

K^+ , le Seigneur des anneaux... de la cochlée

Il y aura bientôt dix ans, *médecine/sciences* consacrait un numéro à la fonction auditive. Y étaient relatés les mécanismes de transduction de l'oreille interne [1] et les relations entre les cellules sensorielles et les liquides extracellulaires [2]. L'importance de l'endolymphe, liquide extracellulaire riche en potassium paraissait évidente mais on ignorait encore les mécanismes de la régulation ionique et les gènes intervenant dans cette régulation.

Les liquides de l'oreille interne

Anatomiquement, l'oreille interne est composée du vestibule et de la cochlée, respectivement organes de l'équilibre et de l'audition (figure 1). Le vestibule, composé du saccule, de l'utricule et des trois canaux semi-circulaires, constitue l'organe de détection du positionnement et du mouvement, c'est-à-dire du contrôle de l'équilibre. La cochlée est une structure de deux tours et demi qui contient l'organe de Corti. Les neuroépithéliums des différentes structures de l'oreille interne sont recouverts d'une membrane gélatineuse acellulaire (*m/s* 1999, n° 4, p. 572). Son déplacement, provoqué par les mouvements ou les stimuli sonores, induit une déflexion des stéréocils des cellules ciliées qui ouvrent alors les canaux de mécanotransduction localisés au faite des stéréocils. Au sein de l'organe de Corti, les cellules ciliées externes et internes se trouvent en alternance avec les cellules de soutien. Les cellules ciliées baignent par leur pôle apical dans l'endolymphe et, par leur pôle basal synaptique, dans la périlymphe. La strie vasculaire, située dans le mur latéral de la cochlée, comporte plusieurs couches de cellules dont les

plus superficielles, dites marginales, sont responsables de la production de l'endolymphe (figure 2).

Le recyclage du potassium

Physiologiquement, les mouvements des stéréocils ouvrent les canaux mécanotransducteurs. L'influx potassique qui en résulte entraîne une dépolarisation des membranes cellulaires qui libèrent les neurotransmetteurs. Les cellules ciliées internes transmettent aux fibres afférentes du nerf auditif un ensemble de potentiels d'action (prenant en compte la fréquence, l'intensité et la durée des stimulus auditifs). Le temps de réponse des cellules ciliées sensorielles est extrêmement rapide, de

l'ordre de la microseconde dans la cochlée. Parmi les nombreux gènes identifiés au cours de ces dernières années grâce aux travaux de génétique moléculaire dans les divers types de surdités syndromiques et non syndromiques (ou DFN), on en compte déjà six qui codent ou pourraient coder pour des protéines impliquées dans le recyclage du K^+ .

Les gènes impliqués dans le recyclage du K^+

Un canal potassique codé par le gène *KCNQ4*, localisé en 1p34, est muté dans plusieurs familles atteintes de surdité autosomique dominante DFNA2. Il est exprimé dans les cellules ciliées externes qui libèrent les ions K^+ [3].

