

LE DOSSIER

- **p.28** - Il y a 45 ans, l'épopée de l'implant cochléaire
- **p.32** - Implant et médicament, un duo d'avenir
- **p.34** - Implant cochléaire optique : « Nous espérons initier les essais cliniques fin 2025 »
Entretien avec Tobias Moser
- **p.36** - La robotique monte en puissance



Implant cochléaire : passé et futur

Dossier réalisé par la rédaction

Un million ! C'est le nombre d'implants cochléaires posés depuis leur création il y a plus de soixante ans, d'après le Dr Fan-Gang Zeng^[1]. Depuis la première pose d'un implant cochléaire multi-électrodes en 1976 par le Pr Claude-Henri Chouard, ce dispositif médical est devenu indispensable dans la réhabilitation des surdités sévères à profondes. S'il apporte une bonne communication dans le calme, ses capacités restent limitées dans le bruit ou l'écoute de la musique. Sa partie interne constitue un goulot d'étranglement technologique, ayant peu évolué depuis trente ans, par lequel transitent informations et énergie. La donne change et plusieurs évolutions majeures sont attendues dans les dix prochaines années. La technique d'insertion va progresser pour être systématiquement robotisée, « l'implant-réhabilitation auditive » va se conjuguer avec « l'implant-médicament » pour administrer des composés au cœur de l'oreille interne, et la miniaturisation va se poursuivre vers le tout implantable, tant souhaité par nos patients. Enfin, à moyen terme, la stimulation électrique sera mise au défi par la stimulation optique pour en améliorer la résolution temporelle et spatiale. Les articles de ce numéro d'*Audiologie Demain* vous donnent une vision du futur de l'implant. Bonne lecture !

[1] Dr Fan-Gang Zeng, 19 Aout 2021, Acoustical society of america



© DR

Par le Pr Yann Nguyen

Service ORL, Sorbonne Université, GHU Pitié Salpêtrière, AP-HP, Paris
Co-responsable d'équipe à l'Institut de l'Audition Inserm UMR 1120

Il y a 45 ans, l'épopée de l'implant cochléaire

Les années 1970 ont vu s'affronter quatre nations, la France, les États-Unis, l'Autriche et l'Australie, dans une course effrénée pour la mise au point de l'implant cochléaire multi-électrodes. Prouesse technologique, cette innovation a marqué un tournant majeur en matière de traitement des surdités sévères à profondes. Retour sur ces années pionnières, avec l'un de ses principaux protagonistes, le Pr Claude-Henri Chouard.

Par Ludivine Aubin-Karpinski



Développement d'un implant cochléaire à Vienne, par I. et E. Hochmair.

Le Dr R. Michelson place chez un homme sourd un implant multi-électrodes encore expérimental à quatre canaux avec quatre paires d'antennes différentes.

G. Clark constitue une équipe de recherche fondamentale sur la physiopathologie de la surdité profonde chez l'animal et la bio tolérance des matériels implantés.

Commercialisation du premier implant mono-électrode par W. House.

Les prémices - 1957 à 1976

1955 1957 1960 1965 1967 1970 1972 1973 1975

Comme toute invention majeure, celle de l'implant cochléaire, de ses prémices aux premiers développements industriels, a résulté du travail obstiné de quelques esprits pionniers. Ces derniers ont su mettre en jeu leur réputation pour oser dépasser les dogmes de l'époque et s'entourer au-delà des frontières de leurs disciplines, de l'expertise d'ingénieurs, de neurophysiologistes, de psychoacousticiens, d'industriels... De leur engagement — et de leur compétition —, de cette pluridisciplinarité de la première heure aussi, est né l'implant cochléaire. « Son histoire est celle de la contribution des quatre nations, la France, les États-Unis, l'Autriche et l'Australie, qui ont tenu un rôle essentiel dans sa mise au point », se remémore l'un de ces principaux précurseurs, le Pr Claude-Henri Chouard, ancien chef du service ORL de l'hôpital Saint-Antoine à Paris.



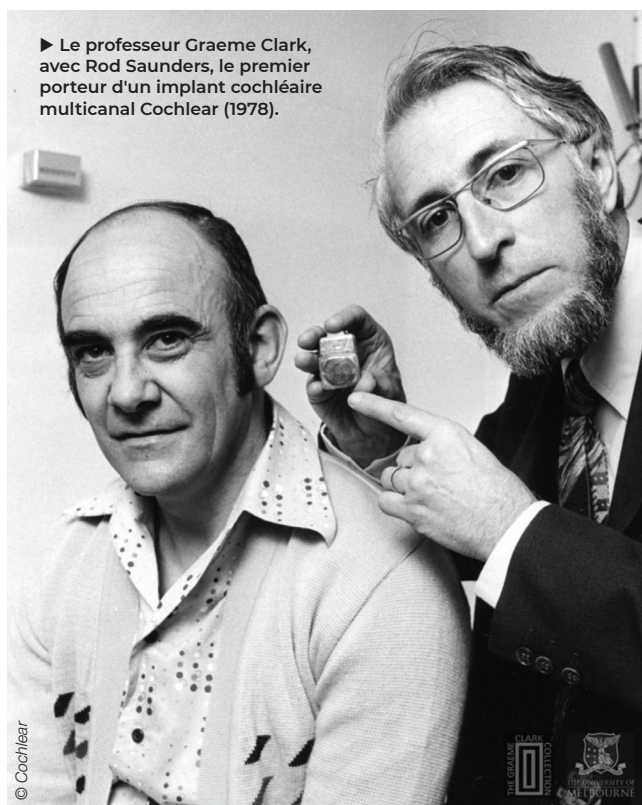
► Le Pr Claude-Henri Chouard, l'un des premiers de cordée de l'invention de l'implant cochléaire.

