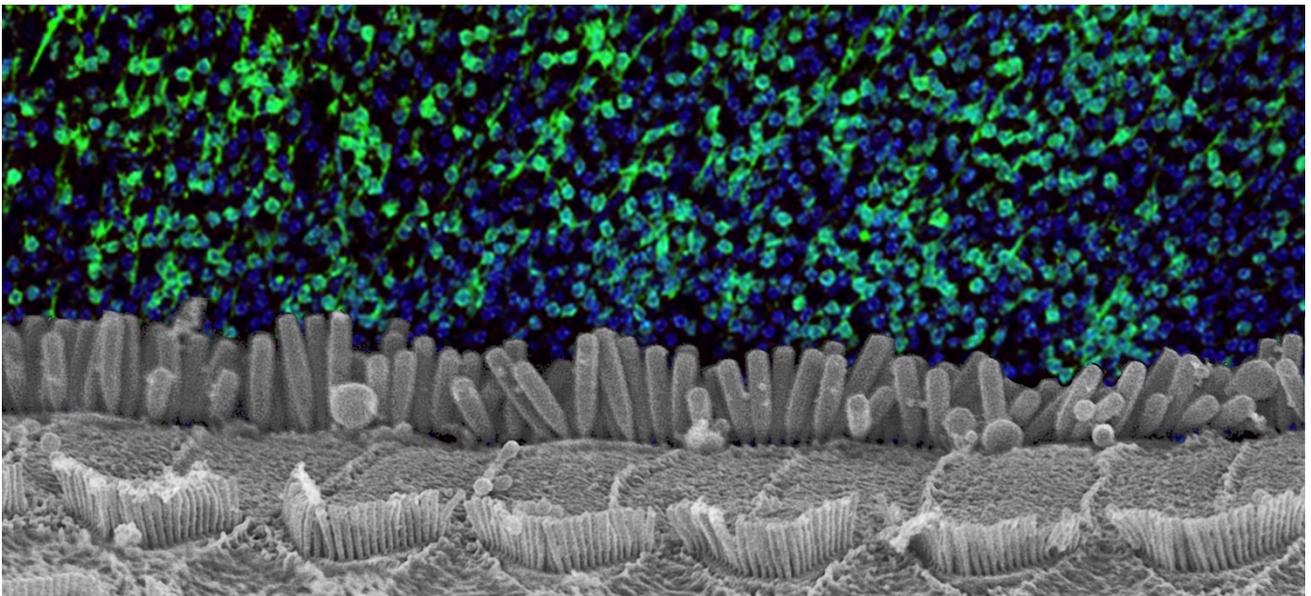




Congrès inaugural international

# Institut de l'Audition

16 et 17 SEPTEMBRE 2019 au Collège de France



Dossier de **presse**

————— **contacts**

Service de presse de l'Institut Pasteur

AURELIE PERTHUISON 01 45 68 89 28

HELOISE RAKOVSKY 01 46 86 78 67

[presse@pasteur.fr](mailto:presse@pasteur.fr)



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

# Sommaire ---

<b>Introduction</b>	<b>3</b>
<b>Congrès inaugural international</b>	<b>5</b>
<b>L'Institut de L'Audition</b>	<b>6</b>
La création de l'Institut de l'Audition répond à 3 objectifs prioritaires	6
Un projet original, fondé sur l'interdisciplinarité et le transfert de connaissances	7
Un campus « hors des murs » de l'Institut Pasteur, pour regrouper un ensemble d'équipes	8
<b>Programme scientifique du congrès inaugural</b>	<b>10</b>
<b>La surdité</b>	<b>11</b>
L'épidémiologie	11
La surdité, un enjeu de santé publique	12
Les causes	12
Le diagnostic	14
Les traitements	14
<b>Les avancées de la recherche sur la surdité à l'Institut Pasteur</b>	<b>17</b>
Quelques découvertes récentes réalisées par l'équipe de l'Institut Pasteur en collaboration avec d'autres équipes de recherche	19
Un contexte porteur pour la création de l'Institut de l'Audition	21
<b>Le Professeur Christine Petit</b>	<b>22</b>

**A l'occasion de la création de l'Institut de l'Audition, centre de l'Institut Pasteur dédié aux recherches en neurosciences de l'audition, le Professeur Christine Petit organise un congrès scientifique inaugural au Collège de France les 16 et 17 septembre 2019 en partenariat avec la Fondation Pour l'Audition et l'Inserm. Ce rendez-vous scientifique international marque la naissance de l'Institut de l'Audition, dont l'objectif est de promouvoir une approche intégrative des neurosciences de l'audition et de développer des outils de diagnostic et des traitements curatifs innovants pour la prise en charge des personnes souffrant d'atteintes auditives.**

La surdité désigne une diminution de l'acuité auditive. Elle peut survenir à tous les âges de la vie et revêtir tous les degrés de sévérité. Elle constitue l'atteinte sensorielle la plus fréquente.

En privant les malentendants de l'interaction sociale étroitement liée à la perception de la parole, les défaillances de l'audition les contraignent à un isolement, source d'une souffrance psychologique importante et sont souvent associée à un état dépressif. S'y ajoute une perte d'appréciation de la musique et du plaisir qui lui est associée. On sait aujourd'hui que les atteintes auditives qui surviennent chez l'adulte constituent le plus important facteur de risque connu de la démence. Leur élimination diminuerait de près de 10% le nombre des personnes souffrant de démences.

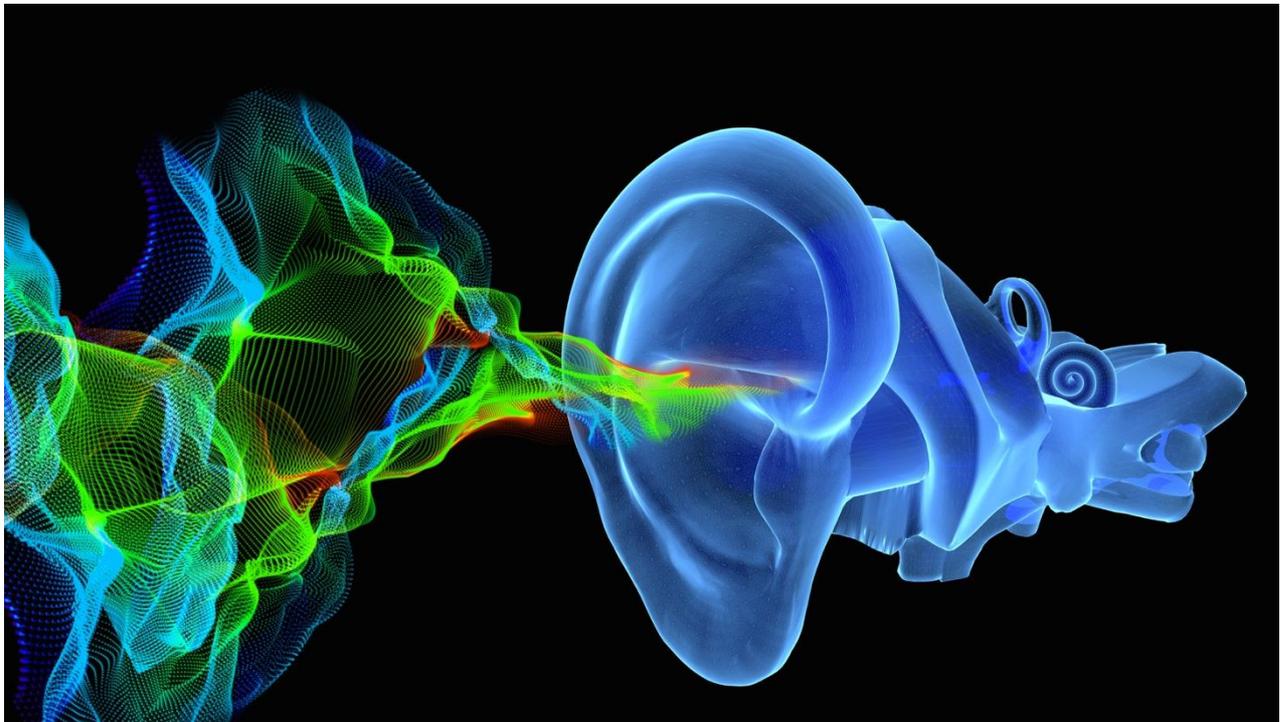
Aujourd'hui, un espoir est permis grâce à des avancées récentes importantes, notamment celle obtenues par le laboratoire de Génétique et physiologie de l'audition de l'Institut Pasteur. Celles-ci conduisent aujourd'hui à la création d'un institut dédié à l'audition - L'Institut de l'Audition - qui est un nouveau centre de recherche de l'Institut Pasteur, créé à l'initiative de la Fondation pour l'Audition et de l'Institut Pasteur.

