



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-memoires-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Université de Lorraine

Faculté de Pharmacie

**THERAPIE GENIQUE ET CELLULAIRE :
DEUX VOIES DE RECHERCHE
PROMETTEUSES POUR TRAITER LA
SURDITE**

Mémoire en vue de l'obtention du

Diplôme d'État d'Audioprothésiste

REMERCIEMENTS

En préambule à ce mémoire, je souhaite adresser mes remerciements aux personnes qui m'ont aidée et qui ont contribué à sa finalisation.

En premier lieu, je remercie Mr ELUECQUE, audioprothésiste à Dijon, mon maître de mémoire et maître de stage qui a su me faire partager sa passion du métier.

Je remercie également Mr CAMPO, professeur à l'INRS de Nancy, qui m'a guidé dans mon travail.

Merci également à Mme BALET, audioprothésiste à Périgueux, pour l'intérêt qu'elle a porté à mon mémoire.

J'adresse mes remerciements à tous les professeurs de l'école de Nancy, pour la qualité de leur enseignement, et particulièrement à Mr DUCOURNEAU, notre directeur de formation, qui a supervisé nos trois années d'études.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
I - PHYSIOLOGIE DE L'AUDITION CHEZ LES MAMMIFÈRES ET VERTÉBRÉS	2
1- Phylogénie.....	3
2- Capacité de régénération des cellules ciliées chez certains animaux.....	6
A- Chez trois groupes de vertébrés.....	6
B- Processus de remplacement des cellules ciliées chez l'oiseau.....	8
3- Rappels physiologiques chez l'homme.....	10
A- Embryologie.....	10
B- Physiologie.....	13
II - INTRODUCTION AUX BIOTHERAPIES ET LEGISLATION	16
1- Législation.....	17
A- Dates clefs.....	18
B- Aujourd'hui.....	20
C- Polémiques, dérives, problèmes soulevés.....	21
2- De la recherche aux applications cliniques.....	23
3- Introduction aux biothérapies appliquées à la surdité.....	27
III - THÉRAPIE CELLULAIRE	29
1- Fondements théoriques.....	30
A- Historique de la thérapie cellulaire.....	31
B- Étapes clefs de la thérapie cellulaire.....	33
C- Cellules utilisées en thérapie cellulaire.....	35
D- Perspectives et limites (annexe 3).....	38
2- Appliquée à l'oreille interne.....	39
A- Première approche.....	41
B- Étude 2011, la greffe.....	43
C- L'audition rendue à des gerbilles.....	44
D- Essai clinique.....	45
IV - THÉRAPIE GÉNIQUE	48
1- Fondements théoriques.....	49
A- Historique de la thérapie génique.....	50
B- Rappels.....	51
C- Thérapie somatique/germinale ; in vivo/ex vivo.....	54
D- Vecteurs.....	55
E- Perspectives et limites.....	55
2- Appliquée à l'oreille interne.....	57
A- Atoh1/Math 1, gène de différenciation.....	59
B- La voie de signalisation Notch.....	62
C- Notch et Atoh1 complémentarité/combinaison.....	63
D- VGLUT3.....	66
E- Plus près des applications cliniques : les thérapies locales.....	68
F- Connexine 26 et facteur de croissance.....	72
CONCLUSIONS.....	74
Ouverture	75
ANNEXES.....	77

LEXIQUE

ADN : acide désoxyribonucléique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : agence gouvernementale qui a pour mission de garantir la sécurité d'emploi, la qualité et le bon usage de ces produits de santé, y compris les thérapies cellulaires et géniques

Allèle : différentes formes que peut prendre un même gène

Anosmie : trouble de l'odorat

Apoptose : mort cellulaire programmée

ARNi : acide ribonucléique simple ou double brin dont l'interférence avec un ARN messager spécifique conduit à sa dégradation et à la diminution de sa traduction en protéine

Bionique : science qui a pour objet l'amélioration de la technologie en tirant profit de l'étude de certains processus biologiques observés chez les êtres vivants

Cellule souche : cellule indifférenciée, capable de s'autorenouveler, de se différencier en d'autres types cellulaires et de proliférer en culture

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique, le plus grand organisme public français de recherche scientifique

Cyborgs : êtres humains aux capacités améliorées par des greffes mécaniques

Différenciation : processus par lequel une cellule immature, cellule indifférenciée, se transforme en cellule spécialisée, capable d'assurer certaines fonctions dans un organe

Eugénisme : méthodes visant à améliorer l'espèce humaine, à transformer le patrimoine génétique dans le but de la faire tendre vers un idéal déterminé

FDA : Food and Drug Administration, agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux

Facteur de croissance : protéine soluble qui est capable de stimuler la prolifération et/ou la différenciation de certaines cellules

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, établissement public à caractère scientifique et technologique français, spécialisé dans la recherche médicale

iPS : induced Pluripotent Stem cell

In vitro : tests en dehors de l'organisme vivant ou de la cellule

In vivo : tests pratiqués sur un organisme vivant, par opposition à in vitro

Mécanorécepteur : neurones sensoriels sensibles aux déformations mécaniques

Mésenchyme : tissu de soutien embryonnaire à l'origine de diverses formes de tissus chez l'adulte

Mésoblaste : aussi appelé mésoderme, feuillet embryonnaire intermédiaire qui donne naissance à une grande partie des organes

Mitose : événement chromosomique de la division cellulaire

Mutation : altération de l'ADN pouvant entraîner un dysfonctionnement

Neuropathie : affection du système nerveux périphérique

Neurotransmetteur : molécule chimique qui assure la transmission des messages d'un neurone à l'autre, au niveau des synapses

Normes BPF : normes de Bonnes Pratiques de Fabrication, est une notion d'assurance de la qualité et s'appliquent à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire

PEA : Potentiel Evoqué Auditif

Placode : ébauche de cellule lors du développement embryonnaire

Progéniteur : cellule ayant une grande capacité de prolifération et de génération mais ayant perdue la propriété d'autorenouvellement d'une cellule souche

Purification : séparation de substances chimiques dans le but de décontaminer des substances

Quiescence : phase de repos

Synapse : zone de contact fonctionnelle qui s'établit entre deux neurones, ou entre un neurone et une autre cellule

Transdifférenciation : conversion d'une cellule différenciée en un autre type cellulaire

Transplantation : ou greffe, opération chirurgicale consistant à remplacer un organe malade par un organe sain, appelé « greffon » ou « transplant » et provenant d'un donneur

Vecteur : organisme qui transporte des agents pathogènes ou des hôtes

INTRODUCTION

Avec plus de 5% de la population mondiale atteinte de déficience auditive invalidante définie par une perte auditive supérieure à 40dB HL dans la meilleure oreille chez l'adulte, et 30dB HL dans la meilleure oreille chez l'enfant, la surdité demeure un problème majeur de santé publique [1].

Ce mémoire, dédié aux thérapies cellulaires et géniques, est un état des lieux de la recherche actuelle pour le traitement des surdités neurosensorielles, de manière non chirurgicale et non prothétique. Il sera présenté comme une revue de littérature, exposant les études scientifiques qui ont fait progresser et avancer l'espoir de voir un jour les cellules sensorielles se régénérer.

Les études publiées ces dernières années laissent entrevoir de nouvelles solutions, grâce à l'évolution de la science et de la technique dans le domaine de la génétique et des cellules souches. Mais sommes-nous proche d'une application clinique ?

Avant toute chose, il est essentiel de discuter la place et l'impact des biothérapies par rapport aux lois de la bioéthique. Cette notion a émergé dans les années 1960 suite à des manipulations génétiques effectuées sur des plantes alimentaires.

Les perspectives apportées par ces thérapies s'appuie essentiellement sur des découvertes qui remontent aux années 1990 : certains animaux, comme les oiseaux par exemple, sont capables de régénérer spontanément leurs cellules sensorielles de l'épithélium auditif [2].

Puisque les cellules ciliées sont capables de se régénérer chez les oiseaux après une exposition sonore ou suite à une exposition à des agents ototoxiques, on était en droit d'espérer comprendre et maîtriser les mécanismes intimes de leur régénération pour les induire ou les transférer chez les mammifères.

Bien entendu, pour tenter de régénérer ces cellules clefs sans lesquelles l'audition ne peut se faire, de nouvelles biothérapies ont dû être explorées. Nous les étudierons dans l'espoir d'évaluer les chances patentées de traiter l'audition par ces nouvelles technologies.

I PHYSIOLOGIE DE L'AUDITION CHEZ LES MAMMIFÈRES ET VERTÉBRÉS

Puisqu'il existe une différence entre les cellules ciliées des mammifères et des oiseaux, examinons rapidement quelle a pu être la phylogénie de l'organe de l'audition au fil des millénaires.

Chez les vertébrés, l'audition remonte aux gnatostomes, poissons à mâchoire apparus il y a environ 440 millions d'années. Leur vestibule, dont la structure est semblable à celle du vestibule des mammifères, est capable de détecter des ondes de pression de basses fréquences, inférieures à 800 Hz.

Pour les tétrapodes, c'est au moment du passage de la vie aquatique à la vie terrestre, qu'apparaît un organe indépendant du vestibule, exclusivement dédié à l'audition.

L'évolution de la cochlée s'est accompagnée d'une extension du spectre des fréquences vers les hautes fréquences, jusqu'à 32 kHz chez le cobaye, 60 kHz chez le rat, et jusqu'à 150 kHz chez certains mammifères (chauve-souris et dauphins) [3].

Les oiseaux sont pourvus d'une cochlée, mais, comme chez les amphibiens et les reptiles, le son circule de la membrane du tympan à l'oreille interne par l'intermédiaire d'un seul osselet, l'équivalent de l'étrier (columelle).

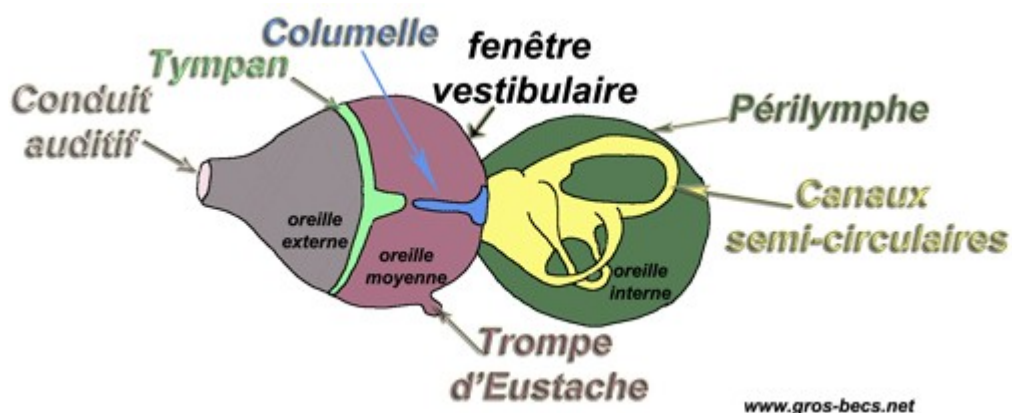


Illustration 1: Oreille des oiseaux

Le schéma ci-dessous illustre l'évolution du système auditif chez différents vertébrés (classe de mammifères, tortues, serpents, oiseaux).

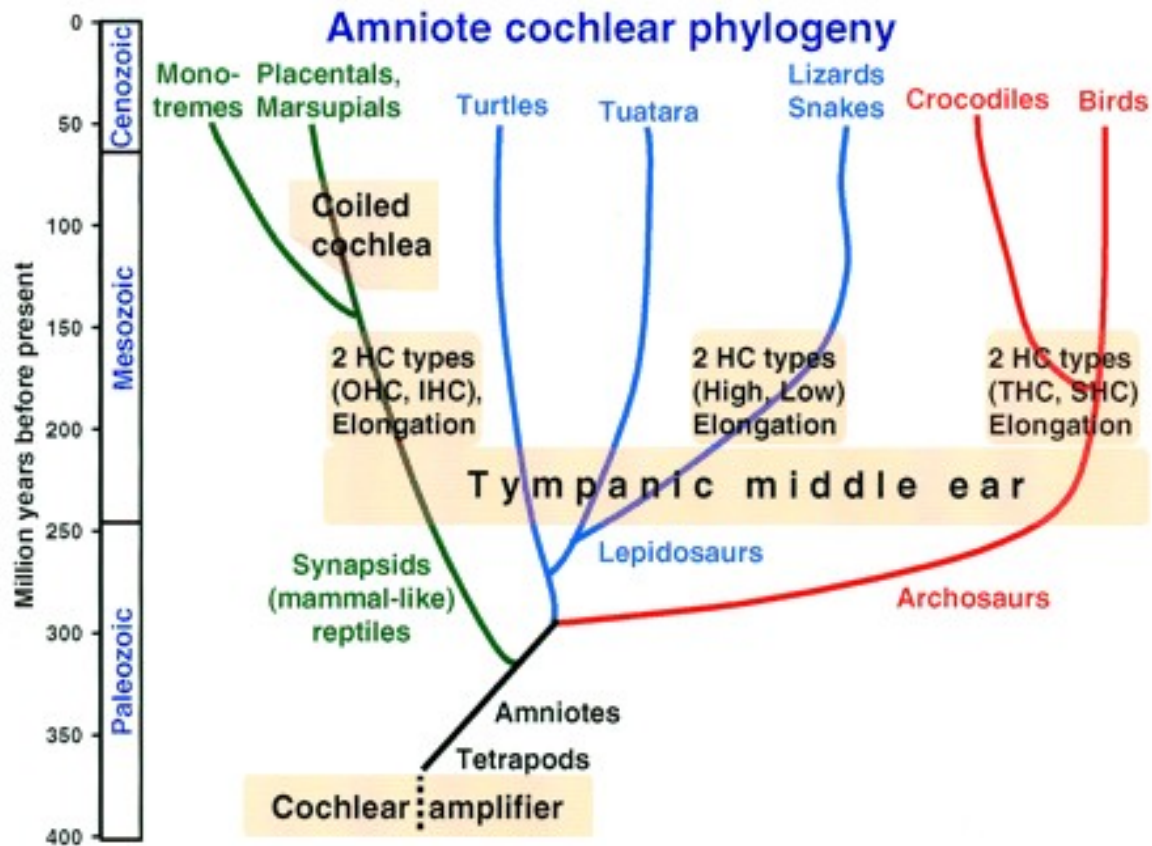


Illustration 2: arbre phylogénétique de l'oreille interne [4]

Il y a 350 millions d'années, une « cochlée simplifiée » était commune à toutes les branches de l'arbre phylogénétique. Avec l'évolution, celle-ci s'est enroulée.

L'oreille moyenne s'est développée par la suite, de façon indépendante chez les vertébrés, induisant des différences anatomiques au niveau des osselets.

De la même manière, les cellules sensorielles de la cochlée ont évolué au fil des millénaires.

Chez les oiseaux, les deux classes de cellules ciliées se déclinent en cellules sensorielles longues, THC (Tall Hair Cell) et en cellules sensorielles courtes, SHC (Short Hair Cell).

Chez les lézards, on trouve également des cellules ciliées de deux types : basses et hautes fréquences (low and high frequency populations).

Enfin, chez les mammifères, on voit apparaître les cellules ciliées internes, CCI = IHC (Inner Hair Cell) et les cellules ciliées externes, CCE = OHC (Outer Hair Cell).

Les modifications physiologiques ont amélioré les performances du système auditif, principalement par la discrimination en fréquences des sons perçus.

Cependant, la cochlée des mammifères a franchi un tournant dans la spécialisation qui ne lui permet plus de se régénérer. Chez l'homme, un dommage des cellules ciliées reste irrémédiable.

De nos jours, pour les surdités non traitables par solution médicamenteuse ou chirurgicale, seuls les appareils d'aide auditive conventionnels ou implantables permettent aux déficients auditifs de retrouver suffisamment d'informations acoustiques pour atteindre un niveau de communication confortable.

Si les résultats obtenus dans ces domaines sont incontestables dans le calme, il faut reconnaître qu'il persiste des difficultés importantes dans les environnements bruyants.

En comprenant les mécanismes intimes capables de redonner cette capacité de régénération, on permettrait à des organes endommagés de recouvrer des performances suffisantes pour avoir une bonne communication [5].

La compréhension des mécanismes de régénération spontanée chez certains animaux est donc un véritable enjeu en recherche.

Avant d'envisager une thérapie capable d'induire la régénération des cellules ciliées, il faut d'abord comprendre les mécanismes de l'audition chez l'homme.

2 CAPACITÉ DE RÉGÉNÉRATION DES CELLULES CILIÉES CHEZ CERTAINS ANIMAUX

A CHEZ TROIS GROUPES DE VERTÉBRÉS

En 1988 des scientifiques découvrent la régénération des cellules ciliées dans la cochlée d'oiseaux. Cela contredit tout ce que l'on croyait savoir sur la perte irréversible des cellules de la cochlée.

Espèce	Partie	En l'absence de lésion	Après lésion (aminosides ou TS)
Poissons Amphibiens	Vestibulaire Auditive	Production continue toute la vie	Régénération spontanée
Oiseaux	Vestibulaire	Production continue toute la vie	
	Auditive	Production limitée au cours du développement	
Mammifères	Vestibulaire	Production limitée au cours du développement	Régénération spontanée mais faible
	Auditive	Production limitée au cours du développement	Régénération/réparation limitée au développement

Illustration 3: capacité régénérative des cellules ciliées chez différents vertébrés [5]

Chez les vertébrés inférieurs (poissons, amphibiens) l'oreille interne est essentiellement constituée par des épithéliums vestibulaires. On ne différencie pas la partie vestibulaire et auditive. Que ce soit en cas de lésion expérimentale ou non, on observe un remplacement spontané des cellules ciliées à partir des cellules progénitrices qui se divisent et se différencient.

Chez les oiseaux, on emploie le terme de papilles basilaires pour parler de l'épithélium sensoriel. La production spontanée de cellules ciliées auditives ne s'observe que pendant la période de développement. Cependant, après une lésion par traumatisme sonore ou intoxication par aminoglycosides, on observe une régénération des cellules ciliées à partir de la prolifération de cellules à potentiel régénérateur ainsi qu'un rétablissement des synapses. Par conséquent, il y a une

récupération de la fonction auditive plus ou moins totale selon le type d'atteinte.

Dans le vestibule aviaire, la régénération des cellules ciliées est spontanée et continue tout au long de la vie. Les cellules ciliées du vestibule sont soumises en permanence à un phénomène de mort cellulaire programmée, mais cette apoptose* ne perturbe pas la fonction vestibulaire puisqu'elle est compensée par la production continue de nouvelles cellules [5].

En revanche, chez les mammifères, la régénération auditive postlésionnelle n'a jamais été observée. Cela peut être dû à la structure très différente de l'épithélium sensoriel des mammifères par rapport à celui des oiseaux.

L'appareil auditif des oiseaux est organisé en feuillets plats et continus, dans lesquels les cellules ciliées sont isolées les unes des autres par les cellules de soutien. Il ne comporte pas d'organe de Corti, spécifique de l'appareil auditif des mammifères [6].

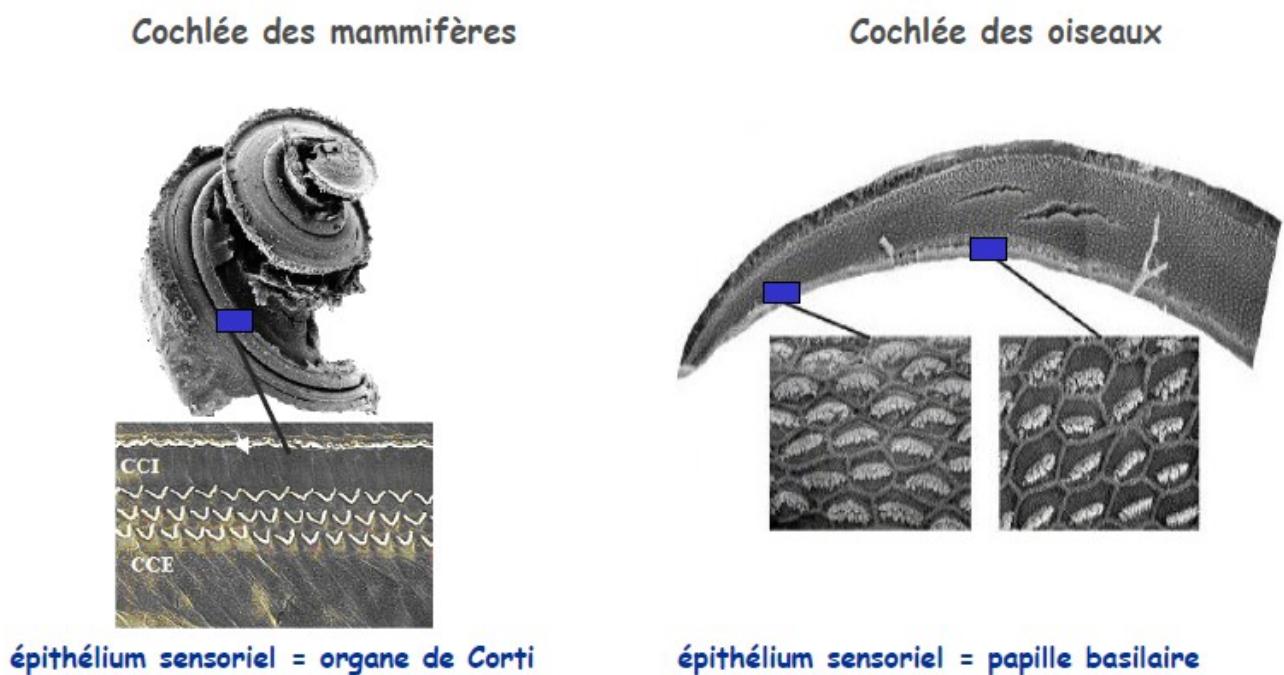


Illustration 4: épithélium sensoriel chez l'homme et l'oiseau [7]

Il nous faut maintenant comprendre les mécanismes qui permettent la régénération des cellules ciliées chez certains vertébrés. Le choix se porte sur les oiseaux, de par leur proximité avec l'homme sur l'arbre phylogénétique.

* mot dont la définition est dans le lexique

B PROCESSUS DE REMPLACEMENT DES CELLULES CILIÉES CHEZ L'OISEAU

Chez les oiseaux, il est plus juste de parler de remplacement des cellules ciliées que de régénération, car on est sur un processus de différenciation*.

