



# Déficits auditifs

Recherches émergentes  
et applications  
chez l'enfant

## Déficits auditifs

Recherches émergentes et applications chez l'enfant ISBN 2-85598-850-5

© Les éditions Inserm, 2006 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris

- Dans la même collection**
- Carences nutritionnelles. Etiologies et dépistage. 1999
  - Vaccinations. Actualités et perspectives. 1999
  - Éthers de glycol. Quels risques pour la santé ? 1999
  - Obésité. Dépistage et prévention chez l'enfant. 2000
  - Asthme et rhinites d'origine professionnelle. 2000
  - Lombalgies en milieu professionnel. Quels facteurs de risques et quelle prévention ? 2000
  - Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? 2000
  - Hormone replacement therapy. Influence on cardiovascular risk ? 2000
  - Rythmes de l'enfant. De l'horloge biologique aux rythmes scolaires. 2001
  - Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. 2001
  - Éducation pour la santé des jeunes. Démarches et méthodes. 2001
  - Alcool. Effets sur la santé. 2001
  - Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé ? 2001
  - Asthme. Dépistage et prévention chez l'enfant. 2002
  - Déficits visuels. Dépistage et prise en charge chez le jeune enfant. 2002
  - Troubles mentaux. Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. 2002
  - Alcool. Dommages sociaux, abus et dépendance. 2003
  - Hépatite C. Transmission nosocomiale. État de santé et devenir des personnes atteintes. 2003
  - Santé des enfants et des adolescents, propositions pour la préserver. Expertise opérationnelle. 2003
  - Tabagisme. Prise en charge chez les étudiants. 2003
  - Tabac. Comprendre la dépendance pour agir. 2004
  - Psychothérapie. Trois approches évaluées. 2004
  - Déficiences et handicaps d'origine périnatale. Dépistage et prise en charge. 2004
  - Tuberculose. Place de la vaccination dans la maladie. 2004
  - Suicide. Autopsie psychologique, outil de recherche en prévention. 2005
  - Cancer. Approche méthodologique du lien avec l'environnement. 2005
  - Trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent. 2005
  - Cancers. Pronostics à long terme. 2006
  - Éthers de glycol. Nouvelles données toxicologiques. 2006



Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1<sup>er</sup> juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants-droits. Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).



**Expertise collective**

# Déficits auditifs

Recherches émergentes  
et applications  
chez l'enfant

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre à la demande de la Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes (Canam) concernant les recherches émergentes sur les déficiences auditives et leurs applications chez l'enfant. Ce travail s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du premier semestre 2005. Environ 450 articles ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'expertise collective de l'Inserm a assuré la coordination de cette expertise collective.

## **Groupe d'experts et d'auteurs**

Paul AVAN, Laboratoire de biophysique sensorielle, Faculté de médecine et de pharmacie, Clermont-Ferrand

Yves CAZALS, Laboratoire de physiologie neurovégétative, CNRS UMR 6153, Faculté des sciences et techniques Saint-Jérôme, Marseille

René DAUMAN, Unité d'audiologie, Service d'ORL, Groupe hospitalier Pellegrin, Université Bordeaux 2, Bordeaux

Françoise DENOYELLE, Service d'ORL pédiatrique et de chirurgie cervico-faciale, Hôpital d'enfants Armand Trousseau, Inserm U 587, Paris

Jean-Pierre HARDELIN, Laboratoire de génétique des déficits sensoriels, Inserm U 587, Institut Pasteur, Paris

## **Coordination scientifique et éditoriale**

Élisabeth ALIMI, chargée d'expertise, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat

Fabienne BONNIN, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Catherine CHENU, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Jeanne ÉTIEMBLE, directrice, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Anne-Laure PELLIER, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

## **Assistance bibliographique**

Chantal RONDET-GRELLIER, documentaliste, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

# Sommaire

<b>Avant-propos.....</b>	<b>XI</b>
<b>Analyse</b>	
1. Épidémiologie .....	1
2. Mécanismes acoustiques et physiques.....	19
3. Physiopathologie des différentes atteintes de l'audition .....	33
4. Dysfonctionnements héréditaires de l'audition chez l'enfant .....	59
5. Exploration de la fonction auditive en période néonatale .....	71
6. Réhabilitation auditive et développement du langage.....	93
<b>Synthèse et recommandations .....</b>	<b>105</b>

# Avant-propos

En France, la surdité touche chaque année près de huit cents nouveau-nés. Elle a des conséquences sur l'acquisition du langage de l'enfant et affecte son développement intellectuel, professionnel et socio-affectif. Les surdités sévères ou profondes représentent environ un quart des surdités présentes à la naissance et environ trois quarts des enfants sourds ont une surdité d'origine génétique. Les pouvoirs publics sont particulièrement attentifs aux travaux de recherche qui peuvent avoir un impact sur la prise en charge de ce problème de santé publique.

La Canam a sollicité l'Inserm pour effectuer un bilan, à travers la procédure d'expertise collective, sur les avancées scientifiques récentes susceptibles d'avoir des retombées en termes de dépistage, de diagnostic et de prise en charge des troubles de l'audition chez l'enfant.

Pour répondre à cette demande, l'Inserm a réuni un groupe d'experts, médecins et chercheurs, rassemblant des compétences dans les domaines de la génétique, la biophysique sensorielle, la physiologie auditive, l'audiologie et la pédiatrie.

Le groupe d'experts a structuré son analyse de la littérature internationale autour des questions suivantes :

- Quelles sont les données de prévalence de la surdité chez l'enfant et ses facteurs de variation ? Quelles sont les recherches pour estimer le mode de prise en charge des enfants sourds en France ?
- Quelles sont les données récentes sur les mécanismes acoustiques et physiques impliqués dans la perception auditive permettant d'affiner les outils de diagnostic précoce des surdités, de perfectionner l'appareillage prothétique et les implants cochléaires ?
- Quels sont les progrès en physiopathologie auditive ? Quelles sont les données récentes sur les mécanismes perceptifs et cognitifs complexes mis en œuvre dans l'écoute des sons et leur prise en considération dans le développement d'appareils ?
- Quelles sont les avancées des recherches sur les surdités d'origine génétique qui pourraient avoir un impact sur la mise au point de tests pour un dépistage génétique ?
- Quelles sont les données récentes sur les recherches qui pourraient faire évoluer le dépistage ?

- Quelles sont les évaluations des différentes méthodes de diagnostic des troubles de l'audition et quels sont les travaux pour améliorer l'appréciation des seuils auditifs de chaque oreille ?
- Quelles sont les modalités d'implantation cochléaire ou de prothèse acoustique en relation avec la plasticité des voies auditives centrales et périphériques chez l'enfant ?

Au cours des sept séances de travail organisées entre juin 2005 et janvier 2006, les experts ont présenté une analyse critique et une synthèse des travaux publiés au plan international. En se fondant sur cette analyse, les experts ont proposé quelques axes de recommandations pour les années à venir qui demanderont à être testés par des travaux complémentaires en contexte.



## 1

## Épidémiologie

La prévalence de la surdité de l'enfant est une donnée épidémiologique dont l'influence ne peut être négligée. Elle entre en jeu dans la planification, par les autorités de santé, des ressources nécessaires au diagnostic et à la prise en charge des enfants sourds (Russ et coll., 2003). Elle sert également de référence à l'aune de laquelle on peut juger du succès d'un programme de dépistage néonatal systématique de la surdité. Mais l'importance de cette donnée en santé publique ne doit pas faire oublier les nombreux facteurs qui peuvent la faire varier. L'âge de l'enfant, les techniques choisies pour explorer son audition, les critères retenus pour attribuer à sa déficience auditive un niveau de sévérité (Gregg et coll., 2004), les éventuelles particularités socioéconomiques (Kubba et coll., 2004) ou culturelles (Smith et coll., 2005) du bassin de vie sont des éléments dont il faut tenir compte dans l'estimation de la prévalence. Nous commencerons donc par décrire brièvement ces facteurs de variation, avant de rassembler les données de la littérature sur la prévalence de la surdité de l'enfant.

### Facteurs de variation de la prévalence de la surdité chez l'enfant

Les facteurs de variation de la prévalence de la surdité sont nombreux et divers : l'âge, les techniques d'exploration auditive, les critères de sévérité audiométrique et les particularités du bassin de vie.

#### Âge

L'âge auquel on estime la prévalence de la surdité de l'enfant exerce ses effets par deux mécanismes indépendants.

Tout d'abord, il conditionne le choix des techniques à utiliser pour déterminer l'existence, l'ampleur et la nature – perceptive ou transmissionnelle – d'une déficience auditive. Il est largement démontré qu'à la naissance, les techniques objectives sont seules capables de dépister une surdité avec fiabi-

lité, les méthodes fondées sur l'observation du comportement de l'enfant n'étant pas assez sensibles et spécifiques (Elden et Potsic, 2002 ; Kenna, 2003 ; Oostenbrink et Verhaagen-Warnaar, 2003). Il faut attendre l'âge de 2 ans et demi - 3 ans pour que le « *gold standard* » de l'audiologie pédiatrique, c'est-à-dire l'évaluation comportementale des seuils auditifs par écoute active, devienne applicable à grande échelle (Delaroche et coll., 2004). La majorité des enfants ont en effet acquis à cet âge une capacité attentionnelle suffisante, mis à part ceux atteints d'un trouble sévère du développement. D'un point de vue développemental, l'âge de 2 ans et demi - 3 ans apparaît donc crucial si l'on désire valider la fiabilité épidémiologique des mesures néonatales de l'audition.

Un deuxième argument incite à patienter jusqu'à l'âge de 3 ou 4 ans pour se faire une idée plus exacte de la prévalence réelle de la déficience auditive de l'enfant. Des surdités de perception, acquises sous l'effet de facteurs extrinsèques (par exemple ototoxicité de certains médicaments, infection à cytomégalovirus) ou d'origine génétique, peuvent très bien se manifester plus ou moins progressivement au cours des premiers mois ou années de la vie (Smith et coll., 2005).

On peut retenir qu'une estimation de la prévalence de la surdité de l'enfant devrait toujours préciser l'âge auquel elle a été obtenue.

### Techniques d'exploration auditive

Les techniques d'exploration auditive n'ont pas toutes la même sensibilité et la même spécificité pour détecter la présence d'une surdité, ni la même valeur indicative sur l'ampleur de la surdité. Seuls les aspects pouvant interférer avec la prévalence sont discutés dans ce chapitre.

Les sons produits par l'oreille interne et recueillis dans le conduit auditif externe, connus sous le nom d'otoémissions acoustiques (OEA), sont de plus forte amplitude chez le nouveau-né (21 dB SPL<sup>1</sup> en moyenne, selon Oostenbrink et Verhaagen-Warnaar, 2003) que chez l'adulte (13 dB SPL en moyenne), lorsque l'oreille est stimulée par des sons de durée brève ou clics. Cependant, la prévalence des OEA chez le nouveau-né dépend étroitement du moment auquel elles sont enregistrées : elle est inférieure à 50 % dans les 12 premières heures, puis elle est de 95 % après 2 jours et 98 % après 4 jours (Oostenbrink et Verhaagen-Warnaar, 2003). Du point de vue épidémiologique, la seconde difficulté à interpréter la prévalence des OEA chez le nouveau-né, après les deux ou quatre premiers jours, est de déterminer la signification physiopathologique de leur absence. En effet, les OEA dispa-

raissent en présence d'une anomalie même légère de l'oreille moyenne, habituellement dès que la surdité de transmission atteint 15–20 dB HL<sup>2</sup> (Oostenbrink et Verhaagen-Warnaar, 2003). Dans un tel cas, deux raisons concourent à affaiblir les OEA au point de les rendre impossibles à enregistrer : d'une part la stimulation insuffisante de l'oreille interne par le son extérieur, et d'autre part le barrage que l'OEA n'arrive pas à franchir pour sortir de l'oreille interne. Mais on sait aussi, à partir de travaux comparatifs réalisés chez l'adulte, que les OEA disparaissent également dans les surdités de perception d'origine cochléaire se traduisant en audiométrie tonale par un indice de Fletcher (moyenne des seuils à 500, 1 000 et 2 000 Hz) supérieur à 25 dB HL (Oostenbrink et Verhaagen-Warnaar, 2003) ou 30 dB HL (Kenna, 2003). Dans ce second cas, le mécanisme de la disparition des OEA est très différent du précédent, puisqu'il s'agit d'une perte du pouvoir de contraction des cellules ciliées externes. Des valeurs plus élevées sont indiquées par d'autres auteurs, 40 dB HL (Chan et coll., 2004 ; Boone et coll., 2005), ou même 40–50 dB HL (Smith et coll., 2005), sans qu'il soit toujours facile de savoir si la valeur indiquée correspond au niveau de fonctionnement d'une zone cochléaire localisée ou à une moyenne audiométrique calculée sur des fréquences déterminées. On peut en tout cas retenir que, pour être informative, une étude de prévalence de la surdité du nouveau-né s'appuyant sur les OEA devrait préciser l'âge auquel les individus ont été testés et l'état de leur oreille moyenne (otoscopie et/ou tympanométrie).

D'autres études de prévalence de la surdité chez le nouveau-né font appel aux potentiels évoqués auditifs automatisés (PEAA). Les potentiels évoqués auditifs (PEA) classiques représentent la réponse du nerf cochléaire, du tronc cérébral et du mésencéphale à des clics ou à des bouffées tonales (*tone bursts*) présentés à l'oreille externe. Ces réponses sont enregistrées par des électrodes à la surface de la peau. La principale composante, connue sous le nom d'onde V, peut être recueillie à des niveaux de stimulation faibles chez le sujet normo-entendant. Chez l'enfant à développement neurologique normal, le seuil de détection de l'onde V est bien corrélé à la sensibilité auditive sur la zone de fréquences 1,5–4,0 kHz (Smith et coll., 2005) ou 1,0–4,0 kHz (Cone-Wesson et coll., 2002). Plusieurs procédés de détection automatique de l'onde V en réponse à des stimulations de niveau constant ont été mis au point au cours de la dernière décennie ; il s'agit des PEAA. Les niveaux de stimulation n'étant pas les mêmes selon les appareils disponibles en clinique, une étude de la prévalence de la surdité chez le nouveau-né fondée sur cette technique devrait préciser le niveau de stimulation auquel les réponses ont été recherchées.

---

2. dB HL : décibel *Hearing Level*

### Critères de sévérité audiométrique

L'intérêt de classer un enfant déficient auditif dans une catégorie de surdité en fonction de sa perte audiométrique est unanimement accepté. Trois aspects méritent néanmoins d'être discutés sur le plan épidémiologique.

Tout d'abord, même les enfants atteints de déficience auditive « légère<sup>3</sup> » peuvent rencontrer des difficultés dans le développement cognitif et l'accomplissement de leur scolarité (Bess et coll., 1998 ; Olusanya, 2004), et en tout cas dans l'apprentissage du langage au cours de la période critique des trois premières années (Gregg et coll., 2004 ; Golz et coll., 2005). Ces formes de surdité ne doivent donc pas être négligées chez l'enfant, d'autant plus qu'elles peuvent très bien constituer le point de départ d'une surdité progressive, risquant de compromettre de façon significative l'apprentissage scolaire au cours des années suivantes (Olusanya, 2004). L'une des explications aux difficultés de compréhension de ces enfants à déficience légère ou moyenne tient aux propriétés acoustiques des sons de la parole. Les consonnes sont en général d'une intensité plus faible et d'une tonalité plus aiguë que les voyelles (Smith et coll., 2005), de telle sorte qu'elles deviennent plus difficiles à reconnaître dans le bruit d'une classe (Olusanya, 2004).

En second lieu, il n'y a pas de consensus international véritable sur les niveaux de perte auditive à partir desquels on change de catégorie, ni même sur le nombre de catégories différentes à distinguer. La plupart des auteurs fixent à 40 dB HL la limite supérieure des surdités dites légères (Robertson et coll., 1995 ; Cone-Wesson et coll., 2002 ; Elden et Potsic, 2002 ; Russ et coll., 2003 ; Gregg et coll., 2004 ; Kubba et coll., 2004 ; Olusanya, 2004 ; Shoup et coll., 2005 ; Smith et coll., 2005 ; Wake et coll., 2005). Parmi ces auteurs, certains ne précisent pas la limite inférieure qu'ils adoptent pour cette catégorie de surdité (Robertson et coll., 1995 ; Cone-Wesson et coll., 2002 ; Kubba et coll., 2004), d'autres la fixent à 20 dB HL (Elden et Potsic, 2002 ; Russ et coll., 2003 ; Shoup et coll., 2005 ; Smith et coll., 2005) et d'autres enfin la situent à 25 dB HL (Gregg et coll., 2004 ; Olusanya, 2004 ; Wake et coll., 2005). Certains considèrent qu'une perte comprise entre 15 et 25 dB HL (transmissionnelle, perceptive ou mixte) peut retentir sur les facultés auditives à l'école (Olusanya, 2004). Cette catégorie d'enfants est ignorée par le critère retenu par l'Organisation mondiale de la santé (WHO, 1997) pour caractériser les déficiences auditives socialement handicapantes chez l'enfant de moins de 15 ans, soit 30 dB HL de perte auditive permanente sur la meilleure oreille (Olusanya, 2004).

En ce qui concerne les surdités dites moyennes, les disparités sont encore plus nettes. Certains rapports la situent entre 40 et 60 dB HL (Robertson et coll., 1995 ; Elden et Potsic, 2002 ; Russ et coll., 2003 ; Wake et coll., 2005) ; d'autres qualifient de moyenne une perte entre 40 et 55 dB HL (Gregg et coll., 2004 ; Olusanya, 2004 ; Smith et coll., 2005) et individualisent une catégorie supplémentaire, dite moyennement sévère, allant de 55 à 70 dB HL (Gregg et coll., 2004 ; Olusanya, 2004 ; Smith et coll., 2005). La classification la plus répandue en France délimite les surdités moyennes entre 40 et 70 dB HL (ANDEM, 1999 ; Dauman, 2002 ; Delaroche et coll., 2004), suivant en cela la recommandation du Bureau international d'audiophonologie (BIAP, 1996). Une étude américaine récente (Shoup et coll., 2005) utilise elle aussi cette caractérisation des surdités moyennes (40–70 dB). Selon le BIAP (1996), les surdités moyennes peuvent être subdivisées en deux sous-groupes : le degré 1 allant de 40 à 55 dB HL et le degré 2 allant de 55 à 70 dB HL.

Une difficulté similaire apparaît pour déterminer la limite entre les surdités sévères et profondes : certains auteurs la situent à 80 dB HL (Elden et Potsic, 2002 ; Wake et coll., 2005), mais la plupart s'accordent sur une valeur de 90 dB HL (Robertson et coll., 1995 ; BIAP, 1996 ; Dauman, 2002 ; Russ et coll., 2003 ; Delaroche et coll., 2004 ; Gregg et coll., 2004 ; Olusanya, 2004 ; Shoup et coll., 2005 ; Smith et coll., 2005).

Au plan épidémiologique, l'hétérogénéité des classifications employées a un double inconvénient. Elle complique la comparaison des prévalences publiées en fonction de l'importance de la surdité, et elle introduit un flou inutile sur les indications nouvelles ou futures des implants cochléaires, d'autant plus que certains définissent une catégorie supplémentaire dite sévère à profonde (Cone-Wesson et coll., 2002) correspondant à une perte supérieure à 75 dB HL.

Le troisième aspect qui mérite d'être abordé à propos des classifications audiométriques de sévérité concerne les fréquences prises en compte dans le calcul de la perte auditive moyenne et l'oreille sur laquelle cette moyenne est calculée. Là encore, une absence d'homogénéité est constatée. La plupart des auteurs font leur calcul de moyenne sur trois fréquences, mais certains choisissent les fréquences 500, 1 000 et 2 000 Hz (Robertson et coll., 1995 ; Oostenbrink et Verhaagen-Warnaar, 2003 ; Russ et coll., 2003 ; Gregg et coll., 2004 ; Miller, 2004 ; Golz et coll., 2005 ; Wake et coll., 2005), et d'autres les fréquences 1 000, 2 000 et 3 000 Hz (Chan et coll., 2004) ou 1 000, 2 000 et 4 000 Hz (Smith et coll., 2005). Les études prenant en compte quatre fréquences (500, 1 000, 2 000 et 4 000 Hz) sont apparemment moins nombreuses (BIAP, 1996 ; Parving, 1999 ; Dauman, 2002 ; *British Society of Audiology*, 2004 ; Delaroche et coll., 2004 ; Kubba et coll., 2004 ; Olusanya, 2004). Quelles que soient les fréquences servant au calcul de la perte auditive moyenne, la très grande majorité des équipes prennent en compte la meilleure oreille.

La discussion sur les classifications audiométriques peut se résumer à un principe simple, mais insuffisamment respecté : toute étude de prévalence individualisant des données en fonction du degré de surdité devrait préciser les critères (niveaux, fréquences, oreille) qui ont été retenus pour effectuer la catégorisation des individus.

### **Particularités du bassin de vie**

Cette rubrique n'a pas pour objectif de passer en revue les facteurs accroissant le risque de surdité dans la population néonatale, mais plutôt de mentionner des considérations plus générales pouvant influencer l'épidémiologie de la déficience auditive. La gravité de certaines maladies retentissant sur l'audition apparaît plus importante dans les pays en voie de développement que dans des pays économiquement plus développés ; c'est le cas par exemple des otites moyennes chroniques (Olusanya, 2004). La prévalence de certaines maladies telles que la rubéole congénitale, pourtant évitable par une vaccination massive des populations, reste un fléau pour un grand nombre de pays en voie de développement (Smith et coll., 2005), alors qu'elle a considérablement diminué dans les pays économiquement plus développés. La forte consanguinité qui reflète les traditions culturelles de certaines régions du monde, telles que les pays arabes, le Japon, le Brésil ou bien Israël, renforce l'homogénéité génétique (Smith et coll., 2005) et accroît par conséquent l'incidence de maladies autosomiques récessives, plus rares dans d'autres pays.

### **Études épidémiologiques de la prévalence**

À partir de l'audiogramme obtenu chez l'enfant (comparaison des courbes de conduction aérienne et osseuse), on distingue les surdités de perception (oreille interne, nerf auditif, voies auditives centrales) et les surdités de transmission (oreille moyenne essentiellement). Les surdités de l'enfant peuvent être isolées (non syndromiques) ou syndromiques (c'est-à-dire associées à des anomalies d'autres organes). La prévalence de la surdité augmente avec l'âge et certains types de surdité, en particulier les surdités génétiques, apparaissent durant l'enfance ou même à l'âge adulte.

### **Prévalence de la surdité congénitale de perception**

Les chiffres de prévalence rapportés dans la littérature sur la surdité congénitale de perception apparaissent dans le tableau 1.I, classés par ordre croissant. La variabilité d'une étude à l'autre est attestée par les valeurs extrêmes (0,9/1 000 à 2,2/1 000) et le choix de certains auteurs de donner une fourchette plutôt qu'une proportion précise.

**Tableau 1.1 : Prévalence de la surdité congénitale de perception de l'enfant**

Références	Pays	Critère	Prévalence pour 1 000	Méthode employée
<i>Wessex Universal Neonatal Hearing Screening Trial Group</i> , 1998	Grande-Bretagne (Wessex)	≥40 dB HL sur la meilleure oreille	0,9	Dépistage néonatal systématique pendant 3 ans
Shoup et coll., 2005	États-Unis (Texas)	≥40 dB HL sur la meilleure oreille	1	Dépistage néonatal systématique dans un même hôpital, pendant 4 ans
Smith et coll., 2005	États-Unis	≥40 dB HL sur la meilleure oreille	≥1	Estimation à partir de données antérieures d'origine américaine
Van Naarden et coll., 1999	États-Unis (Atlanta)	≥40 dB HL sur la meilleure oreille	1,10	Étude transversale sur toutes les naissances d'une région pendant 5 ans (enfants âgés de 3 à 10 ans)
Fortnum et Davis, 1997	Grande-Bretagne (Trent)	≥40 dB HL sur la meilleure oreille	1,12	Étude transversale sur toutes les naissances d'une région pendant 5 ans (1985-1990)
Russ et coll., 2003	Australie (Victoria)	>40 dB HL sur la meilleure oreille	1,12	Étude d'une cohorte d'enfants nés en 1993 dans une région, appareillés dans les 6 premières années, et suivis jusqu'à l'âge de 6 ans
Parving, 1999	Grande-Bretagne Danemark	≥40 dB HL sur la meilleure oreille	1,16	Étude de cohortes d'enfants nés entre 1982 et 1988
Kubba et coll., 2004	Grande-Bretagne (Glasgow)	≥40 dB HL sur la meilleure oreille	1,18*	Étude transversale sur toutes les naissances d'une région pendant 9 ans (1985-1994)
Mason et Hermann, 1998	États-Unis	≥40 dB HL sur la meilleure oreille	1,4	Dépistage néonatal systématique sur une période de 5 ans
Shoup et coll., 2005	États-Unis (Texas)	≥40 dB HL sur la meilleure oreille, en incluant les enfants à dépistage néonatal positif perdus de vue	1,5	Dépistage néonatal systématique dans un même hôpital, pendant 4 ans
Davis et coll., 1995	Grande-Bretagne	≥40 dB HL sur la meilleure oreille	1-2	Étude de cohortes (nouveau-nés bien portants)
Robertson et coll., 1995	Australie	Suffisamment sévère pour perturber le développement du langage	1-2	Estimation à partir de données antérieures d'origine australienne
Keren et coll., 2002	États-Unis	≥40 dB HL sur la meilleure oreille	1-2	Étude projective modélisée

Références	Pays	Critère	Prévalence pour 1 000	Méthode employée
Uus et Davis, 2000	Estonie	≥40 dB HL sur la meilleure oreille	1,54	Étude transversale sur toutes les naissances d'une région pendant 5 ans (enfants âgés de 0 à 5 ans)
Russ et coll., 2003	Australie (Victoria)	≥20 dB HL sur la meilleure oreille	2,09 (40 % entre 20-40 dB HL)	Étude d'une cohorte d'enfants nés en 1993 dans une région, appareillés dans les 6 premières années, et suivis jusqu'à l'âge de 6 ans
Yoshinaga-Itano et coll., 1998	États-Unis (Colorado)	≥20 dB HL sur la meilleure oreille	2,18	Dépistage néonatal systématique dans une région
Mehl et Thomson, 1998	États-Unis (Colorado)	≥20 dB HL sur la meilleure oreille	2,2	Dépistage néonatal systématique

\* Variation de 0,47 à 1,72 selon le niveau socioéconomique

Certains facteurs de variation présentés au début de ce chapitre expliquent une partie de cette variabilité. Le plus simple à envisager est la définition audiométrique de la population étudiée. L'étude de Russ et coll. (2003), citée deux fois dans le tableau 1.I, rapporte une prévalence différente selon le critère audiométrique retenu pour caractériser la population d'enfants sourds : la prévalence de la surdité congénitale est bien sûr plus faible (1,12/1 000) avec un critère restrictif (perte ≥40 dB HL sur la meilleure oreille) que pour un critère plus lâche (perte ≥20 dB HL sur la meilleure oreille : prévalence de 2,09/1 000).

Une autre source de variation peut être identifiée en analysant l'étude de Shoup et coll. (2005), seconde étude apparaissant deux fois dans le tableau 1.I. Sans changer la technique de dépistage (PEAA en deux étapes) ni le critère audiométrique pour qualifier la population étudiée (≥40 dB HL sur la meilleure oreille), on fait varier de façon significative la prévalence selon que l'on prend en compte les perdus de vue (prévalence 1,5/1 000) ou pas (prévalence 1/1 000).

Une autre source de variation dans la prévalence de la surdité congénitale, à savoir l'âge des enfants au moment de l'enquête, peut être abordée à travers trois études européennes et une étude australienne. Ces quatre études sont détaillées ci-dessous.

### Prévalence de la surdité en France

En France, la prévalence des déficiences auditives est comprise entre 0,49 et 0,8/1 000 ; ces taux de prévalence correspondent à des générations d'enfants s'échelonnant de 1972 à 1996 et à des enfants âgés de 7 à 16 ans (tableau 1.II).



**Tableau 1.II : Prévalence des déficiences auditives en France**

Références	Année de naissance	Âge (années)	Type de déficience	Prévalence pour 1 000
Rumeau-Rouquette et coll., 1994	1972, 1976, 1981	9-14	Perte >70 dB*	0,80
Baille et coll., 1996	1976-1985	7-16	Perte >70 dB*	0,66
Lacour et coll., 1995	1984		Surdité profonde/sévère	0,88
RHEOP, 2001	1980-91	7	Perte >70 dB*	0,70
RHEOP, 2004	1996	7	Perte ≥70 dB*	0,49

\* Perte auditive bilatérale en décibels (dB) (sans correction)

Une enquête, menée en 1992-1993 dans trois départements français (Haute-Garonne, Isère, Saône-et-Loire), a porté sur des enfants nés entre 1976 et 1985 (Rumeau-Rouquette et coll., 1997). Dans les cas d'une surdité bilatérale et d'une perte auditive sévère (>70 dB), cette étude rapporte des taux de prévalence compris entre 0,6 et 0,7/1 000.

En Isère, le taux de déficience auditive (perte d'acuité auditive bilatérale >70 dB avant correction) rapport   par le RHEOP est de 0,74/1 000 pour les enfants nés entre 1980 et 1985 (Bouvier-Colle et coll., 1996) et de 0,7/1 000 pour les enfants nés entre 1980 et 1991 (RHEOP, 2001), de 0,49 pour 1 000 pour la génération 1996 (RHEOP, 2004).

Dans le cadre d'une étude sur les déficiences graves, réalisée sur des enfants nés en 1984 et domiciliés en Lorraine au jour de l'enquête, le taux de prévalence de la surdité sévère ou profonde était de 0,8/1 000 (Lacour et coll., 1995).

### Prévalence de la surdité chez l'enfant en fonction de l'âge

Par une enquête auprès des professionnels de la surdité au Royaume-Uni, Fortnum et coll. (2002) ont étudié la prévalence de la surdité bilatérale permanente ≥40 dB HL (moyenne des fréquences 0,5, 1, 2, 4 kHz) chez des enfants de 3 à 16 ans résidant dans la région de Nottingham, en 1998. La prévalence augmente jusqu'à l'âge de 9 ans allant de 0,91/1 000 à 3 ans jusqu'à 1,65/1 000 pour la tranche d'âge 9-16 ans (tableau 1.III).

L'étude finlandaise de Vartiainen et coll. (1997) dans la province de Kuopio (un seul service d'ORL prenant en charge les surdités dans la province) recense 52 sourds moyens, sévères et profonds bilatéraux parmi 46 240 naissances (1,12/1 000) entre 1974 et 1987, sans détailler la prévalence par tranche d'âge : 79 % des cas sont considérés comme prélinguaux et 21 % post-linguaux sans que l'âge limite définissant ces deux catégories soit précisé.

**Tableau 1.III : Prévalence de la surdité chez l'enfant en fonction de l'âge**

Références	Pays	Âge (années)	Types de surdité	Prévalence pour 1 000
Fortnum et coll., 2002	Royaume-Uni	3-16	Surdités bilatérales $\geq 40$ dB HL	0,91 à 3 ans 1,65 entre 9-16 ans
Vartiainen et coll., 1997	Finlande	0-13	Surdités moyennes, sévères et profondes	1,12 à 4,5 ans
Kennedy et coll., 2005	Royaume-Uni	7-9	Surdités $\geq 40$ dB HL	1,23
Russ et coll., 2003	Australie	0-6	Surdités moyennes à profondes ( $\geq 40$ dB HL)	1,12

Dans le Wessex au Royaume-Uni, Kennedy et coll. (2005) ont étudié la prévalence de la surdité permanente  $\geq 40$  dB HL (critères fréquentiels de la *British Society of Audiology*, à savoir 0,5, 1, 2, 4 kHz) dans la tranche d'âge 7-9 ans. Ces travaux ont été réalisés à partir d'une étude prospective de cohortes avec ou sans dépistage néonatal réalisée entre octobre 1993 et 1996, dans cette province. Les enfants sourds ont été recensés soit par le suivi de ceux dépistés durant la période néonatale (*Wessex Universal Neonatal Hearing Screening Trial Group*, 1998), soit par des enquêtes auprès de tous les professionnels prenant en charge des enfants sourds (notamment les quatre services d'audiologie de la province). La prévalence de la surdité permanente entre 7 et 9 ans est de 1,23/1 000 (66/53 781).

En Australie, le nombre d'enfants appareillés entre 0 et 6 ans sur la cohorte de 64 116 enfants nés dans l'état de Victoria était de 134 (2,09/1 000), pour les surdités considérées comme congénitales, plus 7 enfants ayant une surdité acquise connue soit au total 2,2/1 000 enfants appareillés avec une forte proportion de surdités légères (40 %) (Russ et coll., 2003). En ne considérant que les surdités moyennes à profondes, le taux de surdité de perception (congénitale majoritairement, acquise pour quelques unes) est plus proche des autres études : 1,12/1 000.

### **Prévalence de la surdité congénitale chez les nouveau-nés à risque**

La prévalence de la surdité congénitale observée dans la population des nouveau-nés à risque doit être analysée séparément, car elle est beaucoup plus élevée que dans la population des enfants sans facteur de risque. Ces facteurs de risque, selon les recommandations du *Joint Committee on Infant Hearing* de l'*American Academy of Pediatrics* (1995) sont les suivants : infection intra-utérine (cytomégalie, rubéole, herpès, toxoplasmose) ; poids de naissance inférieur à 1 500 g ; prise de médicaments ototoxiques ; anoxie néonatale avec un score d'Apgar de 0-4 à 5 minutes ; ventilation mécanique pendant plus de 5 jours ; hyperbilirubinémie avec taux sanguin

de bilirubine aux alentours de la limite d'exchange-transfusion ; méningite bactérienne ; anomalies craniofaciales ; signes et symptômes d'un syndrome potentiellement associé à un trouble auditif congénital ; surdité familiale.

Aux premiers facteurs, concernant des enfants ayant séjourné dans des unités de soins intensifs, et donc relativement faciles à identifier, il convient d'ajouter une autre source majeure de risque accru de surdité : les antécédents familiaux. Ces facteurs familiaux sont souvent rangés au côté des facteurs de soins intensifs (Gregg et coll., 2004 ; Jacobson et Jacobson, 2004), ce qui à notre sens est abusif. En effet, l'identification de ces facteurs familiaux se fait presque toujours sur des enfants qui n'ont pas séjourné en unités de soins intensifs, et qui sont donc beaucoup plus difficiles à repérer (c'est aussi vrai pour les anomalies craniofaciales et les autres signes accompagnant une surdité syndromique). En outre, il est facile de concevoir que la prévalence dans les populations à risque familial peut être très différente selon les habitudes culturelles de consanguinité. Les données rapportées par trois études sont présentées dans le tableau 1.IV.

**Tableau 1.IV : Prévalence à la naissance de la surdité congénitale de perception chez les bébés à risque**

Références	Pays	Populations	Prévalence à la naissance pour 1 000	Méthode employée
Keren et coll., 2002	États-Unis	Nourrissons avec facteurs de risque pour la surdité	~ 8	Projection modélisée
Baroch, 2003	États-Unis	UNSI (unité néonatale de soins intensifs)	20-40	Estimation à partir de données antérieures d'origine Américaine
Davis et coll., 1995	Grande-Bretagne	Nouveau-nés avec un ou plusieurs facteurs de risque audiolgique	40-50	Étude de cohortes

### Répartition de la prévalence des différents degrés de surdité

Concernant la prévalence des différents degrés de surdité, l'étude de Fortnum et coll. (2002) au Royaume-Uni est la plus complète. Parmi 17 160 enfants sourds de 3 à 18 ans ( $\geq 40$  dB HL, moyenne sur 0,5, 1, 2, 4 kHz), les degrés de surdité étaient répartis comme suit : 53 % de surdité moyenne, 21 % de surdité sévère et 25 % de surdité profonde. En Australie, parmi une cohorte de 134 enfants appareillés entre 0 et 6 ans dans l'état de Victoria, la répartition des degrés de surdité était la suivante : 40 % de surdité légère, 31 % de surdité moyenne, 15 % de surdité sévère et 8 % de surdité profonde (Russ et coll., 2003).

### Prévalence des causes de surdité de l'enfant

La connaissance de la prévalence des principales causes de surdité de l'enfant peut aider le clinicien à choisir les moyens d'investigation étiologique les plus pertinents, c'est-à-dire ceux pouvant s'avérer informatifs chez le plus grand nombre possible d'enfants. Cette connaissance sert aussi à identifier les actions qui pourraient être les plus bénéfiques en matière de prévention. Mais, comme pour la prévalence générale de la surdité, il faut savoir tenir compte de l'influence potentielle de variables telles que l'âge de l'enfant et le bassin de vie.

Aucune étude sur de grandes cohortes d'enfants sourds avec enquête étiologique, génétique standardisée et complète n'est publiée à ce jour. Les études de grandes cohortes d'enfants sourds se heurtent à une très grande hétérogénéité des bilans étiologiques pratiqués, une faible proportion des enfants ayant fait l'objet d'une enquête génétique et moléculaire. Les études avec bilan étiologique systématique portent sur de petits nombres d'enfants, avec toujours un biais de recrutement : école d'enfants sourds (majorant le degré de surdité), consultation de génétique (minorant les causes environnementales et majorant probablement les surdités syndromiques, plus volontiers adressées au généticien...).

Au Royaume-Uni, parmi 17 160 enfants sourds, Fortnum et coll. (2002) rapportent les causes suivantes (pas de diagnostic moléculaire à cette période) : génétiques (29,7 %), environnementales (19 %) et d'origine inconnue (49,4 %). Dans une province en Finlande, parmi 98 sourds légers à profonds dont 1/3 post-linguaux, Vartiainen et coll. (1997) rapportent également des causes génétiques (40,8 %), environnementales (29,6 %) et d'origine inconnue (29,6 %). Dans la région de Manchester, Das (1996) a étudié 339 cas de surdité >30 dB, avec la répartition étiologique suivante : génétique (33,9 %), environnement (27,5 %) et origine inconnue (33,9 %).

La connaissance dans le domaine des surdités génétiques s'est considérablement développée et plus de 90 gènes responsables chacun d'une forme de surdité sont actuellement localisés sur les chromosomes humains. Quarante de ces gènes sont identifiés à ce jour ; une revue actualisée est accessible sur le site « *Hereditary Hearing Loss Homepage* »<sup>4</sup>. Depuis 1997, la forme de surdité DFNB1 (due à des mutations du gène *GJB2* codant la connexine-26, parfois associées à une délétion du gène *GJB6* codant la connexine-30) est connue pour être en cause dans la moitié des cas familiaux de surdité récessive congénitale et dans 30 à 40 % des cas sporadiques congénitaux en France (Denoyelle et coll., 1997 ; Roux et coll., 2004). Le deuxième gène fréquent en France, rendant compte de 4 à 6 % des cas de surdité est le gène de la pendrine, *SLC26A4*, responsable d'une forme de surdité non syndromi-

que, DFNB4, et d'une surdité syndromique avec atteinte thyroïdienne, le syndrome de Pendred (Everett et coll., 1997 ; Scott et coll., 2000 ; Albert et coll., sous presse).

Dans les études ne faisant pas de bilan génétique et moléculaire systématique, les causes génétiques sont estimées entre 30 et 40 %, avec un groupe de cas sporadiques de cause inconnue entre 30 et 50 %.

L'étude sur le territoire français de Feldmann et coll. (2004) montre par l'analyse des gènes *GJB2* et *GJB6* dans des familles comportant plusieurs cas de surdité transmise selon le mode autosomique récessif (AR) ou des familles avec un cas sporadique de surdité (255 familles) que la fréquence des mutations de *GJB2/GJB6* dans les formes AR (41/106, 38,7 %) n'est pas significativement différente de celle retrouvée dans les cas sporadiques de surdité (55/149, 37 %), ce qui implique que la majorité de ces cas sporadiques correspondent à des formes autosomiques récessives de surdité.

Si les causes inconnues correspondent à des formes génétiques, on peut considérer que dans environ trois quarts des cas, la surdité de l'enfant est d'origine génétique.

**En conclusion**, les données épidémiologiques actuellement disponibles s'appuient dans la grande majorité des cas sur des études rétrospectives. Il n'existe actuellement aucune étude permettant de connaître la prévalence et le mode de prise en charge des enfants sourds dans notre pays.

Un registre permettant de recenser l'ensemble des cas de surdité de l'enfant en France est nécessaire, la connaissance épidémiologique étant à la base des politiques de santé publique dans ce domaine. Puisque l'un des passages obligés de la prise en charge sanitaire et éducative de l'enfant sourd est la demande de prise en charge financière à 100 %, les caisses d'assurance maladie pourraient être impliquées dans la tenue de ce registre. Les audiogrammes fournis lors de la première demande et lors des renouvellements pourraient être colligés pour connaître le degré de la surdité et son évolutivité. Le mode de prise en charge éducative pourrait également être renseigné.

## BIBLIOGRAPHIE

AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTÉ (ANDEM). Évaluation clinique et économique du dépistage néonatal de la surdité permanente par les otoémissions acoustiques, 1999

ALBERT S, BLONS H, DENOYELLE F, FELDMANN D, LOUNDON N, et coll. *SLC26A4* gene is frequently involved in non syndromic hearing impairment with inner ear malformation in Caucasian populations. *Eur J Hum Genet* (sous presse)

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Joint Committee on Infant Hearing: 1994 position statement. *Pediatrics* 1995, **95** : 152-156

BAILLE MF, ARNAUD C, CANS C, GRANDJEAN H, DU MAZAUBRUN C, RUMEAU-ROUQUETTE C. Prevalence, aetiology and care of severe and profound hearing loss. *Arch Dis Child* 1996, **75** : 129-132

BAROCH K. Universal newborn hearing screening: fine-tuning the process. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, **11** : 424-427

BESS FH, DODD-MURPHY J, PARKER RA. Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance and functional status. *Ear Hear* 1998, **19** : 339-354

BOONE R, BOWER C, MARTIN P. Failed newborn hearing screens as presentation for otitis media with effusion in the newborn population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005, **69** : 393-397

BOUVIER-COLLE MH, JOUGLA E, SCHWOEBEL V. Un registre des handicaps de l'enfant en Isère. *Rev Epidemiol et Santé Publ* 1996, **44** : 287-295

BRITISH SOCIETY OF AUDIOLOGY (BSA) RECOMMENDED PROCEDURE. Pure tone air and bone conduction threshold audiometry with and without masking and determination of uncomfortable loudness levels. BSA website March 2004

BUREAU INTERNATIONAL D'AUDIO-PHONOLOGIE (BIAP). Technical commission 02. Audiometric classification of hearing impairments, 1996

CHAN V, WONG E, MCPHERSON B. Occupational hearing loss: screening with distortion-product otoacoustic emissions. *Int J Audiol* 2004, **43** : 323-329

CONE-WESSON B, DOWELL R, TOMLIN D, RANCE G, MING WJ. The Auditory Steady-State Response: Comparisons with the Auditory Brainstem Response. *J Am Acad Audiol* 2002, **13** : 173-187

DAS VK. Aetiology of bilateral sensorineural hearing impairment in children. *Arch Dis Child* 1996, **73** : 8-12

DAUMAN R. Auditory function disturbances : diagnostic orientation. *Rev Prat* 2002, **52** : 1843-1850

DAVIS A, WOOD S, HEALY R, WEBB H, ROWE S. Risk factors for hearing disorders: epidemiologic evidence of change over time in the UK. *J Am Acad Audiol* 1995, **6** : 365-370

DELAROCHE M, THIEBAUT R, DAUMAN R. Behavioral audiometry: protocols for measuring hearing thresholds in babies aged 4–18 months. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004, **68** : 1233-1243

DENOYELLE F, WEIL D, MAW MA, WILCOX SA, LENCH NJ, et coll. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin26 gene. *Hum Mol Genet* 1997, **6** : 2173-2177

ELDEN L, POTSIC W. Screening and prevention of hearing loss in children. *Curr Opin Pediatr* 2002, **14** : 723-730

EVERETT LA, GLASER B, BECK JC, IDOL JR, BUCHS A, et coll. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 1997, **17** : 411-422

FELDMANN D, DENOYELLE F, CHAUVIN P, GARABEDIAN EN, COUDERC R, et coll. Large deletion of the GJB6 gene in deaf patients heterozygous for the GJB2 gene mutation: genotypic and phenotypic analysis. *Am J Med Genet A* 2004, **127** : 263-267

FORTNUM H, DAVIS A. Epidemiology of permanent childhood hearing impairment in Trent region, 1985-1993. *Br J Audiol* 1997, **31** : 409-446

FORTNUM HM, MARSHALL DH, SUMMERFIELD AQ. Epidemiology of the UK population of hearing-impaired children, including characteristics of those with and without cochlear implants-audiology, aetiology, comorbidity and affluence. *Int J Audiol* 2002, **41** : 170-179

GOLZ A, NETZER A, WESTERMAN T, WESTERMAN L, GILBERT D, et coll. Reading performance in children with otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005, **132** : 495-499

GREGG R, WIOREK L, ARVEDSON J. Pediatric Audiology: A review. *Pediatr Rev* 2004, **25** : 224-232

JACOBSON J, JACOBSON C. Evaluation of hearing loss in infants and young children. *Pediatr Ann* 2004, **33** : 811-821

KENNA M. Neonatal hearing screening. *Pediatr Clin North Am* 2003, **50** : 301-313

KENNEDY C, MCCANN D, CAMPBELL MJ, KIMM L, THORNTON R. Universal newborn screening for permanent childhood hearing impairment: an 8-year follow-up of a controlled trial. *Lancet* 2005, **366** : 660-662

KEREN R, HELFAND M, HOMER C, MCPHILIPPS H, LIEU T. Projected cost-effectiveness of statewide universal newborn hearing screening. *Pediatrics* 2002, **110** : 855-864

KUBBA H, MACANDIE C, RITCHIE K, MCFARLANE M. Is deafness a disease of poverty? The association between socio-economic deprivation and congenital hearing impairment. *Int J Audiol* 2004, **43** : 123-125

LACOUR B, CECCHI TENERINI R, FRESSON J, ANDRE M, BAUBEAU D, VERT P. Handicaps et périnatalité. II Pathologie périnatale et déficiences graves. *Arch Pédiatr* 1995, **2** : 117-123

MASON J, HERMANN K. Universal infant hearing screening by automated auditory brainstem response measurement. *Pediatrics* 1998, **101** : 221-228

MEHL A, THOMSON V. Newborn hearing screening: the great omission. *Pediatrics* 1998, **101** : 1-6

MILLER P. Processing of written words by individuals with prelingual deafness. *J Speech Lang Hear Res* 2004, **47** : 979-989

OLUSANYA B. Classification of childhood hearing impairment: implications for rehabilitation in developing countries. *Disabil Rehabil* 2004, **26** : 1221-1228

OOSTENBRINK P, VERHAAGEN-WARNAAR N. Otoacoustic emissions. *J Electrophysiol Technol* 2003, **29** : 198-205

PARVING A. The need for universal neonatal hearing screening – some aspects of epidemiology and identification. *Acta Paediatr* 1999, *Suppl* **432** : 69-72

RHEOP. Rapport de 12 ans d'enregistrement. Registre des handicaps de l'enfant et observatoire périnatal. Grenoble, 2001 : 46 p

RHEOP. Rapport annuel 2004. Registre des handicaps de l'enfant et observatoire périnatal. Grenoble, 2004 : 34p

ROBERTSON C, ALDRIDGE S, JARMAN F, SAUNDERS K, POULAKIS Z, OBERKLAD F. Late diagnosis of congenital sensorineural hearing impairment: why are detection methods failing? *Arch Dis Child* 1995, **72** : 11-15

ROUX AF, PALLARES-RUIZ N, VIELLE A, FAUGERE V, TEMPLIN C, et coll. Molecular epidemiology of DFNB1 deafness in France. *BMC Med Genet* 2004, **5** : 1-10

RUMEAU-ROUQUETTE C, DU MAZAUBRUN C, VERRIER A, MLIKA A. Prévalence des handicaps. Évolution dans trois générations d'enfants 1972, 1976, 1981. Éditions Inserm-Doin, Paris, 1994

RUSS S, POULAKIS Z, BARBER M, WAKE M, RICKARDS F, et coll. Epidemiology of congenital hearing loss in Victoria, Australia. *Int J Audiol* 2003, **42** : 385-390

SCOTT DA, WANG R, KREMAN TM, ANDREWS M, MCDONALD JM, et coll. Functional differences of the PDS gene product are associated with phenotypic variation in patients with Pendred syndrome and non-syndromic hearing loss (DFNB4). *Hum Mol Genet* 2000, **9** : 1709-1715

SHOUP A, OWEN K, JACKSON G, LAPTOOK A. The Parkland Memorial Hospital experience in ensuring compliance with universal newborn hearing screening follow-up. *J Pediatr* 2005, **146** : 66-72

SMITH R, BALE J, WHITE K. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet* 2005, **365** : 879-890

UUS K, DAVIS A. Epidemiology of permanent childhood hearing impairment in Estonia, 1985-1990. *Audiology* 2000, **39** : 192-197

VAN NAARDEN K, DECOUFLE P, CALDWELL K. Prevalence and characteristics of children with serious hearing impairment in metropolitan Atlanta 1991-1993. *Pediatrics* 1999, **103** : 570-575

VARTIAINEN E, KEMPPINEN P, KARJALAINEN S. Prevalence and etiology of bilateral sensorineural hearing impairment in a Finnish childhood population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997, **41** : 175-185

WAKE M, POULAKIS Z, HUGHES EK, CAREY-SARGEANT C, RICKARDS FW. Hearing impairment: a population study of age at diagnosis, severity, and language outcomes at 7-8 years. *Arch Dis Child* 2005, **90** : 238-244

WESSEX UNIVERSAL NEONATAL HEARING SCREENING TRIAL GROUP. Controlled trial of universal screening for early identification of permanent childhood hearing impairment. *Lancet* 1998, **352** : 1957-1964



WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO). Report of the first informal consultation on future programme developments for the prevention of deafness and hearing impairment. Geneva, 23-24 January 1997, WHO/PDH/97.3

YOSHINAGA-ITANO C, SEDEY A, COULTER D, MEHL A. The language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* 1998, **102** : 1161-1171

## 2

## Mécanismes acoustiques et physiques

La meilleure compréhension des mécanismes acoustiques et physiques impliqués dans la perception auditive constitue un domaine transversal par excellence. Les connaissances issues de ce domaine sont requises pour mieux comprendre les manifestations des dysfonctionnements héréditaires, et donc pour mieux les étiqueter au départ, pour explorer l'audition en période néonatale, tout cela grâce à la mise à disposition d'outils toujours plus sensibles et plus fiables. Ces connaissances constituent un pilier de la physiologie de l'audition, de concert avec les données issues d'autres approches, comme la biologie cellulaire, l'électrophysiologie et maintenant la biologie moléculaire, voire l'imagerie lorsque le fonctionnement des centres auditifs et l'étude des processus cognitifs sont en question. Enfin, pour être efficace, la réhabilitation auditive par implant, comme par appareillage conventionnel, nécessite des outils et méthodologies d'évaluation qui dérivent de l'acoustique physique. Les appareils eux-mêmes découlent des technologies suggérées par les résultats des acousticiens.

