responsable de l'unité Génétique et physiologie de l'audition à l'Institut Pasteur, Professeure au Collège de France et à l'Institut Pasteur. Elle est membre de l'Académie des Sciences française, membre de l'Académie des Sciences et membre française, de l'Académie des sciences et de l'Académie de Médecine américaines et l'Académie norvégienne des sciences et des lettres.

« L'ouverture d'un institut dédié à l'audition représente un formidable espoir pour les malentendants. »

Vous dirigez l'Institut de l'Audition, centre de recherche de l'Institut Pasteur inauguré le 28 février dernier.

Quelle est son ambition ?

Il a pour vocation de mener une recherche fondamentale de haut niveau en neurosciences de l'audition – couvrant l'ensemble du système neurosensoriel auditif qui s'étend de l'organe sensoriel dans l'oreille interne, la cochlée, aux centres cérébraux – couplée à une recherche translationnelle visant à traduire les avancées scientifiques en outils pour la médecine des surdités. Associé à l'Inserm et intégrant aussi des scientifiques du CNRS, il comprend neuf équipes de recherche dont les responsables ont été sélectionnés par un conseil scientifique international composé des meilleurs experts du domaine, et

un Centre de Recherche et d'Innovation en Audiologie Humaine (CERIAH) destiné à élaborer de nouveaux outils d'exploration de l'audition et des méthodes diagnostiques innovantes. Une des originalités de l'Institut de l'Audition est sa forte interdisciplinarité, source de dynamisme et de créativité : il regroupe des chercheurs de différentes disciplines scientifiques (biophysique, audiologie, neurophysiologie, neuroscience computationnelle, génétique et génomique, biologie cellulaire...) et médicales (ORL, audioprothésistes...) et interagira aussi avec les associations de malentendants.

Dans quel contexte cet institut est-il accueilli ?

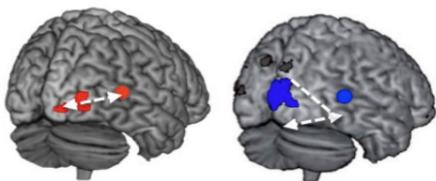
L'ouverture d'un institut dédié à l'audition représente un événement majeur, accueilli par notre communauté scientifique avec un vrai enthousiasme et même une certaine exaltation ! Elle survient dans une période de forte prise de conscience à l'échelle planétaire de l'enjeu de santé publique que constituent les atteintes de l'audition, notamment avec le vieillissement de la population et une menace croissante : le bruit, agresseur principal du système auditif à tout âge. Une des missions de l'Institut de l'Audition est d'ailleurs de soutenir les actions de sensibilisation du public à l'importance de la qualité de l'environnement sonore. Par ailleurs, aujourd'hui, grâce aux avancées de la connaissance fondamentale, la recherche de traitements curatifs des surdités est devenue un objectif réaliste.

Pouvez-vous résumer l'état de ces recherches, vous qui dirigez une équipe pionnière dans la recherche des gènes de surdités et l'étude du système auditif ?

En effet, nous avons à l'Institut Pasteur ouvert la voie à l'approche génétique de l'audition, qui a permis d'améliorer le diagnostic des surdités de l'enfant et conduit à une connaissance du système auditif à l'échelle moléculaire. La recherche se focalise désormais aussi sur les surdités de l'adulte, notamment les surdités tardives ou presbycusies, avec l'espoir de prévenir leur progression. Par ailleurs, il reste beaucoup à comprendre sur la perception auditive dans le cerveau, et comment il s'adapte (plasticité cérébrale), ce qui est important pour la rééducation auditive. Actuellement, seules des prothèses peuvent être proposées aux malentendants, avec un succès relatif. Elles ne permettent ni l'écoute dans le bruit, ni une écoute musicale satisfaisante. Grâce aux connaissances acquises ces deux dernières décennies sur le fonctionnement de l'oreille interne, on peut enfin s'engager dans le développement d'authentiques thérapies curatives de la cochlée : thérapies géniques, médicaments ou thérapies cellulaires. Dans notre nouvel institut, l'approche intégrative des neurosciences de l'audition a pour objectif d'accélérer le développement de traitements curatifs, mais aussi préventifs, des atteintes auditives, et d'améliorer leur diagnostic.



Le premier ministre Édouard Philippe le 28 février 2020, lors de l'inauguration de l'Institut de l'Audition, un bâtiment de 4 000 m² dans le quartier Bastille conçu pour accueillir 130 personnes.



À gauche, en rouge : couplage occipito-temporal dans le cortex droit, révélant un pronostic défavorable d'implants cochléaires

À droite, en bleu : découplage occipito-temporal dans le cortex droit, révélant un pronostic favorable d'implants cochléaires (adapté de Strelnikov et al. 2013).

© UNIGE – Institut Vernes, Paris.

...

