

internes était de faire de la microscopie électronique de coupes en série. Ce procédé extrêmement laborieux nécessitait près d'un an de travail pour analyser les synapses associées à seulement quelques cellules ciliées d'une cochlée.

Vingt-cinq ans après, avec Sharon Kujawa, de la clinique Massachusetts Eye and Ear, nous avons voulu savoir si, en soumettant de jeunes souris à un épisode de surstimulation acoustique, on accélérât le début de la perte auditive liée à l'âge. Les animaux ont été exposés à un bruit choisi pour ne causer qu'une augmentation temporaire des seuils auditifs, donc aucune lésion permanente des cellules ciliées. Comme prévu, les cochlées des rongeurs présentaient un aspect normal quelques jours après l'exposition. Cependant, l'examen des animaux, entre six mois et un an plus tard, a révélé une perte croissante de fibres nerveuses, malgré la présence de cellules ciliées intactes.

Heureusement, depuis les années 1980, on a beaucoup appris sur la façon d'explorer la structure des synapses à l'échelle moléculaire. On dispose à présent d'anticorps couplés à différentes substances fluorescentes, capables de marquer des structures de part et d'autre de la synapse connectant une cellule ciliée interne et une fibre du nerf auditif. Grâce à ces marquages, nos comptages de synapses par des observations au microscope optique étaient faciles.

Nous avons vite accumulé des données montrant que quelques jours après une exposition au bruit, quand le seuil auditif était revenu à la normale, jusqu'à la moitié des synapses du nerf auditif avaient disparu. La perte du reste des neurones (les corps cellulaires et les axones projetés vers le tronc cérébral) est devenue manifeste en quelques mois. En deux ans, la moitié des neurones auditifs avaient complètement disparu. Dès que les synapses étaient détruites, les fibres concernées n'étaient d'aucune utilité et ne réagissaient à aucun son, quelle que soit son intensité.

Au cours des dernières années, nous avons documenté la dégénérescence de synapses induite par le bruit chez des souris, des cobayes et des chinchillas, ainsi que dans des tissus humains *post mortem*. Nos études sur l'animal et sur l'oreille humaine ont montré que la perte de connexions entre les fibres du nerf auditif et les cellules

ciliées se produit avant les augmentations des seuils auditifs associées à la perte de cellules ciliées. L'idée qu'une lésion du nerf auditif provoque une sorte de perte auditive cachée, une composante importante de la baisse de l'audition induite par le bruit et due à l'âge, est désormais largement admise. De nombreux spécialistes travaillent au développement de tests afin de déterminer si le problème est très répandu et si nos modes de vie bruyants conduiront à une épidémie de lésions auditives chez des personnes de tous âges.

Sous sa forme la plus simple, l'audiogramme tonal, la référence en matière de tests de l'audition, consiste à mesurer des seuils auditifs et constitue une jauge sensible de l'état des cellules ciliées de la cochlée. Il est cependant un indicateur médiocre des lésions des fibres du nerf auditif. Nos recherches ont montré que les lésions nerveuses de la perte auditive cachée ne modifient pas la capacité à détecter la présence

Les pertes auditives cachées seraient parfois à l'origine d'acouphènes ou d'hyperacousie

d'un son, mais qu'elles dégradent fort probablement notre capacité de comprendre les paroles et d'autres sons complexes. En fait, elles pourraient fortement contribuer à la plainte classique des personnes âgées : « Je peux entendre les gens parler, mais je n'arrive pas à comprendre ce qu'ils disent. »

Les audiologistes savent depuis longtemps que deux personnes présentant des audiogrammes similaires peuvent obtenir des résultats très différents aux tests de compréhension de la parole dans un environnement bruyant, tests qui mesurent le nombre de mots correctement identifiés lorsque le niveau du bruit de fond augmente. Auparavant, ils attribuaient ces différences au traitement cérébral. Nos recherches suggèrent qu'elles résultent en grande partie de différences dans le nombre de fibres du nerf auditif ayant survécu.

La perte auditive cachée aiderait aussi à expliquer d'autres plaintes relatives à l'audition, notamment les acouphènes (bourdonnements dans les oreilles) et l'hyperacousie (incapacité de supporter des sons même d'intensité modérée). Ces affections persistent souvent même lorsque

l'audiogramme ne présente aucune anomalie. Par le passé, des scientifiques et des cliniciens ont souligné l'obtention d'un audiogramme normal chez des personnes souffrant d'acouphènes ou d'hyperacousie et ont de nouveau conclu que le problème devait avoir une origine cérébrale. Nous suggérons au contraire que la lésion a pu intervenir au niveau du nerf auditif.

Réglementations à revoir

Nos recherches soulèvent des questions sur les risques d'une exposition régulière à une musique forte lors de concerts, de soirées dans des discothèques et à partir de dispositifs d'écoute personnels. Bien que la perte auditive induite par le bruit soit clairement un problème chez les musiciens professionnels, même chez ceux qui jouent de la musique classique, des études épidémiologiques menées sur des auditeurs occasionnels ont invariablement échoué à montrer un effet notable sur leurs audiogrammes.

Aux États-Unis, les directives fédérales émises pour minimiser les dommages dus au bruit chez les ouvriers américains sont toutes fondées sur la supposition que si les seuils post-exposition reviennent à la normale, l'oreille a entièrement récupéré. Comme nous l'avons appris, cette supposition est fautive ; il s'ensuit donc que les réglementations actuelles concernant le bruit sont probablement insuffisantes pour éviter des lésions du nerf auditif induites par le bruit et la perte auditive qui en résulte.