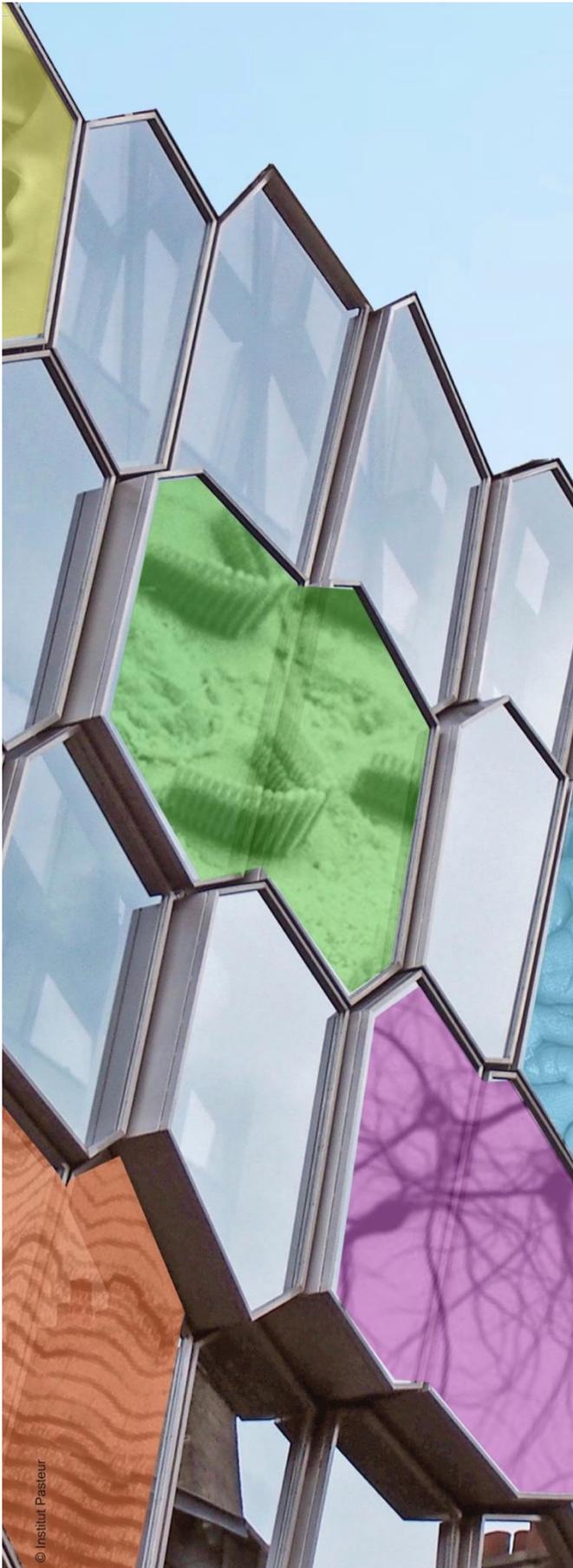
*« C'est une vraie satisfaction de pouvoir réunir les meilleurs experts scientifiques du domaine de l'audition à l'occasion de la création de l'Institut de l'Audition, qui plus est, dans un format qui efface le cloisonnement persistant entre les recherches menées sur le système auditif périphérique d'une part (la cochlée, organe sensoriel de l'audition et son innervation) et sur les centres auditifs d'autre part. C'est aussi l'occasion pour échanger avec nos collègues dont les recherches portent sur d'autres systèmes sensoriels, une nécessité pour comprendre les propriétés communes des systèmes sensoriels (tout particulièrement les mécanismes de leur plasticité) et comment des informations sensorielles de nature différente s'intègrent pour former un percept unique. C'est aussi une opportunité pour souligner la pertinence d'interactions continues entre recherche fondamentale et recherche médicale ainsi que de la confrontation permanente des acquis des recherches menées chez l'homme*



*et chez l'animal. Ces échanges sont essentiels pour le développement d'authentiques innovations diagnostiques et thérapeutiques des atteintes auditives. Ce congrès d'ouverture reflète donc l'interdisciplinarité active qui est au cœur du projet de l'Institut de l'Audition. Enfin, et c'est un grand bonheur, il permet de réunir nos amis ; la création de l'Institut de l'Audition doit beaucoup à leur soutien enthousiaste.»* explique le Professeur Christine Petit, directrice de l'unité mixte de recherche Génétique et physiologie de l'audition de l'Institut Pasteur et de l'Inserm, membre des Académies des sciences française et américaine, Professeure au Collège de France et première directrice de l'Institut de l'Audition.

Ce dossier d'information est l'occasion de revenir sur la création de ce centre de recherche d'excellence et sur les dernières avancées de la recherche pasteurienne sur l'audition.





CONGRÈS INAUGURAL INTERNATIONAL

# Institut de l'Audition-Paris

16-17 septembre 2019

Collège de France

Ce congrès officialise la naissance de l'Institut de l'Audition\*, un nouveau Centre de recherche de l'Institut Pasteur, dont l'objectif est de promouvoir une approche intégrative des neurosciences de l'audition et de développer des méthodes innovantes de diagnostic et de traitement des atteintes auditives.

## ORATEURS :

**May-Britt Moser** (NTNU, Norvège) – *conférence d'ouverture*

**Jean-Julien Aucouturier** (IRCAM, Paris)

**Karen Avraham** (Tel Aviv Univ., Israël)

**Volker Bormuth** (Sorbonne Univ., Paris)

**Steve Brown** (MRC Harwell, Royaume-Uni)

**David DiGregorio** (Institut Pasteur, Paris)

**Robert Fettiplace** (Univ. of Wisconsin, USA)

**Paul Fuchs** (Johns Hopkins, USA)

**Stefan Heller** (Stanford Univ., USA)

**Ingeborg Hochmair** (MED-EL, Autriche)

**James Hudspeth** (Rockefeller Univ., USA)

**Andrew King** (Oxford Univ., Royaume-Uni)

**Charles Liberman** (Harvard Univ, USA)

**Brigitte Malgrange** (Univ. de Liège, Belgique)

**Pascal Martin** (Institut Curie, Paris)

**Tobias Moser** (Uni-Goettingen, Allemagne)

**Israel Nelken** (Hebrew Univ. of Jerusalem, Israël)

**Nicolas Renier** (ICM, Paris)

**Botond Roska** (IOB, Suisse)

**Shihab Shamma** (ENS, Paris)

**Carla Shatz** (Stanford Univ., USA)

**Christoph Schmidt-Hieber** (Institut Pasteur, Paris)

**Robert Zatorre** (McGill Univ., Canada)

**Fan-Gang Zeng** (Univ. of California Irvine, USA)

**Christine Petit** (Institut Pasteur, Institut de l'Audition)

**Luc Arnal** (Institut Pasteur, Institut de l'Audition)

**Brice Bathellier** (Institut Pasteur, Institut de l'Audition)

**Aziz El Amraoui** (Institut Pasteur, Institut de l'Audition)

**Yann Nguyen** (Institut Pasteur, Institut de l'Audition)

**Said Safieddine** (Institut Pasteur, Institut de l'Audition)

**Hung Thai-Van** (Institut Pasteur, Institut de l'Audition)

## ORGANISATEURS :

**Christine Petit, Paul Avan, Brice Bathellier, Nicolas Michalski**

\* L'Institut de l'Audition, Centre de l'Institut Pasteur, créé à l'initiative de la Fondation Pour l'Audition et de l'Institut Pasteur, est un centre de recherche fondamentale et médicale, interdisciplinaire, dont l'objectif est de promouvoir une approche intégrative des neurosciences de l'audition et de développer des méthodes innovantes de diagnostic et de traitement des atteintes auditives.

L'Institut Pasteur, fondation reconnue d'utilité publique créée par décret en 1887, est un centre de recherche biomédicale de renommée internationale, au cœur d'un réseau regroupant 32 instituts présents sur les cinq continents. Pour mener sa mission dédiée à la prévention et à la lutte contre les maladies, l'Institut Pasteur développe ses activités dans quatre domaines : recherche, santé publique, enseignement, valorisation et transfert.

La Fondation Pour l'Audition, créée par Françoise Bettencourt Meyers, Jean-Pierre Meyers et la Fondation Bettencourt Schueller et reconnue d'utilité publique depuis 2015, a pour objet de fédérer les talents pour faire progresser la cause de l'audition et aider les personnes sourdes et malentendantes à mieux vivre au quotidien.

## L'INSTITUT DE L'AUDITION

L'Institut de l'Audition, est un centre de l'Institut Pasteur. Centre de recherche fondamentale et médicale, interdisciplinaire, son objectif est 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.

Il a été créé sur l'initiative et avec le soutien de la Fondation Pour l'Audition. La Fondation Pour l'Audition, créée par Françoise Bettencourt Meyers, Jean-Pierre Meyers et la Fondation Bettencourt Schueller, est reconnue d'utilité publique depuis 2015. Elle a pour ambition de fédérer des talents pour soutenir la recherche et l'innovation et aider les personnes sourdes et malentendantes à mieux vivre au quotidien.

