

Biologie cellulaire de la prévention et du traitement des surdités neurosensorielles

**Brigitte Malgrange
Philippe P. Lefèbvre
Gustave Moonen**

Les surdités de perception se caractérisent, pour la plupart, par une atteinte de l'oreille interne, plus particulièrement des cellules ciliées et des neurones auditifs. A l'heure actuelle, aucun traitement permettant de restaurer la fonction auditive ne peut être proposé. La régénération des cellules ciliées de la portion auditive de l'oreille interne semble, dans le cas des mammifères, limitée à la période du développement. Plusieurs facteurs de croissance tels l'acide rétinique, l'IGF, le TGF α ou l'EGF peuvent être utilisés pour stimuler la régénération des cellules ciliées des mammifères et/ou des neurones du ganglion spiral. Des facteurs trophiques et des piègeurs de radicaux libres protègent des effets toxiques médicamenteux sur les cellules ciliées (aminosides, dérivés du platine), les neurotrophines pourraient permettre le maintien de l'innervation de l'organe de Corti.

Environ un sixième de la population est atteint de surdité. Ces déficits auditifs sont classés en deux catégories : les surdités de transmission et les surdités de perception. Les premières, moins fréquentes, bénéficient le plus souvent d'un traitement chirurgical. Les secondes sont presque toujours la conséquence de lésions des cellules ciliées de l'organe de Corti et/ou des neurones auditifs du ganglion spiral (*figures 1 et 2*). Leur traitement est actuellement limité aux techniques de suppléance de la fonction auditive (lecture labiale, langue des signes, prothèses auditives, implants cochléaires ou du

tronc cérébral). Notre laboratoire s'est engagé dans une recherche qui a pour objectif de prévenir l'altération des éléments cellulaires de la portion auditive de l'oreille interne (otoprotection) ou d'induire leur régénération. Nous envisagerons dans un premier temps, les problèmes du remplacement des cellules ciliées après leur destruction, c'est-à-dire leur régénération, et de leur protection contre divers types d'agressions (par exemple, traumatismes sonores ou médicaments ototoxiques). Dans la deuxième partie, nous aborderons les problèmes liés à la régénération et à la protection des neurones du ganglion spiral.

ADRESSES

B. Malgrange : *chercheur post-doctoral*. G. Moonen : *professeur agrégé*. Service de physiologie humaine et physiopathologie, Institut Léon-Frédéricq, 17, place Delcour, B-4020 Liège, Belgique. P.P. Lefèbvre : *chef de clinique agrégé*. Service d'otorhinolaryngologie, CHU de Liège, Sart-Tilman, B-4000 Liège, Belgique.

Régénération des cellules ciliées

Au cours de l'évolution apparaît une incapacité progressivement croissante de régénération dans divers organes, notamment le système nerveux. L'oreille interne n'échappe pas à cette règle générale. L'incapacité de régénérer, à l'âge adulte, de nouvelles cellules ciliées apparaît chez les mammifères du moins en ce qui concerne la portion auditive de l'oreille interne. L'étude des mécanismes conduisant à la néoformation de cellules ciliées chez les vertébrés inférieurs est susceptible d'apporter des informations utiles pour comprendre son absence chez les mammifères. Nous comparerons ici vertébrés anamniotes, oiseaux et mammifères (Tableau I).

Une production de nouvelles cellules ciliées en dehors de tout contexte lésionnel existe tout au long de la vie dans l'épithélium auditif et vestibulaire des poissons et des amphibiens [1]. Chez ces animaux, cette néoformation de cellules ciliées survient principalement au niveau du bord externe de l'épithélium sensoriel dans lequel prolifèrent des cellules progénitrices multipotentiels. L'accroissement de la population cel-

lulaire se fait donc par apposition de nouvelles cellules en anneaux concentriques au bord de l'épithélium. L'innervation de ces structures croît parallèlement à l'augmentation de la population des cellules ciliées qui, par conséquent, sont toutes innervées. Lorsque l'épithélium sensoriel de ces animaux est lésé expérimentalement par un rayon laser, un remplacement spontané des cellules ciliées se produit à partir de cellules progénitrices qui se divisent et se différencient [2].

La capacité de produire spontanément des cellules ciliées au cours de la vie postembryonnaire est également présente dans la portion vestibulaire de l'oreille interne des oiseaux [3]. Elle serait également la conséquence d'une prolifération et d'une différenciation de cellules souches persistantes [4]. Les facteurs qui contrôlent ces phénomènes ne sont pas encore connus. Très récemment, il a été montré, dans la portion vestibulaire de l'oreille interne de l'oiseau adulte, que l'*insulin growth factor I* (IGF-I) et l'insuline induisent une prolifération de cellules progénitrices [5].

