


Premiers succès de la thérapie génique dans la surdité congénitale DFNB9

Maxence Cornille , Mauricio Saenz-Roldan, Saaid Safieddine

Université Paris Cité, Institut Pasteur, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Inserm, CNRS, Fondation pour l'audition, Institut de l'audition, IHU reConnect, Paris, France.
maxence.cornille@pasteur.fr
mauricio.saenz-roldan@pasteur.fr
saaid.safieddine@pasteur.fr



> La surdité affecte aujourd'hui près de 430 millions de personnes dans le monde, dont environ 34 millions d'enfants. Elle est diagnostiquée chez un nouveau-né sur 500, et concerne la moitié des personnes âgées de plus de 80 ans [1]. Environ 70 % des surdités congénitales, ainsi qu'une part significative des surdités apparues à l'âge adulte, sont d'origine génétique. Les solutions actuelles, telles que les audioprothèses et les implants cochléaires, permettent une réhabilitation auditive, mais ne traitent pas la cause du déficit.

Au cours des dernières décennies, la thérapie génique a fait l'objet d'approches concrètes pour traiter un nombre croissant de maladies héréditaires, y compris celles affectant les fonctions sensorielles. Le succès des premiers essais pour la forme DFNB9 (*deafness B9*) de surdité génétique fait désormais de la thérapie génique une option crédible de traitement curatif pour certaines formes de surdité congénitale.

L'histoire débute en 2000, lorsque l'équipe dirigée par Christine Petit à l'Institut Pasteur de Paris identifie une mutation dans le gène *OTOF* comme cause de la surdité DFNB9, une forme de surdité profonde congénitale non syndromique, transmise selon le mode autosomique récessif [2]. Le rôle de la protéine codée par ce gène, l'otoferline, dans la transmission du signal sonore par les cellules sensorielles de la cochlée a ensuite été élucidé [3].

L'audition débute par la collecte des ondes acoustiques par le pavillon audi-

tif, qui les dirige vers la membrane tympanique. Sa vibration est ensuite transmise à la cochlée, organe de l'audition, où elle induit la dépolarisation des cellules sensorielles auditives : les cellules ciliées internes. Cette dépolarisation provoque l'ouverture de canaux calciques dépendant du potentiel électrique de membrane, ce qui provoque un influx rapide d'ions calcium (Ca^{2+}) dans les cellules sensorielles et une élévation de la concentration de Ca^{2+} dans la zone active synaptique. L'otoferline est produite par ces cellules, et agit comme senseur de Ca^{2+} , déclenchant la fusion des vésicules synaptiques et la libération ultrarapide du glutamate dans la fente synaptique. Ce neurotransmetteur active les neurones auditifs primaires, qui transmettent à leur tour l'information aux voies auditives centrales, jusqu'au cortex auditif.

L'étude du modèle murin de la surdité DFNB9 a mis en évidence la préservation de l'épithélium sensoriel de l'audition (organe de Corti), et l'absence de dégénérescence cellulaire malgré le dysfonctionnement des cellules ciliées internes, ce qui a ouvert la voie au développement d'une stratégie de thérapie génique visant à remplacer le gène muté par une version saine à l'aide d'un vecteur de transfert. Parmi les vecteurs les plus prometteurs, les virus adéno-associés (*adeno-associated virus*, AAV) se sont imposés en raison de leur faible immunogénicité, de leur large tropisme pour cibler les cellules sensorielles, et de leur capacité à induire une expression stable

du transgène. Le génome des AAV peut être facilement modifié pour différentes applications thérapeutiques. Cependant, dans le cas de la surdité DFNB9, la taille de l'ADN complémentaire (ADNc) du gène *OTOF* (5,8 kb) dépasse la capacité d'encapsulation d'un vecteur AAV classique (~ 4,7 kb). Pour contourner cette limitation, une stratégie de co-administration de deux vecteurs AAV, chacun contenant une moitié de l'ADNc *OTOF*, a été utilisée (*dual-AAV*). La synthèse d'une otoferline complète et fonctionnelle dans les cellules cibles co-transfectées est rendue possible grâce à la configuration « tête-bêche » des séquences répétées encadrant le génome viral (*inverted terminal repeats*, ITR), qui favorisent la recombinaison intracellulaire des deux moitiés du transgène [4] (→).

