

Partie I : Surdités, acouphènes vers des stratégies

Pr Jean-Luc Puel

Unité de recherche mixte UMR-583
INSERM/université de Montpellier-1
«Physiopathologie et thérapie des
déficits des sensoriels et moteurs»
Hôpital Saint-Eloi,
80, rue Augustin-Fliche,
34095 Montpellier Cedex 05

Les problèmes auditifs (surdités,
acouphènes...) résultent
essentiellement de la destruction des
cellules neuro-sensorielles de l'oreille

L'oreille interne : un organe fragile

De nombreuses agressions fragilisent l'oreille interne., Certains médicaments jouent un rôle important. Aux États-Unis, on estime que la surdité liée à la prise de certains médicaments touche entre 2 et 3 patients sur 1 000. Plus de 130 médicaments ont été reconnus potentiellement ototoxiques, parmi lesquels certains antibiotiques de la famille des aminosides, des anti-inflammatoires, des diurétiques, les œstrogènes et la vitamine A (facteur aggravant de l'otospongiose) ou encore la quinine qui provoquent des acouphènes (sifflements, bourdonnements d'oreille), des hypoacusies ou des vertiges. Le cisplatine, agent chimiothérapique

industriels ont des effets redoutables lorsqu'ils sont supportés sans protection auditive (bouchons d'oreilles, casques anti-bruits...). L'exposition aux bruits de loisirs (musique amplifiée, chasse...) est encore plus pernicieuse. Par exemple, la loi sur les 105 dB réglementant le volume sonore dans les lieux publics est une mesure conçue pour limiter la gêne des riverains, mais elle ne protège en aucune façon l'audition. Il est clair qu'à de telles intensités sonores, l'audition est mise à mal (pertes irréversibles de cellules sensorielles). Autrement dit, les problèmes auditifs liés à l'âge (presbycusie), au lieu de débuter à 60 ans, comme c'est le cas aujourd'hui, vont débuter bien plus tôt, dès 35-40 ans. En effet, la

presbycusie a toujours été considérée comme la résultante d'une prédisposition individuelle (composante génétique) et la somme de diverses atteintes accumulées au cours de la vie : causes médicamenteuses, nuisances sonores sur le lieu de travail, dans la vie quotidienne ou dans les loisirs. Ce fait est démontré par la célèbre enquête de Rosen (1962) montrant que les personnes âgées de 80 à 90 ans d'une tribu primitive du Soudan avaient une audition

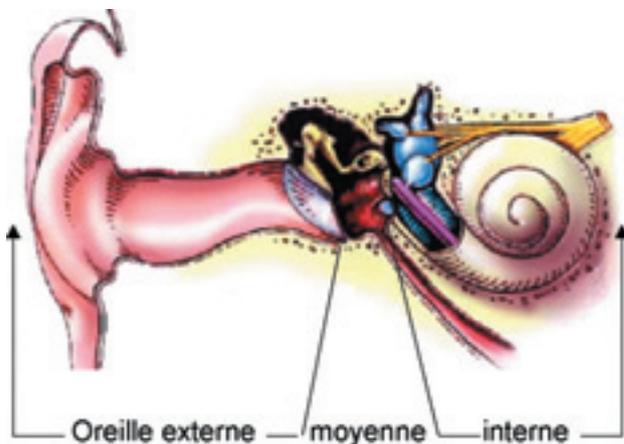


Figure 1 : Le système auditif périphérique se divise en trois parties : l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne. L'oreille externe est formée par le pavillon et le conduit auditif externe fermé par le tympan. L'oreille moyenne transmet les vibrations du tympan grâce à la chaîne des osselets. L'oreille interne est formée de deux organes distincts. Le vestibule (en bleu) est l'organe central de l'équilibration. La cochlée, dont la forme enroulée sur elle-même évoque un escargot (*cochlea* en latin), est l'organe de l'audition (schéma : Rémy Pujol. In Promenade dans la cochlée, www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition).

interne ou cochlée (figure 1). La perte des cellules sensorielles de la cochlée est irréversible, et les cellules sensorielles (cellules ciliées, figure 2) détruites ne sont malheureusement pas remplacées par de nouvelles cellules sensorielles. La perte progressive de ce capital (seulement 15 000 cellules sensorielles par cochlée, comparé aux 120 millions de photorécepteurs de l'œil ou aux neurones olfactifs) aboutit donc à un handicap sensoriel irrémédiable.