Pour traiter cette question, il nous faut de meilleurs tests de diagnostic des lésions du nerf auditif, car nous manquons de numérations de synapses sur des tissus *post mortem*. Une approche prometteuse est fondée sur la mesure de l'activité électrique dans les neurones auditifs, nommée réponse auditive du tronc cérébral (RATC).

On peut mesurer la RATC chez un sujet éveillé ou endormi, équipé d'électrodes sur le cuir chevelu qui enregistrent l'activité électrique (électroencéphalographie) en réponse à la présentation de séries de sons de différentes fréquences et de différents niveaux de pression acoustique. On a longtemps interprété le test RATC sur la base du principe du tout ou rien, un signal électrique clair en réaction à un son signifiant une audition normale, et l'absence de réaction indiquant une perte d'audition.

Des travaux que nous avons menés chez l'animal ont montré que l'amplitude de la RATC à des niveaux sonores élevés est très informative: elle augmente proportionnellement au nombre de fibres du nerf auditif dotées d'une connexion viable avec des cellules ciliées internes. De même, dans une récente étude épidémiologique inspirée par nos travaux, les chercheurs ont utilisé une variante de la RATC chez un groupe d'étudiants anglais présentant des audiogrammes normaux et ont observé des amplitudes plus faibles de la réponse chez ceux qui ont mentionné avoir été exposés de façon répétée au bruit intense de discothèques et de concerts.

À la recherche de traitements potentiels pour la perte auditive cachée, nous nous demandons à présent si l'on peut inverser la dégénérescence induite par le bruit, en traitant les neurones survivants avec des substances chimiques conçues pour faire croître de nouvelles fibres nerveuses et pour rétablir ainsi des connexions avec les cellules ciliées internes. Bien que les synapses elles-mêmes soient détruites immédiatement après l'exposition au bruit, la

lenteur de la dégénérescence du reste du nerf (corps cellulaire et axone) nous permet d'être optimistes et de penser que l'on peut rétablir la fonction normale chez de nombreuses personnes. Nous avons obtenu des résultats encourageants dans des études sur l'animal en administrant des neurotrophines (des protéines qui favorisent la croissance des neurones) directement dans l'oreille interne.

Il sera peut-être bientôt possible de traiter une perte auditive cachée en injectant à travers le tympan des gels qui libèrent lentement des neurotrophines afin de recréer des synapses en quelques mois ou années. On administrerait ces produits tout de suite après l'exposition à un bruit intense, comme celui de l'explosion à la ligne d'arrivée du marathon de Boston en 2013, qui a lésé l'audition de plus d'une centaine de spectateurs. Ainsi, un otologiste pourra peut-être un jour administrer des médicaments dans la cochlée pour traiter de façon très peu invasive les lésions auriculaires induites par le bruit – et cela aussi facilement qu'un ophtalmologue corrige aujourd'hui une myopie par une chirurgie laser de la cornée. ■

BIBLIOGRAPHIE

S. G. Kujawa et M. C. Liberman, Synaptopathy in the noise-exposed and aging cochlea: Primary neural degeneration in acquired sensorineural hearing loss, *Hearing Research*, publié en ligne le 11 mars 2015.

S. G. Kujawa et M. C. Liberman, Adding insult to injury: Cochlear nerve degeneration after "temporary" noise-induced hearing loss, *Journal of Neuroscience*, vol. 29(45), pp. 14077-14085, 2009.



LES {Partagez
les savoirs}

RENDEZ-VOUS DU MUSÉUM

Entrée gratuite

UN CHERCHEUR / UN LIVRE

Lundi 7 mars – 18h :
Une belle histoire de l'Homme, Éditions Flammarion / Muséum, 2015
Par E. Heyer, anthropo-généticienne, Muséum
et D. Grimaud-Hervé, paléo-anthropologue, Muséum

CONFÉRENCES

La Nature nous parle : la sonothèque du Muséum
Lundi 14 mars – 18h : L'éco-acoustique ou la nature sur écoute
Par J. Sueur, maître de conférences, éco-acousticien, Muséum
et H. Glotin, professeur, Institut Universitaire de France, Université de Toulon
Lundi 21 mars – 18h : Sons et comportement chez les animaux
Par T. Aubin, directeur de recherche CNRS, Université Paris-Sud et H. Cap, éthologue, gestionnaire des collections de zoologie, Muséum d'Histoire naturelle de Toulouse

MÉTIER DU MUSÉUM

Dimanche 20 mars – 15h :
Carpologue, spécialiste des graines et des fruits archéologiques, A. Salavert

COURS PUBLICS

Et l'Homme domestiqua la plante : à l'origine des espèces cultivées
Par M. Tengberg, spécialiste en archéobotanique de l'Asie du Sud-Ouest, professeur, Muséum
Jeudi 24 mars – 18h : Cultiver le sauvage : naissance de l'agriculture au Proche-Orient
Jeudi 31 mars – 18h : Riz, mils et sorgho : les autres agricultures de l'Ancien Monde

Auditorium de la Grande Galerie de l'Évolution - 36 rue Geoffroy St-Hilaire, Paris 5^e

Au Jardin des Plantes

Détails sur mnhn.fr, rubrique : "les rendez-vous du Muséum"

POUR LA SCIENCE