(→) Voir m/s n° 12, 2019, page 1213

Deux études ont ainsi montré que la thérapie génique dans le modèle murin de la surdité DFNB9 permettait de rétablir la présence de l'otoferline dans les cellules sensorielles auditives ainsi que leur fonctionnement synaptique, et d'améliorer les seuils de perception auditive [5, 6]. Surtout, l'une de ces études a montré que la thérapie génique, même réalisée chez des souris âgées d'un mois, donc après l'apparition de la surdité, permettait de la corriger [5]. Ces travaux ont ainsi ouvert la voie à plusieurs essais cliniques en cours à l'échelle internationale pour traiter les patients atteints de la surdité DFNB9. Tous reposent sur une stratégie *dual-AAV* similaire à celle utilisée dans les études

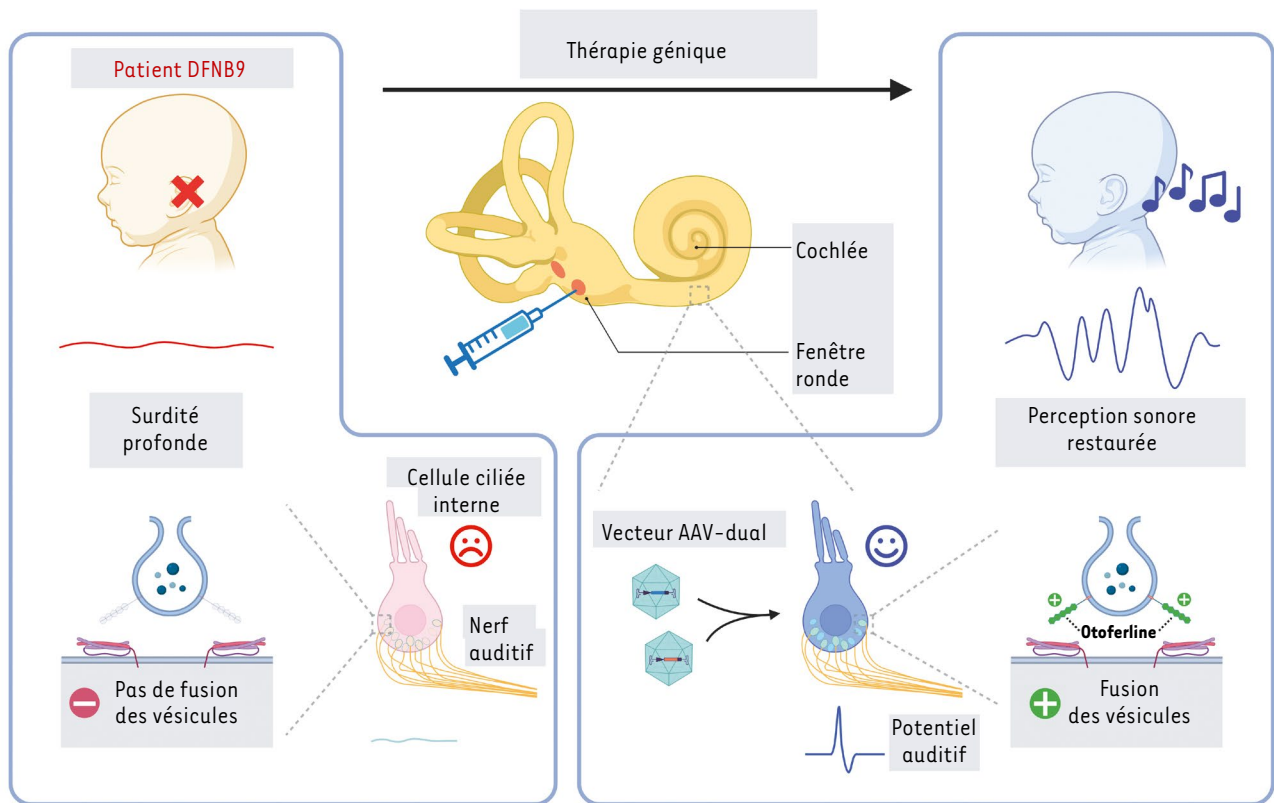


Figure 1. La thérapie génique de la surdité DFNB9 rétablit la présence de l'otoferline dans les cellules ciliées internes ainsi que la fonction auditive. À gauche : la surdité DFNB9 est une surdité profonde présente dès la naissance. L'absence d'otoferline dans les cellules sensorielles (cellules ciliées internes) de la cochlée empêche le relargage des vésicules synaptiques en réponse au stimulus acoustique. Au centre : l'injection locale, à travers la fenêtre ronde de la cochlée, du vecteur AAV-dual recombinant permet d'acheminer le gène thérapeutique *OTOF* jusqu'aux cellules sensorielles auditives. À droite : après cette thérapie génique, la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane plasmique des cellules sensorielles est rétablie, et la perception des sons est restaurée. Figure réalisée avec BioRender.

précliniques, consistant à délivrer la séquence d'ADNc codant l'otoferline sous forme de deux fragments insérés dans deux vecteurs AAV recombinants. Ces essais se distinguent cependant par les combinaisons spécifiques de sérotypes AAV et de promoteurs de gènes utilisés. Les sérotypes diffèrent principalement par la structure de la capsid des virus, influençant leur tropisme tissulaire, bien que celui-ci soit comparable pour le ciblage des cellules ciliées internes. Quant au choix du promoteur, il permet d'optimiser la spécificité cellulaire et l'expression du transgène thérapeutique.

À ce jour, cinq essais cliniques distincts visant à traiter la surdité DFNB9 par thérapie génique sont menés par des