En ce qui concerne la portion auditive de l'oreille interne des oiseaux, c'est-à-dire la papille basilaire, la proportion de cellules qui se divisent

spontanément en l'absence de toute lésion est très faible ou nulle. En revanche, une régénération spontanée des cellules ciliées de cette papille basilaire se produit après un traumatisme sonore [6] ou une intoxication par des antibiotiques ototoxiques (aminoglycosides) dont il est bien établi qu'ils provoquent des lésions souvent irréversibles des cellules ciliées [7]. Cette réparation est la conséquence d'une prolifération cellulaire, la lésion recrutant en quelque sorte des cellules à « potentialité régénératrice » : en présence d'un antimétabolite, la régénération des cellules ciliées ne se produit pas. Ces cellules ciliées régénérées établissent des connexions synaptiques fonctionnelles avec les prolongements périphériques des neurones auditifs primaires [8]. Récemment, l'équipe de Cotanche a montré que le bFGF (*basic fibroblast growth factor*) jouait un rôle dans ces phénomènes de régénération postlésionnelle chez l'oiseau [9].

La découverte de cette capacité de régénération de cellules ciliées chez les oiseaux amène inévitablement à se poser la question de l'extrapolation de ces données aux mammifères. La production de cellules ciliées s'arrête chez les mammifères à la fin de la période de développement tant au niveau de la portion vestibulaire que de la portion auditive (la cochlée) de l'oreille interne. En ce qui concerne l'épithélium vestibulaire, la formation de nouvelles cellules ciliées a été démontrée après lésion par les aminoglycosides [10, 11]. Cette régénération de cellules ciliées vestibulaires *in vivo* est stimulée, chez le cobaye adulte, par la perfusion périlymphatique d'acide rétinique et de facteurs de croissance comme le TGF α (*transforming growth factor α*), l'IGF-I ou l'EGF (*epidermal growth factor*) [12]. Très récemment, la stimulation de la prolifération des cellules épithéliales d'utricules en culture a été obtenue en utilisant différents facteurs de croissance : le bFGF, le FGF-4, le FGF-6, le FGF-7, l'IGF-I, l'IGF-II, le TGF β et l'EGF [13] suggérant l'implication de facteurs mitogènes dans la régénération spontanée des cellules ciliées de la portion vestibulaire.

Au niveau de la cochlée, les capacités de production de nouvelles cellules

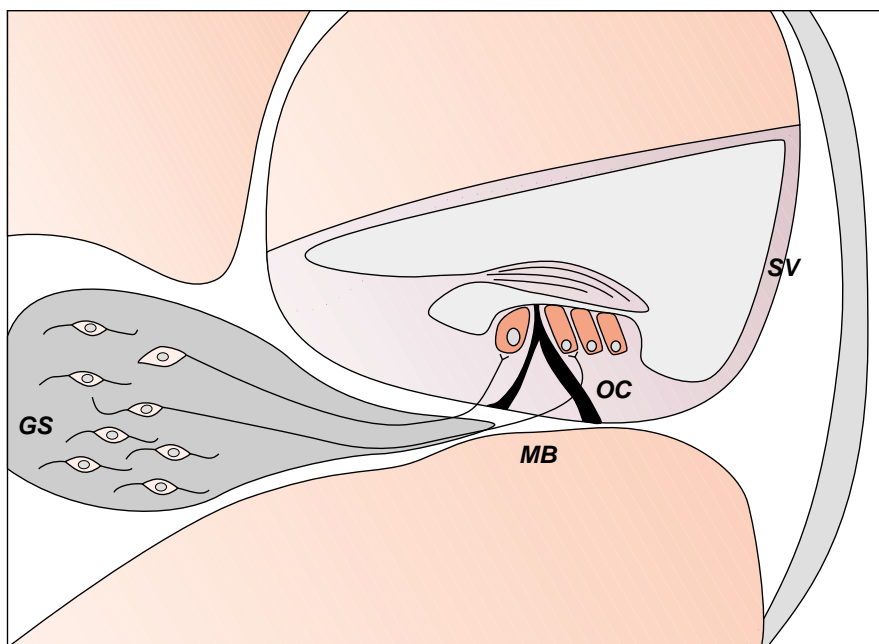


Figure 1. Coupe transversale au niveau d'un tour de spire de la cochlée. SV: strie vasculaire; GS: ganglion spiral; OC: organe de Corti; MB: membrane basilaire.