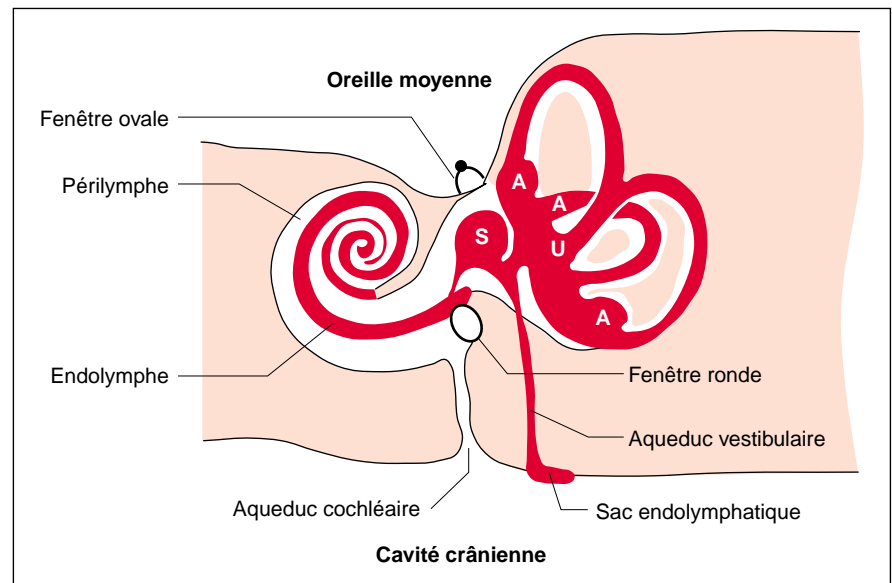


Figure 1. **Représentation schématique de l'oreille interne.** Le labyrinthe membraneux (en rouge) est composé de cavités communicantes entre elles et remplies d'endolymphe, un liquide riche en K^+ . Les espaces compris entre le labyrinthe membraneux et le labyrinthe osseux (en rose) contiennent la périlymphe. S: saccule; U: utricule; A: ampoule des canaux semi-circulaires; ST: scala tympani; SV: scala vestibuli; *: canal de Hensen. (D'après [2].)

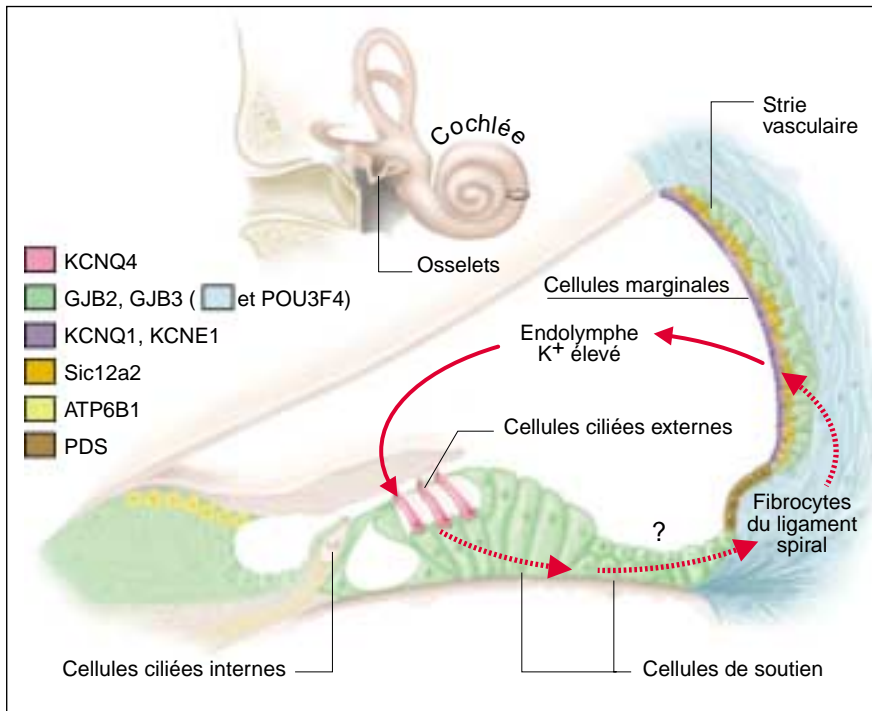


Figure 2. **Recyclage du K^+ à travers les différentes structures de la cochlée avec les principales protéines et leur localisation**: KCNQ4 dans les cellules sensorielles externes; les connexines (ou au moins l'une d'entre elles) dans les cellules de soutien, les fibrocytes du ligament spiral; KCNE1 et Slc12a2 dans les cellules marginales; le produit de Brn4/POU3F4 dans le limbus spiral, la scala tympani, le ligament spiral; ATP6B1 dans un groupe de cellules épithéliales de la région des cellules ciliées; le produit du gène COCH probablement dans le vestibule et la cochlée.

Les canaux de la surface apicale des cellules marginales qui sont composés des produits des gènes *KVLQT1* (*KCNQ1*) et *IsK* (*KCNE1*) permettent au K^+ de s'accumuler dans ces cellules pour être ensuite libéré. Ils restaurent ainsi la concentration potassique et le fort potentiel positif de l'endolymphe. Rappelons que les gènes *KCNQ1* et *KCNE1* sont mutés dans le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen (autosomique récessif) et dans certains cas de syndromes de Romano-Ward ou LQT1 (autosomique dominant), caractérisés par des troubles du rythme cardiaque associés (sauf pour le syndrome LQT1) à une surdité (*m/s* 1998, n° 1, p. 107), ce qui atteste de l'action conjointe de ces deux gènes sur l'homéostasie potassique du cœur et de l'oreille interne.

