

Cochlée, synapses et traumatisme acoustique : nouvelles perspectives thérapeutiques

Rémy Pujol et Jean-Luc Puel¹,
INSERM UMR 254,
Université Montpellier-1,
71, rue des Nacelles,
34090 Montpellier,
tél. : 04 67 41 77 00,
fax : 04 67 41 77 20,
e-mail : rpujol@montp.inserm.fr et puel@montp.inserm.fr

Les deux dernières décennies ont été le théâtre de profonds bouleversements dans notre compréhension de la physiologie cochléaire. Il y a eu, tout d'abord, la "révolution" apportée par la découverte du mécanisme actif lié à l'électro-motilité des cellules ciliées externes (CCE), qui sous-tend la remarquable sensibilité et sélectivité en fréquences de la cochlée. Une autre avancée notable a été réalisée en neurochimie et neuropharmacologie, notamment au niveau de la synapse entre la cellule ciliée interne (CCI) et les fibres du nerf auditif. Le neurotransmetteur de cette synapse est le glutamate, avec toutes les conséquences physiologiques et pathologiques de ce type de neurotransmission. En outre, longtemps considérée comme purement passive, cette synapse est en fait sous le contrôle permanent du système nerveux central qui, en modulant l'excitabilité des fibres auditives, peut les protéger dans une certaine mesure, en cas de sur-stimulation sonore ou d'accident vasculaire léger. Cet article a pour but de faire le point sur cette deuxième avancée, car la meilleure connaissance de la neuropharmacologie cochléaire ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques. Avant d'entrer dans le vif du sujet, un rappel sur la physiologie cochléaire s'impose.

Comment fonctionne la cochlée ?

Dans la cochlée, l'onde de pression générée par un son se propage le long de la membrane basilaire de la base vers l'apex. Le maximum d'amplitude de la vibration est d'autant plus proche de l'apex que la fréquence de stimulation est grave. Cependant, la vibration passive de la membrane basilaire ne suffit pas à elle seule à expliquer le haut degré de sélectivité fréquentielle de la cochlée.

En fait, l'organe de Corti (Figure 1) qui est le récepteur neuro-sensoriel de la cochlée, doit sa sensibilité et sa sélectivité en fréquences aux propriétés électromotiles des CCE, ou plus précisément des molécules de prestine (une protéine spécifique des CCE, récemment découverte)

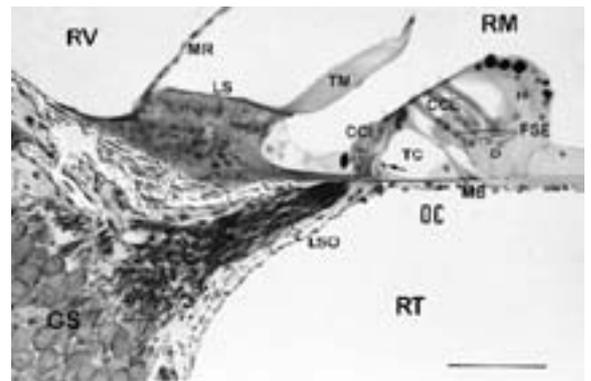


Fig. 1 : Organe de Corti (OC) Échelle : 25 µm
(Photo Marc Lenoir)

RV : Rampe Vestibulaire
RM : Rampe Moyenne (cochléaire)
RT : Rampe Tympanique
CCI : Cellule Ciliée Interne
CCE : Cellules Ciliées Externes
GS : Ganglion Spiral
TM : Membrane Tectoriaire
TC : Tunnel de Corti

qui forment leur membrane latérale. Les CCE sont étroitement accordées sur la fréquence à détecter. Au seuil et aux faibles intensités de stimulation acoustique, elles se contractent en phase avec les déplacements de la membrane basilaire à un endroit précis de cette membrane qui dépend de la fréquence, augmentant ainsi considérablement (d'un facteur 100 environ) les déplacements des structures et l'excitation des cellules ciliées internes (CCI). Les CCI sont les véritables cellules sensorielles. Elles sont branchées sur 95 % des fibres du nerf auditif (tous les neurones de type I) à qui elles passent le message codé par les récepteurs cochléaires.

Ces cellules ciliées (Figure 2) sont en nombre très faible (3.500 CCI et 12.500 CCE) et ne se renouvellent pas : d'où l'extrême fragilité de cet organe sensoriel et son vieillissement handicapant (presbycousie).

