



# La thérapie génique dans les surdités de l'enfant, en pratique

**N. Loundon, I Rouillon, M Parodi, F Denoyelle**

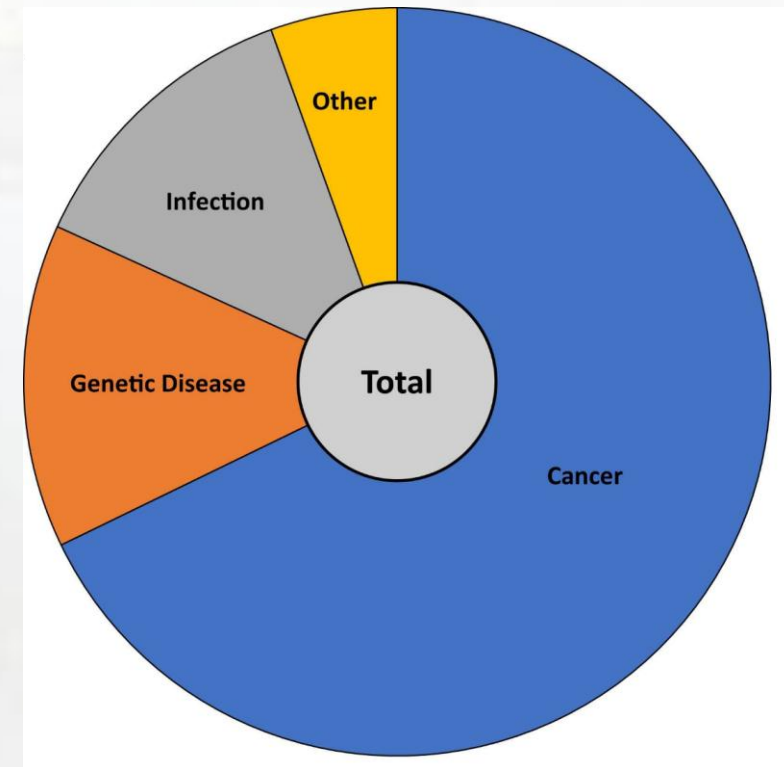
L'équipe du CIC et du Centre de Recherche en Audiologie de Necker

Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale  
Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes



# PRINCIPES DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE (TG)

- **Traiter ou prévenir une pathologie en modifiant ou remplaçant le gène défectueux ou absent**
- Plusieurs stratégies
  - Apporter une copie normale d'un gène muté
  - Inhiber ou modifier l'expression d'un gène muté
  - Ajouter un nouveau gène pour créer une **nouvelle fonction**
  - Apporter un matériel génétique pour **induire une réaction immunitaire**
- De nombreux essais cliniques dans d'autres indications
  - Beta-thalassémie, Hémophilie
  - DMLA, rétinite pigmentaire
  - Atrophie spinale infantile
  - Achondroplasie
  - Oncologie, immunologie



# PRINCIPES DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE (TG)

## ***In Vivo***

*Le vecteur porteur de l'ADN thérapeutique est injecté directement*

## ***Ex vivo***

*Les cellules à traiter sont extraites, modifiées, puis réinjectées*

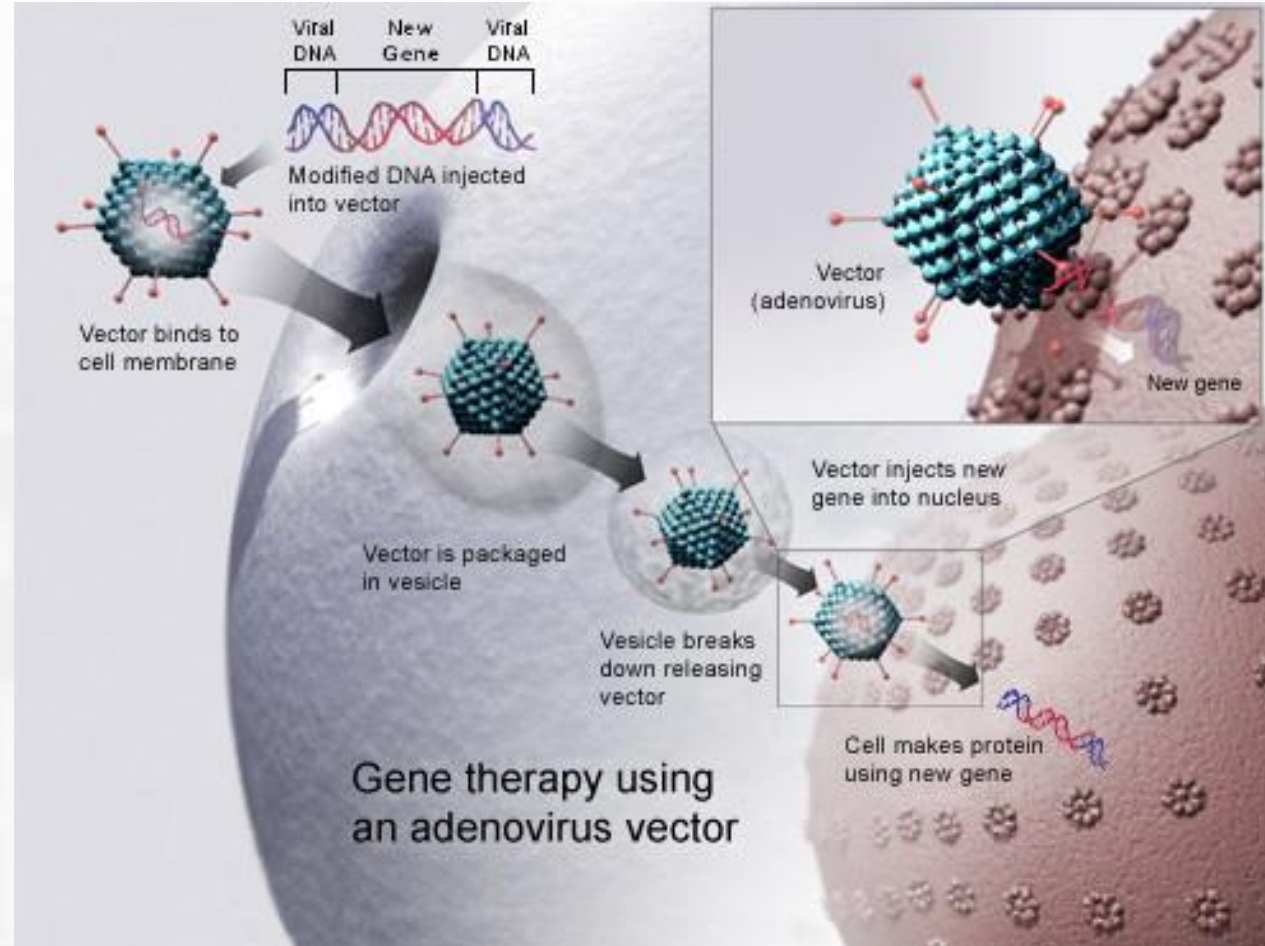
***Pathologies actuellement traitées par GT en utilisant l'adénovirus associé (AAV) comme vecteur***