utilisé dans le traitement de certains cancers, détruit les cellules ciliées et entraîne une surdité irréversible. S'ajoutent à cette liste les médicaments ototoxiques introduits par voie locale en gouttes auriculaires contenant des antibiotiques aminosides. Plus que les médicaments, le bruit est un véritable fléau pour l'audition. On ignore trop souvent que la surdité est au premier rang des maladies professionnelles et que les bruits

comparable à celle d'une population d'adolescents new-yorkais. Parmi les particularités de cette tribu, on notait un régime pauvre en graisse et en protides et une vie en milieu calme avec une musique folklorique dépourvue de percussions... Parmi les surdités progressives, la presbycusie est la cause la plus fréquente des déficiences auditives. Elle est aussi fréquente que la presbytie (baisse de la vue) et atteint

thérapeutiques in situ

donc 100 % des personnes de plus de 50 ans. Habituellement, la presbycusie apparaît 10 ans après cette dernière, aux environs de 55-60 ans. Les premiers signes évocateurs sont une baisse de la perception des sons aigus et des problèmes de compréhension du langage dans le bruit. Avec le temps, les difficultés auditives et les troubles de la compréhension s'accroissent, y compris dans des ambiances plus calmes, et peuvent aboutir à une surdité invalidante. Les problèmes

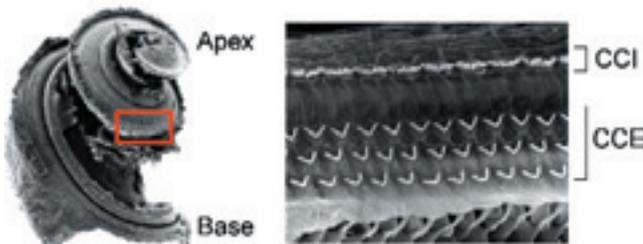


Figure 2 : Cochlée observée en microscopie électronique à balayage. Les cellules sensorielles sont disposées tout au long de la cochlée, de la base à l'apex (sommets). Les sons aigus stimulent la partie basale de la cochlée et les sons graves, la partie apicale. L'encadré en rouge matérialise l'agrandissement présenté à droite sur lequel on distingue clairement les 2 types de cellules sensorielles : les cellules ciliées internes (CCI) et les cellules ciliées externes (CCE), 3 fois plus nombreuses et spécialisées dans le codage des sons aigus. Au total, les cellules sensorielles sont peu nombreuses (15 000), extrêmement fragiles, et ne se renouvellent pas lorsqu'elles sont détruites, entraînant ainsi des pertes irréversibles (photos Marc Lenoir, Inserm U583, Montpellier).

auditifs liés à l'âge entraînent un isolement social, souvent à l'origine d'un état dépressif réactionnel. Malheureusement, aucun traitement pharmacologique efficace n'est disponible à ce jour.

Cela veut-il dire qu'une oreille non exposée à des agents traumatiques (bruits, médicaments...) se dégrade seulement à partir de 60 ans. Certainement pas ! L'oreille humaine est capable de détecter une gamme de sons allant des fréquences graves (20 Hz) à des fréquences extrêmement aiguës (20 000 Hz). Or les tests auditifs conventionnels utilisés en clinique pour détecter

les atteintes auditives (l'audiogramme tonal) n'explorent qu'une gamme restreinte du spectre auditif (de 250 à 8 000 Hz). Ce faisant, on se prive d'une part importante de l'information, à savoir les fréquences très aiguës (entre 8 000 et 20 000 Hz). De fait, des recherches montrent que les pertes auditives sur les fréquences très aiguës débutent très précocement, dès l'âge de 20-25 ans.

Un mécanisme de mort cellulaire : l'apoptose

Jusqu'à ce jour, peu de traitements pharmacologiques répondent efficacement aux pathologies de l'oreille interne. Cette absence de traitement est en grande partie due au fait que ces surdités résultent de la perte du capital neurosensoriel.

Contrairement à ce que l'on observe chez les vertébrés inférieurs et chez les oiseaux (voir la revue de Stone et Rubel, 2000), les cellules sensorielles humaines détruites ne sont pas remplacées. Lorsqu'elles sont détruites, les déficits fonctionnels qui en

résultent sont irréversibles et le handicap définitif. Même si les possibilités de faire régénérer des cellules sensorielles sont une voie de recherche importante, les retombées thérapeutiques de ces recherches restent très lointaines. Faute de pouvoir remplacer les cellules détruites, on peut cependant les empêcher de mourir !