LA NAISSANCE DE L'IMPLANT MULTI-ÉLECTRODES

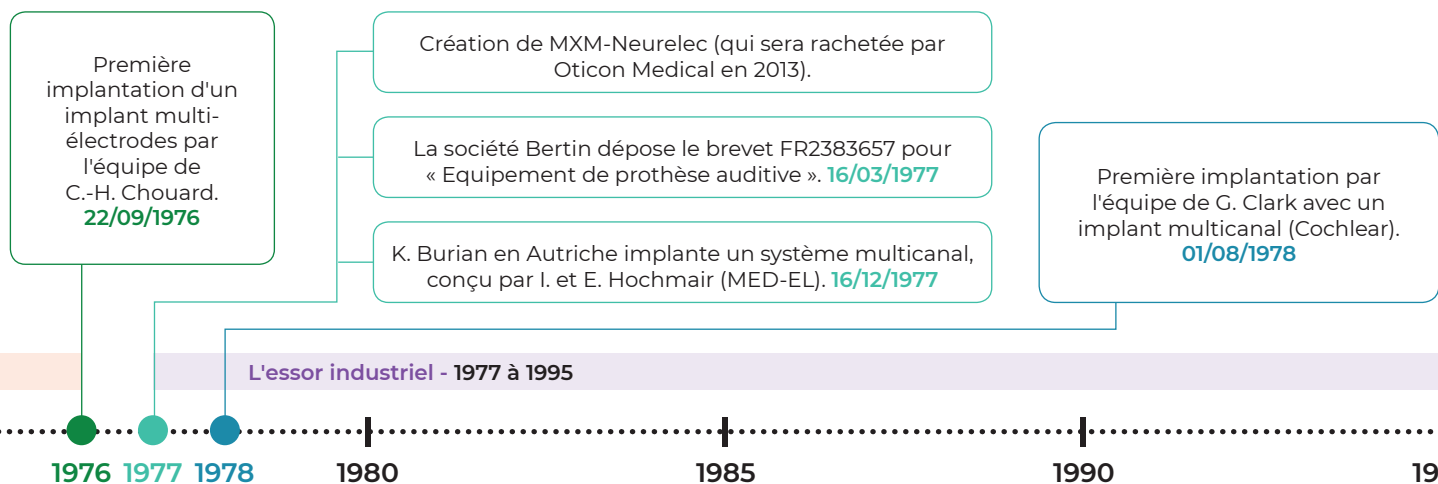
En France, les Prs Alain Morgon et Robert Charachon incitent le Pr Claude-Henri Chouard — qui avait eu l'occasion de travailler avec Charles Eyriès — à se pencher sur cette nouvelle technologie. Il se lance et embarque dans l'aventure le Pr Patrick MacLeod, électrophysiologiste sensoriel. Celui-ci détermine rapidement un certain nombre d'exigences que résume le Pr Chouard : « L'innocuité devait être certaine, et pour éviter toute dégénérescence iatrogène des fibres nerveuses, il était indispensable qu'elles ne soient pas en contact direct avec les électrodes : celles-ci devaient donc être obligatoirement localisées dans la rampe tympanique du tube cochléaire. De même, il fallait garantir que le courant électrique ne diffuse pas dans les liquides labyrinthiques à tout l'éventail cochléaire. » Entre 1973 et 1976, l'équipe de l'hô-

LES PREMIERS DÉVELOPPEMENTS

Elle débute en France en 1957, avec Charles Eyriès, otologiste et anatomiste parisien, et André Djourno, professeur de physique médicale. Tous deux conçoivent le premier implant cochléaire en stimulant électriquement le nerf auditif d'un patient atteint de cophose bilatérale, à l'aide d'une électrode. Inspiré de leurs travaux, l'otologiste américain William House élabore un appareil mono-électrode qu'il pose chez deux patients en 1961 et dont il commercialisera un rejeton en 1972. « Ce système, qui stimulait l'ensemble des fibres du nerf auditif, ne permettait de reconnaître que les rythmes de la parole, relate le Pr Chouard. Mais il sortait les sourds totaux du silence dans lequel ils étaient enfermés, et les sonorités perçues amélioraient leur lecture labiale ». En parallèle, des équipes aux quatre coins du monde initient des recherches sur l'innocuité des électrodes et la biotolérance des matériels implantés, notamment celle de Graeme Clark, futur fondateur de la société Cochlear, en Australie. Puis, l'idée de stimuler la cochlée simultanément à différents endroits pour permettre la perception de sons de tonalités différentes émerge. En 1964, l'otologiste américain Blair Simmons commence à développer un implant à six électrodes et démontre que l'utilisation de sites de stimulation multiples permet la discrimination de hauteur. En 1973, c'est au tour de Robin Michelson, à San Francisco, d'installer un implant à quatre électrodes avec quatre paires d'antennes différentes chez l'homme.



► Le professeur Graeme Clark, avec Rod Saunders, le premier porteur d'un implant cochléaire multicanal Cochlear (1978).