Un organe difficile à étudier car enchâssé dans l'os temporal et comprenant à peine 15 000 cellules sensorielles auditives (à titre de comparaison, l'organe sensoriel de la vision, la rétine, directement observable, abrite 100 millions de photorécepteurs). Des recherches en cours visent à créer des « mini-cochlées » au laboratoire, apportant l'espoir de nouvelles découvertes, et de pouvoir cribler des candidats-médicaments (voir encadré p. 2).

Car la connaissance croissante des molécules impliquées dans les mécanismes de

l'audition laisse entrevoir la possibilité de disposer à l'avenir de traitements pharmacologiques pour réparer certains déficits auditifs, inimaginables il y a quelques années.

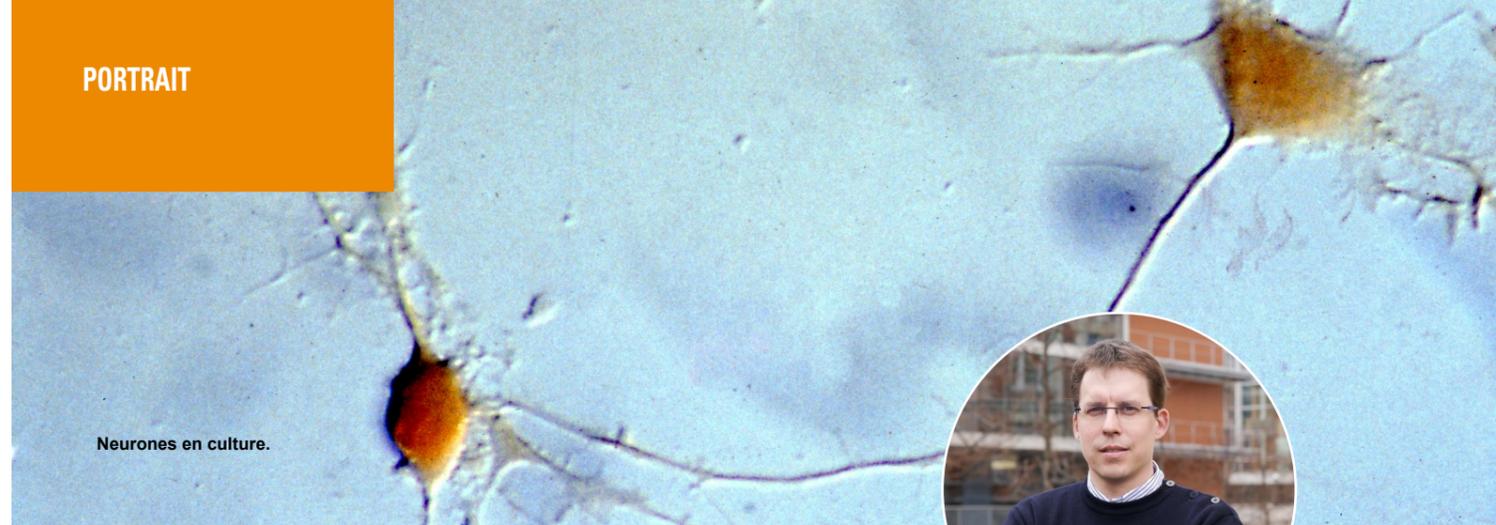
Un espoir majeur : la thérapie par les gènes

Beaucoup d'espoirs sont aussi fondés sur la thérapie génique, avec déjà un essai clinique envisagé chez l'enfant pour une surdité congénitale, et des pistes pour corriger à l'avenir des surdités chez l'adulte (voir encadré thérapie génique p.4).

Des voies thérapeutiques nouvelles sont donc explorées. Si les surdités précoces ont été les premières bénéficiaires des avancées de la recherche, elle se focalise aujourd'hui sur les surdités progressives, en particulier les surdités tardives, les presbycusies, qui avec le vieillissement de la population, constituent un problème de santé publique croissant. Traumatismes sonores (l'ennemi numéro 1 de l'audition, c'est l'excès de bruit !), maladies (20 % des surdités sont dus à des otites chroniques), accidents (plongée) ou encore toxicité médicamenteuse : tous ces facteurs contribuent à la destruction des cellules ciliées de l'oreille interne, qui ne se renouvellent pas chez les mammifères dont nous sommes... Autrefois jugée irréversible, la presbycusie pourrait bénéficier à l'avenir de traitements préventifs et curatifs - génétiques, cellulaires ou médicamenteux.

Les recherches s'orientent aussi sur le cerveau « auditif », encore peu exploré. Si la majorité des surdités est d'origine périphérique, certaines résulteraient d'un défaut de la perception sonore au niveau cérébral (voir portrait p.7). Et de nombreuses questions restent en attente. Comment certains sons sont-ils perçus comme agréables ou non ? Comment certaines pathologies (autisme, Alzheimer...) altèrent-elles la perception auditive et les comportements face à la communication sonore ? Comment le cerveau compense-t-il la déficience auditive ? (voir encadré ci-contre) La récente ouverture du premier centre de recherche consacré à l'audition en France – l'Institut de l'Audition, centre de l'Institut Pasteur (voir Entretien p.5) – devrait donner un coup d'accélérateur à ces recherches et à la création de nouvelles solutions diagnostiques (voir encadré CERIAH p.3) et thérapeutiques de la surdité, 7^e cause d'invalidité au quotidien d'ici 2030 d'après l'OMS.