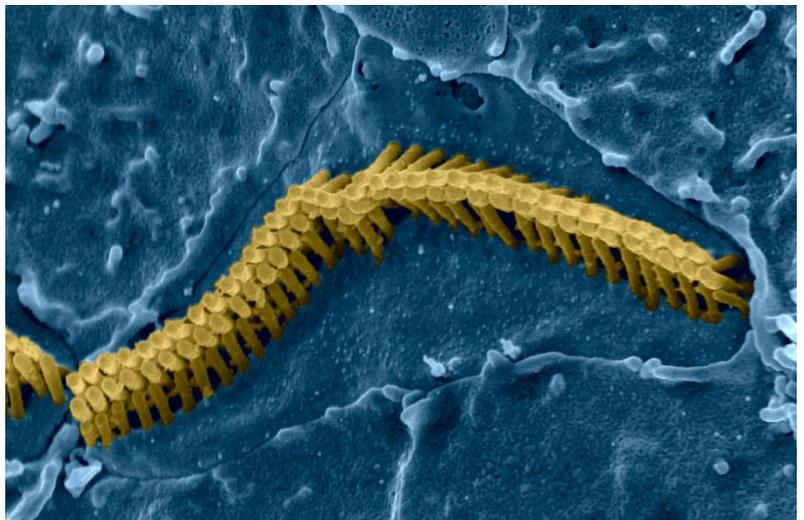
### La création de l'institut de l'audition répond à 3 objectifs prioritaires

1. Conduire une recherche fondamentale d'excellence visant à élucider les principes et les mécanismes qui sous-tendent :

- le développement, le fonctionnement et la plasticité du système auditif ;
- la perception et la cognition auditives ;
- la communication sonore ;
- l'intégration multisensorielle ;
- les interactions entre génome et environnement sonore ;

2. Développer des approches translationnelles visant :

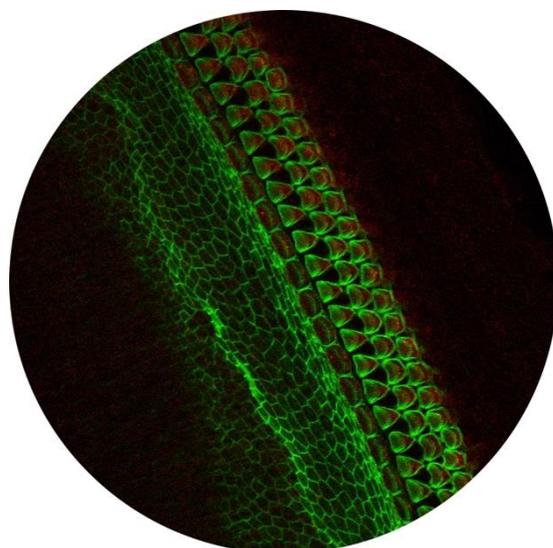
- la compréhension de la pathogenèse des atteintes neurosensorielles de l'audition, qu'elles soient isolées ou intégrées dans des syndromes ou des maladies générales, maladies neurodégénératives en particulier ;
- le développement d'outils multiparamétriques du diagnostic des atteintes auditives périphériques et/ou centrale, en vue du développement d'une médecine de précision ;
- le développement de thérapies innovantes (thérapies géniques, pharmacologiques et bientôt thérapies cellulaires) chez



l'enfant comme chez l'adulte jeune ou vieillissant. Ces approches s'étendront aux troubles de l'équilibre (dont l'organe sensoriel, le vestibule, très semblable à la cochlée, forme avec cette dernière, l'oreille interne) ;

- l'élaboration d'une rééducation auditive fondée sur les avancées de la connaissance scientifique fondamentale, en particulier la compréhension des mécanismes qui sous-tendent la plasticité du cortex auditif.

3. Diffuser les connaissances générées au sein de l'Institut auprès de la communauté scientifique internationale, médicale et paramédicale, ainsi que les enjeux de ces découvertes auprès des malentendants. Sensibiliser le grand public aux problématiques associées à la « malentendance ».



### Un projet original, fondé sur l'interdisciplinarité et le transfert de connaissances

L'originalité du projet repose sur les éléments suivants :

- l'interdisciplinarité de sa recherche, de la biophysique aux neurosciences computationnelles ;
- l'étude du système auditif de la périphérie aux centres, soit de la réception des sons à la reconnaissance de leur signification qui déclencherà des comportements adaptés ;
- un va et vient entre la recherche menée chez l'homme et chez l'animal ;
- un continuum entre recherche fondamentale et recherche médicale pour optimiser les interactions entre recherche et industrie afin de contribuer à l'émergence d'une filière industrielle nationale dans le domaine de l'audition et de s'inscrire dans les efforts industriels européens ;

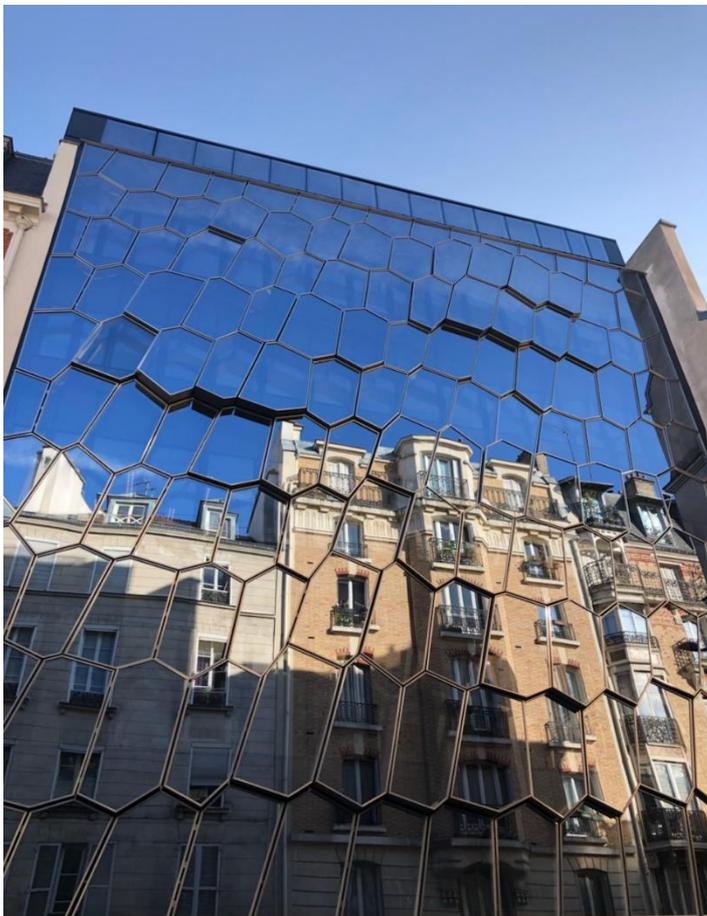
- la diffusion de connaissances au sein de la communauté scientifique, de celle des professionnels de santé (médecins, audioprothésistes, orthophonistes...), des associations de malentendants et du grand public.

Il s'agit d'un projet pionnier résolument tourné vers l'avenir, qui fera converger chercheurs, ingénieurs médecins et aussi acteurs de l'innovation, industriels, associations et patients qui, ensemble, œuvreront pour améliorer l'environnement acoustique, la qualité de vie et la prise en charge des malentendants tout au long de la vie.

### Un campus « hors des murs » de l'Institut Pasteur, pour regrouper un ensemble d'équipes

A terme, ce sont 10 équipes de recherche mobilisant 110 à 130 personnes qui seront réunies au sein de l'Institut de l'Audition dans un bâtiment situé au cœur de Paris à proximité de l'Institut de la Vision, favorisant les avancées portant sur

l'intégration multisensorielle et les atteintes conjointes de l'audition et de la vision, comme, par exemple, celles du syndrome de Usher.



**L'Institut de l'Audition est une unité mixte de recherche entre l'Institut Pasteur et l'Inserm qui intégrera des équipes scientifiques de l'Institut Pasteur, de l'Inserm et du CNRS.** Ces équipes de recherche issues de plusieurs institutions publiques de recherche seront rattachées au département des neurosciences de l'Institut Pasteur.

La Ville de Paris est également partenaire du projet. La municipalité a réalisé l'acquisition de l'immeuble et a contribué aux travaux d'aménagement des bâtiments. L'installation des équipes de recherche s'échelonne entre la fin 2019 et le début de l'année 2020. La région Ile-de-France a également fait part de son soutien au projet.