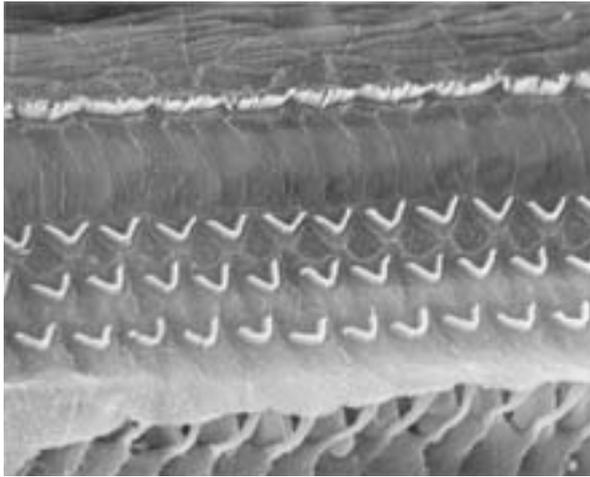


Fig. 2 : Les cellules ciliées en vue de surface (microscopie électronique à balayage). La rangée du haut montre les cils d'une dizaine de CCI. Plus bas, les 3 rangées de cils (en W) des CCE. La fracture en bas de la photo laisse apparaître le corps cylindrique des CCE de la 3^e rangée et les piliers des cellules de soutien (Deiters).

(Photo Marc Lenoir)

En résumé, nous avons deux parties distinctes dans la cochlée : un "pré-ampli/tuner", constitué par les CCE et un système de transduction sensorielle classique au niveau des CCI. En retour, le système nerveux central peut contrôler l'activité de la cochlée, via des systèmes efférents distincts dont les noyaux d'origine se situent dans le tronc cérébral (Figures 3 et 4) : le système olivocochléaire latéral pour contrôler le départ du message sur le nerf auditif, sous la CCI et le système olivocochléaire médian pour contrôler l'électro-motilité des CCE.

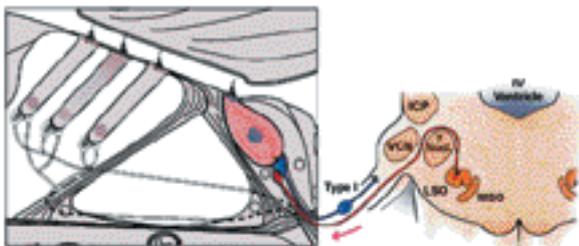


Fig. 3 : La CCI et boucle d'innervation avec le tronc cérébral. Bleu : nerf auditif (neurone de type I) Rouge : système efférent latéral

Schéma : S. Blatrix (extrait du site "Promenade autour de la cochlée" - <http://www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition>)

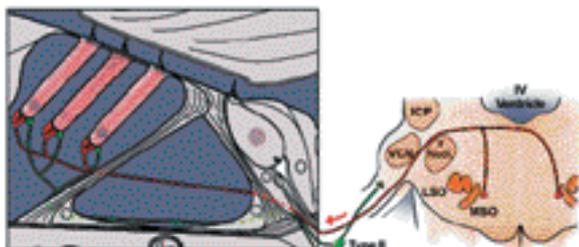


Fig. 4 : Les CCE et leur boucle d'innervation avec le tronc cérébral. Rouge : système efférent médian. Vert : neurones de type II du nerf auditif (ne véhiculent pas de messages auditifs).

Schéma : S. Blatrix (extrait du site "Promenade autour de la cochlée" - <http://www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition>)

Pharmacologie de la synapse CCI - fibres du nerf auditif

Le rôle du glutamate (GLU) : physiologie et pathologie

Nous allons maintenant résumer les dernières données sur la pharmacologie du complexe CCI - fibres du nerf auditif et sa modulation par les efférences latérales. Ces études reposent sur la mise au point d'une technique de perfusion intracochléaire, couplée à l'enregistrement de potentiels d'action unitaires des fibres du nerf auditif, sur une préparation in vivo physiologiquement intacte.

Dans la cochlée, le glutamate est le neurotransmetteur utilisé par les CCI pour traduire les mouvements de la membrane basilaire en un message nerveux directement interprétable par le système nerveux central. Sur la fibre du nerf auditif on trouve divers types de récepteurs. Pour simplifier, les premiers (AMPA) sont activés en condition normale ou physiologique ; les seconds (NMDA) ne sont activés qu'en conditions pathologiques, notamment lors de surstimulations sonores. Ce sont eux qui, une fois activés, sont responsables du déclenchement d'activités "épileptiques" sur les fibres, qui peuvent se traduire par une perception d'acouphènes.