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION



Neurones en culture.

Nicolas Michalski

Responsable du groupe Plasticité des circuits auditifs centraux à l'Institut de l'Audition, centre de recherche de l'Institut Pasteur.

Comment le cerveau traite-t-il l'information portée par les sons pour les interpréter ? C'est la question qui passionne Nicolas Michalski, qui vient d'intégrer avec son équipe le tout nouvel Institut de l'Audition.

Lorsque l'on entame une conversation sur l'audition avec Nicolas Michalski, on ne sait pas à quelle heure elle peut se terminer, tant il parle de ses recherches avec passion et ne semble jamais tarir sur le sujet. Le système auditif, qui pourrait sembler bien banal pour le néophyte, devient sous l'éclairage de ce scientifique une passionnante machinerie biologique.

Sa curiosité pour les sciences et le fonctionnement du corps humain le pousse à intégrer après le bac une classe préparatoire en physique-chimie pour accéder à l'École polytechnique. Quatre ans plus tard, son diplôme d'ingénieur obtenu, son intérêt pour la biologie le rattrape et il s'engage dans un master, suivi d'une thèse de doctorat en neurosciences.

Un laboratoire pionnier en neurosciences de l'audition

Pour sa thèse, Nicolas rejoint une équipe pionnière en neurosciences de l'audition à l'Institut Pasteur, où les premiers gènes associés à des surdités congénitales ont été découverts dans les années 90. « Lorsque que j'ai rencontré en 2003 Christine Petit, responsable de l'unité Génétique et physiologie de l'audition à l'Institut Pasteur, elle m'a immédiatement transmis le virus de la recherche. L'organe sensoriel auditif, la cochlée, avec son fonctionnement encore méconnu, était la "machine biologique" qu'il

1980

Naissance à Le Plessis-Bouchard (95)

2000-2003

Diplôme d'Ingénieur, École polytechnique de Palaiseau.

2003-2004

Master en neurosciences à l'Université Pierre et Marie Curie à Paris.

2004-2008 :

Doctorat dirigé par la Professeure Christine Petit, à l'Institut Pasteur.

2016

Prix « Émergence scientifique » décerné par la Fondation Pour l'Audition

Février 2019

Habilitation à Diriger des Recherches (HDR).

Depuis 2019

Responsable du groupe Plasticité des circuits auditifs centraux à l'Institut de l'Audition, centre de recherche de l'Institut Pasteur.

REPÈRES

Lecture labiale, « super-lecteurs » et sons rugueux...



L'équipe Cognition et communication auditive de **Luc Arnal** et **Diane Lazard** à l'Institut de l'Audition cherche à comprendre comment le cerveau traite les signaux complexes - verbaux, non verbaux ou musicaux - de la communication sonore et déclenche des réponses comportementales adaptées. Une adaptation parfois délétère comme l'explique Diane Lazard, qui a identifié des facteurs pouvant expliquer l'échec des implants (dans 5 à 10% des cas) chez les adultes devenus sourds profonds* : « *Inconsciemment, les patients compensent leur déficience auditive soit en lisant sur les lèvres, soit en devenant des "super-lecteurs" capables de manier les mots écrits mieux que les normo-entendants : chez eux, les implants donnent de mauvais résultats. Car la lecture labiale préserve une organisation centrale phonologique proche*

de celle des entendants (faisant appel au cerveau gauche), tandis que le remplacement de l'oralité par les échanges écrits chez les super-lecteurs passe par des circuits différents, dans le "cerveau droit" : ils développent des capacités visuelles supranaturelles mais perdent des facultés de communication auditive, ce qui devient un handicap après l'implantation. » D'autres études étonnantes visent à comprendre comment certains sons sont perçus comme désagréables, particulièrement par les personnes anxieuses. « *Nous avons montré que l'écoute des « sons rugueux », caractérisés par certaines fréquences peu utilisées usuellement sauf en cas de danger, cible non seulement le cortex auditif mais aussi des réseaux archaïques du cerveau liés aux réactions réflexes, qui impactent l'état de stress et d'éveil de l'auditeur* » explique Luc Arnal. Ces réseaux semblent affectés chez les malades d'Alzheimer. Ainsi, dans des modèles murins (souris) soumis une heure par jour à ces sons rugueux, les protéines marqueurs de la maladie diminuent. Ces sons pourraient-ils soigner ou servir au diagnostic ? « *Nous lançons une étude sur des patients d'environ 60 ans ayant des premiers signes d'Alzheimer (présymptomatiques), pour rechercher d'éventuelles perturbations à l'écoute de ces sons* », précise le chercheur, qui s'intéresse aussi à la musique : « *elle stimule des mécanismes prédictifs dans le traitement du son ; la répétition d'un rythme par exemple va générer une attente du cerveau qui se synchronise sur ce rythme. Les hallucinations des schizophrènes pourraient être dues à un excès de prédictions du cerveau* ». Ces recherches utilisant des méthodes de psychoacoustique, de neuro-imagerie et de modélisation neuro-computationnelle, sont menées sur des personnes volontaires, en collaboration avec le CERIAH notamment (voir p.3).