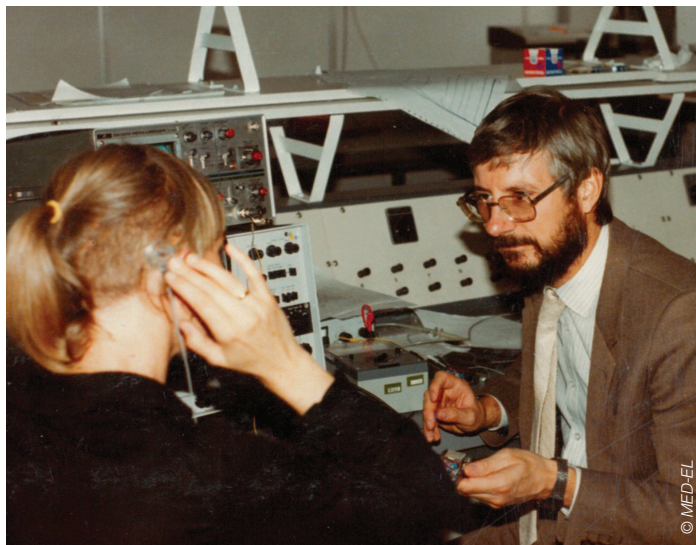
●● pital Saint-Antoine expérimente la stimulation électrique de 8 à 12 électrodes placées, isolées les unes des autres, réparties dans la cochlée, et met au point en 1975, en collaboration avec la société Bertin, le premier implant à 8 canaux et à transmission séquentielle, ne nécessitant ainsi qu'une seule antenne. Le 22 septembre 1976, il y a tout juste 45 ans, le Pr Chouard, assisté du Pr Bernard Meyer, réalisait la première implantation d'un système multi-électrodes, tel qu'on le connaît aujourd'hui. La société Bertin déposait le brevet N°77/07824, le 16 mars 1977 ; celui-ci conditionnera toutes les procédures utilisées par la suite par les fabricants d'implants cochléaires, jusqu'à ce qu'il tombe dans le domaine public, en 1997. Les premiers résultats sont présentés en mars 1977 à l'occasion du Congrès international d'ORL à Buenos-Aires, puis, en septembre 1978, lors du premier cours international sur l'implant cochléaire à multi-électrodes, à l'hôpital Saint-Antoine, auquel assistent plusieurs « pionniers ». Les autres équipes internationales en lice ne tardent pas à suivre. Très rapidement, c'est au tour de Graeme Clark de déposer le brevet d'un système comportant trois électrodes fonctionnelles et d'implanter son premier patient. De son côté, le Pr Kurt Burian, en Autriche, pose un système multicanal, conçu par Ingeborg et Erwin Hochmair (MED-EL).

UN DÉVELOPPEMENT CHAOTIQUE

Les jalons sont définitivement posés et l'ère industrielle démarre. La concurrence fait toujours rage entre les quatre pays. « Ce furent des années de bagarre, ponctuées de nombreuses engueulades », admet le Pr Chouard. La mise au point de l'implant cochléaire français s'étale sur vingt ans et connaît quelques vicissitudes, son devenir étant tributaire des décisions de la société Bertin. En effet, Jean Bertin meurt en 1975 et sa disparition signe le désengagement progressif de la société. Malgré les crédits obtenus auprès d'investisseurs par l'équipe du Pr Chouard, la valse-hésitation du partenaire industriel retarde le développement de systèmes plus petits — l'émetteur était alors volumineux (l'équivalent d'un gros bidon d'huile de deux litres) et porté en bandoulière — et fait perdre son avance au modèle français. Ce n'est qu'en 1982 et grâce à beaucoup d'opiniâtreté, que sort le Chorimac, dont les douze canaux sont réglables à l'aide de potentiomètres. Malheureusement, sa taille et l'absence de porte-électrodes occultent son caractère innovant. Les implants australiens et autrichiens s'imposent petit à petit, y compris auprès des équipes françaises... Il faudra attendre le rachat du brevet Bertin par la société MXM-Neurelec pour parvenir, en 1992, au modèle numérique et miniaturisé, réclamé de longue date par Claude-Henri Chouard et son équipe : le Digisonic. « À partir de cette date, les différents implants cochléaires qui existaient dans le monde ont modifié progressivement leur stratégie du traitement du signal sonore pour se rapprocher des revendications du brevet Bertin », explique le Pr Chouard. Mais ce dernier tombe dans le domaine public en 1997 et les dernières barrières avec. « Depuis, tous les constructeurs appliquent les principes définis par Patrick MacLeod », ajoute-t-il. Ces fabricants sont toujours engagés dans la course à l'innovation ; aux concurrents d'hier est venu s'ajouter, en 1993, la société Advanced Bionics.

L'OPPOSITION

Au-delà de l'âpre concurrence et de l'émulation entre les quatre nations pionnières, le développement de l'implant cochléaire ne s'est pas fait sans heurts. Le Pr Chouard se souvient encore des vives critiques des tenants de la culture sourde, opposés à ce qu'ils jugeaient à l'époque l'instrument de sa disparition. « J'ai même dû un jour être exfiltré par la police avec une couverture sur la tête



► Erwin Hochmair, époux d'Ingeborg Hochmair, avec une patiente, en 1979.

pour leur échapper », relate-t-il, avec humour. Ces réactions se sont tariées, selon lui, avec la généralisation du dépistage néonatal en France qui « laisse le libre choix aux parents de s'engager ou non dans un projet d'implantation ». Les critiques ne furent pas uniquement exogènes mais émanèrent également du corps médical : « On nous prenait pour des fous ! commente le Pr Chouard. Nos pairs, partout dans le monde, nous reprochaient de prendre le risque d'abîmer les structures de la cochlée ou les fibres fonctionnelles du nerf auditif... »

Puis, c'est l'injuste oubli des lauriers scientifiques internationaux... Le Pr Chouard fut en effet le grand absent du prix Lasker, remis en 2013, à ses coreligionnaires Graeme Clark, Ingeborg Hochmair et Blake Wilson.

Point d'épopée sans rebondissements... La genèse de l'implant cochléaire constitue à n'en pas douter un chapitre important et haletant de l'histoire de l'audiologie, qu'écrivirent une poignée d'iconoclastes. Leurs travaux ont permis d'ouvrir la voie à de nombreuses avancées, comme le « mariage de l'implant cochléaire et de la prothèse conventionnelle » ou le principe de précocité et la notion d'urgence chez l'enfant. « On a pu démontrer sur des cobayes que les noyaux cochléaires s'atrophiaient faute de stimuli sonores et qu'ils s'atrophiaient d'autant moins que la stimulation était précoce », commente le Pr Chouard. Cette histoire continue de s'écrire aujourd'hui avec les promesses de l'optogénétique ou l'arrivée du tout implantable. ■

Références

https://chouard.ch/cochlear_implant/french.htm

C.-H. Chouard, Histoire de l'implant cochléaire, *Ann. Fr. Oto-Rhino-Laryngol. Pathol. Cerv.-Fac.* (2010) 127, 288—296 ; doi:10.1016/j.aforl.2010.09.003

A. Muldry et M. Mills, The Early History of the Cochlear Implant. A Retrospective. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(5):446-453. doi:10.1001/jamaoto.2013.293

<https://laskerfoundation.org/winners/modern-cochlear-implant/>

amplifon



ENVIE DE
DÉVELOPPER
UNE EXPERTISE
AUDIOLOGIQUE ?