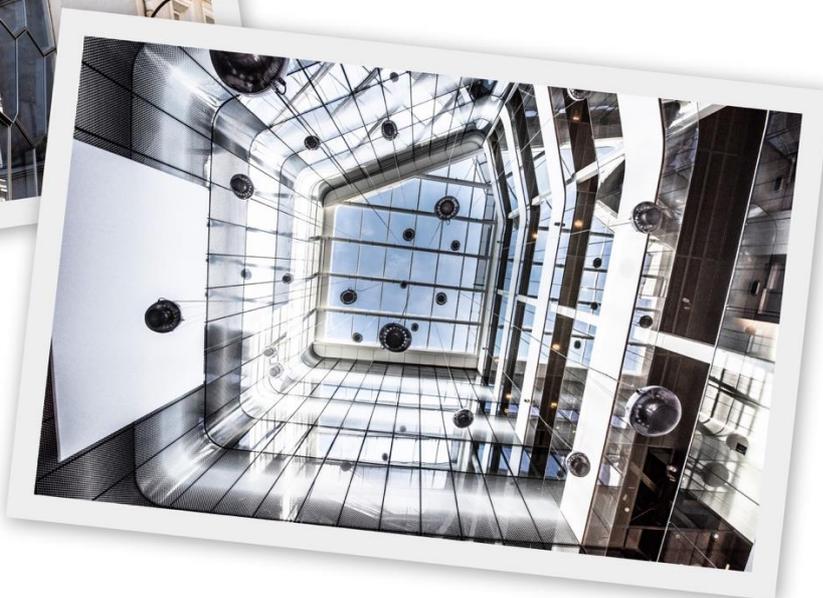
L'Institut de l'audition comprendra un Centre de Recherche et d'Innovation en Audiologie Humaine (CERIAH) dirigé par le Pr. Paul Avan (CHU de

Clermont-Ferrand). Dans le prolongement de ses travaux et inventions antérieurs, il développera des méthodes diagnostiques innovantes. L'Institut de l'Audition poursuivra ses collaborations avec les généticiens et les ORLs en France et à l'étranger, dans l'esprit de renforcer le réseau international indispensable à l'identification des cadres explicatifs des surdités notamment génétiques. Ce réseau est à l'origine des premiers espoirs de traitement curatifs des surdités. Parti

des liens créés avec de nombreux pays d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient, prolongés par des projets avec le CHU Necker Enfants Malades, et en région avec les CHUs de Clermont-Ferrand, Bordeaux, Lille, Lyon..., il continuera à s'étendre aux autres CHUs, aux professionnels de la santé auditive, tout particulièrement les audioprothésistes et les orthophonistes, ainsi qu'à d'autres pays et à d'autres pratiques cliniques.

Une convention tripartite entre la Fondation Pour l'Audition, l'Institut Pasteur et l'AP-HP marque la volonté de développer des programmes de recherche communs. Cette volonté se traduit, d'ores et déjà, par l'obtention d'un RHU entre l'hôpital Necker, l'Institut Pasteur et Sensorion dont l'objectif est le développement d'une thérapie génique pour traiter une forme de surdité héréditaire. Dans le contexte de cette convention, l'Institut de l'Audition collaborera avec les Centres d'études et de Recherche Clinique en Audiologie, les CeRCAs, aujourd'hui au sein de l'Hôpital Necker-Enfants Malades AP-H et l'Hôpital Pitié Salpêtrière, et demain au sein d'autres CHUs.

Des partenariats publics-privés avec les acteurs de la Biotech sont déjà établis, notamment entre le laboratoire de l'Institut Pasteur et Sensorion. Ceux-ci sont appelés à s'intensifier et à s'élargir, dynamisant ainsi la filière industrielle dans ces domaines.



## PROGRAMME SCIENTIFIQUE DU CONGRES INAUGURAL

### Lundi 16 septembre 2019

09:00 – 09:45	<b>INTRODUCTION</b> Thomas Römer, Stewart Cole, Gilles Bloch, Jean-Pierre Meyers, Christine Petit
09:45 – 10:50	Circuits neuronaux Botond Roska, Shihab Shamma, May-Britt Moser, Christoph Schmidt-Hieber
10:50 – 11:10	Pause café
11:10 – 13:00	Physiologie et développement de la cochlée Paul Avan, Andrei Kozlov, James Hudspeth, Pascal Martin, Robert Fettiplace, Brigitte Malgrange
13:00 – 14:30	Pause déjeuner et session posters
14:30 – 16:20	Fonctions auditives centrales Luc Arnal, Boris Gourévitch, Andrew King, David Digregorio, Brice Bathellier, Israel Nelken
16:20 – 16:50	Pause café
17:00 – 18:00	Implants cochléaires Charles Liberman, Adrien Eshragi, Ingeborg Hochmair, Yann Nguyen, Fang-Gang Zeng, Tobias Moser

### Mardi 17 septembre 2019

09:00 – 10:50	Cochlée : développement et pathologie Paul Fuchs, Raphaël Etourney, Karen Avraham, Stefan Heller, Aziz El Amraoui, Steve Brown
10:50 – 11:20	Pause café
11:20 – 13:00	Multiplés facettes de la plasticité David Digregorio, Nicolas Michalski, Carla Shatz, Volker Bormuth, Nicolas Renier, Botond Roska
13:00 – 14:30	Pause déjeuner et session posters
14:30 – 16:10	Audition chez l'homme : du cri à la musique Andrew King, Israel Nelken, Luc Arnal, Robert Zatorre, Jean-Julien Aucouturier, Shihab Shamma
16:10 – 16:40	Pause café
16:40 – 18:20	Déficits auditifs et réhabilitation Fan-Gang Zen, Frank R. Lin, Charles Liberman, Hung Thai-Van, Said Safieddine, Paul Fuchs
18:20 – 18:35	<b>CONCLUSION</b>

*Les présentations se feront en langue anglaise. Un livre d'abstracts sera disponible le jour de la conférence.*

## LA SURDITE

La surdité constitue le trouble sensoriel le plus fréquent chez l'homme et se caractérise par une perte totale ou partielle de la faculté auditive. Depuis les années 1990, les progrès en biologie moléculaire et en analyse génétique ont permis de découvrir les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement, la différenciation et le fonctionnement de la cochlée, l'organe sensoriel auditif. La génétique humaine de la surdité a permis d'identifier de nombreux gènes responsables de surdité héréditaire et de démontrer que la plupart des surdités de forme sévère ou profonde sont héréditaires.

Ces découvertes ont ouvert la voie à une meilleure prise en charge des patients atteints de troubles auditifs, grâce notamment à des diagnostics moléculaires ciblés et des traitements mieux adaptés.

### L'épidémiologie

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), on estime à près de **500 millions** le nombre des malentendants à travers le monde ; en France, leur nombre est évalué à **6 millions**. Par leur ampleur et leurs conséquences, les atteintes de l'audition constitueront, d'ici 2030, la **7ème cause la plus importante d'invalidité au quotidien**, selon l'OMS. A l'horizon de l'année 2050, toujours selon l'OMS, **900 millions de personnes** seront malentendantes, – soit une personne sur 10 souffriront de déficience auditive incapacitante.

Le système auditif est aussi le système sensoriel le plus vulnérable aux changements environnementaux liés à l'urbanisation. Son agresseur principal, à tout âge et à l'échelle planétaire, est la surexposition sonore.

Selon l'OMS, 1,1 milliard de jeunes sont aujourd'hui soumis à un risque de pertes auditives, principalement par l'écoute musicale prolongée et à forte intensité (écoute au casque et baladeurs audionumériques).

Le bruit ne cesse de croître dans les zones urbaines où se concentre 56% de la population mondiale (68% en 2050, mégapoles très bruyantes, particulièrement dans les pays en voie de développement).

Le nombre des personnes atteintes de presbycusie (surdité neurosensorielle liée à l'âge) ne cesse de croître en raison du vieillissement de la population et de la surexposition sonore, liée à la continuelle augmentation de la densité de la population dans les villes.

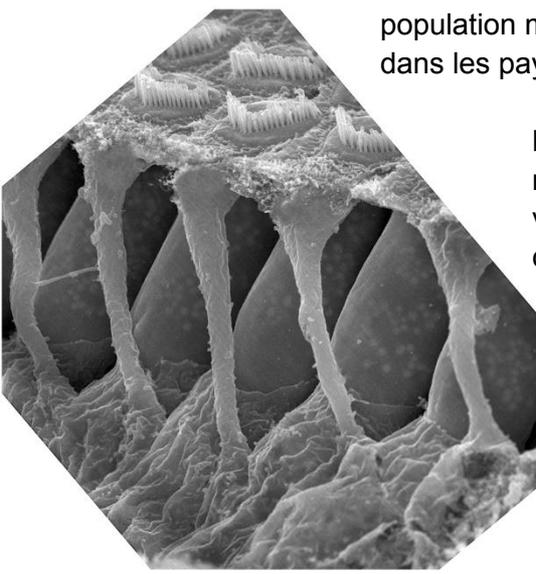
### La surdité en chiffres

**500 millions** de malentendants dans le monde

**6 millions** de malentendants en France

**7<sup>e</sup> cause mondiale** d'invalidité au quotidien d'ici 2030

Source : OMS



## La surdité, un enjeu de santé publique

Les atteintes de l'audition surviennent à tout âge et revêtent tous les degrés de sévérité.

En privant les malentendants de l'interaction sociale que sous-tend la perception de la parole, elles engendrent une souffrance liée à l'isolement, parfois accompagnée d'un syndrome dépressif.

Les atteintes auditives liées à la surexposition à des bruits continus ou l'exposition à des bruits impulsionnels constituent le premier poste de dépenses de santé des armées aux États-Unis et le second en France.

### Les causes

Les formes de surdité sont multiples et variées. Elles peuvent être classées d'après le degré de perte auditive qu'elles causent chez un patient, et d'après l'emplacement du défaut primaire. Ainsi, la surdité peut être caractérisée comme légère, modérée, sévère ou profonde suivant l'ampleur du handicap qu'elle provoque.