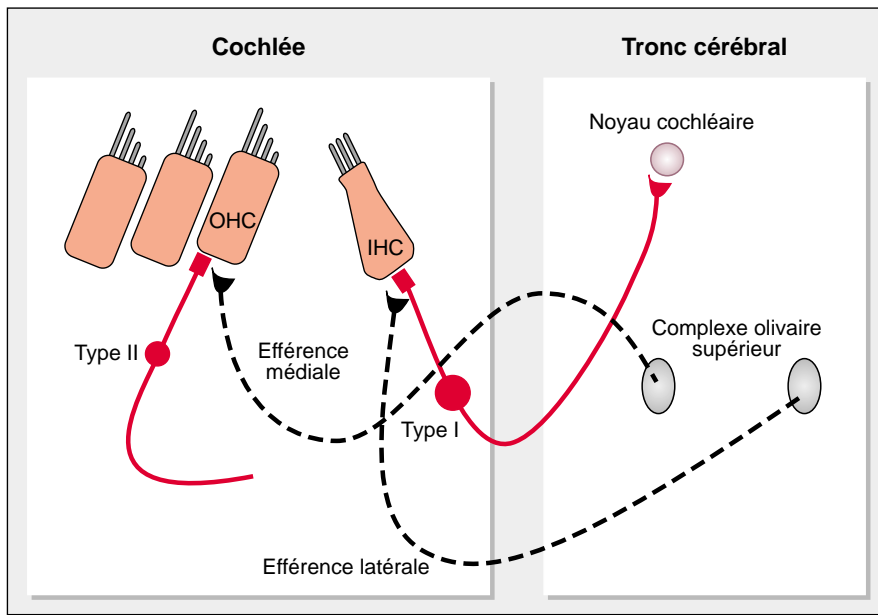


Figure 2. **Représentation schématique de l'innervation afférente et efférente de l'organe de Corti.** Les IHC (cellules ciliées internes) envoient des messages auditifs au SNC (système nerveux central), dans le tronc cérébral, par l'intermédiaire des fibres afférentes radiales provenant des corps cellulaires des neurones de type I (95% des neurones du ganglion spiral). Les messages qui quittent la cochlée peuvent être modulés par le système efférent latéral: les fibres de ce système, dont les corps neuronaux se trouvent dans le complexe olivaire supérieur, forment des synapses avec les terminaisons axonales distales des neurones de type I. L'organisation synaptique des OHC (cellules ciliées externes) est différente: elles forment des synapses avec les terminaisons dendritiques des fibres afférentes provenant des neurones ganglionnaires de type II (5% des neurones du ganglion spiral). Le pôle synaptique des OHC est également occupé par les terminaisons des fibres du système efférent médian provenant du complexe olivaire supérieur, qui contrôle la contraction lente de ces cellules, ce qui modifie la micromécanique cochléaire.

ciliées et de réparation de l'épithélium sensoriel semblent limitées aux périodes embryonnaires et périnatales. Les expériences de datation de prolifération cellulaire dans l'oreille interne réalisées par Ruben montrent, chez la souris, que les cellules ciliées de l'organe de Corti sont produites entre le jour embryonnaire 12 (E12) et le jour embryonnaire 14 (E14). L'équipe de Corwin a montré que, dans des cultures d'otocystes d'embryon de souris prélevés entre E13 et E16, l'acide rétinolique était capable d'induire la formation de cellules ciliées surnuméraires [14]. Si la même expérience est réalisée à E18, aucune cellule ciliée surnuméraire n'est obtenue, mais si à E18 l'épithélium sensoriel est lésé par un rayon laser, il y a réparation de l'organe de Corti. Le remplacement des cellules ciliées s'effectue par différenciation de cellules préexis-

tantes. Si cette expérience est réalisée chez le souriceau nouveau-né, il n'apparaît pas de réparation de l'épithélium lésé [15]. Utilisant un autre protocole expérimental, l'équipe de Romand a récemment démontré que l'ajout d'EGF ou de TGFβ1 au milieu de culture est susceptible d'induire la formation de cellules ciliées surnuméraires au niveau de l'organe de Corti de rat nouveau-né en l'absence de toute lésion [16]. Sobkowicz *et al.* ont aussi utilisé des explants d'organe de Corti de souriceaux nouveau-nés en culture pour explorer les potentialités régénératrices de l'oreille interne chez le mammifère. A l'aide d'une micropipette, l'épithélium sensoriel est lésé (ce que ces auteurs décrivent sous le terme de *shaving* de l'épithélium). Les cellules ciliées endommagées survivent et reconstruisent, après des délais variant de 4 heures à 7 jours selon les

cas, un pôle apical normal comprenant une plaque cuticulaire et un appareil stéréociliaire [17].

Nous fondant sur les résultats de Corwin d'une part [14] et sur la détection par le groupe de Chambon de la présence de récepteurs de l'acide rétinolique dans l'oreille interne de la souris au cours du développement, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle l'acide rétinolique pourrait induire des potentialités régénératrices qui normalement ne surviennent pas spontanément après la naissance, chez les mammifères. Nous avons utilisé des explants d'organe de Corti de rat âgés de trois jours [18]. Ces organes de Corti sont donc prélevés bien après la période de cytogénèse des cellules ciliées, c'est-à-dire à un stade où ces cellules sont irréversiblement incapables de se diviser. Pour léser les cellules ciliées, nous avons eu recours à une substance ototoxique, la néomycine, un antibiotique de la famille des aminoglycosides. Lorsque les explants ainsi lésés sont, en présence de sérum de veau foetal ou de TGFα, traités par l'acide rétinolique, une néoformation de cellules ciliées peut être obtenue. Ces cellules ciliées régénérées ont un aspect immature caractérisé par la présence de longues microvillosités apicales dont l'axe est constitué de microfilaments d'actine. La régénération des cellules ciliées de mammifères en culture a fait l'objet d'une controverse. En effet, dans un premier temps ces résultats n'ont pu être reproduits en utilisant une autre technique de culture [19]. Récemment, les expériences de régénération des cellules ciliées après lésion de l'organe de Corti par un aminoglycoside ont été reproduites, l'analyse en microscopie électronique à balayage de ces explants, confirmant le caractère immature des cellules ciliées « régénérées » [20]. Les auteurs ne démontrent cependant pas qu'une prolifération de cellules immatures est nécessaire à cette régénération et nous pensons qu'elle pourrait être expliquée par un mécanisme de réparation de la cellule ciliée, dont seul le pôle apical aurait été détruit, c'est-à-dire une régénération hypertrophique (figure 3).