*Bêta-thalassémie, hémophilie*

*DMLA, rétinite pigmentaire*

*Amyotrophie spinale infantile*

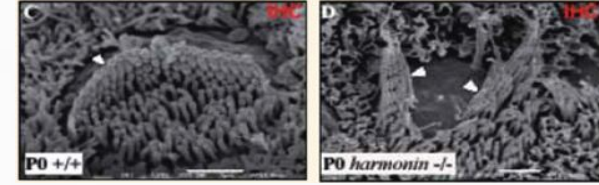
*Achondroplasie*



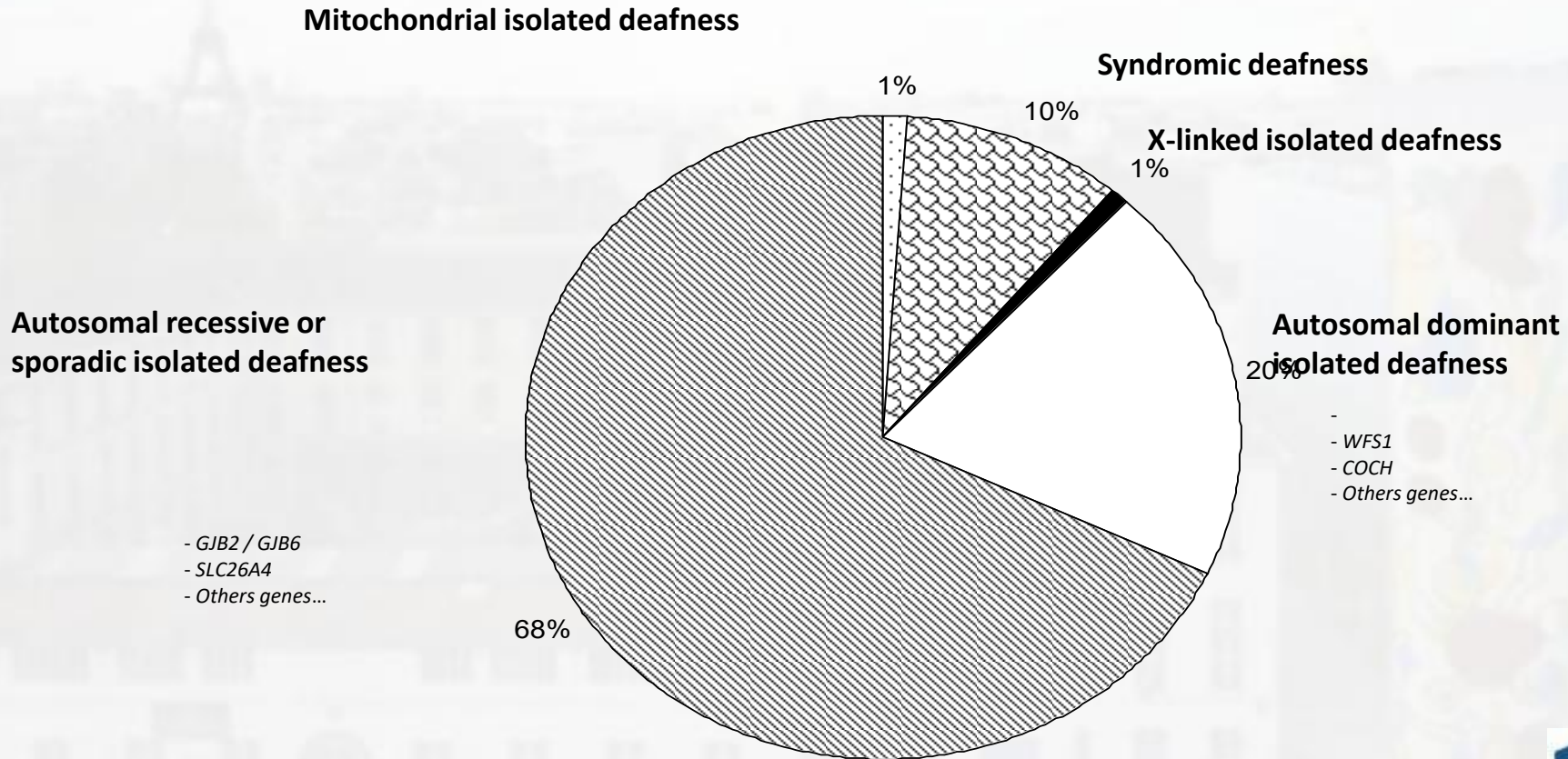


# Bilan Génétique

> 170 gènes connus impliqués dans les SNS

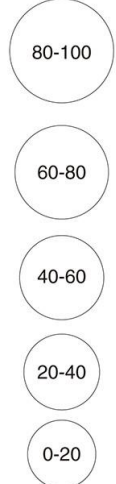


C. Petit, 2017



S. Marlin, 2017

**PANTHER Protein Class**



- cell adhesion molecule
- cell junction protein
- cytoskeletal protein
- enzyme modulator
- membrane traffic protein
- defense/immunity protein
- extracellular matrix protein
- surfactant
- receptor
- transporter
- protease
- hydrolase
- phosphatase
- calcium-binding protein
- signaling molecule
- transcription factor
- nucleic acid binding
- transmembrane receptor
- regulatory/adaptor protein
- kinase
- ligase
- transferase
- lyase
- oxidoreductase

**Tectorial membrane**

tight junction (CLDN14)  
other cytoskeleton (CEACAM16)  
extracellular matrix (COL2A1, COL9A1, COL9A3, COL11A1, OTOG, OTOGL, TECTA)



**Inter dental cell**

gap junction (GJB2, GJB6)  
other cytoskeleton (CEACAM16)  
receptor, ligand (EDN3)  
channel, transporter (CLIC5, WFS1)  
extracellular matrix (OTOA, OTOG, OTOGL)  
transcription factor (CHD7, EYA1, SOX10)



**Spiral limbus**

myosin (MYH9)  
gap junction (GJB2, GJB3, GJB6)  
receptor, ligand (ESRRB)  
channel, transporter (P2RX2, WFS1)  
extracellular matrix (COL2A1, COL4A3, COL4A5, COL9A1, COL9A3, COL11A2, OTOA)  
transcription factor (CHD7, EYA1, EYA4)  
enzyme (SERPINB6)  
others (CCDC50)



**Inner sulcus cell**

myosin (MYH9)  
gap junction (GJB2, GJB6)  
receptor, ligand (EDN3)  
channel, transporter (WFS1)  
extracellular matrix (COL4A3, COL4A4, COL4A5)  
transcription factor (EYA1, EYA4, SOX10)  
enzyme (ADCY1, CLPP, SERPINB6)



**Spiral ganglion**

receptor ligand (EDN3, ESRRB)  
channel, transporter (P2RX2, SLC17A8, WFS1)  
extracellular matrix (COL4A6)  
transcription factor (CHD7, EYA1, EYA4, PAX3, SOX10)  
signalling (CABP2, TBC1D24)  
enzyme (GIPC3, KARS, MSRB3, PNPT1, PRPS1, TMPRSS3)  
others (CLRN1, DFNB59, OTOF, TBC1D24, TSPEAR, MIR96)