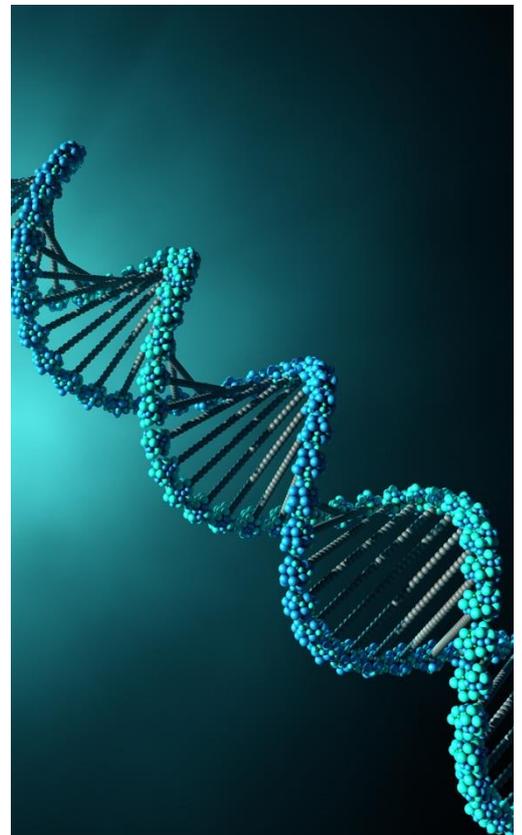
De plus, on distingue plusieurs types de surdités :

- les surdités de transmission, liées à un défaut de l'oreille externe ou de l'oreille moyenne,
- et les surdités de perception ou neurosensorielles, liées à un défaut situé entre l'oreille interne et le cortex cérébral auditif.

En l'absence de facteurs environnementaux clairs, une perte auditive significative peut être considérée comme résultant d'une forme de surdité héréditaire. Grâce à l'identification des gènes responsables et des protéines impliquées, les chercheurs ont pu développer des diagnostics moléculaires pour certaines formes de surdité, favorisant une meilleure prise en charge des patients malentendants.

#### ***Les surdités de transmission***

Les surdités de transmission, souvent consécutives à des otites, sont légères ou moyennes. Ces surdités peuvent parfois être causées par des malformations congénitales de l'oreille (comme l'aplasie) intégrées à un syndrome héréditaire. Certaines surdités de transmission à évolution tardive sont dues à une maladie de l'os labyrinthique, l'otospongiose (qui provoque des acouphènes

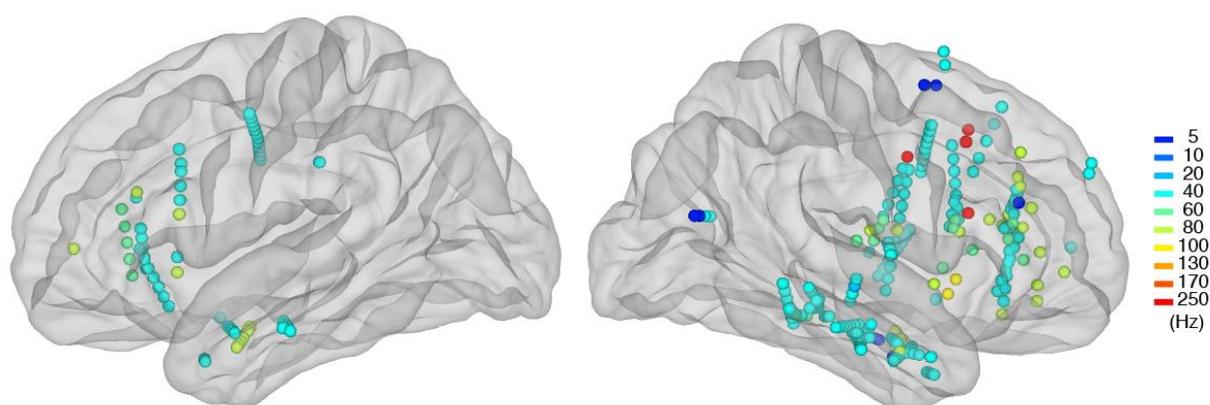


et parfois des vertiges). Les surdités de transmission sont, pour la plupart, « curables » chirurgicalement.

### ***Les surdités de perception ou neurosensorielles***

Les surdités de perception ont une forte prévalence, et résultent souvent d'un défaut de l'oreille interne. Le degré de la perte auditive y est variable. Ces surdités sont de formes sévères ou profondes, et sont causées par des facteurs génétiques.

En France, elles touchent un enfant sur 700 à la naissance et un jeune adulte sur 500 avant l'âge de 20 ans. Ce déficit est notamment à l'origine de grandes difficultés dans l'acquisition du langage oral et dans l'apprentissage scolaire. La prise en charge d'un enfant malentendant est éducative, orthophonique et prothétique (par prothèse conventionnelle ou par implant cochléaire).



### ***La presbyacousie***

*La presbyacousie*, surdité neurosensorielle liée à l'âge, représente plus de 80% des atteintes auditives. Elle est sous la dépendance de facteurs génétiques mais aussi environnementaux, au premier rang desquels, la surexposition au bruit. Aujourd'hui, on estime qu'environ un tiers de la population de plus de 65 ans souffre de presbyacousie.

Son évolution conduit à une rupture du lien social et à l'isolement, et peut entraîner une souffrance psychologique importante, voire un état dépressif majeur.

### ***Le syndrome de Usher***

Le syndrome de Usher est une maladie génétique caractérisée par une surdité congénitale associée à une perte progressive de la vision due à une rétinopathie pigmentaire. Grâce à la découverte des gènes responsables de la forme la plus sévère et à la compréhension des atteintes correspondantes par des chercheurs de l'Institut Pasteur, les enfants atteints de ce syndrome peuvent bénéficier de l'implantation cochléaire. Une prise en charge de plus en plus précoce de ces enfants s'est développée.

## Le diagnostic

Le diagnostic moléculaire d'une surdité permet d'établir l'origine génétique de cette dernière et d'informer les parents (du risque de récurrence de la surdité pour les enfants à venir) ou bien le patient (selon l'âge de ce dernier). Il repose sur l'identification de mutations pathogènes dans des gènes dits gènes de surdité. Il s'adresse aux formes précoces de surdité dont l'hérédité simple (mendélienne) permet d'identifier le gène responsable. Ce diagnostic est aujourd'hui mis en place dans plusieurs centres sur le territoire français. Il l'est aussi dans plusieurs pays en voie de développement.

L'hérédité des formes tardives de pertes auditives est au contraire souvent complexe : des facteurs génétiques contribuent chacun à des degrés divers à l'atteinte auditive, auxquels sont associés d'autres facteurs de risque (cardiovasculaire et diabète par exemple) et des facteurs environnementaux dont le plus important est la surexposition au bruit.



Les nouvelles méthodes de séquençage de l'ADN permettent aujourd'hui un diagnostic moléculaire rapide explorant en parallèle plusieurs centaines de gènes responsables de surdité isolée ou syndromique.

## Les traitements

Les gènes responsables de surdité héréditaire sont très nombreux et les conséquences de leurs atteintes très diverses. Il est donc impératif d'adapter chaque traitement et chaque suivi médical à la forme précise de la surdité. Ainsi, pour une surdité due à un dysfonctionnement majeur de la cochlée, la pose d'un implant cochléaire peut être proposée, ce qui n'est pas le cas pour d'autres formes de surdités dues, par exemple, à l'atteinte des neurones des voies auditives.

Grâce à l'identification du gène en cause et à la connaissance des mécanismes physiopathologiques associés, révélés par les modèles animaux de cette surdité, l'indication ou non d'une prothèse auditive ainsi que l'adaptation de son réglage peuvent être grandement améliorées. Au-delà, comme décrit plus loin, c'est bien le développement d'authentiques thérapies curatives qui sont en développement.

### ***L'appareil auditif***

Le risque d'isolement est important chez toute personne souffrant d'un trouble auditif progressif. Il est donc nécessaire de prendre en charge les patients le plus rapidement possible. D'autant que retarder le port d'une aide auditive entraîne une désensibilisation du cerveau au bruit. Le cerveau, ne recevant plus ou mal certains sons, perd l'habitude de les décoder et il doit alors se réadapter au bruit une fois l'appareil posé. Le port d'un appareil auditif est une des solutions quand la perte d'audition devient gênante.

Les progrès en science et en technologie ont permis une amélioration poussée des aides auditives. Les appareils sont aujourd'hui plus performants et plus petits. Il existe des modèles intra-auriculaires qui, invisibles à l'œil nu, ne nécessitent aucune manipulation quotidienne. Les appareils auditifs sont particulièrement efficaces dans les cas de presbycusie (surdité tardive liée au vieillissement).



### ***L'implant cochléaire***

A ce jour, les implants cochléaires sont le seul moyen disponible pour palier l'atteinte auditive des surdités profondes. La plupart des surdités profondes peuvent être corrigées par la pose chirurgicale d'un implant cochléaire, un système électro-acoustique piloté par un émetteur caché derrière l'oreille.