entreprises ou institutions de recherche en Chine, aux États-Unis, en France et au Royaume-Uni. Tous dépendent d'une étape préliminaire essentielle : le diagnostic génétique rigoureux des patients atteints de surdité congénitale, afin d'identifier ceux porteurs de mutations délétères du gène *OTOF*. Les premiers résultats de ces essais, actuellement en phases I/II, sont très prometteurs (Figure 1).

Les premiers essais cliniques ont débuté en Chine en 2022. Une équipe de l'université de Fudan a conduit le premier essai clinique (ChiCTR2200063181), en utilisant un vecteur AAV de sérotype 1 (AAV1) et le promoteur du gène *MYO15* (codant la myosine XV), dont l'expression dans l'oreille interne est

restreinte aux cellules ciliées, pour l'expression du transgène *OTOF* [7]. Sur 425 patients éligibles, 6 enfants âgés de 1 an à 6 ans ont été traités unilatéralement. Une amélioration significative de l'audition a été constatée chez cinq d'entre eux, avec un seuil moyen de perception, déterminé par l'enregistrement des potentiels évoqués auditifs 26 semaines après l'injection thérapeutique monaurale, de 44 ± 11 dB SPL (décibels « sound pressure level »), ainsi qu'une amélioration significative de la perception de la parole. Un deuxième groupe de 5 enfants atteints de surdité DFNB9, âgés de 1,2 an à 11 ans, a ensuite été traité bilatéralement, avec également une franche amélioration du seuil de



Compagnie	Fudan University	Otovia Therapeutics	Regeneron Pharmaceuticals	Akouos, Inc.	Sensorion
Numéro d'essai clinique	ChiCTR2200063181 (Chine)	NCT05901480 (États-Unis)	NCT05788536 (États-Unis)	NCT05821959 (États-Unis)	NCT06370351 (États-Unis)
Date de début	01-09-2022	13-06-2023	29-03-2023	20-04-2023	17-04-2024
Pays de recrutement	Chine	Chine	États-Unis, Royaume-Uni, Espagne	États-Unis, Royaume-Uni, Canada, Taiwan	France, Australie
Injection	unilatérale/ bilatérale	unilatérale/ bilatérale	unilatérale	unilatérale	unilatérale
Sérotype AAV	AAV1	Anc80L65	AAV1	Anc80	AAV8
Promoteur du transgène	MY015	MY015	MY015	Non mentionné	Non mentionné

Tableau 1. Les différents essais cliniques en cours pour la thérapie génique de la surdité DFNB9 par la stratégie « dual-AAV ».

perception moyen (55 ± 21 dB SPL) 13 semaines après l'injection thérapeutique binaurale [8]. Des études complémentaires ont depuis confirmé que cette amélioration de l'audition constatée dans les deux groupes s'accompagne d'une meilleure perception de la parole et d'un développement cognitif accru [9, 10].