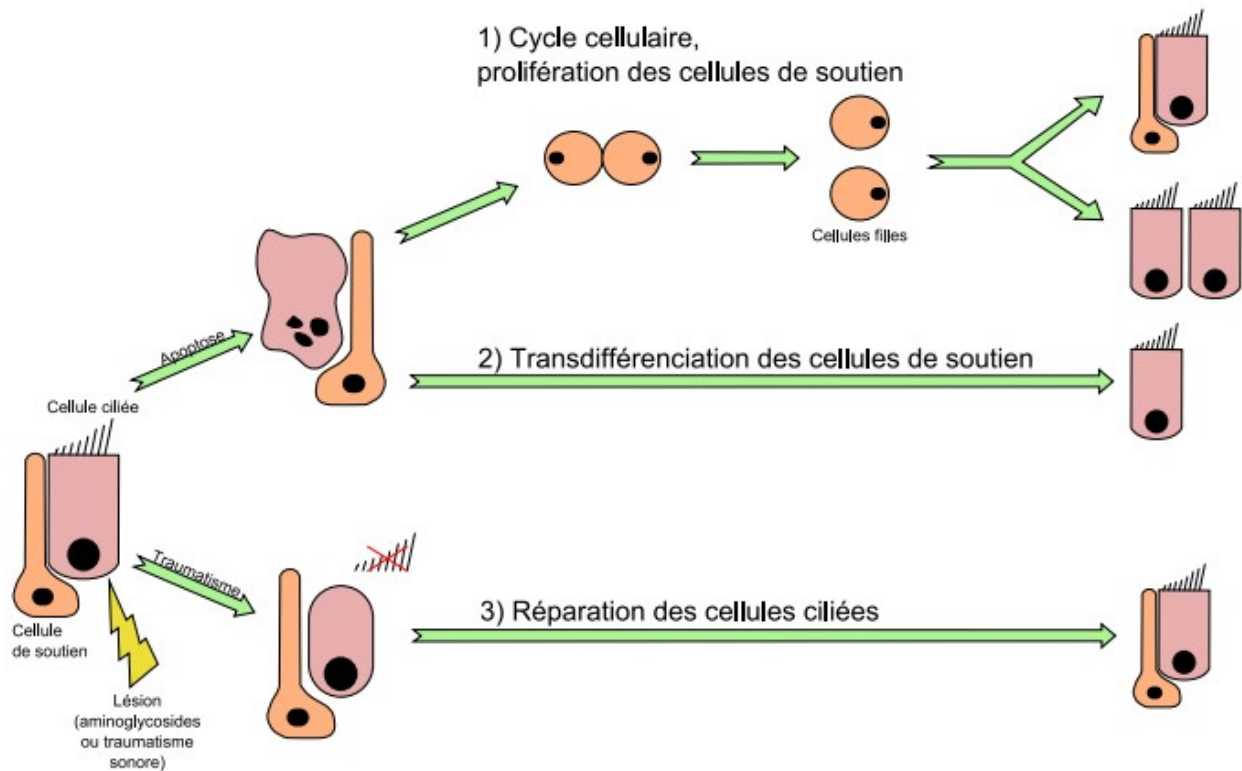


Illustration 5: différentes voies de régénération des cellules ciliées chez les oiseaux [8]

Dans les cas 1) et 2), la destruction des cellules ciliées se fait par apoptose, la cause est génétique, alors que dans le cas 3), la destruction des cellules sensorielles de l'appareil auditif se fait par traumatisme (sonore ou par aminoglycosides), la cause est environnementale.

Le remplacement des cellules ciliées de la cochlée avienne se fait suite à ces destructions et en fonction du type de dommage reçu (traumatisme ou apoptose).

Le premier processus, en 1), correspond à une différenciation après division mitotique. L'apoptose des cellules ciliées induit l'entrée des cellules souches dans le cycle cellulaire.

La division cellulaire d'une cellule de soutien va donner deux cellules filles. Une va se différencier en cellule ciliée, l'autre va devenir une nouvelle cellule de soutien.

Le deuxième mécanisme, 2), est une transdifférenciation* directe d'une cellule de soutien en cellule ciliée.

Enfin, un dernier processus est possible, 3), celui d'une réparation des cellules ciliées après traumatisme sonore ou par aminoglycosides si la lésion est partielle.

Qu'elle fasse suite à la multiplication de cellules souches ou à la transdifférenciation, la réapparition des cellules ciliées n'est bénéfique que si elle s'accompagne d'une restauration physiologique de l'audition [6].

A EMBRYOLOGIE

Les cellules ciliées sensorielles de l'appareil auditif sont estimées à 15 500 (environ 3500 CCI et 12 000 CCE) et présentes dès la dixième semaine de gestation chez l'homme.

Elles ne se renouvellent pas à l'âge adulte, leur prolifération s'arrête à la fin de la période de développement. Leur capacité de production et de réparation est limitée aux périodes embryonnaires et périnatales. Il en découle un organe de Corti très fragile [5].

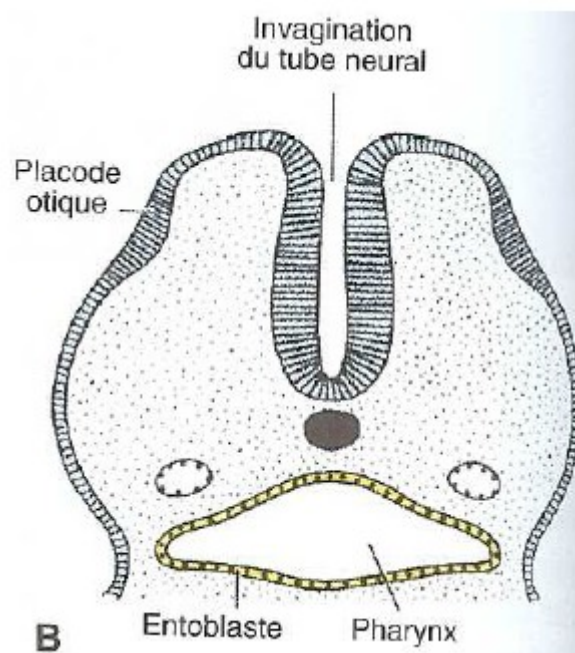


Illustration 6: placode otique [9]

La placode* otique apparaît au début du développement embryonnaire, autour de la quatrième semaine de gestation.

Peu à peu, cette structure va évoluer en vésicule otique, pour s'isoler à la fin de la sixième semaine de gestation, afin de former le labyrinthe membraneux.

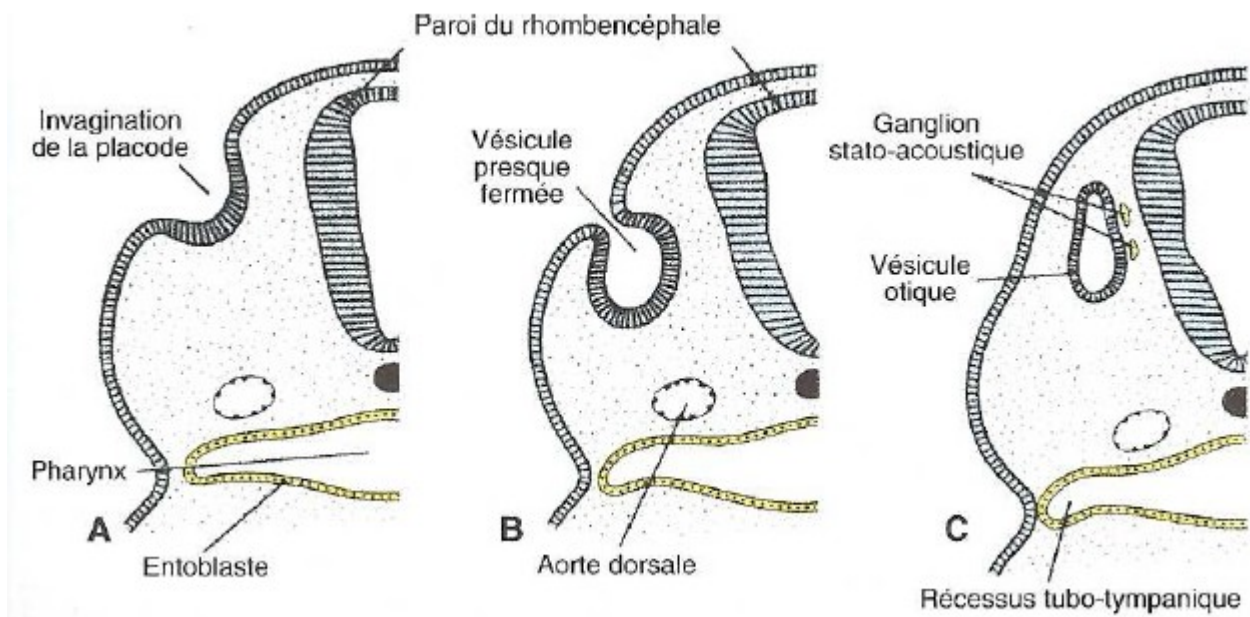


Illustration 7: formation de la vésicule otique [9]

A partir de la dixième semaine, on voit apparaître deux espaces périlymphatiques : les rampes vestibulaire et tympanique.

Suite à cela, le canal cochléaire se sépare de la rampe vestibulaire par la membrane de Reissner et de la rampe tympanique par la membrane Basilaire. Dans cet espace va se développer l'organe de Corti à partir des cellules du canal cochléaire avec l'agencement d'une rangée de cellules auditives internes et trois rangées de cellules auditives externes.

Le canal cochléaire s'enroule dans le mésoblaste* pour arriver à la fin du huitième mois à deux tours et demi de spire. La cochlée est mature à la naissance.

Au cours du développement de l'oreille interne, les cellules souches quittent le cycle cellulaire et commencent à exprimer un régulateur négatif de la mitose* [10].

Les cellules souches se différencient en cellules ciliées et cellules de soutien qui sont stoppées en phase postmitotique. Les cellules de soutien continuent d'exprimer le régulateur négatif, alors que les cellules ciliées différenciées expriment le gène pRb qui les empêche de re-entrer dans le cycle et de se diviser.

A l'inverse, l'absence du gène pRb permet aux cellules ciliées d'entrer en cycle et se diviser à nouveau [11].

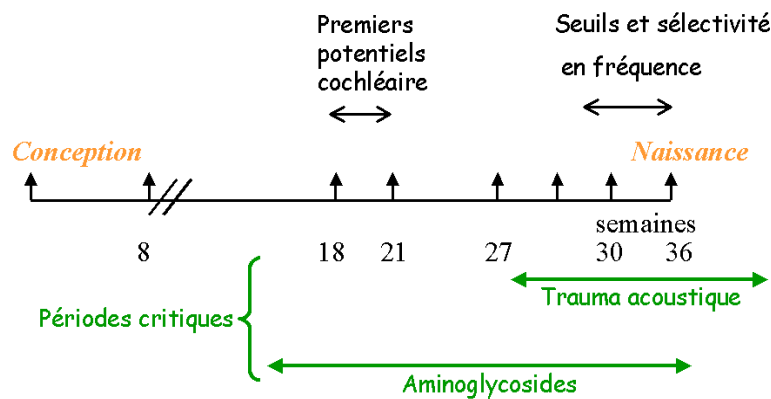


Illustration 8: représentation de l'hypersensibilité au bruit et aux agents ototoxiques de la cochlée en période périnatale [12]

Dès la douzième semaine de développement le fœtus commence à percevoir des informations liées aux cinq sens, comme l'audition.

Au cours des quatre derniers mois de grossesse, l'organe de l'audition s'est bien développé chez le fœtus, le rendant particulièrement sensible à certains bruits de basses fréquences et à certains agents ototoxiques.

En vert sur le schéma apparaissent les périodes critiques, auxquelles l'exposition au bruit ou à des aminoglycosides peut causer des dommages irréversibles sur les cochlées du fœtus [12].

Les surdités congénitales résultent de troubles du développement de l'oreille interne, moyenne ou externe pendant la grossesse. Elles peuvent avoir une origine génétique avec des symptômes associés ou des malformations, ou exogène, par l'intermédiaire de facteurs extérieurs comme la rubéole ou les aminoglycosides.

B PHYSIOLOGIE

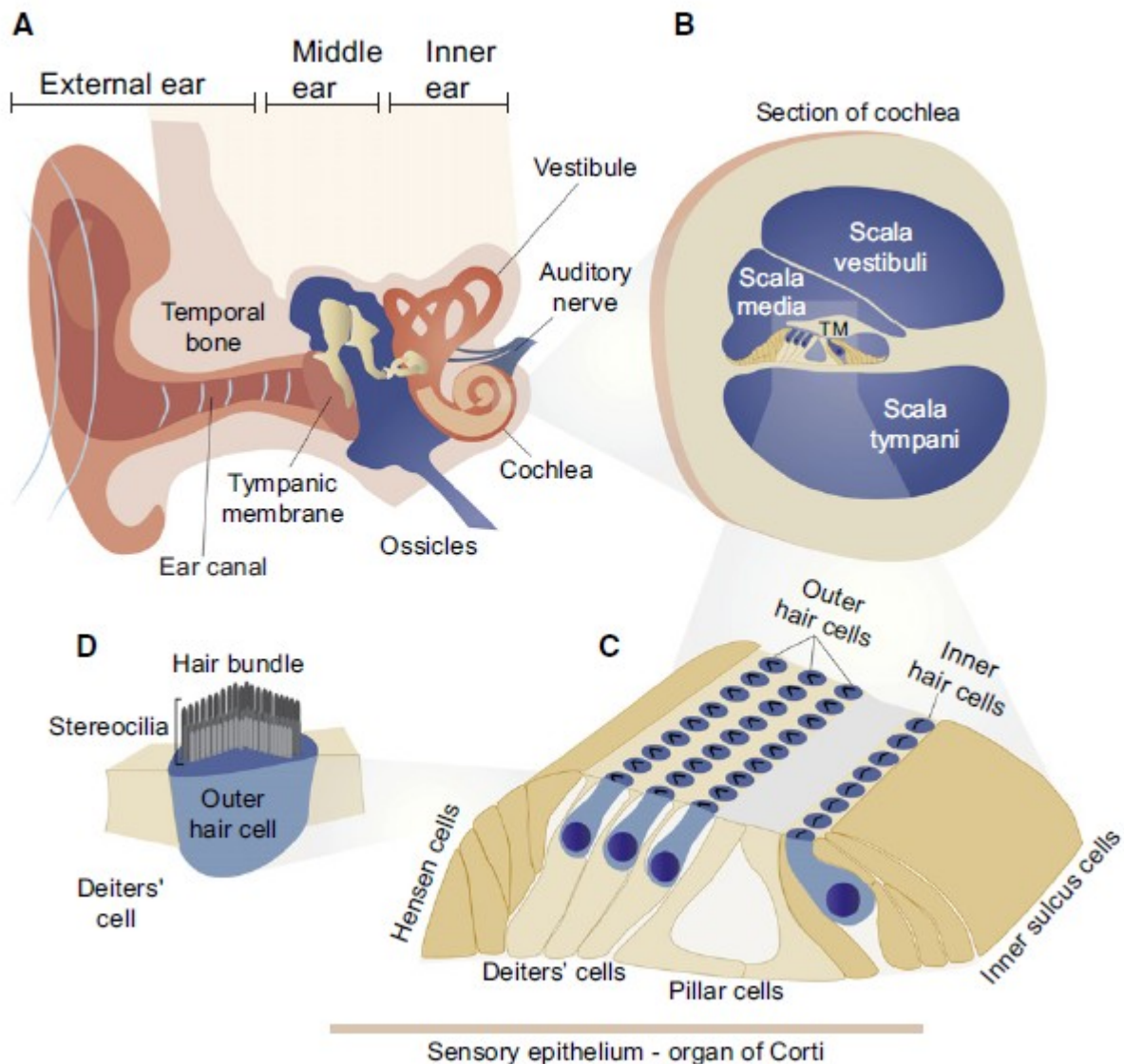


Illustration 9: schéma global de l'oreille humaine [13]

Le parcours du son dans l'oreille humaine s'accomplit sur quatre niveaux.

L'onde sonore rencontre l'oreille externe (A), appareil de réception qui joue le rôle d'une antenne acoustique, composée du pavillon et du conduit auditif.

Les ondes sont transmises par voie aérienne et amplifiées grâce à la forme conique du pavillon. Les vibrations se propagent jusqu'au tympan par le conduit auditif externe (CAE), qui fonctionne comme un résonateur.

Le tympan vibre, c'est l'accès direct à l'oreille moyenne. Cette dernière amplifie les vibrations du tympan grâce à la chaîne ossiculaire (marteau, enclume et étrier), c'est l'appareil de transmission.

L'oreille moyenne et l'oreille interne sont directement en contact par le biais de la fenêtre ovale. La platine de l'étrier va vibrer contre cette fenêtre qui transmet à son tour les vibrations à l'oreille interne (B), composée du vestibule, dévolue à l'équilibre, et de la cochlée.

Les vibrations sonores provenant des battements de la fenêtre ovale progressent dans un milieu liquidien, la périlymphe.

Les mouvements du fluide dans le canal cochléaire font vibrer la membrane basilaire de l'organe de Corti (C) de haut en bas.

La périlymphe met les cellules ciliées en mouvement, ce qui provoque le déplacement de leurs stéréocils et induit l'ouverture des canaux ioniques (D).

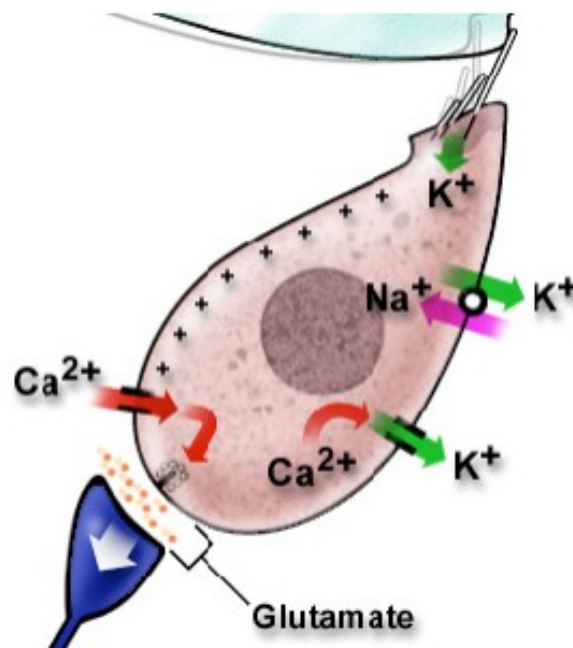


Illustration 10: dépolarisation de la CCI [14]

Les cellules ciliées internes (CCI) sont des mécanorécepteurs*. Le basculement de leurs cils vers l'arrière induit l'ouverture des canaux ioniques et augmente la perméabilité aux ions potassium.

Le potassium (K^{+}) de l'endolymphe entre dans la CCI et dépolarise la cellule induisant de cette manière l'ouverture des canaux calciques (Ca^{2+}). Le calcium entrant est impliqué dans deux mécanismes : libération du glutamate et sortie du K^{+} [14].

Le glutamate est le neurotransmetteur* libéré dans l'espace synaptique, constitué par la membrane de la CCI et le dendrite du neurone de type 1.

Le glutamate se fixe sur les récepteurs post-synaptiques qui vont permettre l'ouverture des canaux sodiques et la génération des potentiels d'action qui vont coder le message nerveux.

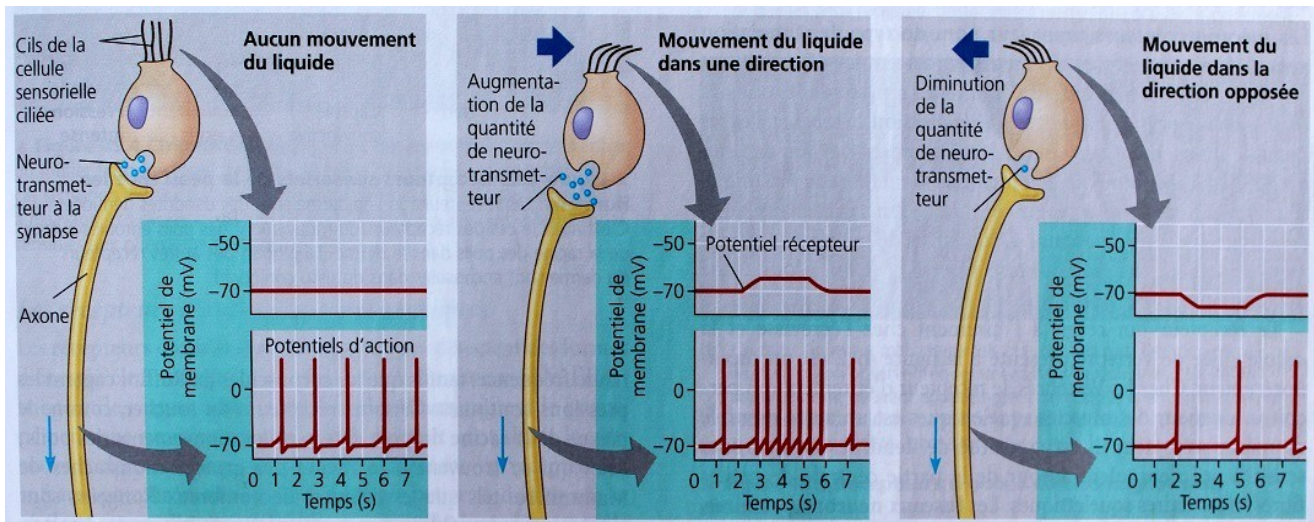


Illustration 11: les cellules ciliées, des mécanorécepteurs [15]

Les cellules ciliées réagissent aussi bien à la direction du mouvement du fluide qu'à son intensité et à sa vitesse. Chez les hommes, il n'y a qu'un type de cils, ils sont nombreux (jusqu'à 150) et courts, appelés stéréocils.

Une fois la physiologie de l'organe de l'audition maîtrisée, il est indispensable de s'informer sur les lois et décrets mis en place afin de contrôler et d'encadrer les recherches scientifiques. Ce sont autour de ces textes que vont s'articuler les études et éventuels essais cliniques.

II INTRODUCTION AUX BIOTHERAPIES ET LEGISLATION

1 LÉGISLATION

La bioéthique est une discipline récente apparue dans les années 60 suite aux progrès scientifiques et techniques dans le domaine des sciences de la vie.

Ce concept fait suite aux abus liés aux expérimentations humaines. En effet, la recherche médicale possède un lourd passé. C'est cet historique encombrant qui va soulever des questions éthiques, sociales et juridiques et ainsi entraîner l'apparition de lois et décrets officiels concernant la médecine expérimentale.

Les sinistres expériences pratiquées pendant la seconde guerre mondiale dans les camps de concentration, les expériences faites sur des prisonniers de guerre aux USA, ou encore sur des personnes handicapées en Suède, témoignent des lacunes dans la protection de la personne physique.

La communauté sourde a elle aussi été atteinte par la discrimination.

Dans les camps de concentration, les sourds profonds portaient sur leurs vêtements un triangle bleu. Entre 1933 et 1945, 13 000 sourds ont été stérilisés [16].

C'est pour empêcher que de tels actes de barbarie se reproduisent que des lois sont mises en vigueur.

Elles ont pour but de protéger des excès et cherchent à définir les limites entre le possible et le légitime. Autrement dit, ce sont elles qui encadrent le développement du progrès biomédical, pour protéger les droits de la personne dont les valeurs fondamentales sont l'universalité, l'autonomie, la justice et la non malveillance.

Toutefois, afin de ne pas entraver la dynamique de la recherche, le principe de révision des décrets est inscrit dans la loi elle-même [17].

A DATES CLEFS

Le terme de bioéthique est employé pour la première fois en 1971 par le biologiste américain Van Rensselaer Potter.

C'est une notion qui vient d'outre-atlantique et qui désigne l'ensemble des relations de l'homme avec le monde vivant ainsi que les limites de la recherche médicale et tous les problèmes qui y sont associés (procréatique, génétique et relations avec le droit).

Bien qu'employé en 1971, le concept de bioéthique est apparu pour la première fois en 1947 dans le code de Nuremberg.

Ce code liste dix critères indiquant les conditions que doivent satisfaire les expérimentations pratiquées sur l'être humain pour être « acceptables ». *« Le Code de Nuremberg identifie le consentement éclairé comme préalable absolu à la conduite de recherche mettant en jeu des sujets humains »* (ANNEXE 1).

En 1962, la FDA* établit un contrôle sur les essais de médicaments. Suite à ces conférences, les pays vont progressivement encadrer eux-mêmes les expériences notamment avec la création de comités d'éthiques nationaux et internationaux.

Les comités d'éthique ont pour mission de réguler les actions de la bioéthique. Au niveau international il y a le CIOMS (council for international organization of medical sciences) et le CIB (comité international de bioéthique).