**Inner hair cell**

actin binding (ACTG1, ESPN, RDX, SYNE4, TRIOBP)  
myosin (MYH14, MYO3A, MYO6, MYO7A, MYO15A)  
cadherin (CDH23, PCDH15)  
tight junction (CLDN14, MARVELD2, TJP2)  
other cytoskeleton (CEACAM16, GPR98, PDZD7, TPRN, USH1C, WHRN)  
receptor, ligand (EDN3, EDNRB, EPS8, ESRRB, ILDR1, VLGRI)  
channel, transporter (CLIC5, LHFPL5, LOXHD1, P2RX2, SLC17A8, TMC1, WFS1)  
extracellular matrix (OTOA, OTOGL, STRC)  
transcription factor (CHD7, EYA1, POU4F3, SIX1)  
signalling (CABP2, CIB2, GFSM2)  
enzyme (ADCY1, CLPP, GIPC3, GRXCR1, GRXCR2, KARS, LRTOMT/COMT2, MSRB3, PNPT1, PRPS1, PTIPRO, SERPINB6, TMPRSS3)  
others (CLRN1, DFNB59, ELMOD3, MIR96, OTOF, USH2A, SANS, SMAC/DIABLO, SMPX, TBC1D24, TMIE, TSPEAR)



**Reissner's membrane**

myosin (MYH9)  
cadherin (CDH23)  
tight junction (CLDN14)  
other cytoskeleton (TPRN)  
receptor, ligand (ESRRB)  
channel, transporter (P2RX2, WFS1)  
extracellular matrix (COL4A3, COL4A5)  
transcription factor (CHD7, EYA1, GRHL2, POU3F4, SOX10)  
others (BDP1, GRHL2, TMIE)



**Stria vascularis**

myosin (MYH14)  
gap junction (GJB2, GJB6)  
tight junction (MARVELD2)  
receptor, ligand (EDN3, ESRRB)  
channel, transporter (KCNE1, KCNJ10, KCNQ1, WFS1)  
extracellular matrix (COL4A3, COL4A5, COL4A6, COL11A1, COL11A2)  
transcription factor (CHD7, EYA1, GRHL2, PAX3, Six1, SOX10)  
enzyme (SERPINB6)  
others (BDP1, CCDC50, NDP, TMIE, TSPER)



**Spiral ligament**

myosin (MYH9, MYH14)  
gap junction (GJB2, GJB3, GJB6)  
receptor, ligand (ESRRB)  
channel, transporter (WFS1)  
extracellular matrix (COCH, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, COL9A1, COL9A3, COL11A1, COL11A2)  
transcription factor (CHD7, EYA1, POU3F4)  
enzyme (CRYM, SERPINB6)  
others (BDP1, CCDC50)



**Spiral prominence**

myosin (MYH9, MYH14)  
gap junction (GJB2, GJB6)  
channel, transporter (P2RX2, SLC26A4, WFS1)  
extracellular matrix (COL4A3, COL4A5, OTOGL)  
transcription factor (CHD7, EYA4, SOX10)  
others (SMPX)



**External sulcus cell**

myosin (MYH9, MYH14)  
gap junction (GJB2, GJB6)  
channel transporter (SLC26A4, WFS1)  
extracellular matrix (COCH, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL11A1, COL11A2)  
transcription factor (EYA4, SOX10)  
enzyme (SERPINB6)



**Claudius' cell**

myosin (MYH9, MYH14)  
gap junction (GJB2, GJB6)  
tight junction (CLDN14)  
other cytoskeleton (TPRN)  
receptor, ligand (EDN3, ESRRB)  
channel, transporter (LHFPL5, WFS1)  
extracellular matrix (COL11A1, COL11A2, OTOGL)  
transcription factor (EYA1, EYA4, SOX10)  
enzyme (ADCY1, PRPS1, SERPINB6)  
others (TMIE)



**Hensen's cell**

myosin (MYH9, MYH14)  
gap junction (GJB2, GJB6)  
tight junction (CLDN14)  
other cytoskeleton (TPRN)  
receptor, ligand (EDN3, ESRRB, ILDR1)  
channel, transporter (LHFPL5, WFS1)  
transcription factor (EYA1, EYA4, SOX10)  
signalling (GFSM2)  
enzyme (ADCY1, CLPP)  
others (TMIE)



**Supporting cell**

myosin (MYH9, MYH14, SYNE4, TRIOBP)  
gap junction (GJB2, GJB6)  
tight junction (CLDN14, TJP2)  
other cytoskeleton (CEACAM16, TPRN)  
receptor, ligand (ESRRB, ILDR1)  
channel, transporter (LHFPL5, P2RX2, WFS1)  
extracellular matrix (OTOGL)  
transcription factor (EYA1, SOX10)  
signalling (CIB2, GFSM2)  
enzyme (ADCY1, CLPP, GIPC3, GRXCR1, GRXCR2, KARS, LRTOMT/COMT2, MSRB3, PNPT1, PRPS1, PTIPRO, SERPINB6)  
others (CCDC50, ELMOD3, SMPX, TMIE)



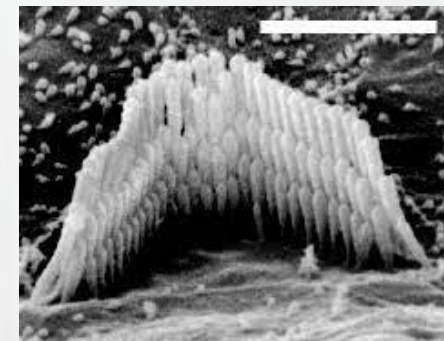
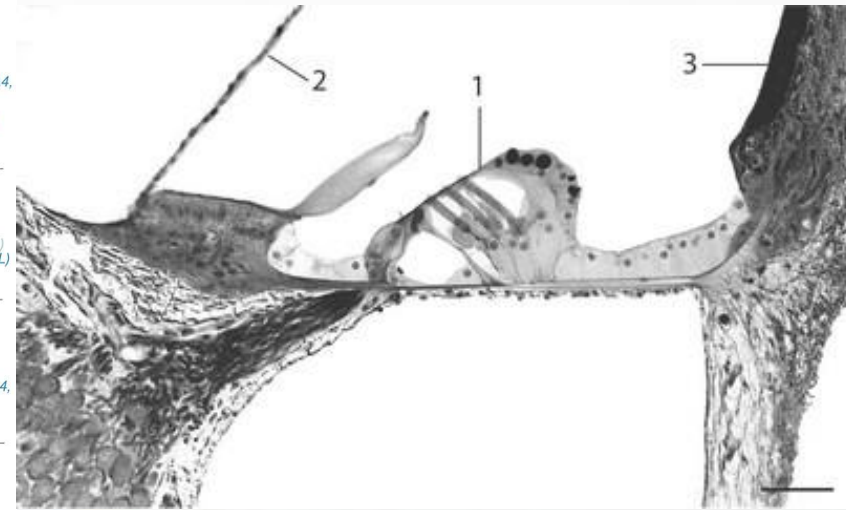
**Pillar cell**

actin binding (ACTG1, SYNE4, TRIOBP)  
myosin (MYH9, MYH14)  
gap junction (GJB2, GJB6)  
tight junction (CLDN14, TJP2)  
other cytoskeleton (CEACAM16, TPRN)  
receptor, ligand (ESRRB, ILDR1)  
channel, transporter (LHFPL5, P2RX2, WFS1)  
extracellular matrix (OTOGL)  
transcription factor (CHD7, EYA1, SOX10)  
signalling (GFSM2)  
enzyme (CLPP, LRTOMT/COMT2, PNPT1)  
others (CCDC50, DFNB59, ELMOD3, SMPX, TMIE)