* Étude menée à l'Institut Vernes à Paris, où Diane Lazard est chirurgienne ORL, en collaboration avec l'Université de Genève (publiée en 2017).

me fallait pour assouvir mon goût pluridisciplinaire pour les sciences. »

Encore jeune thésard, Nicolas étudie la transformation des ondes acoustiques en signal électrique par les cellules sensorielles auditives, et comment ce processus est modifié dans certaines formes génétiques de surdité. Puis, au cours de son post-doctorat, il rejoint un laboratoire à l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne où il y caractérise les propriétés fonctionnelles des premiers relais neuronaux du système auditif dans le cerveau.

Aujourd'hui, il explore le fonctionnement des voies auditives du cerveau, très peu connu. « *Dans la majorité des surdités, la perte auditive s'explique par un déficit d'origine cochléaire. Mais ce n'est pas toujours le cas : après un implant cochléaire, certains patients ne retrouvent pas une communication satisfaisante.* »

Nicolas cherche donc à savoir s'il existe dans certaines formes de surdité des atteintes auditives du cerveau qui seraient masquées par les atteintes cochléaires, tout en étudiant comment l'information auditive est traitée par le cerveau.

À la recherche du chaînon manquant

Il s'intéresse aussi depuis peu à un autre sujet : « *Les études épidémiologiques montrent qu'une perte auditive au milieu de la vie augmente le risque de développer une maladie neurodégénérative, un risque jusqu'à sept fois plus élevé pour une surdité sévère. On n'explique pas ce lien aujourd'hui. Le système cérébrovasculaire est peut-être le chaînon manquant* ».

Depuis 2019, Nicolas Michalski est responsable du groupe Plasticité des circuits auditifs centraux, où travaillent huit personnes.

« *Une de mes grandes satisfactions est de transmettre mes connaissances à mes étudiants, qui soulèvent souvent des interrogations utiles. Au fil des recherches, de nouvelles questions surgissent, et avec elles de nouvelles pistes de travail* », dit Nicolas avec enthousiasme.

Bientôt, il poursuivra ses travaux à l'Institut de l'Audition (voir dossier). « *Grâce à cet Institut spécialisé, un lien très fort va pouvoir s'établir entre recherche fondamentale et recherche médicale, au bénéfice de la santé humaine* » conclut-il.

Réunion de la *Task force* Coronavirus de l'Institut Pasteur le 3 mars 2020. De gauche à droite : Bruno Hoen, directeur médical de l'Institut Pasteur, Arnaud Fontanet et Sylvie Van der Werf (voir ci-dessous) et en arrière-plan, le virologue Marco Vignuzzi.



FOCUS

La Task force pasteurienne contre le COVID-19

Dans le cadre de sa mission de surveillance des virus grippaux et respiratoires sur le territoire français, l'Institut Pasteur a mobilisé ses équipes, notamment le Centre national de référence Virus des infections respiratoires (dont la grippe) et la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (Cibu), pour identifier et confirmer les suspicions d'infections respiratoires aiguës liées au nouveau coronavirus (SARS-Cov-2).

L'Institut Pasteur a ensuite, pour répondre à l'urgence de cette crise sanitaire, complété le dispositif classique par la mise en place d'un groupe d'action et de recherche (*Task force*) sur le nouveau coronavirus. Cette *Task force* coordonne les recherches de plusieurs équipes pasteurienne sur le COVID-19, autour de différents axes :

- **la connaissance du virus et de sa pathogénèse.** Comprendre le fonctionnement du virus, sa réplication et ses interactions avec la cellule et l'organisme hôte, de façon à mieux cerner son caractère pathogène et à identifier des biomarqueurs de l'infection ou encore de nouvelles cibles pour la mise au point de traitements ;

- **le développement de nouveaux outils diagnostiques**, c'est-à-dire permettre des analyses de réactions antigènes/anticorps, sur la base des anticorps de patients présents dans le sérum sanguin, et mettre au point un test sérologique adapté pour le dépistage de l'infection en population. Il convient de noter qu'il ne s'agit pas d'un test de diagnostic rapide à l'hôpital, mais d'un test pour identifier les séroconversions dans la population ;
- **les études épidémiologiques et la modélisation** pour mieux adapter les stratégies de contrôle de l'épidémie ;
- **la recherche d'anticorps protecteurs** pouvant avoir une éventuelle application thérapeutique ;
- **la mise au point de candidats-vaccins**, en élaborant à partir de ce virus des approches vaccinales déjà explorées auparavant avec d'autres virus : Ebola, MERS-CoV et SARS-CoV, avec pour objectif de proposer un candidat vaccin.