Amplifon S.P.A Société étrangère immatriculée au R.C.S Paris B 420 747 208. Crédit Photo : Matthew Henry

Rejoignez les réseaux d'expertise Amplifon : acouphènes, enfant, implant



Des formations en continu avec des experts pour vous spécialiser



De nombreuses opportunités d'évolution de carrière



Plus de 400 centres Amplifon spécialisés acouphène, implant et enfant

Connectez-vous sur www.careers.amplifon.com
ou contactez **Thibault LEDROIT** au **06 23 30 33 74**

Implant et médicament, un duo d'avenir

L'insertion d'un implant cochléaire entraîne des réactions inflammatoires qui affectent les tissus endocochléaires et l'efficacité de l'implant. L'une des pistes pour éviter ce phénomène est pharmacologique. Un implant capable de délivrer des médicaments dans l'oreille interne pendant plusieurs mois est à l'étude.

Par Bruno Scala



© AdobeStock

Si l'implant cochléaire a fait ses preuves en matière de réhabilitation auditive, l'opération ne se fait pas sans quelques désagréments. « L'insertion provoque un traumatisme chirurgical, ce qui crée une réaction inflammatoire, explique [Philippe Toulemonde](#), interne en ORL dans le service du Pr [Christophe Vincent](#) (CHU de Lille) et chercheuse au sein de l'unité [Systèmes avancés de délivrance de principes actifs de l'Inserm](#). De plus, l'implant cochléaire est un corps étranger et il est reconnu comme tel par l'organisme, qui réagit. De la fibrose va se former à la surface du porte-électrodes. » Cette barrière est un obstacle supplémentaire entre les électrodes et les fibres auditives du ganglion spiral que l'implant doit stimuler. « En conséquence, on observe une augmentation de l'impédance – c'est-à-dire la résistance électrique du système, poursuit l'interne. Plus elle est élevée, plus il

faut de puissance électrique pour faire fonctionner l'implant, ce qui peut être délétère pour l'audition. »

AUDITION RÉSIDUELLE

En outre, la fibrose des tissus, qui limite la vibration de la membrane basilaire, ou l'apoptose de certaines cellules peuvent provoquer une atteinte de l'audition résiduelle du patient. « L'extension progressive des indications de l'implant cochléaire a conduit à l'augmentation du nombre de patients présentant une audition résiduelle dans les basses fréquences », constate [Teresa Melchionna](#), de MED-EL. Le fabricant autrichien a fait de la préservation de l'audition résiduelle une de ses priorités, en offrant notamment un très large portefeuille de porte-électrodes. Chez ces patients, il est alors possible de proposer une réhabilitation

électro-acoustique. « Les avantages incluent une meilleure audition dans le bruit et dans le calme, et une meilleure localisation spatiale, rapporte-t-elle. De plus, la préservation de l'audition des basses fréquences est importante pour l'appréciation de la musique chez les patients porteurs d'implants électro-acoustiques. »

Les scientifiques cherchent donc des moyens de limiter ces phénomènes de fibrose et d'inflammation. « D'importants progrès ont été réalisés pour réduire la iatrogénie, rapporte Philippine Toulemonde : la généralisation de l'implantation via la fenêtre ronde, l'utilisation de lubrifiants, la mise au point de systèmes d'insertion par les industriels, ou encore de robots chirurgicaux... »

L'APPORT DES MÉDICAMENTS

La pharmacologie est un autre champ d'exploration. Dans ce domaine, une molécule fait l'objet d'une attention toute particulière : la dexaméthasone (qui a été mise récemment sur le devant de la scène pour sa prétendue efficacité contre la Covid). Il s'agit d'un glucocorticoïde (aux propriétés anti-inflammatoires) qui est à l'étude depuis plus de dix ans pour préserver les structures de l'oreille interne lors de et suite à l'insertion d'un implant cochléaire [1]. Elle est d'ailleurs utilisée par voie intratympanique lors de surdités brusque et, parfois, de façon systémique, en intraveineuse. Mais, dans ce cas, du fait de la barrière hémato-labyrinthique, son efficacité est limitée. Certains chirurgiens l'utilisent aussi localement au moment de l'implantation, mais cela ne permet pas d'obtenir une action dans la durée. Il faut donc trouver un autre moyen de l'administrer.

LES INDUSTRIELS SUR LES RANGS

Les fabricants d'implants cochléaires se sont emparés de cette thématique. Et les résultats de leurs recherches commencent à être dévoilés. En février 2021, Cochlear annonçait ainsi être sur le point de lancer un essai clinique aux États-Unis et en Australie [2]. Le but : tester l'efficacité d'un porte-électrodes à élution de dexaméthasone, ce qui signifie qu'il comporte des poches de silicone remplies de médicament, et que celui-ci se déverse passivement dans la rampe tympanique.