La Déclaration d'Helsinki élaborée par l'association médicale mondiale a été adoptée en 1964. Elle s'inspire du procès de Nuremberg et représente les médecins dans le monde.

C'est un « *énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables* » (ANNEXE 2).

Ce texte a été révisé à Tokyo en 1975, à Venise en 1983, à Hong-Kong en 1989, à Somerset West en 1996 et à Edimbourg en 2000 [18].

En France c'est en 1983 que le président de la république François Mitterrand crée le premier Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) pour les sciences de la vie et de la santé.

Parmi les sujets abordés on retrouve l'assistance médicale à la procréation, l'expérimentation sur l'homme, mais également la recherche sur l'embryon humain, la notion de consentement et l'accès à l'information génétique.

Un deuxième comité existe en France, le CCPPRB (Comité Consultatif pour la Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale).

Juillet 1994 est une des dates importantes concernant les lois de bioéthique en France. Les textes résultant de ses lois établissent les principes généraux de protection de la personne humaine et décrivent les bonnes pratiques relatives au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain.

Elles fixent également les règles d'organisation de certains secteurs médicaux (aide à la procréation, greffes).

Suite au clonage en 1996, du premier mammifère adulte, la brebis Dolly, d'autres lois ont vu le jour. Par exemple en décembre 2000, la proclamation de la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne interdit le clonage reproductif des êtres humains, les pratiques eugéniques de sélection des personnes et interdit de faire du corps humain et de ses parties une source de profit.

En août 2004 les lois de bioéthique de 1994 sont réétudiées. Les principales innovations prises se font par rapport à la procréation et au diagnostic prénatal.

L'eugénisme* et le clonage reproductif sont des questions qui atteignent le grand public.

Pour preuve, nous retrouvons ces notions dans des films comme « Bienvenue à Gattaca » en 1997, qui expose les problèmes liés au diagnostic préimplantatoire. Ce film décrit une société où les choix de vie sont orientés, voire conditionnés par les facteurs de risques génétiques déterminés à la naissance.

B AUJOURD'HUI

Aujourd'hui, c'est la loi de bioéthique de juillet 2011 qui est en vigueur, révision de la loi de 2004.

Elle apporte des modifications par rapport aux évolutions de la science et de la recherche, sans jamais remettre en cause les principes fondamentaux de la bioéthique (dignité de l'être humain, respect dû au corps, protection de l'embryon, anonymat et gratuité du don, caractère libre et éclairé du consentement).

Elle doit, à son tour, faire l'objet d'un nouvel examen d'ensemble par le Parlement dans un délai maximal de sept ans après son entrée en vigueur.

Les principales innovations de ce nouveau texte portent sur les points suivants : l'autorisation du don croisé d'organes, intervenant en cas d'incompatibilité entre proches et la révision des critères autorisant les techniques d'assistance médicale à la procréation. Cela dans le but de les encadrer et de les améliorer [19].

C POLÉMIQUES, DÉRIVES, PROBLÈMES SOULEVÉS

« La recherche est un processus sans fin dont on ne peut jamais définir comment il évoluera. Sa définition même, c'est d'être imprévisible » François Jacob, prix Nobel de médecine (1965).

Les biothérapies sont proches d'autres spécialités comme la philosophie, la théologie, la politique, le droit, la géographie, et l'économie. Cela nous montre à quel point les expériences en biothérapies sont complexes et influencées par de nombreuses compétences frontières.

C'est un concept qui fait également intervenir les notions d'éthique (vertus), moral (impératifs, principes généraux) et déontologie (normes de groupes).

Autour de toutes ces notions s'articule une recherche de la décision juste dans une situation donnée.

Bien que de nombreuses lois encadrent maintenant les expérimentations sur l'homme, c'est une discipline qui continue à faire peur et qui alimente beaucoup de débats. Le risque de dérive est en effet très proche et la limite entre légal et interdit n'est pas toujours respectée.

Il n'existe actuellement aucun serment pour les scientifiques, mais plusieurs initiatives ont été menées pour qu'un serment semblable à celui d'Hippocrate pour les médecins soit prononcé.

Par exemple dans un article du journal « le monde » en août 2009, il est question d'un serment solennel qui engagerait les scientifiques à n'être poussés que par des sentiments nobles et non par le désir de performance et de notoriété.

Des questions d'ordre économique se posent également, comme la mesure du rapport bénéfice-coût.

Plus spécifique à l'audition, on retrouve des associations de sourds signant qui s'opposent aux recherches qui permettraient, à terme, de soigner l'audition.

Le débat est ancien, car déjà lors de l'apparition des implants cochléaires, des tracts violents circulaient « Stop à la vivisection humaine ! » ou « les implants œuvrent pour la purification ethnique ».

En octobre 1993, l'association « Sourds en colère » est créée par des enseignants malentendants. Ils dénoncent des expérimentations de l'implant cochléaire sur l'être humain.

On assiste en effet à ce moment là, à une forte augmentation d'enfants implantés alors que l'implant cochléaire est encore en expérimentation.

Par conséquent, pour ces enseignants, les enfants sourds sont considérés, comme des cobayes. Pour preuve, les parents doivent signer une décharge de responsabilité légale de la part des chirurgiens en cas d'échec de l'expérimentation [16].

L'implant cochléaire fait aussi débat puisqu'il est généralement proposé lors de surdité congénitale, chez des enfants très jeunes, qui ne sont pas capables de prendre une décision. Le choix de leur avenir revient à leurs parents, qui sont très souvent orientés vers la chirurgie comme « solution ultime » de la surdité, alors qu'il existe d'autres pratiques beaucoup moins invasives.

Tout comme les implants, les thérapies de réparation sont des méthodes qui peuvent faire peur, peut-être par manque d'information. Est-ce douloureux ? Connaît-on tous les effets secondaires ou les effets à long terme ?

La peur de voir la communauté sourde et la langue des signes disparaître est également omniprésente. Les recherches à but thérapeutique sont perçues comme une menace, qui amèneraient à la fin de la culture sourde. Les sourds signant sont très attachés à leur communauté. Pour eux, un monde sans sourd serait un monde sans couleur.

En 2007, une lettre adressée aux médias dénonce : « *nous rappelons que la surdité n'est pas une maladie et que les personnes sourdes ne sont pas des cobayes* » [20].

Bien sûr, ces revendications ne concernent que les sourds congénitaux. Les devenus sourds souhaitent retrouver l'audition qu'ils ont perdu et considèrent les recherches comme une chance supplémentaire d'y parvenir.

Les implants cochléaires ont changé les vies de nombreuses familles déjà, qui sont très heureuses de cette avancée technique. C'est le cas de la famille de la petite Mathilde, qui raconte et fait partager son expérience sur un site internet très touchant : <http://www.mathildebeule.com>.

2 DE LA RECHERCHE AUX APPLICATIONS CLINIQUES

La recherche fondamentale vise à expliquer le fonctionnement normal et pathologique de l'organisme humain. Elle permet d'établir les fondements scientifiques sans lesquels rien n'est possible.

Le plus souvent, ce sont des laboratoires de recherches académiques comme l'INSERM* et le CNRS* qui mènent les recherches, ce sont les promoteurs. Ce peut être une entreprise du médicament, une association, un centre de recherche public ou un établissement de soin.

Ils travaillent avec l'investigateur, c'est la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique, dans la plupart des cas il s'agit d'un médecin.

Suite aux recherches fondamentales, une preuve de concept sur modèles animaux doit être effectuée.

Ce sont des études à petite échelle conduites pour tester rapidement la pertinence des hypothèses du mécanisme d'action d'une nouvelle molécule et d'obtenir les premières données d'efficacité et de tolérance.

C'est seulement après la preuve de concept que l'étude peut passer à l'étape pré-clinique [21].

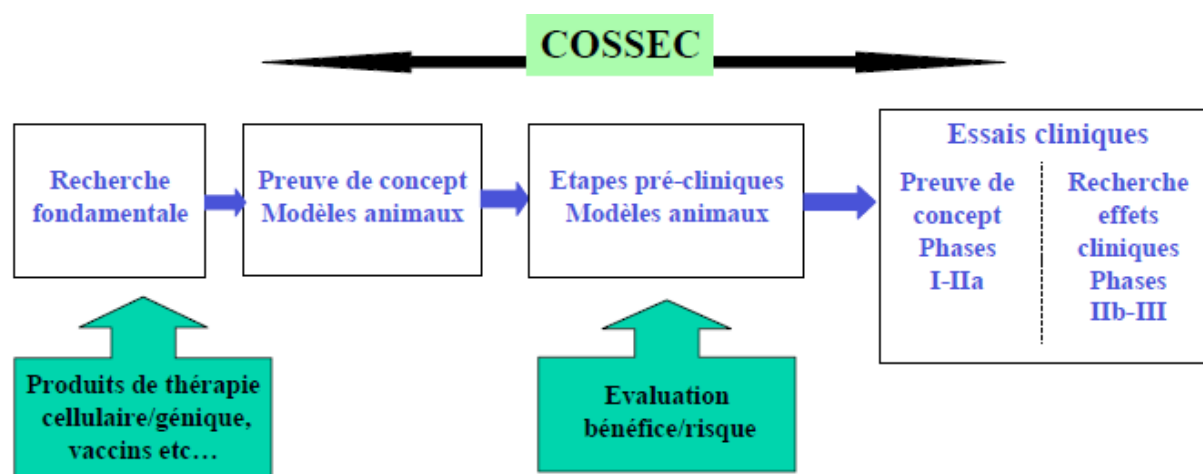


Illustration 12: De la recherche fondamentale aux essais cliniques [22]

Pendant la recherche pré-clinique, les scientifiques cherchent à connaître le comportement de la molécule en interaction avec le vivant, en se basant sur la recherche fondamentale.

Réalisée sur le modèle animal, les molécules vont faire partie d'une série d'essais *in vitro** et *in vivo**. De cette manière sont étudiés les effets pharmacologiques, toxicologiques et pharmacocinétiques.

Les possibles effets secondaires, le potentiel des molécules à soigner ou guérir une maladie et les phénomènes physiologiques mis en jeu comme l'absorption et la distribution du médicament dans l'organisme sont mis en évidence.

Enfin, le développement clinique sur l'homme qui se déroule en quatre grandes phases peut commencer.

Un essai clinique ou biomédical est réalisé dans le but de déterminer les populations pour lesquelles le médicament est le plus efficace et les conditions optimales de son utilisation. C'est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'homme en vue du développement d'un médicament.

En France, pour débiter un essai, le promoteur qui prend l'initiative de la recherche clinique doit avoir obtenu un avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) et de l'AFSSAPS* [23].

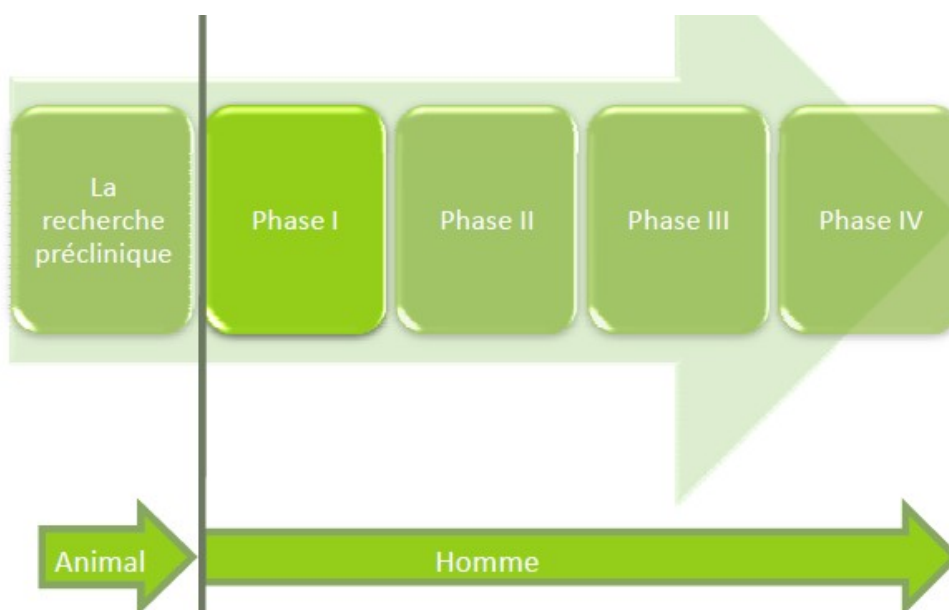


Illustration 13: étapes générales des essais cliniques [24]

Le rôle de la phase 1 est de tester le médicament auprès de quelques dizaines de sujets, en s'assurant que les résultats obtenus lors du développement pré-clinique concernant la toxicité sont comparables à ceux obtenus chez l'homme, et d'étudier, de mesurer les actions pharmacologiques dans l'organisme ainsi que le devenir du médicament en fonction de son mode d'administration (absorption, diffusion).

Elle correspond aux premières administrations sur l'homme. Les essais sont réalisés chez le volontaire sain ou malade et ont lieu dans des centres spécialisés qui ont reçu un agrément de la part des autorités de santé.

Le but principal de cette phase est la détermination de la dose maximale tolérée (DMT) [23].

La phase 2 consiste à déterminer la dose optimale du médicament, ses effets secondaires ainsi que l'efficacité du médicament. Le nombre de patient est plus conséquent qu'en phase 1, le but étant de mettre au point le procédé de fabrication du médicament à grande échelle.

Vient alors la phase 3, phase de comparaison qui vise à prouver la supériorité du nouveau traitement par rapport à un placebo ou au meilleur traitement existant pour cette pathologie, le traitement de référence.

C'est une phase faite à l'échelle internationale avec des groupes de malades souvent de plusieurs milliers et d'une durée de deux à trois ans. C'est une phase très coûteuse, souvent financée par les compagnies pharmaceutiques.

A l'issue de la phase 3, les résultats sont soumis aux Autorités Européennes de Santé (EMA) pour l'obtention de l'autorisation de commercialisation appelée Autorisation de mise sur le marché (AMM).

En phase 4, les essais sont réalisés tout au long de la commercialisation du médicament et elle ne concerne que les produits ayant obtenu l'AMM.

Elle se fait dans les conditions réelles d'utilisation ce qui permet d'avoir une vue d'ensemble et d'affiner l'étude ainsi que les effets indésirables qui seraient passés inaperçus jusque là.

Un essai clinique divisé en quatre phases s'étend sur une période de 7 à 10 ans. Ce délai n'est pas tolérable dans le cadre des pathologies graves mais participe à l'avancée de la recherche [23].

A partir de la preuve de concept jusqu'aux essais cliniques de phase 2, le COSSEC (Comité d'Orientation Stratégique et de Suivi des Essais Cliniques) rentre en jeu.

Son objectif est de favoriser le passage de la recherche vers la mise en œuvre des essais cliniques.

Il agit en évaluant la priorité des projets suivant l'état d'avancement de l'étude, en définissant le plan de développement pré-clinique et en participant à la coordination entre les différents partenaires. Il donne également un avis éthique sur le projet [22].

Les patients impliqués dans l'essai sont sélectionnés selon des critères d'inclusion précis (âge, sexe, durée d'évolution, forme de la maladie) afin d'avoir une population homogène lors de l'étude comparative.

La protection de ces personnes est soumise à des règles très strictes décrites dans la loi Huriet de 1988 et plus récemment dans la loi du 4 mars 2002 sur les droits des malades et dans la loi de bioéthique de 2004 [25].

En France, environ 2 200 nouvelles demandes de recherche sont déposées à l'Afssaps et au ministère de la santé chaque année avec 325 000 personnes concernées par ces nouvelles recherches.

Il y a trois domaines de recherche principaux : les médicaments avec 57% des nouvelles recherches, la physiologie et la physiopathologie avec 17% des recherches, puis les dispositifs médicaux avec 10% des recherches [26].

Les biothérapies reposent sur la recherche fondamentale et se déclinent en quatre domaines : les thérapies géniques, cellulaires, protéiques et les vaccins.

Les thérapies géniques utilisent le transfert de gène, c'est une thérapie de réparation alors que les thérapies cellulaires manipulent des cellules, c'est une thérapie de remplacement.

Dans ce mémoire, nous ne développerons que ces deux thérapies. On ne les dissocie pas toujours, elles sont parfois combinées. C'est le cas lorsque les thérapies géniques se concrétisent par l'administration de cellules modifiées provenant d'un prélèvement de tissu.

Chez l'homme, la piste des thérapies géniques et cellulaires est très prometteuse car une perte auditive neurosensorielle est encore aujourd'hui irréversible et touche près de 22 millions d'européens, soit 6% de la population.

Actuellement, une grande partie des activités de recherche s'est focalisée sur la régénération ou le remplacement des cellules ciliées, applicables aux formes les plus communes de perte auditive, y compris la presbyacousie [27].

Ces recherches pourront également profiter aux pathologies associées telles que les acouphènes et l'hyperacousie. En effet, dans la majorité des cas, elles sont également attribuées à la perte ou la dégénérescence des cellules ciliées.

Les recherches en thérapie génique sont particulièrement prometteuses car on évalue aujourd'hui qu'environ 80% des cas de surdité neurosensorielle ont une cause génétique, dont 30% sont des surdités syndromiques. Le plus souvent, dans 70% des cas, la surdité est isolée.

Les enjeux d'une telle thérapie se font essentiellement au niveau des surdités congénitales. L'audition joue un rôle important dans le développement social, psychomoteur et psychoaffectif de l'enfant. L'ouïe sert à l'apprentissage et à la communication pour les jeunes enfants, toutes les pistes permettant d'améliorer l'audition sont donc à explorer.

Avec la voie des thérapies cellulaires et géniques, un autre champ d'application s'ouvre avec l'espoir de voir les cellules sensorielles de l'oreille interne se régénérer.

Les scientifiques aimeraient dans un premier temps pouvoir combiner l'aspect technique des implants avec l'aspect biologique des thérapies pour obtenir un meilleur résultat d'écoute.

A terme, les thérapies pourront-elles être suffisantes pour soigner l'organe de l'audition, par la régénération de cellules ciliées ? Arriverons nous à une solution non prothétique pour restaurer l'audition ?

III THERAPIE CELLULAIRE

1 FONDEMENTS THÉORIQUES

La thérapie cellulaire est régie dans le code de santé publique par l'article L. 1211-1.

« La thérapie cellulaire concerne les produits biologiques à effet thérapeutique issus de préparations de cellules vivantes humaines ou animales ».

Elle traite les pathologies humaines par l'administration de cellules vivantes dans le but de remplacer ou de réparer des cellules déficientes ou disparues par des cellules saines.

Sur les 230 types de cellules qui existent, certaines comme celles du foie sont capables de reconstituer les tissus quand ils sont détruits.

Mais ce n'est pas le cas de tous les organes, comme celui de l'audition.

La thérapie cellulaire est une piste thérapeutique très prometteuse.

En effet, les cellules souches embryonnaires sont capables de se différencier en plusieurs sortes de cellules, ce qui ouvre de grandes perspectives thérapeutiques, par le remplacement de cellules détruites avec de nouvelles cellules.

Ce type de thérapie a bénéficié des avancées scientifiques récentes sur les cellules souches et nourrissent l'espoir d'une médecine régénérative, qui permettrait aux organes privés de réparation de retrouver leur fonctionnalité.

A HISTORIQUE DE LA THÉRAPIE CELLULAIRE

L'histoire de la thérapie cellulaire commence en 1956 avec la première greffe de moelle osseuse. Elle se fait à New York pour un patient souffrant de leucémie.

C'est une thérapie qui avance grâce aux découvertes scientifiques, comme en 1998 avec l'élaboration de la première lignée de cellules souches embryonnaires humaines, par une équipe américaine, ou en 1999, lorsque les chercheurs découvrent que les cellules souches* adultes sont multipotentes, c'est à dire capables de donner naissance à plusieurs types cellulaires. Ainsi, les cellules souches sanguines peuvent fournir n'importe quelles cellules sanguines.

En 2000 se déroule le premier essai clinique de greffe de cellules souches visant à restaurer les fonctions cardiaques et le premier essai clinique en chirurgie orthopédique et maxillo-faciale, pour des reconstitutions osseuses.

Autour de ces expérimentations, la législation française autorise en 2004 les recherches sur les embryons humains surnuméraires.

C'est en 2007 qu'une découverte clef va changer la perception de la biologie humaine.

Des chercheurs ont réussi à reprogrammer une cellule humaine adulte de la peau en cellule souche* semblable aux cellules souches embryonnaires.

Ces cellules sont appelées des cellules souches pluripotentes induites (cellules iPS : induced pluripotent stem cell). On entrevoit la possibilité qu'elles puissent remplacer les cellules embryonnaires dans le futur. La première création de cellules pluripotentes induites est faite par l'équipe japonaise de Yamanaka [28].

Concernant l'audition, c'est en 2010 que la première transplantation de cellules souches ombilicales chez un jeune garçon souffrant d'une surdité de perception congénitale est réalisée. Cette étude sera détaillée en III, 2, D dans la suite de ce mémoire.

Aujourd'hui la recherche sur les cellules souches a stimulé l'intérêt de nombreux pays en Europe (France, Allemagne, Italie), en Amérique (USA, Canada) et en Asie (Japon, Corée du sud, Chine...). Mais ce sont les États-Unis qui mènent clairement le secteur de la recherche sur les cellules souches.

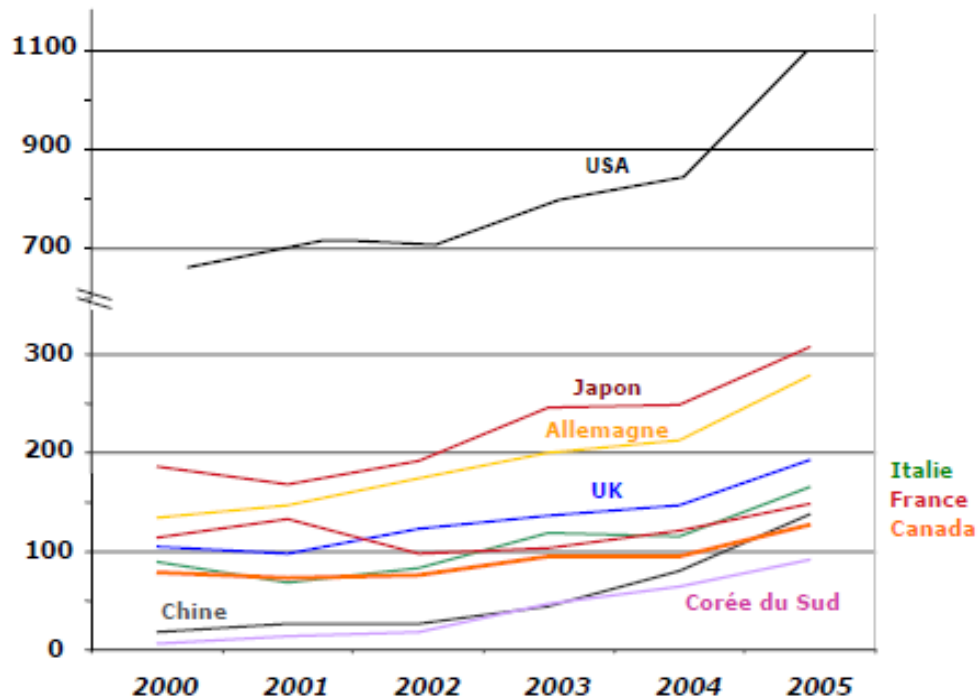


Illustration 14: nombre de publication sur les cellules souches par pays, 2005 [29]

Concernant l'économie, le marché mondial de la thérapie cellulaire devrait croître à un rythme de 28% par an pour atteindre 2,1 milliards de dollars en 2015.

