

# « Cellules souches », un espoir pour remplacer des cellules ciliées endommagées...25/09/08

En vue de remplacer les cellules ciliées endommagées, l'implantation de cellules souches, dans la cochlée de souris sourdes, est à la fois un défi mais aussi un espoir pour les neurosciences auditives. C'est aussi une opportunité de tendre vers une meilleure performance des implantés cochléaires. M. Joseph ZIRAH, délégué CISIC sud est allé interviewer M. Azel ZINE, Professeur à la faculté de Pharmacie, Université Montpellier I et chercheur à l'INSERM, unité 583 ;



Joseph Zirah (au 1<sup>er</sup> plan) et le Pr. Azel Zine

**Joseph Zirah :** *On sait que les cellules ciliées endommagées ne se renouvellent pas chez l'homme. Y a-t-il une possibilité d'en créer ?*

**Azel Zine :** Récemment, nous avons mis en évidence l'existence de cellules souches nichées au niveau de l'épithélium (figure 1 et 2) sensoriel de la cochlée de la souris. Ces cellules sont quiescentes (inactives) chez l'animal et pourraient être réactivées sous certaines conditions in vitro c'est-à-dire proliférer de nouveau et à produire des cellules ayant les caractéristiques morphologiques et moléculaires des cellules ciliées progénitrices.

**JZ :** *Est ce le cas pour l'homme ? Pouvez-vous nous décrire plus précisément.*

**AZ :** Oui, les cellules souches existent dans l'oreille interne chez l'homme comme c'est le cas aussi pour l'œil, mais en l'état actuel les expériences se font sur des souris. Dans chaque cellule souche il y a une sorte de compétence à donner à plusieurs types cellulaires une fois placées dans un environnement adéquat. On extrait les cellules souches par des techniques de marquage immunocytochimique(1) et de tri cellulaire. Une fois isolées, ces cellules sont placées dans des conditions in vitro, favorables à la prolifération et par la suite celles favorables à leur différenciation. Par des techniques d'imagerie cellulaire, on arrive à suivre dans le temps l'évolution de l'état de la différenciation de ces cellules souches en cellules progénitrices des cellules ciliées. En clair on ne fabrique pas une cellule ciliée, mais on impose à la cellule souche de se diriger vers la voie de la différenciation pouvant aboutir à différencier le maximum de cellules souches en cellules ciliées. A ce stade on obtient que des cellules progénitrices, non encore matures mais qui ressemblent à des cellules ciliées en voie de développement chez l'animal in vivo. Il reste ensuite les étapes suivantes :

- On cherche à comprendre comment produire des cellules souches cochléaires en grand nombre, car les quantités extraites sont insuffisantes dans un but de thérapie cellulaire. L'intérêt des cellules souches c'est qu'on pourrait les faire proliférer.

- On va chercher à les caractériser un peu plus en explorant leur possibilités à produire d'autres types cellulaires de la cochlée comme par exemple, les neurones ganglionnaires qui sont nécessaires pour transmettre les messages auditifs au cerveau.

**JZ :** *Est ce que cette caractérisation doit se faire in vivo ?*

**AZ :** Les cellules progénitrices ne doivent pas être matures avant une éventuelle greffe dans la cochlée, car cela pourrait compromettre leur migration et leur intégration au niveau de l'épithélium cochléaire cicatriciel dépourvu de cellules ciliées.

**JZ :** *Et le transfert de cette culture de cellules progénitrices chez l'homme ?*

**AZ :** Chez l'animal vivant, les cellules n'ont pas tenu longtemps, quelques semaines...! Pour l'homme il faudra tester auparavant l'efficacité absolue au niveau de modèles animaux de surdité humaine. La tendance actuelle est à la thérapie cellulaire et l'usage des cellules souches comme vecteur de greffe n'est plus une utopie, Nous allons recevoir une souris qui souffre d'une surdité naturelle et qui ressemble à celle de l'homme. C'est un très bon modèle, on va essayer de greffer ces cellules progénitrices au niveau des cochlées de ces animaux sourds et on observera par la suite, d'une part si les cellules progénitrices évolueront vers des cellules ciliées et d'autre part si la fonction auditive de ces animaux pourrait être rétablie.

**JZ :** *Est ce que cela pourrait s'envisager pour une personne porteuse d'un implant cochléaire ?*

**AZ :** Je pense que cela contribuera à une amélioration de l'efficacité de l'implant car alors les électrodes seront en face d'un plus grand nombre de neurones ganglionnaires qui pourront être produits par les cellules souches cochléaires.