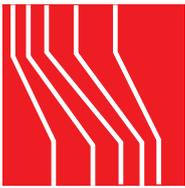
Quel que soit le type cellulaire, la nécrose et l'apoptose sont les deux mécanismes de mort cellulaire classiquement décrits (figure 3). Les cellules qui meurent par nécrose se distinguent morphologiquement par la rupture de leurs membranes et

l'apparition de débris cellulaires dans le milieu extracellulaire, provoquant ainsi une réponse inflammatoire. Les cellules qui meurent par apoptose obéissent à un processus de mort programmée. À l'inverse de la nécrose, l'apoptose maintient l'intégrité membranaire jusqu'à un moment très tardif du processus de mort cellulaire. La structure des organelles est préservée, mais la chromatine nucléaire se condense et est découpée en fragments. Alors que le contenu lysosomal demeure intact, des fragments de la cellule se séparent progressivement pour former des corps apoptotiques, rapidement phagocytés, évitant ainsi le déclenchement d'une réponse inflammatoire. Pour caricaturer, on pourrait dire que la cellule se suicide pour mourir « proprement ». Dans l'oreille interne, des données moléculaires et morphologiques suggèrent que les cellules sensorielles meurent par apoptose (Vago, 1998 ; Pivola, 2000 ; Lefebvre, 2002 ; Wang, 2002 ; Cohen-Salmon, 2002). Dans notre laboratoire, Jing Wang (CR1, Inserm) développe des stratégies de protection des cellules sensorielles en utilisant des molécules antiapoptotiques dirigées contre les étapes clés de la cascade apoptotique, mais aussi des molécules actuellement utilisées dans les maladies neurodégénératives (par exemple, le riluzole, Wang, 2002). Elle montre ainsi que l'application de certains antiapoptotiques (inhibiteurs des caspases ou la voie MAPK/JNK) directement dans la cochlée, non seulement bloque la mort cellulaire, mais surtout favorise la restauration fonctionnelle après traumatisme acoustique (figure 4). Bien évidemment, ce type de stratégie n'est efficace que si les molécules sont appliquées directement dans la cochlée dans les quelques heures (24 heures) qui suivent le traumatisme, lorsque les cellules sont encore présentes. Nul doute que ces stratégies ouvrent des perspectives

.../...



suite du dossier du Pr Jean-Luc Puel



prometteuses dans le traitement des surdités.

Les acouphènes induits par le salicylate : une pathologie du nerf auditif

Pire que la surdité, les acouphènes perturbent la vie de millions de personnes. On estime qu'en France plus de 5 millions de personnes

souffrent d'acouphènes. Une enquête nationale menée en 1999 à l'aide d'un questionnaire adressé aux médecins ORL montre que 50 000 à 80 000 personnes consultent chaque année pour un problème d'acouphène (Chery-Croze, 1999). Chaque spécialiste voit 70 nouveaux cas par an. Malheureusement, peu de traitements sont réellement efficaces, conduisant les patients à un nomadisme médical, à la recherche

de solutions inexistantes. Dans la mesure où les acouphènes sont une perception subjective (perception d'un son en l'absence de stimulation acoustique extérieure), la mise au point d'un modèle animal est très difficile. Une première possibilité consiste à enregistrer l'activité électrophysiologique des différents relais de la voie auditive jusqu'au cortex. Par exemple, de fortes doses d'aspirine (ou de son composé actif,

Mécanismes moléculaires de la mort des cellules de la cochlée

Traumatisme acoustique, cisplatine, néomycine...