Celui-ci se substitue à l'organe sensoriel dysfonctionnel et convertit le message sonore en signal électrique. Ce signal est ensuite délivré directement aux neurones auditifs par des électrodes. Pour finir, ces neurones les transmettent, via les voies auditives centrales, au cerveau.

Une préservation des neurones auditifs conditionne grandement le succès d'une implantation cochléaire, en permettant une transmission optimale des impulsions électriques générées par l'implant vers les centres auditifs.

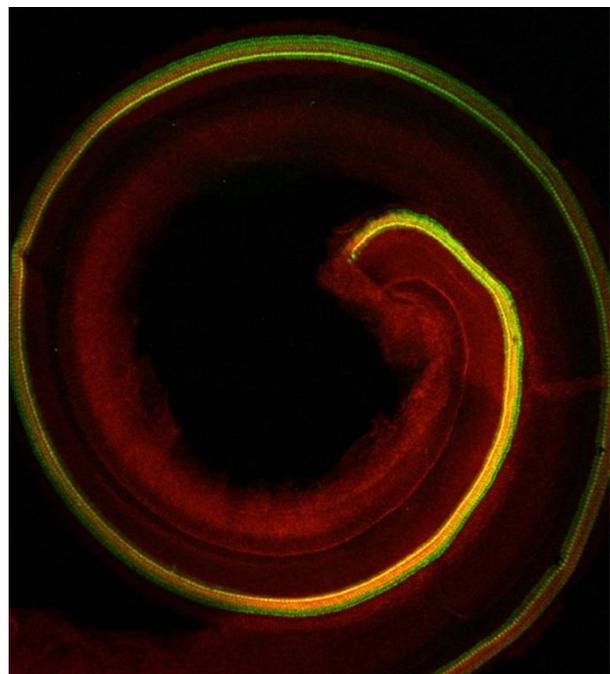
De ce fait, l'efficacité de l'implant cochléaire n'est pas toujours assurée.

- Par exemple, dans une forme particulière de surdité, la neuropathie auditive DFNB59, la perte d'audition résulte d'une atteinte de neurones de la voie afférente (le chemin qu'utilise l'influx nerveux pour se rendre au système nerveux central). Ici, le gène et la protéine pevjakin perturbent la communication entre l'oreille et le cerveau. Dans cette forme de surdité, les cellules sensorielles de la cochlée fonctionnent normalement à la différence des neurones des voies auditives, où la propagation de l'influx nerveux est retardée et désynchronisée. Le message nerveux, traduction du message sonore, qui parvient au cerveau, est profondément altéré. De ce fait, les enfants atteints de cette forme de surdité ne tirent pas bénéfice de la pose d'implants cochléaires.

- Autre exemple, dans la forme de surdité DFNB9, la perte de l'audition résulte d'une atteinte des cellules ciliées internes, au niveau de la cochlée. Ici, la protéine otoferline est défectueuse chez les patients, et la surdité ne se distingue pas cliniquement de celle qui atteint le nerf auditif ou les voies auditives centrales. Pourtant, le fait de savoir si l'atteinte porte ou non sur la cochlée est essentiel car l'implant cochléaire n'est efficace que si le nerf auditif reste stimuable par les électrodes de l'implant et si les voies auditives sont fonctionnelles. La pose chirurgicale d'un implant cochléaire est donc envisageable pour des enfants dont l'atteinte du gène codant pour l'otoferline est avérée. La pose de cet implant doit survenir précocement.

### ***La thérapie génique***

Guidés par les progrès considérables dans la compréhension des mécanismes à l'origine de différentes formes de surdités, les chercheurs travaillent sur le développement de thérapies alternatives ou complémentaires pour prévenir et/ou traiter les atteintes auditives.



*Voir les exemples pages suivantes*



## LES AVANCEES DE LA RECHERCHE SUR LA SURDITE A L'INSTITUT PASTEUR

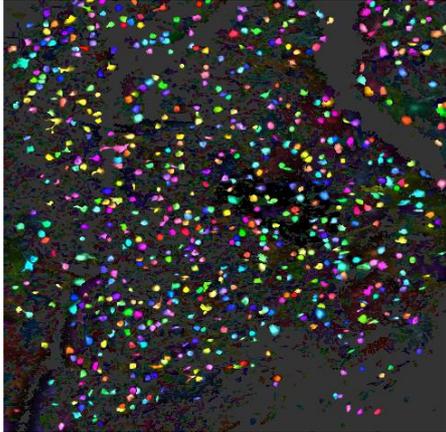
Depuis les années 1960, l'Institut Pasteur héberge des équipes de recherche en neurosciences internationalement reconnues pour leurs découvertes, dont certaines ont des implications majeures dans le domaine de l'audition. Depuis 25 ans, les équipes de l'Institut Pasteur travaillant plus spécifiquement sur l'audition sont dirigées par le Professeur Christine Petit, directrice de l'unité de génétique et de physiologie de l'audition et Professeur au Collège de France.

La cochlée ne comporte qu'un très petit nombre de cellules. C'est là un obstacle majeur à l'utilisation des approches biochimiques et des approches de biologie moléculaire, classiquement mises en œuvre pour déchiffrer les bases moléculaires du développement et du fonctionnement des tissus et des organes.

Pour s'affranchir de cette difficulté, l'unité de Génétique et physiologie de l'audition de l'Institut Pasteur a développé une dissection génétique des mécanismes moléculaires et cellulaires de l'audition. Elle a choisi de la mener chez l'homme, pour un transfert rapide à ce dernier des applications qui pouvaient en être dérivées. Elle a posé les conditions expérimentales permettant de rechercher les gènes responsables de surdité chez l'homme.



Grâce à une collaboration étroite nouée avec les généticiens et ORLs de plusieurs pays, principalement en Afrique du Nord et au Moyen-Orient, cette unité de recherche a localisé sur les chromosomes humains le premier gène responsable de surdité isolée. Cette démarche s'est révélée particulièrement fructueuse. Elle a ainsi découvert les gènes responsables d'une vingtaine de formes de surdité, pour l'essentiel de formes de surdités congénitales neurosensorielles sévères ou profondes et parmi les plus fréquentes.

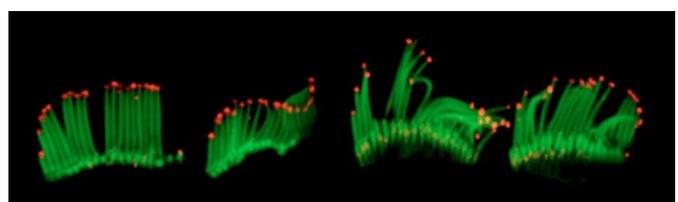


Puis, par l'étude interdisciplinaire des modèles murins de ces surdités humaines, l'équipe de Christine Petit a assemblé les protéines codées par ces gènes en complexes ou réseaux moléculaires et révélé leur rôle dans le développement et la physiologie cochléaire. C'est ainsi que les chercheurs de ce laboratoire ont déchiffré plusieurs mécanismes moléculaires qui sous-tendent les fonctions essentielles des cellules cochléaires, tout particulièrement celles des cellules sensorielles auditives. On peut citer ceux impliqués dans le développement et le traitement du son par la touffe ciliaire, structure de réception du son.

Ce laboratoire de l'Institut Pasteur est à l'origine d'avancées majeures portant sur la mécano-transduction auditive (la conversion de la stimulation acoustique en signaux électriques) et l'exocytose synaptique. Les chercheurs ont aussi mis au jour le rôle essentiel, jusque-là insoupçonné, d'une variété de liens fibreux qui unissent les stéréocils de la touffe ciliaire (exception faite du tip-link dont le rôle au cœur de la machinerie de mécano-transduction auditive était établi depuis bien longtemps). C'est donc par la génétique que l'audition est entrée dans l'ère moléculaire.

Conjointement à la compréhension des mécanismes moléculaires de l'audition, le laboratoire a élucidé les mécanismes physiopathologiques d'un grand nombre d'atteintes cochléaires héréditaires. Il a aussi dévoilé un nouveau mécanisme de protection des cellules sensorielles et des neurones auditifs contre leurs atteintes déclenchées par le bruit (ce dernier étant le principal facteur environnemental à l'origine des pertes auditives) en montrant l'implication des peroxysomes. En découvrant que les mêmes gènes peuvent être responsables d'atteintes auditives périphériques et corticales, il a fait émerger la possibilité d'étendre le déchiffrement génétique des mécanismes impliqués dans l'audition, au développement et au fonctionnement du cortex auditif.

Enfin, les connaissances de la physiopathologie moléculaire des différentes atteintes auditives qu'il a établies, forme aujourd'hui le socle sur lequel s'appuie la recherche de thérapies curatives des surdités que mènent ses scientifiques.