De ce fait, historiquement, loin d'être émergente, la physique à la base des connaissances fondamentales en physiologie et physiopathologie de l'audition a contribué à la connaissance bien avant qu'on ait la moindre idée de l'origine des surdités, héréditaires ou non, ni de comment les explorer ou y remédier. Ainsi, Helmholtz, Békésy, Fletcher ou Stevens ont proposé des modèles utiles antérieurement aux années 1960. Un renouveau intellectuel a eu lieu entre 1978 et 2000 grâce à l'approche de la micromécanique auditive : ce renouveau est apparu avec Kemp comme initiateur en 1976-1978, suite aux intuitions géniales de Thomas Gold en 1948 qui avaient été négligées par la communauté scientifique de l'époque. C'est en effet la micromécanique sophistiquée de l'organe auditif, dans l'oreille interne, qui permet aux performances auditives d'atteindre un degré de performance qui se situe normalement aux confins permis par les lois de la physique.

L'analyse des publications récentes montre clairement deux axes émergents, suscités par l'apparition de deux grandes questions : affiner les outils de diagnostic précoce des surdités (puisque leur dépistage universel a été récemment propulsé au premier plan), et ce qui en découle obligatoirement,

permettre une prise en charge précoce plus efficace grâce à des appareillages plus adaptés (le développement exponentiel de l'implantation cochléaire en est l'illustration la plus spectaculaire). Se greffent sur ces questions émergentes deux pistes novatrices : tenter de comprendre les défauts des appareils actuels en vue d'y remédier, et ouvrir de nouvelles indications à l'appareillage prothétique. L'analyse qui suit est donc présentée en trois parties : les deux premières concernent l'électroacoustique de la cochlée et l'investigation des voies et des centres auditifs ayant pour but d'affiner les moyens d'investigation et de diagnostic, tandis que la troisième qui porte sur les implants cochléaires et les pistes pour de nouveaux codages s'adresse à la réhabilitation auditive.

## Électroacoustique de la cochlée

L'immense majorité des surdités de perception, qu'elles soient néonatales ou acquises, impliquent un dysfonctionnement de la cochlée ou de l'interface cochlée/ neurones auditifs. Les atteintes plus centrales existent, notamment dans les presbycousies, mais très rarement de manière isolée. L'exploration de la cochlée est donc la base du dépistage et du diagnostic des surdités.

### Deux méthodes d'exploration objectives, rapides et non invasives

Les années 1970 ont vu l'émergence et le développement de deux méthodes permettant de tester objectivement la cochlée et/ou les voies auditives : d'une part les potentiels évoqués auditifs précoces (PEAP) qui consistent à isoler la partie d'un électroencéphalogramme synchrone de stimuli auditifs brefs (Jewett et coll., 1970), et d'autre part les otoémissions acoustiques (OEA), sons réémis par certaines cellules cochléaires, les cellules ciliées externes (CCE), en réponse à des stimuli acoustiques brefs ou continus (Kemp, 1978). Le test des OEA prend quelques dizaines de secondes par oreille, tout en nécessitant un calme relatif, tandis que celui des PEAP requiert plutôt 20 minutes dans sa version diagnostique et un calme quasi parfait, donc chez le jeune enfant un sommeil profond, une sédation voire une anesthésie. La présence des OEA indique une fonction normale des CCE, et par extrapolation, tend à démontrer une audition normale, parce que les CCE sont le plus souvent impliquées dans une surdité de perception. *A contrario*, l'absence d'OEA démontre – si la transmission du son a été normale, donc en l'absence de problème technique ou d'anomalie des oreilles externe et moyenne – une surdité de perception d'au moins 30 dB. Les PEAP, quant à elles, exigent pour leur recueil l'utilisation de sons très brefs, ne contenant guère que des fréquences autour de 2 à 4 kHz (sauf les *Auditory Steady-State Responses* – ASSR – en cours de mise au point). Ils permettent une estimation du seuil auditif dans cet intervalle fréquentiel, ainsi

qu'une différenciation entre pathologies de la cochlée et des voies nerveuses, très utile en cas de suspicion de neuropathie. Grâce au développement d'algorithmes rapides et automatisés dans les années 1990-2000, les deux méthodes, PEAP et OEA, sont implémentées dans des appareils de dépistage automatisés.

### Résultats émergents

Parmi les otoémissions acoustiques, les réponses dites « produits de distortion acoustique » ou DPOAE (*Distortion-Product Otoacoustic Emissions*) sont très intéressantes car elles informent sur une zone étroite de la cochlée, ciblée par l'expérimentateur en fonction des fréquences de stimulation qu'il sélectionne. Les DPOAE semblent pouvoir donner un accès non invasif à des paramètres internes autrement difficiles d'accès. Ainsi, la mesure de la compression dans la cochlée (Bian, 2004 ; Sisto et Moleti, 2004), l'évaluation de certains aspects de la maturation de la cochlée chez le jeune enfant (Abdala, 2003 et 2004) et des tentatives d'évaluer l'étendue des restes auditifs en cas de surdité (Carvalho et coll., 2004 ; Muller et Jansen, 2004) ont été menées à bien grâce à la mesure de certaines caractéristiques des DPOAE.

Dans un tout autre ordre d'idées, l'utilisation des DPOAE donne aussi des pistes pour passer outre les éventuels problèmes de transmission à travers l'oreille moyenne. En effet, le problème des faux positifs (de l'ordre de quelques % mais qui perturbent gravement les programmes de dépistage universel néonatal) est largement dû aux interactions négatives entre une transmission momentanément défectueuse et la détection des otoémissions. Récemment, plusieurs auteurs ont proposé des critères – assez proches les uns des autres – d'identification des pathologies de transmission et ont pu évaluer les conséquences sur les otoémissions : ces résultats ont reposé soit sur l'utilisation de la méthode mixte électrique et acoustique (Bhagat et Champlin, 2004), soit sur des mesures de réflectance (Keefe et coll., 2003a et b ; Gehr et coll., 2004). Pour remédier à l'impact négatif des problèmes transmissionnels sur la fiabilité des otoémissions, Keefe et coll. (2003a) proposent de mieux tenir compte des caractéristiques individuelles des oreilles testées. Vannier et Avan (2005), par la simple analyse de la forme des stimuli acoustiques, identifient a posteriori les principaux problèmes transmissionnels susceptibles d'avoir fait disparaître les otoémissions.

### Investigations des voies nerveuses et des centres auditifs

Des méthodes spécifiques d'investigation des voies et centres auditifs doivent être développées, en complément des méthodes sus-mentionnées, soit

dans le but d'affiner le diagnostic objectif en accédant à des données concernant des fréquences difficilement évaluables conventionnellement, soit pour estimer comment les centres cérébraux s'adaptent à la réception de messages atténués ou distordus en provenance d'une cochlée anormale.

### **Quelques pistes pour un diagnostic objectif plus précis d'une surdité congénitale**

Tandis que les OEA et les PEAP de dépistage permettent de trier les bébés entre « normaux » et « suspects de surdité » au stade d'un programme de dépistage universel tel que celui mis en place en France, ce sont principalement les PEAP, cette fois de diagnostic, qui permettent d'établir le degré d'une surdité une fois celle-ci dépistée. Or, les PEAP utilisent par essence des stimuli très brefs dont le spectre fréquentiel est de ce fait restreint à des fréquences assez élevées. Dans le but d'étendre la réalisation d'un « audiogramme » objectif à des fréquences plus basses, ce qui peut faciliter l'instauration précoce d'un appareillage amplificateur bien réglé, la technique dite des ASSR (*auditory steady-state responses*), proposée sous diverses formes il y a plus d'une décennie, a été récemment développée ; depuis 2 à 3 ans, deux appareils au moins sont commercialisés avec une option ASSR. Cette technique recherche dans l'électroencéphalogramme la trace des réponses des voies nerveuses auditives (Pratt et coll., 2002) à des sons continus de fréquence  $f$ , modulés en amplitude ou en fréquence à une cadence prédéterminée. La présence de cette trace indique que le seuil auditif à la fréquence  $f$  est dépassé, et ce sans contrainte sur la valeur de  $f$ , qu'on peut notamment choisir à 500 ou 1 000 Hz.

Les données encore peu nombreuses sont surtout disponibles chez des adultes pour lesquels on dispose comme contrôle de l'audiogramme traditionnel (Picton et coll., 2003 ; Luts et Wouters, 2005 ; Petitot et coll., 2005). Ces données indiquent pour le moment une faisabilité correcte, que le sujet soit éveillé ou endormi, mais les valeurs de seuil déterminées en ASSR semblent biaisées dans le sens du pessimisme (de 15 à 30 dB selon les estimations), et ce d'autant plus que le vrai seuil est proche de la normale. Ceci pousse pour l'instant à considérer les résultats d'ASSR avec circonspection, mais suggère aussi que dans le cas où les ASSR sont les plus utiles a priori – c'est-à-dire dans l'évaluation en basses fréquences des seuils d'un bébé qui présente une forte élévation de seuil en hautes fréquences (révélée par les PEAP classiques) – leurs résultats pourraient guider un appareillage conventionnel précoce, préalable nécessaire avant toute éventuelle décision d'implantation (Firszt et coll., 2004). À noter toutefois que lorsque les ASSR sont pratiqués chez le jeune enfant, il n'existe pas pour l'instant de véritable contrôle de leurs résultats, hormis l'analyse des PEAP classiques, dont la gamme de fréquences est limitée, ainsi que le niveau maximum testable.

### Place privilégiée de la magnéto-encéphalographie

Grâce à l'émergence de la magnéto-encéphalographie (MEG), l'étude des représentations cérébrales impliquées dans l'analyse de paramètres acoustiques essentiels (analyse des fréquences, de la hauteur, des modulations d'amplitude, détermination du type d'informations extraites lorsque plusieurs représentations redondantes sont disponibles, temporelles et spectrales) a pu commencer à être abordée. Les connaissances dérivées, encore très embryonnaires, seront certainement essentielles pour ajuster les algorithmes des appareils implantés, pour le moment inadéquats dans nombre de situations.

L'usage des autres méthodes d'imagerie (notamment PET et IRMf) reste très limité parce qu'elles nécessitent l'administration de substances radioactives ou l'usage d'appareillages extrêmement bruyants interférant avec les stimuli auditifs à étudier. Enfin, la cartographie électroencéphalographique (EEG) classique dans d'autres domaines est notoirement inefficace dans le cas de l'audition en raison de la géométrie inadéquate du cortex auditif. Dans le cas des centres auditifs intermédiaires, peu de publications récentes ont repris les travaux pourtant assez intensifs des années 1995-2000 sur les réponses évoquées électriques de type EEG (MMN ou *mismatch negativity*, notamment) peut-être en raison de résultats décevants ou difficilement utilisables en situations cliniques.

### Plasticité corticale, redondance et cohérence des informations extraites

La plasticité du cortex auditif est révélée par l'apparition et la disparition rapide de performances aberrantes au niveau de transitions brusques entre zones auditivement normales et sourdes (Thai-Van et coll., 2003). Une plasticité à court terme existe aussi pour les tâches de discrimination de hauteur, différente selon l'hémisphère (Ozaki et coll., 2004). Les études de MEG montrent l'existence de cartes tonotopiques multiples dans le cortex auditif pour des sons purs (Gabriel et coll., 2004), de même pour des sons modulés en amplitude (Weisz et coll., 2004). Fujioka et coll. (2003) montrent par MEG que les représentations corticales du spectre fréquentiel d'un son se révèlent complexes, différentes selon la complexité du son, et qu'elles exploitent les informations temporelles et spectrales bien que celles-ci soient le plus souvent redondantes.

L'application la plus directe de ces considérations est fournie par un travail d'Oxenham et coll. (2004) qui ont montré qu'une représentation tonotopique correcte est nécessaire pour que la perception de hauteur d'un son complexe soit possible (alors que pour un son pur, l'information temporelle peut suffire même si la tonotopie est fautive). Une situation classique où la tonotopie est décalée est celle d'un implant cochléaire, car la profondeur d'insertion

tion des électrodes est rarement parfaite. Les indices de hauteur disparaissent alors pour les sons complexes, or ils auraient été critiques pour permettre des performances correctes en présence de bruit ou de sources multiples concurrentes, et de fait les implantés cochléaires sont notoirement peu performants dans ces conditions. Les considérations portant sur le traitement des informations acoustiques par le cerveau débouchent donc directement sur la réhabilitation des personnes sourdes et sur la conception et l'évaluation des appareils.

Le relatif faible nombre de publications récentes à ce sujet n'est pas étonnant : les protocoles d'étude sont lourds, les matériels nécessaires coûteux et de diffusion encore récemment limitée à de gros centres. L'implantation cochléaire, terrain de choix pour l'expérimentation dans le domaine, vient seulement d'atteindre un stade adéquat pour constituer des séries de patients homogènes et assez grandes pour aboutir à des résultats non sujets à des biais d'échantillonnage. Un nombre élevé de questions pourront passer d'un stade de connaissances empiriques à un stade documenté à condition que l'effort d'investigation se poursuive et s'intensifie. L'enjeu est aussi l'évaluation des pratiques de réhabilitation et le meilleur choix des indications.

## **Implant cochléaire, nouveaux codages et nouvelles indications**

Depuis plus d'une dizaine d'années, l'implantation cochléaire est devenue une technique de routine pour la réhabilitation des surdités totales ou profondes, voire sévères, dès lors qu'elles ne sont pas appareillables conventionnellement. Elle donne d'excellents résultats en ce qui concerne la perception de la parole dans le silence. Chez l'enfant sourd, il faut rappeler que pour obtenir ces excellents résultats, comparables à ceux de l'enfant entendant, l'implantation doit survenir tôt, en tout état de cause avant 6 ans, de préférence avant 3 ans, avec un optimum autour d'un an.

Toutefois, il est systématiquement constaté que dans le bruit, les performances des sujets implantés se dégradent beaucoup (Dorman et coll., 2002 ; Stickney et coll., 2004), et que même dans le silence, les performances en perception de la musique, ou en reconnaissance d'un locuteur grâce à sa voix, sont très mauvaises (Leal et coll., 2003 ; Kong et coll., 2004 ; McDermott, 2004). Selon ces auteurs, au moins 32 canaux effectivement fonctionnels seraient requis pour permettre ce type de perception, alors qu'un implant cochléaire n'en fournit guère que 5 à 8 à un instant donné. Les raisons en sont évidentes : en l'absence de bruit, les contextes temporel et spectral sont redondants à condition d'être cohérents, mais ils ne le sont pas toujours (Oxenham et coll., 2004). Cependant, en cas de bruit ou de paroles en compétition, et *a fortiori* chez un implanté cochléaire, l'utilisation

des deux contextes est nécessaire (Kong et coll., 2005). En particulier, en situation acoustique difficile, les performances auditives nécessitent l'exploitation d'indices temporels fins en complément des indices spectraux. Or, deux points, présentés ci-après, sont issus de recherches récentes sur l'implant cochléaire, le non-respect de la tonotopie naturelle par les électrodes et le manque de structure temporelle fine.

### Structure temporelle et codage électrique

Le codage phonétique de la parole dans l'implant exploite un principe tonotopique : des électrodes différentes, en place à des endroits différents, sont activées en fonction des fréquences identifiées dans le signal acoustique. Sur le plan temporel, l'enveloppe de la parole est respectée (modulations d'amplitude lentes) et on sait depuis longtemps que cette enveloppe suffit à donner une intelligibilité correcte dans le silence. Mais la structure temporelle fine des signaux acoustiques n'est pas codée par un implant cochléaire car les fibres nerveuses ne peuvent être stimulées au-delà d'une cadence de 300 Hz (Litvak et coll., 2003a). Deux difficultés se présentent aux implantés : d'une part, en général, l'insertion des électrodes n'est pas assez profonde pour respecter la carte tonotopique naturelle : la carte proposée est décalée vers le haut ; d'autre part, à l'heure actuelle, à cause du non-respect de la structure fine temporelle du signal, un implant cochléaire n'apporte aucune donnée assez précise sur la fréquence fondamentale du son ( $f_0$ ), si ce n'est jusqu'à 300 Hz.

Il en résulte que le codage de la hauteur d'un son est problématique car les centres auditifs ne reçoivent pas les informations requises, ou ne les reçoivent pas de manière cohérente. La non-perception de la hauteur des sons codés à travers un implant cochléaire explique les médiocres performances en ce qui concerne la reconnaissance de morceaux de musique ou de la voix de locuteurs. De manière encore plus pénalisante, la perception dans le bruit est dégradée, car en présence de sons interférents, la hauteur du son à repérer est l'un des attributs perceptifs essentiels qui permettent de le rendre perceptible et identifiable, et qui fait alors défaut dans le cas de l'implant.

### Perspectives d'amélioration du codage par un implant cochléaire

Les premières étapes en ce sens ont été, d'abord, d'analyser plus finement les mécanismes de perception chez les implantés en termes de perception des qualités de base d'un signal (force sonore, hauteur et timbre ; McDermott et coll., 2003), de discrimination (Teoh et coll., 2003 ; Wojtczak et coll., 2003) et de résolution temporelle (Vollmer et coll., 2005), ce qui a permis d'identifier certains facteurs d'intelligibilité. Il faut aussi mieux maîtriser la connaissance des interactions physiques entre canaux ou électrodes intraco-



chléaires par une meilleure mesure (Chatterjee, 2003 ; Cohen et coll., 2003 ; De Balthasar et coll., 2003 ; Abbas et coll., 2004 ; Chatterjee et Oba, 2004 ; Cohen et coll., 2004). Quelques efforts ont également été déployés pour mieux évaluer les résultats fonctionnels d'implantations, par une meilleure utilisation des méthodes psychophysiques classiques (qui restent quand même très difficilement applicables chez l'enfant) ou par le recueil de réponses objectives par télémetrie (Dillier et coll., 2002 ; Smoorenburg et coll., 2002 ; Charasse et coll., 2003 ; Firszt et coll., 2003 ; Wackym et coll., 2004) ; mais ces réponses restent très tributaires du matériel et des logiciels mis à disposition par les fabricants, souvent co-signataires des travaux publiés.

Les efforts pour améliorer les performances des implants cochléaires portent d'abord sur les aspects temporels et spectraux fins, en examinant la possibilité d'augmenter le nombre de canaux fonctionnels, pour l'instant limités à une ou deux dizaines. Pour commencer à tester des manières plus efficaces de stimuler les neurones auditifs, des études expérimentales sur modèles animaux ont été menées (Litvak et coll., 2003a, b et c), montrant pourquoi et comment la synchronisation excessive des neurones par les stimulations électriques est préjudiciable, et suggérant qu'elle pourrait être rendue plus naturelle au moyen de l'émission de trains d'impulsions à haute cadence. Chez l'animal implanté en aigu, les représentations neurales des sons complexes s'améliorent par de tels procédés.

Zeng et coll. (2005) ont travaillé à des simulations de codage de parole, avec et sans bruit, présentées à des sujets normaux et implantés. Ces simulations incluaient ou non des indices de modulation de fréquence lente en plus des modulations d'amplitude habituellement codées. L'apport en situation bruitée des informations de modulation de fréquence a été net. La faisabilité d'une telle stratégie semble réelle (Nie et coll., 2005), et plusieurs méthodes de codage sont en cours de test.

### **Extension des indications d'implant cochléaire**

Non seulement de nouveaux codages sont en cours de conception pour améliorer les performances des implants cochléaires dans les indications devenues « classiques », mais de nouvelles techniques d'implantation émergent pour permettre de nouvelles indications. Par exemple, il est désormais moins difficile de placer un implant dans une cochlée partiellement ossifiée ou mal formée, car des porte-électrodes courts sont disponibles et semblent d'efficacité durable (Anderson et coll., 2005).

Deux constatations ont fourni une forte incitation à procéder à des évolutions encore plus ambitieuses : premièrement, en appareillage conventionnel, la perte de la stéréophonie est dommageable et sa restauration apporte de gros bénéfices en situation bruitée ; il devrait en être de même en implan-

tation cochléaire, or celle-ci est le plus souvent monaurale pour des raisons économiques bien sûr, mais aussi parce que techniquement, une intervention simultanée sur les deux oreilles présente certains risques. La mise au point de stratégies d'implantation binaurale est un sujet actuel. Deuxièmement, les personnes implantées qui conservent des restes auditifs basses fréquences même rudimentaires dans l'oreille opposée ont des performances souvent très bonnes (Gantz et Turner, 2003 ; Turner et coll., 2004). Ceci fait penser que l'apport d'une amplification acoustique du côté implanté, si la partie de cochlée codant pour les basses fréquences est encore fonctionnelle et n'est pas détruite lors de l'implantation, est intéressant.

La pose d'implants bilatéraux a été initiée, mais son apport semble limité pour l'instant par le manque de processeurs respectant les indices – notamment temporels – indispensables à la réalisation d'une véritable stéréophonie (Thai-Van et coll., 2002 ; Long et coll., 2003 ; Dorman et Dahlstrom, 2004 ; Nopp et coll., 2004 ; Schleich et coll., 2004) : pour cela, des études sont en cours (Truy et coll., 2002). Les conclusions des expériences encore ponctuelles réalisées récemment soulignent toutes la nécessité d'une meilleure prise en compte de la structure temporelle fine par les processeurs (Van Hoesel et Tyler, 2003) : on en revient donc au même challenge que pour l'implant monaural dans le bruit traité précédemment. Quoiqu'il en soit, il faudra tenir compte de l'existence de périodes critiques (quelques années) au-delà desquelles les tentatives de restitution de fonctions stéréophoniques risquent d'être définitivement vouées à l'échec (Sharma et coll., 2005).

Un implant mixte électroacoustique est constitué d'un porte-électrodes court qui stimule électriquement le contingent hautes fréquences du nerf auditif tandis que la zone basses fréquences est stimulée naturellement (acoustiquement). La faisabilité de ce type d'implantation, sans endommager la cochlée apicale encore fonctionnelle, se confirme entre les mains de plusieurs équipes (James et coll., 2005). Son apport est en cours d'étude (Gantz et Turner, 2003), mais dès maintenant le respect d'aspects importants de la structure des signaux (fréquence fondamentale, hauteur) semble un atout.

Par ailleurs, on remarque que les implants du tronc cérébral, réservés au cas où le nerf auditif, détruit, ne peut plus être stimulé, et qui sont posés directement au contact du noyau cochléaire, restent rarement utilisés et ne font l'objet de pratiquement aucune publication récente exploitable.

**En conclusion**, trois facteurs interdépendants ont joué un rôle moteur important dans les avancées récentes en acoustique physiologique : l'émergence de politiques de dépistage néonatal auditif universel, la découverte des bases moléculaires d'un nombre croissant de surdités néonatales d'origine génétique, et la reconnaissance du succès de l'implantation cochléaire dans

les cas de surdité de perception non réhabilitables conventionnellement et opérées précocement. Les deux premiers facteurs incitent à pousser plus loin les performances des tests d'exploration fonctionnelle de la cochlée et des voies auditives. Le troisième remet au premier plan le challenge qui consisterait à concevoir des appareillages performants, même dans les conditions acoustiques adverses. Il resterait à chiffrer les performances des sujets appareillés, sachant que celles-ci ne se manifestent le plus souvent qu'à l'issue d'une période assez longue au cours de laquelle la plasticité cérébrale est sollicitée. L'imagerie fonctionnelle cérébrale semble désormais à même de fournir une partie des outils requis pour l'évaluer, la psychoacoustique restant un outil confirmé pour accéder à une analyse fine des performances. La concrétisation des progrès actuels et l'essor des progrès à venir reposent donc sur un renforcement des domaines de recherches couplant la physique, la physiologie moléculaire, l'imagerie, l'ingénierie et les neurosciences cognitives.

## BIBLIOGRAPHIE

ABBAS PJ, HUGHES ML, BROWN CJ, MILLER CA, SOUTH H. Channel interaction in cochlear implant users evaluated using the electrically evoked compound action potential. *Audiol Neurotol* 2004, **9** : 203-213

ABDALA C. A longitudinal study of distortion product otoacoustic emission ipsilateral suppression and input/output characteristics in human neonates. *J Acoust Soc Am* 2003, **114** : 3239-3250

ABDALA C. Distortion product otoacoustic emission (2f1-f2) suppression in 3-month-old infants: evidence for postnatal maturation of human cochlear function? *J Acoust Soc Am* 2004, **116** : 3572-3580

ANDERSON I, PITTERL M, SKARZYNSKI H, EVANS R, GODEY B, et coll. Long-term data on children implanted with a short electrode array. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005, **69** : 157-164

BHAGAT SP, CHAMPLIN CA. Evaluation of distortion products produced by the human auditory system. *Hear Res* 2004, **193** : 51-67

BIAN L. Cochlear compression: effects of low-frequency biasing on quadratic distortion product otoacoustic emission. *J Acoust Soc Am* 2004, **116** : 3559-3571

CARVALHO S, MOM T, GILAIN L, AVAN P. Frequency specificity of distortion-product otoacoustic emissions produced by high-level tones despite inefficient cochlear electromechanical feedback. *J Acoust Soc Am* 2004, **116** : 1639-1648

CHARASSE B, THAI-VAN H, BERGER-VACHON C, COLLET L. Assessing auditory nerve recovery function with a modified subtraction method: results and mathematical modeling. *Clin Neurophysiol* 2003, **114** : 1307-1315

28 CHATTERJEE M. Modulation masking in cochlear implant listeners: envelope versus tonotopic components. *J Acoust Soc Am* 2003, **113** : 2042-2053

CHATTERJEE M, OBA SI. Across- and within-channel envelope interactions in cochlear implant listeners. *J Assoc Res Otolaryngol* 2004, **5** : 360-375

COHEN LT, RICHARDSON LM, SAUNDERS E, COWAN RS. Spatial spread of neural excitation in cochlear implant recipients: comparison of improved ECAP method and psychophysical forward masking. *Hear Res* 2003, **179** : 72-87

COHEN LT, SAUNDERS E, RICHARDSON LM. Spatial spread of neural excitation: comparison of compound action potential and forward-masking data in cochlear implant recipients. *Int J Audiol* 2004, **43** : 346-355

DE BALTHASAR C, BOEX C, COSENDI G, VALENTINI G, SIGRIST A, PELIZZONE M. Channel interactions with high-rate biphasic electrical stimulation in cochlear implant subjects. *Hear Res* 2003, **182** : 77-87

DILLIER N, LAI WK, ALMQVIST B, FROHNE C, MULLER-DEILE J, et coll. Measurement of the electrically evoked compound action potential via a neural response telemetry system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002, **111** : 407-414

DORMAN MF, LOIZOU PC, SPAHR AJ, MALOFF E. Factors that allow a high level of speech understanding by patients fit with cochlear implants. *Am J Audiol* 2002, **11** : 119-123

DORMAN MF, DAHLSTROM L. Speech understanding by cochlear-implant patients with different left- and right-ear electrode arrays. *Ear Hear* 2004, **25** : 191-194

FIRSZT JB, WACKYM PA, GAGGL W, BURG LS, REEDER RM. Electrically evoked auditory brain stem responses for lateral and medial placement of the Clarion HiFocus electrode. *Ear Hear* 2003, **24** : 184-190

FIRSZT JB, GAGGL W, RUNGE-SAMUELSON CL, BURG LS, WACKYM PA. Auditory sensitivity in children using the auditory steady-state response. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, **130** : 536-540

FUJIOKA T, ROSS B, OKAMOTO H, TAKESHIMA Y, KAKIGI R, PANTEV C. Tonotopic representation of missing fundamental complex sounds in the human auditory cortex. *Eur J Neurosci* 2003, **18** : 432-440

GABRIEL D, VEUILLET E, RAGOT R, SCHWARTZ D, DUCORPS A, et coll. Effect of stimulus frequency and stimulation site on the N1m response of the human auditory cortex. *Hear Res* 2004, **197** : 55-64

GANTZ BJ, TURNER CW. Combining acoustic and electrical hearing. *Laryngoscope* 2003, **113** : 1726-1730

GEHR DD, JANSSEN T, MICHAELIS CE, DEINGRUBER K, LAMM K. Middle ear and cochlear disorders result in different DPOAE growth behaviour: implications for the differentiation of sound conductive and cochlear hearing loss. *Hear Res* 2004, **193** : 9-19

JAMES C, ALBEGGER K, BATTMER R, BURDO S, DEGGOUJ N, et coll. Preservation of residual hearing with cochlear implantation: how and why. *Acta Otolaryngol* 2005, **125** : 481-491

JEWETT DL, ROMANO MN, WILLISTON JS. Human auditory evoked potentials: possible brain stem components detected on the scalp. *Science* 1970, **167** : 1517-1518

- KEEFE DH, ZHAO F, NEELY ST, GORGA MP, VOHR BR. Ear-canal acoustic admittance and reflectance effects in human neonates. I. Predictions of otoacoustic emission and auditory brainstem responses. *J Acoust Soc Am* 2003a, **113** : 389-406
- KEEFE DH, GORGA MP, NEELY ST, ZHAO F, VOHR BR. Ear-canal acoustic admittance and reflectance measurements in human neonates. II. Predictions of middle-ear in dysfunction and sensorineural hearing loss. *J Acoust Soc Am* 2003b, **113** : 407-422
- KEMP DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 1978, **64** : 1386-1391
- KONG YY, CRUZ R, JONES JA, ZENG FG. Music perception with temporal cues in acoustic and electric hearing. *Ear Hear* 2004, **25** : 173-185
- KONG YY, STICKNEY GS, ZENG FG. Speech and melody recognition in binaurally combined acoustic and electric hearing. *J Acoust Soc Am* 2005, **117** : 1351-1361
- LEAL MC, SHIN YJ, LABORDE ML, CALMELS MN, VERGES S, et coll. Music perception in adult cochlear implant recipients. *Acta Otolaryngol* 2003, **123** : 826-835
- LITVAK LM, SMITH ZM, DELGUTTE B, EDDINGTON DK. Desynchronization of electrically evoked auditory-nerve activity by high-frequency pulse trains of long duration. *J Acoust Soc Am* 2003a, **114** : 2066-2078
- LITVAK LM, DELGUTTE B, EDDINGTON DK. Improved temporal coding of sinusoids in electric stimulation of the auditory nerve using desynchronizing pulse trains. *J Acoust Soc Am* 2003b, **114** : 2079-2098
- LITVAK LM, DELGUTTE B, EDDINGTON DK. Improved neural representation of vowels in electric stimulation using desynchronizing pulse trains. *J Acoust Soc Am* 2003c, **114** : 2099-2111
- LONG CJ, EDDINGTON DK, COLBURN HS, RABINOWITZ WM. Binaural sensitivity as a function of interaural electrode position with a bilateral cochlear implant user. *J Acoust Soc Am* 2003, **114** : 1565-1574
- LUTS H, WOUTERS J. Comparison of MASTER and AUDERA for measurement of auditory steady-state responses. *Int J Audiol* 2005, **44** : 244-253
- MCDERMOTT HJ, MCKAY CM, RICHARDSON LM, HENSHALL KR. Application of loudness models to sound processing for cochlear implants. *J Acoust Soc Am* 2003, **114** : 2190-2197
- MCDERMOTT HJ. Music perception with cochlear implants: a review. *Trends Amplif* 2004, **8** : 49-82
- MULLER J, JANSSEN T. Similarity in loudness and distortion product otoacoustic emission input/output functions: implications for an objective hearing aid adjustment. *J Acoust Soc Am* 2004, **115** : 3081-3091
- NIE K, STICKNEY GS, ZENG FG. Encoding frequency modulation to improve cochlear implant performance in noise. *IEEE Trans Biomed Eng* 2005, **52** : 64-73
- NOPP P, SCHLEICH P, D'HAESE P. Sound localization in bilateral users of MED-EL COMBI 40/40+ cochlear implants. *Ear Hear* 2004, **25** : 205-214

- OXENHAM AJ, BERNSTEIN JG, PENAGOS H. Correct tonotopic representation is necessary for complex pitch perception. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, **101** : 1421-1425
- OZAKI I, JIN CY, SUZUKI Y, BABA M, MATSUNAGA M, HASHIMOTO I. Rapid change of tonotopic maps in the human auditory cortex during pitch discrimination. *Clin Neurophysiol* 2004, **115** : 1592-1604
- PETITOT C, COLLET L, DURRANT JD. Auditory steady-state responses (ASSR) : effects of modulation and carrier frequencies. *Int J Audiol* 2005, **44** : 567-573
- PICTON TW, JOHN MS, DIMITRIJEVIC A, PURCELL D. Human auditory steady-state responses. *Int J Audiol* 2003, **42** : 177-219
- PRATT H, MITTELMAN N, BLEICH N, ZAAROOR M. Band-pass specific contributions of multiple generators to the auditory 40-Hz steady state potentials. *Ear Hear* 2002, **23** : 41-48
- SCHLEICH P, NOPP P, D'HAESE P. Head shadow, squelch, and summation effects in bilateral users of the MED-EL COMBI 40/40+ cochlear implant. *Ear Hear* 2004, **25** : 197-204
- SHARMA A, DORMAN MF, KRAL A. The influence of a sensitive period on central auditory development in children with unilateral and bilateral cochlear implants. *Hear Res* 2005, **203** : 134-143
- SISTO R, MOLETI A. Modeling the growth rate of distortion product otoacoustic emissions by active nonlinear oscillators. *J Acoust Soc Am* 2004, **116** : 1632-1638
- SMOORENBURG GF, WILLEBOER C, VAN DIJK JE. Speech perception in nucleus CI24M cochlear implant users with processor settings based on electrically evoked compound action potential thresholds. *Audiol Neurotol* 2002, **7** : 335-347
- STICKNEY GS, ZENG FG, LITOVSKY R, ASSMANN P. Cochlear implant speech recognition with speech maskers. *J Acoust Soc Am* 2004, **116** : 1081-1091
- TEOH SW, NEUBURGER HS, SVIRSKY MA. Acoustic and electrical pattern analysis of consonant perceptual cues used by cochlear implant users. *Audiol Neurotol* 2003, **8** : 269-285
- THAI-VAN H, GALLEGOS S, TRUY E, VEUILLET E, COLLET L. Electrophysiological findings in two bilateral cochlear implant cases: does the duration of deafness affect electrically evoked auditory brain stem responses? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002, **111** : 1008-1014
- THAI-VAN H, MICHEYL C, MOORE BC, COLLET L. Enhanced frequency discrimination near the hearing loss cut-off: a consequence of central auditory plasticity induced by cochlear damage? *Brain* 2003, **126** : 2235-2245
- TRUY E, IONESCU E, CERUSE P, GALLEGOS S. The binaural digisonic cochlear implant: surgical technique. *Otol Neurotol* 2002, **23** : 704-709
- TURNER CW, GANTZ BJ, VIDAL C, BEHRENS A, HENRY BA. Speech recognition in noise for cochlear implant listeners: benefits of residual acoustic hearing. *J Acoust Soc Am* 2004, **115** : 1729-1735
- VAN HOESEL RJ, TYLER RS. Speech perception, localization, and lateralization with bilateral cochlear implants. *J Acoust Soc Am* 2003, **113** : 1617-1630

VANNIER E, AVAN P. Classification of technical pitfalls in objective universal hearing screening by otoacoustic emissions, using an ARMA model of the stimulus waveform and bootstrap cross-validation. *Med Eng Phys* 2005, **27** : 669-677

VOLLMER M, LEAKE PA, BEITEL RE, REBSCHER SJ, SNYDER RL. Degradation of Temporal Resolution in the Auditory Midbrain Following Prolonged Deafness is Reversed by Electrical Stimulation of the Cochlea. *J Neurophysiol* 2005, **93** : 3339-3355

WACKYM PA, FIRSZT JB, GAGGL W, RUNGE-SAMUELSON CL, REEDER RM, RAULIE JC. Electrophysiologic effects of placing cochlear implant electrodes in a perimodiolar position in young children. *Laryngoscope* 2004, **114** : 71-76

WEISZ N, KEIL A, WIENBRUCH C, HOFFMEISTER S, ELBERT T. One set of sounds, two tonotopic maps: exploring auditory cortex with amplitude-modulated tones. *Clin Neurophysiol* 2004, **115** : 1249-1258

WOJTCZAK M, DONALDSON GS, VIEMEISTER NF. Intensity discrimination and increment detection in cochlear-implant users. *J Acoust Soc Am* 2003, **114** : 396-407

ZENG FG, NIE K, STICKNEY GS, KONG YY, VONGPHOE M, et coll. Speech recognition with amplitude and frequency modulations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, **102** : 2293-2298

## 3

## Physiopathologie des différentes atteintes de l'audition

Les troubles de l'audition peuvent affecter les organes de transmission du son (oreille externe et oreille moyenne) ou/et les organes qui analysent et transforment le son en processus biologiques et assurent son codage nerveux (oreille interne et système auditif central). Une grande partie des troubles de l'audition concerne des altérations de la transmission du son ; dans ces pathologies, des approches chirurgicales sont généralement possibles et donnent de bons résultats. Pour les pathologies atteignant les organes sensoriels et nerveux, réalisant les fonctions de transduction, analyse et codage du son, les approches thérapeutiques sont beaucoup plus difficiles et ne permettent pas le plus souvent d'obtenir des résultats satisfaisants. Cependant au cours des dernières années, de nombreuses avancées scientifiques fondamentales ont été réalisées et elles font émerger de nouvelles perspectives thérapeutiques très prometteuses.

Les pathologies auditives peuvent être classées en deux grandes catégories : les surdités et les acouphènes. On distingue aussi dans les pathologies celles dont on connaît la cause comme le bruit et les médicaments ototoxiques par exemple, et celles pour lesquelles la (ou les) cause(s) ne sont que peu ou pas identifiées(s) comme les surdités brusques et la maladie de Ménière ; enfin, une place particulière doit être faite au vieillissement auditif. Lorsqu'on connaît les causes, on peut les reproduire expérimentalement et on dispose de modèles expérimentaux qui permettent des progrès plus valides. Les processus physiopathologiques associés aux différentes surdités et aux acouphènes semblent dans leur très grande majorité provenir de dysfonctionnements de l'oreille interne affectant conséquemment le fonctionnement du système auditif cérébral. Les diverses surdités et les acouphènes présentent des altérations perceptives qui peuvent être très différentes indiquant des processus physiopathologiques sous-jacents différents. Nécessairement, les avancées expérimentales et cliniques étudient séparément les différentes surdités. C'est ainsi que l'on présente ci-après en traitant successivement de diverses surdités puis des acouphènes, plusieurs progrès fondamentaux et cliniques semblant fournir les avancées les plus prometteuses. Au-delà de la division



en différentes pathologies, il apparaît clairement que nombre de progrès proviennent de mêmes découvertes fondamentales qui trouvent des applications dans diverses pathologies. Une partie du chapitre est ainsi consacrée aux progrès récents concernant les processus dégénératifs et régénératifs spontanés ou induits. En parallèle aux développements biologiques, des progrès ont été réalisés en acoustique auditive et sont présentés dans une section dédiée aux prothèses auditives. La forte multiplication du nombre d'études réalisées au cours des dernières années a conduit à la sélection de références bibliographiques les plus récentes.

## **Causes environnementales et médicamenteuses**

Les surdités ayant des causes environnementales ou médicamenteuses représentent une part très importante de l'ensemble des surdités, en particulier celles dues aux bruits de niveau sonore excessif. Les causes étant connues, et aisément reproductibles expérimentalement, ces surdités ont été l'objet de nombreuses recherches et des normes préventives ont été établies. Cependant, il existe toujours des expositions à des niveaux sonores excessifs et l'emploi de certains médicaments ototoxiques est encore nécessaire dans des cas graves d'infection ou de cancer. Les connaissances des processus physiopathologiques sous-jacents à ces surdités ont fait des progrès considérables et des moyens pharmacologiques de prévenir ou guérir commencent à être établis.

### **Bruit**

L'exposition au bruit est une des causes majeures de troubles de l'audition dans nos sociétés (Smith, 1998). Les personnes exposées régulièrement à des bruits intenses qui détériorent leur audition ont le plus souvent une perte de sensibilité auditive sur les fréquences alentour de 4 000 Hz qui se présente comme une encoche sur leur audiogramme, et des acouphènes associés. Les relations entre dommage physiologique et quantité d'énergie acoustique ont permis depuis plusieurs années de déterminer des niveaux sonores et des durées d'exposition définissant des limites à ne pas franchir. Ces limites toutefois ont une valeur statistique et on observe une grande variabilité individuelle de vulnérabilité au bruit. Un des aspects importants reste la détermination des paramètres acoustiques exacts influençant le degré de traumatisme sonore induit. Le principe d'égale énergie acoustique entraînant un égal dommage physiologique n'est pas toujours vérifié (Hamernik et Qiu, 2001) ; ainsi, des bruits ayant un spectre moyen identique mais ayant différentes distributions statistiques de leurs niveaux instantanés produisent des surdités différentes. De plus, des données semblent indiquer une possible susceptibilité accrue avec l'âge (Toppila et coll., 2001 ; Boettcher, 2002).

Des mesures audiométriques nouvelles comme les otoémissions acoustiques (OEA) permettent de mieux connaître et différencier les dysfonctionnements associés aux cellules ciliées externes cochléaires sous-jacents à différents traumatismes sonores (Harding et coll., 2002 ; Avan et Bonfils, 2005). Les protections physiques, atténuation des sources, port de bouchons d'oreilles ou de casques protecteurs (Paakkonen et Lehtomaki, 2005), progressent peu alors que l'attention se tourne vers des environnements (hypoxie, produits chimiques volatils) pouvant potentialiser le traumatisme sonore (Makitie et coll., 2003 ; Chen et coll., 2005). En contrepartie, on a observé que des expositions sonores pouvaient engendrer une résistance acquise au traumatisme sonore et on cherche à en connaître les processus physiologiques associés (Niu et coll., 2004). Parmi ces processus, les systèmes de réponse au stress (Wang et Liberman, 2002 ; Henry, 2003 ; Canlon et coll., 2003) ainsi que les innervations efférentes et sympathiques de la cochlée ont été identifiés et sont l'objet des recherches actuelles (Horner, 2001 ; Giraudet et coll., 2002 ; Maison et coll., 2002 ; Rajan, 2003). Des progrès significatifs sur les mécanismes physiopathologiques du traumatisme sonore ont été réalisés, en particulier en étudiant dans le traumatisme sonore les processus généraux de pathologie cellulaire. En conséquence, plusieurs facteurs protecteurs contre le traumatisme sonore ont été identifiés comme l'ATP (Sugahara et coll., 2004), le magnésium (Attias et coll., 2003 ; Haupt et coll., 2003), la régulation du calcium (Li et coll., 2003) ou un stress précédant le trauma (Sugahara et coll., 2003). Parmi les molécules s'étant révélées efficaces, on note en particulier : des anti-inflammatoires administrés avant et pendant ou juste après l'exposition au bruit traumatique (Mori et coll., 2004 ; Takemura et coll., 2004), des antioxydants (Kopke et coll., 2005 ; McFadden et coll., 2005) qui peuvent être efficaces même en post-traumatique (Yamashita et coll., 2005), des anti-apoptotiques (Ahn et coll., 2005 ; Harris et coll., 2005) et des facteurs neurologiques (Diao et coll., 2005 ; Ruel et coll., 2005). Il est particulièrement intéressant de noter que de façon assez paradoxale en période post-traumatique un environnement sonore de niveau élevé peut diminuer la perte auditive (Niu et coll., 2004 ; Norena et Eggermont, 2005). Certains gènes semblent éventuellement associés au traumatisme sonore comme un gène du calcium de la membrane plasmique (Kozel et coll., 2002), un gène de vieillissement précoce (Vazquez et coll., 2004) associé à une molécule d'adhésion cellulaire (Davis et coll., 2003), des gènes du stress oxydatif dont les données chez l'homme sont contradictoires (Fortunato et coll., 2004 ; Carlsson et coll., 2005), des gènes de réponse au stress (Yang et coll., 2004) et des gènes de molécule de jonction cellulaire (Hsu et coll., 2004). L'ensemble de ces données indique la variété de processus physiopathologiques impliqués dans le trauma sonore. Trois aspects semblent particulièrement prometteurs et intéressants à étudier : l'interaction et les éventuelles additivités des différents facteurs, les facteurs efficaces en post-trauma (puisque le plus souvent les sujets ne demandent des soins qu'après que le traumatisme sonore ait

engendré surdité et/ou acouphènes) et surtout les conditions physiologiques et environnementales bénéfiques contre le traumatisme sonore ou au contraire aggravantes. Enfin, la quasi-totalité des recherches sur le traumatisme sonore a porté sur la surdité mais des études devraient aussi être menées sur les acouphènes.