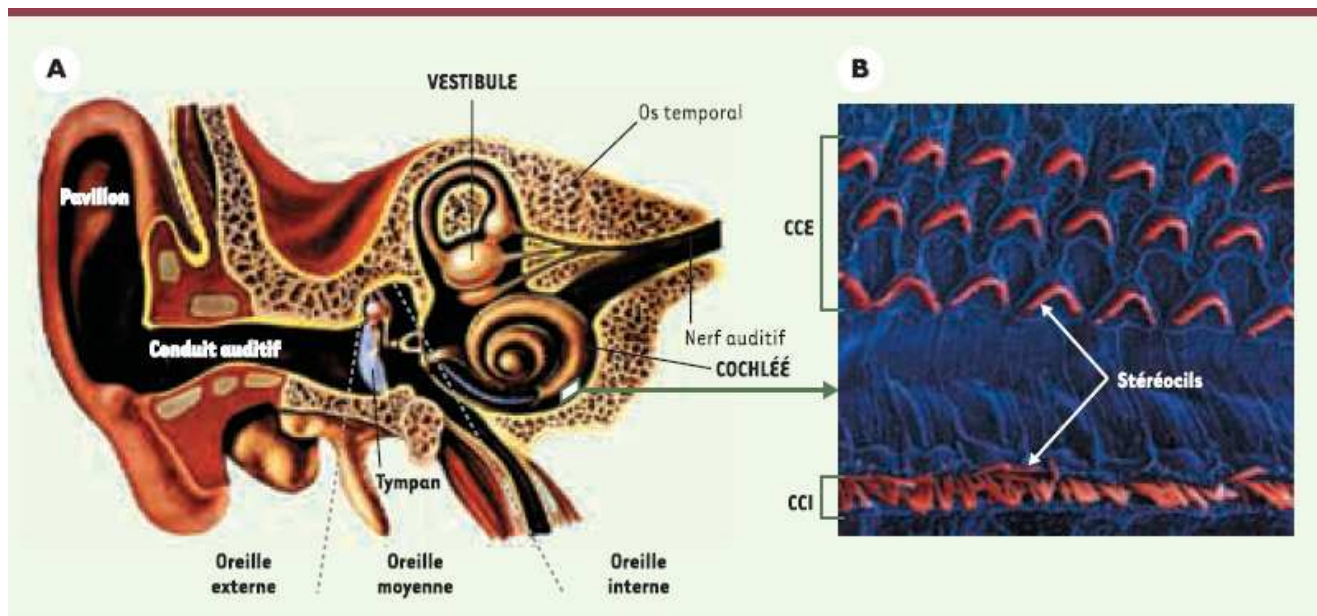
<sup>1</sup> L'immunocytochimie est une méthode d'analyse des cellules in situ par une technique d'immunofluorescence

Ceci constituera un bel exemple de l'usage combinée de l'électronique et de l'usage des cellules souches au service de l'amélioration de la fonction auditive de plusieurs milliers d'implantés à travers le monde.

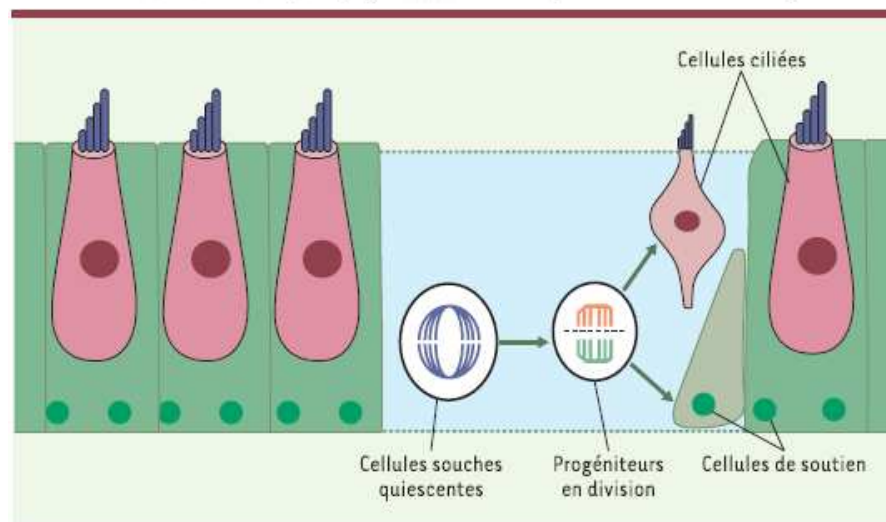
**JZ : Et les moyens accordés aux laboratoires de recherche ?**

**AZ :** en France le gros problème est le financement, il est dérisoire à notre niveau de recherche sur les cellules souches sensorielles. Ce qui n'est pas le cas aux USA, qui outre des moyens propres colossaux, ont en plus le soutien de puissantes associations de malades qui poussent les politiques à agir.

Joseph Zirah



**Figure 1. Organisation de l'oreille interne.** A. Vue en coupe de l'oreille humaine. Après avoir été capté par le pavillon et avoir cheminé dans le canal auditif externe, le son fait vibrer le tympan et les osselets qui assurent la transmission mécanique de la vibration sonore jusqu'à la cochlée, organe sensoriel de l'audition. B. Vue de surface de l'organe de Corti. Les principaux éléments nécessaires à la transduction auditive se trouvent à l'intérieur de la cochlée au niveau de l'organe de Corti qui contient une mosaïque complexe de cellules ciliées sensorielles et cellules de soutien. On y trouve deux types de cellules sensorielles : une rangée de CCI (cellules ciliées internes) et trois rangées de CCE (cellules ciliées externes). Au sommet de toutes les cellules ciliées se trouvent des stéréocils, structures indispensables à la mécanotransduction. Pour plus de détails sur l'anatomie fonctionnelle de la cochlée, voir <http://www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition/>.



**Figure 2. Potentiel régénératif des cellules souches du vestibule de la souris.** Les épithéliums sensoriels de l'oreille interne sont composés de deux types cellulaires : les cellules ciliées (rose) et les cellules de soutien (vert). L'équipe de S. Heller [9] a mis en évidence l'existence d'une population de cellules souches nichées (bleu) dans l'épithélium utriculaire de la souris adulte. À la suite de la perte des cellules ciliées, les cellules souches réactivent leur cycle cellulaire, se divisent et donnent naissance à des cellules progénitrices qui ont la capacité de se différencier en cellules ciliées sensorielles et en cellules de soutien.

Diffusion des schémas avec l'aimable autorisation de M. Azel Zine