**Outer hair cell**

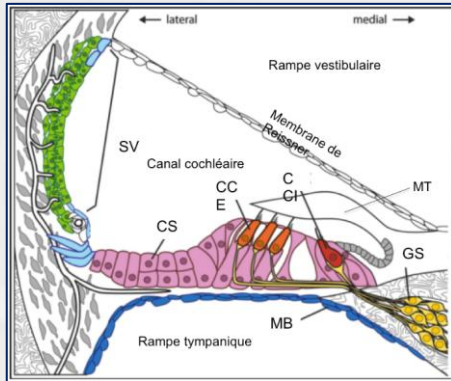
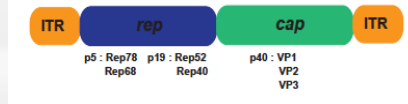
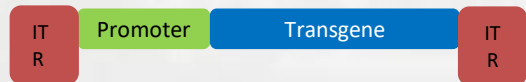
actin binding (ACTG1, ESPN, RDX, SYNE4, TRIOBP)  
myosin (MYO3A, MYO6, MYO7A, MYH9, MYH14, MYO15A)  
cadherin (CDH23, PCDH15)  
tight junction (CLDN14, MARVELD2, TJP2)  
other cytoskeleton (CEACAM16, GPR98, PDZD7, TPRN, USH1C, WHRN)  
receptor, ligand (EDN3, ESRRB, EPS8, ILDR1, VLGRI)  
channel, transporter (CLIC5, KCNQ4, LHFPL5, LOXHD1, P2RX2, SLC26A5, TMC1, WFS1)  
extracellular matrix (OTOGL, STRC)  
transcription factor (CHD7, EYA1, POU4F3, SIX1)  
signalling (CABP2, CIB2, GFSM2)  
enzyme (ADCY1, CLPP, GIPC3, GRXCR1, GRXCR2, KARS, LRTOMT/COMT2, MSRB3, PNPT1, PRPS1, PTIPRO, SERPINB6)  
others (CCDC50, CLRN1, DFNB59, ELMOD3, MIR96, OTOF, SANS, SMAC/DIABLO, SMPX, TBC1D24, TMIE, TSPEAR, USH2A)



# Thérapie Génique dans l'oreille interne

## ■ Vecteur utilisé: Adénovirus associé (AAV)

- ▶ Simple brin ADN, très petit vecteur
- ▶ Non-pathogène
- ▶ Immunogénicité faible
- ▶ 12 sérotypes naturels et 108 recombinés: cellules ciblées, moins immunogénicité



### Adénovirus associé (AAV)

#### ■ Cellules Ciliées

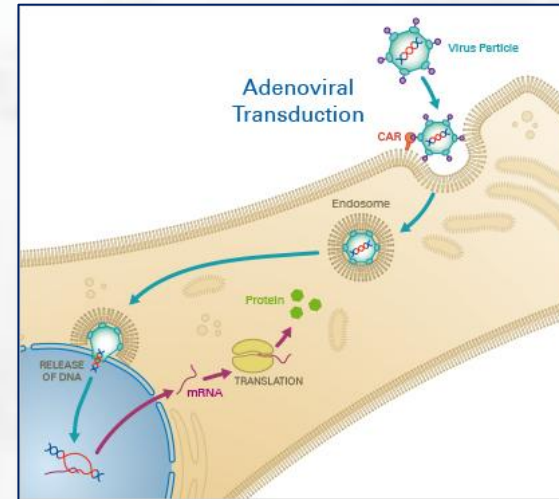
- ▶ Usher, Otoferline, Stéréociline

#### ■ Cellules Strie Vasculaire

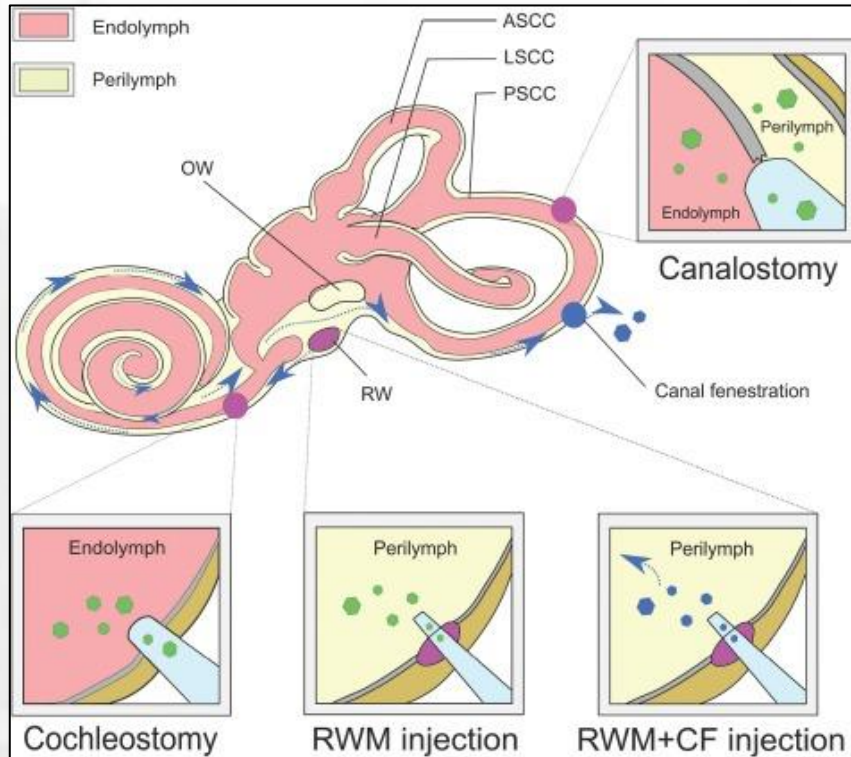
- ▶ Waardenburg

#### ■ Cellules Supports

- ▶ GJB2



# Oreille interne et TG



Omichi *et al.*, Hum Mol Genet., 2019.