### **Antibiotiques aminoglycosidiques**

Les antibiotiques de la classe des aminosides sont utilisés depuis très longtemps et restent actuellement le médicament nécessaire dans les infections graves. Or, aux doses fortes employées, ils ont des effets secondaires indésirables parmi lesquels une toxicité pour l'oreille interne, ou ototoxicité, qui peut entraîner des surdités. Ces surdités atteignent le plus souvent d'abord la partie basale de l'organe de l'audition, la cochlée, provoquant une surdité sur les fréquences élevées, les sons aigus, puis peuvent s'étendre à la majeure partie de la cochlée induisant des surdités sévères. Cette ototoxicité de certains antibiotiques, en particulier des aminosides, est connue depuis de très nombreuses années ; on sait qu'elle affecte essentiellement les cellules ciliées et qu'elle peut aussi altérer le fonctionnement des cellules nerveuses cochléaires (Hinojosa et coll., 2001). De façon assez surprenante, les divers aminoglycosides ont des ototoxicit s cochléaires très différentes ; certains sont peu toxiques pour la cochlée mais beaucoup plus pour le vestibule, cependant les antibiotiques les plus puissants sont ototoxiques pour la cochlée. De plus, un même antibiotique, la gentamicine, sous forme de différents conjugués peut avoir des ototoxicit s notablement différentes (Kobayashi et coll., 2003). On observe une considérable variabilité individuelle à l'ototoxicité des antibiotiques sans que l'on sache s'il s'agit d'une susceptibilité individuelle intrinsèque ou un état physiologique ponctuel variable au moment du traitement, les taux sériques n'apparaissant pas prédictifs (Black et coll., 2004). Les mécanismes physiopathologiques sont de mieux en mieux identifiés (Ladrech et coll., 2004 ; Matsui et coll., 2004 ; Nagy et coll., 2004) y compris chez l'homme (Kusunoki et coll., 2004). Il semble que les rats mâles soient plus sensibles que les femelles (Mills et coll., 1999) et qu'un pré-traitement à dose modérée puisse être protecteur (Oliveira et coll., 2004). De très nombreuses molécules antidotes, plus d'une soixantaine, ont été essayées avec des succès variables. De façon surprenante, l'acide éthacrynique administré après la gentamicine est protecteur (Ding et coll., 2003) alors qu'administré avant il est violemment potentialisateur. Une très forte diminution de l'ototoxicité des aminoglycosides a été clairement montrée par l'administration de diverses molécules en particulier celles liées aux réponses au stress (Takumida et Anniko, 2005), au calcium (Zhuravskii et coll., 2002), à des propriétés antioxydantes (Zhuravskii et coll., 2004a ; Jiang et coll., 2005 ; Unal et coll., 2005) ou anti-inflammatoires (Park et coll., 2004) ou anti-apoptotiques (Jiang et coll.,

2005 ; Wei et coll., 2005) ou de neurotransmission (Kita et coll., 2005 ; Shimizu et coll., 2005) ou neurotrophiques (Deng et coll., 2004 ; Wise et coll., 2005) ; ces données remarquables sont issues d'expérimentations animales et des études chez l'homme pourraient donner bientôt des premiers résultats. L'influence de facteurs génétiques a été identifiée en particulier pour des gènes liés : au fonctionnement mitochondrial (Hutchin et Cortopassi, 2000) bien que son rôle chez l'homme pourrait ne pas être primordial (Xu et coll., 2001 ; Gurtler, 2005), aux antioxydants naturels, à la pigmentation (Wu et coll., 2001), et à des facteurs neurotrophiques. Des résultats tout à fait remarquables ont été obtenus récemment : le transfert du gène *atoh1* a permis de ré-engendrer des cellules ciliées fonctionnelles après leur destruction par un aminoglycoside (Izumikawa et coll., 2005). Le développement des connaissances sur les mécanismes physiopathologiques cochléaires induits par de fortes doses d'antibiotiques aminoglycosidiques présente une grande variété de facteurs très probablement mis en jeu. En dépit de cette complexité, des avancées expérimentales très significatives ont été obtenues concernant les possibles facteurs individuels de risque, des traitements médicamenteux simultanés diminuant l'ototoxicité et la possible régénération fonctionnelle par transfert de gène.

### Cisplatine et carboplatine

Le cisplatine est un anticancéreux qui a malheureusement des effets ototoxiques aux doses thérapeutiques chez l'homme (Bertolini et coll., 2004). Les cibles de son ototoxicité sont assez bien identifiées ; il affecte la vascularisation, l'organe de Corti et les cellules nerveuses (van Ruijven et coll., 2005a et b). On ne sait pas si ces cibles sont affectées indépendamment en parallèle ou si elles sont atteintes en cascade, le dysfonctionnement de l'une, par exemple la strie vasculaire, entraînant ultérieurement celui des suivantes. Les processus intracellulaires commencent à être étudiés (Previati et coll., 2004). Le carboplatine, un antinéoplasique proche du cisplatine, présente une toxicité sélective pour les cellules ciliées internes et représente peut-être un modèle animal original de neuropathie (Husain et coll., 2004 ; Bauer et Brozoski, 2005). Les modes d'action cellulaires et moléculaires de l'ototoxicité du cisplatine impliquent les processus énergétiques et vasculaires d'oxydation (Cheng et coll., 2005) et les mitochondries ainsi que l'apoptose. Plus d'une quarantaine de molécules antidotes ont été employées avec des succès divers dont une majorité a des propriétés antioxydantes ou anti-apoptotiques (Liang et coll., 2005 ; Lynch et coll., 2005). Toutes ces études ont été faites en expérimentations animales et ouvrent des perspectives prometteuses chez l'homme. Une prédisposition génétique pourrait être impliquée (Peters et coll., 2003). Dans cette pathologie aussi, des dérèglements du métabolisme oxydatif semblent une des premières causes de l'ototoxicité entraînant en processus secondaire l'apoptose de différentes cellules.

## Dégénérescence et vieillissement

Dans de nombreux cas, la (ou les) cause(s) des surdités sont peu ou mal connue(s) ; les connaissances sur les mécanismes physiologiques affectant les organes auditifs restent rudimentaires et les recherches sont souvent exploratoires. Les surdités dues au vieillissement atteignent tous les individus et ont donc une prévalence épidémiologique et socioéconomique extrêmement prépondérante en particulier dans nos sociétés où la forte proportion de personnes âgées continue de croître. De nouvelles découvertes physiologiques sont apparues au cours des dernières années offrant des perspectives très prometteuses de prévention et/ou de thérapie.

## Dégénérescence et régénération

Au cours des dernières années, de nombreuses connaissances nouvelles ont été acquises concernant les processus de réparation cellulaire et surtout de régénération cellulaire de l'oreille interne. Il était admis que les cellules de l'oreille interne adulte ne pouvaient pas régénérer et qu'ainsi une perte de cellules sensorielles ou nerveuses était irréversible, mais que certaines réparations cellulaires morphologiques pouvaient se produire. On savait que des altérations auditives pouvaient être seulement temporaires comme la surdité passagère produite par certains traumatismes sonores où l'on observe une réparation des touffes ciliaires parallèle à la récupération fonctionnelle et où l'activation acoustique post-traumatique peut être bénéfique. On sait depuis plus de vingt ans que, chez les oiseaux, peuvent se produire naturellement des régénérations de cellules sensorielles et de membrane tectoriale. Puis, on a montré qu'il existait dans l'oreille interne normale une régénération continue de cellules ciliées. Ultérieurement ont été observées des régénérations de cellules vestibulaires chez les mammifères. Ces régénérations semblent provenir de néodifférenciation de cellules de soutien et impliquer divers processus de mitose et de croissance (Lee et Warchol, 2005 ; Sage et coll., 2005). De plus, très récemment chez les mammifères, des processus naturels de régénération continue des touffes ciliaires (Rzadzinska et coll., 2004) et des ponts ciliaires ont été mis en évidence. Ces deux phénomènes semblent pouvoir être associés à la récupération fonctionnelle observée après certains traumatismes sonores réversibles. On avait depuis longtemps des indices de repousse naturelle de fibres nerveuses cochléaires. De même, on savait que des pathologies des dendrites des cellules nerveuses cochléaires pouvaient être réversibles. Des progrès significatifs ont été réalisés pour empêcher les neurones cochléaires de dégénérer ; des facteurs neurotrophiques, des facteurs de croissance et des molécules d'adhésion cellulaire peuvent empêcher des dégénération des cellules nerveuses (Wise et coll., 2005). Il existerait aussi des capacités de régénération (Rask-Andersen et coll., 2005). Des travaux récents continuent à identifier les facteurs contrôlant leur repousse et

la formation de leurs nouvelles connexions (Kraus et Illing, 2005). L'emploi de cellules souches ou embryonnaires apporte des premiers résultats encourageants (Hu et coll., 2005a et b ; Rask-Andersen et coll., 2005). Le transfert de gène dans l'oreille interne a commencé il y a quelques années et un premier succès remarquable a été observé : la régénération de cellules sensorielles correctement situées et devenues fonctionnelles (Izumikawa et coll., 2005). Ces recherches fondamentales ouvrent des perspectives thérapeutiques très intéressantes puisqu'elles pourraient permettre de recréer des parties manquantes de la cochlée après diverses sinon toutes pathologies. Cependant, les recherches sur les cellules souches et le transfert de gène n'en sont qu'à leur début et de nombreuses études doivent être réalisées au cours des prochaines années pour bien évaluer leur potentiel thérapeutique.

### Maladie de Ménière

La maladie de Ménière est d'étiologie inconnue. La multiplicité et la variation temporelle de ses symptômes font que son diagnostic est souvent attribué à de nombreux cas qui ne présentent pas la triade conventionnellement nécessaire à un strict diagnostic (Kim et coll., 2005). Cette pathologie engendre surdité, vertiges et acouphènes ainsi que des altérations perceptives supraliminaires qui continuent à être identifiées (Cazals et coll., 2001 ; Chung et coll., 2004). Il était bien connu cliniquement qu'un état général de stress pouvait souvent être associé aux crises de la maladie de Ménière ; des études récentes ont montré objectivement que des dérèglements hormonaux peuvent lui être corrélés (Horner et coll., 2002 ; Soderman et coll., 2004 ; Horner et Cazals, 2005). On sait depuis longtemps, par des études autopsiques chez l'homme, qu'il existe, au moins dans une phase tardive de la maladie, un gonflement des espaces endolymphatiques de l'oreille interne, appelé hydrops, que l'on trouve aussi dans d'autres pathologies de l'oreille interne. Ce gonflement perturbe non seulement la mécanique acoustique de la cochlée, comme pourraient le montrer des mesures objectives (Don et coll., 2005 ; Franco-Vidal et coll., 2005), mais aussi celle du vestibule, des études récentes ayant montré des anomalies de potentiels acoustiques vestibulaires (Welgampola et Colebatch, 2005). Une des causes possibles de l'hydrops pourrait être un ralentissement du flux de l'endolymphe depuis l'oreille interne vers le liquide céphalo-rachidien. Certaines données d'imagerie de l'os temporal (Mateijsen et coll., 2002) indiquent des rétrécissements de l'aqueduc vestibulaire (Krombach et coll., 2005), d'autres semblent pouvoir détecter l'hydrops (Zou et coll., 2003). On pense que l'hydrops devrait être associé à une surpression des liquides endolymphatiques et des mesures d'otoémissions acoustiques semblent en apporter preuve et mesure (de Kleine et coll., 2002). La recherche de facteurs viraux, immunologiques et génétiques n'a pas encore fourni de données décisives (Passali et coll., 2004 ; Sanchez et coll., 2004 ; Sen et coll., 2005). Les thérapies

déjà utilisées depuis de nombreuses années restent essentiellement inchangées ; leurs indications et efficacités respectives faisant encore l'objet de débats (Kim et coll., 2005 ; Smith et coll., 2005), l'exploration de nouvelles thérapies se poursuit (Hanner et coll., 2004 ; Thomsen et coll., 2005). Des modèles animaux permettent de reproduire un hydrops expérimental, limité originellement à un blocage du canal endolymphatique (Labbe et coll., 2005), d'autres modèles combinent altérations du sac endolymphatique et/ou dérèglements hormonaux et fournissent de nouvelles approches pharmacologiques. Comme on ne connaît pas les causes de la maladie de Ménière, les modèles expérimentaux sont difficiles à valider bien qu'ils présentent des similitudes remarquables avec les symptômes spécifiques définissant cette maladie tels que l'hydrops et une surdité fluctuante et progressive affectant d'abord les fréquences moyennes et graves puis les aiguës. Actuellement, la (ou les) cause(s) de la maladie de Ménière restent encore inconnues ; ses effets physiopathologiques sont également mal définis et très mal compris et les thérapeutiques très insatisfaisantes. De nombreuses études cliniques et expérimentales exploratoires et ponctuelles sont sporadiquement réalisées mais des recherches plus amples et rigoureusement structurées devraient être entreprises.

### **Presbyacousie**

Le vieillissement auditif se manifeste perceptivement par une surdité progressive débutant sur les fréquences les plus aiguës et affectant des fréquences de plus en plus graves. Ce processus commence vers 30 ans chez l'homme et atteint des niveaux gênant la communication orale à partir de 60 ans environ. À cette absence de perception des sons aigus sont souvent associés des déficits d'acuité perceptive des sons encore perçus non attribuables à l'élévation des seuils auditifs, en particulier des difficultés accrues à suivre une conversation en milieu bruyant, peut-être associés avec une diminution des capacités à percevoir distinctement des événements temporels brefs (Pichora-Fuller et Souza, 2003). Des observations déjà anciennes ont montré que la surdité a pour origine une dégénérescence de l'oreille interne alors que les déficits d'acuité perceptive pourraient aussi avoir pour origine des altérations du système auditif central. Les bases physiologiques des processus de vieillissement auditif sont actuellement peu connues. Les altérations perceptives et physiologiques du vieillissement auditif sont assez semblables à celles observées dans d'autres pathologies auditives. La majorité des surdités neurosensorielles correspond à une pathologie des cellules ciliées (externes puis internes) assez souvent associée à une pathologie de vascularisation cochléaire (striale ou modiolaire) puis ultérieurement à une pathologie des fibres nerveuses cochléaires (afférentes, efférentes et sympathiques) (Nelson et Hinojosa, 2003) ; des études plus récentes impliquent des cellules de soutien (Ohlemiller, 2004).

Bien que tous les sujets humains ou animaux subissent ce vieillissement, le degré d'atteinte pour un même âge présente une variabilité inter-individuelle considérable, et varie aussi notablement selon les groupes. Quelques indices font suspecter l'influence de facteurs génétiques (Pickles, 2004 ; Seidman et coll., 2004), mais comme pour la longévité vitale (Rea et coll., 2005) d'autres facteurs interviennent tels que la résistance individuelle au stress. Les études génétiques ont souvent porté sur des modèles murins de vieillissement précoce, très peu ont porté sur le vieillissement normal et/ou chez l'homme. Deux études portant sur des os temporaux humains ont indiqué qu'une certaine proportion, la moitié ou moins, de sujets avec presbycusie normale présente une augmentation de mutations mitochondriales (Fischel-Ghodsian et coll., 1997 ; Dai et coll., 2004). Une étude a rapporté une famille particulière présentant l'anomalie DFNA2 et une presbycusie moins précoce que celle habituellement associée à DFNA2 (Stern et Lalwani, 2002). Une autre étude sur quatre familles a identifié une mutation du gène gamma-actine qui est peut-être impliquée (Zhu et coll., 2003). Des mutations mitochondriales héréditaires semblent associées à l'ototoxicité des antibiotiques aminoglycosidiques alors que des mutations mitochondriales acquises seraient associées à la presbycusie (Fischel-Ghodsian, 2003), mais l'ototoxicité des aminoglycosides ne semble pas varier avec l'âge (McDowell, 1982). L'absence du gène de la superoxyde dismutase, antioxydant naturel, est associée à une presbycusie précoce (Keithley et coll., 2005). Des régimes alimentaires particuliers diminuant le taux de radicaux libres cochléaires retardent la presbycusie (Seidman et coll., 2002) alors qu'une surexpression du gène *SOD1* n'est presque pas protectrice (Keithley et coll., 2005). Le gène *Ahl* (*Age related hearing loss*) a été identifié comme associé à une presbycusie non syndromique (Johnson et coll., 1997). Des formes *Ahl* 1, 2 et 3 ont été identifiées dont les rôles semblent combinés de façon complexe (Keithley et coll., 2004). Le gène *Ahl* ainsi que celui de la glutathion-peroxydase sont associés à une sensibilité accrue au bruit (Vazquez et coll., 2004 ; Harding et coll., 2005). Un traitement antioxydant peut protéger du traumatisme sonore (Seidman, 2003). Plusieurs études indiquent que la sensibilité au bruit s'accroît avec l'âge (Boettcher et coll., 2002 ; Campo et coll., 2003) et il existe des similitudes d'effets pathologiques pour l'âge et le traumatisme sonore (Ohlemiller, 2000). Des modifications hormonales associées à l'âge pourraient être impliquées dans la presbycusie. Plusieurs différences liées au sexe apparaissent dans les altérations physiologiques dues au vieillissement auditif : elles concernent les difficultés d'intelligibilité de la parole dans des conditions bruyantes (Dubno et coll., 1997), les otoémissions acoustiques (Lepage et Murray, 1998), les réponses acoustiques du tronc cérébral (Guimaraes et coll., 2004), les dégénérescences de cellules ganglionnaires (Willot et Bross, 2004), le système dopaminergique et le système sympathique cochléaire (Vicente-Torres et Gil-Loyazaga, 2002). Plusieurs de ces différences disparaissent après la ménopause indiquant clairement une influence hormonale. L'œstrogène a



plusieurs effets sur l'audition, il intervient dans la régulation de la strie vasculaire (Bittar et coll., 2001), des otoémissions acoustiques (McFadden et coll., 1998), des réponses du nerf auditif (Sisneros et coll., 2004) et du tronc cérébral (Coleman et coll., 1994). L'organe de Corti et le ganglion spiral contiennent des récepteurs à l'œstrogène (Stenberg, 2003). L'œstrogène agit sur les échanges ioniques de la strie vasculaire (Lee et Marcus, 2001) mais il a un rôle antioxydant (Bae et coll., 2000). Des récepteurs aux corticoïdes sont présents dans la cochlée (Lecain et coll., 2003) et les corticoïdes ont un effet non génomique sur les échanges ioniques de la strie. Tout récemment, une corrélation a été observée entre le degré de presbyacousie et le taux d'aldostérone chez l'homme (Tadros et coll., 2005). Au cours des dernières années, les connaissances sur les processus biologiques généraux du vieillissement se sont considérablement développées et ouvrent des perspectives nouvelles de compréhension et éventuellement d'essais thérapeutiques. Cependant, concernant la presbyacousie, de nombreux aspects tout à fait élémentaires restent incompris, le temps lui-même n'étant pas une variable expérimentalement modifiable. Les modèles expérimentaux de surdité précoce pourraient ne pas représenter les mêmes processus physiopathologiques que le vieillissement normal et des études et modèles complémentaires de longévité seraient souhaitables.

## Acouphènes

Les acouphènes, sifflements ou bourdonnements d'oreille, sont une perturbation auditive très répandue mais restent malheureusement une pathologie très mal connue. Leur cause est généralement inconnue, mais quelquefois elle peut être identifiée au moins partiellement (traumatisme sonore, vieillissement, médicaments, problèmes vasculaires, otosclérose, myoclonus). Des progrès continus sont réalisés quant à la caractérisation psychoacoustique des acouphènes qui pourraient fournir des mesures quantitatives et peut-être des classifications pertinentes aux processus pathologiques sous-jacents (Norena et coll., 2002 ; Ochi et coll., 2003 ; Henry et coll., 2004a et b). Des conditions de stress étaient bien suspectées comme favorisant l'apparition ou l'aggravation d'acouphènes (Reynolds et coll., 2004 ; Soderman et coll., 2004). Des travaux récents ont mis en évidence une association de mesures objectives d'hormones de stress avec l'apparition de certains acouphènes (Hebert et coll., 2004 ; Job et coll., 2004). Des études se poursuivent pour essayer de trouver des anomalies spécifiques d'acouphènes dans les otoémissions acoustiques et les potentiels évoqués (Bartnik et coll., 2004 ; Gouveris et coll., 2005 ; Kalcioğlu et coll., 2005). Les premiers résultats d'imagerie cérébrale ont montré des désorganisations tonotopiques corticales associées à certains acouphènes (Weisz et coll., 2004 et 2005 ; Langguth et coll., 2005). Les thérapies restent très insuffisantes et des essais

thérapeutiques continuent (Baguley et coll., 2005 ; Garduno-Anaya et coll., 2005 ; Smith et Darlington 2005). Quelques perspectives nouvelles sont apportées par la stimulation électrique périphérique ré-engendrant une activation spontanée manquante, phénomène qui est certainement en jeu dans la suppression des acouphènes par les implants cochléaires (Rubinstein et coll., 2003 ; Holm et coll., 2005). Par ailleurs, quelques succès ont été obtenus par des stimulations électriques et/ou magnétiques du cortex auditif associées à l'imagerie fonctionnelle corticale, permettant une diminution ou suppression de la perception des acouphènes (de Ridder et coll., 2004 et 2005 ; Kleinjung et coll., 2005). Il y a plus de vingt ans, un modèle animal comportemental fiable a été développé et suivi de modèles similaires utilisés aujourd'hui par plusieurs équipes. L'induction expérimentale d'acouphènes est réalisée avec de fortes doses de salicylate ou des traumatismes sonores (Lobarinas et coll., 2004 ; Heffner et Koay, 2005). Les données de ces modèles animaux ont permis de mettre en évidence des altérations cochléaires multiples au niveau vasculaire, sensoriel et nerveux (Guitton et coll., 2003 ; Muller et coll., 2003 ; Peng et coll., 2003 ; Huang et coll., 2005 ; Liu et coll., 2005). Les explorations du système auditif central ont mis en évidence l'implication de structures auditives et associées (Basta et Enrst, 2004 ; Eggermont et Roberts, 2004 ; Kaltenbach et coll., 2004 ; Mahlke et Wallhausser-Franke, 2004) ainsi que des réorganisations fonctionnelles variables (Kaltenbach et coll., 2004 ; Brozoski et Bauer, 2005 ; Norena et Eggermont, 2005).

## Réhabilitation par audioprothèses

Dans de très nombreuses surdités de l'oreille interne, l'audioprothèse reste le seul moyen thérapeutique envisageable actuellement ; or, si des progrès remarquables ont été réalisés au cours des dernières années, les audioprothèses sont loin de donner entière satisfaction (Lupsakko et coll., 2005) alors même que les possibilités techniques disponibles avec l'avènement des techniques numériques sont immenses. Les connaissances fondamentales et théoriques en acoustique n'ont sans doute pas encore livré toutes les clés nécessaires à une connaissance et un contrôle des sons complexes comme la parole ou la musique. L'analyse spectro-temporelle reste la base de nos conceptions ; les règles précises qui régissent cette analyse par le système auditif sont l'objet d'avancées fondamentales continues (Smith et coll., 2002 ; Krause et Braid, 2004 ; Kates et Arehart, 2005 ; Zeng et coll., 2005) qui permettent de mieux guider les développements des stratégies de codage et de réglage de toutes les audioprothèses acoustiques ou implants cochléaires. Les ajustements de réglages classiques audioprothétiques peuvent apporter des améliorations significatives et restent l'objet de nombreuses études. Ces ajustements portent en particulier sur les taux de compression dynami-

que en association avec diverses constantes de temps, la directionnalité des microphones et la détection automatique de signaux dans un environnement bruyant (Freyaldenhoven et coll., 2005 ; Moore et coll., 2005 ; Simpson et coll., 2005). Le principe d'implant d'un transducteur dans l'oreille moyenne reste théoriquement valide mais même les études les plus récentes n'arrivent pas encore à faire la différence attendue avec les audioprothèses classiques (Chen et coll., 2004 ; Vincent et coll., 2004 ; Silverstein et coll., 2005). Parallèlement, les études valident de plus en plus l'emploi d'audioprothèse classique dans l'oreille contralatérale en complément aux implants cochléaires, aux implants d'oreille moyenne et aux prothèses à ancrage osseux (Holt et coll., 2005 ; Saliba et coll., 2005 ; Wazen et coll., 2005). Les implants cochléaires pour les surdités totales puis sévères sont en constante amélioration grâce aux nombreuses études sur les rôles respectifs et combinés des codages fréquentiels et temporels associés à l'accroissement important des possibilités techniques offertes par les systèmes numériques (Baskent et Shannon 2005 ; Fu, 2005). Des enregistrements depuis les électrodes intracochléaires de potentiels évoqués ont été réalisés par plusieurs équipes et permettent des appréciations fonctionnelles quelquefois utilisables bien que grossières (Polak et coll., 2005 ; Seidman et coll., 2005). Un développement particulièrement important est celui de l'imagerie de l'activation cérébrale auditive qui fournit des connaissances de bases qui donneront sans doute des moyens objectifs de mieux régler les appareillages pour les jeunes enfants. L'emploi d'implants cochléaires bilatéraux redonne très souvent des capacités de localisation spatiale des sons, cruciales dans certaines conditions de la vie quotidienne et dans la détection d'un signal, tel que la parole d'un locuteur particulier, dans un environnement bruyant (Iwaki et coll., 2004 ; Schoen et coll., 2005). La question d'un éventuel rapport entre la quantité de fibres nerveuses encore fonctionnelles et le succès d'un implant cochléaire reste encore ouverte, en partie sans doute parce que les études autoptiques chez l'homme sont bien sûr très rares (Khan et coll., 2005). Des études intéressantes sont aussi entreprises pour conserver au mieux la cochlée lors de la mise en place d'un implant cochléaire (administration locale de cortisone, de neurotrophiques et emploi de techniques de « *soft surgery* ») (Neumann et coll., 2005 ; Sheperd et coll., 2005). Un développement très prometteur est celui de l'audioprothèse mixte acoustique-électrique. Dans les cas de surdité partielle où la perte sur les fréquences aiguës est sévère alors que l'audition peut être bien préservée sur les fréquences graves, on peut combiner un implant cochléaire limité à la base de la cochlée avec une prothèse acoustique classique pour les fréquences graves. Les premiers résultats obtenus indiquent que la mise en place soigneuse d'un implant court ne détériore pas le fonctionnement cochléaire et apporte un gain considérable d'intelligibilité associé à une certaine perception de la musique nettement supérieure à l'audioprothèse acoustique seule ou à l'implant cochléaire classique (Gantz et coll., 2005 ; Kiefer et coll., 2005 ; Kong et coll., 2005).

**En conclusion**, pour de nombreuses pathologies de l'oreille interne, des études fondamentales et cliniques au cours des dernières années ont permis de faire progresser considérablement les connaissances des processus physiopathologiques sous-jacents et offrent des perspectives prometteuses de prévention et de réparation.

## BIBLIOGRAPHIE

- AHN JH, KANG HH, KIM YJ, CHUNG JW. Anti-apoptotic role of retinoic acid in the inner ear of noise-exposed mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, **335** : 485-490
- ATTIAS J, BRESLOFF I, HAUPT H, SCHEIBE F, ISING H. Preventing noise induced otoacoustic emission loss by increasing magnesium (Mg<sup>2+</sup>) intake in guinea-pigs. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2003, **14** : 119-136
- AVAN P, BONFILS P. Distortion-product otoacoustic emission spectra and high-resolution audiometry in noise-induced hearing loss. *Hear Res* 2005, **209** : 68-75. Epub 2005 Aug 19
- BAE YH, HWANG JY, KIM YH, KOH JY. Anti-oxidative neuroprotection by estrogens in mouse cortical cultures. *J Korean Med Sci* 2000, **15** : 327-336
- BAGULEY DM, JONES S, WILKINS I, AXON PR, MOFFAT DA. The inhibitory effect of intravenous lidocaine infusion on tinnitus after translabyrinthine removal of vestibular schwannoma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 169-176
- BARTNIK G, ROGOWSKI M, FABIJANSKA A, RAJ-KOZIAK D, BORAWSKA B. Analysis of the distortion product otoacoustic emission (DPOAE) and input/output function (I/O) in tinnitus patient with normal hearing. *Otolaryngol Pol* 2004, **58** : 1127-1132
- BASKENT D, SHANNON RV. Interactions between cochlear implant electrode insertion depth and frequency-place mapping. *J Acoust Soc Am* 2005, **117** : 1405-1416
- BASTA D, ERNST A. Effects of salicylate on spontaneous activity in inferior colliculus brain slices. *Neurosci Res* 2004, **50** : 237-243
- BAUER CA, BROZOSKI TJ. Cochlear structure and function after round window application of ototoxins. *Hear Res* 2005, **201** : 121-131
- BERTOLINI P, LASSALLE M, MERCIER G, RAQUIN MA, IZZI G, CORRADINI N, HARTMANN O. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004, **10** : 649-655
- BITTAR RS, CRUZ OL, LORENZI MC, MARONE SA, MINITI. A. Morphological and functional study of the cochlea after administration of estrogen and progesterone in the guinea pig. *Int Tinnitus J* 2001, **7** : 41-45
- BLACK FO, PESZNECKER S, STALLINGS V. Permanent gentamicin vestibulotoxicity. *Otol Neurotol* 2004, **4** : 559-569

BOETTCHER FA. Susceptibility to acoustic trauma in young and aged gerbils. *J Acoust Soc Am* 2002, **6** : 2948-2955

BROZOSKI TJ, BAUER CA. The effect of dorsal cochlear nucleus ablation on tinnitus in rats. *Hear Res* 2005, **206** : 227-236

CAMPO P, POUYATOS B, LATAYE R, MOREL G. Is the aged rat ear more susceptible to noise or styrene damage than the young ear? *Noise Health* 2003, **19** : 1-18

CANLON B, ERICHSEN S, NEMLANDER E, CHEN M, HOSSAIN A, et coll. Alterations in the intrauterine environment by glucocorticoids modifies the developmental programme of the auditory system. *Eur J Neurosci* 2003, **10** : 2035-2041

CARLSSON PI, VAN LAER L, BORG E, BONDESON ML, THYS M, et coll. The influence of genetic variation in oxidative stress genes on human noise susceptibility. *Hear Res* 2005, **202** : 87-96

CAZALS Y, CHAYS A, MAGNAN J. Onset overmasking of a brief amplitude increment in a pure tone and sensorineural hearing impairment. *Otol Neurotol* 2001, **22** : 356-362

CHEN DA, BACKOUS DD, ARRIAGA MA, GARVIN R, KOBYLEK, et coll. Phase 1 clinical trial results of the Envoy System: a totally implantable middle ear device for sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, **131** : 904-916

CHEN YS, TSENG FY, LIU TC, LIN-SHIAU SY, HSU CJ. Involvement of nitric oxide generation in noise-induced temporary threshold shift in guinea pigs. *Hear Res* 2005, **203** : 94-100

CHENG PW, LIU SH, HSU CJ, LIN-SHIAU SY. Correlation of increased activities of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase and Ca<sup>2+</sup>-ATPase with the reversal of cisplatin ototoxicity induced by D-methionine in guinea pigs. *Hear Res* 2005, **205** : 102-109

CHUNG BJ, HALL JW, BUSS E, GROSE JH, PILLSBURY HC. Meniere's disease: effects of glycerol on tasks involving temporal processing. *Audiol Neurotol* 2004, **9** : 115-124

COLEMAN JR, CAMPBELL D, COOPER WA, WELSH MG, MOYER J. Auditory brainstem responses after ovariectomy and estrogen replacement in rat. *Hear Res* 1994, **80** : 209-215

DAI P, YANG W, JIANG S, GU R, YUAN H, et coll. Correlation of cochlear blood supply with mitochondrial DNA common deletion in presbycusis. *Acta Otolaryngol* 2004, **124** : 130-136

DAVIS RR, KOZEL P, ERWAY LC. Genetic influences in individual susceptibility to noise: a review. *Noise Health* 2003, **20** : 19-28

DE KLEINE E, MATEIJSEN DJ, WIT HP, ALBERS FW. Evoked otoacoustic emissions in patients with Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2002, **23** : 510-516

DE RIDDER D, DE MULDER G, WALSH V, MUGGLETON N, SUNAERT S, MOLLER A. Magnetic and electrical stimulation of the auditory cortex for intractable tinnitus. Case report. *J Neurosurg* 2004, **100** : 560-564

46 DE RIDDER D, VERSTRAETEN E, VAN DER KELEN K, DE MULDER G, SUNAERT S, et coll. Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on

stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 616-619

DENG Z, WANG J, QIU J, LIU S, WANG C, YANG. Protection of NT3 gene transfection on the guinea pig cochlea treated with gentamicin. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2004, **18** : 231-233

DIAO M, ZHANG Y, LIU H, HAN H, GAO W. Observation on the protective effect of MK-801 against hearing loss in acoustic trauma. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2005, **19** : 27-30

DING D, MCFADDEN SL, BROWNE RW, SALVI RJ. Late dosing with ethacrynic acid can reduce gentamicin concentration in perilymph and protect cochlear hair cells. *Hear Res* 2003, **85** : 90-96

DON M, KWONG B, TANAKA C. A diagnostic test for Meniere's Disease and Cochlear Hydrops: impaired high-pass noise masking of auditory brainstem responses. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 711-722

DUBNO JR, LEE FS, MATTHEWS LJ, MILLS JH. Age-related and gender-related changes in monaural speech recognition. *J Speech Lang Hear Res* 1997, **40** : 444-452

EGGERMONT JJ, ROBERTS LE. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci* 2004, **11** : 676-682

FISCHEL-GHODSIAN N, BYKHOVSKAYA Y, TAYLOR K, KAHEN T, CANTOR R, et coll. Temporal bone analysis of patients with presbycusis reveals high frequency of mitochondrial mutations. *Hear Res* 1997, **110** : 147-154

FISCHEL-GHODSIAN N. Mitochondrial deafness. *Ear Hear* 2003, **24** : 303-313

FORTUNATO G, MARCIANO E, ZARRILLI F, MAZZACCARA C, INTRIERI M, et coll. Paraoxonase and superoxide dismutase gene polymorphisms and noise-induced hearing loss. *Clin Chem* 2004, **50** : 2012-2018

FRANCO-VIDAL V, LEGARLANTEZEC C, BLANCHET H, CONVERT C, TORTI F, DARROUZET V. Multifrequency admittanceometry in Meniere's Disease: a preliminary study for a new diagnostic test. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 723-727

FREYALDENHOVEN MC, NABELEK AK, BURCHFIELD SB, THELIN JW. Acceptable noise level as a measure of directional hearing aid benefit. *J Am Acad Audiol* 2005, **16** : 228-236

FU QJ. Loudness growth in cochlear implants: effect of stimulation rate and electrode configuration. *Hear Res* 2005, **202** : 55-62

GANTZ BJ, TURNER C, GFELLER KE, LOWDER MW. Preservation of hearing in cochlear implant surgery: advantages of combined electrical and acoustical speech processing. *Laryngoscope* 2005, **115** : 796-802

GARDUNO-ANAYA MA, DE TOLEDO HC, HINOJOSA-GONZALEZ R, PANE-PIANESE C, RIOS-CASTANEDA LC. Dexamethasone Inner Ear Perfusion by Intratympanic Injection in Unilateral Meniere's Disease: A Two-year Prospective, Placebo-Controlled, Double-blind, Randomized Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005, **133** : 285-294

- GIRAUDET F, HORNER KC, CAZALS Y. Similar half-octave TTS protection of the cochlea by xylazine/ketamine or sympathectomy. *Hear Res* 2002, **174** : 239-248
- GOUVERIS H, MAURER J, MANN W. DPOAE-grams in patients with acute tonal tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005, **132** : 550-553
- GUIMARAES P, ZHU X, CANNON T, KIM S, FRISINA RD. Sex differences in distortion product otoacoustic emissions as a function of age in CBA mice. *Hear Res* 2004, **192** : 83-89
- GUITTON MJ, CASTON J, RUEL J, JOHNSON RM, PUJOL R, PUEL JL. Salicylate induces tinnitus through activation of cochlear NMDA receptors. *J Neurosci* 2003, **23** : 3944-3952
- GURTNER N, SCHMUZIGER N, KIM Y, MHATRE AN, JUNGI M, LALWANI AK. Audiologic testing and molecular analysis of 12S rRNA in patients receiving aminoglycosides. *Laryngoscope* 2005, **115** : 640-644
- HAMERNIK RP, QIU W. Energy-independent factors influencing noise-induced hearing loss in the chinchilla model. *J Acoust Soc Am* 2001, **110** : 3163-3168
- HANNER P, JENNISCHE E, LANGE S, LONNROTH I, WAHLSTROM B. Increased antisecretory factor reduces vertigo in patients with Meniere's disease: a pilot study. *Hear Res* 2004, **190** : 31-36
- HARDING GW, BOHNE BA, AHMAD M. DPOAE level shifts and ABR threshold shifts compared to detailed analysis of histopathological damage from noise. *Hear Res* 2002, **174** : 158-171
- HARDING GW, BOHNE BA, VOS JD. The effect of an age-related hearing loss gene (Ahl) on noise-induced hearing loss and cochlear damage from low-frequency noise. *Hear Res* 2005, **204** : 90-100
- HARRIS KC, HU B, HANGAUER D, HENDERSON D. Prevention of noise-induced hearing loss with Src-PTK inhibitors. *Hear Res* 2005, **208** : 14-25
- HAUPT H, SCHEIBE F, MAZUREK B. Therapeutic efficacy of magnesium in acoustic trauma in the guinea pig. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2003, **65** : 134-139
- HEBERT S, PAIEMENT P, LUPIEN SJ. A physiological correlate for the intolerance to both internal and external sounds. *Hear Res* 2004, **190** : 1-9
- HEFFNER HE, KOAY G. Tinnitus and hearing loss in hamsters (*Mesocricetus auratus*) exposed to loud sound. *Behav Neurosci* 2005, **119** : 734-742
- HENRY KR. Hyperthermia exacerbates and hypothermia protects from noise-induced threshold elevation of the cochlear nerve envelope response in the C57BL/6J mouse. *Hear Res* 2003, **179** : 88-96
- HENRY JA, FLICK CL, GILBERT A, ELLINGSON RM, FAUSTI SA. Comparison of manual and computer-automated procedures for tinnitus pitch-matching. *J Rehabil Res Dev* 2004a, **41** : 121-138
- HENRY JA, RHEINSBURG B, ELLINGSON RM. Computer-automated tinnitus assessment using patient control of stimulus parameters. *J Rehabil Res Dev* 2004b, **41** : 871-888

- HINOJOSA R, NELSON EG, LERNER SA, REDLEAF MI, SCHRAMM DR. Aminoglycoside ototoxicity: a human temporal bone study. *Laryngoscope* 2001, **111** : 1797-1805
- HOLM AF, STAAL MJ, MOOIJ JJ, ALBERS FW. Neurostimulation as a new treatment for severe tinnitus: a pilot study. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 425-428
- HOLT RF, KIRK KI, EISENBERG LS, MARTINEZ AS, CAMPBELL W. Spoken Word Recognition Development in Children with Residual Hearing Using Cochlear Implants and Hearing Aids in Opposite. *Ears Ear Hear* 2005, **26** : 82S-91S
- HORNER KC, GIRAUDET F, LUCCIANO M, CAZALS Y. Sympathectomy improves the ear's resistance to acoustic trauma--could stress render the ear more sensitive? *Eur J Neurosci* 2001, **13** : 405-408
- HORNER KC, GUIEU R, MAGNAN J, CHAYS A, CAZALS Y. Prolactinoma in some Meniere's patients--is stress involved? *Neuropsychopharmacology* 2002, **26** : 135-138
- HORNER KC, CAZALS Y. Stress hormones in Meniere's disease and acoustic neuroma. *Brain Res Bull* 2005, **66** : 1-8
- HSU WC, WANG JD, HSU CJ, LEE SY, YEH TH. Expression of connexin 26 in the lateral wall of the rat cochlea after acoustic trauma. *Acta Otolaryngol* 2004, **124** : 459-463
- HU Z, ULFENDAHL M, OLIVIVUS NP. NGF stimulates extensive neurite outgrowth from implanted dorsal root ganglion neurons following transplantation into the adult rat inner ear. *Neurobiol Dis* 2005a, **18** : 184-192
- HU Z, WEI D, JOHANSSON CB, HOLMSTROM N, DUAN M, et coll. Survival and neural differentiation of adult neural stem cells transplanted into the mature inner ear. *Exp Cell Res* 2005b, **302** : 40-47
- HUANG ZW, LUO Y, WU Z, TAO Z, JONES RO, ZHAO HB. Paradoxical enhancement of active cochlear mechanics in long-term administration of salicylate. *J Neurophysiol* 2005, **93** : 2053-2061
- HUSAIN K, SCOTT B, WHITWORTH C, RYBAK LP. Time response of carboplatin-induced hearing loss in rat. *Hear Res* 2004, **191** : 110-118
- HUTCHIN TP, CORTOPASSI GA. Mitochondrial defects and hearing loss. *Cell Mol Life Sci* 2000, **57** : 1927-1937
- IWAKI T, MATSUSHIRO N, MAH SR, SATO T, YASUOKA E, YAMAMOTO K, KUBO T. Comparison of speech perception between monaural and binaural hearing in cochlear implant patients. *Acta Otolaryngol* 2004, **124** : 358-362
- IZUMIKAWA M, MINODA R, KAWAMOTO K, ABRASHKIN KA, SWIDERSKI DL, et coll. Auditory hair cell replacement and hearing improvement by Atoh1 gene therapy in deaf mammals. *Nat Med* 2005, **11** : 271-276
- JIANG H, SHA SH, SCHACHT J. NF-kappaB pathway protects cochlear hair cells from aminoglycoside-induced ototoxicity. *J Neurosci Res* 2005, **79** : 644-651
- JOB A, CIAN C, ESQUIVIE D, LEIFFLEN D, TROUSSELARD M, et coll. Moderate variations of mood/emotional states related to alterations in cochlear otoacoustic emissions and tinnitus onset in young normal hearing subjects exposed to gun impulse noise. *Hear Res* 2004, **193** : 31-38



- JOHNSON KR, ERWAY LC, COOK SA, WILLOTT JF, ZHENG QY. A major gene affecting age-related hearing loss in C57BL/6J mice. *Hear Res* 1997, **114** : 83-92
- KALCIOGLU MT, BAYINDIR T, ERDEM T, OZTURAN O. Objective evaluation of the effects of intravenous lidocaine on tinnitus. *Hear Res* 2005, **199** : 81-88
- KALTENBACH JA, ZACHAREK MA, ZHANG J, FREDERICK S. Activity in the dorsal cochlear nucleus of hamsters previously tested for tinnitus following intense tone exposure. *Neurosci Lett* 2004, **355** : 121-125
- KATES JM, AREHART KH. Coherence and the speech intelligibility index. *J Acoust Soc Am* 2005, **117** : 2224-2237
- KEITHLEY EM, CANTO C, ZHENG QY, FISCHER-GHODSIAN N, JOHNSON KR. Age-related hearing loss and the ahl locus in mice. *Hear Res* 2004, **188** : 21-28
- KEITHLEY EM, CANTO C, ZHENG QY, WANG X, FISCHER-GHODSIAN N, et coll. Cu/Zn superoxide dismutase and age-related hearing loss. *Hear Res* 2005, **209** : 76-85
- KHAN AM, HANDZEL O, BURGESS BJ, DAMIAN D, EDDINGTON DK, NADOL JB JR. Is word recognition correlated with the number of surviving spiral ganglion cells and electrode insertion depth in human subjects with cochlear implants? *Laryngoscope* 2005, **115** : 672-677
- KIEFER J, POK M, ADUNKA O, STURZEBECKER E, BAUMGARTNER W, et coll. Combined electric and acoustic stimulation of the auditory system: results of a clinical study. *Audiol Neurotol* 2005, **10** : 134-144
- KIM HH, WIET RJ, BATTISTA RA. Trends in the diagnosis and the management of Meniere's disease: results of a survey. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005, **132** : 722-726
- KITA T, NAKAGAWA T, KIM TS, IWAI K, TAKEBAYASHI S, et coll. Serofendic acid promotes survival of auditory hair cells and neurons of mice. *Neuroreport* 2005, **16** : 689-692
- KLEINJUNG T, EICHHAMMER P, LANGGUTH B, JACOB P, MARIENHAGEN J, et coll. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005, **132** : 566-569
- KOBAYASHI M, UMEMURA M, SONE M, NAKASHIMA T. Differing effects on the inner ear of three gentamicin compounds: GM-C1, -C2 and -C1a. *Acta Otolaryngol* 2003, **123** : 916-922
- KONG YY, STICKNEY GS, ZENG FG. Speech and melody recognition in binaurally combined acoustic and electric hearing. *J Acoust Soc Am* 2005, **117** : 1351-1361
- KOPKE R, BIELEFELD E, LIU J, ZHENG J, JACKSON R, et coll. Prevention of impulse noise-induced hearing loss with antioxidants. *Acta Otolaryngol* 2005, **125** : 235-243
- KOZEL PJ, DAVIS RR, KRIEG EF, SHULL GE, ERWAY LC. Deficiency in plasma membrane calcium ATPase isoform 2 increases susceptibility to noise-induced hearing loss in mice. *Hear Res* 2002, **164** : 231-239
- KRAUSE JC, BRAIDA LD. Acoustic properties of naturally produced clear speech at normal speaking rates. *J Acoust Soc Am* 2004, **115** : 362-378