Un second essai clinique, effectué en Chine en 2023 par *Otovia Therapeutics* (NCT05901480), a utilisé un vecteur AAV d'un autre sérotype (Anc80L65), avec un tropisme élevé pour les cellules ciliées internes [11]. Cet essai a concerné 10 patients âgés entre 1,5 et 24 ans (dont un patient adolescent et un patient adulte), et ayant reçu l'injection thérapeutique unilatéralement ou bilatéralement [12, 13]. Une amélioration des seuils de perception de sons purs, déterminés par l'enregistrement des potentiels évoqués auditifs, a de nouveau été constatée, avec un seuil moyen de 52 ± 30 dB SPL six mois après l'injection thérapeutique. Étonnamment, cette étude a montré une meilleure efficacité du traitement chez les patients âgés de 5 à 8 ans, tandis que pour les patients plus jeunes (âgés de moins de 2 ans) ou plus âgés, la restauration auditive était moindre.

Parallèlement aux essais cliniques menés en Chine, deux entreprises ont lancé des essais de phase I/II (NCT05821959, NCT05788536) aux États-Unis. La première, *Akouos, Inc.* (rachetée ensuite par *Eli Lilly*), a lancé un essai en 2023, avec une stratégie fondée sur l'utilisation du vecteur AAV de sérotype Anc80. La seconde, *Decibel Therapeutics* (rachetée ensuite par *Regeneron Pharmaceuticals, Inc.*), a utilisé une approche similaire à celle de l'université de Fudan, combinant le même sérotype du vecteur AAV et le même promoteur du transgène. Ces essais sont encore en phase de recrutement des participants, mais des résultats préliminaires encourageants ont été communiqués à la communauté scientifique.

Un cinquième essai clinique a été lancé en 2024 par la société française *Sensorion* (NCT06370351), en utilisant un vecteur AAV de sérotype 8 (AAV8). Les premiers patients ont été traités, et les résultats préliminaires sont également encourageants. Les caractéristiques principales de ces cinq essais cliniques sont résumées dans le *Tableau 1*.

Parallèlement à ces stratégies de transduction des cellules avec un gène thérapeutique, qui vient s'ajouter à leur paire de gènes *OTOF* défectueux endogènes,

un autre essai (NCT06025032), mené par *HuidaGene Therapeutics*, exploite une stratégie d'« édition » de l'ARN messager utilisant le système CRISPR/Cas13, dans le but de corriger la mutation *in situ* en ciblant le transcrite du gène *OTOF*, sans modifier directement le génome. Cette correction post-transcriptionnelle de la mutation du gène, précise et réversible, présente un fort intérêt thérapeutique, notamment pour assurer la persistance de l'audition après sa restauration.

Bien que les différents essais cliniques de thérapie génique pour la surdité DFNB9 soient toujours en cours, les résultats connus à ce jour ont montré une remarquable amélioration de l'audition chez les patients traités, sans toxicité ni effet indésirable grave constaté, quels que soient les vecteurs utilisés pour le transfert du gène thérapeutique. Le suivi prolongé de ces patients permettra d'évaluer la durée de cette restauration de l'audition ainsi que la stabilité de l'expression du transgène, et de détecter l'apparition éventuelle d'effets indésirables tardifs. Il permettra également d'observer dans quelle mesure l'audition restaurée favorise l'apprentissage du langage parlé et le développement cognitif, notamment

chez les jeunes enfants. À ce titre, les grands écarts d'âge entre les patients inclus dans ces essais de thérapie génique soulèvent la question d'une éventuelle redéfinition de la période critique, classiquement située entre la naissance et l'âge de 3,5 ans, au-delà de laquelle les bénéfices de l'implant cochléaire diminuent [14]. La thérapie génique pourrait offrir aux patients une réhabilitation auditive plus physiologique que l'implant cochléaire, avec une meilleure discrimination fréquentielle et un champ perceptif étendu, ce qui faciliterait leur acquisition du langage parlé, même au-delà de la période critique traditionnelle, et améliorerait leur qualité de vie.