Une réapparition de cellules munies de touffes de microvillosités semblables à des faisceaux de stéréocils en début de différenciation, a été

Tableau I

**COMPARAISON DES CAPACITÉS RÉGÉNÉRATIVES
DES CELLULES CILIÉES DES PORTIONS VESTIBULAIRES
ET AUDITIVES DE L'OREILLE INTERNE CHEZ DIFFÉRENTS VERTÉBRÉS**

Espèce	Partie	En l'absence de lésion	Après lésion (aminoglycoside ou traumatisme sonore)
Poissons Amphibiens	Vestibulaire Auditive	Production continue tout au long de la vie	Régénération spontanée
Oiseaux	Vestibulaire	Production continue tout au long de la vie	Régénération spontanée
	Auditive	Production limitée au développement	Régénération spontanée
Mammifères	Vestibulaire	Production limitée au développement	Régénération spontanée mais faible
	Auditive	Production limitée au développement	Régénération/réparation limitée au développement

observée *in vivo* au niveau du seul tour apical de la cochlée chez des rats traités par amikacine du 9^e au 16^e jour après la naissance [21]. Ces résultats suggèrent qu'existent effectivement au niveau de l'organe de Corti des potentialités régénératrices qui restent cependant très limitées tout au moins en l'absence d'intervention spécifique.

En conclusion, la démonstration d'une régénération des cellules ciliées de l'organe de Corti des mammifères adultes n'est pas faite à ce jour. Certaines des cellules de soutien présentes dans l'organe de Corti gardent-elles la capacité de se différencier en cellules ciliées? Ou persiste-t-il encore à un endroit de l'organe de Corti des cellules souches comme c'est le cas dans le système nerveux central? On imagine aisément les perspectives thérapeutiques que pourrait ouvrir semblable démonstration.

Otoprotection des cellules ciliées

L'otoprotection des cellules ciliées a pour objectif de prévenir l'altération de celles-ci dans des affections telles la maladie de Ménière, l'ischémie, la presbycusie, ou encore en cas de

traumatisme sonore ou de lésions induites par des médicaments. Deux grandes familles de médicaments sont le plus souvent impliquées dans des déficits auditifs iatrogènes: les antibiotiques aminoglycosidiques et les antimitotiques de la famille du platine. Deux stratégies d'otoprotection peuvent être envisagées: (1) par des substances qui interfèrent avec les mécanismes moléculaires qui conduisent à l'ototoxicité ou (2) par les facteurs de croissance (Tableau II). Le mécanisme moléculaire de la toxicité des aminoglycosides reste à élucider. Plusieurs hypothèses ont cependant été émises. L'aminoglycoside se fixerait à la membrane plasmique des cellules ciliées et inhiberait la cascade des inositol-phosphates aboutissant à une diminution de la mobilisation du calcium intracellulaire. La toxicité des aminoglycosides est supprimée par les polyanions (poly-L-aspartate et poly-L-glutamate) qui interfèrent probablement avec la fixation membranaire en formant un complexe aminoglycosides-polyanions [22]. Elle est également prévenue en augmentant la concentration extracellulaire de calcium, ce qui vraisemblablement compense la diminution du calcium intracellulaire par une diffusion accrue par les

canaux calciques [23]. *In vitro*, au niveau de l'organe de Corti de rats de trois jours [24], et *in vivo* chez le cobaye adulte, le TGF α protège contre la toxicité de la néomycine probablement par interaction avec le récepteur de l'EGF et activation secondaire de la phospholipase C.

Un autre mécanisme d'action toxique des aminoglycosides implique la formation de radicaux libres. Des effets protecteurs du WR-2721 et du glutathion réduit ont été rapportés dans certaines situations expérimentales [25, 26]. Aucune protection n'a pu être mise en évidence avec de la N-acétylcystéine, un autre piègeur de radicaux libres [27].

Sur la base du mécanisme supposé de l'action toxique des dérivés du platine, d'autres molécules ont été essayées pour protéger les cellules ciliées. Parmi ces substances, nous citerons les agents nucléophiles qui bloquent, par une chélation compétitive, les interactions du platine avec les sulfhydryls cochléaires. Il a ainsi été démontré un effet protecteur du glutathion réduit [22] et du diéthylthiocarbamate [28]. On considère que l'ototoxicité du cisplatine est liée au moins en partie à la formation de radicaux libres et, effectivement, elle est prévenue par les piègeurs de ces radicaux tels que la D-méthionine, l'ebesen et l'acide 4-méthylthiobenzoïque [29].