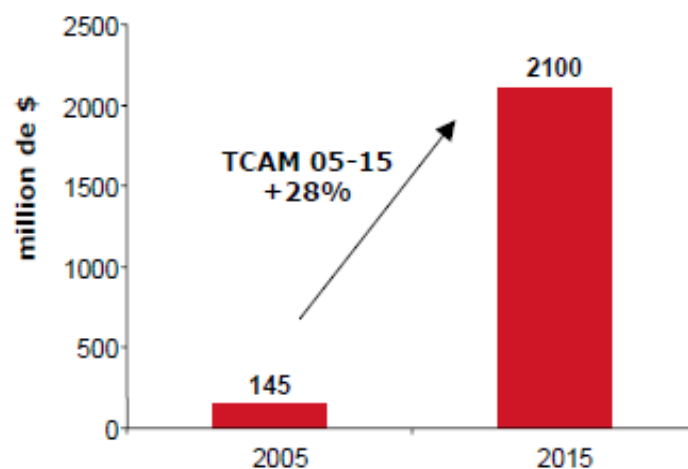


Illustration 15: estimation du marché mondial de la thérapie cellulaire [29]

Bien que le marché des thérapies cellulaires augmente, il subsiste des barrières qui compliquent la recherche dans ce secteur.

Par exemple le cadre réglementaire international qui est non harmonisé, l'accès difficile à des financements peu élevés ou encore la faible collaboration entre acteurs publics et privés [29].

B ÉTAPES CLEFS DE LA THÉRAPIE CELLULAIRE

La thérapie cellulaire peut se décliner en cinq étapes principales.

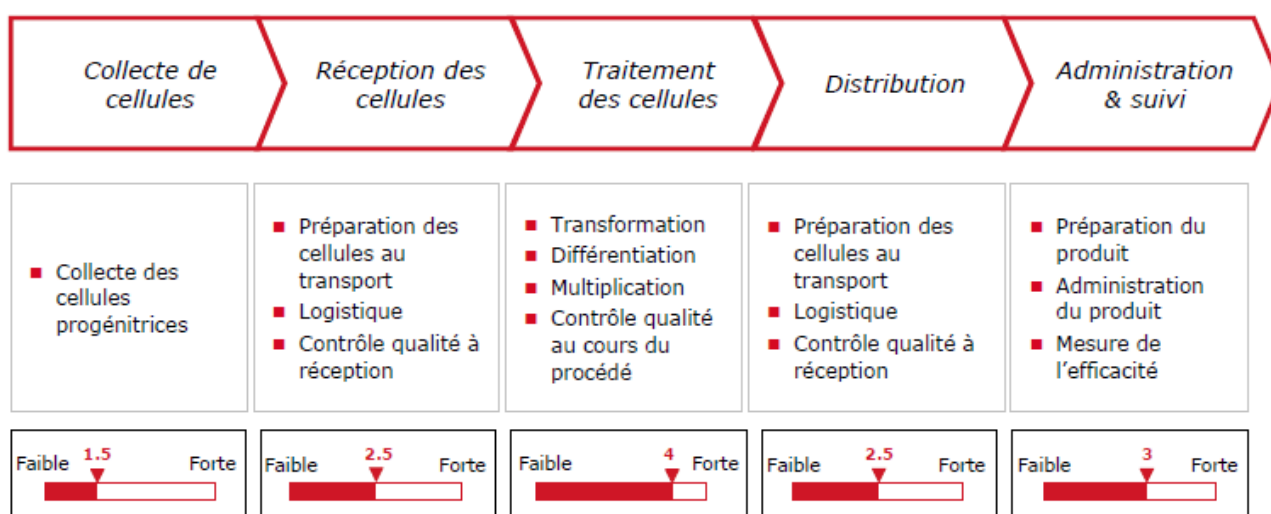


Illustration 16: description du procédé [29]

Faible à fort : niveau de difficulté

Elle commence par le prélèvement des cellules. Celles-ci peuvent provenir du patient à traiter, ce sont les autogreffes, elles sont bien tolérées par le patient, elles peuvent être multipliées in vitro mais ont un approvisionnement limité.

Une deuxième alternative est de prélever les cellules sur un donneur extérieur humain (allogreffe) ou animal (xénogreffe).

Les allogreffes sont disponibles en plus grand nombre mais soulèvent des questions éthiques si elles proviennent d'embryons et peuvent initier des réactions immunitaires ou des rejets. En ce qui concerne les xénogreffes, l'approvisionnement est aisé mais les risques de transmission d'un nouveau virus est important.

La thérapie génique rejoint la thérapie cellulaire lorsque les cellules prélevées sont corrigées par transfert de gène, c'est la thérapie génique ex-vivo.

Pour mener à bien l'expérimentation, il faut amplifier les cellules mises en culture afin qu'elles se multiplient puis les réimplanter chez le malade au niveau du tissu ou groupe cellulaire pathologique afin de remplacer les cellules malades [30].

Si besoin, une étape de purification* des cellules prélevées est réalisée pour ne garder qu'un seul type cellulaire. Ensuite les cellules sont modifiées ou traitées en fonction de l'objectif thérapeutique à atteindre.

A ce niveau, l'enjeu principal est de maintenir la viabilité des cellules au cours des manipulations. C'est une étape délicate qui doit se faire conformément aux normes de bonnes pratiques de fabrication (BPF*).

La dernière étape est celle de l'administration du produit et de son suivi.

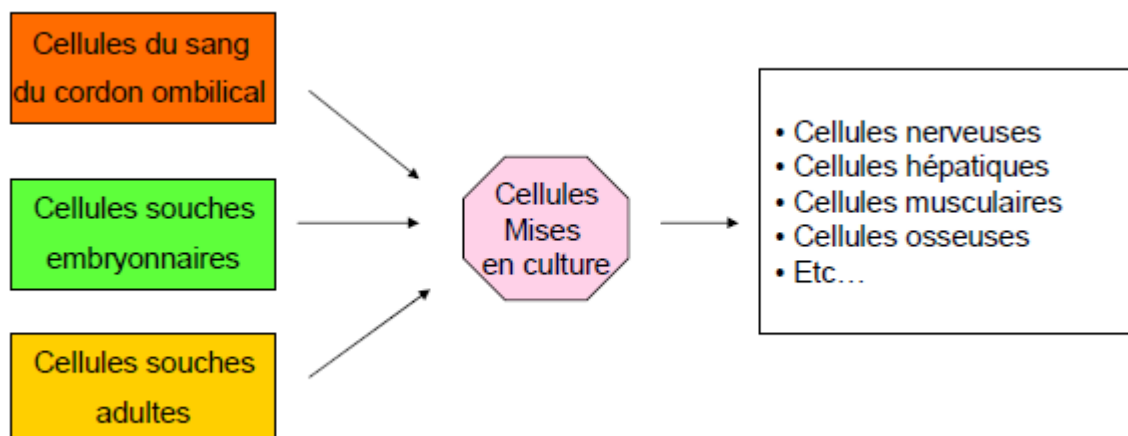


Illustration 17: principe général de la thérapie cellulaire [31]

C CELLULES UTILISÉES EN THÉRAPIE CELLULAIRE

La thérapie cellulaire fait appel à trois grands types de cellules.

Les cellules différenciées adultes ou fœtales utilisent des cellules déjà spécialisées, déjà fonctionnelles provenant d'un organe.

Les cellules dites « précurseurs » sont issues de cellules souches, elles ont acquis un certain degré de spécialisation de telle sorte qu'elles sont fonctionnelles.

Enfin, les cellules souches (adultes ou embryonnaires) ont deux propriétés principales. Elles sont capables de s'autorenouveler et de donner naissance à de nombreuses cellules, et elles se différencient selon les conditions du milieu en cellules matures au tissu d'origine.

En se divisant, une cellule peut donner deux cellules souches identiques ou une cellule souche et une cellule qui entame un programme de différenciation.

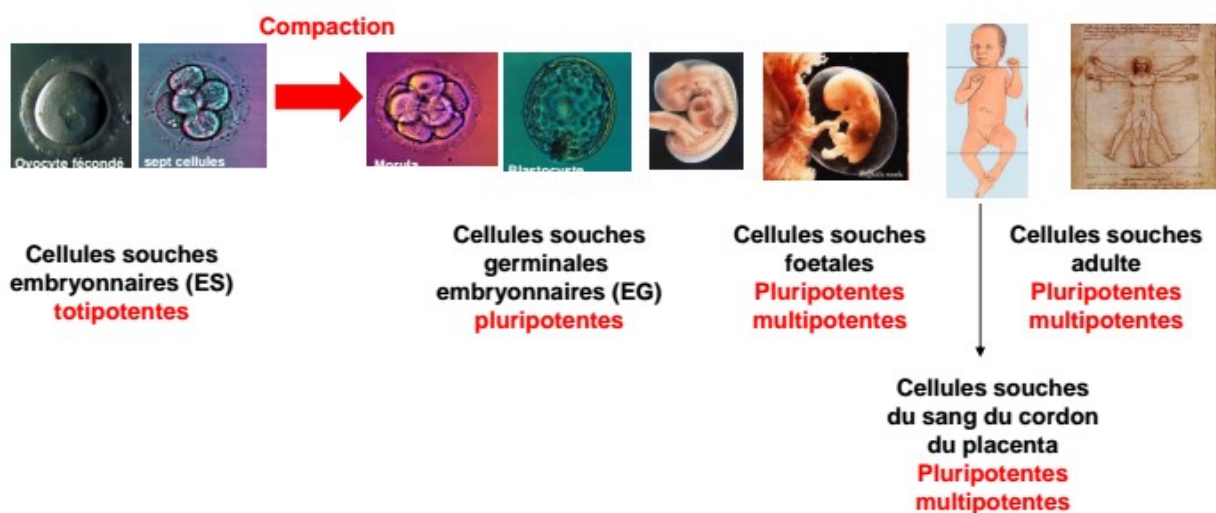


Illustration 18: les différents types de cellules souches [32]

Les cellules souches se déclinent en quatre types de cellules : totipotentes, pluripotentes, multipotentes et unipotentes.

Lorsqu'elles conservent la capacité de reformer un individu complet, ce sont des cellules totipotentes. Elles seules permettent le développement complet d'un individu. Si elles peuvent former tous les tissus de l'organisme ce sont des cellules pluripotentes.

Viennent ensuite les cellules multipotentes lorsqu'elles conservent des capacités d'auto-renouvellement et peuvent donner plusieurs types de cellules. Ce sont des cellules déjà engagées

dans un programme de différenciation cellulaire spécifique.

Enfin, les cellules unipotentes conservent des capacités de cellules souches mais elles n'engendreront qu'un seul type de cellules différenciées.

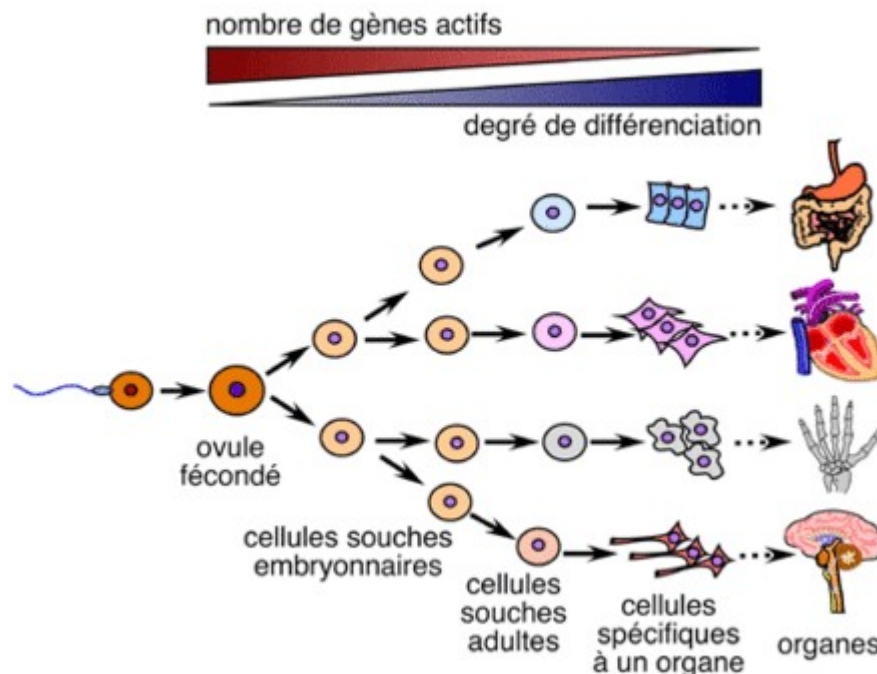


Illustration 19: de la cellule souche à l'organe [33]

Les cellules souches adultes sont déjà programmées pour ne fabriquer qu'un nombre limité de tissus. Elles présentent l'avantage de pouvoir être prélevées sur l'individu lui-même et ne présentent pas de risque de rejet.

De plus il n'y a pas de problème sur le plan éthique. En contrepartie, elles ne se multiplient pas à l'infini et ont un potentiel plus limité.

Les cellules souches embryonnaires, cellules pluripotentes, proviennent quant à elles d'un embryon au stade précoce. Elles présentent de nombreux avantages, comme leur capacité de différenciation illimitée. Mais elles posent d'importants problèmes éthiques, en particulier lorsqu'elles proviennent d'embryons surnuméraires [34].

Une alternative autre que les cellules souches adultes ou embryonnaires a été découverte en 2007, ce sont les cellules iPS*.

Pour rappel, ce sont des cellules souches adultes auxquelles les chercheurs sont parvenus à donner les caractéristiques des cellules souches embryonnaires.

Elles ne peuvent être utilisées dans le cadre de recherche fondamentale en médecine, car à l'heure actuelle, certains gènes et rétrovirus utilisés pour les reprogrammer peuvent déclencher des processus cancéreux [30].

Les cellules souches sanguines sont présentes dans la moelle osseuse et dans le cordon ombilical. Elles sont récupérées au moment de l'accouchement et sont congelées. A ce jour, l'utilisation de sang du cordon est limitée et est plus fréquente chez l'enfant en raison du petit nombre de cellules souches nécessaires à la prise de la greffe [28].

En résumé, les cellules peuvent provenir du patient, d'un donneur, d'une autre espèce ou d'une lignée cellulaire.

Il en découle deux stratégies principales : l'utilisation de cellules souches pouvant se substituer aux cellules ciblées ou l'utilisation de cellules saines pouvant produire une substance dont a besoin l'organisme.

D PERSPECTIVES ET LIMITES (ANNEXE 3)

La thérapie cellulaire constitue une alternative aux greffes d'organes et de tissus, qui ne permettent pas de soigner toutes les pathologies liées à la dégénérescence ou la destruction des cellules. C'est une voie prometteuse qui comporte néanmoins des limites.

Plusieurs questions se posent sur les cellules souches embryonnaires : la reprogrammation dont elles font l'objet pour les conduire à se différencier est-elle de nature à induire des proliférations cancéreuses ? Peut-on réellement contrôler leur différenciation ? Pourrons-nous surmonter les barrières immunologiques pour permettre des applications des cellules à une population génétiquement diverse ?

Une des réponses serait d'utiliser des cellules souches autologues, provenant de la personne elle-même. Cela résoudrait le problème du donneur et écarterait les risques de rejet [35].

De la même manière, l'utilisation des cellules souches adultes se heurtent à des obstacles : comment identifier avec précision les sources des cellules souches adultes dans le corps ? Dérivent-elles des cellules souches embryonnaires ? Pourquoi restent-elles dans un état indifférencié ? Comment augmenter leur capacité de prolifération in vitro [29] ?

En bref, les principales difficultés rencontrées en thérapie cellulaire sont de maîtriser la culture et l'utilisation des cellules souches adultes et d'induire leur bonne transformation, qualitativement et quantitativement.

Il faut également mettre au point une technique d'injection qui garantira la survie des cellules une fois implantées [34].

Enfin, le principal obstacle à la mise en œuvre d'essais cliniques chez l'homme réside dans les effets secondaires potentiels des molécules candidates, si elles sont générées par voie générale.

L'observation chez d'autres mammifères comme chez certains oiseaux ou vertébrés inférieurs, de la possibilité de régénérescence de leurs cellules ciliées a permis d'espérer une application éventuelle de la thérapie cellulaire pour traiter le déficit auditif.

De plus, la découverte récente de la présence de cellules souches dans l'oreille interne et de la possibilité de les induire en cellules ciliées a apporté un nouvel espoir.

Pour réaliser les expériences, les scientifiques ont besoin d'animaux sourds. Pour cela, deux méthodes sont employées afin de détruire leurs cellules auditives.

La première, valable aussi bien pour le système vestibulaire que pour le système auditif est la destruction des cellules ciliées par certains antibiotiques.

Elle se prête aussi bien aux études *in vivo* qu'aux études *in vitro*.

La deuxième, plus spécifique au système auditif est essentiellement utilisée *in vivo*. Elle provoque une atteinte mécanique des cellules ciliées par traumatisme acoustique [36].

La thérapie cellulaire apporte deux voies de recherche.

La première est de stimuler les cellules souches quiescentes* de l'oreille interne pour induire leur développement en nouvelle cellule ciliée.

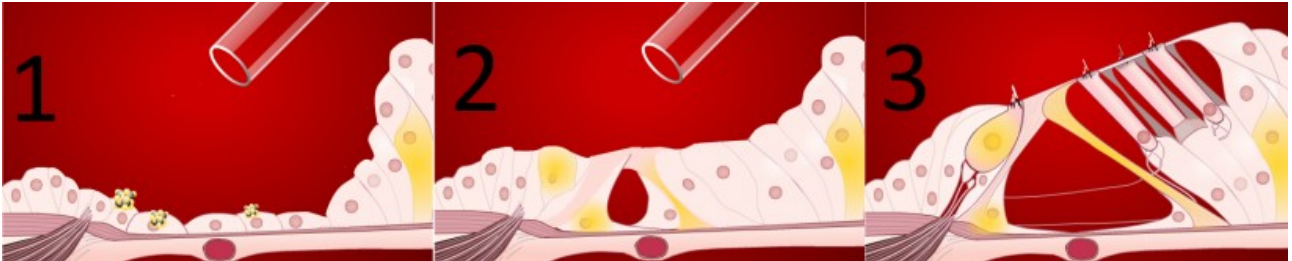


Illustration 20: stimulation de cellules souches quiescentes [43]

La deuxième est d'aller greffer des cellules souches embryonnaires dans la cochlée et d'induire leur développement en cellule ciliée pour qu'elles prennent la place des cellules défaillantes.

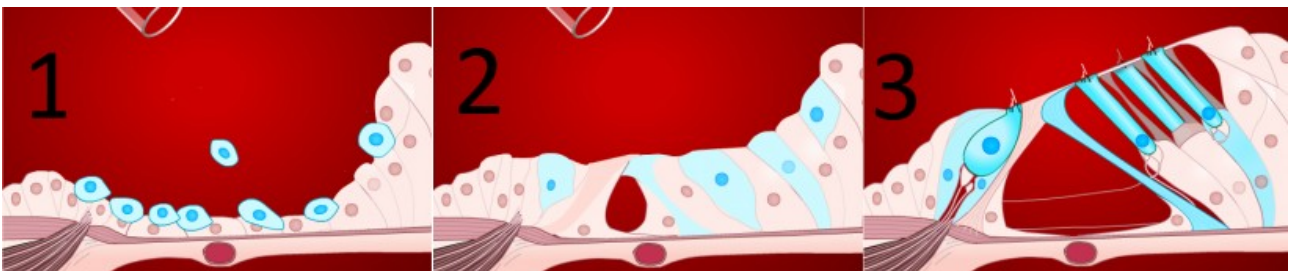


Illustration 21: greffe de cellules souches embryonnaires [43]

Dans les deux cas, on passe par une injection de cellule souche, c'est une thérapie de remplacement.

Aujourd'hui, nous connaissons les limites de notre capital auditif avec le nombre peu élevé de cellules auditives dans l'oreille.

L'implant cochléaire permet de corriger un grand nombre de surdités d'origine neurosensorielle, mais lorsque les cellules endommagées sont les neurones auditifs, il est moins efficace voir inutile.

La régénération ou le remplacement des cellules sensorielles ouvre donc de belles perspectives et reste une piste très prometteuse.

A PREMIÈRE APPROCHE

L'équipe des professeurs Azel Zine et Alain Uziel de l'Institut des Neurosciences de Montpellier a démontré en 2007 l'existence de cellules souches ou cellules pro-génitrices dans l'oreille interne, ayant la capacité de se renouveler.

Ces cellules se trouvent au niveau de l'épithélium sensoriel de la cochlée. Elles sont inactives chez l'homme.

En 2008, les chercheurs ont complété leurs recherches en montrant que ces cellules mises en culture peuvent se transformer en cellules sensorielles auditives.

En effet, les cellules souches de l'oreille interne peuvent être réactivées sous certaines conditions *in vitro* grâce à des progéniteurs*.

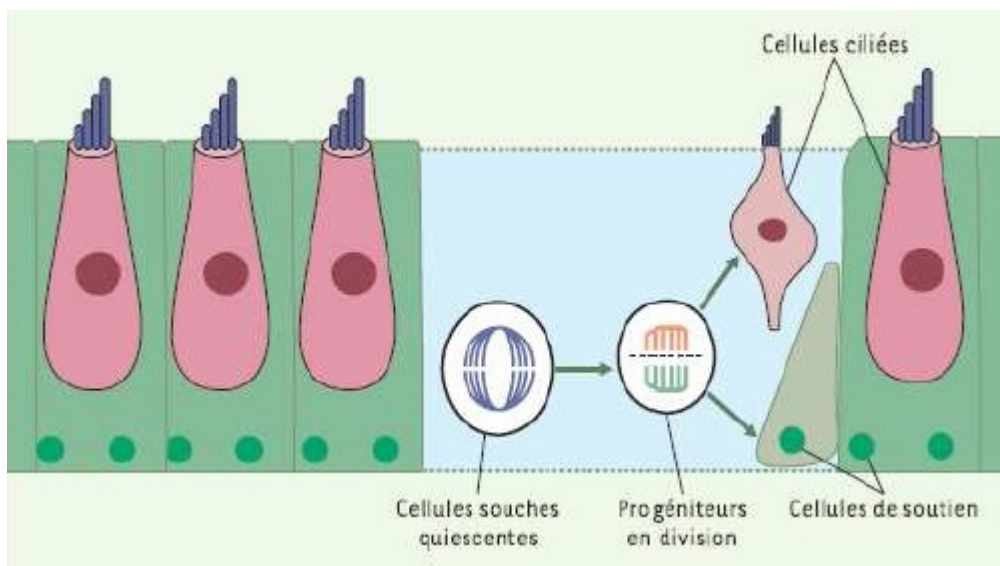


Illustration 22: potentiel régénérateur des cellules souches de la cochlée de souris [17]

Pour mener leur expérimentation, les scientifiques ont prélevé des cellules souches issues de l'épithélium de l'oreille interne de souris par des techniques de marquage et de tri cellulaire et ils les ont placées en culture.

Par suite, les cellules ont proliféré et ont produit d'autres cellules ayant les caractéristiques morphologiques et moléculaires des cellules ciliées progénitrices.

Les résultats de l'étude ont montré que lorsque des cellules souches sont injectées chez l'embryon, elles s'intègrent dans l'épithélium cochléaire et se différencient en cellules sensorielles auditives.

Par contre, injectées dans des cochlées adultes, ces cellules souches ne s'intègrent pas dans l'épithélium cochléaire [37].

Cela apporte une nouvelle composante dans les recherches des scientifiques, celle de la date d'injection des cellules souches.