- Organe isolé, diffusion limitée
- Volume faible 10-15 gouttes

- **Les voies d'abord**
  - Cochléostomie
  - Fenêtre ronde
  - Fenêtre ovale
  - Canalostomie



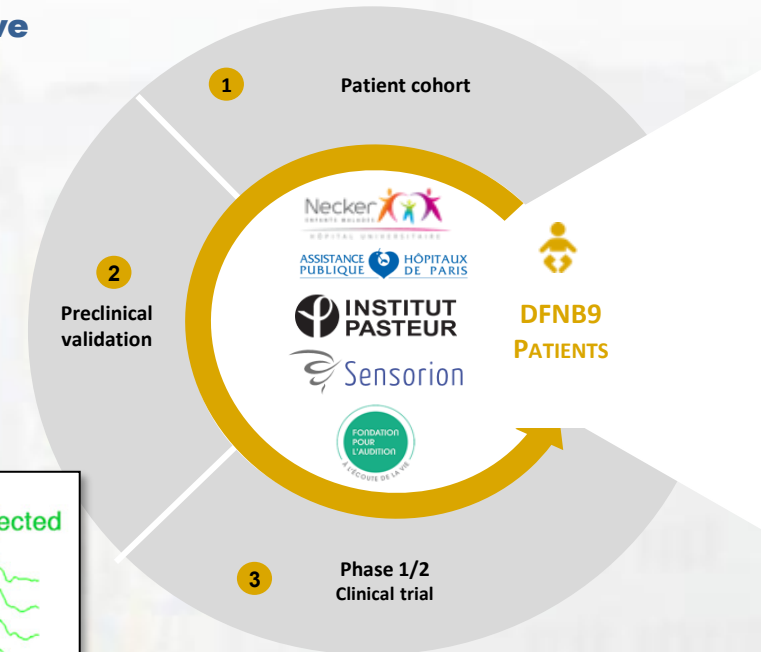
# DFNB9: “LE” candidat à la TG

- Entraîne une surdité avec neuropathie auditive
- Connaissance fine de la physiopathologie
  - Atteinte synaptique isolée
  - Structures de l’oreille interne préservées
- Modèle de souris pertinent
  - Mimant la pathologie/ efficacité du TT
- Fenêtre thérapeutique adaptée: Souris ma

RHU Audinnove  
ANR



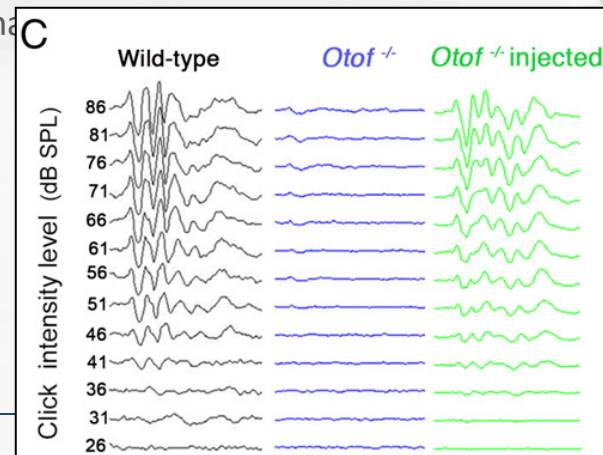
AUDINNOVE



**Dual AAV-mediated gene therapy restores hearing in a DFNB9 mouse model**

Omar Akil<sup>a</sup>, Frank Dyka<sup>b</sup>, Charlotte Calvet<sup>c,d,e</sup>, Alice Emptoz<sup>c,d,e</sup>, Ghizlene Lahlou<sup>c,d,e</sup>, Sylvie Nouaille<sup>c,d,e</sup>, Jacques Boutet de Monvel<sup>c,d,e</sup>, Jean-Pierre Hardelin<sup>c,d,e</sup>, William W. Hauswirth<sup>b</sup>, Paul Avan<sup>f</sup>, Christine Petit<sup>c,d,e,g,1</sup>, Saaid Safieddine<sup>c,d,e,h,1</sup>, and Lawrence R. Lustig<sup>i</sup>

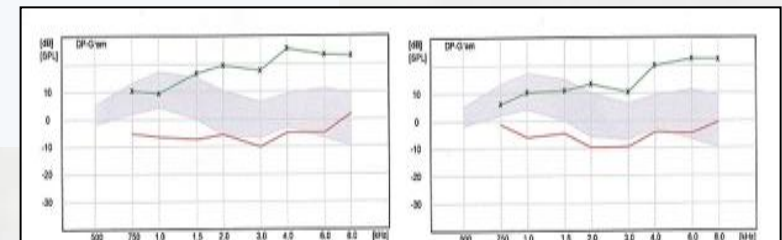
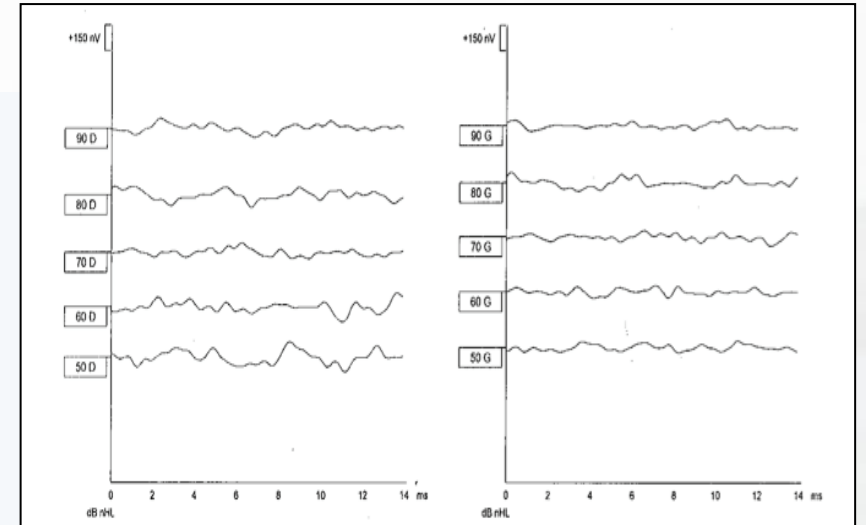
<sup>a</sup>Department of Otolaryngology–Head and Neck Surgery, University of California, San Francisco, CA; <sup>b</sup>Department of Ophthalmology, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL 32610; <sup>c</sup>Genetics and Physiology of Hearing Laboratory, Institut Pasteur, 75015 Paris, France; <sup>d</sup>Inserm Unité Mixte de Recherche en Santé 1120, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, 75015 Paris, France; <sup>e</sup>Complexité du Vivant, Sorbonne Universités, F-75005 Paris, France; <sup>f</sup>Laboratoire de Biophysique Sensorielle, Faculté de Médecine, Centre Jean Perrin, Université d’Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France; <sup>g</sup>Collège de France, 7505 Paris, France; <sup>h</sup>Centre National de la Recherche Scientifique, 75794 Paris, France; and <sup>i</sup>Department of Otolaryngology–Head and Neck Surgery, Columbia University Medical Center and New York Presbyterian Hospital, New York, NY 10032



# Neuropathies Auditives

## Aspects cliniques

- 5-10% des surdités de perception
- Audio Tonale: Subnormale à surdité profonde
- Audio Vocale: faible compréhension parole
- PEA désynchronisés
- Otoémissions acoustiques (souvent) normales