- KRAUS KS, ILLING RB. Cell death or survival: Molecular and connectional conditions for olivocochlear neurons after axotomy. *Neuroscience* 2005, **134** : 467-481
- KROMBACH GA, VAN DEN BOOM M, DI MARTINO E, SCHMITZ-RODE T, WESTHOFEN M, et coll. Computed tomography of the inner ear: size of anatomical structures in the normal temporal bone and in the temporal bone of patients with Meniere's disease. *Eur Radiol* 2005, **15** : 1505-1513
- KUSUNOKI T, CUREOGLU S, SCHACHERN PA, SAMPAIO A, FUKUSHIMA H, et coll. Effects of aminoglycoside administration on cochlear elements in human temporal bones. *Auris Nasus Larynx* 2004, **31** : 383-388
- LABBE D, TERANISHI MA, HESS A, BLOCH W, MICHEL O. Activation of caspase-3 is associated with oxidative stress in the hydropic guinea pig cochlea. *Hear Res* 2005, **202** : 21-27
- LADRECH S, GUITTON M, SAIDO T, LENOIR M. Calpain activity in the amikacin-damaged rat cochlea. *J Comp Neurol* 2004, **477** : 149-160
- LANGGUTH B, EICHHAMMER P, ZOWE M, KLEINJUNG T, JACOB P, et coll. Altered motor cortex excitability in tinnitus patients: a hint at crossmodal plasticity. *Neurosci Lett* 2005, **380** : 326-329
- LECAIN E, YANG TH, TRAN BA HUY P. Steroidogenic enzyme expression in the rat cochlea. *Acta Otolaryngol* 2003, **123** : 187-191
- LEE JH, MARCUS DC. Estrogen acutely inhibits ion transport by isolated stria vascularis. *Hear Res* 2001, **158** : 123-130
- LEE KH, WARCHOL ME. Ephrin A2 may play a role in axon guidance during hair cell regeneration. *Laryngoscope* 2005, **115** : 1021-1025
- LEPAGE EL, MURRAY NM. Latent cochlear damage in personal stereo users: a study based on click-evoked otoacoustic emissions. *Med J Aust* 1998, **169** : 587-588
- LI X, YU N, SUN J, ZHAO L. Prophylactic effect of Ca<sup>2+</sup>-deficient artificial perilymph perfusion on noise-induced hearing loss. *Chin Med J (Engl)* 2003, **116** : 440-443
- LIANG F, SCHULTE BA, QU C, HU W, SHEN Z. Inhibition of the calcium- and voltage-dependent big conductance potassium channel ameliorates cisplatin-induced apoptosis in spiral ligament fibrocytes of the cochlea. *Neuroscience* 2005, **135** : 263-271
- LIU Y, LI X, MA C, LIU J, LU H. Salicylate blocks L-type calcium channels in rat inferior colliculus neurons. *Hear Res* 2005, **205** : 271-276
- LOBARINAS E, SUN W, CUSHING R, SALVI R. A novel behavioral paradigm for assessing tinnitus using schedule-induced polydipsia avoidance conditioning (SIP-AC). *Hear Res* 2004, **90** : 109-114
- LUPSAKKO T, J KAUTIAINEN H, SULKAVA R. The non-use of hearing aids in people aged 75 years and over in the city of Kuopio in Finland. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005, **262** : 165-169
- LYNCH ED, GU R, PIERCE C, KIL J. Reduction of acute cisplatin ototoxicity and nephrotoxicity in rats by oral administration of allopurinol and ebselen. *Hear Res* 2005, **201** : 81-89

MAHLKE C, WALLHAUSSER-FRANKE E. Evidence for tinnitus-related plasticity in the auditory and limbic system, demonstrated by arg3.1 and c-fos immunocytochemistry. *Hear Res* 2004, **195** : 17-34

MAISON SF, LUEBKE AE, LIBERMAN MC, ZUO J. Efferent protection from acoustic injury is mediated via alpha9 nicotinic acetylcholine receptors on outer hair cells. *J Neurosci* 2002, **22** : 10838-10846

MAKITIE AA, PIRVOLA U, PYYKKO I, SAKAKIBARA H, RIIHIMAKI V, YLIKOSKI J. The ototoxic interaction of styrene and noise. *Hear Res* 2003, **179** : 9-20

MATEIJSEN DJ, VAN HENGEL PW, KRIKKE AP, VAN HUFFELEN WM, WIT HP, ALBERS FW. Three-dimensional Fourier transformation constructive interference in steady state magnetic resonance imaging of the inner ear in patients with unilateral and bilateral Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2002, **23** : 208-213

MATSUI JI, GALE JE, WARCHOL ME. Critical signaling events during the aminoglycoside-induced death of sensory hair cells in vitro. *J Neurobiol* 2004, **61** : 250-266

MCDOWELL B. Patterns of cochlear degeneration following gentamicin administration in both old and young guinea pigs. *Br J Audiol* 1982, **16** : 123-129

MCFADDEN D, PASANEN EG, CALLAWAY NL. Changes in otoacoustic emissions in a transsexual male during treatment with estrogen. *J Acoust Soc Am* 1998, **104** : 1555-1558

MCFADDEN SL, WOO JM, MICHALAK N, DING D. Dietary vitamin C supplementation reduces noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Hear Res* 2005, **202** : 200-208

MILLS CD, LOOS BM, HENLEY CM. Increased susceptibility of male rats to kanamycin-induced cochleotoxicity. *Hear Res* 1999, **128** : 75-79

MOORE BC, MARRIAGE J, ALCANTARA J, GLASBERG BR. Comparison of two adaptive procedures for fitting a multi-channel compression hearing aid. *Int J Audiol* 2005, **44** : 345-357

MORI T, FUJIMURA K, YOSHIDA M, SUZUKI H. Effects of glucocorticoid receptor antagonist on CAPs threshold shift due to short-term sound exposure in guinea pigs. *Auris Nasus Larynx* 2004, **31** : 395-399

MULLER M, KLINKE R, ARNOLD W, OESTREICHER E. Auditory nerve fibre responses to salicylate revisited. *Hear Res* 2003, **183** : 37-43

NAGY I, BODMER M, BRORS D, BODMER D. Early gene expression in the organ of Corti exposed to gentamicin. *Hear Res* 2004, **19** : 1-8

NELSON EG, HINOJOSA R. Presbycusis: a human temporal bone study of individuals with flat audiometric patterns of hearing loss using a new method to quantify stria vascularis volume. *Laryngoscope* 2003, **113** : 1672-1686

NEUMANN M, ASCHENDORFF A, SCHIPPER J, LASZIG R, KLENZNER T. The influence of insertion depth on the preservation of residual hearing after cochlear implantation. *Laryngorhinootologie* 2005, **84** : 113-116

NIU X, BOGDANOVIC N, CANLON B. The distribution and the modulation of tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the lateral olivocochlear system of the guinea-pig. *Neuroscience* 2004, **125** : 725-733

- NIU X, TAHERA Y, CANLON B. Protection against acoustic trauma by forward and backward sound conditioning. *Audiol Neurotol* 2004, **9** : 265-273
- NORENA A, MICHEYL C, CHERY-CROZE S, COLLET L. Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: implications for the underlying mechanisms of tinnitus. *Audiol Neurotol* 2002, **7** : 358-369
- NORENA AJ, EGGERMONT JJ. Enriched acoustic environment after noise trauma reduces hearing loss and prevents cortical map reorganization. *J Neurosci* 2005, **25** : 699-705
- OCHI K, OHASHI T, KENMOCHI M. Hearing impairment and tinnitus pitch in patients with unilateral tinnitus: comparison of sudden hearing loss and chronic tinnitus. *Laryngoscope* 2003, **113** : 427-431
- OHLEMILLER KK, WRIGHT JS, HEIDBREDE AF. Vulnerability to noise-induced hearing loss in 'middle-aged' and young adult mice: a dose-response approach in CBA, C57BL, and BALB inbred strains. *Hear Res* 2000, **149** : 239-247
- OHLEMILLER KK. Age-related hearing loss: the status of Schuknecht's typology. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, **12** : 439-443
- OLIVEIRA JA, CANEDO DM, ROSSATO M, ANDRADE MH. Self-protection against aminoglycoside ototoxicity in guinea pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, **131** : 271-279
- PAKKONEN R, LEHTOMAKI K. Protection efficiency of hearing protectors against military noise from handheld weapons and vehicles. *Noise Health* 2005, **7** : 11-20
- PARK SK, CHOI D, RUSSELL P, JOHN EO, JUNG TT. Protective effect of corticosteroid against the cytotoxicity of aminoglycoside otic drops on isolated cochlear outer hair cells. *Laryngoscope* 2004, **114** : 768-771
- PASSALI D, DAMIANI V, MORA R, PASSALI FM, PASSALI GC, BELLUSSI L. P0 antigen detection in sudden hearing loss and Meniere's disease: a new diagnostic marker? *Acta Otolaryngol* 2004, **124** : 1145-1148
- PENG BG, CHEN S, LIN X. Aspirin selectively augmented N-methyl-D-aspartate types of glutamate responses in cultured spiral ganglion neurons of mice. *Neurosci Lett* 2003, **343** : 21-24
- PETERS U, PREISLER-ADAMS S, LANVERS-KAMINSKY C, JURGENS H, LAMPRECHT-DINNESEN A. Sequence variations of mitochondrial DNA and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Anticancer Res* 2003, **23** : 1249-1255
- PICHORA-FULLER MK, SOUZA PE. Effects of aging on auditory processing of speech. *Int J Audiol* 2003, **42** Suppl 2 : 2S11-2S16
- PICKLES JO. Mutation in mitochondrial DNA as a cause of presbycusis. *Audiol Neurotol* 2004, **9** : 23-33
- POLAK M, HODGES A, BALKANY T. ECAP, ESR and subjective levels for two different nucleus 24 electrode arrays. *Otol Neurotol* 2005, **6** : 639-645
- PREVIATI M, LANZONI I, CORBACELLA E, MAGOSSO S, GIUFFRÉ S, et coll. RNA expression induced by cisplatin in an organ of Corti-derived immortalized cell line. *Hear Res* 2004, **196** : 8-18

RAJAN R. Crossed and uncrossed olivocochlear pathways exacerbate temporary shifts in hearing sensitivity after narrow band sound trauma in normal ears of animals with unilateral hearing impairment. *Audiol Neurotol* 2003, **8** : 250-262

RASK-ANDERSEN H, BOSTROM M, GERDIN B, KINNEFORS A, NYBERG G, et coll. Regeneration of human auditory nerve. In vitro/in video demonstration of neural progenitor cells in adult human and guinea pig spiral ganglion. *Hear Res* 2005, **203** : 180-191

REA SL, WU D, CYPSEY JR, VAUPEL JW, JOHNSON TE. A stress-sensitive reporter predicts longevity in isogenic populations of *Caenorhabditis elegans*. *Nat Genet* 2005, **37** : 894-898. Epub 2005 Jul 24

REYNOLDS P, GARDNER D, LEE R. Tinnitus and psychological morbidity: a cross-sectional study to investigate psychological morbidity in tinnitus patients and its relationship with severity of symptoms and illness perceptions. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004, **29** : 628-634

RUBINSTEIN JT, TYLER RS, JOHNSON A, BROWN CJ. Electrical suppression of tinnitus with high-rate pulse trains. *Otol Neurotol* 2003, **24** : 478-485

RUEL J, WANG J, PUJOL R, HAMEG A, DIB M, PUEL JL. Neuroprotective effect of riluzole in acute noise-induced hearing loss. *Neuroreport* 2005, **16** : 1087-1090

RZADZINSKA AK, SCHNEIDER ME, DAVIES C, RIORDAN GP, KACHAR B. An actin molecular treadmill and myosins maintain stereocilia functional architecture and self-renewal. *J Cell Biol* 2004, **164** : 887-897

SAGE C, HUANG M, KARIMI K, GUTIERREZ G, VOLLRATH MA, et coll. Proliferation of functional hair cells in vivo in the absence of the retinoblastoma protein. *Science* 2005, **307** : 1114-1118

SALIBA I, CALMELS MN, WANNA G, IVERSENC G, JAMES C, et coll. Binaurality in middle ear implant recipients using contralateral digital hearing AIDS. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 680-685

SANCHEZ E, LOPEZ-ESCAMEZ JA, LOPEZ-NEVOT MA, LOPEZ-NEVOT A, CORTES R, MARTIN J. Absence of COCH mutations in patients with Meniere disease. *Eur J Hum Genet* 2004, **12** : 75-78

SCHOEN F, MUELLER J, HELMS J, NOPP P. Sound localization and sensitivity to interaural cues in bilateral users of the Med-El Combi 40/40+cochlear implant system. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 429-437

SEIDMAN MD, AHMAD N, BAI U. Molecular mechanisms of age-related hearing loss. *Ageing Res Rev* 2002, **1** : 331-343

SEIDMAN M, BABU S, TANG W, NAEM E, QUIRK WS. Effects of resveratrol on acoustic trauma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, **129** : 463-470

SEIDMAN MD, AHMAD N, JOSHI D, SEIDMAN J, THAWANI S, QUIRK WS. Age-related hearing loss and its association with reactive oxygen species and mitochondrial DNA damage. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004, **552** : 16-24

SEIDMAN MD, VIVEK P, DICKINSON W. Neural response telemetry results with the nucleus 24 contour in a perimodiolar position. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 620-623

- SEN P, GEORGALAS C, PAPESCH M. Co-morbidity of migraine and Meniere's disease - is allergy the link? *J Laryngol Otol* 2005, **119** : 455-460
- SHEPHERD RK, COCO A, EPP SB, CROOK JM. Chronic depolarization enhances the trophic effects of brain-derived neurotrophic factor in rescuing auditory neurons following a sensorineural hearing loss. *J Comp Neurol* 2005, **486** : 145-158
- SHIMIZU Y, HAKUBA N, HYODO J, TANIGUCHI M, GYO K. Kanamycin ototoxicity in glutamate transporter knockout mice. *Neurosci Lett* 2005, **380** : 243-246
- SILVERSTEIN H, ATKINS J, THOMPSON JH JR, GILMAN N. Experience with the SOUNDTEC implantable hearing aid. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 211-217
- SIMPSON A, HERBACH AA, MCDERMOTT HJ. Improvements in speech perception with an experimental nonlinear frequency compression hearing device. *Int J Audiol* 2005, **44** : 281-292
- SISNEROS JA, FORLANO PM, DEITCHER DL, BASS AH. Steroid-dependent auditory plasticity leads to adaptive coupling of sender and receiver. *Science* 2004, **305** : 404-407
- SMITH AW. The World Health Organisation and the prevention of deafness and hearing impairment caused by noise. *Noise Health* 1998, **1** : 6-12
- SMITH ZM, DELGUTTE B, OXENHAM AJ. Chimaeric sounds reveal dichotomies in auditory perception. *Nature* 2002, **416** : 87-90
- SMITH PF, DARLINGTON CL. Drug treatments for subjective tinnitus: serendipitous discovery versus rational drug design. *Curr Opin Investig Drugs* 2005, **6** : 712-716
- SMITH WK, SANKAR V, PFLEIDERER AG. A national survey amongst UK otolaryngologists regarding the treatment of Meniere's disease. *J Laryngol Otol* 2005, **119** : 102-105
- SODERMAN AC, MOLLER J, BAGGER-SJOBACK D, BERGENIUS J, HALLQVIST J. Stress as a trigger of attacks in Meniere's disease. A case-crossover study. *Laryngoscope* 2004, **114** : 1843-1848
- STENBERG AE, SIMONOSKA R, STYGAR D, SAHLIN L, HULTCRANTZ M. Effect of estrogen and antiestrogens on the estrogen receptor content in the cochlea of ovariectomized rats. *Hear Res* 2003, **182** : 19-23
- STERN RE, LALWANI AK. Audiologic evidence for further genetic heterogeneity at DFNA2. *Acta Otolaryngol* 2002, **122** : 730-735
- SUGAHARA K, INOUE S, IZU H, KATOH Y, KATSUKI K, et coll. Heat shock transcription factor HSF1 is required for survival of sensory hair cells against acoustic overexposure. *Hear Res* 2003, **182** : 88-96
- SUGAHARA K, SHIMOGORI H, OKUDA T, TAKEMOTO T, HASHIMOTO M, YAMASHITA H. Cochlear administration of adenosine triphosphate facilitates recovery from acoustic trauma (temporary threshold shift). *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004, **66** : 80-84
- TADROS SF, FRISINA ST, MAPES F, FRISINA DR, FRISINA RD. Higher serum aldosterone correlates with lower hearing thresholds: A possible protective hormone against presbycusis. *Hear Res* 2005, **209** : 10-18

TAKEMURA K, KOMEDA M, YAGI M, HIMENO C, IZUMIKAWA M, et coll. Direct inner ear infusion of dexamethasone attenuates noise-induced trauma in guinea pig. *Hear Res* 2004, **196** : 58-68

TAKUMIDA M, ANNIKO M. Heat shock protein 70 delays gentamicin-induced vestibular hair cell death. *Acta Otolaryngol* 2005, **125** : 23-28

THOMSEN J, SASS K, ODKVIST L, ARLINGER S. Local overpressure treatment reduces vestibular symptoms in patients with Meniere's disease: a clinical, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 2005, **26** : 68-73

TOPPILA E, PYYKKO I, STARCK J. Age and noise-induced hearing loss. *Scand Audiol* 2001, **30** : 236-244

UNAL OF, GHOREISHI SM, ATAS A, AKYUREK N, AKYOL G, GURSEL B. Prevention of gentamicin induced ototoxicity by trimetazidine in animal model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005, **69** : 193-199

VAN RUIJVEN MW, DE GROOT JC, HENDRIKSEN F, SMOORENBURG GF. Immunohistochemical detection of platinated DNA in the cochlea of cisplatin-treated guinea pigs. *Hear Res* 2005a, **203** : 112-121

VAN RUIJVEN MW, DE GROOT JC, KLIS SF, SMOORENBURG GF. The cochlear targets of cisplatin: an electrophysiological and morphological time-sequence study. *Hear Res* 2005b, **205** : 241-248

VAZQUEZ AE, JIMENEZ AM, MARTIN GK, LUEBKE AE, LONSBURY-MARTIN BL. Evaluating cochlear function and the effects of noise exposure in the B6.CAST+Ah1 mouse with distortion product otoacoustic emissions. *Hear Res* 2004, **194** : 87-96

VICENTE-TORRES MA, GIL-LOYZAGA P. Age- and gender-related changes in the cochlear sympathetic system of the rat. *Neurosci Lett* 2002, **319** : 177-179

VINCENT C, FRAYSSE B, LAVIEILLE JP, TRUY E, STERKERS O, VANEECLOO FM. A longitudinal study on postoperative hearing thresholds with the Vibrant Soundbridge device. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004, **261** : 493-496

WANG Y, LIBERMAN MC. Restraint stress and protection from acoustic injury in mice. *Hear Res* 2002, **165** : 96-102

WAZEN JJ, GHOSAINI SN, SPITZER JB, KULLER M. Localization by unilateral BAHA users. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005, **132** : 928-932

WEI X, ZHAO L, LIU J, DODEL RC, FARLOW MR, DU Y. Minocycline prevents gentamicin-induced ototoxicity by inhibiting p38 MAP kinase phosphorylation and caspase 3 activation. *Neuroscience* 2005, **131** : 513-21

WEISZ N, VOSS S, BERG P, ELBERT T. Abnormal auditory mismatch response in tinnitus sufferers with high-frequency hearing loss is associated with subjective distress level. *BMC Neurosci* 2004, **5** : 8

WEISZ N, WIENBRUCH C, DOHRMANN K, ELBERT T. Neuromagnetic indicators of auditory cortical reorganization of tinnitus. *Brain* 2005, **128** : 2722-2731

WELGAMPOLA MS, COLEBATCH JG. Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials. *Neurology* 2005, **64** : 1682-1688

WILLOTT JF, BROSS L. Effects of prolonged exposure to an augmented acoustic environment on the auditory system of middle-aged C57BL/6J mice: cochlear and central histology and sex differences. *J Comp Neurol* 2004, **472** : 358-370

WISE AK, RICHARDSON R, HARDMAN J, CLARK G, O'LEARY S. Resprouting and survival of guinea pig cochlear neurons in response to the administration of the neurotrophins brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. *Comp Neurol* 2005, **487** : 147-165

WU WJ, SHA SH, MCLAREN JD, KAWAMOTO K, RAPHAEL Y, SCHACHT J. Aminoglycoside ototoxicity in adult CBA, C57BL and BALB mice and the Sprague-Dawley rat. *Hear Res* 2001, **158** : 165-178

XU L, CHEN W, XING C. Determination of the point of gene mutation in two types of tissue from the aminoglycoside antibiotics induced deaf patients. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2001, **15** : 149-151

YAMASHITA D, JIANG HY, LE PRELL CG, SCHACHT J, MILLER JM. Post-exposure treatment attenuates noise-induced hearing loss. *Neuroscience* 2005, **134** : 633-642

YANG M, ZHENG J, YANG Q, YAO H, CHEN Y, TAN H, et coll. Frequency-specific association of antibodies against heat shock proteins 60 and 70 with noise-induced hearing loss in Chinese workers. *Cell Stress Chaperones* 2004, **9** : 207-213

ZENG FG, NIE K, STICKNEY GS, KONG YY, VONGPHOE M, et coll. Speech recognition with amplitude and frequency modulations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, **102** : 2293-2298

ZHU M, YANG T, WEI S, DEWAN AT, MORELL RJ, et coll. Mutations in the gamma-actin gene (ACTG1) are associated with dominant progressive deafness (DFNA20/26). *Am J Hum Genet* 2003, **73** : 1082-1091

ZHURAVSKII SG, LOPOTKO AI, TOMSON VV, IVANOV AG, CHOMSKII AN, NURSKII KV. Protective effect of calcium channel blocker verapamil on morphological and functional state of hair cells of the organ of corti in experimental kanamycin-induced ototoxicity. *Bull Exp Biol Med* 2002, **133** : 404-407

ZHURAVSKII SG, ALEKSANDROVA LA, SIROT VS, IVANOV SA. Natural antioxidant L-carnosine inhibits LPO intensification in structures of the auditory analyzer under conditions of chronic exposure to aminoglycoside antibiotics. *Bull Exp Biol Med* 2004a, **138** : 361-364

ZHURAVSKII SG, ALEKSANDROVA LA, IVANOV SA, SIROT VS, LOPOTKO AI, ZHLOBA AA. Protective effect of carnosine on excitable structures of the auditory apparatus in albino rats with acute acoustic trauma. *Bull Exp Biol Med* 2004b, **137** : 98-102

ZOU J, PYYKKO I, BRETLAU P, KLASON T, BJELKE B. In vivo visualization of endolymphatic hydrops in guinea pigs: magnetic resonance imaging evaluation at 4.7 tesla. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003, **112** : 1059-1065



## 4

## Dysfonctionnements héréditaires de l'audition chez l'enfant

Tandis qu'à partir des années 1960, les connaissances biophysiques et physiologiques sur la cochlée progressaient régulièrement, les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent le développement et le fonctionnement de cet organe continuaient d'échapper à toute caractérisation. En effet, le tout petit nombre de cellules constituant chacun des types cellulaires de la cochlée (une vingtaine au total) ne se prêtait guère à une analyse par les méthodes biochimiques et de génétique moléculaire traditionnelles. En particulier, seules 12 000 cellules sensorielles (cellules ciliées) assurent la transduction mécano-électrique dans la cochlée, alors que la phototransduction dans la rétine implique environ 120 millions de cellules sensorielles. C'est l'étude des atteintes héréditaires de l'audition, chez l'homme et chez l'animal, qui allait faire sauter ce verrou de la connaissance. L'analyse systématique des gènes exprimés au sein de la cochlée (transcriptome cochléaire et analyse par PCR<sup>5</sup> sur cellules uniques) complète depuis peu l'approche génétique. Chez l'homme, l'approche génétique permet de surcroît d'élucider les causes de la malentendance, et d'en développer le diagnostic moléculaire, aspect qui nous intéresse ici. Elle permet enfin d'aborder à l'échelle moléculaire la physiopathologie des diverses formes génétiques de surdité et ainsi, de poser le cadre d'une recherche thérapeutique ciblée. En effet, le traitement de la malentendance se limite aujourd'hui à une réhabilitation auditive fondée sur l'usage de prothèses du type « aide auditive » ou implant.

On distingue les surdités isolées (non syndromiques) des surdités syndromiques, c'est-à-dire associées à une ou plusieurs autres anomalies, qui peuvent être très diverses (Toriello et coll., 2004) : oculaires, rénales, cardiaques, musculaires... Les surdités syndromiques résultent, pour la plupart, d'une anomalie de la formation de l'oreille, qui touche souvent, mais pas toujours, plusieurs de ses compartiments (oreille externe, oreille moyenne, oreille interne). Hormis les embryopathies dues à la rubéole, à la toxoplasmose ou à l'infection par le cytomégalovirus, qui peuvent conduire à des syndromes

polymalformatifs incluant une surdité, les surdités syndromiques sont d'origine génétique. Elles rendent compte d'environ 15 % des cas de surdité congénitale. Il s'agit presque exclusivement d'atteintes monogéniques, c'est-à-dire dues à l'anomalie d'un seul gène. La grande majorité des surdités présentes à la naissance et la quasi-totalité de celles qui apparaissent ultérieurement sont isolées (non syndromiques). Elles sont le plus souvent d'origine génétique, mais dans environ un tiers des cas, elles ont d'autres causes (infections, prise de médicaments ototoxiques, complications de la prématurité...).

## **Hétérogénéité génétique des surdités héréditaires de l'enfant**

Les surdités génétiques sont, dans la très grande majorité des cas, des maladies monogéniques. Le mode de transmission autosomique récessif est le plus fréquent (environ 80 % des cas de surdité prélinguale). Du fait de la très grande hétérogénéité génétique de ce handicap sensoriel (probablement une centaine de gènes impliqués dans les surdités non syndromiques) et de la constitution particulière des familles rassemblant des individus sourds, l'analyse génétique de ces familles (études de liaison génétique, préalable nécessaire à l'identification des gènes) a été rendue particulièrement difficile.

### **Gènes impliqués**

La prévalence de la surdité congénitale ou d'apparition précoce (prélinguale) est estimée aux environs de 1/1 000. Les rares données d'épidémiologie génétique dont on disposait jusque dans les années 1990 semblaient indiquer une proportion d'environ 50 % de cas héréditaires parmi les surdités de l'enfant (syndromiques et non syndromiques confondues). Aujourd'hui, presque la moitié des gènes impliqués dans les quelques 300 surdités syndromiques (Toriello et coll., 2004) sont connus. L'identification de ces gènes ne présente aucune difficulté particulière. Toute autre est la situation pour les surdités isolées. Du fait de la fréquence des unions, d'une part entre personnes malentendantes, parce qu'elles sont souvent éduquées dans des centres spécialisés et partagent une même langue (la langue des signes), et d'autre part entre enfants de malentendants, l'analyse génétique des surdités isolées se heurte à un obstacle majeur : la coexistence, dans une même famille, d'allèles mutés de gènes différents, dont il n'est pas possible de suivre individuellement la transmission faute de critères cliniques permettant de différencier les différentes formes génétiques de surdité correspondantes. L'étude, à partir de 1990, de familles vivant dans des isolats géographiques, qui sont en règle générale fondés par un petit nombre de personnes, allait permettre de s'affranchir de cette difficulté. Dans de telles familles en effet, on peut

faire l'hypothèse que la surdité a pour origine une atteinte génique unique. Une collaboration avec des médecins et des scientifiques de Tunisie et du Liban a ainsi permis la localisation sur les chromosomes humains, des deux premiers gènes responsables de surdité congénitale isolée, bientôt suivie de l'identification d'autres loci dans des familles de Bali et du Pakistan. Les formes isolées de surdité héréditaire sont désormais classées selon leur mode de transmission, DFN, DFNA et DFNB désignant les formes dont la transmission est respectivement liée au chromosome X, autosomique dominante et autosomique récessive. Quatre vingt treize loci de surdité isolée ont été répertoriés<sup>6</sup>, 45 pour les formes DFNA, 50 pour les formes DFNB, 3 pour les formes DFN, auxquels il faut ajouter 1 locus sur le chromosome Y, et 2 loci portés par le génome mitochondrial. Le nombre des gènes dont le déficit est à l'origine d'une surdité isolée avait été sous-estimé puisque l'estimation la plus élevée, issue des travaux de l'équipe de Morton à partir de la fin des années 1950 aux États-Unis, donnait quelques dizaines de gènes (Chung et coll., 1959 ; Morton, 1991). Le nombre des loci déjà identifiés montre qu'il existe en fait plus de 100 gènes responsables de surdité isolée. Les formes congénitales ou prélinguales se transmettent principalement selon le mode récessif, tandis que les formes qui débutent chez l'enfant plus grand ou chez l'adulte se transmettent principalement selon le mode dominant. Trente-neuf gènes ont été découverts, dont les mutations rendent compte de 43 formes génétiques de surdité, car un même gène est parfois responsable d'une forme dominante et d'une forme récessive (tableau 4.I). En outre, plusieurs gènes sont également responsables de surdité syndromique.

**Tableau 4.I : Gènes impliqués dans la surdité héréditaire**

Gènes	Protéines	Formes génétiques	Souris mutantes
<b>Atteinte primaire des cellules sensorielles</b>			
<i>MYO7A</i>	Myosine VIIA (protéine motrice)	DFNB2 ± rétinopathie DFNA11	Shaker-1
<i>MYO15</i>	Myosine XV (protéine motrice)	DFNB3	Shaker-2
<i>MYO6</i>	Myosine VI (protéine motrice)	DFNA22 ± cardiomyopathie DFNB37	Snell's waltzer
<i>MYO3A</i>	Myosine IIIA (protéine motrice)	DFNB30	
<i>MYO1A</i>	Myosine IA (protéine motrice)	DFNA48	
<i>ACTG1</i>	gamma-actine (protéine du cytosquelette)	DFNA20/26	
<i>USH1C</i>	Harmonine (protéine à domaines PDZ)	DFNB18 ± rétinopathie	Deaf circler
<i>WHRN</i>	Whirline (protéine à domaines PDZ)	DFNB31	Whirler

6. <http://webhost.ua.ac.be/hhh/>

## Déficits auditifs – Recherches émergentes et applications chez l'enfant

Gènes	Protéines	Formes génétiques	Souris mutantes
<i>CDH23</i>	Cadhérine-23 (protéine d'adhérence)	DFNB12 ± rétinopathie	Waltzer
<i>PCDH15</i>	Protocadhérine-15 (protéine d'adhérence)	DFNB23 ± rétinopathie	Ames waltzer
<i>TMIE</i>	TMIE (protéine transmembranaire)	DFNB6	Spinner
<i>STRC</i>	Stéréociline (matrice extracellulaire)	DFNB16	
<i>SLC26A5</i>	Prestine (transporteur d'anions)	DFNB61	<i>Slc26a5</i> <sup>-/-</sup>
<i>ESPN</i>	Espine (réticulation de l'actine)	DFNB36, DFNAi	Jerker
<i>KCNQ4</i>	KCNQ4 (canal K <sup>+</sup> )	DFNA2	<i>Kcnq4</i> <sup>-/-</sup>
<i>TMC-1</i>	TMC-1 (canal ?)	DFNB7/11, DFNA36	Deafness, Beethoven
<i>OTOF</i>	Otoferline (protéine de trafic vésiculaire)	DFNB9	
<i>POU4F3</i>	POU4F3 (facteur de transcription)	DFNA15	<i>Brn3c</i> <sup>-/-</sup> , Dreidl
<b>Atteinte primaire des cellules non sensorielles</b>			
<i>CX26/GJB2</i>	Connexine-26 (canal jonctionnel)	DFNB1 DFNA3 ± kératodermie	<i>Cx26</i> <sup>Otag/Cre</sup>
<i>CX30/GJB6</i>	Connexine-30 (canal jonctionnel)	DFNB1' DFNA3' ± kératodermie	<i>Cx30</i> <sup>-/-</sup> <i>Cx26</i> <sup>+/-</sup> / <i>Cx30</i> <sup>+/-</sup>
<i>CX31/GJB3</i>	Connexine-31 (canal jonctionnel)	DFNA2'	
<i>PDS/SLC26A4</i>	Pendrine (transporteur I <sup>-</sup> /Cl <sup>-</sup> )	DFNB4 ± goitre thyroïdien	<i>Pds</i> <sup>-/-</sup>
<i>CRYM</i>	μ-cristalline ( ? )	DFNAi	
<i>OTOA</i>	Otoancorine ( ? )	DFNB22	
<i>CLDN14</i>	Claudine-14 (protéine de jonction serrée)	DFNB29	<i>Cldn14</i> <sup>-/-</sup>
<i>COCH</i>	Cochline (matrice extracellulaire)	DFNA9	
<i>TMPRSS3</i>	TMPRSS3 (sérine protéase transmembranaire)	DFNB8/10	
<i>MYH9</i>	Myosine IIA (protéine motrice)	DFNA17 ± plaquettes géantes	
<i>MYH14</i>	Myosine IIC (protéine motrice)	DFNA4	
<i>EYA4</i>	EYA4 (coactivateur transcriptionnel)	DFNA10	
<i>POU3F4</i>	POU3F4 (facteur de transcription)	DFN3	Sex-linked fidget, <i>Bm4</i> <sup>-/-</sup>
<b>Membrane tectoriale</b>			
<i>COL11A2</i>	Collagène XI (chaîne alpha2)	DFNA13 ± ostéochondro-dysplasie	<i>Col11a2</i> <sup>-/-</sup>
<i>TECTA</i>	alpha-tectorine	DFNA8/12, DFNB21	<i>Tecta</i> <sup>-/-</sup>
<b>Cible(s) cellulaire(s) inconnue(s)</b>			
<i>HDIA1</i>	Diaphanous-1 (protéine régulatrice du cytosquelette)	DFNA1	
<i>DFNA5</i>	?	DFNA5	
<i>WFS1</i>	Wolframine (protéine du réticulum endoplasmique)	DFNA6/14/38 ± diabète et atrophie du nerf optique	Tilted
<i>TFCP2L3</i>	TFCP2L3 (facteur de transcription)	DFNA28	
<i>MTRNR1</i>	ARNr 12S mitochondrial	(induite par les aminoglycosides)	
<i>MTTS1</i>	ARNt <sup>ser</sup> (UCN) mitochondrial		

### Prévalence élevée de la forme génétique DFNB1

Malgré cette grande hétérogénéité génétique, l'atteinte bi-allélique d'un gène particulier, *GJB2* (encore appelé *CX26*), qui code la connexine-26 (Cx26, une protéine des canaux constituant les jonctions intercellulaires communicantes ou *gap junctions*), rend compte à elle seule d'une proportion élevée des cas de surdité prélinguale dans de nombreux pays (Petit et coll., 2001 ; Kenneson et coll., 2002) : environ 50 % en Espagne et en Italie, 30 % en France et aux États-Unis, 22 % au Brésil, 17 % au Ghana, 15 % en Australie... La proportion de personnes hétérozygotes qui portent des mutations dans *GJB2* atteint, voire dépasse, 3 % dans certains pays du pourtour méditerranéen. En France, la proportion d'hétérozygotes, estimée par une étude du gène sur plus de 3 000 cartons destinés au test de Guthrie provenant de maternités de la région de Montpellier, est d'environ 2,5 % (Roux et coll., 2004). Cette forme récessive de surdité (DFNB1) est, probablement après la mucoviscidose, l'affection héréditaire la plus fréquente sur le territoire français. Plus de 100 mutations différentes de ce gène ont été décrites<sup>7</sup>. Toutefois, pour chaque région du globe, il existe une ou deux mutations particulièrement fréquentes. Ainsi, la mutation 35delG représente-t-elle en France près de 75 % des mutations de ce gène, tandis que les mutations 167delT, 235delC et R134W sont les plus représentées dans les populations juive ashkénaze, asiatiques, et du Ghana, respectivement (Petit et coll., 2001). L'analyse des séquences d'ADN flanquant chacune de ces mutations a permis de montrer que chacune d'elles provenait d'un événement mutationnel unique (effets fondateurs indépendants). L'origine de la forte prévalence des anomalies du gène *GJB2*, qu'aucune étude épidémiologique n'avait prédite, n'est pas claire. Une explication proposée est que la fréquence des unions entre personnes sourdes se serait accrue avec le développement de la langue des signes et aurait fixé, par un effet de dérive génétique, l'atteinte génique la plus répandue initialement. Mais alors, comment expliquer que l'atteinte de *GJB2* ait été dès le début la plus fréquente dans toutes les populations humaines ? On est donc conduit à considérer l'hypothèse d'un avantage sélectif procuré par les mutations de ce gène. Ainsi, des travaux récents font état, chez des individus porteurs de mutations de *GJB2*, de modifications de la peau, épaissement de l'épiderme et modification de la composition ionique de la sueur, qui pourraient constituer autant de facteurs de protection contre des infections à voie d'entrée cutanée ou contre les piqûres d'insecte (qui peuvent transmettre certaines de ces infections) (Meyer et coll., 2002 ; Common et coll., 2004).

Enfin, dans environ 6 % des cas de surdité de phénotype compatible avec une surdité DFNB1, on retrouve une mutation ponctuelle du gène de la connexine-26 sur un allèle et une grande délétion chromosomique incluant le gène de la connexine-30, mais pas celui de la connexine-26 (les deux gènes ne sont distants que de 30 kb environ), sur l'autre chromosome (del Castillo et coll.,

7. <http://davinci.crg.es/deafness/>

2002 ; Pallares-Ruiz et coll., 2002 ; del Castillo et coll., 2003 ; Feldmann et coll., 2004). Cette situation rend souhaitable la recherche d'une telle délétion dans les cas où on ne trouve qu'un seul allèle muté du gène de la connexine-26 chez un enfant sourd. Par ailleurs, le mécanisme moléculaire de la surdité, le plus souvent sévère ou profonde, dans cette situation, n'est toujours pas élucidé. Certes, on pourrait penser que la perte fonctionnelle à la fois d'un allèle du gène Cx26, et d'un allèle du gène Cx30, explique la surdité (digénisme) : en effet, la connexine-30 joue également un rôle crucial dans l'audition, puisque des souris génétiquement d fici ntes pour ce gène ont, à l'état homozygote, une surdité profonde (Teubner et coll., 2003). Cependant, des souris double-hétérozygotes Cx26<sup>+/-</sup>,Cx30<sup>+/-</sup> n'ont qu'un déficit auditif modéré (Michel et coll., 2003), ce qui suggère un autre mécanisme de la surdité dans la situation humaine sus-mentionnée. Il pourrait s'agir en fait de la perte, due à la délétion, d'un élément régulateur (non encore identifié) du gène de la Cx26, qui entraînerait, au plan fonctionnel, une situation semblable à celle, fréquente, où il existe une mutation ponctuelle dans les deux allèles de ce gène.

### Réévaluation de la proportion de surdités génétiques chez l'enfant

La part importante de l'hérédité dans la surdité isolée de l'enfant n'a pu être correctement estimée que depuis une dizaine d'années. En se fondant sur la forte prévalence des mutations de GJB2, il a été possible d'évaluer la proportion des cas sporadiques (c'est-à-dire uniques au sein d'une famille) de surdité congénitale ou prélinguale qui sont héréditaires. L'étude d'un grand nombre de cas sporadiques, pour lesquels l'examen clinique ne permettait pas de suspecter une origine environnementale de la surdité, a mis en évidence la même proportion d'individus porteurs d'une atteinte du gène GJB2 que dans les cas familiaux de transmission autosomique récessive (Feldmann et coll., 2004). On a donc pu conclure que chez l'enfant, les cas sporadiques de surdité isolée pour lesquels aucune cause environnementale ne peut être mise en évidence sont d'origine héréditaire et de transmission autosomique récessive ; ils ne sont pas dus, comme on le prétendait auparavant, à une infection qui serait passée inaperçue (notamment infection à cytomégalovirus). Ainsi, la répartition des surdités prélinguales dans les pays développés est aujourd'hui estimée à 10-15 % de surdités syndromiques héréditaires, 60-65 % de surdités isolées héréditaires, et 20-25 % de surdités d'autre cause (infectieuse...). En France, environ trois quarts des cas de surdité prélinguale seraient donc héréditaires.

### Pathogénie

Les modèles animaux pour étudier les surdités génétiques proviennent de mutants spontanés de souris atteints de surdité. La mise en évidence des gènes mutés a démontré une grande diversité de mécanismes.

### Modèles murins

Des mutants spontanés de souris atteints de surdité ont été décrits depuis les années 1960. En réalité, c'est l'existence d'une atteinte de la fonction vestibulaire à l'origine de troubles de l'équilibre faciles à repérer, qui a conduit à explorer la fonction auditive chez ces souris. L'atteinte conjointe de la cochlée et des organes sensoriels vestibulaires est en effet fréquente, probablement en raison de leur origine évolutive commune. Chez l'homme, l'atteinte vestibulaire est en fait compensée par l'activité des autres systèmes sensoriels. Il est assez surprenant de constater qu'une telle compensation ne se produit pas chez les souris mutantes, ce qui pourrait s'expliquer par une particularité génétique de la souris ancestrale dont dérivent toutes les lignées de souris de laboratoire. Aujourd'hui, la fonction auditive est systématiquement analysée chez les souris issues de programmes de mutagenèse aléatoire (Nolan et coll., 2000 ; Brown et Balling, 2001). S'y ajoutent des inactivations ciblées, par recombinaison homologue, des gènes d'intérêt. Les mutants murins dont le gène modifié est orthologue d'un gène responsable de surdité chez l'homme ont presque tous une atteinte de l'audition (Steel, 1995 ; Ahituv et Avraham, 2002), dont la sévérité est cependant parfois différente de celle observée chez l'homme pour une mutation identique.

### Diversité des mécanismes

L'étude des profils d'expression des gènes responsables de surdité et les recherches en cours sur les processus pathogéniques impliqués dans les différentes formes génétiques de surdité indiquent que tous les types cellulaires de la cochlée, cellules sensorielles comme non sensorielles, peuvent être la cible primaire du défaut génétique (voir tableau 4.I). Compte tenu de la fréquence particulière de la forme génétique DFNB1, qui touche des cellules non sensorielles de la cochlée, les atteintes des cellules sensorielles (cellules ciliées) sont loin de constituer la lésion primaire la plus fréquente dans la surdité de l'enfant. Il est intéressant de noter que dans le cas de la surdité de perception, le type cellulaire concerné par le défaut génétique en cause chez un individu donné ne peut pas être déduit du seul tableau clinique. Les gènes en cause codent des protéines très diverses : facteurs de transcription et coactivateurs transcriptionnels, qui conditionnent la différenciation de la cellule, protéines du cytosquelette ou qui lui sont associées, protéines d'adhérence, transporteurs et canaux ioniques, protéines des jonctions serrées (*tight junctions*) et des jonctions communicantes (*gap junctions*), composants de la membrane tectoriale... Les gènes de surdité livrent ainsi un certain nombre de pièces de puzzles, à partir desquelles s'ouvre la possibilité de construire progressivement, à l'échelle cellulaire ou même de l'organe entier, une vision intégrée des mécanismes qui contrôlent par exemple la croissance de la touffe ciliaire des cellules sensorielles, ou encore l'homéostasie ionique des liquides de la cochlée. L'approche génétique peut également

permettre d'élucider la fonction de certaines structures cochléaires (Legan et coll., 2000 ; Legan et coll., 2005).

## Applications cliniques

Le vaste ensemble nosologique que recouvre le terme « surdité de l'enfant » est peu à peu démembré en se fondant sur la connaissance des gènes impliqués. Une description clinique précise de chaque forme génétique est progressivement apportée, qui inclut l'évolutivité de la perte auditive (Denoyelle et coll., 1999 ; Blons et coll., 2004) et intègre les conclusions d'études physiopathologiques sur des modèles animaux (Cohen-Salmon et coll., 2002 ; Teubner et coll., 2003 ; Wangemann et coll., 2004 ; El-Amraoui et Petit, 2005).

Les études recherchant d'éventuelles corrélations entre le génotype (type de mutation) et le phénotype (degré de la surdité, association éventuelle à d'autres symptômes) pour une forme génétique donnée de surdité se développent depuis quelques années. De telles corrélations ont déjà été montrées pour DFNB1, DFNB12/USH1D, DFNB23/USH1F (moindre sévérité de mutations faux-sens par rapport aux autres mutations du gène) (Astuto et coll., 2002 ; Ahmed et coll., 2003 ; Snoeckx et coll., 2005).

À l'opposé de cette démarche, des arguments en faveur de l'existence de gènes modificateurs sont recherchés sur la base de la variabilité clinique pour une même mutation, et des études d'association ou de liaison génétique sont réalisées pour tenter d'identifier ces gènes. Ainsi, une étude internationale a été entreprise, dont l'objectif est d'identifier des gènes modificateurs pour la forme génétique la plus fréquente de surdité congénitale, DFNB1, dans laquelle la baisse d'acuité auditive varie de légère à profonde. L'intérêt de ces gènes modificateurs ne se limite pas à leur valeur prédictive, dans le cadre d'un conseil génétique par exemple. Leur effet compensateur (ou au contraire aggravant) de la surdité, qu'il consiste en une substitution de la protéine manquante par une autre de fonction voisine, ou bien qu'il mette en jeu une réponse adaptative plus complexe (Schultz et coll., 2005), au niveau de la cellule voire de l'organe, peut révéler des voies thérapeutiques possibles.

Le diagnostic moléculaire de plusieurs formes génétiques de surdité congénitale ou d'apparition précoce est mis en œuvre progressivement. Celui de DFNB1, en raison de sa fréquence et de la petite taille du gène *GJB2* (un seul exon codant), est aujourd'hui disponible dans les pays développés et dans plusieurs pays en voie de développement. Il est proposé, dans le cadre d'un conseil génétique, aux parents qui ont un enfant sourd, lorsqu'ils s'interrogent sur le risque de récurrence de la surdité pour les enfants à venir. Le diagnostic moléculaire de certaines formes de surdité d'apparition plus tardive (par exemple DFNA9) peut aussi être proposé à un stade pré-symptomatique, quand il est susceptible de guider l'éducation et/ou l'orientation



professionnelle. On recommandera à la personne porteuse d'une mutation d'éviter l'exposition au bruit intense. Cette mesure de prévention n'a pas simplement pour objet d'éviter l'ajout d'un agent causal de surdité. Elle est également fondée sur l'étude de souris mutantes, qui a montré que certains gènes qui prédisposent au développement d'une surdité tardive sont aussi à l'origine d'une susceptibilité accrue à la perte d'acuité auditive provoquée par l'exposition au bruit (Harding et coll., 2005).

Enfin, on sait maintenant que des mutations particulières du gène qui code l'ARN ribosomique mitochondrial 12S sont responsables de la forme de surdité induite par les antibiotiques du groupe des aminoglycosides (Fischel-Ghodsian, 2003). Cela incite à recourir au test diagnostique moléculaire chaque fois qu'une telle atteinte est suspectée dans une famille (transmission maternelle de la surdité et/ou déclenchement par la prise d'un antibiotique de ce groupe), et chez les individus susceptibles de recevoir un traitement par aminoglycosides en raison d'une maladie chronique (mucoviscidose, maladie ciliaire...). On pourrait aussi envisager un test de diagnostic moléculaire rapide avant toute prise d'aminosides, mais le rapport coût/efficacité reste à évaluer.

## Perspectives

La plupart des gènes responsables de surdité précoce restent à découvrir, ainsi que ceux, sans doute nombreux également, qui sont impliqués dans les surdités à début tardif et tout particulièrement dans la presbyacousie. Il reste à apprécier, pour chaque forme génétique, la valeur prédictive de la nature des mutations sur le degré de la perte d'acuité auditive, et à rechercher les gènes modificateurs de l'effet de ces mutations. Il reste aussi à identifier les facteurs héréditaires qui prédisposent à la perte d'acuité auditive due à des facteurs environnementaux, parmi lesquels les bruits intenses occupent une place importante. Si dans le monde du travail, les dispositions sont généralement prises pour maîtriser les risques auxquels sont exposés certains salariés (bien que beaucoup reste à faire pour que tous appliquent les mesures de protection individuelle), il n'en va pas encore de même dans le monde du loisir, qui concerne davantage les enfants et adolescents.

La génétique chez la souris restera la pierre angulaire de cette recherche vraisemblablement dans les années à venir car le rôle des molécules dans le développement et le fonctionnement de la cochlée ne peut véritablement être apprécié que dans le contexte de l'organe entier, après modulation de l'expression des gènes correspondants. Compte tenu d'une part de la fréquence des localisations subcellulaires multiples des protéines impliquées dans ces processus, et d'autre part de la variété des isoformes codées par un gène donné et/ou des modifications post-traductionnelles, des techniques

devront être développées pour analyser le rôle de complexes moléculaires présents à un emplacement subcellulaire donné et à un temps donné. Sur cette chimie supramoléculaire fonctionnelle pourra s'appuyer la recherche thérapeutique, aujourd'hui très démunie. Toutefois, il est probable que certains médicaments actuels trouveront des indications dans l'une ou l'autre des formes de surdité d'apparition tardive, une fois éclaircies les différentes étapes des processus pathogéniques en cause. Depuis quelques années sont explorées des voies de thérapie génique ou cellulaire (Izumikawa et coll., 2005), et la recherche de cellules cochléaires multipotentes se développe. Des approches novatrices, qui pourraient déboucher sur des applications thérapeutiques, apparaissent continuellement avec la découverte de nouveaux mécanismes de plasticité dans l'expression des gènes. Les obstacles auxquels se heurte le développement de thérapies cochléaires, difficulté d'accessibilité de la cochlée, complexité structurale et fonctionnelle, absence de renouvellement cellulaire, ont cessé d'être considérés comme insurmontables et ce domaine de recherche est aujourd'hui empreint d'un réel dynamisme.