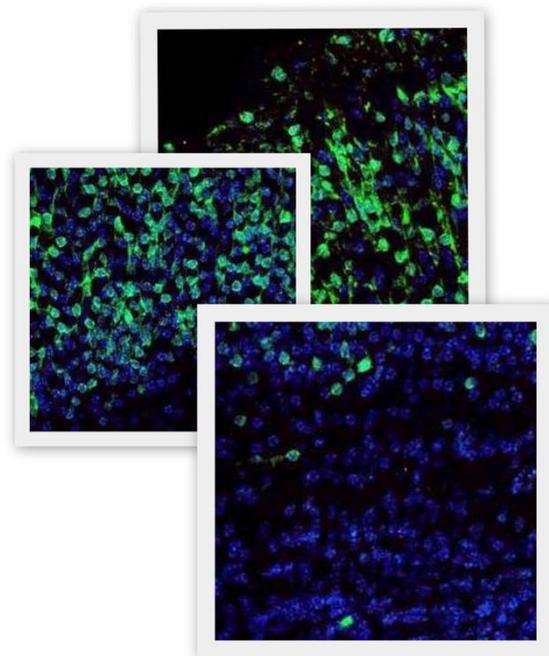
Quelques découvertes récentes réalisées par l'équipe de l'Institut Pasteur en collaboration avec d'autres équipes de recherche

### ***Surdités héréditaires : quand oreille et cerveau auditif sont tous deux touchés***

Des chercheurs de l'Institut Pasteur, de l'Inserm, du Collège de France et de l'Université Pierre et Marie Curie ont démontré que des mutations dans trois gènes responsables de la maladie de Usher – syndrome héréditaire de surdité-cécité - affectent non seulement le fonctionnement de l'oreille, plus précisément des cellules sensorielles de la cochlée, mais également le développement du cortex auditif. Leur découverte pourrait expliquer pourquoi, même après la pose d'un implant cochléaire, un dispositif acoustico-électrique permettant de court-circuiter leur cochlée défectueuse, certains patients rencontrent encore des difficultés de compréhension de la parole. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans le journal scientifique *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*.

13.07.2017 - Lien vers Communiqué de presse :

<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/surdites-hereditaires-quand-oreille-cerveau-auditif-sont-tous-deux-touche>



### ***Découverte de la cause génétique et du mécanisme de surdités liées au bruit***

Des chercheurs de l'Institut Pasteur, de l'Inserm, du Collège de France et de l'université Pierre et Marie Curie, en étroite collaboration avec des chercheurs de l'Université d'Auvergne, ont découvert la fonction de la peyvakine, une molécule essentielle au système auditif. Son absence serait en effet responsable des surdités liées au bruit, une des causes les plus fréquentes des pertes d'audition. La découverte des scientifiques, publiée dans la revue *Cell*, offre de nouvelles perspectives dans la prise en charge des patients.

05.11. 2015 - Lien vers Communiqué de presse :

<https://www.pasteur.fr/fr/decouverte-cause-genetique-du-mecanisme-surdites-liees-au-bruit>

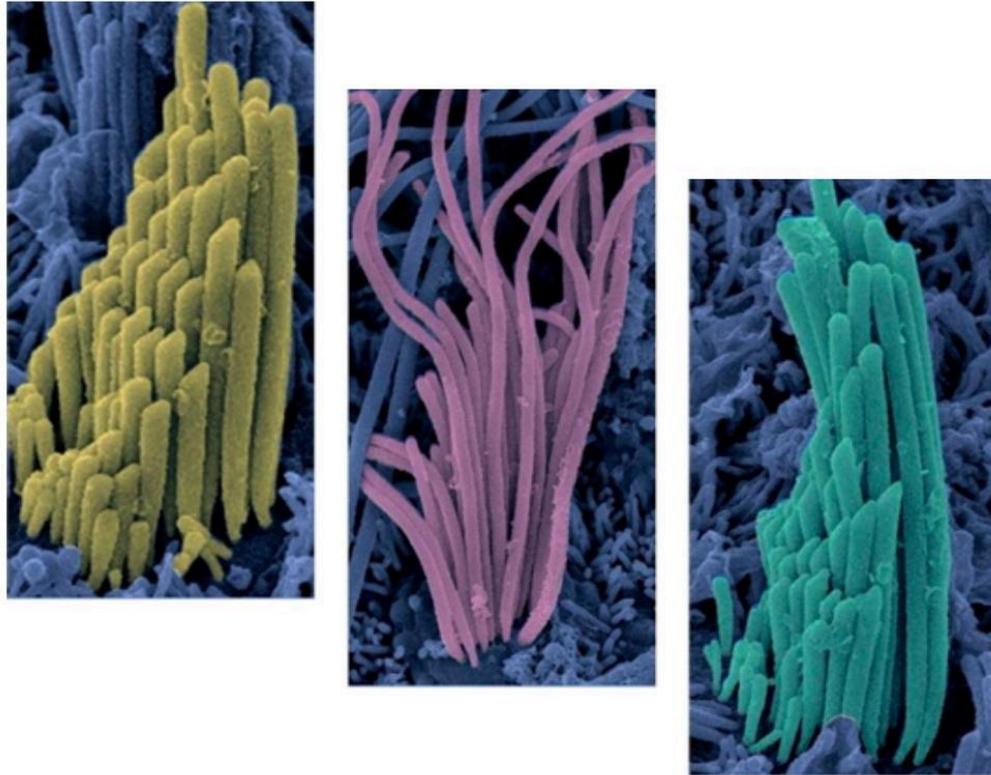
### ***Syndrome de Usher : restauration de l'audition et de l'équilibre grâce à la thérapie génique***

Des chercheurs de l'Institut Pasteur, de l'Inserm, du CNRS, du Collège de France, de l'Université Pierre et Marie Curie et de l'Université Clermont Auvergne ont réussi à restaurer, pour la première fois, l'audition et l'équilibre dans un modèle murin du syndrome de Usher de type 1G (USH1G). Grâce à l'injection locale du gène USH1G, essentiel pour la formation et le maintien de l'appareil de transduction mécano-électrique des cellules sensorielles de l'oreille interne, les

chercheurs ont réussi à rétablir le fonctionnement de cette structure et ont ainsi permis à un modèle murin de ce syndrome, de recouvrer l'ouïe et l'équilibre. Ces résultats, publiés dans la revue *PNAS*, ouvrent la voie vers le développement de traitements, par thérapie génique, de certaines formes génétiques de surdité.

19.09.2017 - Lien vers Communiqué de presse :

<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/syndrome-uscher-restauration-audition-equilibre-grace-therapie-genique>



### ***La thérapie génique inverse durablement une surdité congénitale chez la souris***

Des chercheurs de l'Institut Pasteur, de l'Inserm, du CNRS, du Collège de France, de Sorbonne Université et de l'Université Clermont Auvergne, et en collaboration avec les universités de Miami, de Columbia et de San Francisco, sont parvenus à restaurer l'audition au stade adulte chez un modèle murin de la surdité DFNB9, un trouble auditif représentant l'un des cas les plus fréquents de surdité congénitale d'origine génétique. Les sujets atteints de surdité DFNB9 sont sourds profonds, étant dépourvus du gène codant pour l'otoferline, protéine essentielle à la transmission de l'information sonore au niveau des synapses des cellules sensorielles auditives. Grâce à l'injection intracochléaire de ce gène chez un modèle murin de cette surdité, les chercheurs sont parvenus à rétablir la fonction de la synapse auditive et les seuils auditifs des souris à un niveau quasi-normal. Ces résultats, publiés dans la revue *PNAS*, ouvrent la voie à de futurs essais de thérapie génique chez des patients atteints de DFNB9.

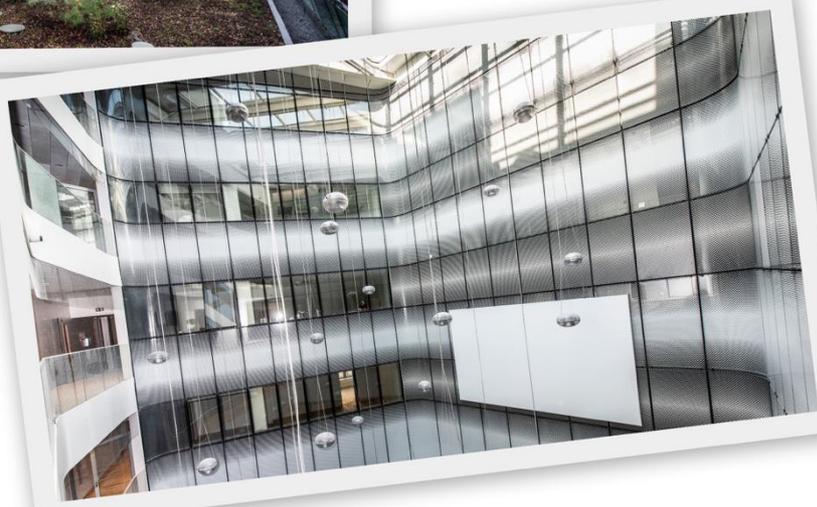
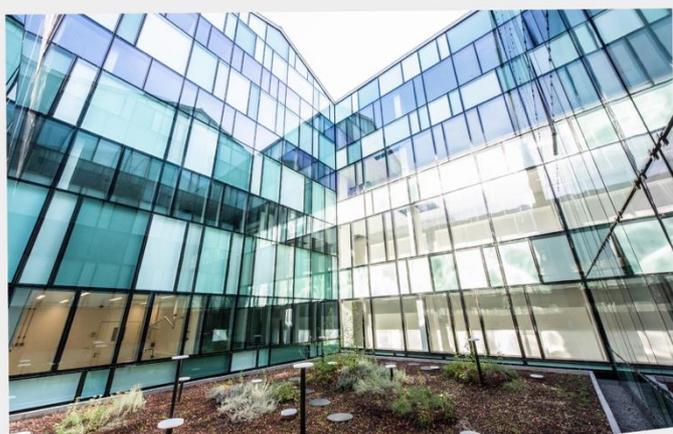
18.02.2019 - Lien vers Communiqué de presse :