⚠ Pathologies NON repérées par les OEA (en maternité :PEAa ++)

# Neuropathies Auditives

## Etiologies

### Centrale

- Hyperbilirubinémie, Mitochondriales

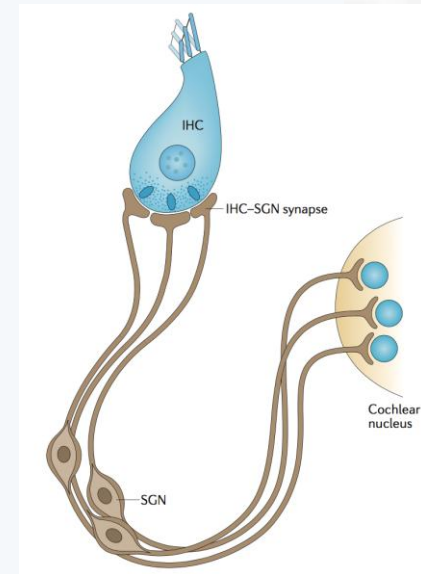
### Nerf

- Héréditaire sensori-motrice
- Début tardif (10-15 ans)
- VIIIc anormal

### Synapse

#### OTOF : Protéine Otoferline (surdité DFNB9)

- Non-syndromique - récessive
- Prévalence: ~**28,000** aux (USA + EU + Japon) (8,000)
- Incidence: ~**1,080** /an (USA + EU + Japon)



Berlin et al. 2010





# ESSAI CLINIQUE: **AUDIOGENE**

## ■ Etude multicentrique

- ▶ Paris - Necker
- ▶ Sydney
- ▶ D'autres en attente ouverture

## ■ Candidats

- ▶ Enfants de 6 à 31 mois
- ▶ Surdité bilatérale sévère à profonde
- ▶ DFNB9 confirmée

## ■ Modalités

- ▶ Une injection unilatérale intra-cochléaire

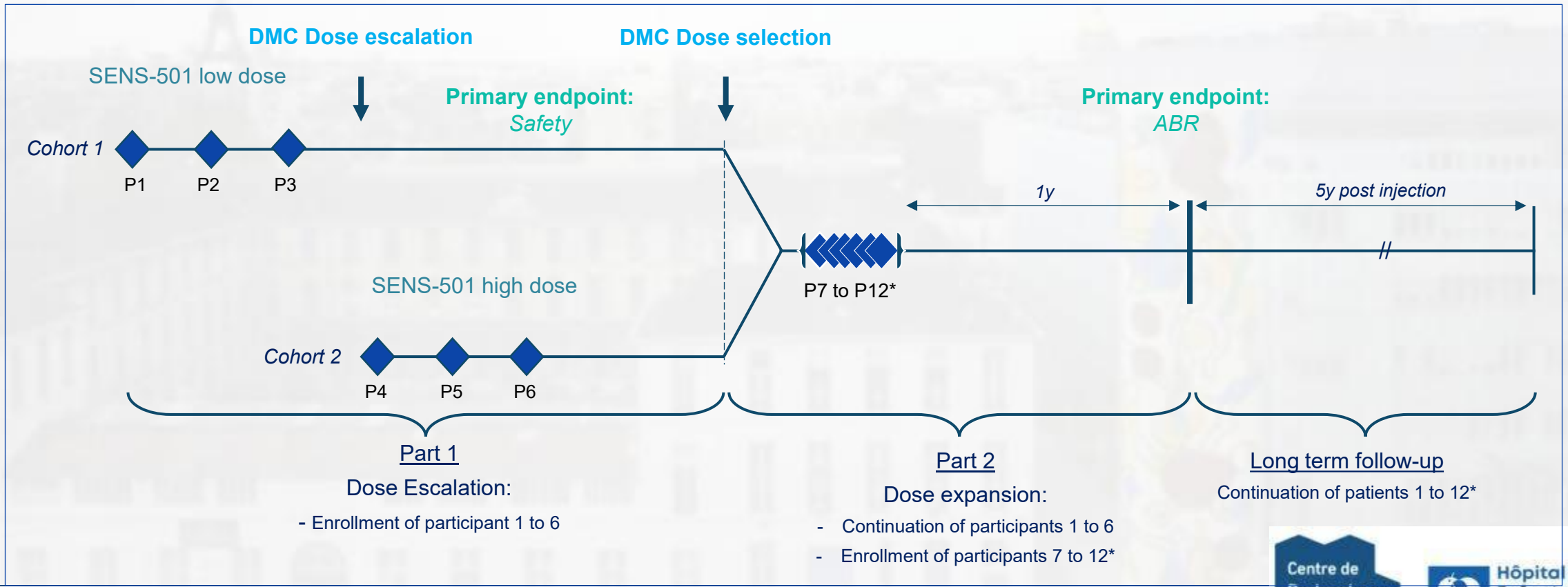
## Projet Audinnove





# ESSAI CLINIQUE AUDIOGENE

Audiogene, a Phase 1/2 clinical trial in homogenous population of infants and toddlers, aged 6 to 31 months, naive of cochlear implants, to assess safety, tolerability, and efficacy of SENS-501 following unilateral injection into the cochlea





# Audiogene

## 1ER COHORTE INJECTEE



- 3 patients
- Pas de toxicité limitant la dose, pas d'événements indésirables graves
- La fonction vestibulaire et les émissions otoacoustiques (OEA) sont restées inchangées par rapport à la base
- L'administration et la procédure chirurgicales sont bien tolérées

## 2DE COHORTE INJECTEE



- 3 patients
- Aucun événement indésirable grave
- La fonction vestibulaire et les OEA sont restées inchangées par rapport à la base
- L'administration et la procédure chirurgicales sont bien tolérées
- Données d'efficacité en cours de collecte, résultats intermédiaires

## 3EM COHORTE EN ATTENTE



Étude de l'histoire naturelle en cours (OTOCONEX) : soutien à l'identification patients éligibles

- En attente de Validation AE: Protocole adapté, 6 nouveaux patients





# ESSAI CLINIQUE AUDIOGENE

## Cohorte 1 aractéristiques cliniques des patients inscrits (SENS-501 faible dose)

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
<b>Site Location</b>	Sydney Cochlear Implant Centre, Australia	Paris Necker Hospital, France	Sydney Cochlear Implant Centre, Australia
<b>Age of Dosing (months)</b>	14	11	11
<b>Cochlear Implant History</b>	None	None	None
<b>Administration</b>	Right	Left	Right
<b>DPOAE Status at Baseline</b>	Present	Present	Present
<b>Pathogenic OTOF Variant</b>	c.2887C>T p.(Arg963*) / c.2957G>C p.(Arg986Pro) / c.3400C>T p.(Arg1134*)	c.1622G>A p.(Gly541Asp) / c.1768G>T p.(Glu590*)	Homozygote c.5567G>A p.(Arg1856Gln)
<b>Dose Received (vg/ear)</b>	1.5 10E11	1.5 10E11	1.5 10E11
<b>Surgical Delivery</b>	Uneventful	Uneventful	Uneventful



## 5 ESSAIS CLINIQUES PHASE I/II DEPUIS 2023

### Phase I

Étudie la **tolérance** de l'organisme au médicament et ses effets secondaires.