Certains facteurs de croissance protègent efficacement contre la toxicité des différents médicaments testés. Le GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*) protège les cellules ciliées et les neurones du ganglion spiral contre la toxicité de la néomycine et du cisplatine [30]. Il a également été récemment démontré que le bFGF protège les cellules ciliées contre la toxicité de la néomycine [31]. Dans ces deux études, les auteurs n'ont pas tenté de préciser le mécanisme de l'effet protecteur.

Régénération et protection neuronale

Au moins 25% des neurones sont nécessaires pour une fonction auditive satisfaisante. La protection de ces neurones contre différentes agressions (par exemple, le bruit ou des médicaments ototoxiques) ou l'induction de leur régénération après dégénérescence primaire ou

Tableau II

OTOPROTECTION DES CELLULES CILIÉES. EFFET DE DIFFÉRENTES MOLÉCULES CONTRE LA TOXICITÉ DES AMINOGLYCOSIDES ET DES DÉRIVÉS DU PLATINE

Molécule toxique	Substance protectrice	Mécanisme otoprotecteur proposé	Références
Aminoglycoside (amikacine, néomycine ou gentamycine)	calcium	augmentation du calcium intracellulaire	[23]
	TGFβ Polyanions (polyaspartate et polyglutamate)	augmentation du calcium intracellulaire Interaction entre l'antibiotique et la membrane de la cellule ciliée inhibée par les polyanions	[24] [22]
	WR-2721	piégeur de radicaux libres	[25]
	Glutathion réduit	piégeur de radicaux libres (efficace uniquement chez l'animal dénutri)	
	aFGF GDNF	inconnu	[31] [30]
Cisplatine	Glutathion réduit Diéthylthiocarbamate	bloque les interactions du platine avec les sulfhydryls cochléaires	[22]
	D-méthionine Ebselen Acide 4-méthylthiobenzoïque	piégeurs de radicaux libres	[29]
	GDNF	inconnu	[30]

secondaire sont donc des objectifs importants. Des dégénérescences neuronales primaires sont en effet observées dans certaines presbycousies et il est établi que 95 % des neurones auditifs primaires dégèrent après une section du nerf auditif et 60 % après destruction de l'organe de Corti. Les territoires cibles – central et périphérique – exercent donc tous deux un effet trophique. Dans cette perspective, nous nous sommes d'abord intéressés au développement des neurones auditifs puisque croissance et régénération neuronale partagent de nombreux mécanismes communs. Au cours du développement de l'oreille interne, deux étapes majeures caractérisent la maturation du système afférent: (1) chez l'embryon, l'établissement de l'innervation primitive de la vésicule otique; et (2) pendant les deux premières semaines après la naissance, la régression partielle de l'innervation afférente des cellules ciliées externes. Ce processus semble être contrôlé par les facteurs de croissance. Il a été

démonstré que les récepteurs des neurotrophines de haute affinité (c'est-à-dire TrkA, TrkB et TrkC) et de basse affinité (p75^{NTR}) sont présents dans les neurones embryonnaires cochléovestibulaires [32]. En utilisant des techniques *in vitro*, nous avons pu montrer que le NGF interviendrait comme facteur neuritogène, du *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) dépendrait la survie neuronale et la neurotrophine-3 (NT-3) libérée par l'organe de Corti en développement assurerait l'aspect directionnel de la croissance neuritique [33-35]. Les analyses histologiques des souris chez lesquelles les gènes codant pour *BDNF* et *NT-3* ont été invalidés, ont confirmé l'importance de ces deux neurotrophines dans le développement de l'innervation de l'oreille interne [36]. En effet, l'analyse des cochlées de ces souris révèle que chez les animaux *BDNF*^{-/-} seuls 7 % des neurones du ganglion spiral ont disparu et 87 % de ces neurones sont absents chez les souris *NT-3*^{-/-}. Les modèles de culture de neurones néo-

nataux ont également permis de montrer les effets protecteurs de neurotrophines, la NT-4/5, la NT-3 et le BDNF, contre la toxicité du cisplatine et des aminoglycosides. Ces résultats expérimentaux illustrent les capacités protectrices des neurotrophines non seulement à l'égard de dégénérescences dues à un traumatisme, mais également à l'égard de substances ototoxiques [37]. Les effets des facteurs trophiques ont également été testés sur des cultures de neurones auditifs de rats adultes. Le bFGF, le TGFβ1, la NT-3 et le BDNF augmentent la proportion de neurones qui survivent et le NGF stimule la neuritogénèse [38]. Les expériences *in vitro* qui viennent d'être résumées ont permis de déterminer quels facteurs de croissance sont susceptibles d'être utilisés comme agents thérapeutiques dans le traitement des affections de l'oreille interne. Lorsque les cellules ciliées sont détruites par l'exposition à une ototoxine ou à un traumatisme sonore, la source périphérique de fac-