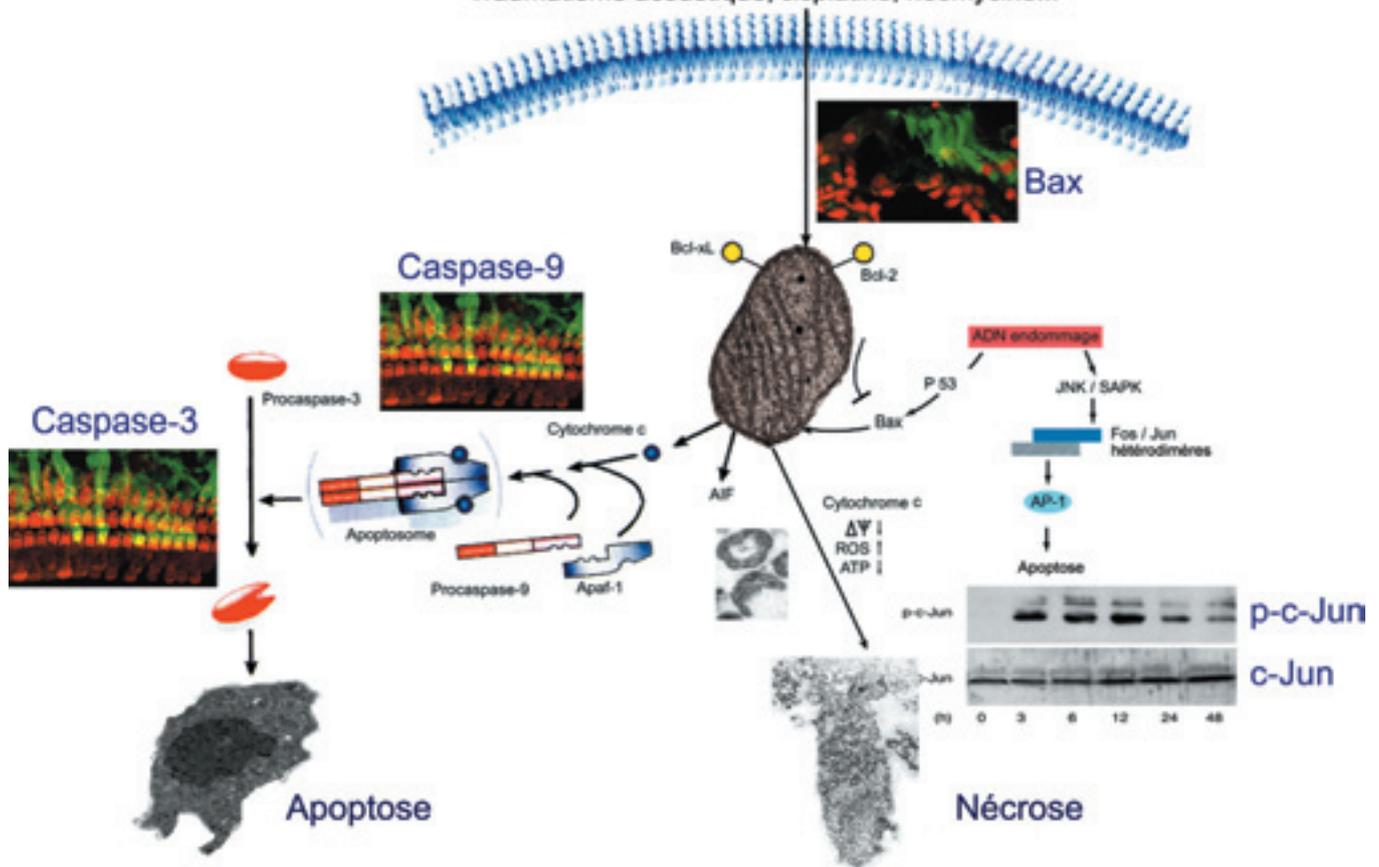


Figure 3 : Voies de signalisation impliquées dans la mort des cellules cochléaires. Dans le laboratoire, nous avons démontré que la voie mitochondriale était activée en réponse à des signaux proapoptotiques (sons traumatiques, médicaments ototoxiques comme le cisplatine, ou la néomycine). Les signaux proapoptotiques induisent l'activation de Bax, et la libération du cytochrome c des mitochondries vers le cytoplasme. Une fois libéré dans le cytoplasme, le cytochrome c s'associe à Apaf-1 et à la procaspase 9 pour former un apoptosome qui active les caspases effectrices (par exemple la caspase 3), déclenchant la mort apoptotique. En revanche, quand les mitochondries sont très gravement endommagées, les cellules s'engagent dans un processus de mort nécrotique. Des dommages survenant sur l'ADN et/ou un stress oxydatif peuvent déclencher la voie SAPK/JNK (Stress Activated Protein Kinases/c-Jun N-terminal Kinase). Ici, la phosphorylation et l'activation des facteurs de transcription comme c-Jun et c-Fos forment un hétérodimère, AP-1 (Activation Protein 1), responsable d'un grand nombre de processus biologiques tels que l'apoptose (schéma : Jing Wang, chercheuse Inserm U583).

le salicylate), connue pour induire des acouphènes chez l'homme, provoquent, chez l'animal, une augmentation de l'activité basale des neurones et des décharges «en bouffées» dans le nerf auditif, dans le colliculus inférieur, dans le cortex auditif primaire et secondaire (voir la revue de Cazals, 2000). Cependant, faire la démonstration que le salicylate provoque des activités anormales ne suffit pas à prouver qu'il induit des acouphènes. Une seconde approche consiste à étudier le comportement d'un animal chez qui on déclenche des acouphènes. Le seul test comportemental jusqu'à présent

disponible était celui de Jastreboff (Jastreboff, 1988). Ce test est fondé sur des aversions conditionnées, c'est-à-dire qu'il utilise un paradigme de privation de nourriture ou de boisson. Ce paradigme de privation est cependant très stressant pour l'animal, les animaux perdant de 10 à 15 % de leurs masses corporelles lors de l'apprentissage. Dans ces conditions, il est difficile de savoir si l'on teste les effets de l'anxiété et/ou les conséquences de la présence d'un acouphène. Nous avons donc mis au point un modèle comportemental d'acouphènes qui n'induit ni stress ni anxiété chez l'animal (Guitton, 2003). Ce modèle