<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/therapie-genique-inverse-durablement-surdite-congenitale-souris>

## Un contexte porteur pour la création de l'Institut de l'Audition

C'est donc dans un contexte scientifique très porteur que l'Institut de l'Audition ouvre ses portes et pourra bénéficier des meilleurs atouts :

- des avancées pionnières réalisées en particulier dans le Laboratoire de Génétique et physiologie de l'audition qui ont établi le socle de connaissances nécessaires au développement de méthodes de diagnostics nouvelles et à l'élaboration de thérapies curatives de la cochlée et des neurones qui l'innervent ;
- du regroupement d'experts du domaine qui s'étend de la biophysique aux neurosciences cognitives, crée les conditions de découvertes majeures portant sur la compréhension du développement et du fonctionnement du système auditif dans son ensemble, dans une dimension multi-échelle allant de la molécule au comportement.
- d'une recherche translationnelle qui va s'appuyer sur son réseau de collaborations nationales et internationales publiques et privées, le CERIAH et le réseau des CeRCAs.



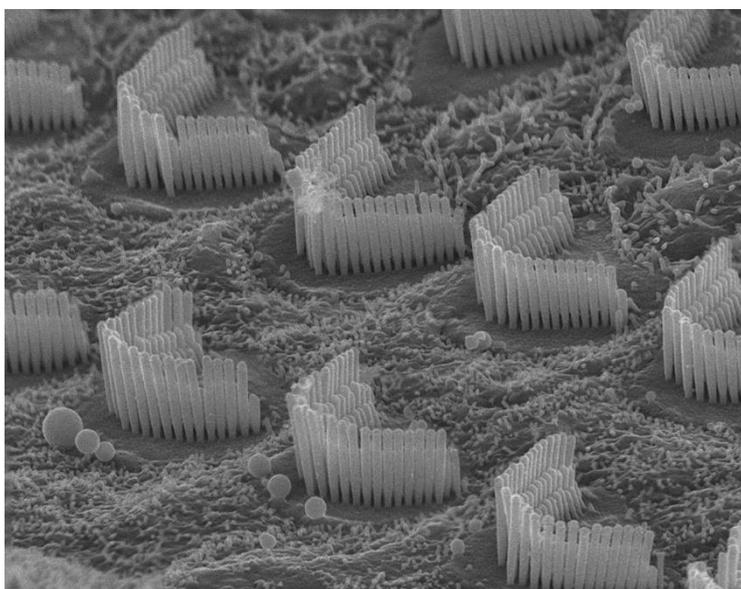
## LE PROFESSEUR CHRISTINE PETIT

Éminente chercheuse, docteur en médecine et docteur ès sciences, Christine Petit est directrice de l'unité mixte de recherche Génétique et physiologie de l'audition à l'Institut Pasteur (Inserm), et membre de l'Académie de sciences et Professeur au Collège de France.

Également membre de l'Académie de médecine, de l'Académie des sciences américaines, et de l'Académie des sciences et des lettres norvégienne, Christine Petit a consacré la majeure partie de ses recherches à la biologie de l'audition. C'est en proposant et en mettant en œuvre une dissection génétique des mécanismes moléculaires et cellulaires de l'audition fondée sur l'identification des gènes responsables de surdité chez l'homme que Christine Petit a permis aux neurosciences de l'audition d'accéder à une connaissance du système auditif à l'échelle moléculaire. Ainsi par exemple, par la découverte des gènes responsables du syndrome de Usher (surdité, cécité ou non associé à des troubles vestibulaires) ou de surdités isolées, et grâce à la constitution d'une équipe pluridisciplinaire, ces gènes sont devenus la voie d'accès aux machineries moléculaires qui permettent aux cellules sensorielles d'agir comme des récepteurs ultra-sensibles du son, accordés en fréquences, qui codent les sons avec une précision temporelle extrême mais cependant les distordent.



Ses recherches sont à l'origine du développement du diagnostic moléculaire des surdités héréditaires auquel elle contribue directement avec ses collègues dans plusieurs pays en voie de développement. Ses résultats conduisent aussi, à travers les travaux réalisés avec le Pr. Paul Avan (CHU de Clermont-Ferrand), à une meilleure compréhension de la signification de certains tests audiologiques utilisés en clinique et tracent la voie à une approche scientifique des indications de l'implantation cochléaire et de la réhabilitation auditive.



Aujourd'hui Christine Petit s'attache à de nouveaux objectifs : comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sont à l'origine de la presbycusie et de la vulnérabilité du système auditif au bruit, chez l'homme dans un objectif thérapeutique; développer une médecine de précision des atteintes auditives, reposant sur l'innovation méthodologique et le diagnostic multiparamétrique ; découvrir des traitements curatifs des atteintes de l'audition (thérapie

génique et pharmacologique) quel que soit leur âge de survenue... un espoir aujourd'hui réaliste.

Ses découvertes ont été reconnues par de nombreux prix scientifiques internationaux dont le prix L'Oreal-UNESCO *"For Women in Science" Award* - Europe (2004), Bristol-Myers-Squibb *"Freedom to Discover" Award in Neuroscience* - USA (2005), le prix Louis-Jeantet pour la médecine (2006), Grand Prix INSERM de la recherche médicale - France (2007), *The Brain Prize* - Grete Lundbeck Foundation - International (2012), ARO (*Association for Research in Otolaryngology*) *Award of Merit* - USA (2018).

Dernièrement, l'Académie norvégienne des sciences et des lettres a remis à Oslo le 4 septembre 2018 le prestigieux Prix Kavli 2018, prix international en neurosciences à Christine Petit pour son travail pionnier sur « les mécanismes moléculaires et neuronaux de l'audition ».

### **POUR PLUS D'INFORMATIONS**

Page de présentation de l'Institut de l'Audition

<https://www.pasteur.fr/fr/nos-missions/recherche/institut-audition>

L'Institut Pasteur

<https://www.pasteur.fr/fr>

La Fondation pour l'Audition

<https://www.fondationpourl audition.org/fr>

Surdité – Fiche d'information

<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/surdite>

Site du congrès inaugural international de l'Audition

<https://ida2019.sciencesconf.org/>

## Crédits et légendes photos

Les photos pages 4, 12, 14, 15 et 21 ont pour Copyright : © AdobeStock  
Toutes les autres images ont pour Copyright : © Institut Pasteur

**Couverture :** Montage photo avec, au premier plan, un champ de touffes ciliaires des cellules sensorielles de la cochlée et, en arrière-plan, des neurones du cortex auditif marqués en vert.

**Page 6 :** Image de la touffe ciliaire, structure de réception du son qui coiffe les cellules sensorielles auditives.

**Page 7, gauche :** Montage photo fait à partir d'images des organes sensoriels de l'audition (organe de Corti) et de l'équilibre (macules vestibulaires).

**Page 7, droite :** Image de l'organe sensoriel de l'audition, l'organe de Corti.

**Page 8 :** Façade de l'Institut de l'Audition.

**Page 9, gauche :** Façade de l'Institut de l'Audition.

**Page 9, droite :** Vue de l'atrium du bâtiment de l'Institut de l'Audition.

**Page 11 :** Image montrant une rangée de cellules sensorielles auditives.

**Page 14 :** Photo montrant des tests audiométriques effectués sur un nouveau-né.

**Page 15 :** Photo d'une aide auditive.

**Page 16 :** Image de l'organe sensoriel de l'audition dans laquelle les cellules sensorielles sont marquées en vert.

**Page 17 :** Photos montrant un appareillage d'électrophysiologie et des chercheurs de l'Institut Pasteur.

**Page 18, haut :** Calque montrant la position des neurones sur une tranche de cortex auditive

**Page 18, bas :** Image de touffes ciliaires (structure de réception du son qui coiffe les cellules sensorielles auditives) marquées en vert.

**Page 19 :** Images montrant une sous-population de neurones spécifique du cortex auditif marquée en vert.

**Page 20 :** Images montrant la touffe ciliaire des cellules vestibulaires en conditions normales (jaune) et pathologiques (rose et vert).

**Page 21, bas :** Photos du nouveau bâtiment de l'Institut de l'Audition.

**Page 22, bas :** Champs de touffes ciliaires (structure de réception du son) qui coiffent les cellules sensorielles auditives.