L'objectif final serait de réaliser des autogreffes, c'est-à-dire de transformer les cellules souches d'un patient malentendant et de les lui réimplanter, une fois transformées en cellules auditives progénitrices [38].

B ÉTUDE 2011, LA GREFFE

La transplantation* de cellules provenant d'autres parties du corps pourrait traiter la perte d'audition, c'est ce que l'équipe de Sharon Oleskevich de l'université de New South Wales en Australie a démontré en injectant dans la cochlée de souris présentant des symptômes de perte auditive des cellules souches nasales lors des premiers stades de la surdité de perception.

Les cellules injectées, des cellules souches mésenchymateuses*, ne s'intègrent pas réellement dans la cochlée mais elles y libèrent des substances protectrices qui permettent de préserver les cellules cochléaires.

Les tests ont prouvé que les souris ainsi traitées ont des niveaux d'audition bien meilleurs que leurs congénères témoins, un mois après l'injection.

« Nos résultats montrent l'effet significatif de la transplantation de cellules souches de la cloison nasale dans le traitement de la surdité de perception », conclut Sharon Oleskevich.

Le chercheur espère même employer ces cellules, qui sont d'un accès relativement aisé, à d'autres pathologies causées par la perte ou la destruction de cellules [39].

C L'AUDITION RENDUE À DES GERBILLES

En 2012, une équipe de l'université de Sheffield et de la Srinakharinwirot University de Bangkok publie une nouvelle étude où des gerbilles retrouvent l'audition grâce à la thérapie cellulaire.

L'étude est réalisée sur des rongeurs rendus sourds d'une oreille par l'intermédiaire d'un produit qui a attaqué leurs nerfs.

Le choix s'est porté sur les gerbilles car elles ont leur spectre d'audition qui est proche de celui de l'homme : il capte en général les sons situés entre 10 et 20.000 hertz.

Des cellules souches embryonnaires humaines mises en culture in vitro ont permis d'obtenir des cellules ayant les caractéristiques de deux types de population de la cochlée : des précurseurs des cellules sensorielles de la cochlée et des neurones auditifs.

Ceux-ci ont été injectés dans l'oreille interne des gerbilles sourdes par un trou foré derrière l'oreille, permettant d'avoir accès à la cochlée.

Le but est de créer des cellules saines pour remplacer celles qui fonctionnent mal.

La greffe a pris et les cellules souches différenciées en neurones auditifs manquants ont poussé, rétablissant le contact rompu entre les cellules sensorielles qui transforment le signal acoustique en impulsions nerveuses, et des neurones centraux qui permettent d'acheminer ces signaux au cerveau [35].

La transmission auditive redevient alors fonctionnelle et aucune tumeur n'a été détectée sur les animaux transplantés.

Les résultats montrent qu'en moyenne les rongeurs retrouvent 46% de leur audition d'origine dans les quatre semaines suivant la transplantation [40].

Bien qu'aucune anomalie n'ait été détectée chez les gerbilles, le risque de donner naissance à des tumeurs avec ce type de thérapie reste important.

Il faudra donc d'autres étapes pour s'assurer de l'innocuité de ce traitement et confirmer son efficacité chez l'homme [41].

C'est un espoir pour la guérison des surdités rétrocochléaires d'origine neurologique comme la neuropathie* auditive, mais cela ne concerne malheureusement pas d'autres types de surdité plus courant, comme la presbyacousie [42].

D **ESSAI CLINIQUE**

Les progrès réalisés dans la prise en charge des bébés prématurés ont entraîné une augmentation du nombre de cas d'enfants souffrant de surdité congénitale.

Près de 15 % des petits américains souffriraient ainsi d'une perte d'audition dans les basses et hautes fréquences qui handicaperait le développement du langage. C'est pourquoi les grands prématurés (poids à la naissance inférieur à 1500g) disposent d'un suivi particulier de leur audition, selon le modèle en ANNEXE 4 [43].

En janvier 2012, l'agence américaine des médicaments, la FDA a donné son accord pour un essai clinique de phase 1, dans lequel le sang du cordon ombilical est utilisé pour traiter une forme de surdité congénitale des nourrissons.

Cependant, un essai clinique ou thérapeutique sur l'homme est toujours précédé d'un développement pré-clinique effectué sur l'animal.

Ici, ce sont les expérimentations prometteuses menées sur des souris montrant que la greffe de cellules souches provenant du sang ombilical a permis de reconstituer les structures de l'oreille interne de ces animaux [44].

Les essais cliniques se font ensuite en plusieurs phases obligatoires avant d'arriver à la mise en service d'un médicament sur le marché (voir II, 2). Ils permettent de préciser l'effet d'un traitement chez l'homme, d'en déterminer l'efficacité ainsi que les éventuels effets indésirables.

L'étude est menée par le Dr Sami Fakhri de la faculté de Médecine du Texas à Houston et par le Dr James Baumgartner qui parraine l'essai clinique.

L'étude, est une première car elle utilise les cellules souches des patients, prélevées dans le sang de leur propre cordon ombilical.

Elle se fait avec une dizaine de patients âgés de six semaines à 18 mois, pendant un an, pour évaluer la sûreté de la greffe des cellules souches chez les bébés [45].

Le recrutement des patients a commencé début 2012. Il se fait grâce à des entretiens téléphoniques avec les parents, afin de vérifier l'admissibilité de l'enfant dans cette étude, l'un des critères étant d'avoir gardé le sang de cordon ombilical dans la banque privée de stockage CBR, « sponsor » de l'essai clinique.

Les patients retenus restent en observation à l'hôpital plusieurs heures après la première injection, puis reviennent un mois, six mois et un an plus tard pour refaire des tests [43].

Ce traitement a déjà été appliqué pour traiter d'autres pathologies, mais a aussi permis de restaurer dans quelques cas l'ouïe d'enfants souffrant de surdité de perception, confortant l'espoir que cette approche puisse rétablir une audition normale.

C'est le cas du premier des dix patients : Finn McGrath. C'est un petit garçon qui a subi des dommages au cerveau après avoir été privé d'oxygène lors d'un accouchement difficile. L'enfant souffrait de défaillance d'organe, de problèmes respiratoires et sa paralysie cérébrale l'empêchait de tenir sa tête droite, de parler et de manger.

Alors que ses parents désespérés cherchaient un moyen d'aider leur fils, ils ont découvert que des greffes de cellules souches ombilicales pouvaient aider des enfant atteints de paralysie cérébrale.

Par précaution, les McGrath ont contacté avant la naissance de leur enfant une banque privée de sang ombilical qui avec une contrepartie financière récupère et préserve ce sang.

Ils ont donc décidé de faire intégrer leur fils dans un essai clinique testant des greffes de cellules souches ombilicales pour traiter la paralysie cérébral.

Le petit Finn a reçu la première greffe en 2009 à sept semaines et une seconde six mois plus tard. C'est alors que ses parents ont remarqué un changement. Outre une amélioration générale de son état, il a commencé à vocaliser les sons et de toute évidence à entendre des sons.

La dernière greffe a eu lieu en septembre 2010, à un an. Quatre mois après, un test acoustique a donné des résultats normaux [46].

Ces résultats sont donc encourageants mais le fait que la FDA ait donné son autorisation pour réaliser des essais auprès d'enfants malentendants, pour évaluer l'impact des traitements par cellules souches signifie-t-il que nous sommes proche d'un traitement ?

Suite à l'annonce du début de cette étude, il y a eu une retenue d'informations : il a été communiqué que la phase de recrutement était terminée, mais les demandes d'informations intermédiaires sur la progression de l'étude se sont heurtées au silence, ce qui est peut-être compréhensible.

Les résultats sont donc attendus avec impatience, pour Avril 2016, dans le monde de l'audition [47].

IV THÉRAPIE GÉNIQUE

1 FONDEMENTS THÉORIQUES

La thérapie génique repose sur l'introduction d'un gène étranger dans le matériel génétique d'une cellule ou d'un organe. C'est une thérapie de réparation qui cible les maladies résultant d'un dysfonctionnement, de l'absence ou de l'anomalie d'un ou plusieurs gènes.

Le but est de remplacer le gène défectueux à l'origine de la pathologie par une copie saine de ce gène.

Elle est apparue à la fin des années 60 grâce à la découverte en 1953 de la structure en double hélice de l'ADN*.

Avant de mener des expérimentations, il faut identifier les multiples gènes défectueux causant la pathologie. Il faut mettre au point diverses stratégies ciblées et fiables pour transporter les gènes-médicaments dans les cellules à traiter.

Le plus souvent c'est un virus rendu inoffensif qui est utilisé comme un cheval de Troie pour transporter le gène-médicament dans l'organisme. Appelé vecteur* viral, il peut cibler les cellules à traiter et transférer la copie du gène directement dans leur noyau.

La protéine codée par ce gène peut alors être à nouveau produite par les cellules traitées, qui retrouvent ainsi leur fonctionnement optimal.

En bref, l'introduction d'un gène peut d'abord avoir pour objet de compenser une anomalie génétique chez le patient ou de modifier les fonctions de la cellule dite cible qui recevra le gène. Cette thérapie peut prendre la forme de thérapie par substitution (correction du gène défectueux ou absent), par suppression, ou par addition (renforcement d'un processus physiologique de défense déjà présent).

Les avancées techniques réalisées pour une pathologie peuvent parfois profiter à d'autres.

C'est ainsi qu'après avoir réussi à redonner la vue à des patients atteints de cécité, la communauté scientifique s'est attaquée à deux autres troubles sensoriels majeurs : la surdité et l'anosmie* [48].

A HISTORIQUE DE LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

En 1973 la première expérience de transfert de gène sur une bactérie cobaye, la *Escherichia Coli* est réalisée, cependant, jusqu'aux années 2000, plusieurs essais sont effectués, sans réelles performances.

Il faut attendre l'an 2000 pour apprécier le premier succès de la thérapie génique sur une maladie génétique rare, induisant un déficit immunitaire sévère : les bébés-bulles, obligés jusqu'alors de vivre dans un milieu stérile.

Le professeur Alain Fischer de l'hôpital Necker à Paris soigna douze de ces enfants par thérapie génique. Ce succès marqua un regain d'intérêt pour cette thérapie, qui après de nombreux essais hasardeux représente maintenant un espoir pour tous les individus atteints de maladies génétiques [49].

Suite à cette victoire, plusieurs autres maladies ont bénéficié des techniques de thérapie génique. Par exemple en 2005, les chercheurs ont réussi à rendre la vue à des chiots atteints d'amaurose de Leber.

Ou encore en 2009, deux enfants atteints d'une grave maladie génétique du cerveau, l'adrénoleucodystrophie liée au chromosome X, sont traités par thérapie génique. La maladie évolutive a pu ainsi être stoppée.

Puis en 2010 un jeune malade atteint d'une maladie sévère du sang, la β -thalassémie, retrouve une vie normale, sans recours à des transfusions sanguines mensuelles [50].

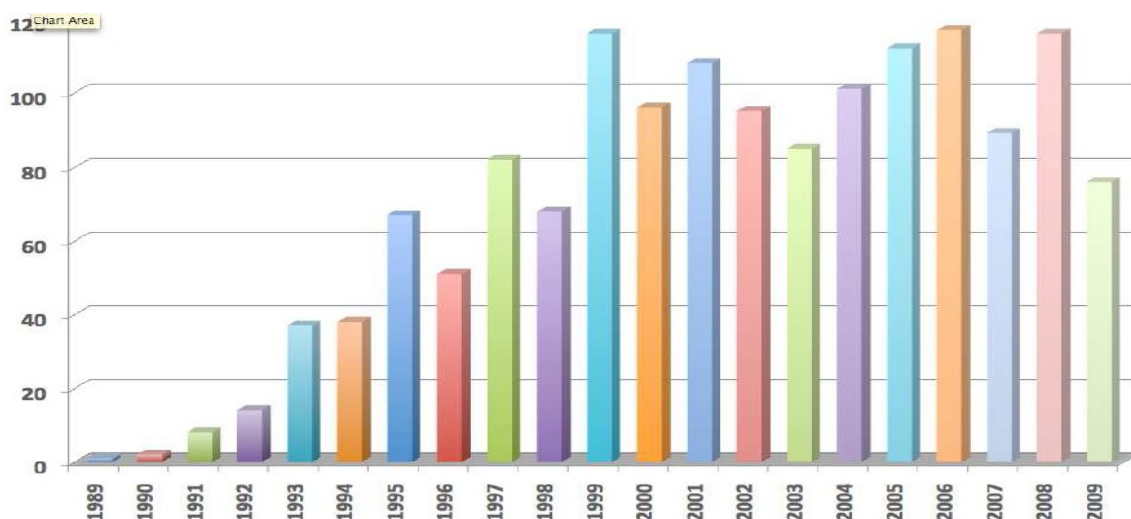


Illustration 23: nombre d'essais cliniques de thérapie génique dans le monde [49]

B RAPPELS

L'information contenue dans les gènes va servir à la fabrication de milliers de protéines intervenant dans le fonctionnement de la cellule.

Pour appréhender la thérapie génique, il faut comprendre les mécanismes intimes de la synthèse des protéines.

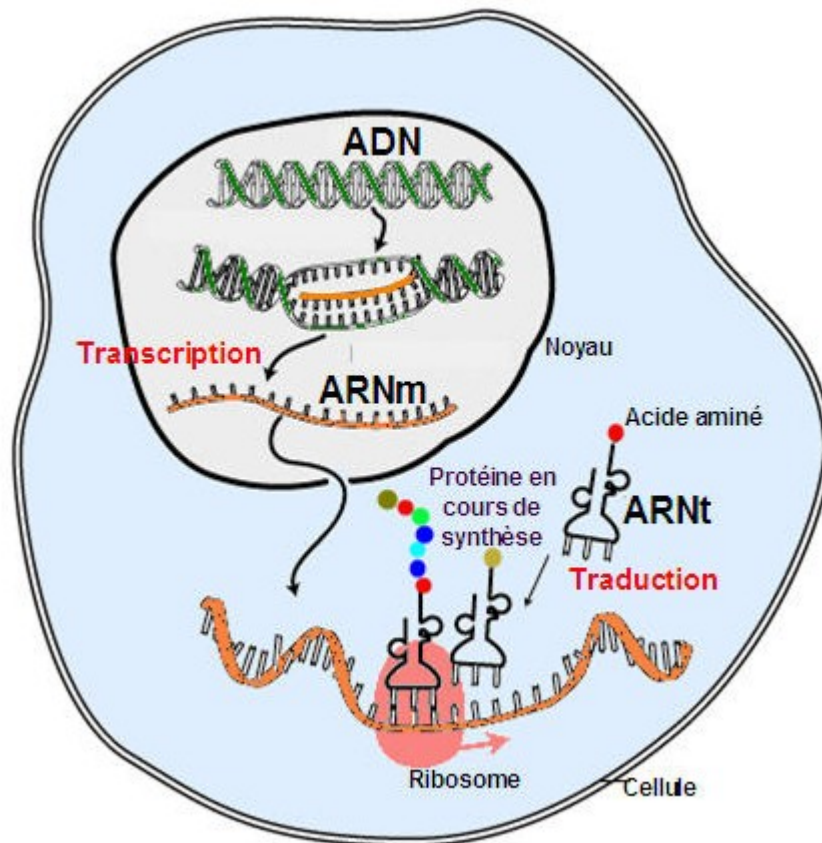


Illustration 16: synthèse de protéine [51]

La première étape qui permet de passer de l'ADN, acide desoxyribonucléique, à la protéine est la transcription.

C'est un processus permettant la copie de l'ADN en ARN, acide ribonucléique, par transcription du brin codant de l'ADN. Ces molécules sont chimiquement très proches.

Les différences principales dues à la transcription sont le remplacement de la thymine (T) de l'ADN par l'uracile (U) de l'ARN et la présence d'un atome d'oxygène supplémentaire sur chacun des nucléotides de l'ARN.

La deuxième étape est la traduction. Elle se fait par l'intermédiaire d'un complexe protéique, le ribosome, qui va effectuer une lecture de l'ARN. Le ribosome va décoder l'information écrite avec les quatre lettres A, C, G et U de l'ARN avec les vingt acides aminés composant les protéines, les codons (Glu, Phe, Leu...).

A la fin de ces deux processus, on obtient normalement une protéine fonctionnelle. Cependant, il arrive que des mutations* de l'ADN ou des erreurs de transcription/traduction conduisent à la production de protéines inactives ou avec un défaut de fonctionnement [51].

De cette manière, quand un gène est défectueux, l'introduction dans le corps du patient d'une version fonctionnelle de l'allèle défectueux déterminera la fabrication d'une protéine saine. C'est la thérapie génique, elle vise à rétablir une information correcte dans une cellule défectueuse.

Avant toute chose, il est donc essentiel de connaître le gène responsable de la maladie génétique et le rôle de la protéine pour lequel il code.

Une fois ces mécanismes connus, il faut isoler une version du gène non muté de la protéine à partir de l'ADN de personnes saines.

Ensuite, un vecteur est fabriqué par des cellules spécialisées et injecté dans les cellules malades.

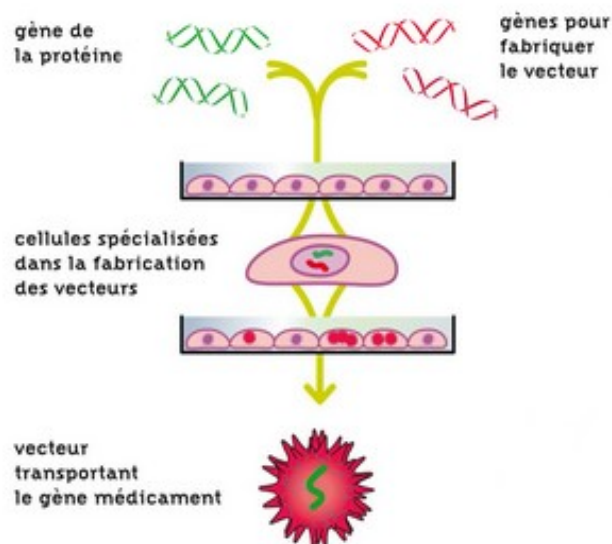


Illustration 24: fabrication d'un vecteur [51]

L'enveloppe du vecteur doit être reconnue par la cellule pour pouvoir y pénétrer et libérer le gène médicament.

Avant d'envisager un essai clinique, l'efficacité et l'innocuité des vecteurs sont testées sur des modèles animaux.

Passer aux essais sur l'homme pose encore de nombreuses questions : quel mode d'administration ? Comment éviter de faire réagir le système immunitaire ? Quels sont les effets secondaires à prévoir et comment les éviter ? Comment fabriquer les vecteurs en grande quantité et selon les normes pharmaceutiques [50]?

C THERAPIE SOMATIQUE/GERMINALE ; IN VIVO/EX VIVO

On distingue deux grandes techniques de thérapie génique : les thérapies somatiques et les thérapies germinales.

Dans la première, la correction du défaut génétique dans un groupe de cellules cibles n'affecte pas le patrimoine constitutionnel de l'individu. Les thérapies géniques somatiques ont un effet sur le seul malade auquel elles sont administrées, le patrimoine génétique de ses descendants n'étant pas affecté.

Alors qu'avec les thérapies géniques germinales, la correction est effectuée dans une cellule germinale et aura pour effet d'intervenir, non seulement sur le malade, mais aussi sur sa descendance.

Cette dernière technique pose des problèmes éthiques car il devient possible de créer des races transgéniques à partir du moment où on est autorisé à modifier le génome au stade embryonnaire.

Au niveau de l'expérimentation, deux stratégies font actuellement l'objet de recherches.

Il s'agit des thérapies géniques *in vivo* et *ex vivo*. En effet, le transfert du gène peut être réalisé à l'intérieur ou à l'extérieur du patient.

Dans une thérapie génique *in vivo*, le gène est directement réimplanté dans les cellules du patient à l'aide de vecteurs. Dans une thérapie génique *ex vivo*, ces cellules sont d'abord prélevées, puis modifiées par l'introduction d'un gène, avant d'être ré-administrées au patient.

Avec un traitement *ex vivo*, on met en culture les cellules du patient, on les modifie génétiquement puis on les laisse se développer avant de les réimplanter. Cela permet d'évaluer l'ampleur de la modification pour éviter tout problème dans l'organisme du patient. C'est donc la technique la plus utilisée [49].

D **VECTEURS**

La thérapie génique fait intervenir des vecteurs, qui vont transporter le gène et parvenir à le transférer dans la cellule cible.

Le choix de ces vecteurs est important, il se fait en fonction de l'objectif thérapeutique recherché, des cellules à atteindre et du gène à transférer.

Il en existe différents types : les vecteurs viraux ou non viraux (chimiques, organiques).

Les vecteurs viraux ont été jusqu'ici les plus utilisés car ce sont eux qui pénètrent le plus facilement dans l'organisme. Ce sont souvent des AVV (adeno-virus associated) ou des lentivirus (comme le VIH responsable du sida). Ils sont préalablement traités afin qu'ils soient dépourvus de leur propriétés pathogènes.

Plus récemment, des vecteurs non viraux ont été utilisés. Il s'agit en particulier des liposomes, des vecteurs organiques. Une fois fabriqués, ils sont introduits dans les cellules malades selon différentes voies d'administration (par injection ou voie orale) [52].

E **PERSPECTIVES ET LIMITES**

Trois applications de la thérapie génique pour traiter la surdité sont en cours de recherche. Elles apportent avec elles l'espoir de voir les cellules ciliées retrouver leur fonctionnalité.

La première a pour but de renforcer les systèmes de protection des cellules ciliées en bloquant le mécanisme d'apoptose qui cause leur destruction.

La seconde consiste à introduire un gène servant à la production d'une protéine corrigeant une anomalie ou atténuant une fonction pathologique.

Enfin la troisième se concentre sur le remplacement des cellules détruites par l'influence de l'expression génétique.

L'espoir apporté par ce type de thérapie est conséquent, il faut cependant prendre en compte les risques d'une telle technique. En effet, le nombre élevé d'échecs ou d'essais inefficaces nous montre que cette stratégie thérapeutique comporte des limites.

L'existence d'une barrière hémato-cochléaire implique que le gène correcteur soit vectorisé et injecté directement dans l'oreille interne. Celle-ci n'étant pas facile d'accès chez l'homme, il faut trouver un moyen d'injecter le vecteur dans la cochlée sans dommage sur l'oreille interne.

De plus, pour permettre le maintien des fonctions sensorielles, des injections répétées pourraient être nécessaires, rajoutant un risque majeur d'effet secondaire lié à une réaction inflammatoire du système immunitaire face à des molécules considérées comme étrangères.

Le bon dosage et les délais entre les injections seront donc cruciaux pour la réussite du traitement. Ils devront être précisément ajustés, en fonction de chaque patient bien sûr, mais surtout en fonction du gène ciblé.

En effet, une même pathologie sensorielle chez plusieurs patients repose souvent sur la mutation de différents gènes. Les thérapies géniques devront donc être hautement personnalisées, afin de traiter efficacement non plus seulement les symptômes visibles, mais la cause intrinsèque de la maladie [48].

En ce qui concerne les vecteurs, ils doivent être non toxiques afin d'aboutir à un traitement efficace et pour garantir la fiabilité et la reproductibilité des résultats. Ce sont eux qui déterminent la quantité et la durée de l'expression du transgène ainsi que les effets secondaires éventuels.

La maîtrise des différentes difficultés évoquées conditionne l'application clinique des recherches actuelles et futures sur la thérapie génique [52].