**En conclusion,** la plupart des surdités de l'enfant sont d'origine génétique. Malgré la grande diversité des gènes qui peuvent être responsables de ces surdités (probablement plusieurs centaines de gènes, dont plus de 100 gènes pour les surdités non syndromiques, moins de la moitié étant actuellement identifiés), une forme génétique particulière, DFNB1, due à des mutations du gène de la connexine-26, rend compte à elle seule de plus d'un tiers des cas de surdité congénitale dans notre pays. Les mécanismes pathogéniques impliqués dans les différentes formes génétiques de surdité sont eux aussi très divers. Leur compréhension bénéficie de la production et de l'analyse de modèles murins. Ces modèles seront également très utiles pour tenter d'identifier les facteurs, génétiques ou extrinsèques, qui peuvent influencer le degré de la perte auditive dans une forme génétique donnée de surdité. Dans le futur, ces modèles animaux permettront enfin de tester l'efficacité et l'innocuité de traitements nouveaux visant à limiter la progression de certaines formes génétiques de surdité, voire, dans certains cas, à empêcher leur apparition.

## BIBLIOGRAPHIE

AHITUV N, AVRAHAM KB. Mouse models for human deafness: Current tools for new fashions. *Trends Mol Med* 2002, **8** : 447-451

AHMED ZM, RIAZUDDIN S, AHMAD J, BERNSTEIN SL, GUO Y, et coll. *PCDH15* is expressed in the neurosensory epithelium of the eye and ear and mutant alleles are responsible for both USH1F and DFNB23. *Hum Mol Genet* 2003, **12** : 3215-3223

ASTUTO LM, BORK JM, WESTON MD, ASKEW JW, FIELDS RR, et coll. CDH23 mutation and phenotype heterogeneity: a profile of 107 diverse families with Usher syndrome and nonsyndromic deafness. *Am J Hum Genet* 2002, **71** : 262-275

BLONS H, FELDMANN D, DUVAL V, MESSAZ O, DENOYELLE F, et coll. Screening of SLC26A4 (PDS) gene in Pendred's syndrome: a large spectrum of mutations in France and phenotypic heterogeneity. *Clin Genet* 2004, **66** : 333-340

BROWN SD, BALLING R. Systematic approaches to mouse mutagenesis. *Curr Opin Genet Dev* 2001, **11** : 268-273

CHUNG CS, ROBISON OW, MORTON NE. A note on deaf mutism. *Ann Hum Genet* 1959, **23** : 357-366

COHEN-SALMON M, OTT T, MICHEL V, HARDELIN JP, PERFETTINI I, et coll. Targeted ablation of connexin26 in the inner ear epithelial gap junction network causes hearing impairment and cell death. *Curr Biol* 2002, **12** : 1106-1111

COMMON JE, DI WL, DAVIES D, KELSELL DP. Further evidence for heterozygote advantage of GJB2 deafness mutations: a link with cell survival. *J Med Genet* 2004, **41** : 573-575

DEL CASTILLO I, VILLAMAR M, MORENO-PELAYO MA, DEL CASTILLO FJ, ÁLVAREZ A, et coll. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. *N Engl J Med* 2002, **346** : 243-249

DEL CASTILLO I, MORENO-PELAYO MA, DEL CASTILLO FJ, BROWNSTEIN Z, MARLIN S, et coll. Prevalence and evolutionary origins of the del(GJB6-D13S1830) mutation in the DFNB1 locus in hearing impaired subjects: a multicentric study. *Am J Hum Genet* 2003, **73** : 1452-1458

DENOYELLE F, MARLIN S, WEIL D, MOATTI L, CHAUVIN P, et coll. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin26 gene defect: implications for genetic counselling. *Lancet* 1999, **353** : 1298-1303

EL-AMRAOUI A, PETIT C. Usher I syndrome: unravelling the mechanisms that underlie the cohesion of the growing hair bundle in inner ear sensory cells. *J Cell Sci* 2005, **118** : 4593-4603

FELDMANN D, DENOYELLE F, CHAUVIN P, GARABEDIAN E-N, COUDERC R, et coll. Large deletion of GJB6 gene in deaf patients heterozygous for the GJB2 gene mutation: genotypic and phenotypic analysis. *Am J Med Genet* 2004, **127A** : 263-267

FISCHEL-GHODSIAN N. Mitochondrial deafness. *Ear Hear* 2003, **24** : 303-313

HARDING GW, BOHNE BA, VOS JD. The effect of an age-related hearing loss gene (Ahl) on noise-induced hearing loss and cochlear damage from low-frequency noise. *Hear Res* 2005, **204** : 90-100

IZUMIKAWA M, MINODA R, KAWAMOTO K, ABRASHKIN KA, SWIDERSKI DL, et coll. Auditory hair cell replacement and hearing improvement by Atoh1 gene therapy in deaf mammals. *Nat Med* 2005, **11** : 271-276

KENNESON A, VAN NAARDEN BRAUN K, BOYLE C. GJB2 (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: a HuGE review. *Genet Med* 2002, **4** : 258-274

LEGAN PK, LUKASHKINA VA, GOODYEAR RJ, KOSSL M, RUSSELL IJ, RICHARDSON GP. A targeted deletion in  $\alpha$ -tectorin reveals that the tectorial membrane is required for the gain and timing of cochlear feedback. *Neuron* 2000, **28** : 273-285

LEGAN PK, LUKASHKINA VA, GOODYEAR RJ, LUKASHKIN AN, VERHOEVEN K, et coll. A deafness mutation isolates a second role for the tectorial membrane in hearing. *Nature Neurosci* 2005, **8** : 1035-1042

MEYER CG, AMEDOFU GK, BRANDNER JM, POHLAND D, TIMMANN C, HORSTMANN RD. Selection for deafness? *Nat Med* 2002, **8** : 1332-1333

MICHEL V, HARDELIN JP, PETIT C. Molecular mechanism of a frequent genetic form of deafness. *New Engl J Med* 2003, **349** : 716-717

MORTON NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann N Y Acad Sci* 1991, **630** : 16-31

NOLAN PM, PETERS J, STRIVENS M, ROGERS D, HAGAN J, et coll. A systematic, genome-wide, phenotype-driven mutagenesis programme for gene function studies in the mouse. *Nat Genet* 2000, **25** : 440-443

PALLARES-RUIZ N, BLANCHET P, MONDAIN M, CLAUSTRES M, ROUX AF. A large deletion including most of GJB6 in recessive non syndromic deafness: a digenic effect? *Eur J Hum Genet* 2002, **10** : 72-76

PETIT C, LEVILLIERS J, HARDELIN JP. Molecular genetics of hearing loss. *Annu Rev Genet* 2001, **35** : 589-646

ROUX AF, PALLARES-RUIZ N, VIELLE A, FAUGERE V, TEMPLIN C, et coll. Molecular epidemiology of DFNB1 deafness in France. *BMC Med Genet* 2004, **5** : 5

SNOECKX RL, HUYGEN PLM, FELDMANN D, MARLIN S, DENOYELLE F, et coll. GJB2 mutations and degree of hearing loss : a multicenter study. *Am J Hum Genet* 2005, **77** : 945-957

SCHULTZ JM, YANG Y, CARIDE AJ, FILOTEO AG, PENHEITER AR, et coll. Modification of human hearing loss by plasma-membrane calcium pump PMCA2. *N Engl J Med* 2005, **352** : 1557-1564

STEEL KP. Inherited hearing defects in mice. *Annu Rev Genet* 1995, **29** : 675-701

TEUBNER B, MICHEL V, PESCH J, LAUTERMANN J, COHEN-SALMON M, et coll. Connexin30 (Gjb6)-deficiency causes severe hearing impairment and lack of endocochlear potential. *Hum Mol Genet* 2003, **12** : 13-21

TORIELLO HV, REARDON W, GORLIN RJ. Hereditary hearing loss and its syndromes. Oxford University Press, New York, 2004 : 502p

WANGEMANN P, ITZA EM, ALBRECHT B, WU T, JABBA SV, et coll. Loss of KCNJ10 protein expression abolishes endocochlear potential and causes deafness in Pendred syndrome mouse model. *BMC Med* 2004, **2** : 30

## 5

## Exploration de la fonction auditive en période néonatale

Par convention, la période néonatale s'étend sur les huit premières semaines de vie après la naissance (0–2 mois). L'intérêt pour l'exploration auditive au cours de cette période s'est considérablement développé sous l'influence de trois phénomènes. Le premier est le retard au diagnostic constaté par un grand nombre d'auteurs chez les enfants atteints de surdité congénitale (Coplan, 1987 ; Watkin et coll., 1990 ; Robertson et coll., 1995 ; Kittrell et Arjmand 1997 ; Deben et coll., 2003). Le deuxième facteur est l'avènement de techniques capables de dépister avec fiabilité un trouble de l'audition dès les premiers jours de vie, qu'il s'agisse des otoémissions acoustiques (Stevens et coll., 1990 ; Kemp et Ryan, 1993 ; Watkin, 1996 ; Vohr et coll., 1998 ; Aidan et coll., 1999 ; Anaes, 1999) ou des potentiels évoqués auditifs automatisés (Barsky-Firkser et Sun, 1997 ; Oudesluys-Murphy et Harlaar, 1997 ; Mason et coll., 1998 ; van Straaten, 1999 ; Clemens et coll., 2000). La troisième raison qui a conduit à l'essor de l'exploration fonctionnelle auditive dans les premiers mois de vie a été le besoin impératif d'asseoir un diagnostic précoce chez le plus grand nombre possible d'enfants dépistés à la naissance, idéalement avant l'âge de 3 mois (Erenberg et coll., 1999 ; *European Consensus Statement on Neonatal Hearing Screening*, 1999).

Les tests de dépistage et les tests à visée diagnostique se distinguent fondamentalement par leurs objectifs, leurs modalités et l'environnement dans lequel ils doivent être pratiqués ; dans le cadre de l'expertise collective, ces deux types de test seront donc étudiés séparément.

### Tests de dépistage néonatal

En dépit des examens préconisés dans le carnet de santé au cours de la première année, la majorité des surdités de perception bilatérales  $\geq 40$  dB HL sont encore diagnostiquées après l'âge de 12 mois si l'enfant n'a pas fait l'objet d'un dépistage systématique à la naissance. L'absence d'outils comportementaux fiables à la disposition de l'ensemble des pédiatres, l'absence de facteurs de risque chez au moins la moitié des enfants sourds, la capacité

souvent étonnante de bien des enfants sourds à renforcer d'autres aptitudes sensorielles donnant le change, l'espoir chez certains parents que leurs doutes initiaux soient contredits par le diagnostic du médecin, l'association possible d'une surdité de perception à une banale otite séreuse, et aussi, des paroles rassurantes non étayées par un examen auditif précis, peuvent être à l'origine d'un tel retard diagnostique.

Une première mesure simple pour améliorer la situation serait donc d'agir de façon coordonnée sur l'ensemble de ces facteurs, mais ceci s'avère en pratique difficile et en tout cas infructueux. L'apparition de techniques objectives fiables, automatisées et applicables dès les premiers jours de vie (otoémissions acoustiques, potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral) rend désormais possible le dépistage de ce déficit sensoriel sur le lieu de naissance.

Toutes techniques de dépistage confondues (otoémissions acoustiques, potentiels évoqués auditifs automatisés), la littérature des 10 à 15 dernières années (Vohr et coll., 1998 ; Projet québécois de dépistage néonatal de la surdité, 2005) fait état d'une sensibilité (capacité du test à donner un résultat positif quand le problème est présent) qui varie entre 96 et 100 %, et d'une spécificité (capacité du test à donner un résultat négatif quand le problème est absent) qui oscille entre 77 et 96 %.

### **Otoémissions acoustiques**

Les otoémissions acoustiques (OEA) désignent des sons de faible intensité produits par l'oreille interne et recueillis dans le conduit auditif externe à l'aide d'un petit microphone (Ho et coll., 2002). Leur découverte à la fin des années 1970 (Kemp, 1978) a bouleversé la compréhension du fonctionnement de l'oreille interne et du système auditif d'une façon plus générale (Oostenbrink et Verhaagen-Warnaar, 2003), en suggérant que dans une cochlée normale, la contraction rythmique des cellules ciliées externes était capable d'amplifier, à des endroits précis, les mouvements de la membrane basilaire et de l'organe de Corti induits par les sons extérieurs de moins de 60 dB.

En matière de dépistage néonatal, seules sont utilisées les OEA enregistrées après stimulation de l'oreille par des sons. Dans la très grande majorité des études, les sons stimulants sont représentés par des clics (Stevens et coll., 1990 ; Kemp et Ryan, 1993 ; Watkin, 1996 ; Vohr et coll., 1998 ; Aidan et coll., 1999 ; Sergi et coll., 2001 ; Ho et coll., 2002 ; Morales Angulo et coll., 2003 ; Gonzalez de Aledo Linos et coll., 2005). Les produits de distorsion, type particulier d'OEA, qui ont été proposés chez l'adulte comme moyen de dépistage des surdités liées au travail dans le bruit (Chan et coll., 2004), sont beaucoup moins employés dans le dépistage de la surdité chez le nouveau-né (Chiong et coll., 2003).

72 Chez le nouveau-né, les OEA provoquées par des clics constituent un test de dépistage rapide (durée d'examen souvent inférieure à 1 minute par

oreille avec les appareils actuels), simple (enregistrement automatisé donnant lieu à un résultat binaire : réussite/échec) et fiable. La reproductibilité à l'épreuve test-retest est élevée avec un écart inférieur à 1 % entre les deux tests (Franklin et coll., 1992 ; Marshall et Heller, 1996).

La majorité des programmes de dépistage qui font appel aux OEA utilisent un dispositif à deux étapes, les enfants présentant un résultat suspect au premier test étant systématiquement testés une deuxième fois. Le délai entre le premier et le deuxième test est toutefois variable. Certaines équipes procèdent au deuxième test avant la sortie de maternité (Korres et coll., 2003 ; Oostenbrink et Verhaagen-Warnaar, 2003 ; Gonzalez de Aledo Linos et coll., 2005), d'autres un mois plus tard (Jakubikova et coll., 2003 ; Lin et coll., 2004). La nature du deuxième test complique la comparaison des résultats entre les auteurs. Certaines équipes emploient les OEA (Jakubikova et coll., 2003 ; Morales Angulo et coll., 2003 ; Lin et coll., 2004 ; Gonzalez de Aledo Linos et coll., 2005), d'autres ont recours aux potentiels évoqués auditifs automatisés (PEAA) (Kennedy et coll., 1999 ; Keren et coll., 2002 ; Joseph et coll., 2003).

L'absence d'OEA chez le nouveau-né peut relever de deux mécanismes de surdité totalement différents. La principale difficulté d'interprétation des OEA chez le jeune enfant vient de ce qu'elles disparaissent en présence d'une anomalie même légère de l'oreille moyenne, habituellement dès que la surdité de transmission (défaut de transmission des vibrations sonores entre le tympan et l'oreille interne) atteint 15–20 dB HL (Oostenbrink et Verhaagen-Warnaar, 2003). Dans un tel cas, deux raisons concourent à affaiblir les OEA au point de les rendre impossibles à enregistrer : d'une part la stimulation insuffisante de la cochlée par le son extérieur, et d'autre part l'incapacité de l'OEA à franchir le « barrage » de l'oreille moyenne pour gagner l'oreille externe. Mais les OEA sont également sensibles à une atteinte des cellules ciliées externes (Lonsbury-Martin et Martin, 2003) et ceci représente l'essence même de leur utilisation comme outil de dépistage chez le nouveau-né. Les niveaux de surdité cochléaire à partir desquels les OEA disparaissent (seuil auditif que nous qualifierons de critique) ont été précisés chez l'adulte. La plupart des auteurs prennent en compte la valeur moyenne des seuils audiométriques à 500, 1 000 et 2 000 Hz (indice de Fletcher), mais certains situent cette valeur critique à 25 dB HL (Oostenbrink et Verhaagen-Warnaar, 2003) et d'autres la placent à 30 dB HL (Kenna, 2003), 40 dB HL (Boone et coll., 2005 ; Chan et coll., 2004), ou même 40-50 dB HL (Smith et coll., 2005).

La cible de l'immense majorité des programmes de dépistage néonatal est constituée par les surdités de perception bilatérales  $\geq 40$  dB HL. Comme pour tout dépistage, quatre types de résultats peuvent se rencontrer : les vrais positifs (la population cible, caractérisée par une surdité de perception  $\geq 40$  dB HL), les faux positifs (les enfants présentant un résultat suspect au test néonatal mais dont la suite des examens atteste qu'ils ne sont pas

atteints de surdité de perception  $\geq 40$  dB HL), les faux négatifs (les enfants dont le dépistage néonatal est négatif mais qui en réalité ont une surdité de perception  $\geq 40$  dB HL) et les vrais négatifs (les enfants dont le dépistage néonatal est négatif et qui ne présentent effectivement pas de surdité de perception  $\geq 40$  dB HL).

Pour illustrer de façon concrète le problème des « faux positifs » avec les OEA, les résultats de quatre études récentes sont brièvement décrits. Dans la première étude menée dans l'état de l'Arkansas aux États-Unis, Boone et coll. (2005) analysent rétrospectivement les dossiers de 76 bébés dont le dépistage néonatal est positif (c'est-à-dire ne satisfaisant pas au critère retenu, 70 % de reproductibilité sur 3 des 5 bandes de fréquence comprises entre 1 000 et 5 000 Hz), la plupart présentant un résultat suspect au test sur les deux oreilles (84 %). À l'âge moyen de 3 mois, ces enfants ont été examinés par un oto-rhino-laryngologiste spécialisé en pédiatrie. Une otite séreuse (tympan opaque et/ou à la mobilité réduite sous otoscopie pneumatique) a été identifiée chez deux tiers des enfants ( $n=49$ ) qui se présentaient donc comme des « faux positifs ». Mais la surveillance ultérieure de ces 49 enfants, destinée à vérifier que l'otite séreuse évoluait favorablement (abaissement des seuils de réponse lorsqu'on enregistre les potentiels évoqués auditifs (PEA) classiques du tronc cérébral, c'est-à-dire non automatisés), a révélé qu'en réalité 8 d'entre eux étaient porteurs d'une surdité de perception. Parmi les 27 bébés sans otite séreuse à 3 mois, 8 ont été perdus de vue et les 19 autres ont eu des potentiels évoqués auditifs ; une surdité de perception a été identifiée chez 15 de ces enfants. Le total des enfants atteints de surdité de perception s'élève donc dans cette étude à 23, soit 30 % des enfants présentant un résultat suspect au test des OEA réalisé à la naissance.

Dans la deuxième étude, menée en Grèce, Korres et coll. (2003) comparent les résultats des OEA en fonction du jour où le test est pratiqué. Les nouveau-nés ( $n=2\,121$ , tous indemnes de facteur de risque auditif) sont répartis en 4 groupes : enfants testés dans les 24 premières heures ( $n=152$ ), le 2<sup>e</sup> jour ( $n=882$ ), le 3<sup>e</sup> jour ( $n=943$ ) ou le 4<sup>e</sup> jour ( $n=144$ ). Le critère retenu pour considérer le test comme négatif est un rapport signal/bruit d'au moins 6 dB sur les 3 bandes de fréquence comprises entre 1 000 et 4 000 Hz. Le nombre d'enfants avec une réponse des deux oreilles augmente de façon significative ( $p<0,001$ ) avec le temps : il passe de 84,9 % dans les 24 premières heures à 91,5 % au 2<sup>e</sup> jour, puis 94,4 % au 3<sup>e</sup> jour, et enfin 97,2 % au 4<sup>e</sup> jour. Pour chaque groupe, en dehors du dernier, les tests positifs unilatéraux sont en moyenne deux fois plus fréquents que les tests positifs bilatéraux. Trois mécanismes sont envisagés pour expliquer cette évolution en fonction du temps : une obstruction du conduit auditif externe à la naissance, qui se nettoierait spontanément au bout de 24 heures ; un collapsus des parois du conduit auditif externe, qui serait plus fréquent dans les 48 premières heures ; un épanchement liquidien rétrotympanique, qui se résorberait spontanément au



bout de 48 heures. Les résultats de Korres et coll. (2003) sur la prévalence des OEA en fonction du moment de l'enregistrement sont similaires aux données rapportées par Oostenbrink et Verhaagen-Warnaar (2003) : la prévalence est inférieure à 50 % dans les 12 premières heures, à 95 % après 2 jours et à 98 % après 4 jours.

Dans la troisième étude, menée en Slovaquie, Jakubikova et coll. (2003) analysent le devenir de 150 enfants ayant eu un premier test positif avec les OEA (4,9 % de la population de départ composée de 3 048 bébés, dont 1 663 sans facteur de risque auditif). Un second test avec les OEA a été effectué sur des bébés de 1 mois dans 81 % des cas (121 bébés), les autres ayant été perdus de vue. Sur ces 121 bébés, 30 ont présenté un résultat suspect après le 2<sup>e</sup> enregistrement des OEA (9 sur une oreille, 21 sur les deux oreilles) et 7 se sont avérés avoir une audition normale une fois la phase diagnostique terminée. Dans cette étude, il y avait 2 faux négatifs : 2 enfants sourds profonds, l'un n'ayant aucun facteur de risque.

Dans la quatrième étude, réalisée à Taïwan (Lin et coll., 2004), les OEA ont été utilisées pour le dépistage de 5 938 bébés en maternité. Le taux de tests positifs au premier examen s'élève à 9 %. Sur ces 535 enfants ainsi détectés, un second test avec les OEA a été effectué à 1 mois dans 73,8 % des cas (395 bébés), les autres ayant été perdus de vue. À l'issue du deuxième test, 91 enfants (23 % des enfants présentant un résultat suspect au premier test, c'est-à-dire 1,5 % de l'ensemble de la population initiale) ont eu besoin d'un bilan diagnostique. Neuf surdités de perception  $\geq 40$  dB HL ont été identifiées (prévalence 1,5/1 000) et le taux de faux positifs était de 1,4 % (82 bébés dont les PEA étaient normaux).

Une catégorie particulière de surdités de l'enfant a suscité un intérêt nouveau au cours des dernières années : celle où le contraste entre l'absence de PEA du tronc cérébral et la préservation des OEA fait habituellement porter le diagnostic de « neuropathie auditive » (Starr et coll., 1996). En effet, ces enfants sourds profonds, contrairement à ce que laissait penser l'atteinte supposée du nerf auditif, réagissent très bien à l'implantation cochléaire (Shalloo et coll., 2001 ; Madden et coll., 2002). Selon une étude récente menée en Australie sur 61 enfants sourds profonds congénitaux, explorés conjointement par les PEA du tronc cérébral et l'électrocochléographie transtympanique – sous anesthésie générale – avant l'implantation cochléaire, plus de 40 % des cas présentaient à la naissance des OEA préservées (Rea et Gibson, 2003). La majorité de ces enfants dont les OEA étaient préservées avaient souffert d'hypoxie ou d'une grande prématurité nécessitant une hospitalisation en soins intensifs dans leurs premières semaines de vie, et chez la plupart, les signaux enregistrés à l'électrocochléographie avaient une forme anormale (c'est-à-dire élargie). Les auteurs remettent fortement en cause le dépistage néonatal par les OEA, notamment chez les enfants hospitalisés en unités de soins intensifs.

### Potentiels évoqués auditifs automatisés

Contrairement aux potentiels évoqués auditifs traditionnels, les potentiels évoqués auditifs automatisés (PEAA) s'enregistrent en stimulant l'oreille avec une seule intensité sonore, le plus souvent 35 dB (van Straaten et coll., 2003). Il ne s'agit donc pas de déterminer le seuil auditif, mais de dépister les nouveau-nés chez lesquels d'autres investigations seront nécessaires. Les PEAA représentent, comme les OEA, une technique non invasive, mais ils s'en distinguent fondamentalement par les structures dont ils explorent l'activité physiologique. Les PEAA explorent l'oreille externe et moyenne, la cochlée, le nerf auditif et les voies auditives du tronc cérébral (Low et coll., 2005). À l'intensité habituellement employée, c'est-à-dire 35 dB, c'est l'onde V qui représente la composante essentielle des enregistrements. Comme pour les OEA, les appareils fournissent une réponse binaire (réussite/échec, c'est-à-dire test négatif/positif, ou encore résultat normal/suspect).

Le dispositif d'enregistrement des PEAA choisi par les équipes des 6 villes participant au programme de faisabilité du dépistage néonatal de la surdité en France, sous l'égide de la Caisse nationale d'assurance-maladie des travailleurs salariés (Cnamts) et avec le concours de l'Association française de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), est l'Algo3<sup>®</sup> de Natus qui est une version plus élaborée que le modèle disponible au début des années 1990 (Kileny 1988 ; Jacobson et coll., 1990). Certains principes fondamentaux doivent toutefois être respectés pour éviter des examens trop longs et minimiser les faux positifs. L'enfant doit dormir avant la mise en place des électrodes, il ne sert à rien d'essayer de le faire dormir en cours d'examen. Trois électrodes sont collées successivement sur la peau à des endroits précis : nuque, dos, front (après avoir enduit ce dernier d'une crème conductrice). Deux oreillettes sont collées autour des oreilles en s'assurant de la bonne adhérence à la peau. Une fois les électrodes et oreillettes en place, on ne doit plus toucher l'enfant pour éviter le parasitage électromyographique. Si ces principes sont respectés, la durée d'examen pour un enfant à l'audition normale n'excède habituellement pas 3-4 minutes (Iwasaki et coll., 2003), les deux oreilles étant stimulées simultanément. D'autres dispositifs d'enregistrement des PEAA existent (Meier et coll., 2004), le signal pouvant être recueilli avec des électrodes collées (Echoscreen-TDA<sup>®</sup> de Fischer-Zoth) comparables à celles de l'Algo3<sup>®</sup> de Natus, ou directement à partir du casque de stimulation (Beraphone MB11<sup>®</sup> de Maico).

Pour réduire le nombre de faux positifs, autrement dit le nombre d'enfants envoyés inutilement au centre diagnostique, le programme de la Cnamts s'appuie sur une organisation en deux étapes, les enfants ayant un résultat positif au premier test étant systématiquement testés une autre fois avant le retour à la maison. Un des objectifs souhaités pour l'ensemble des programmes de dépistage est en effet de limiter à 2 % au maximum la proportion d'enfants dits référés (Erenberg et coll., 1999), c'est-à-dire adressés au centre diagnostique. C'est la raison pour laquelle la plupart des programmes de

dépistage fondés sur les PEAA ont eux aussi recours à deux étapes (van Straaten, 1999 ; Prieve et coll., 2000 ; Clemens et Davis, 2001 ; Iwasaki et coll., 2003). Avec le dispositif Algo, la durée moyenne d'enregistrement chez les enfants nécessitant un deuxième test est de 10-11 minutes (Iwasaki et coll., 2003). Certains auteurs préconisent que le deuxième test en maternité soit effectué par un audiologiste (Shoup et coll., 2005) et qu'un troisième PEAA soit réalisé comme filtre supplémentaire avant d'entreprendre les épreuves diagnostiques (Clemens et Davis, 2001 ; Shoup et coll., 2005).

Dans une perspective de mise en parallèle avec les OEA, les résultats de trois études récentes fondées sur les PEAA en deux étapes seront brièvement décrits. Dans la première étude, menée en Caroline du Nord, Clemens et Davis (2001) étudient 3 142 nouveau-nés n'ayant pas séjourné en unité de soins intensifs. Lors de la phase diagnostique, ils découvrent 8 enfants atteints de surdité de perception, correspondant à une d  fici  nce légère et bilatérale dans deux cas, légère et unilatérale dans deux autres cas, et enfin sévère et unilatérale dans les quatre cas restants. La proportion d'enfants ayant un premier test positif est de 4,2 % (131/3 142). Sur les 125 enfants testés une deuxième fois par PEAA avant leur sortie, seuls 26,4 % ont un deuxième test positif, ce qui donne un taux global d'enfants référés de 1,05 % (33/3 142). Le taux de faux positifs à l'issue des deux étapes de dépistage est de 0,8 % (25/3 142). L'adjonction d'une deuxième étape de dépistage fait passer la valeur prédictive positive (obtenue en divisant le nombre d'enfants sourds par le nombre d'enfants pour lesquels le test de dépistage est positif) de 6,1 % (premier test)    24 % (8/33).

Dans une autre étude, effectuée au Japon, Iwasaki et coll. (2003) analysent les résultats observés dans deux hôpitaux chez 4 085 nouveau-nés. En combinant trois types d'examen lors de la phase diagnostique (PEA classiques, OEA et audiométrie comportementale avec réflexe d'orientation conditionnée), ils identifient entre 3 et 6 mois 15 enfants sourds. La proportion d'enfants ayant un premier test positif est de 1,2 % (49/4 085). Sur les 49 enfants testés une deuxième fois par PEAA avant leur sortie, 29 (59 %) ont un deuxième test positif, ce qui donne un taux global d'enfants référés de 0,71 % (29/4 085). Le taux de faux positifs à l'issue des deux étapes de dépistage est de 0,34 % (14/4 085). La valeur prédictive positive à l'issue du deuxième test est élevée, atteignant 48 % (14/29). Mais il y a un faux négatif (0,02 %), correspondant à un enfant atteint d'infection par le cytomégalovirus (CMV) qui avait un PEAA négatif sur chaque oreille à la naissance. Bien qu'il ait eu un test auditif normal à la naissance, cet enfant a été surveillé par PEA classiques jusqu'à l'âge d'un an en raison de la sérologie CMV positive et des difficultés à prédire à la naissance le risque auditif chez les enfants présentant une infection (Rivera et coll., 2002).

La troisième étude, menée aux Pays-Bas par van Straaten et coll. (2003), concerne 2 484 enfants ayant séjourné dans sept unités de soins intensifs répartis sur le territoire. Les facteurs de risque de surdité ont été classés selon les

recommandations du *Joint Committee on Infant Hearing* de l'*American Academy of Pediatrics* (1995). Les facteurs plus fréquents dans l'étude néerlandaise étaient : poids de naissance inférieur à 1 500 g (54 %), asphyxie (32,6 %), ventilation artificielle pendant plus de 4 jours (29,5 %), complications cérébrales (12,7 %) et médication ototoxique (8,4 %). L'âge médian (post mens-truel) au premier PEAA était de 33,7 semaines (extrêmes : 24-54 semaines). À l'issue de la phase diagnostique, une population de 63 enfants sourds (prévalence=2,5 %) a été identifiée, comprenant 15 surdités unilatérales et 48 surdités bilatérales. La proportion d'enfants ayant eu un premier PEAA positif est de 8 % (200/2 484). Après un deuxième test, la proportion d'enfants référés pour une exploration diagnostique chute à 3,1 % (77/2 484). Le taux de faux positifs est faible puisqu'il n'est que de 0,6 % (14/2 484), et la valeur prédictive positive est forte, atteignant 82 % (63/77).

### **Synthèse des résultats observés avec les deux techniques (OEA et PEAA)**

Meier et coll. (2004) ont comparé trois appareils sur 150 nouveau-nés : Echoscreen-TDA<sup>®</sup> de Fischer-Zoth (OEA et PEAA), Algo3<sup>®</sup> de Natus (PEAA) et Beraphone MB11<sup>®</sup> de Maico (PEAA). Chaque système a ses avantages : la durée d'examen est plus courte avec les OEA (médiane de 30 secondes par oreille, contre 4-5 minutes pour les deux oreilles avec l'Algo3<sup>®</sup>), le coût de l'appareil et des consommables est moins élevé avec l'Echoscreen-TDA<sup>®</sup> et le Beraphone MB11<sup>®</sup>, mais l'Algo3<sup>®</sup> possède une plus grande fiabilité (98 % de tests normaux, contre 92 % avec le Beraphone MB11<sup>®</sup> et 94 % avec le PEAA de l'Echoscreen-TDA<sup>®</sup>) et permet de tester les deux oreilles en même temps.

Une autre manière de procéder, inspirée du Projet québécois de dépistage néo-natal (2005), est de comparer les résultats observés dans des études jugées valides et utilisant un protocole en deux étapes. Ces résultats sont résumés dans le tableau 5.I, où 11 études sont classées par ordre croissant de leur valeur prédictive positive (VPP). La connaissance de la VPP fait partie des critères d'évaluation de tout dépistage, ainsi que l'a rappelé récemment le *National Screening Committee* du Royaume-Uni (Muir Gray, 2001). La VPP est obtenue en divisant le nombre d'enfants sourds par le nombre d'enfants positifs à l'issue des deux étapes du dépistage (Gonzalez de Aledo Linos et coll., 2005). Pour certaines études, le tableau indique également le taux de faux positifs. Le taux de faux positifs s'obtient en divisant le nombre d'enfants identifiés comme étant finalement non sourds par le nombre global d'enfants testés.

L'analyse de ce tableau appelle plusieurs commentaires. L'une des difficultés à comparer les deux techniques de dépistage (OEA et PEAA) par le résultat sur le terrain (VPP et faux positifs) tient à la mixité d'un grand nombre d'études. En effet, si on dispose de 4 études faisant appel aux PEAA seuls, celles s'appuyant sur les seules OEA sont plus rares (n=2).

Tableau 5.1 : Valeur prédictive positive (VPP) et taux de faux positifs dans différents programmes de dépistage néonatal de la surdité

Références Pays	Nombre d'enfants testés	Technique	VPP (%)	Faux positifs (%)	1 <sup>er</sup> test positif (%)	2 <sup>e</sup> test positif (%)	Faux négatifs (%)
Thomson et coll., 2001 États-Unis (Méta-analyse)	3 002	OEA et/ou PEAA	6,7				
Gonzalez de Aledo Linos et coll., 2005 Espagne	8 836	OEA 2 étapes	7,9	3,3	6,7	0,7	
Keren et coll., 2002 États-Unis (Modélisation)	80 000	OEA puis PEAA	8,8	1,5	?	1,6	
Morales Angulo et coll., 2003 Espagne	3 987	OEA 2 étapes	10,0				
Kennedy et coll., 1999 Grande-Bretagne	22 280	OEA puis PEAA	15,0	1,5	?	1,3	4
Prieve et coll., 2000 États-Unis	28 028	PEAA 2 étapes	22,0				
Clemens et Davies, 2001 États-Unis	3 142	PEAA 2 étapes	24,0	0,8	4,2	1,1	
Joseph et coll., 2003 Singapour	4 387	OEA puis PEAA	26,0				
Iwasaki et coll., 2003 Japon	4 085	PEAA 2 étapes	48,0	0,3	1,2	0,7	0,02
van Straaten et coll., 2003 Pays-Bas	2 484	PEAA 2 étapes	82,0	0,6	8,0	3,1	
Hall et coll., 2004 États-Unis	300	OEA et PEAA	83,3				
Ensemble des études	160 531		14,9*				

\* Valeur prédictive positive pondérée ; OEA : otoémissions acoustiques ; OEA : otoémissions acoustiques automatisées ; PEAA : potentiels évoqués auditifs automatisés ; VPP : valeur prédictive positive

Les valeurs de VPP et de faux positifs évoluent en sens contraire : celles des VPP augmentent tandis que celles des faux positifs décroissent. On remarque cependant que les différences entre les études sont plus importantes avec les VPP, ce qui suggère que cet indicateur est probablement plus sensible que le taux de faux positifs. Par ailleurs, l'étude qui combine d'emblée OEA et PEA (Hall et coll., 2004) porte sur un nombre extrêmement faible d'enfants et sa forte VPP est donc à analyser avec précaution.

Un moyen ingénieux de tenir compte des différences de taille entre les populations étudiées est de calculer la VPP pondérée, comme le propose le Projet québécois de dépistage néonatal (2005). En effet, si on se contente de faire la moyenne arithmétique entre les VPP de ces différentes études, on méconnaît l'évidence qu'une valeur observée pour une population de moins de 500 enfants n'a pas la même portée qu'une valeur constatée avec une population de plus de 4 000 enfants, par exemple. La moyenne pondérée sur l'ensemble des 11 études est de 14,9 %.

Le taux de positivité au second test de dépistage paraît peu discriminant. Pour un même taux de positivité au second test (par exemple 0,7 %), on peut avoir des VPP très différentes (7,9 % ou bien 48 %). Autrement dit, il est extrêmement difficile de prédire la VPP à partir de la seule positivité au second test. Qualifier un protocole de dépistage néonatal de bon ou mauvais au vu du taux de positivité au second test apparaît donc inapproprié.

À travers les études qui indiquent sans ambiguïté le taux de positifs au premier et au second test, on peut quantifier l'apport sélectif d'un dépistage en deux étapes. On voit bien l'intérêt qu'il y a à sélectionner à l'aide d'un double filtre les enfants qui seront adressés au centre diagnostique. Méconnaître cette règle de base, c'est s'exposer à inquiéter inutilement un nombre important de familles, accroître le risque de perdus de vue et faire travailler les centres diagnostiques au-delà de leur capacité d'accueil.

La plupart de ces études ne mentionnent pas le taux de faux négatifs. Pourtant, s'il est vrai que minimiser le taux de faux positifs représente un enjeu de santé publique incontestable (éviter d'inquiéter inutilement des parents d'enfants qui entendent bien, ne pas imposer aux familles et à la collectivité des dépenses d'examen non nécessaires), les faux négatifs constituent un écueil tout aussi préjudiciable pour l'individu. On peut donc s'étonner qu'il n'y ait pas davantage d'études précisant le taux de faux négatifs. Cette carence peut s'expliquer par l'action conjointe de plusieurs facteurs. Il y a tout d'abord l'aspect trompeur du comportement d'un enfant sourd dans les 12-18 premiers mois de sa vie, piège bien illustré par les délais diagnostiques excessivement longs en l'absence de dépistage néonatal (Coplan 1987 ; Watkin et coll., 1990 ; Robertson et coll., 1995). Il y a ensuite l'impossibilité compréhensible de suivre de manière systématique tous les enfants ayant eu un dépistage négatif à la naissance. On a toutefois bien vu dans l'étude de

Iwasaki et coll. (2003) l'intérêt d'une surveillance prolongée, malgré un dépistage néonatal négatif, dans certaines situations néonatales à risque d'atteinte auditive, comme l'infection par le CMV. En troisième lieu, le financement des travaux de recherche clinique sur la surdité de l'enfant est trop souvent insuffisant pour permettre une évaluation de l'efficacité à long terme des programmes de dépistage. Il faut toutefois citer le suivi à long terme du programme mis en place avec des groupes témoins dans une région de Grande-Bretagne, le Wessex, au milieu des années 1990 (Kennedy et coll., 2005). Ce travail, mené sur des enfants sourds âgés aujourd'hui de 7-9 ans, montre bien l'apport du dépistage néonatal à la précocité du diagnostic, puisqu'il compare l'âge auquel les enfants dépistés et les enfants non dépistés à la naissance ont finalement été diagnostiqués. Le dépistage néonatal fait passer de 31% à 74 % la proportion d'enfants sourds diagnostiqués avant l'âge de 6 mois.

Enfin, le repérage précoce des neuropathies auditives constitue un atout incontestable des PEAA par rapport aux OEA. L'analyse de la littérature atteste que seuls les protocoles de dépistage néonatal utilisant les PEAA d'emblée, sont capables de détecter précocement les neuropathies auditives. L'identification précoce des enfants atteints de ce type de surdité a des conséquences pratiques sur la prise en charge. Si la surdité est moyenne ou sévère, la rééducation orthophonique doit être particulièrement intensive car, du fait de la mauvaise stimulation du nerf auditif par les cellules ciliées internes, les informations élaborées par les prothèses auditives sont davantage déformées quand elles atteignent le cerveau. Si la surdité est profonde, la famille peut espérer un bon résultat d'une implantation cochléaire entreprise précocement.

### Conclusions sur les méthodes de dépistage néonatal

Le dépistage néonatal donne à un plus grand nombre d'enfants sourds la chance d'être diagnostiqués avant l'âge de 6 mois.

Les programmes de dépistage en deux étapes sont à privilégier car ils réduisent fortement le taux de faux positifs et renforcent la VPP.

L'étude des OEA présente l'avantage d'être plus rapide et moins coûteuse pour les maternités, mais celle des PEAA assure une plus grande VPP et est la seule à pouvoir détecter les neuropathies auditives.

L'option d'enregistrer les OEA à la première étape du dépistage et les PEAA à la deuxième étape est prise par un nombre assez important de programmes de dépistage, comme le programme national récemment mis en place au Royaume-Uni (*National Health Service NHS*). Cette option peut apparaître comme un bon compromis au plan financier. Toutefois, les partisans de ce choix devront démontrer qu'ils n'ont pas trop de faux négatifs (4 % dans l'étude initiale du Wessex) et que leur VPP est proche de celle

des PEAA en deux étapes ( $\geq 15\%$ ). En effet, les neuropathies auditives échapperont au premier filtre (OEA) et la plus grande spécificité des PEAA ne concernera que les enfants déjà sélectionnés par la première étape du dépistage.

Quelles que soient les décisions prises en France dans les années à venir, un effort d'évaluation devra être consenti pour déterminer au mieux l'impact du dépistage néonatal sur les indicateurs d'efficacité (VPP, proportions d'enfants diagnostiqués avant 6 mois, proportion d'enfants appareillés avant 6 mois, faux négatifs) actuellement recommandés dans les projections modélisées (Keren et coll., 2002).

## Tests diagnostiques après dépistage néonatal

Parmi les critères exigibles de tout programme de dépistage, énoncés avec clarté par le *National Screening Committee* (Muir Gray, 2001) et rappelés par le Projet québécois de dépistage néonatal (2005), figurent deux principes à mettre en exergue à propos des tests diagnostiques consécutifs au dépistage néonatal :

- il doit exister un traitement efficace pour les cas dépistés et des indications selon lesquelles le dépistage précoce conduit à un meilleur pronostic que l'intervention plus tardive ;
- il doit exister des critères valides permettant de déterminer à qui le traitement s'adressera ; ce traitement doit être disponible.

La précision du diagnostic représente une étape-clé dans un programme de dépistage néonatal sur l'audition (Delaroche et coll., 2004). En effet, l'orientation vers un programme de développement précoce de l'audition et de la communication est assurée en prenant en compte la nature et le degré de la perte auditive de l'enfant, les attentes de ses parents et leurs valeurs culturelles (Projet québécois de dépistage néonatal, 2005).

Si l'exigence d'un diagnostic précis avant toute amplification prothétique constitue une règle à la fois simple et assez largement acceptée, sa mise en application dans les premiers mois de la vie est plus compliquée. Il faut en effet faire face à des difficultés auxquelles n'échappe aucune des techniques d'exploration auditive à cet âge, que ce soit les PEA, les OEA, l'impédancemétrie ou l'audiométrie comportementale.

## Potentiels évoqués auditifs

Plusieurs techniques diagnostiques reposent sur les potentiels évoqués auditifs : les potentiels du tronc cérébral et les *auditory steady-state responses* (ASSR).



**Potentieux du tronc cérébral**

Tous les programmes de dépistage font appel aux PEA du tronc cérébral pour distinguer les enfants déficients auditifs (population cible) des enfants entendants et estimer leurs seuils d'audition (Sininger, 2003 ; Gregg et coll., 2004 ; Jacobson et Jacobson, 2004). Les valeurs de VPP des tests de dépistage dépassent rarement 50 % comme l'atteste le tableau 5.I (programmes de dépistage). Ceci signifie que dans la majorité des études, entre 50 et 85 % des enfants présentant un résultat suspect lors du test s'avèrent entendre normalement. Il ne faut cependant pas oublier les conditions dans lesquelles les PEA du tronc cérébral doivent être recueillis et interprétés dans les premiers mois de la vie :

- l'enfant doit dormir, ce qui demande une organisation particulière dans l'accueil des familles et la disponibilité des personnels, puisqu'il n'est évidemment pas question d'imposer une anesthésie générale à ces enfants ;
- des élévations de seuil électrophysiologique (onde V) de 30 ou 35 dB nHL (le niveau en dB nHL se référant à un adulte normo-entendant) ne sont pas prises en compte à l'âge néonatal car les surdités de perception bilatérales d'au moins 40 dB HL représentent la cible de la plupart des programmes de dépistage néonatal (Kennedy et coll., 2005) ;
- du fait de sa brièveté, le clic – le son stimulant – présente l'avantage d'assurer une stimulation synchrone des fibres nerveuses de l'ensemble du système auditif, mais en contrepartie la réponse enregistrée dépend surtout du niveau d'audition pour les sons de fréquence supérieure ou égale à 2 000 Hz. Il a en effet été clairement démontré, chez l'adulte et le grand enfant, que la meilleure corrélation entre le seuil électrophysiologique au clic et l'audiogramme s'observe pour la moyenne des fréquences 2 000-4 000 Hz, avec un coefficient de corrélation de 0,70 dans une étude de Stapells et Oates (1997).

Une des difficultés propres aux premiers mois de vie est de valider les seuils auditifs obtenus avec une technique, quelle qu'elle soit. Une méthode de validation est de comparer enfant par enfant les seuils obtenus avec une technique, ici les PEA du tronc cérébral, avec les seuils observés à l'aide d'une autre technique, par exemple l'audiométrie comportementale. Ce type de comparaison a été réalisé il y a une dizaine d'années par Stapells et coll. (1995) sur une série de 34 enfants entendants et 54 enfants atteints de surdité de perception. La stimulation auditive employée par ces auteurs pour enregistrer les PEA est plus sophistiquée que le simple clic, puisqu'elle fait appel à un son bref (500, 2 000 et 4 000 Hz) entouré d'un bruit encoché destiné à assurer une plus grande spécificité fréquentielle. Une bonne corrélation est trouvée entre les seuils d'audition déterminés par la technique électrophysiologique et par l'audiométrie comportementale, l'écart entre les deux types de mesure étant respectivement inférieur à 10 dB, 15 dB, 20 dB et 30 dB dans 66 %, 86 %, 93 % et 98 % des cas. Toutefois, l'étude de Stapells et coll. (1995) est plus prédictive que réellement comparative car les deux types d'examen ont été séparés en moyenne de 7 mois (âge médian de

21 mois au moment des PEA et de 28 mois au moment de l'audiométrie comportementale). Dans un travail récent, Delaroche et coll. (sous presse) comparent, sur une population de 78 enfants atteints de surdité de perception (71 %) ou mixte (29 %), les seuils électrophysiologiques de la meilleure oreille (obtenus au clic) et les seuils audiométriques au casque (moyenne des seuils obtenus à 2 000 et 4 000 Hz en stimulation bilatérale). La population étudiée se distingue de celle de Stapells et coll. (1995) par son âge plus jeune et un écart plus faible entre les âges auxquels ont été réalisés les deux examens (âge médian de 11 mois au moment des PEA et de 12 mois au moment de l'audiométrie comportementale). Chez les 57 enfants sans PEA reproductibles à 100 dB nHL, une bonne corrélation (coefficient kappa 0,72) est trouvée avec l'audiométrie puisque celle-ci ne montre pas de réponse comportementale à 100 dB HL dans 84 % des cas. Chez les 21 enfants présentant des réponses électrophysiologiques identifiables, la corrélation entre les deux types de mesure est également bonne (coefficient de corrélation intra-classe de 0,95 à 1 000, 2 000 et 4 000 Hz, et de 0,91 à 500 Hz) et l'écart est respectivement inférieur ou égal à 10 dB, 15 dB, 20 dB et 30 dB dans 67 %, 81 %, 95 % et 100 % des cas.