De son côté, Oticon Medical participe à des travaux réalisés par l'équipe lilloise du Pr Christophe Vincent (avec Philippine Toulemonde) et l'unité Systèmes avancés de délivrance de principes actifs de l'Inserm. Dans une étude récente, ces scientifiques ont mis au point une technique d'imagerie non invasive (sans dissection) permettant d'observer la fibrose due à une implantation cochléaire [3]. « C'est important car sans cela, les traumatismes générés par la dissection peuvent être faussement interprétés comme de la fibrose ou de la perte cellulaire », explique Philippine Toulemonde. Cette technique a permis de montrer, sur quelques animaux, une réduction de la fibrose à dix semaines avec la dexaméthasone.

ESSAIS CLINIQUES EN COURS

Cet été, MED-EL a de son côté annoncé avoir lancé des essais cliniques en juin 2020 avec son porte-électrodes à élution de dexaméthasone baptisé DEXEL [4]. Ils sont menés par le Pr Thomas Lenarz, à la faculté de médecine d'Hanovre (Allemagne). « L'implant à élution de dexaméthasone ressemble à l'implant actuel augmenté de huit anneaux contenant le médicament, placés entre les contacts électriques, le long du porte-électrodes », décrit Teresa Melchionna. Une fois l'implant inséré dans la cochlée, le corticoïde est libéré dans la rampe tympanique de façon passive. « La dexaméthasone est progressivement éluée lorsque l'implant baigne dans la périlymphe, poursuit la chercheuse. La dose thérapeutique (la quantité efficace de médicament) et la fenêtre thérapeutique (la durée de l'élution) ont été établies par des recherches approfondies puis traduites pour un usage humain. » La fin de ces essais est estimée à avril 2022 [5], mais le fabricant ne se prononce par encore sur la date de sortie d'un produit commercialisable.

L'IMPLANT DE DEMAIN

Par ailleurs, la dexaméthasone n'est pas la seule molécule testée avec l'objectif de réduire la fibrose et préserver l'audition résiduelle. En partenariat avec Cochlear, Sensorion est sur le point de lancer des essais cliniques également, avec son candidat médicament SENS-401 dont la molécule active est l'arazasétron [6]. « Ce composé appartient à la famille des sétrons, dont certains sont commercialisés pour leurs propriétés antiémétiques (contre les nausées) dans le cadre de chimiothérapie, détaille **Géraldine Honnet, directrice médicale chez Sensorion**. Mais l'arazasétron a été sélectionnée car elle dispose en plus d'une propriété anti-apoptotique. En préclinique, nous avons déjà des données d'efficacité de ce composé pour la préservation de l'audition face à des ototoxiques comme le cisplatine et pour traiter des surdités brusques ou neurosensorielles. Nous avons également obtenu des résultats positifs dans le cadre de l'insertion d'un implant, sur deux modèles animaux, notamment en ce qui concerne l'impédancemétrie. »

Sensorion et Cochlear conjuguent ainsi leurs efforts pour tenter de mettre au point un implant à élution de SENS-401. « Pour l'étude de preuve de concept, que nous allons lancer sur un petit nombre de patients, le SENS-401 est encore délivré oralement, explique Géraldine Honnet. Lors de la pose de l'implant, les ORL vont prélever de la périlymphe afin de mesurer les concentrations de SENS-401. L'objectif est ainsi d'en déduire la dose à introduire dans l'implant à élution. » Si les résultats sont concluants, des essais de phase 2 pourront alors débiter. Comme MED-EL, Sensorion ne veut pas s'avancer sur une date de disponibilité d'un tel produit. Mais il est évident que ces avancées technologiques seront proposées aux patients dans un futur proche.



© DR

Philippine Toulemonde

est interne dans le service ORL du Pr Christophe Vincent au CHU Lille.



© Sensorion

Géraldine Honnet est directrice médicale chez Sensorion.

[1] M. Wilk et al. *Plos one*, 2016 ; doi : 10.1371/journal.pone.0147552

[2] Cochlear, communiqué de presse, 18 février 2021

[3] P. Toulemonde et al. *Journal of clinical medicine*, 2021 ; doi : 10.3390/jcm10153315

[4] MED-EL, communiqué de presse, 12 juillet 2021

[5] Dexamethasone-Eluting Cochlear Implant Electrode (CIDEX), Essai clinique, NCT04450290

[6] Sensorion, communiqué de presse, 8 septembre 2021.

Implant cochléaire optique : « Nous espérons initier les essais cliniques fin 2025 »

L'implant cochléaire optique supplantera-t-il un jour son prédécesseur à stimulation électrique ? C'est l'espoir de Tobias Moser et de son équipe de l'université de Göttingen dont les travaux avancent sur deux fronts : la conception d'une thérapie génique pour rendre le nerf auditif photosensible et le développement du dispositif implantable qui permettra de stimuler par la lumière les fibres de ce nerf. Le point sur ces recherches captivantes.

Par Stéphane Davoine

Audiologie Demain (AD) : Comment est apparue cette idée un peu folle d'un implant cochléaire optique (oCI) ?

Tobias Moser (TB) : L'idée principale est que la lumière peut être bien mieux confinée dans l'espace que le courant électrique. Par conséquent, elle fournit une meilleure capacité de transmission des fréquences sonores de l'implant cochléaire vers le nerf auditif que ce qu'il est possible d'obtenir aujourd'hui. Le concept de l'optogénétique a été inventé au début du millénaire. Les canaux ioniques photosensibles, également appelés opsines (ou *channelrhodopsins*), en sont la structure moléculaire clé. C'est grâce à eux que le nerf auditif est rendu sensible à la lumière. Leurs propriétés peuvent être ajustées pour répondre aux besoins du système auditif en termes de stimulation neuronale. Mais bien sûr, les neurones ne sont pas naturellement photosensibles. Ce concept requiert donc une thérapie génique permettant aux neurones auditifs de produire par eux-mêmes l'opsine les rendant sensibles à la lumière.

AD : Il existe de nombreuses opsines et certaines ont été identifiées comme candidates pour l'implant optique. Quels critères guident le choix final et pourra-t-on disposer de plusieurs opsines ?

