



Déficits auditifs

Recherches émergentes
et applications
chez l'enfant

Déficits auditifs

Recherches émergentes et applications chez l'enfant ISBN 2-85598-851-9

© 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^{er} 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

Ce document présente la synthèse et les recommandations 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 document 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

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 ?

- Quels sont les évaluations des différentes méthodes de diagnostic des troubles de l'audition et 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.

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.

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 dB¹ 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.

1. 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

** Étude 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 (études 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 ségrègent 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'endolymphe, 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 audiolinguistique (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 présymptomatique, 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 ≥ 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 ≥ 40 dB HL) et les vrais négatifs (enfants dont le dépistage néonatal est négatif et qui ne présentent effectivement pas de surdité de perception ≥ 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 spécificité² des OEA (77 à 96 % selon les études) soit un peu moins bonne que leur sensibilité (entre 96 et 100 % selon les auteurs)³. 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-

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

3. 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 ≥ 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 ≤ 15 dB dans 86 % des cas, et ≤ 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 Vivosonic⁴. Une étude flamande sur un petit effectif (n=10) de jeunes

4. www.vivosonic.com

enfants sourds (âge moyen de 7 mois) dépistés à 4 semaines par les PEEA, 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 ≤ 10 dB dans 68 % des cas et ≤ 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 PEEA 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 technique ne s'est vraiment développée chez l'enfant qu'à partir de 1990.

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 congénitales parce que les dégâts impliqués semblent irréversibles en l'état

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 audiologiques 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 identifiées(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'égal 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 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.

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 prévalence a été étudiée par les otoémissions, l'état de l'oreille moyenne

(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 ≥ 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 ≥ 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

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 presbycusie, 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 dès 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 recombinase 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.

POUR COMMANDER L'OUVRAGE D'EXPERTISE COLLECTIVE

« Déficiences auditives, recherches émergentes et applications chez l'enfant »

Éditions Inserm, juin 2006, 152 pages, 20 €
ISBN 2-85598-850-5

- Librairies
- Lavoisier
www.lavoisier.fr
- Inserm
DISC – Editions scientifiques
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
Brigitte Durrande
Tél : 01 44 23 60 82/78
Fax : 01 44 23 60 69
editions@tolbiac.inserm.fr
(paiement à la commande)