La bonne correspondance entre les seuils des PEA du tronc cérébral au clic (en dB nHL) et les seuils de l'audiométrie comportementale (en dB HL) a été constatée par d'autres études chez l'enfant, telles que celle de Cone-Wesson et coll. (2002) sur 51 enfants (âge moyen 16 mois, âge médian 9 mois), porteurs d'une surdité de perception (61 %), de transmission (19 %) ou mixte (20 %). Les coefficients de corrélation (Pearson) de cette étude atteignent en effet 0,78 à 500 Hz, 0,82 à 1 000 Hz, 0,90 à 2 000 Hz et 0,77 à 4 000 Hz.

### **Auditory steady-state responses (ASSR)**

Pour améliorer la spécificité fréquentielle des réponses électrophysiologiques, c'est-à-dire garantir qu'elles proviennent d'une bande de fréquence plus étroite qu'avec le clic, une nouvelle technique a été transposée au domaine clinique au cours des dernières années. Il s'agit des *auditory steady-state responses* (ASSR), obtenus en stimulant l'oreille par des sons purs modulés en amplitude et/ou en fréquence. Deux systèmes sont désormais disponibles cliniquement, le Master® (*Multiple Auditory Steady-state Responses*) développé à Toronto par l'équipe de Picton (John et Picton, 2000), et l'Audera® développé à Melbourne par le groupe de Rance (Rance et Rickards, 2002).

Une étude comparative entre les deux systèmes a été menée récemment en Belgique par Luts et Wouters (2005) sur 10 adultes normo-entendants et 10 adultes déficients auditifs. Dans cette étude, le fonctionnement des appareils se distingue par la présentation du stimulus (multiple et binaural pour le

Master, unique et monaural pour l'Audera), la durée du test (2,5 à 15 minutes pour le Master, 40–107 secondes pour l'Audera) et le procédé employé pour détecter la réponse (test F avec  $p < 0,05$  pour le Master, cohérence de phase avec  $p < 0,01$  pour l'Audera). Dans les deux cas, le stimulus est composé d'une combinaison de modulation d'amplitude (100 %) et de modulation de fréquence (20 %), l'intensité maximale de stimulation est de 100 dB SPL, et 4 fréquences sont testées (500, 1 000, 2 000 et 4 000 Hz) sur une durée totale d'examen d'une heure. Chez les sujets malentendants, les deux systèmes donnent des résultats équivalents. Les seuils auditifs comportementaux peuvent être prédits avec une marge d'erreur comprise entre 7 et 12 dB selon la fréquence. L'écart entre seuils ASSR et seuils comportementaux est inférieur ou égal à 5 dB dans près de 50 % des cas, et à 15 dB dans 94 % des cas.

La même équipe (Luts et coll., 2004) a étudié les PEA du tronc cérébral en utilisant le clic comme son stimulant et les ASSR (Master®) chez 10 enfants sourds âgés de 3 à 14 mois (moyenne d'âge de 7 mois au moment des tests électrophysiologiques). Ces enfants avaient tous été dépistés par PEEA à l'âge de 4 semaines (technique et âge choisis pour le programme de dépistage généralisé à toute la Flandre). L'audiométrie comportementale a été réalisée en moyenne 5,5 mois plus tard. À l'âge de 7 mois, des seuils ont été trouvés dans 60 % des cas avec les PEA, le clic étant le son stimulant, et dans 95 % avec les ASSR à 100, 2 000 et 4 000 Hz, mais seulement 50 % à 500 Hz. Une bonne corrélation (coefficient de Pearson : 0,92) existe entre les seuils ASSR et les seuils comportementaux. L'écart entre ces deux types de seuil est respectivement  $\leq 10$  dB et  $\leq 20$  dB dans 68 % et 94 % des cas. La corrélation entre les ASSR et les PEA au clic est un peu moins bonne (coefficient de Pearson égal à 0,77 pour 2 000 Hz, fréquence donnant le meilleur résultat).

Des résultats semblables ont été obtenus avec les ASSR dans d'autres études chez des enfants âgés en moyenne de 18 mois (Firszt et coll., 2004) ou 13 ans (Swanepoel et coll., 2004). Des résultats encore meilleurs ont été observés chez des enfants plus jeunes (2 mois à 3 ans  $\frac{1}{4}$ , moyenne ou médiane non précisée) par Vander Werff et coll. (2002), mais en ayant recours à une sédation (hydrate de chloral par voie orale) difficilement envisageable à large échelle dans notre pays.

La faisabilité de cette technique d'ASSR à l'âge auquel les enfants sont examinés, d'emblée ou secondairement (1-2 mois), dans le cadre du programme Cnamts, demande à être confirmée à plus grande échelle. On peut quand même retenir que toutes ces techniques d'électrophysiologie (PEA au clic, ASSR) donnent de moins bons résultats pour les sons de fréquence 500 Hz. Or, chez l'enfant, l'audition des sons de 500 Hz est souvent celle qui est la mieux conservée dans les surdités profondes, voire sévères. L'importance de cette relative imprécision à 500 Hz avec les techniques objectives ne doit pas être négligée dans la perspective de l'appareillage auditif.

### **Impédancemétrie**

Un grand nombre d'auteurs indiquent que la tympanométrie fait partie des examens qui doivent être réalisés à la phase diagnostique et mettent l'accent sur l'intérêt de pouvoir ainsi explorer l'oreille moyenne (Gregg et coll., 2004 ; Jacobson et coll., 2004 ; Boone et coll., 2005). La plus grande sensibilité de la tympanométrie multifréquentielle (600 à 1 000 Hz) dans les 6 premiers mois est mentionnée (Sininger, 2003).

Mais, paradoxalement, peu de travaux récents ont été publiés sur les données de cet examen dans les 3 ou même 6 premiers mois. Ceci est peut-être lié aux difficultés de réaliser l'examen à cet âge-là (étroitesse du conduit auditif externe) et à en comparer les résultats à ceux de l'audiométrie. Deux études présentent des résultats de la tympanométrie au-delà des premiers mois. Il s'agit tout d'abord du travail de Ho et coll. (2002) qui dépistent conjointement par otoscopie, tympanométrie et OEA une population d'âge préscolaire (0 à 5 ans) s'élevant à 664 enfants. L'interprétation des données (dépistage positif dans 25 % des cas avec les OEA et dans 35 % des cas avec la tympanométrie) est cependant limitée pour la tranche d'âge qui nous intéresse car seuls 5 % des enfants avaient moins de 6 mois. Les auteurs indiquent que la tranche 0-6 mois est celle où la corrélation entre les deux types d'anomalies est la plus forte. La deuxième étude (Widen et coll., 2000), menée sur plus de 3 000 enfants âgés de 8 à 12 mois, rapporte l'existence d'une otite séreuse dans 30 % des cas. Les pourcentages élevés d'anomalies observées dans ces deux études révèlent le besoin d'une étude plus systématique de l'apport de la tympanométrie dans les 6 premiers mois.

### **Otoémissions acoustiques**

À la phase diagnostique, les OEA peuvent être d'une grande utilité pour déterminer la nature d'une surdité de perception chez le nouveau-né (Lonsbury-Martin et coll., 2003). En effet, la présence d'otoémissions chez un enfant aux PEA plats (ou de seuils élevés) suggère fortement le diagnostic de neuropathie auditive.

Toutefois, les OEA doivent toujours être interprétées à la lumière des résultats des autres examens (Sininger, 2003) ; en premier lieu la tympanométrie, car si le tympanogramme est plat l'absence d'OEA n'a aucune valeur indicative sur l'état fonctionnel des cellules ciliées externes ; ensuite les PEA du tronc cérébral, car la présence d'OEA ne garantit la normalité de la fonction auditive que si les PEA sont proches de la normale. Se contenter des OEA pour vérifier en peu de temps l'audition chez un enfant présentant un résultat suspect après dépistage néonatal, c'est s'exposer au risque de méconnaître une neuropathie auditive. Cette règle nous paraît indispensable à respecter quelle que soit la technique employée pour le dépistage, qu'il s'agisse des PEAA ou des OEA. En effet, un enfant dépisté positivement par les PEAA

peut très bien être porteur d'une neuropathie auditive et celle-ci sera alors ignorée si les deux examens (PEA et OEA) ne sont pas réalisés conjointement à la phase diagnostique.

### Audiométrie comportementale

Sa réalisation dans les deux premiers mois est très difficile, l'enfant n'étant pas encore en mesure de tenir sa tête. Une fois cette étape-clé du développement psychomoteur franchie (en général autour du troisième mois), son apport devient irremplaçable pour comparer les conceptions aérienne et osseuse, mais aussi mesurer l'audition sur l'ensemble des fréquences (Delaroche et coll., 2004). L'usage du casque, très bien toléré chez le tout petit, permet de tester d'emblée les deux oreilles à la fois, puis très précocement chaque oreille séparément. Les seuils auditifs ainsi mesurés ont été récemment validés (Delaroche et coll., sous presse), d'une part avec les PEA réalisés peu de temps avant l'audiométrie (moins de 3 mois dans près de 90 % des cas), d'autre part à l'aide d'une étude longitudinale attestant l'excellente corrélation avec le « *gold standard* » de 3-4 ans.

L'un des apports majeurs de l'audiométrie comportementale est de fournir des informations précises à l'audioprothésiste chargé d'appareiller l'enfant. Même si cette technique demande un apprentissage prolongé, elle nous paraît irremplaçable dans une prise en charge adaptée aux capacités réelles de l'enfant.

**En conclusion**, les PEA du tronc cérébral représentent la clé de voûte du diagnostic après dépistage. Ils permettent de rassurer les parents dans bien des cas et d'orienter le diagnostic dans les autres cas. Durant la période néonatale, leur pratique doit cependant obéir à des règles strictes, et dans l'immense majorité des cas ils devront être entrepris une seconde fois avant de pouvoir asseoir définitivement le diagnostic. Cette prudence est tout à fait conciliable avec l'exigence d'un diagnostic porté avant l'âge de 3 mois.

Comme toujours en audiologie pédiatrique, la comparaison chez un même enfant des résultats obtenus avec plusieurs techniques est riche d'enseignements. Elle peut en effet révéler des discordances décisives sur le plan diagnostique.

L'appareillage d'un enfant ne devrait être envisagé qu'en possession de données précises sur son niveau d'audition.

Enfin, la mesure de l'audition ne s'arrête pas à la phase diagnostique des premiers mois car dans une proportion probablement non négligeable de cas, la surdité identifiée dans les premiers mois peut évoluer vers une déficience auditive plus sévère. La prévalence des surdités évolutives sera difficile à estimer, mais elle pourrait dans le futur représenter un indicateur utile en termes de santé publique.

## BIBLIOGRAPHIE

AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ (ANAES). Évaluation clinique et économique du dépistage néonatal de la surdité permanente par les otoémissions acoustiques, 1999

AIDAN D, AVAN P, BONFILS P. Auditory screening in neonates by means of transient evoked otoacoustic emissions – a report of 2,842 recordings. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999, **108** : 525-531

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Joint Committee on Infant Hearing: 1994 position statement. *Pediatrics* 1995, **95** : 152-156

BARSKY-FIRKSER L, SUN S. Universal newborn hearing screening: a three-year experience. *Pediatrics* 1997, **99** : E4

BOONE R, BOWER C, MARTIN P. Failed newborn hearing screens as presentation for otitis media with effusion in the newborn population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005, **69** : 393-397

CHAN V, WONG E, MCPHERSON B. Occupational hearing loss: screening with distortion-product otoacoustic emissions. *Int J Audiol* 2004, **43** : 323-329

CHIONG C, LLANES E, TIRONA-REMULLA A, CALAQUIAN C, REYES-QUINTOS M. Neonatal hearing screening in a Neonatal Intensive Care Unit using distortion-product otoacoustic emissions. *Acta Otolaryngol* 2003, **123** : 215-218

CLEMENS CJ, DAVIS SA, BAILEY AR. The false-positive in universal newborn hearing screening. *Pediatrics* 2000, **106** : E7

CLEMENS CJ, DAVIS SA. Minimizing false-positives in universal newborn hearing screening: a simple solution. *Pediatrics* 2001, **107** : E29

CONE-WESSON B, DOWELL R, TOMLIN D, RANCE G, MING WJ. The Auditory Steady-State Response: Comparisons with the Auditory Brainstem Response. *J Am Acad Audiol* 2002, **13** : 173-187

COPLAN J. Deafness: Ever heard of it? Delayed recognition of permanent hearing loss. *Pediatrics* 1987, **79** : 206-213

DEBEN K, JANSSENS DE VAREBEKE S, COX T, VAN DE HEYNING P. Epidemiology of hearing impairment at three Flemish institutes for deaf and speech defective children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003, **67** : 969-975

DELAROCHE M, THIEBAUT R, DAUMAN R. Behavioral audiometry: protocols for measuring hearing thresholds in babies aged 4–18 months. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005 Nov 28; [Epub ahead of print]

DELAROCHE M, THIEBAUT R, DAUMAN R. Behavioral audiometry: validity of audiometric measurements obtained using the “Delaroche protocol” in babies aged 4–18 months suffering from bilateral sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007 (sous presse)

ERENBERG A, LEMONS J, SIA C, TUNKEL D, ZIRING P. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing, 1998- 1999. *Pediatrics* 1999, **103** : 527-530

EUROPEAN CONSENSUS STATEMENT ON NEONATAL HEARING SCREENING. Finalized at the European Consensus Development Conference on Neonatal Hearing Screening. Milan, 15-16 May 1998. *Acta Paediatr* 1999, **88** : 107-108

FIRSZT JB, GAGGL W, RUNGE-SAMUELSON CL, BURG LS, WACKYM PA. Auditory sensitivity in children using the auditory steady-state response. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, **130** : 536-540

FRANKLIN DJ, MCCOY MJ, MARTIN GK, LONSBURY-MARTIN BL. Test/retest reliability of distortion-product and transiently evoked otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1992, **13** : 417-429

GONZALEZ DE ALEDO LINOS A, BONILLA MIERA C, MORALES ANGULO C, GOMEZ DA CASA F, BARRASA BENITO J. Universal newborn hearing screening in Cantabria (Spain): results of the first two years. *Ann Pediatr (Barc)* 2005, **62** : 135-140

GREGG R, WIOREK L, ARVEDSON J. Pediatric Audiology: A review. *Pediatr Rev* 2004, **25** : 224-232

HALL JW, SMITH SD, POPELKA GR. Newborn hearing screening with combined otoacoustic emissions and auditory brainstem responses. *J Am Acad Audiol* 2004, **15** : 414-425

HO V, DALY K, HUNTER L, DAVEY C. Otoacoustic emissions and tympanometry screening among 0-5 year olds. *Laryngoscope* 2002, **112** : 513-519

IWASAKI S, HAYASHI Y, SEKI A, NAGURA M, HASHIMOTO Y, et coll. A model of two-stage newborn hearing screening with automated auditory brainstem response. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003, **67** : 1099-1104

JACOBSON JT, JACOBSON CA, SPAHR RC. Automated and conventional ABR screening techniques in high-risk infants. *J Am Acad Audiol* 1990, **1** : 187-195

JACOBSON J, JACOBSON C. Evaluation of hearing loss in infants and young children. *Pediatr Ann* 2004, **33** : 811-821

JAKUBIKOVA J, KABATOVA Z, ZAVODNA M. Identification of hearing loss in newborns by transient otoacoustic emissions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003, **67** : 15-18

JOHN MS, PICTON TW. MASTER: a Windows program for recording multiple auditory steady-state responses. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2000, **61** : 125-150

JOSEPH R, TAN HK, LOW KT, NG PG, TUNNEL J, MATHEW S. Mass newborn screening for hearing impairment. *Southeast Asian J Tropical Med Public Health* 2003, **34** : 229-230

KEMP DT. Stimulated acoustic emissions within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 1978, **64** : 1386-1391

KEMP DT, RYAN S. The use of transient evoked otoacoustic emissions in neonatal hearing screening programs. *Semin Hear* 1993, **14** : 30-44

KENNA M. Neonatal hearing screening. *Pediatr Clin North Am* 2003, **50** : 301-313

KENNEDY CR. Controlled trial of universal neonatal screening for early identification of permanent childhood hearing impairment: coverage, positive predictive value, effect on mothers and incremental yield. Wessex Universal Neonatal Screening Trial Group. *Acta Paediatr Suppl* 1999, **88** : 73-75

KENNEDY C, MCCANN D, CAMPBELL MJ, KIMM L, THORNTON R. Universal newborn screening for permanent childhood hearing impairment: an 8-year follow-up of a controlled trial. *Lancet* 2005, **366** : 660-662

KEREN R, HELFAND M, HOMER C, MCPHILIPPS H, LIEU T. Projected cost-effectiveness of statewide universal newborn hearing screening. *Pediatrics* 2002, **110** : 855-864

KILENY P. New insights on infant ABR hearing screening. *Scand Audiol Suppl* 1988, **30** : 81-88

KITTRELL AP, ARJMAND EM. The age of diagnosis of sensorineural hearing impairment in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997, **20** : 97-106

KORRES S, NIKOPOULOS T, FEREKIDIS E, GOTZAMANOGLOU Z, GEORGIU A, BALATSOURAS DG. Otoacoustic emissions in universal hearing screening: which day after birth should we examine the newborns? *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2003, **65** : 199-201

LIN CY, HUANG CY, LIN CY, LIN YH, WU JL. Community-based newborn hearing screening program in Taiwan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004, **68** : 185-189

LONSBURY-MARTIN BL, MARTIN GK. Otoacoustic emissions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, **11** : 361-366

LOW WK, PANG KY, HO LY, LIM SB, JOSEPH R. Universal newborn hearing screening in Singapore: the need, implementation and challenges. *Ann Acad Medicine* 2005, **34** : 301-306

LUTS H, WOUTERS J. Comparison of MASTER and AUDERA for measurement of auditory steady-state responses. *Int J Audiol* 2005, **44** : 244-253

LUTS H, DESLOOVERE C, KUMAR A, VANDERMEERSCH E, WOUTERS J. Objective assessment of frequency-specific hearing thresholds in babies: a pilot study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004, **68** : 915-926

MADDEN C, HILBERT L, RUTTER M, GREINWALD J, CHOO D. Paediatric cochlear implantation in auditory neuropathy. *Otol Neurotol* 2002, **23** : 163-168

MARSHALL L, HELLER LM. Reliability of transient-evoked otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1996, **17** : 237-254

MASON JA, HERRMANN KR. Universal infant hearing screening by automated auditory brainstem response measurement. *Pediatrics* 1998, **101** : 221-228

MEIER S, NARABAYASHI O, PROBST R, SCHMUZIGER N. Comparison of currently available devices designed for newborn hearing screening using automated auditory brainstem and/or otoacoustic emission measurements. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004, **68** : 927-934

90 MORALES ANGULO C, GONZALEZ DE ALEDO LINOS A, BONILLA MIERA C, MAZON GUTIERREZ A, SANTIUSTE AJA FJ, et coll. Program of hearing loss early



detection in newborn infants in Cantabria: results of the first year of activities. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003, **54** : 475-482

MUIR GRAY JA. Evidence-based screening in the United Kingdom. *Intern J Tech Ass Health Care* 2001, **17** : 400-408

OOSTENBRINK P, VERHAAGEN-WARNAAR N. Otoacoustic emissions. *J Electrophysiol Technol* 2003, **29** : 198-205

OUDESLUYS-MURPHY AM, HARLAAR J. Neonatal hearing screening with an automated auditory brainstem response screener in the infant's home. *Acta Paediatr* 1997, **86** : 651-655

PRIEVE B, DALZELL L, BERG A, BRADLEY M, CACACE A, et coll. The New York State universal newborn hearing screening demonstration project: outpatient outcome measures. *Ear Hear* 2000, **21** : 104-117

PROJET QUEBECOIS DE DEPISTAGE NEONATAL DE LA SURDITE. Document de travail du 15 août 2005

RANCE G, RICKARDS F. Prediction of hearing thresholds in infants using auditory steady-state evoked potentials. *J Am Acad Audiol* 2002, **13** : 236-245

REA PA, GIBSON WPR. Evidence for surviving outer hair cell function in deaf ears. *Laryngoscope* 2003, **113** : 2030-2033

RIVERA LB, BOPPANA SB, FOWLER KB, BRITT WJ, STAGNO S, PASS RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2002, **110** : 762-767

ROBERTSON C, ALDRIDGE S, JARMAN F, SAUNDERS K, POULAKIS Z, OBERKLAI D F. Late diagnosis of congenital sensorineural hearing impairment: why are detection methods failing? *Arch Dis Child* 1995, **72** : 11-15

SERGI P, PASTORINO G, RAVAZZANI P, TOGNOLA G, GRANDORI F. A hospital based universal neonatal hearing screening programme using click-evoked otoacoustic emissions. *Scand Audiol Suppl* 2001, **52** : 18-20

SHALLOP JK, PETERSON A, FACER GW, FABRY LB, DRISCOLL CL. Cochlear implants in 5 cases of auditory neuropathy: postoperative findings and progress. *Laryngoscope* 2001, **111** : 555-562

SHOUP A, OWEN K, JACKSON G, LAPTOOK A. The Parkland Memorial Hospital experience in ensuring compliance with universal newborn hearing screening follow-up. *J Pediatr* 2005, **146** : 66-72

SININGER YS. Audiologic assessment in infants. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, **11** : 378-382

SMITH R, BALE J, WHITE K. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet* 2005, **365** : 879-890

STAPPELLS DR, GRAVEL JS, MARTIN BA. Thresholds for auditory brain stem responses to tones in notched noise from infants and young children with normal hearing or sensorineural hearing loss. *Ear Hear* 1995, **16** : 361-371

- STAPELLS DR, OATES P. Estimation of the pure-tone audiogram by the auditory brainstem response: a review. *Audiology & Neuro-Otology* 1997, **2** : 257-280
- STARR A, PICTON TW, SININGER Y, HOOD LJ, BERLIN CI. Auditory neuropathy. *Brain* 1996, **119** : 741-753
- STEVENS JC, WEBB HD, HUTCHINSON J, CONNELL J, SMITH MF, BUFFIN JT. Click evoked otoacoustic emissions in neonatal screening. *Ear Hear* 1990, **11** : 128-133
- SWANEPOEL D, HUGO R, ROODE R. Auditory steady-state responses for children with severe to profound hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, **130** : 531-535
- THOMSON DC, MCPHILLIPS H, DAVIS RL, LIEU TL, HOMER CJ, HELFAND M. Universal newborn hearing screening: summary of evidence. *JAMA* 2001, **286** : 2000-2010
- VANDER WERFF KR, BROWN CJ, GIENAPP BA, SCHMIDT CLAY KM. Comparison of auditory steady-state response and auditory brainstem response thresholds in children. *J Am Acad Audiol* 2002, **13** : 227-235
- VAN STRAATEN HLM. Automated auditory brainstem response in neonatal hearing screening. *Acta Paediatr Suppl* 1999, **88** : 76-79
- VAN STRAATEN HLM, HILLE ETM, KOK JH, VERKERK PH AND THE DUTCH NICU NEONATAL HEARING SCREENING WORKING GROUP. Implementation of a nationwide automated auditory brainstem response hearing screening programme in neonatal intensive care units. *Acta Paediatr* 2003, **92** : 332-338
- VOHR BR, CARTY LM, MOORE PE, LETOURNEAU K. The Rhode Island hearing assessment program – experience with statewide hearing screening (1993-96). *J Pediatr* 1998, **133** : 353-357
- WATKIN PM, BALDWIN M, LAOIDE S. Parental suspicion and the identification of hearing impairment. *Arch Dis Child* 1990, **65** : 846-850
- WATKIN PM. Outcomes of neonatal screening for hearing loss by otoacoustic emission. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996, **74** : F16-F25
- WIDEN JE, FOLSOM RC, CONE-WESSON B, CARTY L, DUNNELL JJ, et coll. Identification of neonatal hearing impairment: hearing status at 8 to 12 months corrected age using a visual reinforcement audiometry protocol. *Ear Hear* 2000, **21** : 471-487

## 6

## Réhabilitation auditive et développement du langage

La précocité de la réhabilitation auditive est reconnue depuis de nombreuses années comme un des facteurs majeurs de qualité de développement du langage oral chez l'enfant sourd. Cependant, le développement de l'implantation cochléaire chez l'enfant sourd profond depuis 15 ans et la rigueur souvent insuffisante des publications datant d'avant cette période font que les études méthodologiquement satisfaisantes (prospectives, *versus* sujets contrôle, avec analyse statistique adéquate) portant sur les relations entre la réhabilitation auditive et le développement du langage, ou entre la réhabilitation auditive et la fonction des voies auditives centrales, ont été principalement menées dans des cohortes d'enfants implantés, et très peu chez des enfants bénéficiant d'un appareillage conventionnel. On peut remarquer que l'implant cochléaire ne concernant que les enfants sourds profonds et quelques sourds sévères, de nombreux enfants, chez qui la surdité est moyenne ou sévère, bénéficient d'une réhabilitation auditive par un appareillage auditif conventionnel. Des études pourraient donc être menées chez ces enfants, mais ce mode de réhabilitation est peu évalué dans la littérature, peut-être en raison d'un suivi moins centralisé que les enfants implantés mais aussi probablement d'un désintérêt des équipes universitaires.

### Développement, réhabilitation auditive et plasticité des voies auditives centrales et périphériques chez l'enfant

De nombreuses études ont été menées chez la souris et le rat, montrant que les voies auditives centrales établissent des connexions en l'absence de stimulation sonore, mais avec une réduction de la densité cellulaire dans le ganglion spiral, les noyaux cochléaires, et une réduction de l'activité synaptique corticale. Des travaux expérimentaux chez l'animal ont montré les modifications des aires corticales après implantation cochléaire. On peut citer par exemple les travaux de Kral et coll. (2000 et 2001) chez la souris et chez le chat, qui montrent que l'implantation cochléaire permet d'augmenter la quantité de tissu cortical activé et d'augmenter les courants synapti-

ques, mais aussi que la normalisation n'est pas observée pour des temps de privation sonore importants.

Chez des enfants normo-entendants et implantés, Sharma et coll. (2002a) ont étudié les latences de l'onde P1 du potentiel évoqué cortical, reflet de la maturité des voies auditives centrales, thalamiques et corticales. Les latences de l'onde P1 chez 136 enfants normo-entendants âgés de 0,1 à 20 ans ont été comparées aux latences de l'onde P1 chez 104 enfants sourds congénitaux implantés entre 1,3 et 17,5 ans, et chez 3 adultes implantés à 18, 31 et 34 ans (minimum 6 mois d'activation de l'implant, durée moyenne de port d'implant entre 3 et 11 ans selon la tranche d'âge). Chez l'enfant normo-entendant, les latences diminuent rapidement les deux premières années, puis continuent à diminuer plus lentement jusqu'à 20 ans. Chez les enfants implantés avant 3 ans et demi (4 groupes d'enfants d'âge moyen entre 2,5 et 2,8 ans, évalués à 1 semaine, 2 mois, 5 mois et 8 mois après l'activation de l'implant), les latences diminuent rapidement à partir de l'activation de l'implant et 55/57 ont, dans les 6 mois après activation de l'implant, des latences dans l'intervalle de confiance (95 %) de l'enfant normo-entendant. Pour les enfants implantés entre 3,5 et 6,5 ans, les latences sont significativement plus élevées, dans 2/3 des cas hors de l'intervalle de confiance du normo-entendant. Pour les implantés après 7 ans, seul 1 sujet a une latence dans les limites de la normale, les 20 autres ayant des latences très retardées quelle que soit la durée de port d'implant.

Les auteurs concluent à une période de plasticité cérébrale maximale jusqu'à 3 ans et demi, mais en l'absence d'évaluation avant l'implant, ce travail ne permettant pas de déterminer si le port d'implant durant au moins 6 mois a empêché la dégénération des voies auditives centrales qui seraient subnormales jusqu'à 3-4 ans, ou si une plasticité importante à cet âge permet un développement rapide de voies auditives centrales peu développées chez l'enfant sourd.

Deux autres travaux de Sharma sont en faveur d'une réhabilitation auditive très précoce : une étude longitudinale (Sharma, 2004) comparant l'évolution des latences à partir du jour de l'activation de l'implant puis à 1 semaine, 1 mois, 3 mois et 1 an chez 2 enfants sourds implantés (activation de l'implant à 13 mois) montre une forte diminution des latences P1 dès une semaine après activation de l'implant, avec une normalisation après 3 mois de port. Chez des enfants implantés plus tard, en moyenne à 2,6 ans, la normalisation de la latence de l'onde P1 ne survient que 6 à 8 mois après l'implant (Sharma et coll., 2002b).

D'autres auteurs ont étudié l'onde N1 des potentiels évoqués auditifs, onde tardive et reflet d'au moins six sources différentes du cortex auditif. Cette onde apparaît après 5 ans et mature jusqu'à l'adolescence. Le suivi longitudinal prolongé de 2 enfants implantés à 6 ans avec pour l'un, 2 ans et demi de privation auditive et pour l'autre, 4 ans et demi d'appareillage surpuissant

pour une surdité congénitale, a montré l'absence d'apparition de N1 à distance, malgré de bonnes performances de reconnaissance de la parole (Eggermont et Ponton, 2003). Il est possible que pour cette onde N1, il existe une période critique au-delà de laquelle elle n'apparaît pas, mais il reste à prouver qu'elle peut apparaître normalement chez des enfants implantés très précocement (le recul étant insuffisant à ce jour).

Gordon et coll. (2003) ont étudié chez 50 enfants la maturation du nerf auditif et du tronc cérébral par recueil des potentiels évoqués électriques du tronc cérébral, après implantation cochléaire réalisée entre 12 mois et 17 ans. Il n'y a pas de corrélation entre latences, amplitudes des ondes et âge à l'implantation pour les PEA initiaux (réalisés le jour de l'activation de l'implant). Sur les potentiels évoqués réalisés après 6 et 12 mois de l'activation de l'implant, les latences des ondes diminuent et leur amplitude augmente, de façon statistiquement significative, mais là aussi indépendamment de l'âge d'implantation et de la durée de privation auditive.

Les conclusions des études sus-citées peuvent être résumées ainsi : les périodes de privation auditive prolongées ne compromettent pas les capacités de réponses du nerf auditif et du tronc cérébral au stimulus initial délivré par l'implant cochléaire, et une capacité de plasticité des réponses auditives du tronc cérébral persiste quel que soit l'âge d'implantation. À l'inverse, la plasticité des voies auditives centrales diminue avec la durée de privation auditive, avec une période de plasticité maximale pour l'onde P1 avant l'âge de 3 ans et demi. La normalisation est d'autant plus rapide que l'implantation est réalisée précocement, et une période critique probable est encore à déterminer pour l'onde N1 qui semble ne pas apparaître chez les enfants implantés tardivement.

## Développement du langage chez l'enfant sourd avec appareillage conventionnel

Peu nombreuses sont les études qui se sont attachées à évaluer chez les enfants déficients auditifs le bénéfice de l'amplification prothétique en fonction de l'âge auquel l'appareillage a été mis en œuvre. Les raisons pouvant être mises en avant pour expliquer le manque d'études ayant cherché à reproduire ces résultats sont multiples :

- la diminution du nombre d'enfants appareillés tardivement (au-delà de 2 ans) grâce aux politiques de prévention et de dépistage mises en place dans la plupart des pays industrialisés ;
- l'avènement de l'implant cochléaire, à la fin des années 1980 et au début des années 1990 pour les enfants sourds profonds congénitaux, ceux justement pour lesquels la boucle audio-phonatoire a le plus de mal à se mettre en place ;

- un manque d'enthousiasme scientifique à évaluer avec la même rigueur méthodologique une technologie paraissant moins sophistiquée que l'implant cochléaire.

Le travail le plus rigoureux, cité notamment par Diller (1996), est celui de Markides (1986). Le principal critère retenu par cet auteur pour caractériser l'impact de l'appareillage auditif sur le développement de l'enfant est l'intelligibilité de sa parole, c'est-à-dire l'aptitude à le comprendre quand il s'exprime verbalement. On sait en effet que l'absence de contrôle audionphonatoire efficace chez les enfants déficients auditifs rend souvent difficile l'intelligibilité de leur parole, en particulier dans les surdités sévères, et bien évidemment dans les surdités profondes. La population étudiée par Markides est constituée de 153 enfants sourds prélinguaux, classés en quatre groupes selon l'âge auquel ils ont été appareillés : groupe A (n=32) appareillé avant l'âge de 6 mois, groupe B (n=32) appareillé entre 7 et 12 mois, groupe C (n=38) appareillé entre 13 et 24 mois, et groupe D (n=51) appareillé entre 25 et 36 mois. La proportion d'enfants dont la parole est facile ou assez facile à comprendre passe de 48 % dans le groupe A à 9 % dans le groupe D, alors que la proportion d'enfants dont la parole est difficile ou impossible à comprendre passe de 21 % dans le groupe A à 50 % dans le groupe D. L'inversion des proportions est significative dès le groupe B, et s'accroît à mesure que la mise en œuvre de l'appareillage est tardive.

Deux études de moins de dix ans sont également en faveur d'un bénéfice de l'appareillage précoce. La première a été menée à l'Université du Colorado (Yoshinaga-Itano et coll., 1998). Elle montre que les enfants sourds diagnostiqués avant 6 mois (72 enfants, appareillés dans les 2 mois suivants) développent un niveau de langage supérieur à celui des enfants dont le diagnostic de surdité a été fait après 6 mois (78 enfants, appareillés également dans les 2 mois suivants). La différence est significative tant au plan de la perception que de l'expression. Il existait cependant une différence statistiquement significative entre les résultats des tests cognitifs dans les deux groupes, meilleurs (88 *versus* 76) dans le groupe diagnostiqué précocement. La deuxième étude, menée à Omaha (États-Unis), analyse 4 groupes d'enfants en fonction de deux critères. Le premier critère est l'âge d'enrôlement dans un programme de réhabilitation (avec appareillage conventionnel dans les 2 mois suivants) (Moeller, 2000) : 0-11 mois (n=24), 11-23 mois (n=42), 23-35 mois (n=24), >35 mois (n=22). Le second critère est la motivation familiale. Les tests de vocabulaire (PPVT) et de raisonnement verbal ont été menés à 5 ans. Les résultats de ces tests sont proportionnels aux deux variables indépendantes : précocité de l'inclusion et motivation familiale.

Toutefois, une étude récente menée en Australie (Wake et coll., 2005) ne confirme pas le rôle déterminant de l'âge au moment de l'appareillage auditif. La population étudiée (n=88) n'est pas institutionnelle comme dans le travail de Markides (1986), mais est issue du registre des enfants appareillés avant l'âge de 4,5 ans dans un même bassin de vie (état de Victoria) au

début des années 1990. Toutes les données prédictives (âge au diagnostic, perte auditive moyenne sur la meilleure oreille) ont été recueillies de manière prospective, avant l'appareillage. Contrairement à l'étude de référence de Yoshinaga-Itano et coll. (1998), les enfants ont été évalués après leur entrée à l'école, et une étude du développement cognitif a été systématiquement couplée à l'évaluation de leur langage par des chercheurs indépendants. Le principal résultat de ce travail est que la qualité du langage à 7-8 ans est corrélée à l'importance de la perte auditive, mais pas à l'âge auquel les enfants ont été appareillés. La différence importante entre l'étude de Wake et coll. (2005) et celle de Moeller (2000) est la proportion de surdités sévères-profondes – qui est respectivement de 60 % et de 42 % – et le petit nombre d'enfants sourds sévères-profonds diagnostiqués précocement. Il est possible que la corrélation précocité de la prise en charge/qualité du langage, montrée par d'autres équipes, ne soit pas vraie pour tous les degrés de surdité et notamment les surdités légères et moyennes.

Cette étude, qu'il faut bien qualifier de contradictoire, démontre le besoin d'autres études évaluant avec rigueur les effets de l'appareillage auditif à long terme et l'intérêt de l'appareillage précoce pour chaque degré de surdité.

## Âge d'implantation et compréhension/développement du langage

Les études dans la littérature sont nombreuses sur le sujet et analysent des cohortes de plus en plus vastes et homogènes. À ce jour, dans le monde, plus de 60 000 personnes (dont une moitié d'enfants environ) sont porteuses d'un implant cochléaire. Les premières implantations cochléaires pédiatriques ont eu lieu il y a une vingtaine d'années, mais cette technique ne s'est vraiment développée chez l'enfant qu'à partir de 1990, date à laquelle aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) a donné son accord pour l'implantation pédiatrique. L'âge d'implantation, pendant longtemps entre 2 et 4 ans, a progressivement diminué, les différentes études montrant un taux de complication non majoré chez le jeune enfant et une efficacité supérieure. En 2000, la FDA a recommandé l'implantation à partir de l'âge de 1 an. L'implantation avant 1 an reste encore rare, les taux de complications locales et anesthésiques n'étant pas évalués à ce jour (Francis et Niparko, 2003 ; Garabédian et coll., 2003). En France, le nombre d'implants financés par le Ministère de la santé a augmenté de façon importante en 2000, avec à ce jour 250 implants pédiatriques financés par an, pour environ 600 à 700 nouveaux-nés avec surdité sévère et profonde par an.

Le travail de Teoh et coll. (2004) présente les résultats de l'implantation cochléaire chez des sourds prélinguaux après l'âge de 13 ans, par une revue de la littérature associée à une analyse des résultats de 103 patients utilisant

des implants de dernière génération des 3 principales firmes d'implant (Cochlear, Advanced Bionics, MedEl). Chez l'adolescent et l'adulte sourd prélingual, l'implantation cochléaire n'apporte dans la majorité des cas qu'une très faible reconnaissance des mots et phrases en liste ouverte, et qu'une reconnaissance limitée (environ 40 %) des mots usuels en liste fermée (connue du patient avant le test).

Les résultats de l'implantation très précoce (1-2 ans) n'ont commencé à faire l'objet de publications que fin 2001, avec initialement une petite taille des cohortes.

Cependant, plusieurs séries récentes montrent le bénéfice d'une implantation cochléaire précoce chez l'enfant sourd profond sur la compréhension du langage oral, sur le développement du langage et sur les possibilités d'intégration scolaire en milieu entendant. Dans ce cadre particulièrement homogène, avec les évaluations standardisées chez les enfants implantés, il apparaît clairement que l'âge d'implantation est un élément déterminant des résultats, et que les enfants implantés avant 2 ans ont des performances proches de l'enfant entendant.

Le tableau 6.I présente les articles récents dans lesquels l'étude de l'influence de l'âge d'implantation concerne notamment des enfants de moins de 3 ans.

Plusieurs études sont particulièrement démonstratives des capacités de compréhension et de développement rapide du langage oral chez les enfants implantés très jeunes, avant 2 ans.

L'étude de Govaerts et coll. (2002) montre par un score global de perception du langage, le CAP score, l'impact d'une implantation avant 2 ans sur la compréhension du langage oral notamment sans lecture labiale, au téléphone, et sur l'intégration possible pour la très grande majorité de ces enfants en milieu scolaire entendant.

L'étude de Hammes et coll. (2002) comprend un groupe de très jeunes enfants, implantés avant 18 mois : 9 enfants/10 acquièrent en 18 mois un langage oral équivalent aux enfants normo-entendants du même âge (dont 4 enfants dès 6 mois de port d'implant), alors que seuls 4 enfants sur 13 développent un langage normal pour une implantation entre 19 et 30 mois, 1 sur 11 pour une implantation entre 31 et 40 mois, et aucun pour une implantation après 40 mois.

L'étude de Mc Conkey Robbins et coll. (2004) sur 107 enfants implantés entre 12 et 36 mois retrouve des capacités auditives similaires à l'entendant après 6 et 12 mois de port d'implant chez 2/3 des enfants implantés entre 12 et 18 mois, 1/3 entre 18 et 23 mois et quelques enfants implantés entre 24 et 36 mois.

Enfin, les implants très précoces avant l'âge d'un an permettent dans les 10 cas rapportés par Colletti et coll. (2005) l'apparition de productions prélinguistiques (redoublement de syllabes) dans un délai très rapide après l'implant (1-3 mois).



Tableau 6.1 : Influence de l'âge d'implantation cochléaire sur la compréhension et le développement du langage

Références	Méthodes et tests statistiques utilisés	Nombre et âge des enfants	Résultats et conclusion de l'étude
Nikolopoulos et coll., 1999	Étude prospective Analyse de régression	126 2 à 15 ans	Corrélation entre l'âge à l'implantation et les résultats des tests de compréhension du langage oral et d'intelligibilité de la parole, avec des bilans à 6, 12, 24, 36 et 48 mois Les résultats des tests de reconnaissance du langage oral en liste ouverte sont inversement corrélés à l'âge pour les bilans à 36 mois et 48 mois ( $p=0,007$ et $0,0008$ ) Les résultats des tests d'intelligibilité de la parole sont également inversement corrélés à l'âge pour les bilans à 36 mois et 48 mois ( $p=0,006$ et $0,01$ )
Kileny et coll., 2001	Étude prospective Analyse de variance	53 21 à 82 mois	Comparaison des tests de perception et compréhension du langage oral (6 tests différents) 36 mois après implant dans 4 groupes en fonction de l'âge d'implantation : groupe A entre 2 et 4 ans (14 enfants), groupe B entre 4 et 6 ans (22 enfants), groupe C entre 7 et 10 ans (13 enfants), groupe D >10 ans (4 enfants) Tous les tests dont les scores sont les plus élevés sont dans le groupe A et sont > au résultat du groupe B, tous les tests du groupe B>C, tous les tests du groupe C>D Première étude chez le tout petit, petits effectifs, les résultats sont statistiquement significatifs pour le test Gasp Word ( $p=0,02$ )
Hammes et coll., 2002	Étude rétrospective	47 enfants implantés entre 9 à 48 mois Plus de 6 mois d'utilisation de l'implant	Tests de développement du langage 4 groupes en fonction de l'âge d'implantation : 9-18 mois (12 enfants), 19-30 mois (13 enfants), 31 à 40 mois (11 enfants), 41 à 48 mois (11 enfants) âge en 6 mois d'utilisation de l'implant, 7/10 enfants ont atteint les performances des normo-entendants de même âge en 6 mois d'utilisation de l'implant, 7/10 en 12 mois, 9/10 en 18 mois Pour les 19-30 mois : 1 enfant sur 13 a atteint les performances d'un normo-entendant du même âge en 6 mois, 4/13 en 12 mois, inchangé à 18 mois Pour les 31-40 mois : 1 enfant sur 11 a atteint les performances d'un normo-entendant du même âge en 12 mois, pas d'autre enfant à 18 mois Pour les 40-48 mois : aucun enfant n'atteint les performances d'un normo-entendant du même âge à 18 mois

Tableau 6.1 (suite)

Références	Méthodes et tests statistiques utilisés	Nombre et âge des enfants	Résultats et conclusion de l'étude
Hassanzadeh et coll., 2002	Étude rétrospective Analyse de variance anova Tests statistiques de Scheffé	119 2 ans de recul minimum	Évaluation à 2 ans des résultats des tests de perception et compréhension du langage oral dans 6 groupes en fonction de l'âge d'implantation : I (1 à 3 ans), II (4 et 5 ans), III (6 et 7 ans), IV (8 et 9 ans), V (10 et 11 ans) et VI (>12 ans) Les scores maximum aux tests sont obtenus pour le groupe 3 ans et moins Le résultat de l'analyse des comparaisons multiples entre groupes (test de Scheffé) retrouve les résultats suivants (ordre des scores, le score le plus élevé étant le meilleur résultat) : groupe I > groupe II > groupe III = groupe IV > groupe V = groupe VI
Govaerts et coll., 2002	Étude rétrospective	70 <6 ans Recul >2 ans Étude d'une cohorte de normo-entendants (113 enfants, 4 groupes âgés de 12, 18, 24 et 30 mois) Suivi longitudinal d'une cohorte de 48 enfants	Étude du CAP score* : 0 : pas de réactions aux sons 1 : détection des sons de l'environnement 2 : détection des phonèmes 3 : reconnaissance des sons de l'environnement 4 : discrimination d'au moins deux phonèmes 5 : compréhension de phrases isolées simples 6 : compréhension d'une conversation avec quelqu'un de familier sans lecture labiale 7 : utilisation du téléphone avec un correspondant familier Évaluation du mode de scolarité : intégration en milieu entendant ou scolarité en milieu spécialisé Chez l'entendant, CAP score moyen (extrêmes) à 2 (1-5), 5 (1-7), 6 (3-7), 7 (5-7) respectivement pour les groupes 12, 18, 24 et 30 mois Implantation entre 4 et 6 ans (18 enfants) : gros retard par rapport à l'entendant, le score 5 n'est jamais dépassé, 14 % (implant entre 5 et 6 ans) à 17 % (implant entre 4 et 5 ans) en intégration scolaire Implantation entre 2 et 4 ans (27 enfants) : le CAP score arrive à 7, 3 ans après l'implant chez tous les enfants, 23 % (implant entre 3 et 4 ans) à 57 % (implant entre 2 et 3 ans) sont en intégration scolaire en milieu entendant Implantation avant 2 ans (28 enfants) : les résultats du CAP score sont dans l'intervalle de confiance des entendants, 67 % sont en intégration scolaire en milieu entendant

Tableau 6.1 (suite)

Références	Méthodes et tests statistiques utilisés	Nombre et âge des enfants	Résultats et conclusion de l'étude
Kirk et coll., 2002	Étude prospective	73 enfants implantés avant 5 ans	Tests de compréhension et de développement du langage 2 groupes selon l'âge d'implantation et le mode de communication oraliste ou communication globale : 1-3 ans, 3-5 ans  Compréhension du langage plus rapide dans le groupe <3 ans (n=25) que >3 ans (n=17) pour les enfants oralistes (p<0,0006), également pour les enfants en communication globale (n=16 dans chaque sous groupe, p<0,035) Développement du langage plus rapide dans le groupe <3 que >3 pour les enfants oralistes (p<0,0001), retrouvé aussi pour les enfants en communication globale (p<0,019) mais les enfants oralistes implantés avant 3 ans sont proches des scores des entendants (90 % du score) 4 ans après implantation, alors que les enfants en communication globale implantés avant 3 ans ne sont qu'à 60 % du score des entendants IT-MAIS test : Questionnaire aux parents détaillant en 10 questions les réactions auditives aux bruits et à la parole Résultats à 3, 6, 12 mois post-implant 3 groupes : 12-18 mois (45 enfants), 18-23 mois (32 enfants), 24-36 mois (30 enfants) Résultats :
Mc Conkey Robbins et coll., 2004	Étude prospective	Multicentrique 107 enfants implantés entre 1 et 3 ans (comparaison avec 109 enfants normo-entendants)	Groupe 1 : Courbe exponentielle en fonction de la durée de port, 2/3 des enfants ont un score comparable aux entendants à 6 et 12 mois post-implant Groupe 2 : Courbe exponentielle en fonction de la durée de port, 1/3 des enfants ont un score comparable aux entendants à 6 et 12 mois post-implant Groupe 3 : Grande variabilité des résultats, pas de relation avec la durée de port sur cette période 3-12 mois, seuls quelques enfants ont des résultats proches des scores de l'entendant Apparition du « babling » = redoublement de syllabe (normale 6-10 mois) : 1-3 mois après activation de l'implant chez les 10 enfants Apparition du « babbling spur » = majoration du babbling (normale 8,5-10,5 mois) : 3-5 mois après activation de l'implant chez les 10 enfants
Colletti et coll., 2005	Étude prospective	10 enfants implantés 4 à 11 mois (moyenne 9,5 mois)	

\* CAP score : score global de perception du langage

Il faut cependant émettre certaines réserves sur l'implantation cochléaire très précoce, car beaucoup d'éléments ou de risques ne sont pas évalués :

- en l'absence de tests d'audition objectifs sur les fréquences conversationnelles, il existe un risque d'implanter un enfant avec une surdité sévère appareillable de façon satisfaisante par un appareillage conventionnel (un enfant implanté avant 6 mois ne peut pas avoir eu d'essai de prothèse conventionnelle de durée suffisante pour en apprécier l'efficacité) ;
- la mise en place de l'implant avant la période à risque maximal d'otites moyennes aiguës récidivantes (6-18 mois) ;
- la station assise non acquise dans certains cas qui implique un appui de la tête permanent sur l'implant (risques cutanés ?) ;
- le risque pour le nerf facial dans des conditions anatomiques plus difficiles...