2 APPLIQUÉE À L'OREILLE INTERNE

Rappelons que le principe général de cette thérapie passe par l'injection d'un virus inoffensif contenant le gène manquant dans les cellules déficientes pour obtenir un effet thérapeutique transitoire ou permanent.

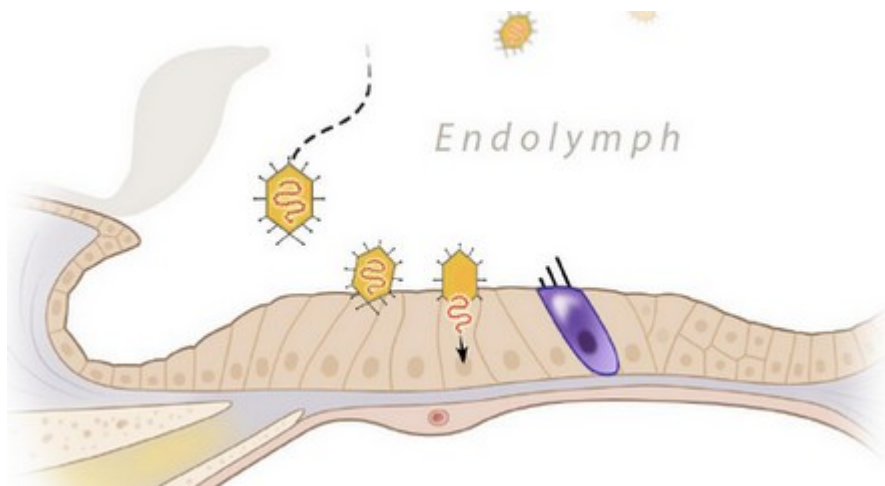


Illustration 25: principe général de la thérapie génique [53]

Des avancées spectaculaires sont faites dans la découverte et dans l'identification de gènes responsables de surdités génétiques. Ces gènes codent pour des protéines impliquées dans le développement ou le fonctionnement de la cochlée.

N'oublions pas qu'un enfant sur 800 naît avec une surdité profonde, et que parmi eux, environ la moitié est d'origine génétique.

Les surdités génétiques sont le plus souvent des maladies monogéniques, c'est à dire impliquant qu'un seul gène chez un individu.

L'un des gènes identifié, le DFNB1, due à une mutation de la connexine 26 et découvert en 1997 par l'équipe de Christine Petit dans l'unité de génétique des déficits sensoriels de l'Institut Pasteur, explique à lui seul 50 % des surdités congénitales.

Le préfixe DFNB signifie que la surdité se transmet selon un mode autosomique récessif. On utilise DFNA pour les surdités selon un mode autosomique dominant et DFN pour les surdités liées au chromosome X [52].

Dans l'oreille, le vecteur viral le plus utilisé est l'AAV (adenoassociated virus), il peut cibler les cellules à traiter et transférer la copie du gène directement dans leur noyau.

Ce vecteur non pathogène et peu immunogène permet une expression du transgène stable dans le temps. Il est capable d'infecter des cellules qui ne se divisent plus (ce qui est le cas des cellules sensorielles de la cochlée).

Il a un faible risque d'intégration au génome et son utilisation a récemment été approuvée par l'agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement d'une maladie génétique rare.

En 2011, l'imagerie par IRM fonctionnel a montré que les régions cérébrales impliquées dans la vision, auparavant « éteintes », ont commencé à s'activer. En revanche, il n'est pour l'instant pas définitif chez les souris atteintes d'anosmie et de surdité, bien qu'il soit significativement durable (la moitié de leur vie) [48].

Toutes les études tendent à montrer que la thérapie génique pourrait devenir un outil très utile pour la protection, la réparation et la régénération des cellules de l'oreille interne.

La connaissance de ces gènes permet de faire du diagnostic moléculaire, du conseil génétique pour les familles concernées et d'alerter les personnes à risque [54].

A ATOH1/MATH 1, GÈNE DE DIFFÉRENCIATION

A la fin des années 1980, de nombreuses études ont vu le jour et se sont intéressées au fonctionnement des gènes de différenciation.

Les chercheurs se sont penchés sur le gène Math1 chez les souris, qui correspond au gène Atoh1 (atonal homolog 1) chez l'homme.

Ce facteur de transcription est à la fois nécessaire et suffisant pour induire la différenciation des cellules ciliées de la cochlée des mammifères.

Autrement dit, le transfert de ce gène dans l'oreille interne de la souris par exemple, grâce à un virus inoffensif, induit la différenciation des cellules de soutien déjà présentes, en cellules sensorielles fonctionnelles. C'est la transdifférenciation.

Il a été montré que l'absence de Math1 chez la souris conduit à une absence totale de cellules ciliées, mais aussi à la perte de cellules de soutien. En temps normal, ces dernières restent intactes en cas de traumatisme sonore ou de vieillissement naturel de l'oreille. Elles représentent un « réservoir » potentiel de cellules auditives.

Les premiers travaux faisant intervenir le gène Math1 et mettant en avant la capacité des cellules de soutien des mammifères à se différencier sont ceux de Zheng et Gao en 2003. Leurs expériences ont été faites sur des cochlées de souris et de cobayes rendus sourds.

Ils ont montré l'apparition de cellules ciliées surnuméraires après transfert du gène Math1 dans des explants cochléaires. Math1 est donc capable de transformer des cellules auxiliaires, autant en cellules ciliées internes qu'externes, et permet une récupération partielle de l'audition [52].

Plus tard, l'équipe de Yehoash Raphael de l'université du Michigan a pu montrer la même chose in vivo chez le cobaye adulte, mais a également observé l'apparition des axones qui poussaient vers certaines des nouvelles cellules ciliées.

Cela prouve la capacité qu'ont les cellules ciliées résultant d'une transdifférenciation à attirer les fibres nerveuses.

La question est alors de savoir si ces cellules sont capables de transmettre un signal aux neurones auditifs. Les auteurs décrivent une restauration fonctionnelle limitée, mais réelle [37].

En 2012, une nouvelle étude sur des cochlées de souris voit le jour, menée par des chercheurs de l'Emory University School of medicine à Atlanta.

Les résultats confirment ceux des études précédentes et mettent en lumière tout le potentiel de la thérapie génique, mais apportent également les limites des fonctions de Math1 avec l'âge.

Les cellules ciliées supplémentaires obtenues par transdifférenciation des cellules de soutien produisent bien des signaux électriques, comme les cellules ciliées normales et se connectent avec les neurones.

Mais, dès que les souris sont moins jeunes, âgées de deux semaines, soit l'équivalent de la puberté, l'introduction de Math1 n'a que peu d'effet. Cela pose la question de l'adaptation du processus chez l'adulte [55].

Actuellement l'existence d'une régénération des cellules ciliées sensorielles des cochlées de mammifères par l'administration de vecteurs viraux du gène Math1 est bien établie

Cependant, cette thérapie n'est pas applicable aux surdités génétiques car les nouvelles cellules ciliées induites par Math1 subiront de la même manière l'effet de la mutation génétique qui a conduit à leur dégénérescence.

En effet, même si les cellules ciliées se régénèrent avec succès, elles restent la cible de mutations génétiques innées qui ont produit initialement le trouble. Il serait nécessaire d'avoir le remplacement du gène défectueux avec une expression durable dans le temps pour pouvoir corriger les surdités héréditaires [27].

Depuis peu, l'équipe du professeur Steacker du centre médical de l'Université du Kansas a obtenu le feu vert pour débiter le premier essai mondial de thérapie génique en matière de surdité. Il commencera à l'Université du Kansas avant d'être élargi à d'autres institutions.

La recherche des volontaires a déjà commencé. Ils doivent être âgés de 18 à 70 ans et atteints de surdité profonde, mais doivent encore posséder un grand nombre de cellules de soutien dans leur cochlée.

Comme nous l'avons vu précédemment, les personnes atteintes de surdité génétique ne pourront pas être incluses dans la recherche.

Hinrich Steacker exprime le désir de pouvoir reconstituer l'ouïe naturelle en réparant l'oreille plutôt qu'en imitant artificiellement ses caractéristiques.

Avant de s'engager dans cet essai, le professeur Steacker et son équipe ont prouvé qu'après l'injection du gène *Atoh1* dans la cochlée de plusieurs souris rendues sourdes, leur audition s'est améliorée d'environ 20 décibels deux mois plus tard.

De la même manière qu'avec les souris, l'équipe va injecter l'ensemble des gènes viraux contenant *Atoh 1*, directement dans la cochlée des volontaires en retirant leur tympan et en passant une aiguille à travers un petit trou fait par laser (ANNEXE 5).

Le gène *Atoh1* devrait atteindre les cellules de soutien et leur « demander » de se diviser et de former de nouvelles cellules ciliées [56].

Le plus grand risque est d'interférer avec l'audition résiduelle, c'est pourquoi l'étude se fait avec des patients qui ont perdu la quasi-totalité de leur audition [57].

Encore une fois, nous attendons les résultats de cette première étude, qui a débuté il y a seulement quelques mois.

B LA VOIE DE SIGNALISATION NOTCH

Plusieurs études ont démontré que dans l'oreille interne, la voie Notch est impliquée dans le devenir des cellules ciliées et cellules de soutien via un mécanisme connu sous le nom d'inhibition latérale.

Cette voie de signalisation peut bloquer la différenciation des cellules souches de l'oreille interne de la manière suivante : par l'activation de Notch, une cellule ciliée différenciée va inhiber la différenciation d'une cellule adjacente en cellule ciliée et va favoriser ainsi l'acquisition d'un phénotype de cellule de soutien.

De plus, il a été démontré qu'une inhibition d'un allèle* Notch induit une augmentation significative du nombre de cellules ciliées [58].

L'équipe d'Albert S.B. Edge, de la Faculté de médecine de Harvard, à Boston a réalisé une étude utilisant les propriétés de la voie Notch dans le but d'obtenir la régénération de nouvelles cellules ciliées.

La voie Notch empêche normalement le développement des cellules de soutien en cellules ciliées dans la cochlée. Les scientifiques ont donc cherché et sélectionné une molécule capable d'inhiber ou de bloquer cette voie, dans le but de réactiver la différenciation des cellules souches en cellules ciliées.

Ainsi, ils ont identifié le composé LY411575, un inhibiteur qui libère le fragment actif de Notch.

LY411575 a été injecté au niveau de la fenêtre ronde des oreilles de souris rendues sourdes par deux heures d'exposition à un bruit blanc de 116 décibels.

Les résultats publiés en 2013 ont montré que la molécule a permis l'apparition de nouvelles cellules ciliées et une récupération partielle des capacités auditives.

Après trois mois de traitement, la récupération reste modérée : le seuil d'audition, qui se situe vers 30 dB avant exposition, passe à 85 après le traumatisme et redescend vers 70 après traitement [59].

C NOTCH ET ATOH1 COMPLÉMENTARITÉ/COMBINAISON

Nous avons vu en IV, 2, A, que le gène Atoh1 est un facteur de transcription qui est à la fois nécessaire et suffisant pour induire la différenciation des cellules ciliées de la cochlée des mammifères.

Nous avons également vu en IV, 2, B, que la voie Notch est impliquée dans le devenir des cellules ciliées et cellules de soutien via le mécanisme d'inhibition latérale.

Des scientifiques ont cherché à combiner ces deux découvertes.

Grâce aux connaissances sur le développement des structures de l'oreille interne, nous savons que pendant la gestation, l'organe de Corti est le siège d'une activité mitotique intense qui cesse avant la naissance.

Ensuite, c'est seulement sous l'influence de l'expression de différents gènes tels que Atoh1 ou le système Notch que les cellules se différencient.

Alors que Atoh1 favorise la différenciation des cellules de soutien en cellules ciliées, les protéines de la voie de signalisation Notch agissent pour bloquer la différenciation des cellules sensorielles.

Albert Edge et ses collaborateurs du Massachusetts Eye and Infirmary ont démontré que l'inhibition de Notch par une famille de composés de la gamma-sécrétase conduit non seulement à une augmentation du nombre de cellules de soutien mais aussi à leur différenciation en cellules ciliées.

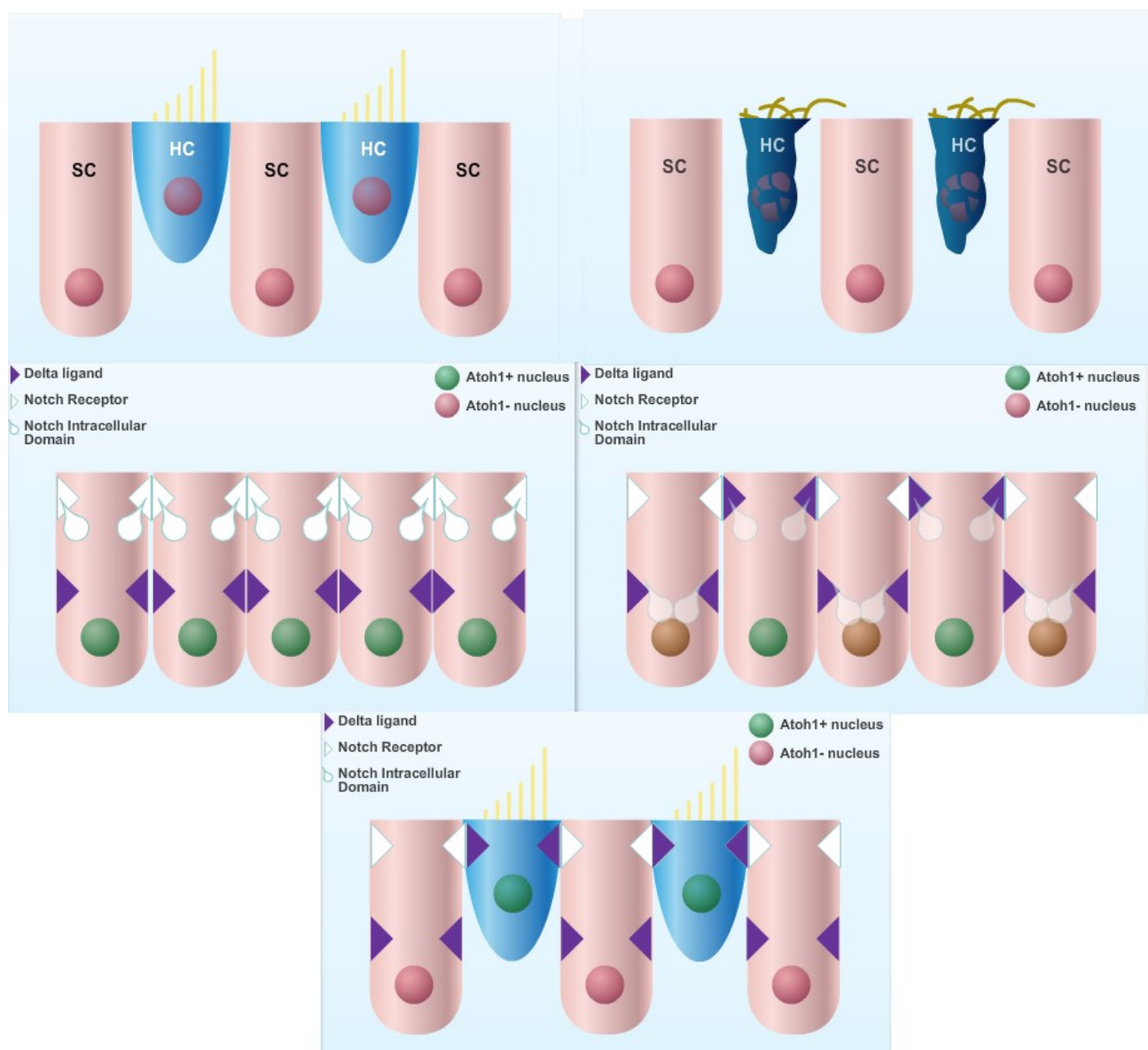
Pour cela, ils ont administré le médicament à des souris rendues sourdes par traumatisme sonore, par voie orale ou directement dans l'oreille des souris après une opération chirurgicale mineure.

Dans les deux cas, les résultats montrent la formation de nouvelles cellules ciliées, issues de la division de cellules de soutien, mais l'administration au niveau de la cochlée a permis d'éviter les effets secondaires associés à ces principes actifs [60].

De plus, un enregistrement de l'activité du nerf auditif montre que l'ouïe a pu être partiellement restaurée grâce à ce processus. Cependant, il est impossible de définir précisément le degré réel de récupération.

Ces médicaments ont déjà été testés chez l'homme pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, mais du fait de leur trop faible efficacité et des effets secondaires indésirables sur les systèmes digestif et immunitaire, ils n'ont jamais reçu d'autorisation de mise sur le marché.

Le schéma suivant montre l'action combinée de Notch et de Atoh 1.



*Illustration 26: action de la voie Notch [61]
en rose, les cellules de soutien ; en bleu, les cellules ciliées ; en violet, la protéine Delta ; en blanc, les récepteurs de Notch*

Après la destruction des cellules ciliées, la protéine Delta augmente dans certaines cellules de soutien. Celles-ci vont empêcher les cellules de soutien environnantes de devenir des cellules ciliées car Delta se lie au récepteur de Notch et inhibe l'expression de Atoh1.

La voie de signalisation Notch est activée quand Delta vient se lier au récepteur Notch. Il s'en suit alors une cascade d'activation par une série de clivages impliquant notamment la gamma sécrétase.

De par ce processus appelé inhibition latérale, l'expression de Atoh1 est bloqué dans certaines cellules de soutien, alors que dans les cellules voisines, Atoh1 s'accumule et permet la différenciation en cellule ciliée [61].

Il ne faut pas oublier qu'en plus de Atoh1 et de la voie de signalisation Notch, il y a beaucoup d'autres protéines qui contrôlent la régénération des cellules ciliées et qui restent à identifier.

En conclusion, le fait d'injecter un inhibiteur de la voie Notch dans un explant augmente la transcription du facteur Atoh1, qui induit la transdifférenciation de cellules de soutien en cellules ciliées.

D **VGLUT3**

Les études exposées dans cette partie traitent des pertes auditives causées par un manque de glutamate uniquement.

C'est une molécule qui intervient dans la genèse du message nerveux.

Les cellules ciliées internes stimulées libèrent ce neurotransmetteur dans la fente synaptique, ce qui permet la formation d'un potentiel d'action et donc d'un influx nerveux.

C'est une molécule indispensable à la transmission des signaux auditifs depuis la cochlée vers le cerveau. En effet, il a été démontré que les cellules ciliées internes de la cochlée expriment VGLUT3 et que les souris dépourvues de ce transporteur ont une surdité congénitale.

Dans une étude publiée en juillet 2012, Lawrence Lustig de l'université de Californie a utilisé comme modèle des souris dépourvues de la protéine VGLUT3.

L'absence de cette protéine est causée par une mutation pathogène.

Pour la corriger, l'équipe du Professeur Lawrence Lustig a transféré dans les cellules de la cochlée le gène codant ce transporteur grâce à un vecteur dérivé de virus adéno-associé AAV1.

Le transfert s'est fait par deux techniques différentes : d'abord une cochléostomie apicale, puis une injection intracochléaire directe à travers la membrane de la fenêtre ronde.

L'approche par cochléostomie a connu moins de succès que celle par injection intracochléaire, car beaucoup plus traumatisante [27].

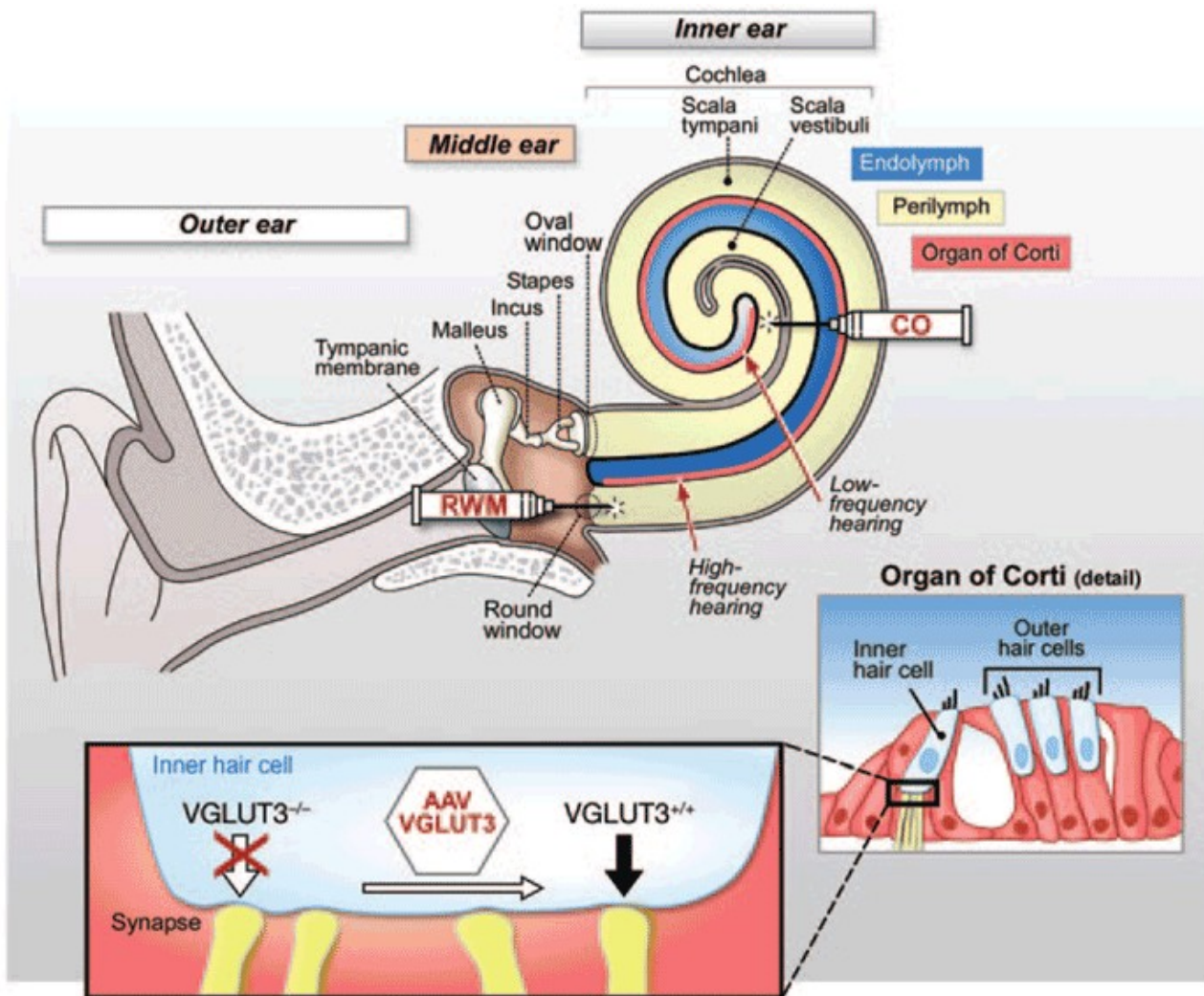


Illustration 27: protocole expérimental et action de VGLUT3 [62]

AAV, virus adeno-associé ; CO, méthode par cochléostomie ; RWM, méthode par injection directe (par la fenêtre ronde)

Les résultats montrent un retour à une audition quasi-normale une à deux semaines après l'injection. De plus, des PEA* normaux sont retrouvés, ce qui implique la restauration de la fonction synaptique.

Cependant, l'audition des souris se dégrade de nouveau sept semaines après l'injection, de manière plus ou moins rapide. Le paramètre temps semble avoir des conséquences sur la longévité de la thérapie.

Plus de 90 % des souris ayant reçues l'injection au premier jour de vie ont maintenu leur audition à 28 semaines contre moins de 10 % lorsque l'injection intervient au dixième jour.

