

# La régénération des cellules ciliées

## La quête du Graal?

*Par le Professeur Raymond ROMAND,  
Laboratoire de Neurobiologie  
Université Blaise PASCAL, Clermont-Ferrand  
Membre du Conseil Scientifique de France Acouphènes*

S'il y a une possibilité qui fait rêver les chercheurs, les cliniciens et surtout les personnes touchées par la surdité, c'est bien la possibilité d'une régénération des récepteurs auditifs. En effet, devant la recrudescence des surdités induites par de nouvelles expériences sensorielles chez les adolescents, les conséquences de ces comportements sont en passe de devenir un problème médical majeur. L'éventualité d'une régénération des récepteurs auditifs apparaît comme une possibilité d'échapper aux conséquences sensorielles et psychologiques liées à la surdité. Il était admis depuis des décennies que les récepteurs auditifs après leur disparition n'avaient pas la capacité de régénérer, quelle que soit la cause, ce qui conduisait donc à une surdité sensorielle permanente. Depuis plus d'une dizaine d'années, une éventualité de régénération des récepteurs auditifs est apparue, même si elle n'est pas confirmée actuellement chez l'homme, cette idée fait son chemin et n'est plus regardée comme une impossibilité à long terme.

Avec un certain recul, on peut se poser la question suivante : quelles sont les avancées scientifiques qui ont permis d'entrevoir cette éventualité de régénération des cellules ciliées (CCs) au niveau de la cochlée?

Une des premières observations concerne la production continue de CCs au delà de la période embryonnaire chez les vertébrés inférieurs tels que les poissons dont l'oreille interne est essentiellement constituée par des épithéliums vestibulaires. L'autre observation majeure a été la découverte du même phénomène chez les oiseaux et la capacité de régénération des CCs vestibulaires et auditives chez l'adulte après destruction expérimentale. De plus, cette régénérescence des CCs auditives s'accompagne d'une récupération fonctionnelle plus ou moins totale selon le type d'atteinte.

Dans le cas de la disparition des récepteurs vestibulaires et des récepteurs auditifs après atteintes ototoxiques ou traumatismes acoustiques, il serait plus judicieux de parler de remplacement des cellules ciliées que de leur régénération. Les cellules réceptrices détruites ne régénèrent pas, mais sont remplacées par des cellules voisines, en l'occurrence des cellules de soutien qui se différencient éventuellement en cellules ciliées. Dans certains cas, assez limités, il peut y avoir réparation lorsque les cellules ciliées sont seulement lésées.

Même si les oiseaux présentent de grandes différences par rapport aux mammifères, les nombreuses observations ont permis de mettre en évidence que la plupart des CCs régénérées provenaient soit de la différenciation de certaines cellules de soutien après une division mitotique, soit directement de la transdifférenciation de cellules de soutien en CCs. Il semble bien que ces deux types cellulaires aient une origine embryonnaire commune, ce qui pourrait expliquer la régénération de l'épithélium

sensoriel. On est donc face à une potentialité de régénéscence des CCs du système stato-acoustique chez les oiseaux, qu'en est-il chez les mammifères?

Plusieurs annonces au cours de la deuxième moitié des années 90 avaient permis d'entrevoir un espoir thérapeutique lié à la régénération des CCs auditives. Trois types d'observations permettaient d'espérer une application éventuelle :

- la possibilité de régénéscence des CCs vestibulaires chez le cobaye et chez l'homme;
- la modulation de la prolifération des CCs chez les animaux au cours du développement;
- et la régénéscence des CCs auditives chez des animaux nouveaux nés.

Grâce à ces observations et à celles effectuées chez les oiseaux, il était nécessaire d'avoir des modèles expérimentaux mimant aussi fidèlement et naturellement que possible une atteinte des récepteurs stato-acoustiques. Un des modèles valables aussi bien pour le système vestibulaire que pour le système auditif est la destruction des CCs par certains antibiotiques. L'autre méthode plus spécifique au système auditif provoque une atteinte mécanique par trauma acoustique des récepteurs. Le premier modèle se prête aussi bien aux études in vivo qu'aux études in vitro, alors que le second est essentiellement utilisé in vivo pour le système auditif. Cependant, la destruction mécanique des récepteurs est aussi possible in vitro, mais plus délicate à mettre en oeuvre.

Quel que soit le modèle utilisé chez les mammifères, on ne retrouve pas les capacités de régénération observées chez les oiseaux. Concernant le système vestibulaire il ne semble pas y avoir de production spontanée de CCs en dehors de celles provoquées par des lésions, de plus la capacité de régénération des épithéliums sensoriels vestibulaires est très limitée chez l'adulte.

Si les récepteurs vestibulaires présentent une certaine capacité de régénération, il en est tout autrement pour les récepteurs auditifs. Il y aurait peut-être un très faible pouvoir de remplacement des CCs lésées tel qu'il a été montré chez les souris nouveau-nées. En dehors de cette période, il semble bien que la régénéscence de ces cellules soit actuellement impossible chez l'adulte. Il est vrai que plusieurs facteurs de croissance, facteurs de transcription, facteurs mitotiques et des cytokines ont la possibilité de moduler le nombre de CCs au cours du développement, mais ces facteurs n'ont pu induire le remplacement des CCs lésées.

A l'heure actuelle, à part des effets d'annonce, personne n'a réussi à montrer d'une façon convaincante la régénération des récepteurs auditifs malgré l'emploi de facteurs de croissance comme le "Transforming Growth Factor", l'insuline ou les facteurs dérivés et l'acide rétinoïque. Malheureusement, on peut encore affirmer que la destruction des CCs auditives chez les mammifères entraîne des déficits sensoriels irréversibles. Cette constatation ne préjuge pas des avancées scientifiques futures. Un exemple tiré du système nerveux lors de la découverte récente des cellules souches dans certaines régions du cerveau, ne laissait pas prévoir, il y a seulement quelques années, des potentialités thérapeutiques apportées par ces cellules. Certes, il ne semble pas y avoir de telles cellules dans la cochlée, mais des recherches sur les facteurs cellulaires et moléculaires en relation avec la genèse et la différenciation des CCs durant l'ontogenèse peuvent être des pistes extrêmement prometteuses pour la mise en place de thérapies favorisant la réparation de l'épithélium cochléaire. Des retombées secondaires de ces recherches peuvent éventuellement aussi être envisagées concernant le traitement des acouphènes dans la mesure où leur étiologie est souvent liée à des pertes auditives périphériques