À ce jour, en l'absence de ces éléments, il est toujours souhaitable de rester dans le cadre des recommandations de la FDA, approuvant l'indication d'implantation cochléaire à partir de l'âge de 12 mois.

**En conclusion**, il existe une période de plasticité cérébrale maximale, particulièrement étudiée chez les enfants porteurs d'implant cochléaire et qui conditionne l'âge de la réhabilitation auditive. La précocité de l'implantation cochléaire est le facteur majeur de développement du langage oral, et à ce jour, l'implantation est pratiquée par la majorité des équipes françaises entre 12 et 24 mois pour les surdités congénitales profondes.

## BIBLIOGRAPHIE

COLLETTI V, CARNER M, MIORELLI V, GUIDA M, COLLETTI L, FIORINO FG. Cochlear implantation at under 12 months: report on 10 patients. *Laryngoscope* 2005, **115** : 445-449

DILLER G. Rehabilitation mit Hörgeräten. In: Versorgung und Rehabilitation mit Hörgeräten. KIESLING J, KOLLMEIER B, DILLER G (eds). Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1996 : 171-180

EGGERMONT JJ, PONTON CW. Auditory evoked potential studies of cortical aturation in normal hearing and implanted children: correlations with changes in structure and speech perception. *Acta Otolaryngol* 2003, **123** : 249-252

FRANCIS HW, NIPARKO JK. Cochlear implantation update. *Pediatr Clin North Am* 2003, **50** : 341-361

GARABEDIAN EN, LOUNDON N, MONDAIN M, PIRON JP, ROMAN S, TRIGLIA JM. Pediatric cochlear implants. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2003, **120** : 139-151

GORDON KA, PAPSIN BC, HARRISON RV. Activity-dependent developmental plasticity of the auditory brain stem in children who use cochlear implants. *Ear Hear* 2003, **24** : 485-500

GOVAERTS PJ, DE BEUKELAER C, DAEMERS K, DE CEULAER G, YPERMAN M, et coll. Outcome of cochlear implantation at different ages from 0 to 6 years. *Otol Neurotol* 2002, **23** : 885-890

HAMMES DM, NOVAK MA, ROTZ LA, WILLIS M, EDMONDSON DM, THOMAS JF. Early identification and cochlear implantation: critical factors for spoken language development. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2002, **189** : 74-78

HASSANZADEH S, FARHADI M, DANESHI A, EMAMDJOMEH H. The effects of age on auditory speech perception development in cochlear-implanted prelingually deaf children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002, **126** : 524-527

KILENY PR, ZWOLAN TA, ASHBAUGH C. The influence of age at implantation on performance with a cochlear implant in children. *Otol Neurotol* 2001, **22** : 42-46

KIRK KI, MIYAMOTO RT, LENTO CL, YING E, O'NEILL T, et coll. Effects of age at implantation in young children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002, **189** : 69-73

KRAL A, HARTMANN R, TILLEIN J, HEID S, KLINKE R. Congenital auditory deprivation reduces synaptic activity within the auditory cortex in a layer-specific manner. *Cereb Cortex* 2000, **10** : 714-726

KRAL A, HARTMANN R, TILLEIN J, HEID S, KLINKE R. Delayed maturation and sensitive periods in the auditory cortex. *Audiol Neurotol* 2001, **6** : 346-362

MARKIDES A. Age of fitting of hearing aids and speech intelligibility. *Br J Audiol* 1986, **20** : 165-167

MCCONKEY ROBBINS A, KOCH DB, OSBERGER MJ, ZIMMERMAN-PHILLIPS S, KISHON-RABIN L. Effect of age at cochlear implantation on auditory skill development in infants and toddlers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, **130** : 570-574

MOELLER MP. Early intervention and language development in children who are deaf and hard of hearing. *Pediatrics* 2000, **106** : E43

NIKOLOPOULOS TP, O'DONOGHUE GM, ARCHBOLD S. Age at implantation: its importance in pediatric cochlear implantation. *Laryngoscope* 1999, **109** : 595-609

SHARMA A, DORMAN MF, SPAHR AJ. A sensitive period for the development of the central auditory system in children with cochlear implants: implications for age of implantation. *Ear Hear* 2002a, **23** : 532-539

SHARMA A, DORMAN MF, SPAHR AJ. Rapid development of cortical auditory evoked potentials after early cochlear implantation. *Neuroreport* 2002b, **13** : 1365-1368

SHARMA A, TOBEY E, DORMAN M, BHARADWAJ S, MARTIN K, et coll. Central auditory maturation and babbling development in infants with cochlear implants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, **130** : 511-516

TEOH SW, PISONI DB, MIYAMOTO RT. Cochlear implantation in adults with prelingual deafness. Part I. Clinical results. *Laryngoscope* 2004, **114** : 1536-1540

WAKE M, POULAKIS Z, HUGHES EK, CAREY-SARGEANT C, RICKARDS FW. Hearing impairment: a population study of age at diagnosis, severity, and language outcomes at 7-8 years. *Arch Dis Child* 2005, **90** : 238-244

YOSHINAGA-ITANO C, SEDEY AL, COULTER DK, MEHL AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* 1998, **102** : 1161-1171

---

## Synthèse

La déficience auditive est le déficit sensoriel le plus fréquent chez l'enfant. Ses conséquences sur le développement du langage et de la communication sont importantes.

Les surdités peuvent être classées selon le degré de perte auditive (moyenne sur les fréquences 500, 1 000, 2 000 et 4 000 Hz de la meilleure oreille) en surdités légères, moyennes, sévères et profondes. Les surdités sévères et profondes correspondent à une déficience auditive qui, sans réhabilitation, entraîne l'absence d'acquisition du langage oral. Même les surdités moyennes, qui représentent 50 % des surdités, ont un impact sur les apprentissages scolaires, le développement cognitif et l'adaptation sociale qui ne doit pas être sous-estimée.

Les surdités peuvent être également classées selon l'emplacement du défaut primaire (oreille externe, moyenne, interne). À partir de l'audiogramme obtenu chez l'enfant (comparaison des courbes de conduction aérienne et osseuse), on distingue les surdités de perception (oreille interne, nerf auditif, voies auditives centrales) et les surdités de transmission (oreille moyenne essentiellement).

Les surdités de l'enfant peuvent être isolées (non syndromiques) ou syndromiques (c'est-à-dire associées à des anomalies d'autres organes). La prévalence de la surdité augmente avec l'âge. Certains types de surdité, en particulier les surdités génétiques, apparaissent durant l'enfance ou même à l'âge adulte. La répartition des surdités prélinguales (c'est-à-dire survenant avant l'âge d'apparition du langage) dans les pays développés est aujourd'hui estimée à 10-15 % de surdités syndromiques héréditaires, 60-65 % de surdités isolées héréditaires et 20-25 % de surdités d'autre origine (infections, médicaments, complication de la prématurité...).

L'identification des gènes responsables constitue un axe récent de recherche sur l'origine des déficits auditifs. Ces gènes codent pour des protéines qui sont impliquées dans les processus cellulaires du fonctionnement de la cochlée, organe de l'audition dans l'oreille interne. Leur connaissance présente un intérêt pour la pratique clinique quotidienne car elle peut permettre de cibler un diagnostic moléculaire pour le conseil génétique et pronostique.

En France, il n'existe pas encore d'organisation générale permettant de réaliser systématiquement le dépistage à la naissance. La rubrique « dépistage néonatal de la surdité » figure néanmoins dans le carnet de santé depuis

1970. Des outils non invasifs chez le nouveau-né existent depuis quelques années (otoémissions acoustiques, potentiels évoqués auditifs automatisés). Si une anomalie est décelée par un test de dépistage en maternité, des tests plus complexes à visée diagnostique doivent être réalisés en milieu spécialisé pour évaluer précisément le niveau auditif.

Par ailleurs, on sait que la prise en charge doit être précoce afin de se situer pendant la période critique (liée à la plasticité cérébrale), durant laquelle le langage oral s'organise à partir des sons entendus. Les possibilités de prise en charge évoluent profondément, avec en particulier la réhabilitation des surdités profondes par implant cochléaire. Toutes ces avancées peuvent contribuer à réduire fortement le handicap lié à cette déficience.

De nouveaux défis se posent donc à l'acoustique, discipline déjà ancienne, pour l'amélioration du dépistage, du diagnostic et de la prise en charge qu'il s'agisse d'appareillages prothétiques ou d'implants cochléaires qui présentent encore des imperfections multiples dans un environnement bruyant.

## **La surdité atteint un à deux enfants sur mille**

La prévalence de la surdité congénitale dans un bassin de vie est une donnée utile à connaître pour aider les autorités de santé à juger de l'efficacité d'un programme de dépistage néonatal et ajuster une politique de prévention et de prise en charge éducative aux besoins de la population.

Grâce aux enregistrements automatisés des otoémissions acoustiques (OEA) et des potentiels évoqués auditifs (PEA), il est désormais possible d'étudier cette prévalence dès la naissance. Toutefois, l'évolution possible d'une surdité au cours de la première année et le désir, légitime, de corroborer les données épidémiologiques précoces par un examen audiométrique fiable à grande échelle, incitent à attendre l'âge de 2 ans et demi – 3 ans pour définir avec plus de précision cette prévalence.

L'analyse d'une vingtaine d'études étrangères publiées entre 1995 et 2005 révèle une variabilité des taux de prévalence, attestée par l'écart important entre les valeurs extrêmes rapportées (de 0,9 à 2,2/1 000) et la relative imprécision de certaines estimations. En France, la prévalence des déficiences auditives est comprise entre 0,49 et 0,8/1 000 ; ces taux de prévalence correspondent à des générations d'enfants s'échelonnant de 1972 à 1996 et à des enfants âgés de 7 à 16 ans. Hormis l'âge dont l'influence a déjà été évoquée, d'autres facteurs peuvent concourir à cette variabilité, tels le niveau de perte auditive retenu ou la technique employée pour identifier les surdités.

106 Une fois vérifiée la justesse de la méthode de recueil, on est en droit d'invoquer l'influence de facteurs typiquement épidémiologiques, tels que les par-

ticularités socioéconomiques (précarité du milieu familial...) ou culturelles (consanguinité dans certaines cultures qui augmente l'incidence de maladies autosomiques récessives...).

La notion de facteur de risque est une donnée plus complexe qu'elle ne le semble. Il est démontré depuis plus d'une décennie qu'un séjour postnatal en unité de soins intensifs est associé à un risque de déficience auditive décuplé. Aux situations pathologiques qui ont rendu nécessaire le transfert en réanimation (grande prématurité, détresse respiratoire, hypoxie...) peuvent en effet s'ajouter des soins potentiellement ototoxiques (par exemple les aminoglycosides administrés pour traiter une infection sévère).

Le repérage de ces enfants à risque, en unité de soins intensifs, est en principe facile du fait de la gravité de la situation médicale et de la spécialisation de l'établissement (niveau III, voire II). Tout autre est le contexte pour l'autre grande source de risque auditif accru que constituent les antécédents de surdité dans la fratrie ou chez les ascendants : l'enfant est bien portant, il est né le plus souvent sans difficulté dans une des nombreuses maternités de niveau I disséminées sur le territoire, les parents sont loin d'avoir toujours conscience d'une prédisposition génétique dans leur famille. Autrement dit, le repérage des risques de surdité héréditaire demande une grande rigueur dans le recueil des indicateurs de risque génétique par le personnel de maternité. On est d'ailleurs frappé par l'inexistence de publications sur les surdités génétiques découvertes dans les premiers mois en l'absence d'un dépistage néonatal systématique de la fonction auditive.

## **Les surdités profondes représentent environ un quart des surdités présentes à la naissance**

Les surdités profondes (définies par une perte auditive moyenne supérieure à 90 dB<sup>8</sup> sur la meilleure oreille) représentent environ 25 % des surdités identifiées dans les premiers mois. Elles sont largement devancées par les surdités moyennes (40–70 dB sur la meilleure oreille). Cette donnée objective, trop souvent oubliée, montre bien que la prise en charge éducative des enfants dépistés à la naissance ne saurait se réduire à l'implantation cochléaire, et qu'une approche beaucoup plus large de la prise en charge précoce est nécessaire si l'on désire que ces enfants tirent réellement profit du dépistage néonatal.

---

8. décibel



### Répartition des surdités selon le degré de perte auditive (dB)

Types de surdité	Degré de perte auditive*	Degré de perte auditive d'après Fortnum et coll., 2002**	Répartition (%)
Surdité légère	20-40	-	-
Surdité moyenne	40-70	41-70	53
Surdité sévère	70-90	71-95	21
Surdité profonde	>90	>95	25

\* Intervalles couramment retenus pour classer les surdités par degré

\*\*   tude la plus complète disponible qui se conforme aux critères de la *British Society of Audiology* (1988)

Malgré la prévalence forte de la surdité, vraisemblablement autour de 1,5/1 000, et la chronicité des soins dont ces enfants ont besoin, aucune caisse d'assurance maladie (qu'elle soit départementale ou régionale) n'est en mesure de donner une estimation rigoureuse des coûts engendrés par le handicap auditif et sa prise en charge à cet âge.

L'existence d'un registre national des surdités de l'enfant dans certains pays (Australie, Canada, Suède, Grande-Bretagne...) facilite la connaissance des données de base de prévalence et de soins.

### Environ trois quarts des enfants sourds ont une surdité d'origine génétique

La génétique des surdités isolées (c'est-à-dire ne faisant pas partie d'un syndrome) de l'enfant est un champ disciplinaire récent, tant au plan clinique (diagnostic étiologique et conseil génétique), qu'au plan de la recherche fondamentale sur les gènes responsables, dont l'identification n'a véritablement débuté que vers 1990. Les raisons de ce retard tiennent notamment à la très grande hétérogénéité génétique de ce handicap sensoriel (probablement une centaine de gènes impliqués dans les surdités non syndromiques), et à la constitution particulière des familles rassemblant des individus sourds, qui rendent l'analyse génétique de ces familles (  tudes de liaison génétique, préalable nécessaire à l'identification des gènes) particulièrement difficile. En effet, pour des raisons culturelles, les unions entre individus sourds ou issus de parents sourds sont fréquentes, ce qui, en présence d'un tableau clinique stéréotypé, ne permet pas au généticien de suivre la transmission d'un gène de surdité donné dans ces familles où plusieurs gènes de surdité s  gr  gent simultanément. Cependant, cet obstacle a pu être surmonté, essentiellement grâce à l'étude de grandes familles consanguines vivant dans des isolats géographiques (par exemple, dans lesquelles la surdité est due à l'anomalie d'un gène unique).

Les surdités génétiques sont, dans la très grande majorité des cas, des maladies monogéniques. Le mode de transmission autosomique récessif est le plus fréquent (environ 80 % des cas de surdité prélinguale). À ce jour, 93 loci chromosomiques de surdité ont été identifiés, qui correspondent à 50 formes de transmission autosomique récessive (DFNB), 45 formes autosomiques dominantes (DFNA), 3 formes liées au chromosome X (DFN), 1 forme liée au chromosome Y, et 2 formes de transmission mitochondriale. À noter que certains de ces loci sont impliqués à la fois dans une forme récessive et une forme dominante de surdité. Seuls 39 des gènes correspondants ont été identifiés. Ils codent pour des molécules impliquées dans des fonctions cellulaires très diverses.

Malgré la grande hétérogénéité génétique, l'un de ces gènes qui code pour une protéine constitutive des canaux jonctionnels (intercellulaires) communicants, la connexine-26 (forme DFNB1), est impliqué à lui seul dans environ 30 % des cas de surdité isolée sans cause extrinsèque reconnue en France et dans de nombreux autres pays (25-50 %).

L'étude des profils d'expression de ces gènes dans l'organe auditif (cochlée) a permis dans de nombreux cas d'identifier les cellules qui sont la cible primaire du défaut génétique à l'origine de la surdité. Compte tenu de la fréquence particulière de la forme génétique DFNB1, qui touche d'abord des cellules non sensorielles de la cochlée, les atteintes des cellules sensorielles (cellules ciliées) sont loin de constituer la lésion primaire la plus fréquente dans la surdité de l'enfant même si l'atteinte secondaire de ces cellules est très fréquente. Il est intéressant de noter que dans le cas de la surdité de perception, le type cellulaire concerné par le défaut génétique en cause chez un individu donné ne peut pas être déduit du seul tableau clinique. Cette constatation inciterait à recourir systématiquement au diagnostic moléculaire si on disposait, ce qui n'est pas encore le cas, de traitements spécifiques de l'atteinte de tel ou tel type cellulaire de la cochlée. Pour d'assez nombreuses formes génétiques cependant, l'atteinte, primaire ou secondaire, concerne plusieurs types cellulaires différents, ce qui compliquera encore les futures approches thérapeutiques.

Il faut insister à ce propos sur l'intérêt de produire et d'étudier les modèles murins des différentes formes génétiques de surdité humaine. Ces modèles permettent en particulier l'analyse histopathologique impossible chez l'homme. Ils permettent également une analyse fonctionnelle précise de la cochlée (mesure du potentiel endocochléaire et des concentrations de certains ions dans l'endolymph, étude directe de la transduction mécanosélectrique dans les cellules sensorielles...). Ces modèles devraient permettre à terme, de comprendre la pathogénie moléculaire et cellulaire de chaque forme génétique de surdité, préalable nécessaire à une approche thérapeutique spécifique. Ils ont déjà permis de mettre en évidence des processus pathogéniques communs à plusieurs formes génétiques de surdité (par exemple la perte du potentiel endocochléaire dans la surdité DFNB1

et dans la surdité DFNB4, par atteinte du gène de la pendrine). Pour un gène impliqué dans le développement, ils permettent aussi d'évaluer l'effet éventuel de sa mutation dans l'organe mature grâce aux techniques d'inactivation inductible ou conditionnelle tardive de ce gène. Ceci est important pour guider les futures approches thérapeutiques. Les modèles murins seront également très utiles pour tester l'efficacité et l'innocuité de ces approches thérapeutiques. Par ailleurs, la souris présente un grand intérêt pour rechercher d'éventuels gènes modificateurs d'un phénotype de surdité dû à une atteinte monogénique donnée, gènes qui pourraient fournir d'intéressantes pistes thérapeutiques. Enfin, l'identification du gène *Ahl* (*Age related hearing loss*), impliqué dans une surdité liée au vieillissement chez certaines souris de laboratoire, comme étant le gène de la cadhérine 23, déjà connu pour être responsable d'une forme de surdité congénitale chez l'homme et chez la souris, suggère que certains des gènes responsables de surdité infantile pourraient également être des gènes de susceptibilité à la presbycusie. D'autres travaux, toujours chez la souris, incitent d'ailleurs à étendre l'hypothèse aux gènes de susceptibilité aux traumatismes sonores.

### **Le diagnostic moléculaire est proposé, dans le cadre d'un conseil génétique, aux parents qui ont un enfant sourd**

Actuellement, un diagnostic moléculaire de surdité peut avoir différents intérêts pour l'individu :

- comprendre l'origine de son handicap ;
- prévenir la surdité : la prévention est rare dans l'état actuel des connaissances, en dehors des anomalies du génome mitochondrial responsables de surdité déclenchée par la prise d'antibiotiques du groupe des aminoglycosides (la prévalence de ces mutations reste à évaluer à l'échelle de la population française) ;
- évaluer le risque évolutif (stabilité ou aggravation) en cas de surdité modérée : cette évaluation nécessite l'étude préalable de l'histoire naturelle des différentes formes de surdité ;
- évaluer le risque d'anomalies d'autres organes devant une surdité en apparence isolée : cas du syndrome de Pendred (goitre thyroïdien et dysthyroïdie, souvent d'apparition retardée) ;
- quantifier le risque de récurrence pour la descendance, avec dans quelques cas (DFNB1) la possibilité de prédire l'importance du déficit en fonction du type de mutation : conseil génétique.

Cependant, le diagnostic moléculaire proposé actuellement en pratique hospitalière ne concerne que quelques uns des 39 gènes de surdité isolée connus : gènes des connexines 26 et 30 (DFNB1), gène de la pendrine

(DFNB4), gène de l'otoferline (DFNB9), gène mitochondrial de l'ARNr 12S de sensibilité aux aminoglycosides. Les gènes étudiés correspondent aux deux formes génétiques de surdité les plus fréquentes (DFNB1, DFNB4), dont la seconde, DFNB4, est repérable radiologiquement par la présence d'anomalies morphologiques de l'oreille interne à l'examen tomodensitométrique du rocher (dilatation de l'aqueduc du vestibule). Le diagnostic moléculaire concerne aussi une forme génétique souvent repérable par l'examen audiolologique (DFNB9, conservation des otoémissions acoustiques), et une forme accessible à la prévention (ARNr 12S).

Il n'existe pas d'étude européenne sur la comparaison, en termes d'efficacité et de coût, de stratégies diagnostiques incluant le diagnostic moléculaire. Cependant, une étude américaine très récente portant sur 150 enfants, qui prenait en compte le diagnostic moléculaire de la forme DFNB1 uniquement (également la plus fréquente aux États-Unis) et l'imagerie des rochers par scanner, conclut à l'intérêt, devant une surdité sévère ou profonde de l'enfant, de commencer par le diagnostic moléculaire et de ne réaliser l'examen radiologique qu'en cas de négativité du précédent, car les anomalies du rocher (environ 30 % dans la série) ne sont jamais retrouvées dans la forme DFNB1. Cette étude préconise la démarche inverse en cas de surdité légère ou moyenne, car la forme DFNB1 est moins prévalente (environ 10 %) dans cette sous-population.

Le cas particulier du syndrome de Usher de type I (surdité associée à des troubles vestibulaires et à la cécité survenant après l'enfance), est intéressant à considérer. Il s'agit d'un syndrome génétiquement hétérogène, dont le diagnostic moléculaire reste difficile et coûteux (gènes multiples, pas tous identifiés, très grands, dont les mutations sont très diverses), mais il est souhaitable de le développer compte tenu de l'importance du conseil génétique, voire du diagnostic moléculaire prénatal (double handicap sensoriel). En dehors de la situation, assez simple, où il existe déjà d'autres cas familiaux, on doit évoquer ce diagnostic devant toute surdité sévère ou profonde associée à un retard d'acquisition de la marche ou des acquisitions posturales, traduisant l'atteinte vestibulaire associée. La mise en évidence d'anomalies précliniques de l'électrorétinogramme est très utile au diagnostic, mais parfois d'interprétation difficile. Une identification moléculaire de l'atteinte génique permettrait sans doute un diagnostic encore plus précoce. Compte tenu de la difficulté d'un séquençage systématique, pour chaque patient, de tous les gènes impliqués, une solution envisagée est de mettre en place un diagnostic par la technique de « puce à ADN », mais cette approche nécessite pour être efficace, d'avoir identifié préalablement la grande majorité des mutations rencontrées dans la population concernée.

On comprend bien qu'avec les méthodes actuelles de mise en évidence des mutations, et en attendant la généralisation de méthodes plus simples telles que les « puces à ADN », un diagnostic moléculaire de la surdité de l'enfant qui couvrirait l'ensemble des gènes identifiés à ce jour ne puisse pas raison-

nablement être envisagé, au moins à court terme. Par ailleurs, on conçoit aisément que le choix des gènes à étudier « en priorité » se fonde essentiellement, en l'absence de critère clinique d'orientation (situation la plus fréquente en matière de surdité de l'enfant), sur la prévalence des différentes formes génétiques dans la population d'enfants sourds, d'où la nécessité de réaliser des études d'épidémiologie génétique à grande échelle.

Enfin, deux questions éthiques doivent être posées. S'il est déjà techniquement possible d'effectuer un diagnostic moléculaire prénatal de surdité dans une famille à risque génétique identifié, celui-ci est-il justifié, au plan éthique, pour une surdité non syndromique ? Par ailleurs, la mise en évidence, sans doute dans les prochaines années, de gènes de prédisposition à la presbycusie, surdité de perception qui atteint une grande proportion de la population âgée, permettra alors d'envisager un diagnostic moléculaire pré-symptomatique, mais pour quels bénéfices ?

### **Le dépistage néonatal permet de prendre en charge l'enfant sourd dès les premiers mois de la vie**

Le retard au diagnostic qui est à déplorer chez la majorité des enfants sourds non dépistés à la naissance, l'apparition de techniques automatisées fiables (otoémissions acoustiques, potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral) applicables dès les premiers jours de vie, et le besoin de clarifier précocement un doute inséré dans l'esprit des parents par un dépistage positif à la naissance, ont donné au cours des dernières années un intérêt nouveau à l'exploration de la fonction auditive en période néonatale (0-2 mois).

Parce qu'ils se distinguent fondamentalement par leurs objectifs, leurs modalités et l'environnement dans lequel ils doivent être pratiqués, les tests de dépistage et les tests à visée diagnostique doivent être étudiés séparément.

La grande majorité des programmes de dépistage néonatal se fixent pour objectif d'identifier les enfants présentant une surdité de perception (ou mixte) d'au moins 40 dB HL (*hearing level*) sur la meilleure oreille (prévalence chez les nouveau-nés « tout-venants » autour de 1,5/1 000).

Comme pour tout dépistage, quatre types de résultats peuvent être rencontrés : les vrais positifs (la population cible, caractérisée par une surdité de perception  $\geq 40$  dB HL), les faux positifs (les enfants présentant un résultat suspect au test néonatal mais dont la suite des examens atteste qu'ils ne sont pas atteints d'une telle surdité), les faux négatifs (enfants dont le dépistage néonatal est négatif mais qui en réalité ont une surdité de perception  $\geq 40$  dB HL) et les vrais négatifs (enfants dont le dépistage néonatal est négatif et qui ne présentent effectivement pas de surdité de perception  $\geq 40$  dB HL). Le taux de faux positifs d'un programme de dépistage s'obtient

en divisant le nombre d'enfants identifiés comme étant finalement non sourds (ne correspondant pas à la population cible) par le nombre global d'enfants testés. La valeur prédictive positive (VPP) est obtenue en divisant le nombre d'enfants sourds par le nombre d'enfants au dépistage positif.

Deux types de tests de dépistage sont utilisés : les otoémissions acoustiques (OEA) et les potentiels évoqués auditifs automatisés (PEAA).

Les OEA désignent des sons de faible intensité générés par l'oreille interne, que l'on peut recueillir dans le conduit auditif externe si l'oreille moyenne fonctionne correctement. Les conditions techniques de leur obtention et leur signification physiopathologique (fonctionnalité des cellules ciliées externes de la cochlée) en font un très bon outil de dépistage néonatal. L'absence d'OEA chez le nouveau-né peut toutefois relever de deux mécanismes très différents. Il peut s'agir d'une pathologie même légère de l'oreille moyenne, car une surdité de transmission de 15-20 dB HL suffit en général à les faire disparaître. Il peut aussi s'agir d'une atteinte des cellules ciliées externes responsable d'une surdité de perception  $\geq 25$ -30 dB HL (moyenne des seuils audiométriques à 500, 1 000 et 2 000 Hz). Cette double dépendance à l'égard de la fonction de l'oreille moyenne et de l'oreille interne explique que, dans un programme de dépistage néonatal, la spécificité<sup>9</sup> des OEA (77 à 96 % selon les études) soit un peu moins bonne que leur sensibilité (entre 96 et 100 % selon les auteurs)<sup>10</sup>. Pour optimiser la spécificité, les programmes de dépistage néonatal fondés sur les OEA sont donc structurés en deux étapes : les enfants suspects au premier test étant systématiquement testés une deuxième fois, le plus souvent en maternité.

Les PEAA qui sont l'autre outil de dépistage s'enregistrent à la surface de la peau en stimulant les oreilles à une seule intensité sonore. Les structures dont ils explorent l'activité physiologique sont la cochlée, le nerf auditif et les voies auditives du tronc cérébral. Ils se distinguent donc fondamentalement des OEA sur ce plan. Même si la spécificité des PEAA est meilleure que celle des OEA, les programmes de dépistage néonatal utilisant les PEAA sont eux aussi organisés en deux étapes (les enfants ayant un premier test positif étant systématiquement testés une seconde fois), afin de réduire le taux de faux positifs et renforcer la valeur prédictive positive.

Les tests de dépistage par les OEA et les PEAA peuvent être comparés d'un point de vue scientifique d'une part, technique et financier d'autre part.

La première comparaison qui est faite entre les deux types de matériels est scientifique, sous la forme des VPP rapportées dans une dizaine de pro-

9. Spécificité : capacité à donner un résultat négatif quand il n'y a pas de surdité de perception 40 dB HL

10. Sensibilité : capacité à donner un résultat positif quand il y a une surdité de perception 40 dB HL

grammes. Les VPP pondérées permettent de tenir compte du nombre d'enfants inclus dans les études. Les VPP pondérées sont plus élevées dans les programmes de dépistage fondés sur l'étude des PEAA (27,3 % *versus* 8,2 %).

Les programmes de dépistage à double étape doivent être privilégiés car ils réduisent fortement le taux de faux positifs et surtout renforcent la VPP.

Le second critère scientifique sur lequel on peut s'appuyer pour juger de l'efficacité d'un programme de dépistage néonatal de la surdité est le taux de faux négatifs. Le dépistage néonatal par les OEA ne permet pas de repérer une catégorie particulière de surdités de l'enfant. Les enfants diagnostiqués comme porteurs d'une « neuropathie auditive » sont caractérisés par une préservation des OEA contrastant avec l'absence de PEA du tronc cérébral. Or, on sait maintenant que ces enfants s'ils sont sourds profonds peuvent recevoir avec succès un implant cochléaire.

Concernant les modalités pratiques, les PEAA permettent de tester les deux oreilles en même temps. Néanmoins, les OEA présentent l'avantage d'une durée d'examen plus courte et celui d'un coût de l'appareil et de consommables moins élevé.

Plusieurs programmes de dépistage néonatal ont été mis en route en France. La Cnamts (Caisse nationale d'assurance-maladie des travailleurs salariés) et l'AFDPHE (Association française de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant) développent un programme de dépistage néonatal fondé sur les PEAA dans 6 villes françaises. D'autres programmes fondés sur les OEA sont testés à l'échelon local ou régional.

En tout état de cause, les PEAA doivent être la technique de référence pour le dépistage dans les services de soins intensifs néonataux où la proportion d'enfants ayant une « neuropathie auditive » est plus élevée que dans la population générale. Quelles que soient les décisions prises en France dans les années à venir, un effort d'évaluation devra être consenti pour déterminer au mieux l'impact du dépistage néonatal sur les indicateurs d'efficacité (VPP, proportion d'enfants diagnostiqués avant 6 mois, proportion d'enfants appareillés avant 12 mois, faux négatifs) actuellement recommandés dans les projections modélisées.

## **Un diagnostic précis est le complément essentiel d'un programme de dépistage néonatal**

À côté des attentes des parents et de leurs valeurs culturelles, le pilier sur lequel doit s'appuyer le programme de développement précoce de l'audition et de la communication proposé aux parents est représenté par la nature et le degré de la surdité. Il s'agit donc de :

- confirmer la surdité et évaluer son degré ;
- mieux localiser l'origine de la surdité.

Pour distinguer surdité de perception et surdité de transmission, différents outils sont utilisés. Si l'exigence d'un diagnostic précis avant toute amplification prothétique est la règle, sa mise en application dans les premiers mois de la vie est plus compliquée. Il faut en effet faire face à des difficultés auxquelles n'échappe aucune des techniques d'exploration auditive à cet âge, qu'il s'agisse des PEA, des OEA, de l'impédancemétrie ou de l'audiométrie comportementale.

Le diagnostic par les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral fait partie, à juste raison, de tous les programmes de dépistage pour distinguer les enfants déficients auditifs (population cible) des enfants entendants (faux positifs du dépistage) et estimer leurs seuils d'audition. Les conditions dans lesquelles les PEA doivent être recueillis et interprétés dans les premiers mois sont strictes : ne tester un enfant que s'il dort, ne prendre en compte que les seuils  $\geq 40$  dB, garder à l'esprit que le seuil trouvé dépend essentiellement de la sensibilité auditive sur les fréquences 2 000-4 000 Hz. La validation des seuils est une des difficultés rencontrées avec toutes les techniques cherchant à estimer la sensibilité auditive au cours des premiers mois. La comparaison entre les seuils obtenus aux PEA et ceux d'une technique de référence (« *gold standard* »), l'audiométrie comportementale étant réalisée à un âge où sa fiabilité peut être assurée, apparaît comme la méthode de choix. Une étude déjà ancienne (datant de 10 ans) trouve une bonne corrélation entre les deux types de seuil (écart  $\leq 15$  dB dans 86 % des cas, et  $\leq 20$  dB dans 93 % des cas) si l'électrophysiologie est effectuée avec un procédé de stimulation sophistiqué. Mais cette étude est plus prédictive que comparative, car les deux examens étaient séparés en moyenne de 7 mois (âge médian de 21 mois pour les PEA et de 28 mois pour l'audiométrie comportementale). Sur une population de 78 enfants sourds plus jeunes (âge médian de 11 mois pour les PEA et de 12 mois pour l'audiométrie comportementale), atteints de surdité de perception (71 %) ou mixte (29 %), une bonne corrélation entre l'électrophysiologie et l'audiométrie comportementale a été récemment trouvée (absence de réponse audiométrique à 100 dB HL chez 84 % des 57 enfants sans PEA reproductibles à 100 dB, coefficient de corrélation  $\geq 0,9$  pour les 21 autres enfants).

Le diagnostic par les *auditory steady-state responses* (ASSR), tributaire de l'état de vigilance, étudie les réponses électrophysiologiques obtenues en stimulant l'oreille par des sons purs modulés en amplitude et/ou en fréquence. Trois systèmes sont désormais disponibles cliniquement, le MASTER® (développé au Canada), l'AUDERA® (développé en Australie) et le Vivosonic<sup>11</sup>. Une étude flamande sur un petit effectif (n=10) de jeunes

11. [www.vivosonic.com](http://www.vivosonic.com)



enfants sourds (âge moyen de 7 mois) dépistés à 4 semaines par les PEAA, trouve une bonne faisabilité (95 % à 100, 2 000 et 4 000 Hz, 50 % à 500 Hz) et une bonne corrélation avec l'audiométrie comportementale réalisée en moyenne 5,5 mois plus tard (écart des seuils  $\leq 10$  dB dans 68 % des cas et  $\leq 20$  dB dans 94 % des cas). La fiabilité de cette technique, à l'âge auquel les enfants dépistés à la naissance doivent être diagnostiqués (3 premiers mois) demande cependant à être confirmée à plus grande échelle.

Le diagnostic par l'impédancemétrie recherche l'origine de la surdité. Il ne donne aucune information sur le seuil d'audition, mais aide à comprendre pourquoi un enfant ne réagit pas à une stimulation sonore, que cette réaction soit électrophysiologique (PEA), acoustique (OEA), ou comportementale. En effet, la première composante de cet examen, la tympanométrie, renseigne sur l'état fonctionnel de l'oreille moyenne. Bien que l'extrême fréquence des otites dans les 6 premiers mois soit bien connue, les travaux sur les données de l'impédancemétrie à cet âge sont rares. Une étude menée sur plus de 3 000 enfants tout-venant âgés de 8 à 12 mois rapporte cependant 30 % d'otite séreuse. Dans une autre étude américaine, portant sur plus de 650 enfants d'âge préscolaire (0 à 5 ans), mais dont seulement 5 % avaient moins de 6 mois, le dépistage est positif dans 35 % avec la tympanométrie et 25 % avec les OEA.

L'autre composante de l'impédancemétrie, l'étude du réflexe stapédien, n'a aucune valeur prédictive sur les seuils d'audition, un enfant atteint de surdité de perception pouvant très bien avoir des seuils stapédiens normaux.

L'utilisation des OEA dans le diagnostic est toujours d'une grande utilité pour déterminer la nature d'une surdité de perception chez le nouveau-né. En effet, la présence d'otoémissions chez un enfant aux PEA plats (ou de seuils élevés) suggère fortement le diagnostic de « neuropathie auditive ». Toutefois, les OEA doivent toujours être interprétées à la lumière des autres examens : tout d'abord la tympanométrie et les PEA. Si le tympanogramme est plat, l'absence d'OEA n'a aucune valeur indicative sur l'état fonctionnel des cellules ciliées externes. Ensuite par rapport aux PEA, la présence d'OEA à la phase diagnostique ne garantit la normalité de la fonction auditive que si les seuils aux PEA sont proches de la normale ( $< 40$  dB HL). Se contenter des OEA pour vérifier en peu de temps l'audition chez un enfant au dépistage néonatal positif, c'est s'exposer au risque de méconnaître une neuropathie auditive. Cette règle est indispensable à respecter quelle que soit la technique employée pour le dépistage. En effet, un enfant dépisté positivement par les PEAA peut très bien être porteur d'une neuropathie auditive et celle-ci sera alors ignorée si les deux examens (OEA et PEA) ne sont pas pratiqués à la phase diagnostique.

Le diagnostic par l'audiométrie comportementale, dans les deux premiers mois, est très difficile, l'enfant n'ayant pas encore franchi une étape-clé dans son développement psychomoteur, en particulier la tenue de la tête acquise

en général autour du troisième mois. Après ce stade, son apport devient irremplaçable pour comparer les conceptions aérienne et osseuse, mais aussi pour mesurer l'audition sur l'ensemble des fréquences. L'usage du casque, très bien toléré chez le tout petit, permet de tester d'emblée les deux oreilles à la fois, puis très précocement chaque oreille séparément. Les seuils auditifs ainsi mesurés ont été récemment validés, d'une part avec les PEA réalisés peu de temps avant l'audiométrie (moins de 3 mois d'écart dans près de 90 % des cas), d'autre part à l'aide d'une étude longitudinale attestant l'excellente corrélation avec le « *gold standard* » de 3-4 ans.

L'un des apports majeurs de l'audiométrie comportementale est de fournir des informations précises à l'audioprothésiste chargé d'appareiller l'enfant, permettant ainsi une prise en charge adaptée aux capacités réelles de l'enfant.

En conclusion, les PEA du tronc cérébral restent la clé de voûte du diagnostic après dépistage néonatal. Ils permettent de rassurer les parents dans bien des cas et d'orienter le diagnostic dans les autres cas. Leur pratique à cet âge doit cependant obéir à des règles strictes, et dans l'immense majorité des cas ils devront être entrepris une seconde fois avant de pouvoir asseoir définitivement le diagnostic. Cette prudence est tout à fait conciliable avec l'exigence légitime d'un diagnostic porté avant l'âge de 3 mois.

Au-delà du diagnostic du siège de la lésion, il est important d'identifier certaines surdités syndromiques fréquentes ou nécessitant une prise en charge particulière. Certains de ces syndromes sont mis en évidence par l'examen clinique et l'interrogatoire (par exemple syndrome branchio-oto-rénal, syndrome de Waardenburg) mais plusieurs syndromes fréquents se présentent longtemps comme une surdité isolée et justifient la réalisation d'examens complémentaires systématiques chez l'enfant sourd pour en faire le diagnostic : examen ophtalmologique avec fond d'œil (syndrome de Usher), imagerie des rochers (syndromes avec malformation d'oreille interne en particulier syndrome de Pendred), électrocardiogramme (syndrome de Jervell et Lange-Nielsen), recherche d'hématurie-protéinurie (notamment syndrome d'Alport). Une consultation de génétique clinique doit également être proposée aux familles.

### **La précocité de la réhabilitation auditive est un des facteurs majeurs de la qualité de développement du langage oral chez l'enfant sourd**

La précocité de la réhabilitation auditive est reconnue depuis de nombreuses années comme un des facteurs majeurs de qualité de développement du langage oral chez l'enfant sourd. Cependant, le développement de l'implanta-

tion cochléaire chez l'enfant sourd profond depuis 15 ans et la rigueur souvent insuffisante des publications datant d'avant cette période font que les études méthodologiquement satisfaisantes (prospectives, *versus* sujets contrôles, avec analyse statistique adéquate) portant sur la réhabilitation auditive et le développement du langage ou sur la réhabilitation auditive et la fonction des voies auditives centrales ont été principalement menées dans des cohortes d'enfants implantés, et très peu chez des enfants bénéficiant d'un appareillage conventionnel, qui représentent pourtant la majorité.

Rares sont les études qui se sont attachées à évaluer chez les enfants déficients auditifs le bénéfice de l'amplification prothétique en fonction de l'âge auquel l'appareillage a été mis en œuvre. Les raisons avancées pour expliquer le manque d'études ayant cherché à reproduire ces résultats sont multiples : diminution du nombre d'enfants appareillés tardivement (au-delà de 2 ans) grâce aux politiques de prévention et de dépistage mises en place dans la plupart des pays industrialisés, avènement de l'implant cochléaire, à la fin des années 1980 et au début des années 1990 pour les enfants sourds profonds congénitaux, manque d'enthousiasme scientifique à évaluer avec la même rigueur méthodologique une technologie paraissant moins sophistiquée que l'implant cochléaire. On peut retenir quatre études de méthodologie satisfaisante : trois d'entre elles sont en faveur d'un bénéfice d'un appareillage précoce sur la compréhension du langage oral et l'intelligibilité de la parole. La quatrième étude, la plus récente, menée en Australie, est discordante avec les études précédentes et corrèle la qualité du langage à 7-8 ans à l'importance de la perte auditive, mais pas à l'âge auquel les enfants ont été appareillés. La différence importante entre cette étude et les précédentes est une répartition différente des degrés de surdité, avec notamment une forte proportion de surdités légères et un petit nombre d'enfants sourds sévères-profonds diagnostiqués précocement. Il est possible que la corrélation entre la précocité de la prise en charge et la qualité du langage, montrée par d'autres équipes, ne soit pas vérifiée pour tous les degrés de surdité et notamment pour les surdités légères et moyennes. L'existence de cette dernière étude contradictoire démontre le besoin d'autres études évaluant avec rigueur les effets de l'appareillage auditif à long terme et l'intérêt de l'appareillage précoce pour chaque degré de surdité.

De nombreuses études ont analysé les relations entre compréhension/développement du langage et âge d'implantation. À ce jour, dans le monde, plus de 60 000 personnes (dont une moitié d'enfants environ) sont porteurs d'un implant cochléaire. Mais lorsqu'elle est effectuée chez l'adolescent ou l'adulte sourd prélingual, l'implantation cochléaire n'apporte dans la majorité des cas qu'une très faible reconnaissance des mots et phrases en liste ouverte, et qu'une reconnaissance limitée (environ 40 %) des mots usuels en liste fermée (connue du patient avant le test). Les premières implantations cochléaires pédiatriques ont eu lieu il y a une vingtaine d'années, mais cette

En France, le nombre d'implants financés par le Ministère de la santé a augmenté de façon importante en 2000, avec à ce jour 250 implants pédiatriques financés par an, pour environ 600 à 700 nouveau-nés avec surdité sévère et profonde par an. L'âge d'implantation, pendant longtemps entre 2 et 4 ans, a progressivement diminué, les différentes études montrant un taux de complication non majoré chez le jeune enfant et une efficacité supérieure. En 2000, la *Food and Drug Administration* a recommandé l'implantation à partir de l'âge de 1 an.

Les résultats de l'implantation cochléaire très précoce (1-2 ans) n'ont commencé à faire l'objet de publications que fin 2001, avec initialement une petite taille des cohortes. Plusieurs séries récentes chez des enfants implantés (20 à 80 enfants) avant l'âge de 2 ans montrent le bénéfice sur la compréhension du langage oral, sur le développement du langage et sur les possibilités d'intégration scolaire en milieu entendant, d'une implantation cochléaire précoce chez l'enfant sourd profond. Dans ce cadre particulièrement homogène, avec les évaluations standardisées chez les enfants implantés, il apparaît clairement que l'âge d'implantation est un élément déterminant des résultats, et que les enfants implantés avant 2 ans ont des performances de perception (dans les conditions des tests réalisés, en ambiance non bruyante) et de développement du langage proches de l'enfant entendant. Il faut cependant émettre certaines réserves sur l'implantation cochléaire très précoce, car beaucoup d'éléments ou de risques ne sont pas évalués, notamment le risque de mal estimer le niveau surdité chez un tout petit enfant (en l'absence de tests d'audition objectifs sur les fréquences conversationnelles).

Pour corroborer au niveau physiologique les impressions issues d'évaluations plutôt cognitives ou éducatives, menées par des moyens subjectifs, les études sur la plasticité des voies auditives centrales et périphériques chez l'enfant prennent une importance particulière. Elles peuvent affiner la connaissance des périodes critiques au-delà desquelles l'instauration de certains appareillages ne peut plus être efficace, et ainsi permettre d'aboutir à un consensus plus solide relatif aux implantations ultra précoces, bien avant l'âge de 1 an, préconisées dans certains pays. Cette remarque vaut aussi pour certaines nouvelles indications comme l'implantation binaurale pour laquelle il n'existe actuellement pas d'étude ayant montré un bénéfice probant en terme de communication.

Les études de plasticité disponibles à l'heure actuelle ont été menées en comparant des enfants normo-entendants et des enfants implantés, ou par suivi longitudinal d'enfants implantés. La maturation des voies auditives centrales supérieures a été évaluée par l'étude des ondes P1 et N1 des potentiels évoqués corticaux, et la maturation du nerf auditif et des noyaux cochléaires du tronc cérébral a été évaluée par l'étude des latences des ondes du potentiel évoqué électrique. Les conclusions des études menées depuis 5 ans peuvent être résumées ainsi : les périodes de privation auditive prolon-

gées ne compromettent pas les capacités de réponses du nerf auditif et du tronc cérébral au stimulus initial délivré par l'implant cochléaire, et une capacité de plasticité des réponses auditives du tronc cérébral persiste quel que soit l'âge d'implantation. À l'inverse, la plasticité des voies auditives centrales supérieures diminue lorsque la durée de privation auditive augmente ; pour l'onde P1, une période de plasticité maximale avant l'âge de 3 ans et demi et une normalisation d'autant plus rapide que l'implantation est réalisée précocement sont constatées. Il est probable que pour l'onde N1, onde qui apparaît après 5 ans et mature jusqu'à l'adolescence, il existe une période critique au-delà de laquelle cette onde n'apparaît pas. En effet, le suivi longitudinal prolongé de 2 enfants implantés à 6 ans – avec pour l'un, 2 ans et demi de privation auditive et pour l'autre, 4 ans et demi d'appareillage surpuissant pour une surdité congénitale – a montré l'absence d'apparition de l'onde N1 à distance, malgré de bonnes performances de reconnaissance de la parole.