consiste tout d'abord à conditionner un animal à exécuter une tâche motrice en réponse à un son extérieur, généré par un haut-parleur (figure 5). Généralement, les animaux n'exécutent la tâche qu'en présence du son conditionnant. Lorsque ces mêmes animaux sont traités avec de fortes doses de salicylate, ils exécutent la tâche, même en l'absence de son extérieur. En fait, l'acouphène perçu par l'animal fait office de « son déclenchant » pour le comportement moteur. L'animal perçoit son acouphène comme un son extérieur et exécute la tâche. Nous avons ainsi un moyen d'objectiver et de quantifier la présence d'un acouphène. Nous pouvons également tester l'efficacité de différentes molécules contre les acouphènes. Des résultats encourageants sont obtenus avec des antiglutamates appliqués directement dans la cochlée (figure 5). Ce modèle salicylate est maintenant étendu à d'autres pathologies (traumatisme acoustique, médicaments ototoxiques...).

Transfert clinique

Le point fort de nos études réside dans leurs débouchés cliniques. Jusqu'à ce jour, l'obstacle majeur à la mise en œuvre d'essais cliniques résidait dans les effets secondaires des substances délivrées par voie

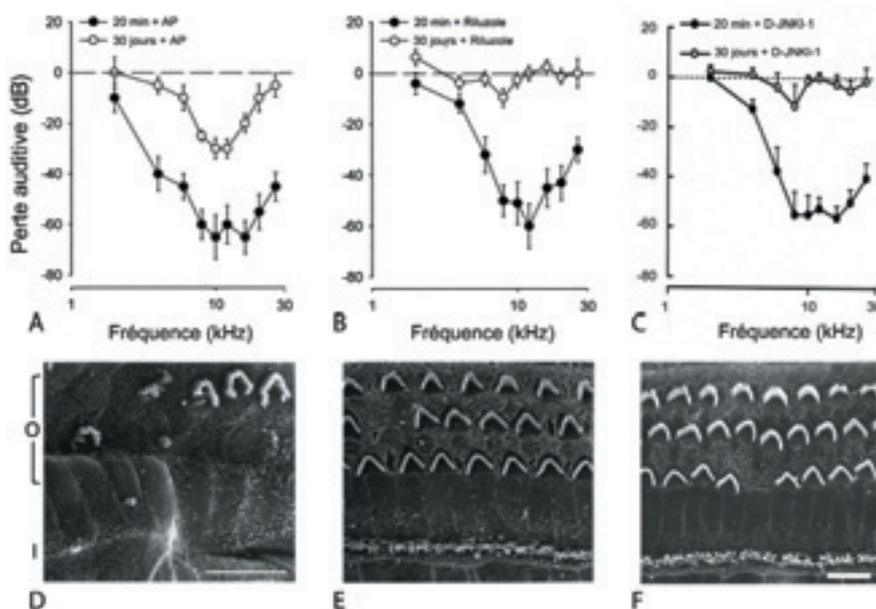
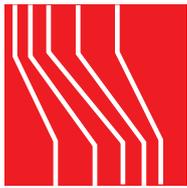


Figure 4 : Thérapie *in situ* sur un modèle expérimental de traumatisme acoustique

A-C : pertes auditives exprimées en dB après une exposition à un traumatisme sonore. Ces pertes étaient évaluées grâce à l'enregistrement du potentiel d'action composite du nerf auditif (PAC) sur des cochlées perfusées par la périlymphe artificielle (dans A), le riluzole (dans B) et le D-JNKI-1 (dans C). Les résultats sont présentés sous la forme de la moyenne (\pm écart-type) sur 6 animaux. Les pertes auditives étaient définies comme étant la différence entre les enregistrements effectués avant le traumatisme sonore et 20 minutes (cercles vides), 30 jours (cercles remplis) après. Les pertes étaient maximales 20 minutes après le traumatisme (environ 60 dB), alors qu'une récupération complète était observée après 30 jours ($n = 6$). Dans les cochlées perfusées par la périlymphe artificielle (dans A), les pertes auditives permanentes étaient d'environ 30 dB au 30^e jour. En revanche, une protection contre les atteintes auditives permanentes était clairement observée respectivement dans l'oreille perfusée avec 100 μ M de riluzole (dans B) et 10 μ M de D-JNKI-1 (dans C). Une perte auditive temporaire (TTS) était maximale 20 minutes après le traumatisme (environ 60 dB), alors qu'une récupération complète était observée après 30 jours ($n = 6$). D-F : images obtenues en microscopie électronique à balayage dans les cochlées perfusées avec la périlymphe artificielle (D), du riluzole (E) et du D-JNKI-1 (F). Dans les cochlées perfusées avec la périlymphe artificielle, les dommages les plus sévères observés portent principalement sur la rangée de CCI (I) et sur le premier rang de CCE (E), avec une gradation des dommages dans le deuxième et le troisième rang de CCE (D). Dans les cochlées perfusées avec 100 μ M de riluzole (dans E) ou 10 μ M de D-JNKI-1 (dans F), les dommages sont considérablement moins importants. Barres d'échelles : D-E = 25 μ M, F = 15 μ M (d'après Wang, 2002, 2003).