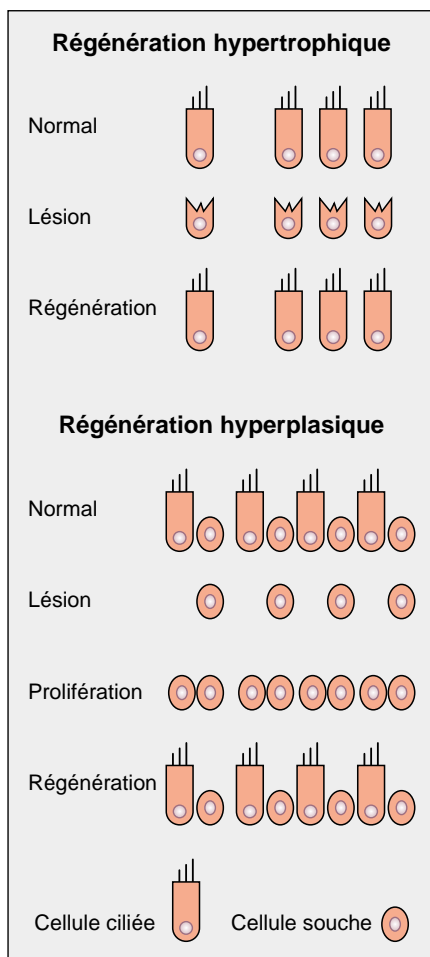


Figure 3. **Mécanismes hypothétiques de régénération des cellules ciliées.** La réapparition de cellules ciliées peut s'envisager selon deux modalités: la régénération hypertrophique est caractérisée par une réparation de la cellule ciliée dont le corps cellulaire a survécu à l'agression. La cellule « régénère » un appareil stéréociliaire et une plaque cuticulaire. La régénération hyperplasique implique un cycle mitotique qui suit la mort des cellules ciliées. Les cellules souches prolifèrent et donnent naissance chacune à deux cellules filles. Une des cellules se différencie en cellule ciliée et l'autre cellule reste à un stade de cellule souche.

teurs de croissance est perdue et, en conséquence, les neurones auditifs du ganglion spiral meurent par apoptose. Ainsi, l'administration répétée d'aminoglycosides tels que l'amikacine ou la kanamycine, chez le cobaye *in vivo*, entraîne la destruction des cellules ciliées et la perte de plus de 90% des neurones du ganglion spiral. Cette dégénérescence neuronale

secondaire est prévenue par une perfusion périlymphatique de NT-3 [39].

Conclusion et perspectives

Le problème posé par les surdités de perception est double: sensoriel et neuronal. La situation clinique qui apparaît la plus immédiatement accessible à une thérapeutique qui serait fondée sur les résultats résumés ci-dessus est celle où la prévention de la dégradation de la fonction auditive est concevable. C'est, par exemple, le cas des deux circonstances suivantes: (1) les patients chez qui doit être administré un médicament antibiotique ou anticancéreux ototoxique; et (2) les patients atteints de surdités dégénératives d'évolution lente et progressive dont l'exemple le plus fréquent est la presbycusie. En cela, l'atteinte de l'oreille interne ne se distingue nullement d'autres maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson pour laquelle l'objectif thérapeutique le plus séduisant est de stabiliser le déficit neurologique à un niveau de handicap moteur modéré en prévenant l'involution ultérieure de l'innervation dopaminergique du striatum. Ce type de traitement représente ce que l'on pourrait désigner sous le terme de « neuroprotection chronique » par opposition à la « neuroprotection aiguë » qui, dans les affections aiguës comme l'ischémie, a pour objectif de prévenir les lésions neuronales secondaires qui apparaissent dans les heures qui suivent le processus déclenchant. Tout autre est l'objectif thérapeutique qui consiste à restaurer une fonction auditive altérée et qui passe inévitablement par l'induction d'une régénération des structures neurosensorielles et surtout sensorielles. Le vrai problème posé ici est celui de savoir si persistent ou non dans la portion auditive de l'oreille interne des cellules précurseurs voire des cellules souches. L'existence de telles cellules n'est démontrée dans le système nerveux central que depuis peu de temps. Sur le plan expérimental, cette démarche passe sans doute par la mise au point de la culture à long terme de l'organe de Corti adulte. On sait, par ailleurs, qu'aussi bien dans les surdités prélinguales que postlinguales, l'utilisation des

implants cochléaires est une possibilité thérapeutique actuelle, certes imparfaite, mais dont l'efficacité est démontrée. Rappelons de façon résumée que cette technique consiste à court-circuiter les cellules ciliées en stimulant directement de façon grossièrement tonotopique les neurones résiduels du ganglion spiral. Il est évident que l'efficacité de ces prothèses sophistiquées implantées chirurgicalement dépend du volume et de la qualité du *pool* neuronal résiduel. Comme nous l'avons exposé dans cet article, les facteurs neurotrophiques actifs sur ces neurones sont actuellement dans une large mesure bien caractérisés. Si – et à nouveau, la situation n'est pas différente de ce qu'elle est dans le système nerveux central – le problème posé par la technique d'administration locale est résolu, on peut imaginer que l'utilisation thérapeutique de ces facteurs puisse augmenter l'efficacité de ces implants cochléaires ■