Comprendre la **biodistribution**

Détermine la **dose optimale** et le protocole d'administration

### Phase II

Déterminer dans **quelles indications** la posologie et le **protocole d'administration** du médicament sont les plus efficaces.

Évaluer la **tolérance** à court terme.

**Refreshgene**  
Therapeutics (China)

**Otovia Therapeutics**  
(China)

Akouos / **Lilly** (USA /  
Taiwan)

**Regeneron** – Decibel (USA /  
Spain / UK)

**Sensorion – Audiogene**  
(France / Australia)

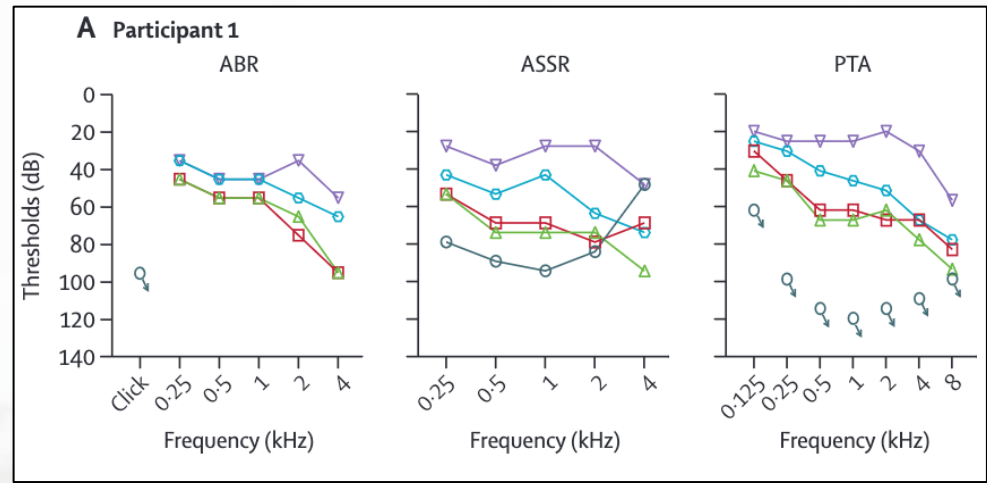




# RÉSULTATS

Jun Lv et al. Lancet, Janv 2024

■ Chine/ Refreshgene Therapeutics



**AAV1-hOTOF gene therapy for autosomal recessive deafness 9: a single-arm trial**

Jun Lv\*, Hui Wang\*, Xiaoting Cheng\*, Yuxin Chen\*, Daqi Wang\*, Longlong Zhang, Qi Cao, Honghai Tang, Shaowei Hu, Kaiyu Gao, Mengzhao Xun, Jinghan Wang, Zijing Wang, Biyun Zhu, Cheng Cui, Ziwen Gao, Luo Guo, Sha Yu, Luoying Jiang, Yanbo Yin, Jiajia Zhang, Bing Chen, Wuqing Wang†, Renjie Chai†, Zheng-Yi Chen†, Huawei Li†, and Yilai Shu†

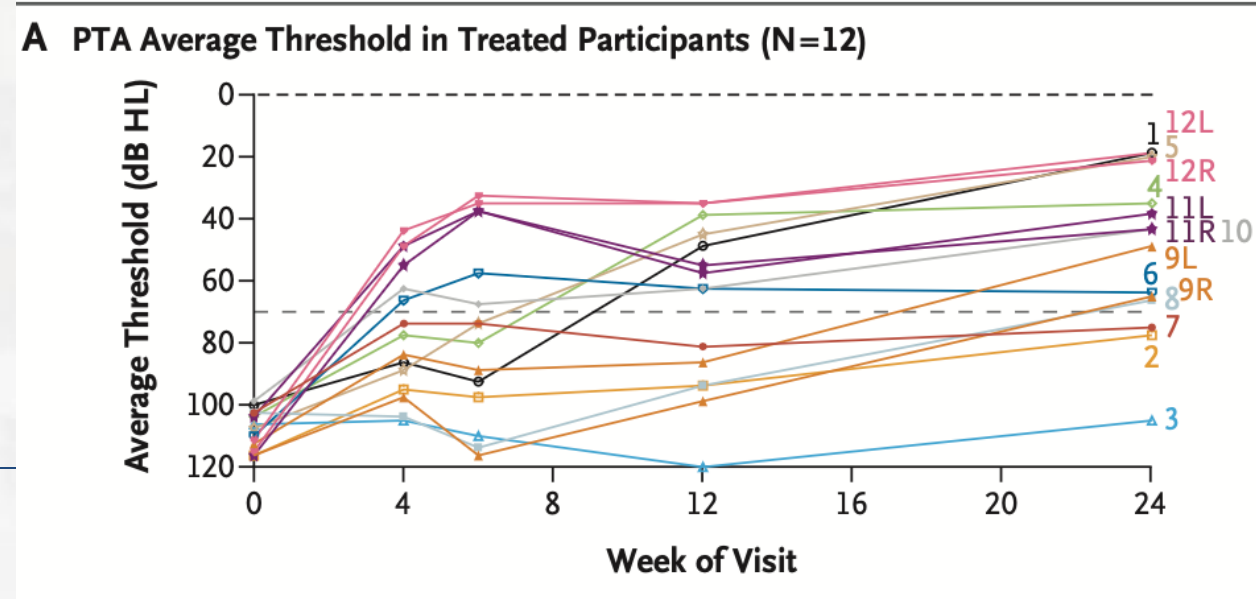
■ USA/ Regeneron Pharmaceuticals/ E. Lilly

**DB-OTO Gene Therapy for Inherited Deafness**

Authors: Vassili Valayannopoulos, M.D., Ph.D., Manohar Bance, M.B., Ch.B., Daniela S. Carvalho, M.D., John H. Greinwald, Jr., M.D., Steven A. Harvey, M.D., Akira Ishiyama, M.D., Evie C. Landry, M.D., et al., for the CHORD Study Group\* Author Info & Affiliations

Published October 12, 2025 | DOI: 10.1056/NEJMoa2400521 | Copyright © 2025

V Valayannopoulos et al. NEJM, Oct 2025



- Autres cas DFNB9
- GJB2 / Sterociline/ Usher 2

Review

## Towards the Clinical Application of Gene Therapy for Genetic Inner Ear Diseases

Ghizlene Lahlou <sup>1,2</sup>, Charlotte Calvet <sup>1,3</sup>, Marie Giorgi <sup>1</sup>, Marie-José Lecomte <sup>1</sup> and Saaid Safieddine <sup>1,4,\*</sup>

Table 1. Preclinical studies of gene therapy in mouse models of genetic hearing impairment.