suite du dossier du Pr Jean-Luc Puel



générale. Par exemple, les substances antiglutamate ont une incidence négative sur les processus d'apprentissage et la mémoire. Ainsi, le développement d'une pharmacologie locale, tout en permettant des traitements très efficaces, permettra de s'affranchir des effets secondaires centraux indésirables.

Un moyen simple pour réaliser des traitements locaux serait d'effectuer des injections transtympaniques à l'aide d'une simple seringue (figure 6A). L'arrivée sur le marché de plusieurs systèmes (Durect ou Microwick, figures 6B, 6C) laisse entrevoir des possibilités thérapeutiques prometteuses pour la

réalisation de traitements aigus. Ces dispositifs sont actuellement utilisés pour traiter les vertiges par destruction chimique du vestibule (organe de l'équilibre) avec de la gentamycine (aminoside présentant une toxicité préférentielle pour le vestibule). Ici, la gentamycine appliquée sur la fenêtre ronde diffuse dans la cochlée, puis atteint le vestibule. Nous proposons donc d'utiliser ces dispositifs pour traiter des patients souffrant de surdités et d'acouphènes, handicaps pour lesquels le praticien a peu de recours thérapeutique.

Des moyens plus sophistiqués comme l'implantation d'une pompe rechargeable à travers la peau pourraient être envisagés. Ces pompes pourront être couplées avec

des implants cochléaires, technique aujourd'hui utilisée pour restituer une audition chez des sourds profonds en stimulant électriquement les fibres du nerf auditif. L'objectif est de maintenir un maximum de neurones en vie, gage des bonnes performances de l'implant cochléaire. Outre le fait de protéger les neurones auditifs, ce type d'approche permettra d'élargir les indications de l'implant cochléaire aux patients présentant des surdités progressives, en préservant les cellules sensorielles encore fonctionnelles. Démontrer que l'on peut stopper la dégénérescence des cellules sensorielles chez les patients implantés permettra d'étendre ce type d'approche pharmacologique à d'autres pathologies. Nous pensons, en tout premier lieu, aux patients atteints de presbycusie. Ici, une simple injection répétée, tous les 6 mois, tous les ans (?), à l'aide d'une seringue pourrait permettre de ralentir, voir stopper, les pertes auditives liées à l'âge.

Remerciements : L'auteur tient à remercier ses collaborateurs, Jing Wang, qui a réalisé toutes les expériences portant sur les stratégies de protection des cellules sensorielles, ainsi que Matthieu Guitton et Jérôme Ruel pour leurs travaux sur les acouphènes. Ces travaux n'auraient pu voir le jour sans le soutien des laboratoires Aventis-Synthelabo, le partenariat avec l'université de Lausanne (Christophe Bonny) et l'association Acouphènes Languedoc-Roussillon.