L'évaluation de la plasticité cérébrale ne peut être fondée sur les seules études des potentiels évoqués auditifs. Il est probable que l'imagerie fonctionnelle, qui n'a pas été étudiée à ce jour chez l'enfant, sera source de données plus fines et complémentaires dans les années à venir.

### **L'acoustique doit relever un nouveau défi dans les recherches d'outils de dépistage, de diagnostic et de prise en charge**

L'acoustique est un des outils de base qui, depuis un siècle et demi, a permis d'élucider le fonctionnement des récepteurs auditifs et la structure des messages qu'ils transmettent aux centres cérébraux. Ceci a débouché sur une certaine compréhension des mécanismes perceptifs auditifs, au moins jusqu'à présent en ce qui concerne certains attributs perceptifs élémentaires. En elle-même, et contrairement aux autres disciplines évoquées dans ce rapport, l'acoustique n'est pas émergente. Mais la progression rapide d'autres disciplines telles que la biologie moléculaire, et l'exigence plus grande des praticiens et des familles en ce qui concerne le dépistage, le diagnostic et la prise en charge des surdités lui posent de nouveaux défis. La littérature récente en reflète une partie.

La physiologie de l'audition, notamment grâce à des outils issus de la physique, procède à une mise à jour et un approfondissement de la compréhension du fonctionnement anormal de l'oreille interne, en relation avec l'identification du dysfonctionnement des gènes impliqués dans les surdités de l'enfant. Même si cela ne débouche pas sur des modifications immédiatement significatives de la prise en charge des surdités (surtout les surdités

actuel des connaissances), cette compréhension est un pré-requis pour des progrès ultérieurs, ne serait-ce que parce que la précision du diagnostic en dépend.

L'identification plus poussée des mécanismes perceptifs et cognitifs impliqués dans l'analyse du message sonore (domaine de la psycho-acoustique) est de plus en plus nécessaire : pour une perte auditive donnée, en fonction de son origine, de son degré, des caractéristiques de son installation et de sa durée, il est nécessaire de savoir quels aspects du traitement des sons sont atteints (par exemple, temporels ou fréquentiels, ou plus complexes comme l'analyse des « scènes auditives » en présence de bruit ou de sources concurrentes), comment les centres nerveux modifient leur fonctionnement lorsque les messages qu'ils reçoivent sont appauvris ou ont disparu. Les réponses à ces questions sont cruciales pour déterminer comment un appareillage peut pallier les déficits, quel appareillage est le plus approprié et quel type de rééducation peut accélérer l'installation ou le rétablissement de performances optimales. Les nouveaux outils d'imagerie fonctionnelle permettent actuellement d'entreprendre de telles recherches novatrices dans ces domaines. En 2005, les résultats restent encore très embryonnaires.

Pour évaluer l'impact d'une surdité, et de manière aussi importante, le bénéfice apporté par une prise en charge, il faut bien sûr disposer de nouveaux outils de physique acoustique et de biologie, mais ceux-ci ne sont pas d'usage quotidien. Pour un usage quotidien, il faut être capable de mesurer des réponses simples du système auditif, en vue d'évaluer les grandes lignes d'une perte auditive et ses conséquences (mesures électriques, mesures acoustiques). Les outils requis, dont l'invention remonte à 2 ou 3 décennies selon les cas, sont déjà bien ancrés dans la pratique clinique, mais ils sont techniquement perfectibles et l'analyse des résultats qu'ils produisent peut être affinée. Ces deux directions commencent à être représentées dans les recherches actuelles.

Parmi les tests non invasifs d'exploration de la cochlée, les produits de distorsion sont les plus prometteurs ; il s'agit d'une classe d'otoémissions acoustiques qui sondent, fréquence par fréquence, la catégorie de cellules sensorielles et qui sont en charge de l'amplification sélective des sons dans la cochlée. Leur étude chez l'adulte, ainsi que sur modèles animaux, a récemment permis de trouver des liens nouveaux avec des performances mécaniques de la cochlée habituellement mesurables de manière soit plus longue soit plus invasive. Grâce aux produits de distorsion, il semble également possible de détecter certains problèmes de nature transmissionnelle, fréquents chez l'enfant et qui, lorsqu'ils se produisent, peuvent empêcher la détection des otoémissions alors qu'elles sont pourtant émises par la cochlée. Le développement de ces techniques pourrait rendre plus efficaces les techniques de dépistage néonatal en rendant leurs résultats moins sujets à des fausses alarmes.

Une autre méthode, celle des potentiels « *steady state* », explore une piste pour une évaluation plus précoce et plus complète de la perte auditive ; mais

celle-ci n'est pas encore assez fiable sur les fréquences conversationnelles et n'est pas utilisable en routine notamment parce qu'elle requiert un examen en sommeil prolongé.

L'imagerie fonctionnelle (magnéto-encéphalographique en particulier) combinée à l'usage de techniques classiques de psycho-acoustique a fait la preuve de sa faisabilité, et d'une certaine efficacité pour aider à mieux connaître les représentations corticales des messages auditifs, la place respective des analyses basées sur des indices spectraux et des indices temporels, et leurs interactions (surtout lorsque la stratégie de codage d'un appareil en perturbe la cohérence naturelle). L'intérêt pratique d'autres techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale (IRMf, TEP) est encore à démontrer chez l'enfant.

La lecture des publications récentes révèle aussi des lacunes en matière d'exploitation des recherches sur les outils de dépistage. En effet, le peu d'études (une dizaine) visant à optimiser les conditions de recueil et l'exploitation des signaux, mais aussi aux stades ultérieurs, détonne avec l'existence, désormais, de centaines de milliers voire de millions de données (OEA et PEA) collectées dans tous les pays lors du dépistage universel. Ceci sous-entend d'une part que le dépistage auditif – une fois effectué (la question d'une évaluation correcte est encore peu abordée) – n'a pas encore donné lieu à des modifications des pratiques audilogiques et d'autre part que les praticiens en charge tendent pour le moment à faire confiance au matériel existant sans chercher à en déceler les failles ni à en perfectionner les fonctions. De même, peu de données existent pour permettre d'estimer la proportion d'enfants sourds non dépistés par les outils actuels.

Les déficits peuvent être compensés soit par une amplification acoustique, soit par la pose d'implants électroniques ou électro-acoustiques au voisinage des structures épargnées par la pathologie. Le principe de l'amplification électro-acoustique est intrinsèquement limité par le fait que le son traité par l'appareil est appliqué à une oreille pathologique, qui distord et dégrade les signaux qu'elle reçoit. Cependant, la génération actuelle d'appareils bénéficie des apports de la technologie numérique et l'on voit apparaître des notices de prothèses disposant de traitements de signal « intelligents », capables de redresser à l'avance certains défauts inhérents à l'organe récepteur auditif. L'évaluation de ces appareils reste, en règle générale, très difficile en raison du secret industriel, qui se prête mal à la recherche scientifique. Les surdités profondes – et sévères lorsque l'amplification acoustique donne de mauvais résultats – peuvent bénéficier d'une autre stratégie, celle des implants, à condition qu'elle soit instaurée assez tôt. Les implants, notamment cochléaires, contournent la difficulté de devoir passer par une cochlée pathologique puisqu'ils la court-circuitent. Les implants cochléaires ont connu de remarquables succès au cours des dernières décennies. Ce domaine est très actif depuis quelques années, avec l'identification de nombreuses caractéristiques qui permettent désormais d'envisager un meilleur cahier des charges pour des performances mieux adaptées et de nouvelles indications.

## De nouveaux codages améliorent les performances des implants cochléaires et de nouvelles techniques d'implantation émergent

L'analyse des publications récentes montre l'existence concrète de deux axes émergents : l'un consiste à affiner les outils de diagnostic précoce des surdités (puisque leur dépistage universel a été récemment propulsé au premier plan), et l'autre, qui en découle obligatoirement, a pour but de permettre une prise en charge précoce plus efficace grâce à des appareillages plus adaptés (le développement exponentiel de l'implantation cochléaire en est l'illustration la plus spectaculaire). Se greffent sur ces questions émergentes deux pistes novatrices : tenter de comprendre les défauts des appareils actuels en vue d'y remédier, et ouvrir de nouvelles indications à l'appareillage prothétique.

L'étude des appareillages conventionnels (amplificateurs électro-acoustiques) n'est pas émergente. Son activité reste modeste dans le domaine académique ce qui ne reflète pas la rapidité avec laquelle des appareils nouveaux arrivent sur le marché, sans doute à cause des difficultés qu'il y a à adapter un protocole expérimental à l'étude d'un appareil dont la logique de fonctionnement n'est pas dans le domaine public (*a fortiori* quand l'appareil ou ses algorithmes sont en cours de conception). Les évaluations d'appareillages ont montré que les connaissances fondamentales et théoriques en acoustique ne nous ont sans doute pas encore livré toutes les clés nécessaires à une compréhension et un contrôle des sons complexes comme la parole ou la musique. L'analyse spectro-temporelle reste la base de nos conceptions. Les règles précises qui régissent cette analyse sont l'objet d'avancées fondamentales continues qui guident les développements des stratégies de codage et de réglage de toutes les audioprothèses acoustiques ou implants cochléaires. Les ajustements de réglages classiques audioprothétiques peuvent apporter des améliorations significatives et restent l'objet de nombreuses études en cours. Ces ajustements portent en particulier sur les taux de compression dynamique en association avec diverses constantes de temps, la directionnalité des microphones et la détection automatique de signaux dans un environnement bruyant. Le principe d'implanter un transducteur directement dans l'oreille moyenne pour s'affranchir de certaines distorsions acoustiques reste théoriquement valide mais même les études les plus récentes n'arrivent pas encore à faire la différence attendue avec les audioprothèses classiques.

La recherche sur les implants cochléaires a été beaucoup plus intensive en relation avec le succès de ce mode de réhabilitation auditive chez l'enfant. Les sujets implantés présentent souvent des performances impressionnantes en situation acoustique favorable, grâce aux nombreuses études sur les rôles respectifs et combinés des codages fréquentiels et temporels, associées à l'accroissement important des possibilités techniques offertes par les systèmes numériques. C'est ce qui a poussé à procéder à l'implantation de surdités



non totales naguère réservées à l'appareillage conventionnel qui donnait alors des résultats très modestes.

Cependant, les implantés cochléaires rencontrent de grandes difficultés en cas de bruit ou de sources sonores en compétition, ou encore en présence de sons complexes du type de la musique. Ces limitations peuvent maintenant être attribuées clairement au nombre insuffisant de canaux fonctionnels indépendants des implants actuels et au manque de résolution temporelle de leurs méthodes de codage. Des remèdes se dessinent : ils vont dans le sens d'une augmentation du nombre d'électrodes indépendantes, de codages impliquant plus d'impulsions par seconde, d'une meilleure prise en compte des variations rapides de fréquences et de méthodes plus physiologiques pour la stimulation des neurones auditifs. Sans attendre la mise en œuvre de ces remèdes, des indications nouvelles ont émergé soit parce que leur efficacité est d'emblée évidente (au moins chez l'adulte : implants électro-acoustiques avec électrodes restreintes aux zones lésées), soit par analogie avec des progrès déjà validés pour les aides auditives conventionnelles. C'est notamment le cas de l'appareillage binaural : on peut espérer que l'emploi d'implants cochléaires bilatéraux redonne, lui aussi, une localisation spatiale des sons cruciale dans certaines conditions de la vie quotidienne et des capacités de détection d'un signal, telles que la parole d'un locuteur particulier, dans un environnement bruyant.

Le développement particulièrement important de l'imagerie de l'activation cérébrale auditive, déjà mentionné, fournit des connaissances de base qui donneront sans doute des moyens objectifs de mieux régler les appareillages pour les jeunes enfants.

### **Des recherches récentes offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques cochléaires**

Les troubles de l'audition peuvent affecter les organes de transmission du son (oreille externe et oreille moyenne) ou/et les organes qui analysent et transforment le son en processus biologiques et assurent son codage nerveux (oreille interne et système auditif central). Une grande partie des troubles de l'audition concerne des altérations de la transmission du son ; dans ce cas, le plus souvent des approches chirurgicales sont possibles et donnent des bons résultats. Pour les atteintes de l'organe sensoriel ou des voies nerveuses, réalisant les fonctions de transduction, d'analyse et de codage du son, les approches thérapeutiques sont beaucoup plus difficiles et ne permettent pas le plus souvent d'obtenir des résultats satisfaisants. Cependant, au cours des dernières années, de nombreuses avancées scientifiques fondamentales ont été réalisées et elles font émerger de nouvelles perspectives thérapeutiques très prometteuses.

Les atteintes auditives peuvent être classées en deux grandes catégories : les surdités et les acouphènes. On distingue aussi dans les surdités celles dont on connaît la cause comme le traumatisme sonore, les médicaments ototoxiques ou les atteintes génétiques par exemple, et celles pour lesquelles la (ou les) cause(s) ne sont que peu ou pas identifiée(s) comme les surdités brusques et la maladie de Ménière, le vieillissement auditif certainement multifactoriel occupant une place à part. Lorsque les causes sont connues, il est possible de les reproduire expérimentalement et donc de disposer de modèles expérimentaux qui permettent des progrès plus valides. Les processus physiopathologiques associés aux différentes surdités et aux acouphènes semblent dans leur très grande majorité provenir de dysfonctionnements de l'oreille interne affectant conséquemment le fonctionnement du système auditif cérébral. Les diverses surdités et les acouphènes présentent des altérations perceptives qui peuvent être très différentes indiquant des processus physiopathologiques sous-jacents différents.

L'exposition au bruit est une des causes majeures de troubles de l'audition dans nos sociétés. Les relations entre dommage physiologique et quantité d'énergie acoustique ont permis depuis plusieurs années de déterminer des niveaux sonores et des durées d'exposition définissant des limites à ne pas franchir. Ces limites toutefois ont une valeur statistique et on observe une grande variabilité individuelle de vulnérabilité au bruit. Un des aspects important reste la détermination des paramètres acoustiques exacts influençant le degré de traumatisme sonore induit, le principe d'égale énergie acoustique entraînant un égal dommage physiologique n'est pas toujours vérifié. Des mesures audiométriques nouvelles comme les otoémissions acoustiques permettent de mieux connaître et différencier les dysfonctionnements cochléaires sous-jacents. Les protections physiques, atténuation des sources, port de bouchons d'oreilles ou de casques protecteurs, progressent peu alors que l'attention se tourne vers des environnements (hypoxie, produits chimiques dont certains solvants...) pouvant potentialiser le traumatisme sonore. En contrepartie, on a observé que des expositions sonores pouvaient engendrer une résistance acquise au traumatisme sonore et on cherche à en connaître les processus physiologiques associés. Parmi ces processus, les innervations efférentes et sympathiques de la cochlée ont été identifiées et sont l'objet de recherches actuelles. Plusieurs médicaments protecteurs contre le traumatisme sonore ont été identifiés, en particulier des anti-apoptotiques, des facteurs neurotrophiques et des neuromodulateurs, et se sont révélés efficaces. Certains gènes semblent influencer sur la sensibilité au traumatisme sonore comme des gènes de vieillissement précoce, des gènes impliqués dans le stress oxydatif et des gènes de molécules d'adhésion cellulaire.

L'ototoxicité de certains antibiotiques, en particulier les aminoglycosides, est connue depuis de très nombreuses années : on sait qu'elle affecte essentiellement les cellules ciliées et qu'elle peut aussi altérer le fonctionnement

des cellules nerveuses cochléaires. On observe une considérable variabilité individuelle à l'ototoxicité des antibiotiques sans que l'on sache s'il s'agit d'une susceptibilité individuelle intrinsèque ou d'un état physiologique ponctuel variable au moment du traitement. Dans les modèles animaux, il semble que les mâles soient plus sensibles et qu'un pré-traitement protecteur soit efficace. De très nombreuses molécules antidotes, plus d'une soixantaine, ont été essayées, avec des succès variables, et une très forte diminution de l'ototoxicité des aminoglycosides a été clairement montrée par leur administration concomitante à ces antibiotiques. Ces diverses molécules présentent des propriétés antioxydantes ou anti-inflammatoires ou anti-apoptotiques. Il n'y a pas à ce jour d'études équivalentes publiées chez l'homme. L'influence de facteurs génétiques sur l'ototoxicité, en particulier liés au fonctionnement mitochondrial, aux antioxydants naturels, à la pigmentation, et à des facteurs neurotrophiques, a été identifiée.

Le cisplatine est un antinéoplasique qui a malheureusement des effets ototoxiques. Les mécanismes de son ototoxicité commencent à être identifiés. Il affecte la vascularisation, l'organe de Corti et les cellules nerveuses cochléaires. Le carboplatine, un antinéoplasique proche du cisplatine, semble présenter une toxicité sélective pour les cellules ciliées internes. Les processus cellulaires et moléculaires de l'ototoxicité du cisplatine impliquent les processus d'oxydation et les mitochondries ainsi que l'apoptose. Plus d'une quarantaine de molécules antidotes ont été employées avec succès, dont une majorité a des propriétés antioxydantes ou anti-apoptotiques. Toutes ces études ont été faites en expérimentation animale mais ouvrent des perspectives prometteuses chez l'homme.

Au cours des dernières années, de nombreuses connaissances nouvelles ont été acquises concernant les processus de régénération cellulaire et tissulaire de l'oreille interne. Il est bien établi que, dans la quasi-totalité des atteintes de l'oreille interne, une perte de cellules sensorielles ou nerveuses est irréversible. On savait depuis plus de vingt ans que des régénérations de cellules sensorielles peuvent se produire naturellement chez les oiseaux et peut-être un peu pour le vestibule chez les mammifères mais on a pu mettre en évidence, que très récemment, chez ces derniers, des processus naturels de régénération continue des touffes ciliaires et des ponts ciliaires. Ces deux phénomènes semblent pouvoir être associés à la récupération fonctionnelle observée après certains traumatismes sonores réversibles. Les neurones sont aussi capables de régénération naturelle ; des travaux récents continuent à identifier les facteurs contrôlant leur repousse et la formation de leurs nouvelles connexions. Des progrès significatifs ont aussi été réalisés pour empêcher les neurones cochléaires de dégénérer. Des facteurs de croissance et des molécules d'adhésion cellulaire pouvaient empêcher des dégénération des cellules nerveuses. L'emploi de cellules souches ou embryonnaires apporte des premiers résultats encourageants. Par ailleurs, le transfert du gène *Math1* après destruction sélective des cellules sensorielles a permis la régénération de cellules sensorielles fonctionnelles.

Les acouphènes, sifflements ou bourdonnements d'oreille, sont une perturbation auditive très répandue chez l'adulte mais qui reste mal connue ; ils existent chez l'enfant mais leur incidence et leur impact y sont à peu près inconnus. Quelquefois, un facteur déclenchant peut être identifié (traumatisme sonore, médicaments, malformations vasculaires, otosclérose, myoclonus...). Afin de caractériser les acouphènes du point de vue psycho-acoustique, des progrès sont réalisés ; ils pourront fournir des mesures quantitatives et peut-être des classifications pertinentes des processus pathologiques sous-jacents. Des travaux récents, chez l'homme, ont mis en évidence d'une part une association entre certaines conditions de stress et l'apparition d'acouphènes, d'autre part des anomalies spécifiques d'acouphènes dans les otoémissions acoustiques et les potentiels évoqués. L'imagerie cérébrale a montré des désorganisations tonotopiques corticales associées à certains acouphènes. Les thérapies restent très insuffisantes, même si quelques perspectives nouvelles sont apportées par la stimulation électrique périphérique ré-engendrant une activation spontanée manquante (phénomène qui est certainement en jeu dans la suppression des acouphènes par les implants cochléaires). Par ailleurs, quelques succès ont été obtenus par des stimulations électriques et/ou magnétiques du cortex auditif associées à l'imagerie fonctionnelle corticale et permettant une diminution ou suppression de la perception des acouphènes. Dans les dernières années, des modèles animaux fiables ont été développés et sont utilisés par plusieurs équipes, l'induction expérimentale d'acouphènes étant réalisée avec de fortes doses de salicylate ou par des traumatismes sonores. Les données de ces modèles animaux ont permis de mettre en évidence des altérations cochléaires multiples au niveau vasculaire, sensoriel et nerveux, les explorations du système auditif central révélant l'implication de structures auditives secondaires ainsi que des réorganisations fonctionnelles variables.

### **L'intérêt des nouvelles audioprothèses mixtes acoustico-électriques chez l'enfant reste à valider**

Dans de très nombreuses surdités de l'oreille interne, l'audioprothèse reste le seul moyen thérapeutique envisageable actuellement. Or, si des progrès remarquables ont été réalisés, les audioprothèses sont loin de donner entière satisfaction alors même que, les possibilités techniques disponibles avec l'avènement des techniques numériques sont immenses. Outre les problèmes techniques déjà mentionnés en relation avec le traitement du signal, la question d'un éventuel rapport entre la quantité de fibres nerveuses encore fonctionnelles et le succès d'un implant cochléaire reste encore ouverte, en partie sans doute parce que les études autoptiques chez l'homme sont, bien sûr, très rares. Des études intéressantes sont entreprises pour conserver au mieux la cochlée lors de la mise en place d'un implant cochléaire (adminis-

tration locale de cortisone, de neurotrophiques et emploi de techniques de « *soft surgery* »). Le développement très prometteur de l'audioprothèse mixte acoustico-électrique suit la même logique de conserver au mieux les restes auditifs cochléaires. Dans les cas de surdité partielle où la perte sur les fréquences aiguës est sévère, alors que l'audition peut être bien préservée sur les fréquences graves, on peut combiner un implant cochléaire limité à la base de la cochlée avec une prothèse acoustique classique pour les fréquences graves. Les premiers résultats obtenus indiquent que la mise en place soignée d'un implant court ne détériore pas le fonctionnement cochléaire et apporte un gain considérable d'intelligibilité associé à une certaine perception de la musique nettement supérieure à l'audioprothèse acoustique seule ou à l'implant cochléaire classique.

## Recommandations

Quelle que soit l'origine du handicap auditif, tous les travaux s'accordent pour dire qu'il est nécessaire de dépister la surdité de l'enfant le plus tôt possible, afin que tous les enfants sourds puissent bénéficier d'une prothèse auditive dès leurs plus jeunes années. La précocité de la réhabilitation est un des facteurs majeurs de la qualité du développement du langage oral chez l'enfant sourd. En effet, du fait de la plasticité des centres auditifs, il existe des périodes critiques au-delà desquelles la réhabilitation aura une efficacité moindre. La qualité des appareillages, que ce soit par l'audioprothèse ou l'implant cochléaire, est encore perfectible et des travaux de recherche apparaissent nécessaires.

Le travail d'analyse et de synthèse du groupe d'experts débouche sur des propositions d'actions en santé publique pour promouvoir un dépistage précoce et systématique des surdités avec des outils validés. La mise en place de ce dépistage précoce nécessitera encore des travaux de recherche pour en définir les modalités d'application généralisée ou non à toute la population de nouveau-nés, d'autant que les données de base concernant la population des enfants sourds sont encore insuffisamment colligées. Le groupe d'experts a également élaboré des propositions de recherche pour améliorer le diagnostic moléculaire des surdités génétiques ; il ne faut pas oublier que si de nombreux gènes responsables de la surdité précoce ont été identifiés, leurs fonctions restent à découvrir.

Les recherches fondamentales en psycho-acoustique apparaissent indispensables pour faire progresser les connaissances de base nécessaires à la compréhension des divers déficits auditifs, permettant ainsi de redonner les informations acoustiques les plus pertinentes aux malentendants selon le type de prothèse (acoustique et/ou implantée). L'absence actuelle de traitement curatif des surdités de perception incite à développer aussi les recherches fondamentales permettant de mieux comprendre les interactions entre cellules sensorielles, molécules toxiques ou protectrices et facteurs environnementaux (parmi lesquels le bruit occupe une place importante) prédisposant à la perte de l'acuité auditive.

### Développer des actions de santé publique

#### CRÉER UN REGISTRE NATIONAL DES CAS DE SURDITÉ DE L'ENFANT

Malgré la forte prévalence de la surdité, vraisemblablement autour de 1,5 à 2/1 000 dans les premières années de vie, et la durée de prise en charge pro-

longée dont ces enfants ont besoin, aucune caisse d'assurance maladie (qu'elle soit départementale ou régionale) n'est en mesure de donner une estimation rigoureuse des coûts engendrés par le handicap auditif à cet âge et sa prise en charge.

Même s'il a conscience des difficultés organisationnelles d'une démarche de recensement (telles que la protection juridique des familles, l'éparpillement des données, la multiplicité des intervenants aux compétences variées), le groupe d'experts suggère fortement la création d'un registre national des surdités de l'enfant. Une telle démarche, s'inspirant des expériences déjà acquises dans d'autres pays (Australie, Canada, Suède, Grande-Bretagne), aiderait en effet les pouvoirs publics à mieux planifier l'offre de soins, mieux coordonner les prises en charge éducatives selon les handicaps associés, mais aussi repérer les besoins émergents de formation professionnelle dans un domaine particulier.

Ce registre permettrait de recenser l'ensemble des cas de surdité de l'enfant en France, la connaissance de cette épidémiologie étant la base des politiques de santé publique dans ce domaine. L'un des passages obligés de la prise en charge sanitaire et éducative de l'enfant sourd est la demande de prise en charge financière à 100 % et les caisses d'assurance maladie pourraient être impliquées dans la tenue de ce registre. Les audiogrammes fournis lors des demandes et renouvellements pourraient être colligés pour connaître les degrés de surdité et l'évolutivité. Le mode de prise en charge éducative pourrait également être renseigné.

#### **STANDARDISER LA MÉTHODE DE RECUEIL DE DONNÉES POUR ÉTABLIR LA PRÉVALENCE DES DIFFÉRENTES FORMES DE SURDITÉ EN FRANCE**

La prévalence de la surdité congénitale, qui est portée à la connaissance des autorités de santé pour les aider à juger de l'efficacité d'un programme de dépistage néonatal et ajuster une politique de prévention et de prise en charge éducative aux besoins de la population, nécessite d'être validée par des informations précises sur les conditions de son obtention. L'âge auquel l'estimation a été faite, la technique d'exploration auditive choisie (otoémissions acoustiques, potentiels évoqués auditifs, audiométrie comportementale), les caractéristiques de la surdité (niveau d'audition et fréquences audiométriques retenus, nature perceptive/mixte ou transmissionnelle du déficit, limitation aux seules atteintes bilatérales ou non) et les particularités du bassin de vie (privation socioéconomique, consanguinité d'origine culturelle) sont nécessaires pour donner à la prévalence toute son authenticité.

Les études de prévalence chez le nouveau-né, rendues possibles par le développement des techniques automatisées, devraient également fournir d'autres informations pour limiter les erreurs d'interprétation. Lorsque la

(otoscopie et/ou tympanométrie) et le jour postnatal devraient être disponibles. Si ce sont au contraire les potentiels évoqués auditifs automatisés qui ont été employés, le niveau de stimulation doit être indiqué.

Compte tenu de l'absence de consensus international sur les critères de sévérité audiométrique, les études s'efforçant d'affiner la prévalence selon l'importance de la perte auditive (moyenne, sévère, profonde) devraient toujours mentionner les fréquences choisies pour déterminer la perte tonale moyenne, ainsi que les niveaux d'audition ayant servi à distinguer les catégories de surdité. Ces précisions sont essentielles à l'estimation des besoins dans le domaine de la prise en charge, puisqu'il s'avère de plus en plus que les surdités moyennes sont majoritaires. La connaissance de la répartition des degrés de surdité doit également permettre de mieux structurer l'enseignement des professions destinées à s'occuper de ces enfants.

Le groupe d'experts recommande de standardiser la méthode de recueil des informations afin de pouvoir en déduire une politique de santé publique de qualité.

#### **PROMOUVOIR UN DÉPISTAGE PRÉCOCE ET SYSTÉMATIQUE DES SURDITÉS UTILISANT DES OUTILS VALIDÉS**

En dépit des examens préconisés dans le carnet de santé au cours de la première année, la majorité des surdités de perception bilatérales  $\geq 40$  dB HL sont encore diagnostiquées après l'âge de 12 mois si l'enfant n'a pas fait l'objet d'un dépistage systématique à la naissance. L'absence d'outils comportementaux fiables à la disposition de l'ensemble des pédiatres, l'absence de facteurs de risque chez au moins la moitié des enfants sourds, la capacité souvent étonnante de bien des enfants sourds à renforcer d'autres aptitudes sensorielles donnant le change, l'espoir chez certains parents que leurs doutes initiaux soient contredits par le diagnostic du médecin, l'association possible d'une surdité de perception à une banale otite séreuse, et aussi des paroles rassurantes non étayées par un examen auditif précis, peuvent être à l'origine d'un tel retard diagnostique. Une première mesure simple pour améliorer la situation serait donc d'agir de façon coordonnée sur l'ensemble de ces facteurs, mais ceci s'avère en pratique difficile.

L'apparition de techniques objectives fiables, automatisées et applicables dès les premiers jours de vie – otoémissions acoustiques (OEA), potentiels évoqués auditifs (PEA) du tronc cérébral – rend désormais possible le dépistage de ce déficit sensoriel sur le lieu de naissance. Un tel dispositif de santé publique requiert cependant une organisation rigoureuse dans la réalisation des tests, la collecte des données individuelles, la répétition du test en maternité si l'appareil n'identifie pas de réponse, la convocation des enfants testés positivement dans un centre diagnostique et le repérage de ceux qui ne s'y rendent pas.



Dans un programme expérimental en cours (Cnamts, AFDPHE), la technique des PEA automatisés (PEAA) a été préférée aux OEA pour des raisons scientifiques : un moindre taux de faux positifs (enfants présentant un résultat suspect au test néonatal mais dont la suite des examens atteste qu'ils ne sont pas atteints d'une surdité de perception bilatérale  $\geq 40$  dB HL), une valeur prédictive positive plus élevée (supérieure à 15 % dans la plupart des programmes utilisant les PEAA en deux étapes), et la possibilité de dépister les formes de surdité à otoémissions acoustiques conservées.

D'autres programmes de dépistage locaux ou régionaux, faisant appel aux OEA, ont été mis en place sur le territoire. Les OEA sont recueillies plus rapidement et leurs consommables sont moins coûteux. Une comparaison rigoureuse des deux techniques (OEA, PEAA) devrait porter sur le nombre d'enfants sourds identifiés (écart avec la prévalence attendue), la valeur prédictive positive et le décompte aussi précis que possible des faux négatifs.

Quel que soit le degré de surdité, la prise en charge précoce (dès 3 mois pour les surdités profondes) a montré son intérêt sur le développement des capacités auditives et du langage oral dans la majorité des études. Cette prise en charge nécessite donc la mise en place d'un dépistage précoce fondé sur l'utilisation d'outils ayant fait la preuve de leur efficacité. Le groupe d'experts recommande un dépistage précoce néonatal qui garantit la meilleure exhaustivité.

En raison de l'existence de surdités d'apparition secondaire, le corps médical et les parents doivent être vigilants sur les réactions auditives et le développement du langage du petit enfant. Quelques repères simples peuvent éveiller l'attention et motiver une demande d'examen audiophonologique, chez un enfant qui :

- à 9 mois ne redouble pas les syllabes ;
- à 14 mois ne dit pas « papa » ou « maman » et ne répond pas à son prénom ;
- à 2 ans n'associe pas deux mots, ne montre pas des parties du corps lorsqu'on lui demande ;
- à 3 ans n'est pas compréhensible (ou compréhensible seulement par ses parents).

Le groupe d'experts insiste sur l'utilité du dépistage scolaire généralisé en début et fin de maternelle.

#### **RECHERCHER UN SYNDROME ASSOCIÉ CHEZ L'ENFANT SOURD DÈS CONFIRMATION DE LA SURDITÉ**

132 Dans la perspective d'un diagnostic de plus en plus précoce (après dépistage néonatal), le groupe d'experts recommande que la recherche de l'étiologie

porte en priorité sur deux syndromes qui se présentent comme des surdités isolées :

- le syndrome de Usher : chez le tout petit, le fond d'œil peut être normal et l'on doit recourir à l'électrorétinogramme en présence de signes évocateurs d'une atteinte vestibulaire (absence de tenue de tête à 3 mois, absence de station assise à 9 mois, absence de marche à 18 mois) ;
- le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen par la pratique systématique d'un électrocardiogramme recherchant un allongement de l'intervalle QT.

D'autres syndromes fréquents doivent être recherchés par l'interrogatoire et l'examen clinique (par exemple syndrome branchio-oto-rénal, syndrome de Waardenburg), par la réalisation d'une imagerie des rochers (syndromes avec malformation d'oreille interne en particulier syndrome de Pendred), par un examen d'urines (recherche d'hématurie-protéinurie notamment du syndrome d'Alport).

#### **PROPOSER UNE CONSULTATION DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE**

La consultation de génétique médicale permet de préciser la probabilité que la surdité soit d'origine génétique : recherche des antécédents familiaux (arbre généalogique), recherche plus fine des signes cliniques en faveur d'un syndrome...

L'imagerie du rocher peut aider le généticien dans sa recherche étiologique.

Cette consultation permet de poser l'indication d'un test diagnostique moléculaire et d'informer la famille sur le risque de récurrence.

En complément de la recommandation précédente, le groupe d'experts préconise donc d'affiner la recherche étiologique en proposant une consultation de génétique médicale.

#### **INFORMER PRÉCOCEMENT LES FAMILLES SUR LES POSSIBILITÉS D'AIDE À LA COMMUNICATION ENVISAGEABLES POUR LEUR ENFANT**

Les déficits peuvent être compensés soit par une amplification acoustique, soit par la pose d'implants électroniques ou électro-acoustiques au voisinage des structures épargnées par la pathologie. La précocité de la réhabilitation auditive est reconnue depuis de nombreuses années comme un des facteurs majeurs de qualité de développement du langage oral chez l'enfant sourd. Dès le diagnostic confirmé, les parents doivent connaître les différentes possibilités d'aide à la communication et au développement des fonctions cognitives, adaptées à la sévérité de la surdité et à un éventuel autre handicap associé. Bien que le choix des parents se porte parfois sur un langage gestuel, la plupart des familles opte pour une réhabilitation auditive visant à l'acquisition du langage oral.

La grande majorité des études atteste de l'intérêt pour le développement du langage oral, d'un appareillage auditif précoce, en pratique dès l'âge de 4-6 mois.

Dans les surdités profondes, l'implantation cochléaire précoce, entre 12 et 24 mois, a montré dans toutes les études d'excellents résultats sur le langage oral (en l'absence de handicap mental associé).

Si un implant cochléaire est indiqué, le groupe d'experts recommande qu'il soit mis en place dès l'âge de 1 an.

#### **INFORMER LA POPULATION SUR LES SURDITÉS LIÉES AUX TRAUMATISMES SONORES**

En l'absence actuelle d'une connaissance des gènes de prédisposition au traumatisme sonore (connaissance qui permettrait éventuellement de circonscrire une population à risque génétique accru), il est souhaitable de multiplier, dans la population générale des enfants et adolescents, les démarches, en particulier éducatives (programmes scolaires, conférences, expositions temporaires ou permanentes dans les musées consacrés aux sciences et techniques ou à la santé), de prévention des surdités liées aux traumatismes sonores.

Le groupe d'experts recommande d'apprendre à reconnaître les niveaux sonores dangereux et à les éviter ou à s'en protéger, en particulier pour la musique amplifiée.

#### **RAPPELER AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ LE RISQUE DE SURDITÉ LIÉ À L'UTILISATION DES AMINOGLYCOSIDES**

La surdité iatrogène déclenchée par la prise d'antibiotiques du groupe des aminoglycosides chez les individus à risque génétique doit être prévenue. Le groupe d'experts souligne l'intérêt de rappeler aux professionnels de santé le risque de surdité lié à l'utilisation des aminoglycosides et d'envisager des solutions alternatives. Dans un premier temps, les protocoles d'antibiothérapies de l'infection néonatale comportant des aminoglycosides pourraient être réévalués. À plus long terme, le développement pharmaceutique de nouveaux antibiotiques pourrait éviter ou limiter le recours aux aminoglycosides. Pour le cas où ces antibiotiques ne pourraient être évités, il sera nécessaire de développer le diagnostic moléculaire rapide des 3 mutations concernées du gène mitochondrial de l'ARNr 12S dans toutes les situations à risque : familles avec transmission maternelle de la surdité et/ou déclenchement par la prise d'un antibiotique de ce groupe, et plus généralement chez tout individu pour lequel l'utilisation d'un antibiotique de la famille des aminoglycosides est envisagée (suspicion d'infection néonatale, mucoviscidose, infections de l'appareil urinaire...).

## Développer des recherches

### DÉVELOPPER DES RECHERCHES SUR LES STRATÉGIES DE RÉHABILITATION ET DÉFINIR LES TRANCHES D'ÂGE LES PLUS FAVORABLES À L'INSTAURATION DE CERTAINS APPAREILLAGES

Une connaissance précise de la plasticité des centres auditifs conditionnerait plusieurs aspects de la prise en charge des surdités, une fois celles-ci précocement dépistées. Certaines équipes dans le monde préconisent des implantations très précoces, bien avant l'âge de 1 an. Dans cette perspective, le groupe d'experts estime particulièrement important d'affiner la connaissance des périodes critiques au-delà desquelles l'instauration de certains appareillages aura une efficacité moindre. Cette remarque vaut aussi pour certaines nouvelles indications comme l'implantation binaurale pour laquelle il n'existe actuellement pas d'étude ayant montré un bénéfice probant en terme de communication.

De plus, le groupe d'experts préconise de comparer les bénéfices à long terme des différentes stratégies de réhabilitation et rééducation chez l'enfant afin d'affiner la connaissance dans le domaine.

### MIEUX CONNAÎTRE LES PROCESSUS DE PERCEPTION DES MALENTENDANTS

Les études actuelles semblent indiquer que chaque malentendant est affecté d'une multiplicité de déficits perceptifs qui sont très variables d'un individu à l'autre. De plus, les déficits auditifs des sourds et malentendants portent de façon importante sur la détérioration auditive en présence de bruits ambiants ou de sons concurrents. Les possibilités techniques offertes par les systèmes numériques sont beaucoup plus importantes que l'usage qui en est fait actuellement ; ceci en raison essentiellement de l'ignorance actuelle sur les algorithmes à mettre en œuvre dans ces systèmes.

Le groupe d'experts recommande que soient développées les études des processus psycho-acoustiques spécifiquement mis en jeu chez un individu donné en conditions bruitée et non bruitée pour pouvoir éventuellement les compenser par des algorithmes appropriés de traitement de signal dans les audio-prothèses.

Les recherches fondamentales en psycho-acoustique c'est-à-dire l'analyse et la compréhension des processus normaux associant paramètres acoustiques et perceptions auditives, en particulier pour les sons complexes comme la parole et la musique, sont insuffisantes. Le groupe d'experts recommande de les développer. Ces recherches sont indispensables pour faire progresser les connaissances de base nécessaires à l'étude et à la compréhension des divers déficits auditifs afin éventuellement de redonner par prothèse acoustique et/ou implantée les informations acoustiques les plus pertinentes aux

malentendants. Ces études devront s'appuyer sur les différentes décompositions temps/fréquences fournies par les outils de mathématique et de physique ; elles devront aussi s'appuyer sur les recherches de l'ingénierie en communication.

#### **DÉVELOPPER DES RECHERCHES POUR MIEUX CARACTÉRISER CHAQUE FORME GÉNÉTIQUE DE SURDITÉ**

La caractérisation de chaque forme génétique de surdité nécessite de :

- définir un éventuel profil clinique particulier qui permet d'orienter le diagnostic moléculaire chez un enfant sourd (par exemple, la recherche de signes minimes d'atteinte vestibulaire associée, d'anomalies morphologiques associées de l'oreille interne identifiables au scanner, de profils audiométriques caractéristiques...) ;
- développer l'imagerie fonctionnelle : en audition, cette technique ne s'est développée que récemment et ses apports sont encore rudimentaires. De nombreuses études en particulier normatives apparaissent nécessaires, et leur impact potentiel est particulièrement important chez l'enfant pour qui elles pourraient fournir des mesures objectives tant pour la caractérisation de la surdité que pour la réhabilitation ;
- rechercher d'éventuelles corrélations génotype-phénotype, à valeur pronostique ;
- connaître la prévalence de chaque forme génétique : la prévalence des différentes formes génétiques de surdité en France a besoin d'être connue de façon précise, notamment pour les formes dominantes, qui se manifestent souvent plus tard dans l'enfance, et dont l'épidémiologie génétique reste très mal connue.

Le groupe d'experts recommande d'appliquer ces différentes mesures pour la caractérisation des formes génétiques de surdité.

#### **DÉVELOPPER DES TECHNIQUES PERFORMANTES DE DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE**

Le développement de techniques performantes de diagnostic moléculaire est nécessaire pour :

- permettre un conseil génétique et une évaluation pronostique ;
- diagnostiquer certaines formes syndromiques particulièrement invalidantes de surdité, pouvant justifier une interruption de grossesse. C'est le cas du syndrome de Usher, qui associe surdité congénitale et atteinte ultérieure de la rétine conduisant à la cécité. La difficulté du diagnostic moléculaire réside dans la multiplicité des gènes responsables (très grands pour la plupart) et la diversité des mutations pour chacun d'eux. L'utilisation des « puces à ADN » est prometteuse, mais présente actuellement l'inconvénient de nécessiter un inventaire préalable, le plus complet possible, des mutations

présentes dans la population concernée (un inventaire qui devrait au mieux être réalisé à l'échelle européenne).

Le groupe d'experts recommande de réfléchir à l'utilité des différents diagnostics moléculaires et leurs techniques devront être évaluées afin de définir ceux devant faire l'objet d'une prise en charge par les caisses d'assurance maladie.

S'il est déjà techniquement possible d'effectuer un diagnostic moléculaire prénatal de surdité, celui-ci est-il justifié pour une surdité isolée ? Par ailleurs, la mise en évidence dans les prochaines années, de gènes de prédisposition à la presbyacousie, surdité de perception qui atteint une grande proportion de la population âgée, permettra alors d'envisager un diagnostic moléculaire pré-symptomatique. Un tel diagnostic devra-t-il être proposé même en l'absence de mesures préventives d'efficacité démontrée ?

Le groupe d'experts recommande de réfléchir d s à présent aux questions éthiques posées par le diagnostic moléculaire des surdités.

### DÉVELOPPER L'ANALYSE DES SURDITÉS GÉNÉTIQUES CHEZ LA SOURIS

Le développement de l'analyse des surdités génétiques chez la souris implique de :

- poursuivre l'identification des gènes responsables de surdité chez les mutants issus des programmes européens de mutagenèse à grande échelle comme les gènes candidats pour des formes génétiques de surdité humaine (cette démarche permet d'accélérer l'identification des gènes de surdité humaine, en particulier ceux impliqués dans les formes génétiques rares, pour lesquelles un clonage positionnel par l'étude de grandes familles atteintes est difficile) ;
- réaliser des études morphologique et fonctionnelle des modèles murins de surdité, afin de tenter de comprendre à l'échelle cellulaire la pathogénie des formes de surdité humaine correspondantes, préalable à une recherche thérapeutique spécifique ;
- dans les formes génétiques où il existe une anomalie du développement de la cochlée, produire des mutants murins conditionnels tardifs permettant d'invalider le gène correspondant uniquement dans la cochlée mature, afin de rechercher un éventuel effet délétère ajouté de la mutation sur le fonctionnement de l'organe mature. Un tel effet « tardif » est important à identifier dans une perspective de recherche thérapeutique, qui ne devra pas se contenter de corriger l'anomalie précoce de développement. Le système Cre-Lox (la difficulté est de choisir le promoteur adéquat pour le contrôle de l'expression de la recombina se Cre, d'où la nécessité de poursuivre, et même d'intensifier, la caractérisation fine des profils spatio-temporels d'expression des gènes exprimés dans la cochlée mature), ou un système inductible (induction-répression contrôlée par l'administration de tétracycline) pourrait être utilisé ;

- rechercher des gènes « modificateurs » des différentes formes génétiques de surdité, car ces gènes constituent des cibles thérapeutiques potentielles pour les formes correspondantes de surdité humaine. La génétique murine est l'outil de choix pour cette recherche, souvent difficile à réaliser chez l'homme du fait de la petite taille ou du petit nombre des familles disponibles. On peut fonder un espoir thérapeutique sur l'identification de tels gènes « modificateurs » notamment pour la forme la plus fréquente de surdité génétique, DFNB1 (mutation du gène de la connexine-26), qui entraîne divers dysfonctionnements de la cochlée, dont il est difficile d'envisager la correction par une approche thérapeutique simple compte tenu de la multiplicité des types cellulaires impliqués.

Le groupe d'experts souligne l'intérêt de développer l'analyse des surdités génétiques chez la souris pour améliorer la connaissance physiopathologique et identifier des cibles thérapeutiques.

#### **DÉVELOPPER DES RECHERCHES PHYSIOPATHOLOGIQUES À VISÉE THÉRAPEUTIQUE**

Les déficits auditifs proviennent de dysfonctionnements qui dans leur grande majorité affectent l'oreille interne et ont des retentissements sur le système auditif central. Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif des différentes surdités neurosensorielles. Seule existe la possibilité de réhabilitation auditive prothétique. Au cours des dernières années, il y a eu de considérables développements des connaissances et techniques en biologie-santé, entre autres avec l'essor de l'imagerie fonctionnelle et la physiologie cellulaire et moléculaire. Il apparaît que les processus physiopathologiques affectant l'oreille interne impliqués dans les surdités et les acouphènes sont nombreux et interdépendants (inflammation, stress oxydatif, dérèglements hormonaux, apoptose) de sorte qu'un dérèglement n'affectant originellement qu'un type de cellule ou de métabolisme cellulaire entraîne souvent des perturbations d'autres métabolismes et d'autres groupes cellulaires. Le groupe d'experts recommande d'approfondir la connaissance des interactions entre ces divers processus physiopathologiques afin de mieux les contrôler.

#### **TESTER DES MOLÉCULES SUSCEPTIBLES DE DIMINUER LE PROCESSUS OTOTOXIQUE**

Diverses possibilités de diminuer les processus ototoxiques à l'origine de plusieurs surdités telles que celles induites par traumatisme sonore et certains médicaments (antibiotiques, anticancéreux) grâce aux antioxydants, anti-inflammatoires, neuromodulateurs et anti-apoptotiques ouvrent des perspectives particulièrement prometteuses chez l'homme. De nombreuses études restent à réaliser pour déterminer quelles sont les substances les plus actives, puis pour établir si leur emploi combiné permettrait de cumuler leurs effets bénéfiques.

Dans cette perspective, le groupe d'experts recommande d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de différents modes d'administration intracochléaire de substances actives (diffusion par la fenêtre ronde, couplage à l'implant, micro-pompes osmotiques) dans le but d'une application chez l'homme. Ces techniques pourraient aussi s'appliquer au traitement de certaines formes génétiques de surdité.

#### **DÉVELOPPER LA RECHERCHE SUR LA DIFFÉRENCIATION DES CELLULES SENSORIELLES**

La connaissance, d'une part des phénomènes de renouvellement continu des composants moléculaires des touffes ciliaires dans les cellules sensorielles normales et d'autre part des phénomènes de la régénération de cellules ciliées fonctionnelles induite par transfert du gène *Math1* après destruction de ces cellules, ouvre des perspectives nouvelles de recherche thérapeutique.

Le groupe d'experts recommande de développer la recherche sur les gènes impliqués dans la différenciation précoce des cellules sensorielles auditives, et sur la caractérisation d'éventuelles cellules progénitrices qui persisteraient dans la cochlée mature – dans une perspective thérapeutique de remplacement des cellules sensorielles endommagées.