Cellules sensorielles auditives de l'oreille interne, vue en microscopie électronique à balayage. En jaune, les cellules sensorielles auditives, avec leurs touffes ciliaires. Celles-ci convertissent l'onde sonore en signal électrique, apte à être traité par le cerveau.

SURDITÉ

L'audition, comment ça marche ?

Ce que nous avons coutume d'appeler l'oreille n'est que sa partie apparente. Elle se compose en réalité de trois parties : externe, moyenne, et interne.

L'oreille externe, appelée pavillon, nous sert d'antenne acoustique et de capteur. Les sons pénètrent dans le conduit auditif externe.

Les ondes sonores mettent ensuite en vibration le tympan qui obture l'oreille moyenne, située dans une cavité osseuse du crâne, où trois osselets vont servir d'amplificateurs pour compenser la perte d'énergie liée au passage de l'onde sonore du milieu aérien au milieu liquide de la cochlée dans l'oreille interne. Saisissant les déplacements du tympan, le marteau transmet son énergie à l'enclume, qui la communique à l'étrier.

L'étrier (le plus petit os du corps humain) est en contact avec la membrane obturant la « fenêtre ovale », point d'entrée dans l'oreille interne où se trouve l'organe de l'audition : la cochlée, sorte de long cône composé de trois tubes enroulés en spirale et remplis de liquide. Le canal central contient l'organe sensoriel de l'audition, l'organe de Corti, tapissé des cellules sensorielles

auditives : les cellules ciliées (15 000 par cochlée). Les cellules ciliées, sont coiffées d'une touffe de stéréocils, qui transforment l'onde sonore en signal électrique.

L'onde sonore amplifiée par l'oreille moyenne est en effet transformée en onde liquidienne qui va mettre en vibration la touffe ciliaire des cellules ciliées. Ces cellules sont des transducteurs : elles transforment les mouvements de leurs stéréocils en signal nerveux transmis au nerf auditif. Le long de la cochlée, chaque cellule ciliée répond préférentiellement à une fréquence sonore donnée, pour permettre au cerveau de différencier la hauteur des sons (batterie de résonateurs) : dans la partie basale de la cochlée sont codés les sons aigus, au sommet les sons graves.

Le cerveau interprète le signal comme un son de la hauteur tonale correspondant au groupe de cellules excitées. L'analyse de l'intensité du son repose, quant à elle, sur divers mécanismes selon la fréquence sonore, le taux de décharges des neurones auditifs et la nature des neurones qui répondent (neurones à haut seuil ou à bas seuil).

MEDIAS

Les porte-paroles de l'Institut Pasteur sur le COVID-19

Vous les voyez sur vos écrans, vous les entendez à la radio : plusieurs de nos chercheurs sont régulièrement sollicités pour donner leur avis et expliquer où en sont les recherches sur le nouveau coronavirus. Parmi nos experts, deux (le Pr Arnaud Fontanet et Simon Cauchemez, épidémiologistes) font partie du Conseil scientifique des 11 spécialistes constitué par le ministère de la Santé pour éclairer les décisions de santé publique décidées par le Président de la République.



Dr Sylvie Van der Werf
Directrice du département de virologie de l'Institut Pasteur, responsable de l'unité de Génétique moléculaire des virus ARN et du Centre National de Référence des Virus respiratoires.



Pr Arnaud Fontanet
Responsable du Centre de Santé Globale de l'Institut Pasteur et de l'unité Epidémiologie des maladies émergentes.



Dr Jean-Claude Manuguerra
Responsable de la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (Cibu) de l'Institut Pasteur et de l'unité Environnement et risques infectieux.



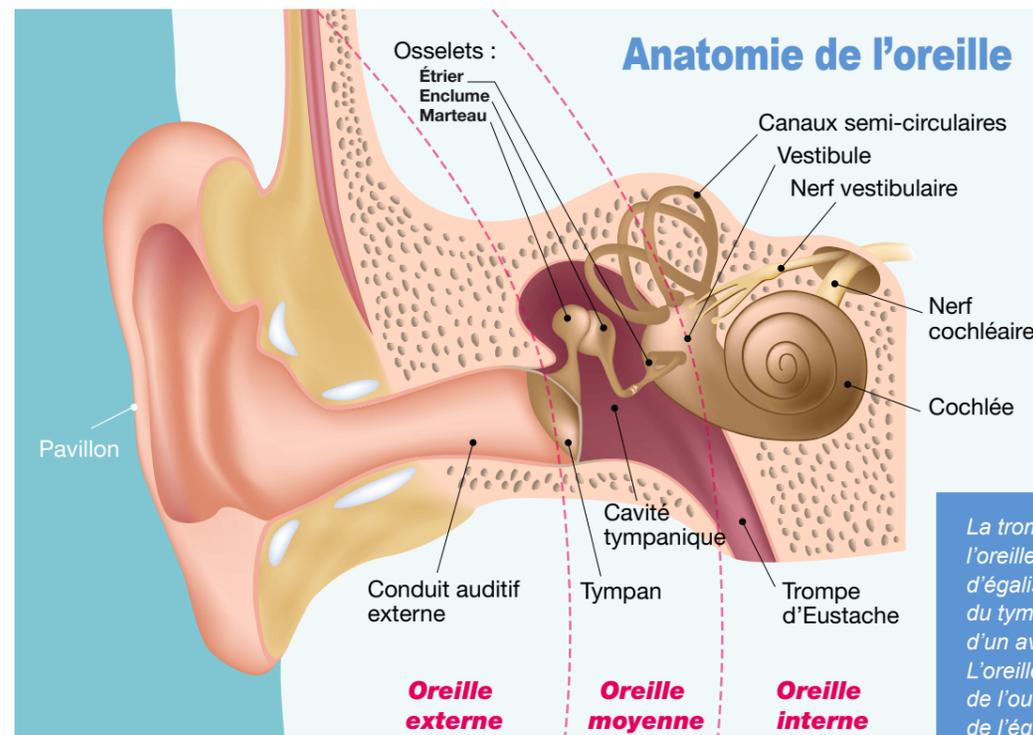
Dr Vincent Enouf
Responsable adjoint du Centre National de Référence des Virus respiratoires à l'Institut Pasteur.