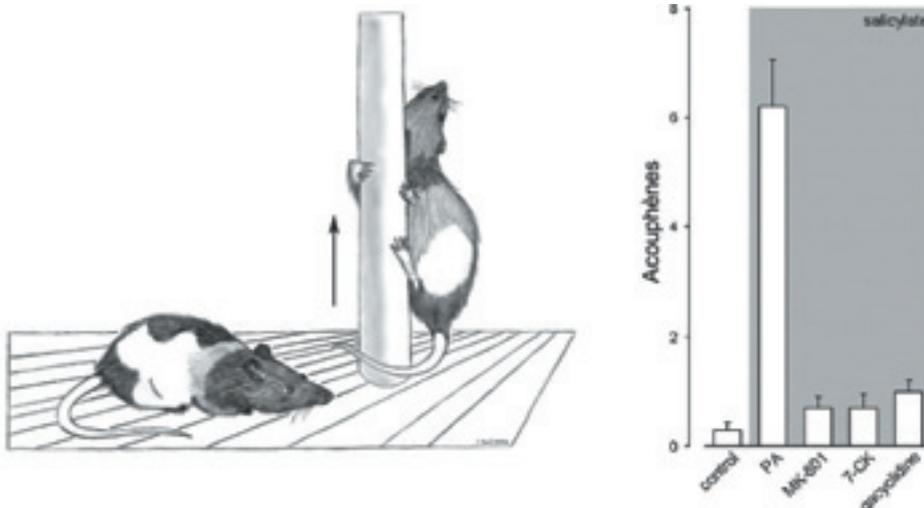


Figure 5 : Thérapie *in situ* sur un modèle comportemental d'acouphènes chez le rat. Les animaux sont conditionnés pour sauter à un mât en réponse à une stimulation sonore. Chaque série est constituée de 10 essais. Le conditionnement en lui-même nécessite de 4 à 7 séries d'une durée comprise entre 15 et 20 minutes. Une fois conditionné, l'animal est testé quotidiennement pendant 9 jours. Deux types de mesures sont réalisés : 1) les réponses correctes (le nombre de fois où l'animal exécute la tâche en réponse au son) et 2) les faux positifs (le nombre de fois où l'animal exécute la tâche alors qu'aucun son ne lui est présenté). En l'absence de son, l'animal n'exécute pas la tâche et le nombre de faux positif est quasi nul (contrôle). Si ce même animal reçoit une injection quotidienne de salicylate (300 mg/kg, i.p.), il exécute la tâche alors qu'aucun son ne lui est présenté. En fait, il se comporte comme s'il entendait un son parce qu'il a un acouphène. La mise en place d'un gelfoam (Gelita tampon) remplie de périlympe artificielle (AP) sur la fenêtre ronde de chaque oreille n'affecte pas le nombre de faux positifs (mesure de l'acouphène). En revanche, un gelfoam contenant 50 μ M de 7-chlorokynurenate (7-CK), un antagoniste NMDA, bloque les faux positifs, donc les acouphènes induits par le salicylate (d'après Guitton, 2003).

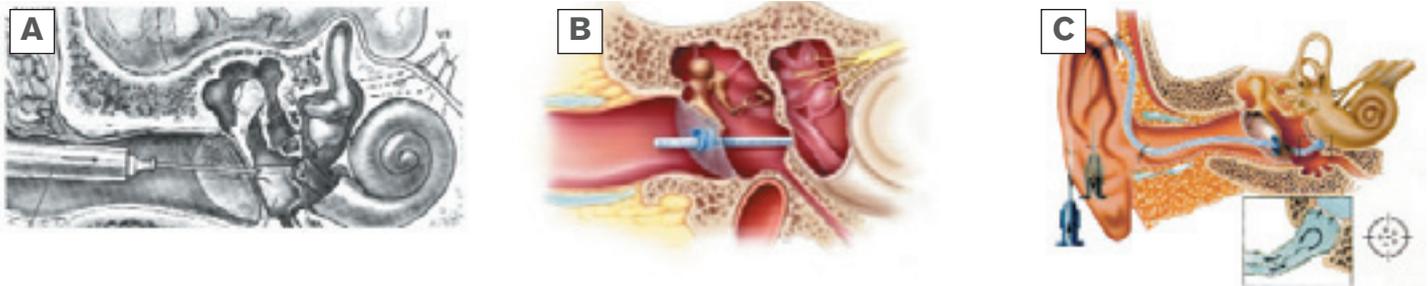


Figure 6 : Thérapie *in situ* chez l'homme

A. Injection transtympanique : un bolus peut être réalisé par voie transtympanique à l'aide d'une simple seringue après anesthésie locale du tympan à la Xylocaïne. B. Système Microwick : ce dispositif permet l'application de molécules actives sur plusieurs jours grâce à la mise en place d'une mèche à travers un diabolo. La mèche placée contre la fenêtrée ronde est imbibée d'une solution contenant la molécule thérapeutique. C. Cathéter du Durect : relié à une pompe, la mise en place de ce cathéter permet un meilleur contrôle du débit et de la concentration des solutions appliquées sur la fenêtrée ronde.