Cependant, bon nombre des patients les plus âgés ayant reçu l'injection intracochléaire du transgène étaient déjà porteurs d'un implant cochléaire contrôlé, ce qui rend difficile l'évaluation de l'effet propre de la thérapie génique sur le développement cognitif, indépendamment de l'apport de l'implant. L'augmentation du nombre des patients ayant bénéficié d'une thérapie génique et la prolongation de leur suivi médical permettront de mieux définir la place de cette thérapie dans la prise en charge de la surdité congénitale due à la mutation du gène *OTOF*.

Le succès de la thérapie génique pour la surdité DFNB9 ouvre par ailleurs des perspectives pour d'autres formes génétiques de surdité. Cette stratégie thérapeutique pourrait notamment être appliquée à des cas où la mutation du gène responsable de la surdité n'altère pas le développement des cellules ciliées ou la structure histologique de la cochlée. Elle apparaît également prometteuse pour compenser certaines pertes progressives de l'audition d'origine monogénique dans lesquelles l'architecture cochléaire est initialement préservée. Toutefois, une telle extension nécessitera de définir avec précision la fenêtre thérapeutique optimale où l'intervention peut cibler un nombre suffisant de cellules défectueuses encore présentes. ♦

Successful gene therapy for DFNB9 congenital deafness

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening: a silent revolution. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2151-64.
2. Yasunaga S, Grati M, Chardenoux S, et al. *OTOF* encodes multiple long and short isoforms: Genetic evidence that the long ones underlie recessive deafness DFNB9. *Am J Hum Genet* 2000 ; 67 : 591-600.
3. Roux I, Safieddine S, Nouvian R, et al. Otoferlin, defective in a human deafness form, is essential for

exocytosis at the auditory ribbon synapse. *Cell* 2006 ; 127 : 277-89.

4. Hardelin J-P, Safieddine S. Vers une thérapie génique de certaines surdités congénitales ? *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 1213-15.
5. Akil O, Dyka F, Calvet C, et al. Dual AAV-mediated gene therapy restores hearing in a DFNB9 mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019 ; 116 : 4496-501.
6. Al-Moyed H, Cepeda AP, Jung S, et al. A dual-AAV approach restores fast exocytosis and partially rescues auditory function in deaf otoferlin knock-out mice. *EMBO Mol Med* 2019 ; 11 : e9396.
7. Lv J, Wang H, Cheng X, et al. AAV1-hOTOF gene therapy for autosomal recessive deafness 9: a single-arm trial. *Lancet* 2024 ; 403 : 2317-25.
8. Wang H, Chen Y, Lv J, et al. Bilateral gene therapy in children with autosomal recessive deafness 9: single-arm trial results. *Nat Med* 2024 ; 30 : 1898-904.
9. Zhang L, Dong D, Yin Y, et al. Audiological characteristics following gene therapy in patients with autosomal recessive deafness 9. *Med* 2025 ; 6 : 100696.
10. Zhang J, Guo Z, Pan C, et al. Preliminary evidence for enhanced auditory cortex activation and mental development after gene therapy in children with autosomal recessive deafness 9. *Nat Hum Behav* 2025 ; 9 : 1457-69.
11. Landegger LD, Pan B, Askew C, et al. A synthetic AAV vector enables safe and efficient gene transfer to the mammalian inner ear. *Nat Biotechnol* 2017 ; 35 : 280-4.
12. Qi J, Tan F, Zhang L, et al. AAV-mediated gene therapy restores hearing in patients with DFNB9 deafness. *Adv Sci* 2024 ; 11 : 2306788.
13. Qi J, Zhang L, Lu L, et al. AAV gene therapy for autosomal recessive deafness 9: a single-arm trial. *Nat Med* 2025 ; 31 : 2917-26.
14. Sharma A, Gilley PM, Dorman MF, et al. Deprivation-induced cortical reorganization in children with cochlear implants. *Int J Audiol* 2007 ; 46 : 494-9.



Tarifs d'abonnement m/s - 2026

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur

www.medecinesciences.org