Dr Sylvie Behillil
Co-responsable adjoint du Centre National de Référence des Virus respiratoires à l'Institut Pasteur.



Dr Simon Cauchemez
Responsable de l'unité de Modélisation mathématique des maladies infectieuses à l'Institut Pasteur.



Organe de Corti.

La trompe d'Eustache relie la cavité de l'oreille moyenne au pharynx, permettant d'égaliser les pressions de part et d'autres du tympan, très utile lors du décollage d'un avion par exemple...
L'oreille interne contient, outre l'organe de l'ouïe, le vestibule, organe de perception de l'équilibre, repérant la position angulaire de la tête et les mouvements d'accélération.

INSTITUT PASTEUR DE MADAGASCAR

Soutenir la prévention

La situation sanitaire de Madagascar est toujours dominée par les maladies infectieuses transmissibles et les maladies émergentes. La santé et l'hygiène, surtout l'accès à l'eau, restent à de bas niveaux, en particulier dans les zones rurales où 35% de la population vit à plus de 10 km d'une formation sanitaire.

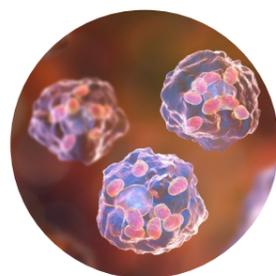


Depuis plusieurs années, le ministère de la Santé publique de Madagascar a renforcé ses interventions visant à améliorer l'état de santé de la population à travers des actions comme la lutte contre le paludisme, le contrôle des maladies infectieuses, etc. Pour aider à l'orientation des décisions de santé publique permettant de renforcer les actions de prévention, l'Institut Pasteur de Madagascar a mis en œuvre le projet RISE (Recherche, Innovation, Surveillance et Évaluation). Se déroulant de 2019 à 2024, il est financé par l'Agence des États-Unis pour le Développement International (USAID) et l'Initiative du Président américain contre le Paludisme (PMI).

La situation sanitaire de Madagascar est toujours dominée par les maladies infectieuses transmissibles et les maladies émergentes. La santé et l'hygiène, surtout l'accès à l'eau, restent à de bas niveaux, en particulier dans les zones rurales où 35% de la population vit à plus de 10 km d'une formation sanitaire.

LEISHMANIOSE

Quand les agents pathogènes piratent le système immunitaire



Macrophages infectés par des amastigotes de *Leishmania*, illustration 3D

Maladie humaine et animale, la leishmaniose touche 12 millions de personnes dans le monde. Elle est endémique dans une centaine de pays et émerge actuellement en Europe, suite aux changements climatiques et aux déplacements massifs de population. Des chercheurs de l'Institut Pasteur à Paris, en collaboration avec l'Institut Pasteur de Shanghai - Académie chinoise des sciences, ont mis en lumière un nouveau mécanisme permettant de comprendre la résistance des agents pathogènes de la leishmaniose.

Comme souvent chez les parasites, les agents de la leishmaniose évoluent et prolifèrent au sein des cellules immunitaires, principalement dans les macrophages. Ces cellules ont pour vocation de nous protéger en activant des processus inflammatoires, l'inflammasome, pour combattre l'infection. Les chercheurs ont constaté que *Leishmania* est capable d'inhiber l'activation de l'inflammasome et donc de contrer la réponse immunitaire des macrophages, s'installant durablement au cœur même du système immunitaire. Ce parfait piratage est d'origine épigénétique : *Leishmania* est capable de modifier de façon réversible l'expression des gènes qu'il parasite. Les résultats de ces observations ouvrent de nouvelles voies intéressantes pour concevoir des médicaments anti-leishmaniose dirigés non pas contre le parasite lui-même mais ciblant le maillon faible, l'épigénome de l'hôte.



RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR

Les Instituts Pasteur dans le monde aux avant-postes

Le Réseau International des Instituts Pasteur regroupe 32 institutions scientifiques dans 25 pays répartis sur les cinq continents, réunissant 8 500 personnes. Un atout exceptionnel pour organiser la lutte à l'échelle internationale contre la pandémie actuelle.

Le nouveau virus apparu en décembre 2019 en Chine est responsable d'une nouvelle maladie infectieuse respiratoire appelée COVID-19 (pour *CoronaVirus Disease*). Face à cette menace mondiale, le Réseau International des Instituts Pasteur s'est mobilisé. L'Institut Pasteur de Shanghai - Académie chinoise des sciences, créée en 2004 pour justement répondre aux urgences infectieuses -, a aussitôt travaillé aux côtés des autorités chinoises, qui lui ont donné un accès direct aux patients via la plateforme hospitalo-universitaire située à Hefei. L'Institut Pasteur de Shanghai et le pôle de recherche Université de Hong Kong-Pasteur ont apporté leur soutien aux pays de la région dont les systèmes de santé sont plus vulnérables. Ils sont venus en appui, avec l'Institut Pasteur du Cambodge, à l'Institut Pasteur du Laos, désigné laboratoire de première ligne pour le diagnostic par le Ministère de la santé laotien. En Afrique, les instituts membres du Réseau ont préparé l'arrivée de l'épidémie sur le continent avec la mise en place de protocoles et de matériel de diagnostic largement diffusés par le pôle de recherche Université de Hong Kong - Pasteur et l'équipe de la Charité en Allemagne.

L'association Pasteur International Network coordonne cette mobilisation entre les différentes régions. Elles bénéficient de programmes de renforcement des capacités déjà en place comme le programme soutenu par le département de la Santé américain, dédié à la surveillance et la préparation aux urgences infectieuses, ou le programme MediLaBSecure, dédié au renforcement de compétences des laboratoires de référence, soutenu par l'Union Européenne.

PASTEUR et vous

IFI 2020

Tout savoir sur l'IFI

Dans un contexte d'intenses bouleversements scientifiques et sanitaires à l'échelle mondiale et face à l'émergence de nouvelles menaces, l'Institut Pasteur prouve sa singularité et son expertise pour répondre aux enjeux de santé publique d'aujourd'hui.

Une telle réactivité n'est possible que grâce à la contribution très généreuse de ses donateurs. C'est pourquoi il est toujours utile de rappeler que les dons réalisés en faveur de l'Institut Pasteur ouvrent droit à des possibilités de déduction fiscale notamment dans le cadre de l'impôt sur la Fortune Immobilière (IFI).

Bon à savoir : Vos dons sont affectés à nos programmes de recherche sans intermédiaire.

Plusieurs formes de don sont possibles afin de bénéficier de la déduction fiscale : chèque, virement bancaire, cession de titres... Contactez-nous pour connaître toutes les modalités.

Si vous êtes redevable de l'IFI :

75% du montant de votre don à l'Institut Pasteur sont déductibles de votre impôt dans la limite de 50.000 euros.

Pour calculer le montant de votre don pour réduire votre IFI à zéro appliquer la formule suivante :

Pour réduire votre IFI à zéro, nous vous rappelons la formule que vous pouvez utiliser pour calculer le montant minimum de votre don.

$$\text{Montant de votre don} = \frac{\text{IFI}}{0,75}$$



Attention à la date de votre don : pour être déductible de votre IFI 2020, votre don doit avoir été enregistré et encaissé par nos services avant la date limite de votre déclaration IFI.

Les dates limites de déclaration sont fixées en fonction de votre département de résidence.

La date limite pour faire sa déclaration d'impôts papier 2020 est fixée au vendredi 12 juin 2020.

Dates limite de déclaration d'impôt en ligne :

Départements du 01 au 19 et non-résidents	jeudi 4 juin 2020 à minuit
Départements du 20 au 49	lundi 8 juin 2020 à minuit
Départements du 50 au 974/976	jeudi 11 juin 2020 à minuit

Pour tout renseignement et mettre en œuvre votre projet de soutien personnalisé nous vous invitons à contacter :

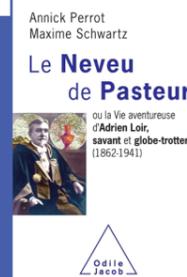
- grandsdonateurs@pasteur.fr
- Caroline Cutté 01 45 68 81 04
- Virginie Fermaud : 01 45 68 87 59