RÉSUMÉ

Ces 10 dernières années ont vues des avancées spectaculaires dans la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires responsables de la dégénérescence des structures neurosensorielles de la cochlée. La perte des cellules sensorielles et des neurones ganglionnaires due au bruit ou aux médicaments ototoxiques (aminosides, cisplatine...) résulte en grande partie de la mise en œuvre d'un programme actif de mort cellulaire, appelé apoptose. Cependant, les cascades moléculaires mises en jeu dépendent de la nature du stress (traumatisme acoustique, aminosides, cisplatine). La connaissance de ces mécanismes nous a permis d'identifier des cibles et de proposer des stratégies thérapeutiques reposant sur le blocage des étapes clés de la mort cellulaire. En d'autres termes, il est maintenant possible de prévenir la dégénérescence des cellules neurosensorielles lors d'une exposition au bruit ou à des médicaments ototoxiques. Ces résultats sont maintenant étendus à d'autres pathologies comme la surdité liée à l'âge (la presbycusis), ou à certaines surdités génétiques. Pire que la surdité,

les acouphènes (sifflements, bourdonnements d'oreilles...) perturbent la vie de millions de personnes. Notre laboratoire développe des modèles expérimentaux d'acouphènes chez l'animal pour tester l'efficacité thérapeutique de médicaments appliqués directement au contact de l'oreille interne (pharmacologie locale). Par exemple, en appliquant, au contact de la cochlée, des molécules qui bloquent sélectivement les récepteurs NMDA du glutamate (neurotransmetteur des cellules sensorielles), on stoppe les activités anormales du nerf auditif et les acouphènes induits par le salicylate ! Souhaitons que les essais cliniques suivent de près ces recherches expérimentales. D'autant qu'avec les «bruits de loisirs», toute une génération de sourds et d'acouphéniques est en train de se constituer. Autrement dit, les problèmes auditifs liés à l'âge (presbycusis), au lieu de débuter à 60-70 ans, comme c'est le cas aujourd'hui, vont débuter bien plus tôt, dès 35-40 ans.

Mots clés : surdité, acouphènes, cochlée, apoptose, nécrose, thérapie.

RÉFÉRENCES

- Cazals Y. Auditory sensori-neural alterations induced by salicylate. *Prog Neurobiol* 2000 ; 62 : 583-631.
- Chery-Croze S. L'acouphène en France : enquête épidémiologique préliminaire. 106^e Congrès français d'ORL, Paris, octobre 1999, communication 68.
- Cohen-Salmon M, Ott T, Michel V, Hardelin JP, Perfettini I, Eybalin M, Wu T, Marcus DC, Wangemann P, Willecke K, Petit C. Target ablation of connexin 26 in the inner ear epithelial gap junction network causes hearing impairment and cell death. *Curr Biol* 2002 ; 12 : 1106-11.
- Guillon MJ, Caston J, Johnson RM, Ruel J, Pujol R, Puel JL. Salicylate induces tinnitus through activation of cochlear NMDA receptors. *J Neurosci* 2003 (in press).
- Jastreboff RJ, Brennan JF, Coleman JK, Sasaki CT. Phantom auditory sensation in rats : an animal model for tinnitus. *Behav Neurosci* 1988 ; 102 : 811-22.
- Lefebvre PP, Malgrange B, Lallemand F, Staecker H, Moonen G, Van de Water TR. Mechanisms of cell death in the injured auditory system : otoprotective strategies. *Audiol Neurootol* 2002 ; 7 : 165-70.
- Petit C, Levillier J, Hardelin JP. Molecular genetics of hearing loss. *Annu Rev Genet* 2001 ; 35 : 589-646.
- Pirvola U, Qun LX, Virkkala J, Saarna M, Murakata C, Camoratto AM, Walton KM, Ylikoski J. Rescue of hearing, auditory hair cells and neurons by CEP-1347/KT7515, an inhibitor of c-Jun N-terminal kinase activation. *J Neurosci* 2000 ; 20 : 43-50.
- Rosen S. Presbycusis of a relatively noise free population in the Sudan. *Trans Otol Soc* 1962 ; 50 : 135-52.
- Stone JS, Rubel EW. Cellular studies of auditory hair cell regeneration in birds. *Proc Natl Acad Sci* 2000 ; 22 : 11714-21.
- Vago P, Humbert G, Lenoir M. Amakacin intoxication induces apoptosis and cell proliferation in rat organ of Corti. *NeuroReport* 1998 ; 9 : 431-6.
- Wang J, Dib M, Eybalin M, Vago P, Lenoir M, Hameg A, Pujol R, Puel JL. riluzole rescues cochlear sensory cell from acoustic trauma in guinea pig. *Neuroscience* 2002 ; 111 : 635-48.
- Wang J, Van de Väter T, Bonny C, de Ribaupierre F, Puel JL, Zine A. Peptides inhibitor of c-Jun-N-terminal kinase (IB1/JIP-1) protect against both aminoglycoside and acoustic trauma -induced auditory hair cell death and hearing loss. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 8596-607.