RÉFÉRENCES

1. Corwin JT, Oberholtzer JC. Fish n'chicks: model recipes for hair-cell regeneration? *Neuron* 1997; 19: 951-4.
2. Jones JE, Corwin JT. Regeneration of sensory cells after laser ablation in the lateral line system: hair cell lineage and macrophage behavior revealed by time-lapse video microscopy. *J Neurosci* 1996; 16: 649-62.
3. Jorgensen JM, Mathiesen C. The avian inner ear: continuous production of hair cells in vestibular sensory organs, but not in the auditory papilla. *Naturwissenschaften* 1988; 75: 319-20.
4. Roberson D, Weisleder P, Bohrer P, Rubel EW. Ongoing production of sensory cells in the vestibular epithelium of the chick. *Hear Res* 1992; 57: 166-74.
5. Oesterle EC, Tsue TT, Rubel EW. Induction of cell proliferation in avian inner ear sensory epithelia by insulin-like growth factor-I and insulin. *J Comp Neurol* 1997; 380: 262-74.
6. Corwin JT, Cotanche DA. Regeneration of sensory hair cells after acoustic trauma. *Science* 1988; 240: 1772-4.
7. Weisleder P, Rubel EW. Hair cell regeneration after streptomycin toxicity in the avian vestibular epithelium. *J Comp Neurol* 1993; 331: 97-110.
8. Ryals BM, Westbrook EW, Stoots S, Spencer RF. Changes in the acoustic nerve after hair cell regeneration. *Exp Neurol* 1992; 115: 18-22.
9. Lee KH, Cotanche DA. Potential role of bFGF and retinoic acid in the regeneration of chicken cochlear hair cells. *Hear Res* 1996; 94: 1-13.