PARUTION

Le Neveu de Pasteur ou la Vie aventureuse d'Adrien Loir, savant et globe-trotter

C'est l'histoire véridique et romanesque d'un homme injustement méconnu qui joua un rôle considérable auprès de Louis Pasteur et contribua à diffuser son œuvre sur cinq continents. Totalement oublié aujourd'hui, même par les pasteuriens, Adrien Loir était pourtant le neveu de Pasteur et fut pendant 6 ans son « préparateur » autrement dit son assistant personnel, notamment à l'époque du vaccin contre la rage. Il fut un des acteurs de la création du Réseau International des Instituts Pasteur. Ainsi, quand Pasteur répond à l'appel du gouvernement australien pour éradiquer les lapins qui prolifèrent sur son sol, il ne se rend pas à Sydney en personne : il envoie Adrien, qui va créer sur place un Institut, après bien des tribulations. Là, il croise Sarah Bernhardt, s'occupe des bovins à défaut des lapins, photographie les Aborigènes... Danemark,

Annick Perrot est conservatrice honoraire du musée Pasteur. Maxime Schwartz est biologiste moléculaire. Il a été directeur général de l'Institut Pasteur. Ensemble, ils ont publié *Pasteur et ses lieutenants*, *Pasteur et Koch* et *Le Génie de Pasteur au secours des Poilus*.



Merci

à tous les donateurs et les mécènes qui nous soutiennent.

Votre générosité nous a permis de lancer à l'Institut Pasteur à Paris et dans le Réseau International des Instituts Pasteur – qui comprend 32 instituts dans 25 pays du monde, sur les 5 continents – de très nombreux projets de recherche cruciaux pour la lutte contre le COVID-19 et la maladie qu'il provoque.

URGENCE CORONAVIRUS



MOBILISEZ-VOUS AUX CÔTÉS DE L'INSTITUT PASTEUR

300 Pasteuriens mobilisés à Paris, plus de 20 programmes de recherche dans toutes les disciplines pour mettre au point des tests de diagnostic, des traitements et des candidats vaccins.

L'Institut Pasteur se bat 24H/24 et 7 jours/7 contre le COVID-19.

Pour remporter la victoire, nous avons besoin de plus de moyens.

Integer - TBWA/Groupe / Opening / photographie - Fabrice Robin / Institut Pasteur

Nos chercheurs ont toujours besoin de votre soutien !
Vous pouvez les aider en faisant un don sur
<https://don.pasteur.fr/coronavirus/>



BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

Merci de bien vouloir nous le retourner à : Institut Pasteur – 25 rue du Docteur Roux – 75015 Paris

Je fais un don de :

30€ 45€ 60€ 75€ 100€ Autre montant.....€

Sur www.pasteur.fr

Par chèque bancaire libellé à l'ordre de l'Institut Pasteur

Je veux continuer à recevoir la Lettre de l'Institut Pasteur et je vous joins le montant de mon abonnement pour un an : soit 4 numéros au prix de 6 euros (non déductible).

Les données personnelles recueillies sur ce formulaire sont destinées à l'Institut Pasteur et à ses prestataires sous-traitants, à des fins de traitement de votre don, de votre abonnement à la Lettre de l'Institut Pasteur, d'émission de votre reçu fiscal, d'appel à votre générosité, d'envoi d'informations sur l'Institut Pasteur. Elles sont conservées pendant la durée strictement nécessaire à la réalisation des finalités précitées. Conformément à la Loi Informatique et Libertés, vous pouvez vous opposer à leur utilisation et disposez d'un droit d'accès pour leur rectification, limitation, portabilité ou effacement. Pour cela, contactez notre service Relations Donateurs – Institut Pasteur, au 25 rue du Docteur Roux 75015 Paris ou à dons@pasteur.fr. Vous pouvez par ailleurs contacter notre délégué à la protection des données personnelles par e-mail à dpo@pasteur.fr, ou à l'adresse : Délégué à la protection des données, Institut Pasteur, Direction juridique, 28 rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15. En cas de difficulté, vous pouvez également introduire une réclamation auprès de la CNIL. Vos coordonnées peuvent être communiquées à d'autres organismes faisant appel à la générosité du public, sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre ou être envoyées hors Union Européenne pour production de courriers, sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre .



MES COORDONNÉES

Nom

Prénom

Adresse

La lettre de
l'Institut Pasteur



Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication : Stewart Cole • Directeurs de la rédaction : Jean-François Chambon, Frédérique Chegaray • Rédactrice en chef : Corinne Jamma. Ont participé à la rédaction de ce numéro : Aurélie Perthuisson, Myriam Rebeyrotte, Valérie Zeitoun BRIEF • Direction artistique, réalisation : BRIEF • Crédit photos : © Institut Pasteur / François Gardy, © Institut Pasteur / Valérie Zeitoun, © Réseau International des Instituts Pasteur RIIP, Warren Bakay, Michel Leibovici © Institut Pasteur, Adobe Stock, Shutterstock, D.R. • Impression : Imprimerie de Compiègne N° de commission paritaire : 0122 H 88711 • ISSN : 1243-8863 • Abonnement : 6 euros pour 4 numéros par an • Contact : Institut Pasteur – 25, rue du Docteur Roux 75015 Paris – Tél. 01 40 61 33 33

Cette lettre a été imprimée sur du papier et selon des procédés de fabrication respectueux de l'environnement.