On observe aussi des effets secondaires : certaines souris ne recouvrent pas totalement un comportement normal en réaction à un bruit [63].

Il semblerait qu'une administration précoce soit plus efficace, mais aussi plus durable.

Nous pouvons faire un parallèle avec la surdité humaine autosomique dominante DFNA25, aussi due à une mutation du gène codant pour VGLUT.

Cependant, la comparaison ne peut pas être simple, il n'est pas certain que cette technique puisse être appliquée chez l'homme. Cette expérience reste un pas important pour traiter efficacement et durablement certaines formes génétiques de surdité [52].

E PLUS PRÈS DES APPLICATIONS CLINIQUES : LES THÉRAPIES LOCALES

Suite à une agression telle que le bruit ou des agents ototoxiques, les cellules ciliées endommagées déclenchent un programme d'auto-destruction, l'apoptose.

C'est un programme actif de mort cellulaire des récepteurs sensoriels et des neurones de la cochlée. Plus généralement, c'est un phénomène physiologique qui permet de détruire des cellules mutées par des agents extérieurs.

C'est donc un mécanisme qui permet de détruire, mais aussi de protéger l'organisme de cellules potentiellement cancéreuses [64].

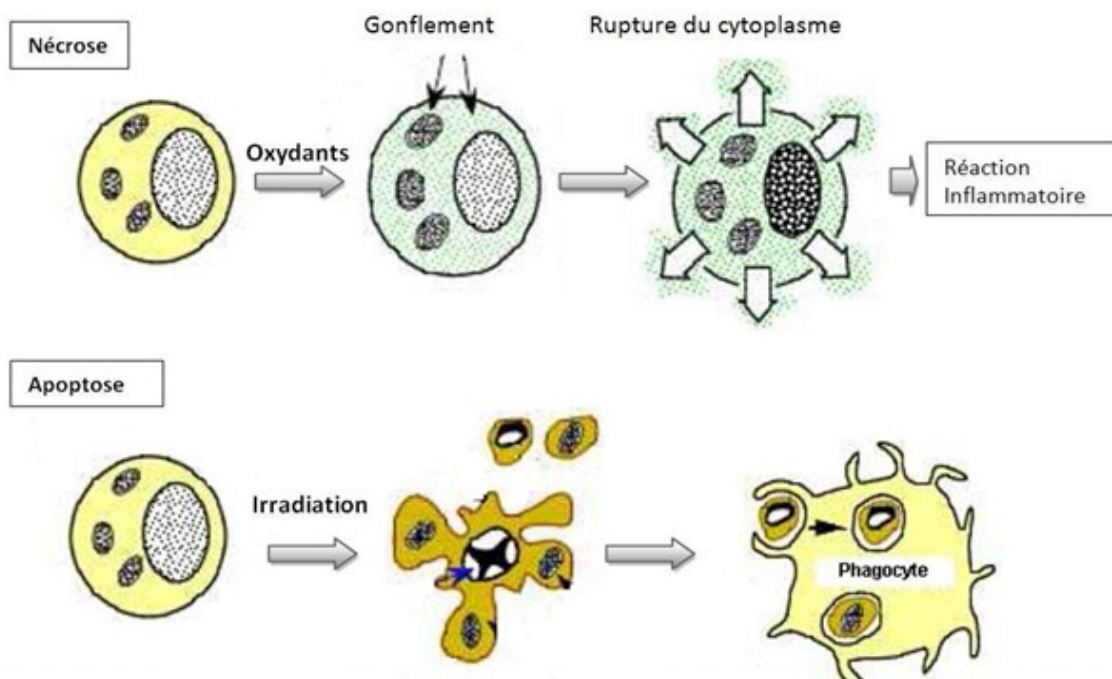


Illustration 28: mécanisme de nécrose et d'apoptose [64]

Cette mort active fait appel à un ensemble d'événements programmés dont l'aboutissement est la mort de la cellule sensorielle. Mais elle permet de préserver les cellules alentours contrairement au processus passif de nécrose qui s'accompagne d'une inflammation et donc de la libération de substances toxiques vers les cellules voisines.

Plusieurs laboratoires se sont intéressés à ce phénomène et ont débuté des essais expérimentaux sur les animaux. Ils visent la protection des cellules sensorielles grâce à l'identification de molécules anti-apoptotiques dirigées contre les étapes clefs de la mort cellulaire.

On retarderait de cette manière la dégradation et la dégénérescence des cellules ciliées chez l'animal.

Des résultats probants ont été obtenus après exposition à des médicaments ototoxiques (aminosides, cisplatine) ou après traumatisme acoustique [37].

Pour mettre en place un essai clinique chez l'homme, il faudrait d'abord s'assurer que l'application des molécules anti-apoptotiques soit extrêmement sélectives, ciblées à l'oreille interne.

En effet, les molécules candidates peuvent amener des effets secondaires néfastes si elles sont délivrées par voie générale. C'est pourquoi de nombreuses études se tournent vers une thérapie locale.

L'équipe du Pr Puel à Montpellier a développé chez l'animal un système de petite pompe derrière l'oreille qui délivre de faibles quantités de molécules anti-apoptotiques directement dans la cochlée par la fenêtre ronde.

L'arrivée sur le marché de ces nouveaux systèmes de délivrance (cathéter, seringue, drains) laisse entrevoir des possibilités thérapeutiques prometteuses pour la réalisation de traitements aigus ou pour des pathologies chroniques comme les acouphènes et la presbyacousie. Ces dispositifs sont déjà utilisés pour traiter les vertiges [37].

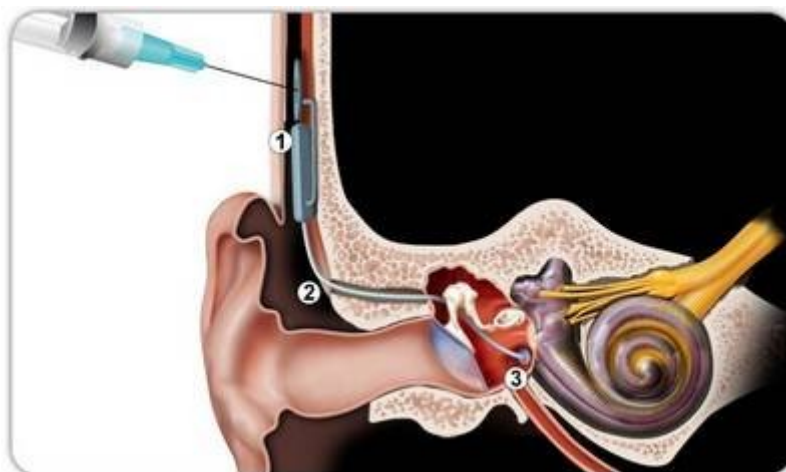


Illustration 29: Système de mini-pompe implantable [65]

*1. réservoir (alimenté par une seringue) et mini-pompe ;
2, catheter ; 3, embout posé sur la fenêtre ronde*

Actuellement, pour administrer ces substances au cœur de l'oreille interne et de façon chronique chez l'homme, l'Inserm développe un système de pompe implantable délivrant une molécule protectrice, couplée avec un implant cochléaire, cela afin de maintenir un maximum de neurones en vie et de préserver les reliquats auditifs chez le patient implanté et d'améliorer la compréhension du langage, en particulier dans un environnement bruyant [65].

La pharmacologie locale pourrait donc prendre une place de plus en plus importante pour traiter les acouphènes, protéger les cellules ciliées des personnes âgées ou encore préserver celles restantes chez les patients équipés d'un implant cochléaire.

Plus récemment, des travaux de recherche effectués par le laboratoire Auris Médical dans le domaine des thérapies cochléaires ont vu le jour.

Ils consistent à transférer chez l'humain, les résultats des recherches effectuées chez l'animal dans le laboratoire du Pr Puel et concernent deux molécules différentes :

- l'AM-111 pour le traitement aigu de la perte auditive neurosensorielle après traumatisme acoustique, surdité brusque ou bien chirurgie de l'oreille interne.
- L'AM-101 pour le traitement de l'un des types d'acouphènes les plus couramment rencontrés lié à la libération excessive de glutamate dans la cochlée. Nous ne développeront pas cette partie, qui cible essentiellement les acouphènes.

L'AM-111 est une molécule qui bloque sélectivement l'apoptose. Lorsqu'il est administré rapidement après l'incident, AM-111 peut protéger efficacement les cellules ciliées cochléaires et les neurones qui seraient autrement soumis à l'apoptose et perdus à jamais.

Les propriétés otoprotectrices de l'AM-111 ont été largement testées et confirmées dans divers modèles animaux. AM-111 a reçu le statut de médicament orphelin en Europe et aux États-Unis pour le traitement de la perte auditive aigüe.

L'essai clinique de phase II b a été lancé il y a un an. Il s'agit d'un deuxième essai clinique avec ce médicament. Son objectif principal est d'évaluer l'efficacité de l'AM-111 administré par injection intra-tympanique dans les quelques 24 heures qui suivent le traumatisme, à des patients souffrant de graves traumatismes acoustiques ou de surdité brusque.

Le critère d'évaluation principal de l'étude est l'amélioration de l'audition par rapport au placebo au septième jour après le traitement.

Un premier essai clinique en 2006 ayant déjà indiqué une bonne tolérance et fourni une première indication d'un bénéfice thérapeutique, les objectifs secondaires de l'étude sont l'évaluation de l'efficacité 3, 30 et 90 jours après l'injection ainsi que la poursuite de l'évaluation de l'innocuité du traitement.

La perte d'audition doit être d'au moins 30 dB sur 3 fréquences contiguës. Les patients dont l'audition récupère de moins de 10 dB au septième jour, peuvent, à leur demande, recevoir des glucocorticoïdes en tant que thérapie de réserve.

L'essai clinique avec AM-111 est réalisé en Allemagne. L'étude comporte une vingtaine de sites cliniques et elle est coordonnée par le professeur Markus Suckfüll [66].

F CONNEXINE 26 ET FACTEUR DE CROISSANCE

Une mutation au niveau du gène codant pour la connexine 26 aboutit à une surdité isolée avec atteinte des deux oreilles essentiellement sur les fréquences aiguës [67].

La première étude s'intéressant à ce gène avait pour objectif thérapeutique d'arrêter la progression de la surdité en inhibant l'expression de l'allèle muté sans affecter celle de l'allèle sain.

Pour cela, les scientifiques ont imbibé de liposomes enrobant de l'ARNi* spécifique de la connexine 26, une éponge de gélatine résorbable. Cette dernière a été placée contre la membrane de la fenêtre ronde.

Les résultats montrent que cela a permis de réduire de 70% l'expression de l'allèle muté et de stopper la progression de la perte auditive, sans diminution significative de l'expression de l'allèle sauvage.

L'ARNi peut donc être utilisé in vivo avec une spécificité et une efficacité satisfaisante pour prévenir la perte d'audition d'une surdité génétique par effet dominant négatif [52].

Une étude plus récente a été réalisée par les chercheurs de l'université de Tel-Aviv en collaboration avec le département d'oto-rhino-laryngologie de l'institut pour la recherche sur l'audition du Michigan.

Ils ont démontré que l'injection d'une autre protéine, agissant comme facteur de croissance*, peut empêcher la dégénérescence des neurones cochléaires.

De cette manière, il serait possible de prévenir la destruction des cellules nerveuses de l'oreille interne chez les personnes souffrant d'une perte progressive de l'audition.

Connue sous le nom de BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), ce facteur de croissance pourrait être utilisé pour bloquer la dégénérescence des neurones de l'oreille interne. Il est nécessaire au développement et au maintien de l'innervation des cellules ciliées internes de la cochlée.

Pour réaliser leur étude, les chercheurs ont fabriqué un virus capable d'être toléré par le corps sans produire de maladie, puis ils ont inséré dedans la protéine facteur de croissance.

Ils ont ensuite injecté l'adénovirus chirurgicalement dans les oreilles de souris sourdes. Le BDNF contenu dans le virus s'est avéré capable de « sauver » les cellules nerveuses de l'oreille interne des souris en empêchant leur dégénérescence [68].

L'étude s'est faite sur des souris, mais leur génome n'est commun qu'à 80% avec l'homme.

En effet, des différences significatives sont à prendre en compte pour passer de la souris à l'homme. Par exemple, à quel moment doit-on injecter la protéine sachant que l'homme commence à entendre dès son état embryonnaire dans l'utérus, contrairement aux souris ?

Plus impressionnant encore, une étude en thérapie génique publiée en avril 2014 n'utilise pas de vecteur mais une décharge de 20 V provenant du potentiel de la prothèse auditive.

La décharge entraîne une électroporation qui ouvre les pores cellulaires. De cette manière, les gènes ont pu pénétrer les cellules.

Ces dernières baignent dans une solution contenant les deux gènes utilisés : BDNF synthétisant un facteur de croissance nerveuse, et un autre gène, pour localiser les cellules in situ.

L'étude a été réalisée par Jeremy Pinyon, chercheur à l'université de Nouvelle-Galles du Sud de Sydney en Australie.

Les résultats montrent qu'au bout de deux semaines, les fibres nerveuses ont repris leur croissance chez les cochons d'Inde sourds et qu'ils pouvaient à priori utiliser plus efficacement leur implant cochléaire. Cependant ni test auditif ni comparaison n'ont été réalisés [69].

CONCLUSIONS

Plus de 360 millions de personnes dans le monde souffrent de déficience auditive invalidante. Ces personnes peuvent voir leur état amélioré par l'utilisation de dispositifs médicaux comme les appareils auditifs, les implants cochléaires, les solutions chirurgicales et les dispositifs d'aide à la communication tel que les accessoires ou la langue des signes.

Cependant, le nombre de personnes passant le cap de l'appareillage auditif correspond à moins de 10% de la population qui en aurait besoin sur le plan mondial.

De plus, les impacts de la perte d'audition se font au niveau fonctionnel, social, affectif et économique, c'est donc un problème majeur de santé public. Avec de tels enjeux, les recherches s'intéressant à de nouvelles méthodes pour restaurer l'audition prennent tout leur sens.

Les pistes prometteuses de recherche en thérapies cellulaires et géniques apportent l'espoir de voir un jour le nombre de personnes atteintes de déficience auditive diminuer et de lutter contre l'isolement, les dépressions et les maladies dégénératives comme Alzheimer.

Comme la grande majorité des surdités est liée aux dommages causés sur les cellules sensorielles de l'oreille interne, les études portant sur leur régénération ou leur remplacement font l'objet de multiples travaux [52].

Bien que de nombreuses études soient en cours, personne n'a encore réussi à montrer d'une façon convaincante la régénération des récepteurs auditifs. A l'heure actuelle, la destruction des cellules ciliées chez les mammifères est encore irréversible. Cependant cette constatation ne préjuge pas des avancées scientifiques futures [36].

Actuellement, plusieurs essais cliniques sur l'homme sont en cours, nous attendons avec impatience la publication de leurs résultats.

OUVERTURE

Le 9 mai 2013, l'impression 3D fait parler d'elle dans le monde de l'audition, par la construction d'une oreille bionique*.

L'équipe de scientifiques de l'université de Princeton du New Jersey au États Unis a combiné électronique et impression 3D pour développer une « oreille » capable d'entendre les fréquences radio, au delà des capacités de l'oreille humaine.

Les oreilles sont des organes très difficiles à reconstituer par chirurgie plastique ou reconstructrice, d'où l'idée des chercheurs de passer par l'impression 3D pour les recréer. Le résultat ressemble fortement à une oreille humaine, mais dispose de capacités différentes.

En effet, ce prototype détecte uniquement les fréquences radio, inaudibles pour l'homme. A l'avenir, les chercheurs espèrent équiper l'oreille bionique de capteurs sensibles à la pression afin de permettre à l'oreille d'enregistrer des sons acoustiques pour corriger les troubles auditifs.

C'est un projet novateur permis par l'avancée technologique, qui vise à fabriquer un organe complètement fonctionnel qui non seulement reproduit une capacité humaine mais en étend le champ grâce à l'électronique. L'objectif est à la fois d'aider les personnes souffrant d'un handicap et de renforcer et élargir les capacités humaines.

Ce prototype intègre des cellules humaines issues du mollet et des nanoparticules d'argents qui composent une antenne sur la surface de l'oreille. C'est une technologie qui mélange le tissu biologique, avec des composants électroniques en vue d'élaborer des organes bioniques capables de remplacer des organes ou tissus abîmés ou inopérants.

Le défi est de taille car il est difficile de réussir à mélanger les tissus biologiques, mous, spongieux, riches en eau et en molécules organiques, avec des composants électroniques, durs, secs et métalliques [70].

Pour arriver à ce résultat, les scientifiques ont utilisé l'outil informatique pour modéliser l'oreille, agrémentée de fils électriques.

Ensuite, une imprimante 3D dépose couche par couche les différents constituants nécessaires,

dont une matrice d'hydrogel sur laquelle ont été fixées des cellules de veau et les nanoparticules d'argents.

Après maturation, les cellules de veau en culture vont former du cartilage qui finira par recouvrir toute la structure et prendre l'aspect d'une oreille en 3D, composée de tissus biologiques au milieu desquels on trouve deux fils électriques.

L'objectif serait de pouvoir raccorder ces fils électriques au nerf auditif afin d'établir la connexion avec le cerveau. L'oreille ainsi obtenue devrait permettre d'améliorer ou de restaurer l'audition humaine [70].

Il s'agit du premier prototype fonctionnel obtenu par le laboratoire qui travaille sur la combinaison des technologies avec le corps humain. Cela relève presque de la science fiction avec le phénomène de cyborgs* qui atteint petits et grands.

Ils sont présents dans des films comme « Robocop » et « I Robot », mais également dans des mangas avec « dragon ball z » et même pour les plus jeunes dans les dessins animés comme « la planète aux trésors, un nouvel univers ».

Il semble que l'irréalisable soit maintenant au bout du chemin, cette première oreille bionique ouvre la voie à la conception d'organes humains en grand nombre et à de nombreuses autres recherches sur les organes bioniques.

Il est facile d'imaginer les scénarios les plus fous, avec une application de ces technologies au services de la médecine, mais il est normal de se demander si un tel pouvoir ne comporte pas quelques inconvénients.

Avec les manipulations génétiques qui alimentent aussi l'imaginaire populaire avec un grand nombre de livres et de films sur le sujet, comme « L'Île du docteur Moreau », un roman de science-fiction écrit par H. G. Wells, publié en 1896 ou encore « Jurassic Park » roman de Michael Crichton adapté en film par Steven Spielberg, les scientifiques continueront longtemps à faire rêver le commun des mortels.

ANNEXES

ANNEXE 1

Le Code de Nuremberg – 1947

Le *Code de Nuremberg* identifie le consentement éclairé comme préalable absolu à la conduite de recherche mettant en jeu des sujets humains.

1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de capacité légale totale pour consentir : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée, et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience. L'obligation et la responsabilité d'apprécier les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement incombent à la personne qui prend l'initiative et la direction de ces expériences ou qui y travaille. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne, qui ne peut les transmettre à nulle autre sans être poursuivie.

2. L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens : elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité.

3. Les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux, et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions de l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience.

4. L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et tout dommage physique et mental, non nécessaires.

5. L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison a priori de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience.

6. Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.

7. On doit faire en sorte d'écarter du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort.

8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées. La plus grande aptitude et une extrême attention sont exigées tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.

9. Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.

10. Le scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental.

(Extrait du jugement du TMA, Nuremberg, 1947 (trad. française in F. Bayle, *Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre Mondiale*, Neustadt, Commission scientifique des crimes de guerre, 1950.)

ANNEXE 2

DECLARATION D'HELSINKI, Juin 1964

Recommandations destinées à guider les médecins dans le domaine des recherches biomédicales

PRINCIPES DE BASE :

1. La recherche biomédicale portant sur des êtres humains doit être conforme aux principes scientifiques généralement reconnus et doit être basée sur une expérimentation réalisée en laboratoire et sur l'animal, exécutée de manière adéquate ainsi que une connaissance approfondie de la littérature scientifique.

2. Le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation portant sur l'être humain doivent être clairement définis dans un protocole expérimental qui doit être soumis à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet, pour avis et conseils.

3. L'expérience sur l'être humain doit être menée par des personnes scientifiques qualifiées et sous la surveillance d'un clinicien compétent. La responsabilité à l'égard du sujet de l'expérimentation doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et ne peut jamais incomber au sujet lui-même s'il a donné son consentement.

4. L'expérience ne peut être tentée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet.

5. Avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour d'autres. Les intérêts du sujet doivent toujours passer avant ceux de la science ou de la société.

6. Le droit du sujet à sauvegarder son intégrité et sa vie privée doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour réduire les répercussions de l'étude sur l'intégrité physique et mentale du sujet, ou sur sa personnalité.

7. Un médecin ne doit entreprendre un projet de recherche que s'il estime être en mesure d'en prévoir les risques potentiels. Un médecin doit arrêter l'expérience si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés.

8. Lors de la publication des résultats de la recherche, le médecin doit veiller à ce qu'il ne soit pas porté atteinte à l'exactitude des résultats. Des rapports sur une expérimentation non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne devront pas être publiés.

9. Lors de toute recherche sur l'homme, le sujet éventuel sera informé de manière adéquate des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés ainsi que des risques potentiels de l'étude et des désagréments qui pourraient en résulter pour lui. Il (elle) devra être informé(e) qu'il (elle) a le privilège de ne pas participer à l'expérience et qu'il (elle) est libre de revenir sur son consentement à tout moment. Le médecin devra obtenir le consentement libre et éclairé du sujet, de préférence par écrit.

10. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé du sujet au projet de recherche, le médecin devra prendre des précautions particulières si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou doit donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, il serait préférable que le consentement soit sollicité par un médecin non engagé dans l'expérience en cause et qui soit

complètement étranger à la relation médecin-sujet.

11. En cas d'incapacité légale et notamment s'il s'agit d'un mineur, le consentement devra être sollicité auprès du représentant légal, compte tenu des législations nationales. Au cas où une incapacité physique ou mentale rend impossible l'obtention d'un consentement éclairé, l'autorisation des proches parents responsables remplace sous la même réserve, celle du sujet. Lorsque l'enfant mineur est capable de donner son consentement, celui-ci devra être obtenu en plus du consentement de ses responsables légaux.

12. Le protocole de la recherche devra toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et devra indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

Cette déclaration adoptée en 1964 a été amendée à Tokyo en 1975, à Venise en 1983, à Hong-Kong en 1989, à Somerset West en 1996 et à Edimbourg en 2000.