TB : Le premier critère est l'innocuité – par exemple, la phototoxicité de la lumière bleue étant supérieure à celle de la lumière rouge, il faut choisir une opsine sensible à cette dernière. Le second critère concerne les qualités intrinsèques de l'opsine – comme, la fidélité temporelle de la stimulation optogénétique du nerf auditif et la sensibilité à la lumière. Enfin, nous nous intéressons à un dernier critère : la disponibilité de données précliniques. En parallèle, notre programme de recherche académique continue à développer et caractériser de nouvelles opsines candidates à la restauration auditive, ainsi que pour d'autres applications.

AD : La procédure clé de l'oCI est l'administration de l'opsine aux neurones auditifs situés dans le ganglion spiral. Vers où s'orientent les études pour déterminer la méthode adéquate ?

TB : L'efficacité, la spécificité, la sécurité et la faisabilité chirurgicale sont des critères essentiels pour déterminer la voie d'administration de l'opsine dans le nerf auditif. Deux voies sont à l'étude. Une première consistant à administrer le vecteur viral directement dans le compartiment contenant les corps cellulaires des neurones du ganglion spiral – c'est-à-dire la route intramodiolaire. Une seconde utilisant le compartiment qui accueillera plus tard l'implant à stimulation optique, à savoir la rampe tympanique.

AD : Que savons-nous sur les risques de réactions immunitaires et de cytotoxicité liés à la modification optogénétique des neurones auditifs ?

TB : La cochlée est considérée comme un site de privilège immun : cela signifie que la barrière hémato-labyrinthique et les propriétés immunologiques de ce microenvironnement y suppriment les réponses immunitaires. De manière encourageante, un premier essai clinique de thérapie génique utilisant un virus adéno-associé a montré un résultat satisfaisant en termes d'innocuité. Des travaux en cours analysent des questions relatives à la sûreté et à la stabilité de l'expression de l'opsine pour différentes espèces lorsqu'on utilise un virus adéno-associé comme vecteur viral, celui-ci ayant de meilleures caractéristiques de sûreté qu'un adénovirus*. Nos données préliminaires indiquent une expression sûre et stable de l'opsine.

AD : La phototoxicité est un autre obstacle...

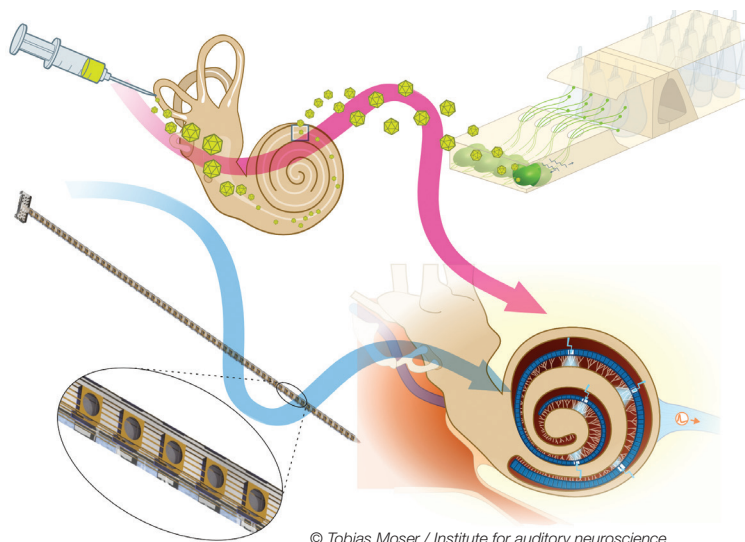
TB : Oui, au-delà de sélectionner une opsine appropriée, le vecteur viral et sa méthode d'administration, la restauration auditive par optogénétique



© DF

Tobias Moser, est ORL, professeur en neurosciences auditives et fondateur de l'Institute for auditory neuroscience de l'université de Göttingen, en Allemagne où il anime l'équipe de recherche « InnerEarLab ».

En septembre, Karl Deisseroth, Peter Hegemann et Dieter Oesterhelt ont reçu un **prix Lasker** pour leurs travaux pionniers sur l'optogénétique (lire p. 15).



© Tobias Moser / Institute for auditory neuroscience

► La mise au point d'un implant cochléaire optique nécessite d'avancer sur deux fronts : la thérapie génique (via des vecteurs viraux) pour rendre le nerf auditif photosensible (flèche rose) et le développement du dispositif implantable qui permettra de stimuler par la lumière les fibres de ce nerf (flèche bleue).

nécessite des avancées sophistiquées en optoélectronique pour la mise au point de l'implant optique. Historiquement, l'optogénétique emploie la stimulation par lumière bleue. Par conséquent, avec nos collaborateurs de Fribourg (Allemagne), nous nous concentrons sur le développement d'implants cochléaires optiques utilisant des micro LED bleues. De tels dispositifs permettent une remarquable densité d'émetteurs et ont été utilisés avec succès dans les études de restauration auditive par optogénétique. Toutefois, considérant les avantages de la lumière rouge – moindre dispersion et moindre risque de phototoxicité – et ceux des stimulateurs optiques passifs, nous avons initié, avec nos collaborateurs de Chemnitz (Allemagne), le développement d'un implant optique à conducteurs lumineux, pour lesquels la lumière est générée en dehors de la cochlée et acheminée en son intérieur par des conducteurs, similaires à des fibres optiques. Cette solution offre différents avantages tels qu'une plus grande stabilité dans le temps et l'absence d'élément potentiellement thermique dans la cochlée.

AD : L'oCI promet de meilleures performances que l'implant classique. Aujourd'hui, de quelles preuves disposons-nous concernant les avantages de l'oCI en termes de résolution spectrale, plage dynamique et propriétés temporelles ?