RÉFÉRENCES

10. Forge A, Li L, Corwin JT, Nevill G. Ultrastructural evidence for hair cell regeneration in the mammalian inner ear. *Science* 1993; 259: 1616-9.
11. Warchol ME, Lambert PR, Goldstein BJ, Forge A, Corwin JT. Regenerative proliferation in inner ear sensory epithelia from adult guinea pigs and humans. *Science* 1993; 259: 1619-22.
12. Kopke R, Garcia P, Feghali J, Gabaizadeh R, Liu W, Staecker H, Lefebvre PP, Van De Water TR. *In vivo* treatment with TGF α /IGF-1/retinoic acid mixture increases hair cell regeneration in guinea pig utricles. Abstracts of XIXth Meeting ARO, Saint-Petersbourg 1996: 198.
13. Zheng JL, Helbig C, Gao WQ. Induction of cell proliferation by fibroblast and insulin-like growth factors in pure rat inner ear epithelial cell cultures. *J Neurosci* 1997; 17: 216-26.
14. Kelley MW, Xu XM, Wagner MA, Warchol ME, Corwin JT. The developing organ of Corti contains retinoic acid and forms supernumerary hair cells in response to exogenous retinoic acid in culture. *Development* 1993; 119: 1041-53.
15. Kelley MW, Talreja DR, Corwin JT. Replacement of hair cells after laser microbeam irradiation in cultured organs of Corti from embryonic and neonatal mice. *J Neurosci* 1995; 4: 3013-26.
16. Chardin S, Romand R. Factors modulating supernumerary hair cell production in the postnatal rat cochlea *in vitro*. *Int J Dev Neurosci* 1997; 4/5: 497-508.
17. Sobkowicz HM, August BK, Slapnick SM. Epithelial repair following mechanical injury of the developing organ of Corti in culture: an electron microscopic and autoradiographic study. *Exp Neurol* 1992; 115: 44-9.
18. Lefebvre PP, Malgrange B, Staecker H, Moonen G, Van De Water TR. Retinoic acid stimulates regeneration of mammalian auditory hair cells after ototoxic damage *in vitro*. *Science* 1993; 260/5108: 692-4.
19. Chardin S, Romand R. Regeneration and mammalian auditory hair cells. *Science* 1995; 267: 707-9.
20. Zine A, De Ribaupierre F. Replacement of mammalian auditory hair cells. *NeuroReport* 1998; 9: 263-8.
21. Lenoir M, Vago P. Does the organ of Corti attempt to differentiate new hair cells after antibiotic intoxication in rat pups? *Int J Dev Neurosci* 1997; 4/5: 487-95.
22. Malgrange B. Utilisation de la culture *in vitro* pour l'étude de la neuro- et de l'ototoxicité et l'élaboration de stratégies thérapeutiques neuro- et otoprotectrices. Mémoire de Doctorat en sciences biomédicales expérimentales, Liège: 1993: 1-176.
23. Takada A, Schacht J. Calcium antagonism and reversibility of gentamicin-induced loss of cochlear microphonics in guinea pig. *Hear Res* 1982; 8: 179-86.
24. Staecker H, Dazert S, Malgrange B, Lefebvre PP, Ryan AF, Van De Water TR. TGF α treatment alters intracellular calcium levels in hair cells and protects them from ototoxic damage *in vitro*. *Int J Dev Neurosci* 1997; 15: 553-62.
25. Pierson MG, Moller AR. Prophylaxis of kanamycin-induced ototoxicity by a radioprotectant. *Hear Res* 1981; 4: 79-87.
26. Garetz SL, Altschuler RA, Schacht J. Attenuation of gentamicin ototoxicity by glutathione in the guinea pig *in vivo*. *Hear Res* 1994; 77: 81-7.
27. Bock GR, Yates GK, Miller JJ, Moorjani P. Effect of N-acetylcysteine on kanamycin ototoxicity in the guinea pig. *Hear Res* 1983; 9: 255-62.
28. Rybak LP, Ravi R, Somani SM. Mechanism of protection by diethyldithiocarbamate against cisplatin ototoxicity: antioxidant system. *Fund Appl Toxicol* 1995; 26: 293-300.
29. Kopke R, Liu W, Gabaizadeh R, Jacono A, Feghali J, Spray D, Garcia P, Steinman H, Malgrange B, Ruben RJ, Rybak LP, Van De Water TR. The use of organotypic cultures of Corti's organ to study the protective effects of antioxidant molecules on cisplatin induced damage of auditory hair cells. *Am J Otol* 1997; 18: 559-71.
30. Magal E, Kuang R, Hever G, Collins F, Louis JC. GDNF protects both cochlear hair cells and auditory neurons against ototoxins. *Neurosci Abstr* 1996; 22: 1621.
31. Low W, Dazert S, Baird A, Ryan AF. Basic fibroblast growth factor (FGF-2) protects rat cochlear hair cells in organotypic culture from aminoglycoside injury. *J Cell Physiol* 1996; 167: 443-50.
32. Pirvola U, Ylikoski J, Palgi J, Lehtonen E, Arumäe U, Saarma M. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 mRNAs in the peripheral target fields of developing inner ear ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 9915-9.
33. Staecker H, Van De Water TR, Lefebvre PP, Liu W, Moghadassi M, Galinovic-Schwartz V, Malgrange B, Moonen G. NGF, BDNF and NT-3 play unique roles in the development and patterning of innervation of the mammalian inner ear. *Dev Brain Res* 1996; 92: 49-60.
34. Malgrange B, Lefebvre PP, Van De Water TR, Staecker H, Moonen G. Effects of neurotrophins on early auditory neurons in cell culture. *NeuroReport* 1996; 7: 913-7.
35. Malgrange B, Lefebvre PP, Martin D, Staecker H, Van De Water TR, Moonen G. NT-3 has a tropic effect on process outgrowth by postnatal auditory neurons *in vitro*. *NeuroReport* 1996; 7: 2495-9.
36. Ernfors P, Van De Water TR, Loring J, Jaenisch R. Complementary roles of BDNF and NT-3 in vestibular and auditory development. *Neuron* 1995; 14: 1153-64.
37. Zheng JL, Stewart RR, Gao WQ. Neurotrophin-4/5 enhances survival of cultured spiral ganglion neurons and protects them from cisplatin neurotoxicity. *J Neurosci* 1995; 7: 5079-87.
38. Lefebvre PP, Staecker H, Weber T, Van De Water TR, Rogister B, Moonen G. TGF β 1 modulates bFGF receptor message expression in cultured adult auditory neurons. *NeuroReport* 1991; 2: 305-8.
39. Ernfors P, Duan ML, Elshamy WM, Cannon B. Protection of auditory neurons from aminoglycoside toxicity by neurotrophin-3. *Nat Med* 1996; 2: 463-7.

Summary

Cell biology of prevention and therapy of neurosensory deafness

Perception deafness, as opposed to transmission deafness, results from a lesion of the sensory cells and/or of the neurons of the auditory part of inner ear. There is currently no treatment able to stop the progression of a hearing loss or to restore a lost auditory function. In this paper, we review the progress which has been made with respect to the regeneration and the protection of neurosensory structures in the inner ear. A spontaneous post-lesional regeneration of hair cells in the sensory epithelium has been observed in amphibians and birds as well as in the vestibular part of the mammalian inner ear. In contrast, hair cells regeneration in the auditory portion of the inner ear of mammals appears to be limited to the developmental stages. In this review, we discuss the biological mechanisms of this repair process. Several growth factors (such as retinoic acid, IGF, TGF β , EGF) might be useful to stimulate hair cell regeneration in mammalian inner ear. Otoprotection of the sensory epithelium is a therapeutic strategy aimed at preventing further degradation of the auditory function. The prevention of the deleterious effect on hair cells of several drugs such as aminoglycosides and platinum derivatives has been obtained using free radical scavengers or growth factors. The maintenance of the connection between Corti's organ and the cochlear nucleus is essential to transfer the information to the central nervous system. Studies of the development of the innervation of the inner ear suggest the potential therapeutic interest of various growth factors, mostly the neurotrophins, to maintain the innervation of the adult Corti's organ.

TIRÉS À PART

G. Moonen.