ANNEXE 3

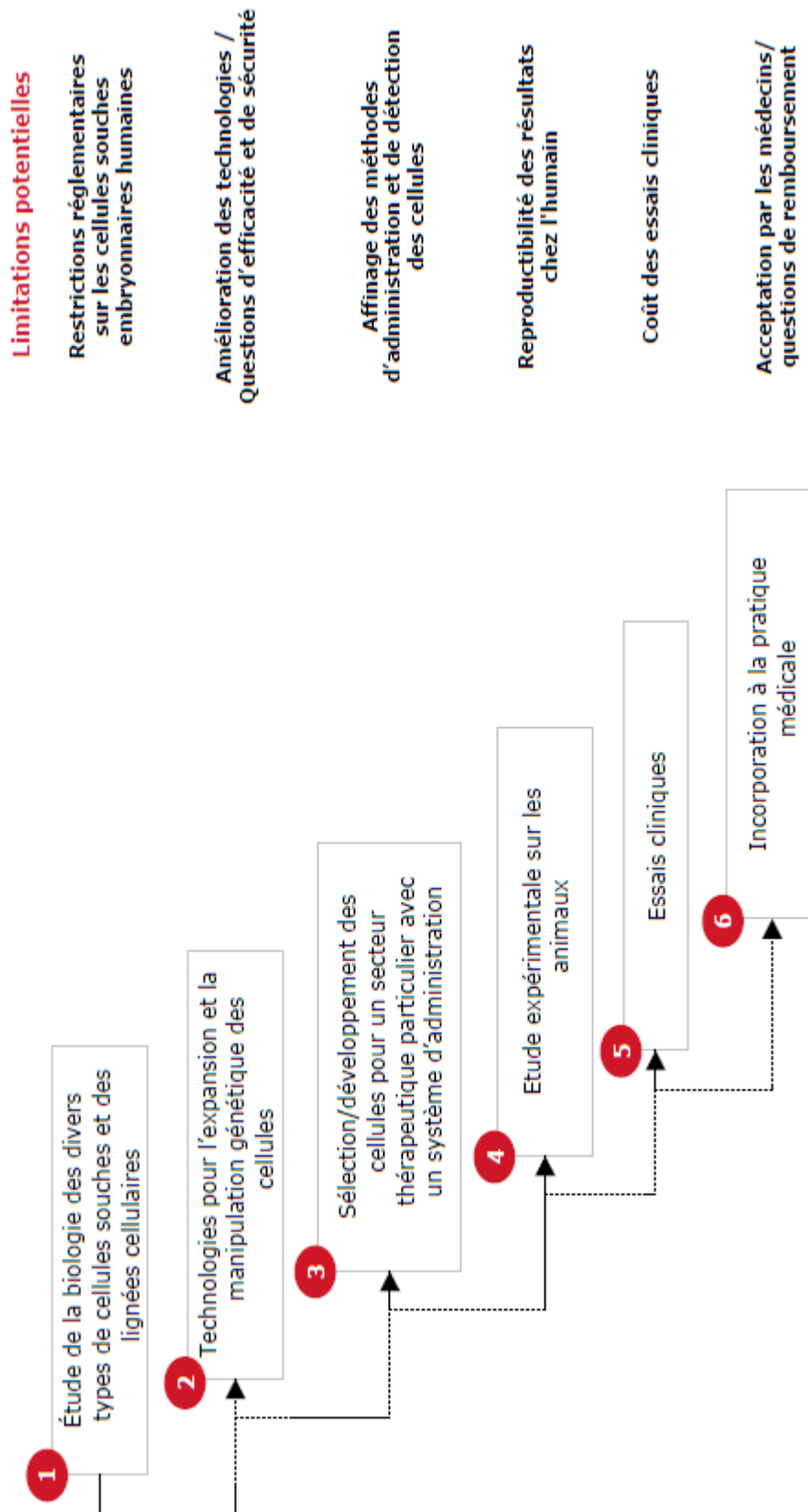
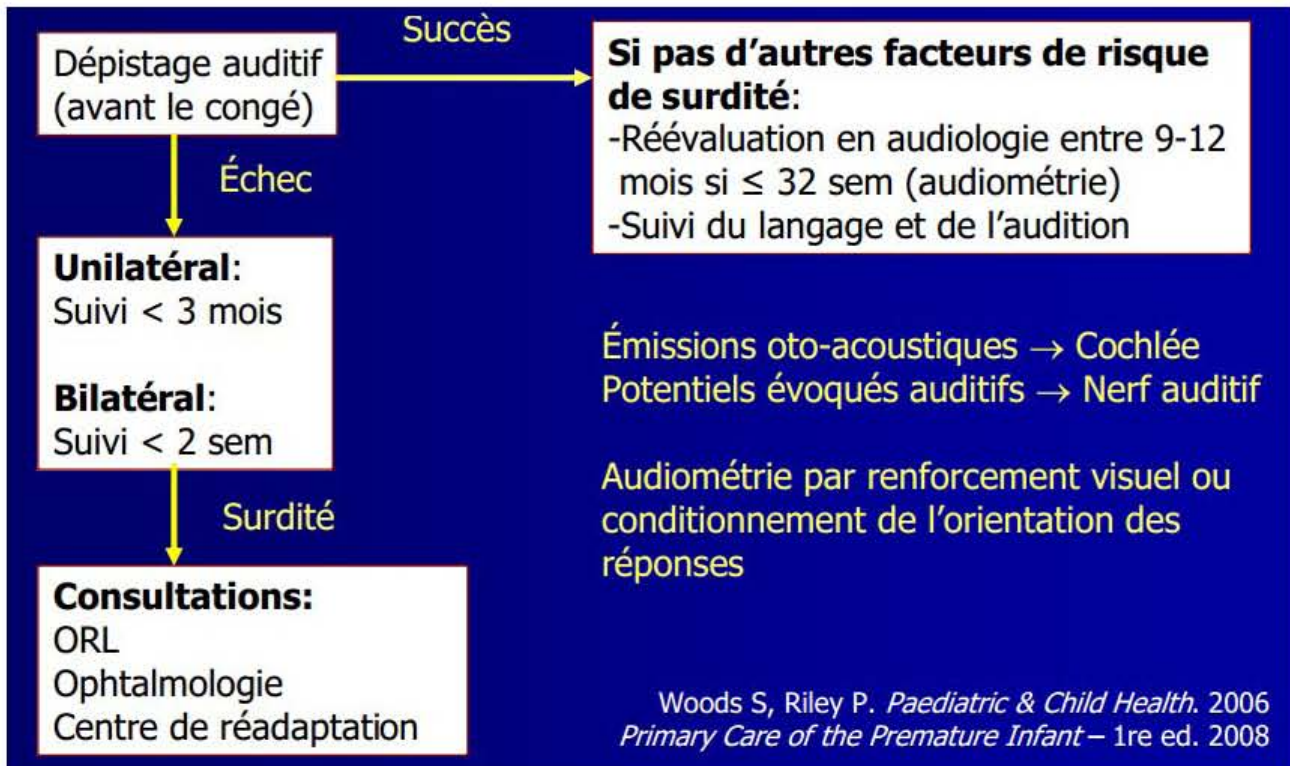


Illustration 30: BIONEST PARTNERS. Thérapies cellulaires et ingénierie tissulaire, attractivité et compétitivité de la France. Février 2007

ANNEXE 4



ANNEXE 5

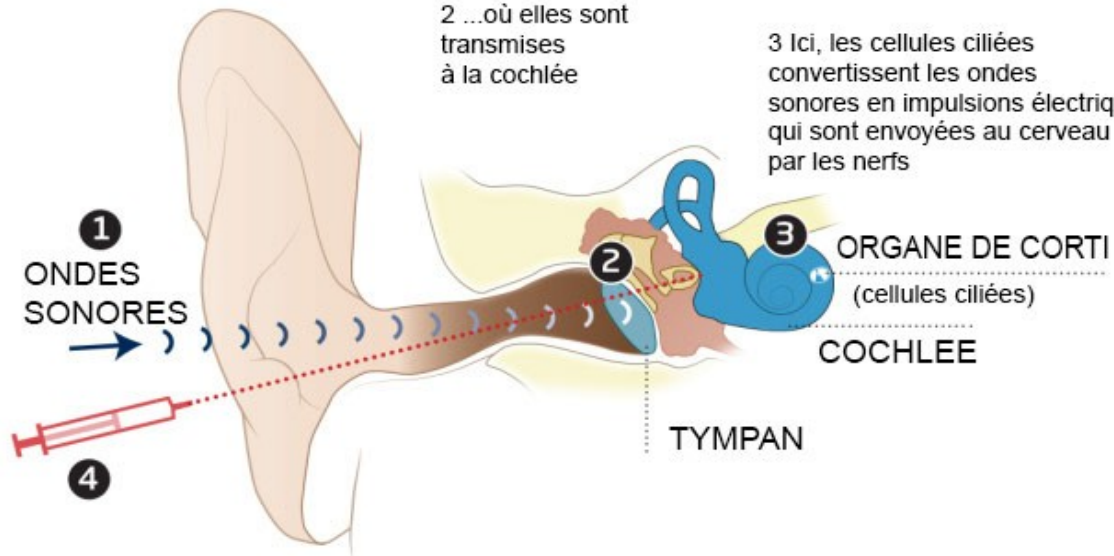
Bonnes vibrations

Les cellules ciliées à l'intérieur de l'oreille convertissent les vibrations en impulsions électriques, ce qui nous permet d'entendre

1 Les ondes sonores sont dirigées vers le tympan

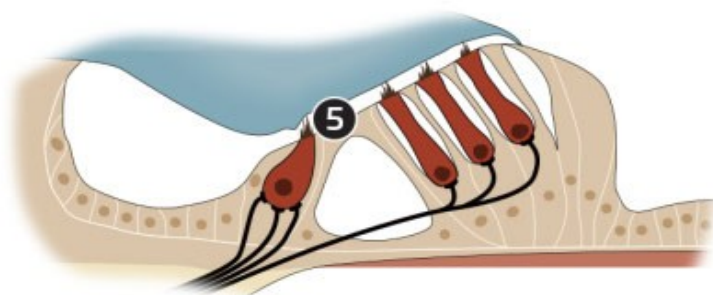
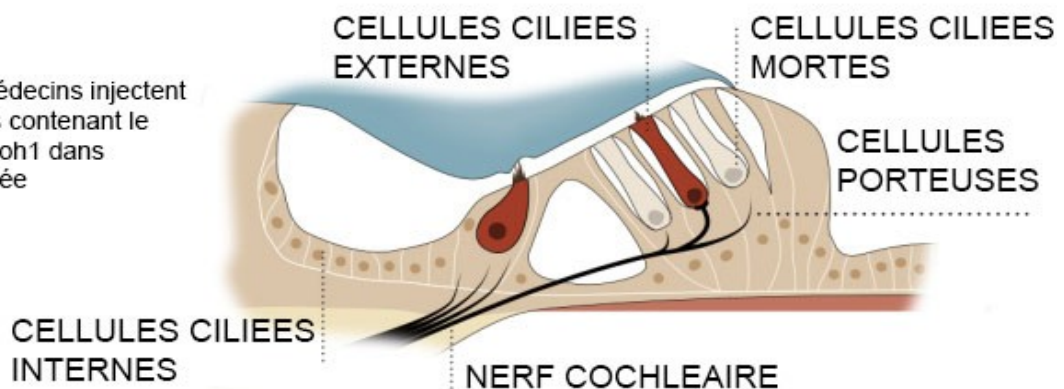
2 ...où elles sont transmises à la cochlée

3 Ici, les cellules ciliées convertissent les ondes sonores en impulsions électriques qui sont envoyées au cerveau par les nerfs



... mais le bruit, certains médicaments ou l'âge peuvent endommager ces cellules ciliées, menant à la surdité. Pour y faire face...

4 les médecins injectent un virus contenant le gène Atoh1 dans la cochlée



5 Le gène Atoh1 convertit les cellules porteuses en nouvelles cellules ciliées, remplaçant les cellules mortes

Bibliographie

- [1] : Organisme Mondial de la Santé. *Surdité et d ficiency auditive*. Février 2014. Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/fr/>
- [2] : COTANCHE Douglas, LEE Kenneth et STONE Jennifer. *Hair cell regeneration in the bird cochlea following noise damage or ototoxic drug damage*. Anat Embryol 189 : 1-18, 1993.
- [3] : EL-AMRAOUI Aziz et PETIT Christine. *Thérapie cellulaire dans l'oreille interne, nouveau développements et perspectives*. Medecine/Sciences 2010.
- [4] : MANLEY Geoffrey. *Cochlear mechanisms from a phylogenetic viewpoint*. Octobre 2000.
- [5] : OUAYOUN M.C. *Impact de la musique amplifiée sur l'audition*. Service ORL et de chirurgie de la Face et du Cou. Faculté de médecine Léonard de Vinci, Paris 13.
- [6] : BARTOLAMI Sylvain, MONTCOUQUIOL Mireille, TRAVO Cécile et Al. Régénération postl sionnelle des cellules sensorielles vestibulaires : bilan et espoirs. *Médecine/Sciences*. Octobre 2000, volume 16, n 10.
- [7] : ZINE Azel. *Cellules souches de l'oreille interne : isolation, culture, différenciation et applications dans le traitement des surdités neurosensorielles*. Institut des neurosciences de Montpellier. INSERM U 585. 2005/2006.
- [8] : STAECKER et VAN DE WATER. *Factors controlling hair-cell regeneration/repair in the inner ear*. Curr Opin Neurobiol; 1998.
- [9] : COPIN Henri. *Embryologie et histologie de l'appareil de l'audition et de l'équilibre (oreille)*. Thèse soutenue dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée. Nancy : université Henri Poincaré, 2008.
- [10] : TAYLOR Ruth et FORGE Andrew. Journal of Comparative Neurology. *Hair cell regeneration in sensory epithelia from the inner ear of a urodele amphibian*. Volume 484, pages 105-120, mars 2005.
- [11] : RIVA LAVIELLE Catherine. *Les enjeux de la régénération cochléaire cellulaire*. 2005. Disponible sur <http://otoneurologie.ovh.org/>.
- [12] : CAMPO Pierre, CNOCKAERT JC. *Risques auditifs encourus par le fœtus chez la femme enceinte exposée au bruit*. Cahiers et Notes documentaires de l'INRS 1 989 ; 1 37 : 633-7.
- [13] : DROR Amiel et AVRAHAM Karen, *Neuron*. Hearing Impairment : A Panoply of Genes and Functions. 2010.

[14] : NAMER I.J. *Biophysique de l'audition, transduction. Cours de Biophysique*. PCEM 2. Faculté de Médecine, Strasbourg, 2007.

[15] : CAMPBELL Neil et REECE Jane. *Biologie*. 7e édition. Paris : Pearson Education France, Septieme partie, chapitre 49, Les mécanismes sensoriels et moteurs chez les animaux, p. 1138-1146. 2007.

[16] : CANTIN Yann. *Sourds en Colère, un aperçu...* Disponible sur <http://noetomalalie.hypotheses.org/270> octobre 2013.

[17] : Ministre des affaires étrangères, *La bioéthique en France*. Disponible sur <http://www.ambafrance-at.org/IMG/pdf/bioethique.pdf>. 2006.

[18] : Déclaration d'Helsinki, de l'association médicale mondiale, Juin 1964 Site de référence : <http://www.wma.net>

[19] : Journal officiel de la république française. *LOI n°2011-814* du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique. 8 juillet 2011. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/>

[20] : NEIMAN Ophélie. *Implants chez les sourds : quand va t on s'entendre ?* Disponible sur <http://rue89.nouvelobs.com/> . juin 2008.

[21] : WRIGHT Tim. Directeur Monde de la recherche translationnelle. *Les études de preuve de concept sont le lien entre science et médecine*. 2007.

[22] : LEMOINE François. *les biothérapies, généralités*. INSERM, Novembre 2010.

[23] : Université Paris Descartes. *Essais cliniques*. Disponible sur <https://www.univ-paris5.fr>

[24] : BURKHOLDER Iris. Centre allemand de recherche sur le cancer. *Méthodologie des essais cliniques de phase I*. Novembre 2011.

[25] : LEEM et FHF (Fédération Hospitalière de France). *Recherche clinique : au cœur du développement de médicaments nouveaux surs et efficaces*. 4 juin 2004

[26] : DGS (Direction Général de la Santé) et l'Afssaps. Chiffres 2002 sur les essais cliniques.

[27] : LUSTIG Lawrence et AKIL Omar. *Thérapie génique de la cochlée : le moment est-il venu ?* University of California, San Fransisco. Avril 2013.

[28] : INSERM, avec la collaboration de GIRARD Mathilde. *Cellules pluripotentes induites (IPS)*. Février 2013.

[29] : BIONEST PARTNERS. *Thérapies cellulaires et ingénierie tissulaire, attractivité et compétitivité de la France*. Février 2007

[30] : École de l'ADN, Généthron. *Comment soigner avec des cellules ?* Nîmes, avril 2014.

[31] : COHEN Jean et GORIN Norbert-Claude. *Encyclopedia Universalis*. Cellules souches. Disponible sur <http://www.universalis.fr/encyclopedie/cellules-souches/>.

[32] : MARTIN NEGRIER M.L. *Les cellules souches embryonnaires et adultes*. UE 2 : La cellule et les tissus. Année universitaire 2010-2011, université de Bordeaux.

[33] : LUCHT Jan. *Qu'est ce qu'une cellule souche ?* Ginkgo communication. 2011.

[34] : Fondation de l'Avenir. *Thérapie cellulaire. Dossier thématique Juin 2007*. Site internet : www.fondationdelavenir.org

[35] : MORIN Hervé. *Le monde science et techno*. Disponible sur <http://www.lemonde.fr/sciences/> Septembre 2012.

[36] : ROMAND Raymond. *La régénération des cellules ciliées : La quête du Graal?* Laboratoire de Neurobiologie. Université Blaise PASCAL, Clermont-Ferrand. Disponible sur <http://www.france-acouphenes.org>. 2011.

[37] : PUEL J-L. Recherches et perspectives thérapeutiques. *L'ouïe Magazine*. Février 2013, n°48. P 56 à 60.

[38] : ZINE Azel. Université Montpellier I. INSERM, institut national de la santé et de la recherche médicale. *Cellules souches de l'oreille, un espoir pour soigner les surdotés*. Septembre 2008.

[39] : PELLOUX Marie-Paule. Surdi 84, commission médecine, 6 millions de malentendants N°ISSN : 1154-3655, *des pistes de traitement pour les pathologies auditives*. Juillet 2011.

[40] : FERATD Émeline. *Des gerbilles sourdes retrouvent l'audition grâce à des cellules souches*. Gentside découverte. Septembre 2012.

[41] : GEWIN Virginia. Nature. *Human embryonic stem cells restore gerbil hearing*. Septembre 2012.

[42] : WEI Chen *Restoration of auditory evoked responses by human ES-cell-derived otic progenitors*. Septembre 2012. Disponible sur www.eurostemcell.org

[43] : Communiqué du Memorial Hermann-Texas Medical Center. *First FDA-Approved Study of Stem Cells to Treat Hearing Loss Begins at Children's Memorial Hermann Hospital*. 2013.

[44] : DE GAUDEMAR Isabelle. Quoi de neuf en ORL ? *Le journal ORL, revue d'information scientifique et technique*. Octobre 2012, n°17, p 11.

[45] : FERARD Emeline. *Des cellules souches ombilicales pour soigner la surdité infantile*. 13

février 2012.

[46] : Actu France-Soir, 12 février 2012, *surdité : guérir les nourrissons grâce aux cellules ombilicales ?*

[47] : *Listen, le monde de widex*. Science et santé, un remède à la déficience auditive ? 2013.

[48] : GAUTIER Elodie. *Retrouver l'usage des sens grâce à la thérapie génique*. Septembre 2012, disponible sur <https://www.mysciencework.com>

[49] : COLIN Thomas et DE ROBILLARD Paul. *Thérapie génique, méthode, droit et éthique*, TPE au lycée Saint-Thomas de Villeneuve à Chaville. Disponible sur <http://gundamdeathsite.free.fr/kit75/index.html>

[50] : Institut des biothérapies, innover pour créer, *Thérapie génique*. Disponible sur <http://www.institut-biotherapies.fr/biotherapies/la-therapie-genique/> . 2010.

[51] : SAUTER Claude, *Le gène, de l'ADN aux protéines*. Futura science, octobre 2011.

[52] : MEYER Anaïs, PETIT Christine, SAFIEDDINE Saaïd. *Thérapie génique des surdités humaines : défis et promesses*. *Audio Infos*, avril 2014, n°192, p77.

[53] : HELLER Stefan. *Stem cells and inner ear, cell regeneration*. Stanford University School of Medicine. 2009.

[54] : Dossier réalisé en collaboration avec PUEL Jean-Luc (unité Inserm 1051 Pathologies sensorielles, neuroplasticité et thérapies). *Troubles auditifs*. Mai 2012

[55] : The Journal of Neuroscience. *Atoh1 directs the formation of sensory mosaics and induces cell proliferation in the postnatal mammalian cochlea in vivo*. 9 May 2012.

[56] : THOMSON Helen. *Deaf people get gene tweak to restore natural hearing*, avril 2014. New Scientist 2966.

[57] : ATKINSON Patrick et WISE Andrew. *Hair cell regeneration after Atoh1 gene therapy in the deaf adult guinea pigs*. Disponible sur www.plosone.org. Juillet 2014.

[58] : YAMAMOTO Takebayashi. *Multiple roles of Notch signaling in cochlear development*. Dev Biol 307:165-178. 2007.

[59] : MIZUTARI K et al. *Notch inhibition induces cochlear hair cell regeneration and recovery of hearing after acoustic trauma*. Neuron. 2013 ; 77 :58–69.

[60] : BARRAQUÉ Philippe. Le blog des acouphéniens. *Un nouveau médicament restaure les cellules ciliées de l'oreille interne*. Disponible sur <http://www.blog-des-acoupheniens.fr> 11 mai 2013

[61] : STONE Jennifer, LEWIS Rebecca et PUJOL Rémy. Voyage au centre de l'audition, disponible sur www.cochlea.eu/voies-de-recherche/regeneration. 2012.

[62] : HOLT Jeffrey et VANDENBERGHE Luk. *Gene Therapy for Deaf Mice Goes Viral*. 2012.

[63] : AKIL O et al. Restoration of Hearing in the VGLUT3 Knockout Mouse Using Virally Mediated Gene Therapy. *Neuron*. 2012 ; 75(2):283-93.

[64] : CORPS Markos. *Apoptose et nécrose*. 2011, Disponible sur <http://tpe.cadexo.com/index.html>.

[65] : STONE Jennifer et PUEL Jean Luc. *Vers une pharmacologie locale et spécifique...* Disponible sur <http://www.cochlea.org/futurs-traitements>. 2010.

[66] : France Acouphène. Recherche, essais cliniques. *L'AM-III et l'AM-101*. Disponible sur www.france-acouphene.org.

[67] : KADJI Benjamin, mémoire de fin d'étude d'audioprothèse, de la faculté de pharmacie de Nancy, « *connexine 26 : surdité génétique autosomale récessive* », année 2010.

[68] : AVRAHAM Karen B, *From Mouse Ears to Man's ?* mars 2014, disponible sur <http://www.aftau.org/>, American Friends Tel Aviv University.

[69] : CHAPUT Janlou, Futura-Sciences, *Une oreille bionique qui perçoit l'in audible conçue par impression 3D*, mai 2013.

Thérapie génique et cellulaire, deux voies de recherche prometteuses pour traiter la surdité

Résumé :

Ce mémoire est un état des lieux de la recherche actuelle pour le traitement des surdités neurosensorielles de manière non chirurgicale et non prothétique. Nous explorons les études les plus récentes et les plus prometteuses en thérapie génique et cellulaire.

Il concerne donc les déficiences qui résultent d'une altération des cellules ciliées ou des neurones auditifs, qu'elle soit due à une cause interne (génétique, vieillissement naturel) ou externe (traumatisme sonore, agents ototoxiques).

Les recherches portent sur la protection et/ou le remplacement des cellules sensorielles de l'épithélium auditif. Bien que de nombreuses études soient en cours, personne n'a encore réussi à maîtriser d'une façon convaincante la régénération des récepteurs auditifs. A l'heure actuelle, la destruction des cellules ciliées chez les mammifères est encore irréversible. Cependant cette constatation ne préjuge pas des avancées scientifiques futures.

Mots clés :

THERAPIE CELLULAIRE – THERAPIE GENIQUE – CELLULE CILIEE – COCHLEE –
SURDITE – CELLULE SOUCHE – GENE – VECTEUR