TB : Je me garderais bien d'avancer des chiffres pour le moment. Nos travaux précliniques indiquent que la résolution spectrale de l'oCI se rapproche de celle de l'audition normale pour les intensités faibles et modérées. La fidélité temporelle de la stimulation des neurones auditifs n'est pas éloignée de celle de l'audition acoustique, sans totalement atteindre ses performances ; mais elle se situe en deçà des performances de la stimulation électrique. Toutefois, il est à noter qu'à l'exception des stratégies de codage uti-

lisant la structure temporelle fine, cette caractéristique n'est généralement pas exploitée par les implants cochléaires électriques. Finalement, étant donné que la stimulation directe lumineuse des neurones auditifs court-circuite les micromécanismes sophistiqués actifs et la codification synaptique des sons dans la cochlée, la gamme d'intensité est réduite comparée à la stimulation acoustique, mais est toutefois plus élevée qu'avec un implant cochléaire classique.

AD : Dans le futur, la restauration auditive pourrait se faire par des approches médicamenteuses, des thérapies géniques de remplacement des gènes défectueux ou l'utilisation de cellules souches. Quelle sera la place de l'oCI dans ce paysage ?

TB : Oui, c'est une période très excitante ! En fait, comme d'autres, mon équipe travaille activement au développement de la thérapie génique qui sera disponible pour certaines formes de surdités génétiques. Néanmoins, je prédis que les aides auditives et les implants cochléaires demeureront les options principales dans les décennies à venir, car ces solutions permettent une restauration partielle de l'audition, quelle que soit la pathologie cochléaire.



Je prédis que les aides auditives et les implants cochléaires demeureront les options principales dans les décennies à venir.



AD : Quelles sont les prochaines étapes du développement de l'oCI et dans combien de temps un lancement commercial est-il envisageable ?

TB : Il nous reste beaucoup de paliers à franchir pour le développement et les procédures d'enregistrement auprès des autorités sanitaires, que ce soit pour la thérapie génique ou le dispositif implantable. Nous espérons initier le premier essai clinique fin 2025. ■

* Les virus adéno-associés et adéno-virus sont deux types de vecteurs utilisés en thérapie génique. Les virus adéno-associés ont comme avantages de très peu activer le système immunitaire et de permettre l'expression d'un gène durablement dans les cellules hôtes.

Nous remercions Antoine Huet, post-doctorant au sein de l'équipe de Tobias Moser, pour sa relecture.



Pour aller plus loin

A. Dieter et al. Towards the optical cochlear implant: optogenetic approaches for hearing restoration. *EMBO Molecular Medicine*, 2020, doi : 10.15252/emmm.201911618

S. Kleinlogel et al. Emerging Approaches for Restoration of Hearing and Vision. *Physiol Rev.* 2020 ; doi : 10.1152/physrev.00035.2019

C. Wrobel et al. Understanding and treating paediatric hearing impairment. *EBioMedicine*, 2021 ; doi : 10.1016/j.ebiom.2020.103171

La robotique monte en puissance



© Photocreo, Bechtner/AdobeStock

Les robots font petit à petit leur entrée dans les blocs opératoires ORL. Trois modèles sont actuellement utilisés en clinique : le Robotol, le Rosa et le Hearo. Chacun a ses spécificités, mais tous sont encore en cours de développement et donc destinés à être améliorés. Pour un double objectif : standardiser et améliorer l'insertion de l'implant.

Par Bruno Scala

« La réussite de l'implant cochléaire est multifactorielle, et la chirurgie n'est qu'un de ces facteurs. Mais c'est la seule étape pour laquelle on ne dispose que d'un unique essai », constate le Pr Yann Nguyen, chirurgien ORL à la Pitié-Salpêtrière (Paris). On peut en effet toujours changer les réglages de l'implant ou reprendre une rééducation (même s'il est préférable de ne pas avoir à le faire). La chirurgie, c'est sans filet. Ainsi, autant mettre toutes les chances de son côté. C'est précisément l'objectif de la robotique, qui a pris place, depuis quelques années, dans certains blocs opératoires en ORL. Il y a deux ans environ, le Robotol, développé grâce à un partenariat entre l'Inserm et la société française Collin, venait assister les équipes de la Pitié-Salpêtrière (lire notre article *Le Robotol s'implante au bloc*, dans AD#01). Le robot était alors compatible avec un certain nombre de porte-électrodes, issues de trois fabricants seulement. « Aujourd'hui tous les implants du marché sont compatibles, même celui de Nurotron, à l'exception d'un implant périmodulaire de Cochlear », recense Yann Nguyen, qui participe au développement du Robotol depuis la genèse du projet.

ÉVITER LES TRANSLOCATIONS

L'objectif du robot est, en ralentissant la vitesse et grâce à une insertion continue sans à-coup, d'éviter les translocations (pas-

sage de l'implant de la rampe tympanique vers la rampe vestibulaire) et plus généralement de préserver les structures de l'oreille et donc l'audition résiduelle. Une récente étude a montré que l'insertion robotisée permet de diminuer le nombre de translocations avec des implants droits [1]. En ce qui concerne les effets sur la compréhension de la parole, pour l'instant, il n'y a pas d'étude prouvant la supériorité de l'insertion par le robot par rapport à une insertion manuelle. « Mais il existe déjà des preuves de non infériorité, explique Yann Nguyen. Par ailleurs, nous avons besoin, pour établir ces preuves, de davantage de recul et de patients implantés par le robot. Aujourd'hui, on en compte environ 200, versus les milliers de patients implantés manuellement chaque année dans le monde. »

En outre, le Robotol est voué à évoluer. « Nous sommes en train de coupler le robot à un système de navigation afin de maîtriser l'axe d'insertion, explique l'ORL parisien. Nous allons aussi l'associer à des capteurs intelligents, comme l'ECOG ou des capteurs de force. » La première fournit des informations sur la fonction des cellules neurosensorielles, là où elles sont préservées.