Gene (Deafness)	Mouse Model	Stage	Approach	Vector	Strategy	Results	References
VGLUT3 (DFNA25)	<i>Vglut3</i> <sup>-/-</sup>	Mature	RW	AAV2/1	Replacement	Improvement in hearing to near-normal ABR thresholds	Akil et al., 2012 [8]
		Neonatal	RW/Co	AAV2/1	Replacement		
GJB6 (DFNB1)	<i>Gjb6</i> <sup>-/-</sup>	In utero	Otocyst	-	Replacement	Improvement of hearing (thresholds: 50 dB)	Miwa et al., 2013 [16]
		Neonatal	PSCC	BAAV	Replacement	Protein production without hearing improvement	Crispino et al., 2017 [17]
GJB2 (DFNB1)	Foxg1-cCx26KO	Neonatal	Co	AAV2/1	Replacement	Protein production without hearing improvement	Yu et al., 2014 [18]
MSRB3 (DFNB74)	<i>MsrB3</i> <sup>-/-</sup>	In utero	Otocyst	AAV2/1	Replacement	Improvement in hearing to near-normal ABR thresholds	M.-A. Kim et al., 2015 [12]
				<i>Tmc1</i> <sup>Δ/Δ</sup>	AAV2/1	Replacement	Partial improvement of hearing (thresholds: 90 dB)
TMC1 (DFNB7/11)	<i>Tmc1</i> <sup>Δ/Δ</sup>	Neonatal	RW	AAV2/Anc80L65	Replacement	Partial improvement of hearing (thresholds: 60 dB) Improvement of auditory cortex responses	Nist-Lund et al., 2019 [20]
				<i>Tmc1</i> <sup>Y182C/Y182C</sup>	Neonatal	NR	AAV2/Anc80L65



# DÉPISTAGE **GÉNÉTIQUE** NEONATAL DE LA SURDITE

## Génétiques fréquentes

GJB2 MYO15A MYO7A

**Avec Traitement:** OTOF

**Pharmaco-sensible:** 12sRNA

## Non repérées par le dépistage auditif

STRC OTOA

## Rapidement progressives

SLC26A4 WFS1 GATA3 ACTG1



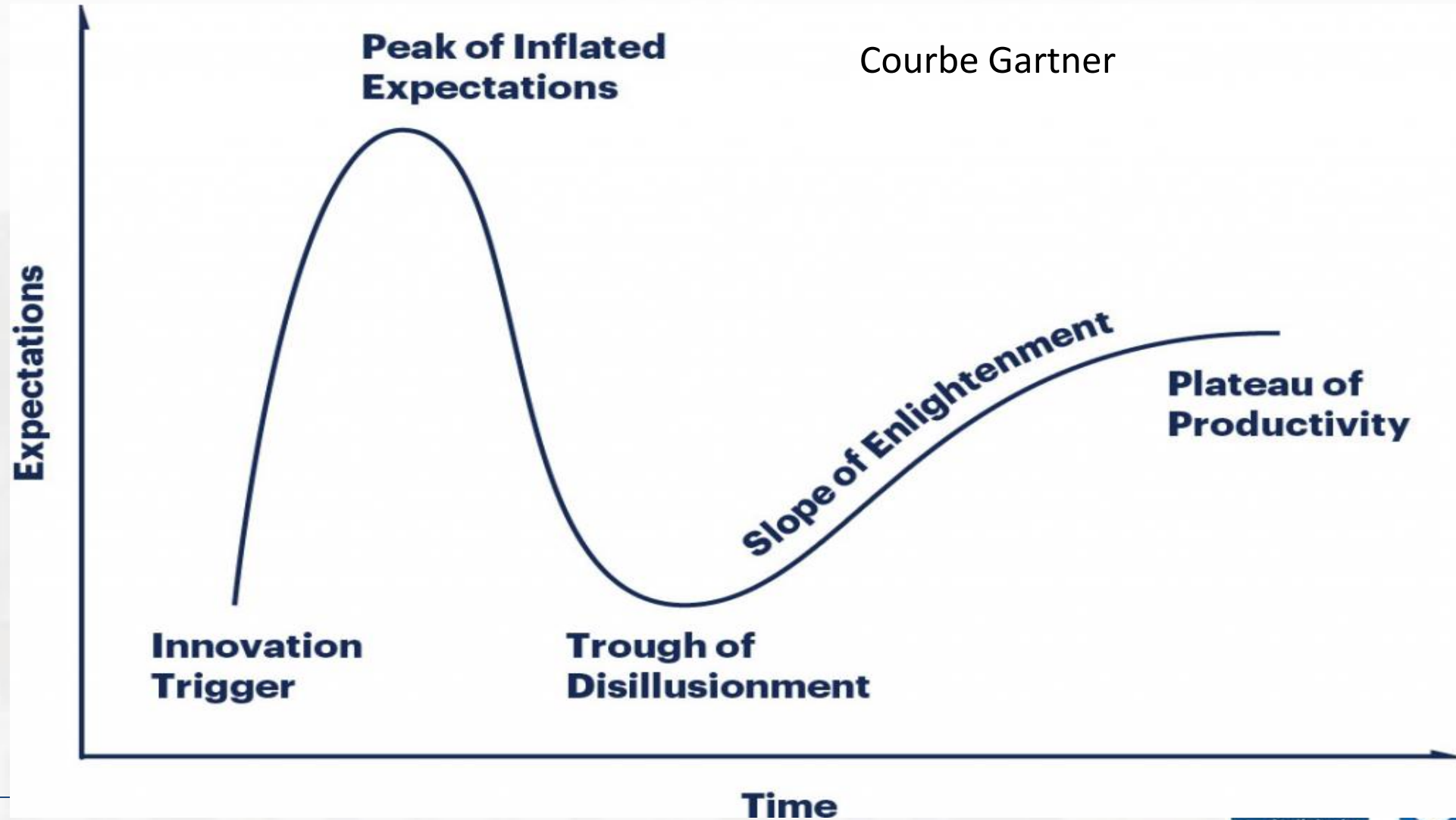
## LE FUTUR

- Elargissement des indications de TG
  - dans le DFNB9
  - à d'autres gènes surdité (GJB2, STRC, USH2..)
- Screening génétique
- Modification des recommandations de soin

**Impact sociétal, éthique, financier**



# POUR LE MOMENT: ACCOMPAGNER LES ATTENTES





## CONCLUSION

- Changement radical de la prise en charge des surdités **avec DFNB9**
  - Critères d'implantation cochléaire pour les DFNB9
  - Timing du bilan génétique
- Dépistage précoce des DFNB9 à organiser
  - **Circuits d'adressage**
  - Screening auditif **PEAa**
  - Screening **génétique incluant OTOF**

[natalie.loundon@aphp.fr](mailto:natalie.loundon@aphp.fr)  
[sandrine.marlin@aphp.fr](mailto:sandrine.marlin@aphp.fr)



**SFORL** SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
D'ORL ET DE CHIRURGIE  
DE LA FACE ET DU COU

**AFON**  
Association Française  
d'Otologie et d'Otoneurologie

# OTOFORUM

## PARIS 2027



Palais des  
congrès d'**Issy  
les Moulinaux**

10-11  
**DÉC.**  
**2027**