La synapse glutamergique, idéale pour faire passer rapidement les messages au système nerveux central, est fragile. Lorsque le glutamate est libéré en excès (lors d'un traumatisme acoustique ou d'un accident vasculaire), un choc excitotoxique provoque un gonflement, voire un éclatement des terminaisons des neurones auditif primaires situées sous les CCI. C'est alors une surdité brusque qui s'installe. Toutefois, ces neurones ont la capacité de former de nouveaux prolongements pour rétablir des synapses fonctionnelles avec les CCI ; une récupération fonctionnelle est donc possible, si les dégâts ne sont pas trop graves ou s'ils ne se répètent pas trop. En fait, comme c'est le cas pour une autre conséquence bien connue du traumatisme acoustique, qui est la destruction des cellules ciliées, les effets cumulatifs (traumatismes successifs) revêtent une importance capitale.

Modulation de la synapse GLU par le système nerveux central

Si le rôle inhibiteur de l'innervation efférente médiane connectée aux cellules ciliées externes est bien connu, celui de l'innervation efférente latérale faisant synapse avec les fibres du nerf auditif sous la CCI restait encore obscur. Nous avons étudié le rôle fonctionnel des efférences olivocochléaires latérales par une approche pharmacologique in vivo. Le système efférent latéral utilise plusieurs neurotransmetteurs ou neuromodulateurs, mais notre étude s'est focalisée sur le rôle de la dopamine.

L'application de dopamine entraîne une réduction de l'activité spontanée de la fibre et une élévation du seuil de réponse à la stimulation sonore, suggérant que la dopamine joue un rôle de neurotransmetteur inhibiteur sur l'activité des neurones auditifs primaires. À l'inverse, l'application d'antagonistes de la dopamine provoque une augmentation de l'activité spontanée et une amélioration de la sensibilité au seuil. Cette augmentation reflète probablement une levée de l'inhibition due au blocage

de la dopamine endogène. La dopamine exerce ainsi une inhibition tonique au niveau du site d'initiation du message auditif. Ce système constitue un adaptateur de gain permettant d'ajuster le seuil et la dynamique de réponse des fibres en fonction du niveau d'entrée ; son dysfonctionnement pourrait aussi entraîner un emballement des fibres du nerf auditif, et être à l'origine de certains acouphènes.

Conclusion : vers de nouvelles stratégies thérapeutiques

La connaissance précise des mécanismes moléculaires impliqués dans le fonctionnement normal et pathologique du premier complexe synaptique cochléaire est en train de déboucher sur de nouvelles stratégies thérapeutiques. Expérimentalement, chez l'animal, on peut ainsi protéger efficacement les neurones d'un choc excitotoxique (surdités brusques traumatiques ou ischémiques), ou d'une hyperexcitabilité induite par un choc excitotoxique (probablement le point de départ de nombreux acouphènes post-traumatiques). On peut aussi retarder la mort neuronale et retarder la presbycousie.

Peut-on rapidement passer de l'expérimentation animale à l'application chez l'homme ? Il n'est évidemment pas question de pratiquer sur le sujet humain des injections intra-cochléaires. En outre, l'application par voie générale pose un problème majeur lié aux effets secondaires des molécules susceptibles de réguler l'activité des fibres du nerf auditif et de protéger les neurones : par exemple, les antagonistes du glutamate sont bien connus pour leurs effets négatifs sur la mémoire et l'apprentissage. L'arrivée sur le marché de systèmes permettant d'appliquer, à travers le tympan, ces molécules directement au contact

de l'oreille interne, autorise des traitements locaux à très faibles doses, tout en s'affranchissant des effets secondaires centraux ; l'application chez l'homme devient tout à fait réaliste. La voie d'une nouvelle pharmacologie cochléaire chez l'homme, mieux ciblée et plus efficace, est ouverte.

Pour en savoir plus :

Visitez le site web "Promenade autour de la cochlée"
<http://www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition>
 Réalisation : R. Pujol, S. Blatrix, T. Pujol et V. Réclar-Enjalbert, au Centre Régional d'Imagerie cellulaire (Université Montpellier 1/INSERM)

Les méfaits du bruit (musique amplifiée) font l'objet d'un CD-Rom "L'oreille cassée" qui est distribué par le ministère de la Santé.

Remerciements

- À toute l'équipe "pharmacologie" dirigée par le Pr. J.-L. Puel : J. Ruel, R. Nouvian, J. Wang, M. Guittou ;
- Aux sponsors industriels (Durect, Aventis, Beaufour-Ipsen) qui collaborent aux recherches en pharmacologie de l'Unité INSERM 254.

I Rémy Pujol, Professeur à l'Université Montpellier 1 est Directeur de l'UMR INSERM U. 254 ;
 - Jean Luc Puel, Professeur à l'Université Montpellier 1 est responsable du groupe "Pharmacologie cochléaire" dans cette même Unité.