La dernière phase du développement consistera à automatiser partiellement l'insertion : couplé à la navigation, le robot connaîtra l'angle d'insertion et, pendant celle-ci, ajustera sa trajectoire en fonction des réponses des capteurs.

TROIS ROBOTS EN CLINIQUE

Le Robotol n'est pas l'unique robot sur le marché pour l'implantation cochléaire. Deux autres sont d'ores et déjà utilisés en clinique : le Rosa, développé par la société montpellieraine Medtech, rachetée en 2016 par le groupe Zimmer Biomet, et le Hearo, conçu par l'entreprise suisse Cascination et MED-EL.

Le Rosa est un robot destiné à la neurochirurgie. Au CHU d'Amiens, dans le service ORL du Pr Cyril Page, la **Dr Nathalie Klopp** a collaboré avec le Pr Michel Lefranc, directeur du Groupement de recherches et d'études en chirurgie robotisée (Greco), afin d'utiliser ce robot pour l'implantation cochléaire. En 2019 et 2020, ils ont ainsi réalisé neuf implantations avec ce robot, avant que la crise sanitaire ne vienne stopper leur élan [2].

AMÉLIORATIONS À VENIR

Le Rosa est un robot de trajectoire (ou balistique). La trajectoire est planifiée en préopératoire, à partir d'un scanner. Dans un premier temps, le robot creuse dans l'os un tunnel d'accès très étroit puis, l'implant est inséré dans la cochlée à une vitesse constante de 0,5 m/s. Des améliorations ont déjà été portées depuis les premiers patients : « Avant, le robot devait se caler avec le scanner réalisé en préopératoire grâce aux vis fiduciaires, explique la Dr Klopp. Maintenant, le repérage est surfacique, ce qui signifie que le robot se repère directement sur le visage du patient. Cela réduit l'opération d'environ 30 minutes. » D'autres améliorations devraient voir le jour prochainement, selon la chirurgienne : « Nous réfléchissons avec les ingénieurs à adapter les outils chirurgicaux, notamment la gouttière qui guide l'implant jusqu'à la cochlée. C'est l'étape la plus compliquée, réalisée sous contrôle endoscopique. On essaie de l'automatiser. » Enfin, tout comme le Robotol, le Rosa devrait un jour calculer lui-même l'angle optimal du fraisage et de l'insertion. « Le but est de diminuer le risque de translocation, résume Nathalie Klopp. Le robot proposera plusieurs trajectoires sécurisées. Aujourd'hui, l'insertion robotisée n'est pas supérieure à l'implantation classique, mais il faut considérer le potentiel d'automatisation et d'optimisation. Dans dix ans, il est probable que les implantations ne se feront qu'avec un robot. »

FRAISAGE MILLIMÉTRÉ

Calculer l'angle d'insertion, c'est précisément ce que fait le Hearo, en association avec le logiciel de navigation Otoplan. En se fondant sur l'imagerie scanner, le logiciel calcule l'angle d'insertion optimal,

“
Dans dix ans, il est probable que l'implantation cochléaire ne se fera qu'avec un robot.

Dr Nathalie Klopp

”

afin de conserver les structures de la cochlée et éviter le nerf facial qui est monitoré tout au long de la procédure. Il fraise ensuite un tunnel d'un diamètre de 1,8 mm jusqu'à la fenêtre ronde, avec une précision inférieure à 0,3 mm. Le logiciel Otoplan détermine par ailleurs le porte-électrodes le plus adapté à la cochlée du patient, parmi le large portefeuille de MED-EL. Le chirurgien peut visualiser une modélisation des différents porte-électrodes insérés dans la cochlée et le logiciel détermine par ailleurs la profondeur d'insertion optimale. Une fois ces tâches préliminaires réalisées, le chirurgien n'a plus qu'à insérer le porte-électrodes dans le tunnel. Car contrairement au Rosa et au Robotol, le robot austro-suisse n'intervient pas dans l'étape d'insertion du porte-électrodes.

Grâce à la robotique, le travail du chirurgien est facilité, au bénéfice du patient, en garantissant une

meilleure préservation de son anatomie. Avec les progrès réalisés en parallèle en électrophysiologie et en imagerie peropératoire, permettant au spécialiste (ou bientôt au robot) d'avoir un retour en direct sur ses gestes, et avec l'utilisation de médicaments, l'insertion atraumatique est en ligne de mire.

LE ROBOTOL SE DÉPLOIE

En 2019, la Pitié-Salpêtrière était l'unique centre d'implantation équipé du Robotol en France. Depuis, il se répand sur le territoire. L'an dernier, le service du Pr Rémi Marianowski, au CHU de Brest, a franchi le pas. En septembre 2021, l'AP-HP a fait l'acquisition d'un deuxième exemplaire, pour l'hôpital Necker-Enfants malades, dans l'unité de la Dr Natalie Loundon. Le même mois, c'est le service nantais du Pr Philippe Bordure qui annonçait s'être équipé. Le CHU de Montpellier en possède également un, à des fins de recherche. Un succès qui ne se limite pas aux frontières de l'Hexagone. De grands noms de l'ORL ont été séduits : le service de Livio Presutti, à Bologne, celui de Thomas Lenarz à Hanovre, celui de Philippe Lefevre à Liège et celui du Pr Hao Wu à Shanghai.



© DR

La **Dr Nathalie Klopp** est chirurgienne ORL dans le service du Pr Cyril Page, au CHU d'Amiens.



© DR

Le **Pr Yann Nguyen** est chirurgien ORL dans le service du Pr Olivier Sterkers, à la Pitié-Salpêtrière (Paris) et membre de l'Institut de l'audition.

[1] H. Daoudi et al. *Otol Neurotol*, 2021 ; doi : 10.1097/MAO.0000000000003002

[2] N. Klopp-Dutote et al. *Clinical Otolaryngology*, 2021 ; doi : 10.1111/coa.13840