L'isoforme sécrétoire du co-transporteur Na-K-Cl, codé par le gène *Slc12a2* chez la souris, est présente

dans l'oreille interne de certains rongeurs. Un modèle murin *Slc12a2*^{-/-} vient d'être obtenu par invalidation de ce gène. Ces souris *Slc12a2*^{-/-} sont sourdes, avec diminution de sécrétion de l'endolymphe, et elles présentent en outre des troubles de l'équilibre qui démontrent l'atteinte conjointe du vestibule [5, 6].

Les autres gènes de l'équilibre ionique

Indépendamment de ces protéines intervenant directement dans le recyclage du K^+ dans la cochlée, on connaît aussi d'autres gènes qui maintiennent l'équilibre ionique. La sécrétion active de protons est nécessaire pour maintenir le pH de l'endolymphe ainsi qu'une fonction auditive normale. Dans un syndrome associant une acidose rénale tubulaire avec une surdité à début tardif, des mutations dans le gène *ATP6B1*,

codant pour la sous-unité β d'une pompe à proton, viennent d'être observées. C'est la première fois qu'un membre de la famille des ATPases est impliqué dans une maladie humaine [13].

Le syndrome de Pendred qui associe goître et surdité avec anomalie de Mondini (défaut de développement de la cochlée) (*m/s* 1998, n° 2, p. 244 et *m/s* 1999, n° 10, p. 1162), a permis de découvrir la pendrine, un transporteur (décrit initialement comme un transporteur de sulfate) de chlorure et d'iode, ce qui éclaire la physiopathologie de la maladie [12]. Le gène codant pour la pendrine, PDS, est également impliqué dans une surdité isolée autosomique récessive DFNB4.

Le rôle du gène *Brn4/POU3F4*

Depuis plusieurs années, on connaissait l'implication du gène *POU3F4* ou *Brn4* dans la surdité liée à l'X de type 3 (DFN3) (*m/s* 1995, n° 4, p. 630). Outre une immobilisation des étriers (un des osselets de l'oreille moyenne), il existe, chez les malades atteints d'une surdité sévère, des troubles du développement osseux avec anomalies de l'oreille interne et perméabilité anormale entre la cochlée et les espaces sous-arachnoïdiens remplis de liquide céphalorachidien.

Deux études récentes sur des modèles murins viennent apporter des précisions sur le rôle du gène *Brn4/POU3F4*. Une équipe japonaise a obtenu par mutagenèse ciblée une lignée de souris C57BL/6 déficiente pour le gène *Brn4* [8]. Les souris femelles homozygotes et mâles hémizygotés ont une surdité profonde, sans toutefois présenter de malformations notables de l'oreille moyenne ou interne. En revanche, les fibrocytes du ligament spiral, observés par TEM (*transmission electron microscopy*) ont des anomalies ultra structurales sévères: raréfaction des mitochondries, réduction du volume du cytoplasme, et diminution des extensions cytoplasmiques (pour les fibrocytes de type 2) entraînant une diminution des contacts intercellulaires. Ces cellules, d'origine mésenchymateuse doivent transporter les ions K^+ vers l'endolymphe.

Dans un travail américain effectué sur une autre lignée de souris déficiente pour le gène *Brn4*, les mutants ont des troubles du développement de l'oreille interne et de l'oreille moyenne analogues à ceux que l'on observe chez l'homme [9]. Elles présentent un double déficit, de l'audition et de l'équilibre. Toutes les structures dérivées du mésenchyme otique, où *Brn4* est fortement exprimé, sont hypoplasiques: limbus spiral, scala tympani, ligament spiral, de même que les étriers. Le phénotype est donc différent de celui de l'équipe japonaise, le seul élément en commun étant une diminution des fibrocytes du ligament spiral. La discordance s'explique peut-être par le fond génétique des lignées de souris utilisées. *Brn4/POU3F4* pourrait agir en augmentant de façon variable la survie des cellules mésodermiques pendant le remodelage du mésenchyme qui forme le labyrinthe osseux. A la lumière de ces deux phénotypes murins, il serait utile d'analyser les surdités DFN3 humaines chez lesquelles il existe une variabilité clinique certaine.

Les autres gènes

Certains gènes, ne codant pas pour des protéines de transport, mais dont des mutations sont responsables de surdité, pourraient agir sur l'homéostasie ionique et/ou le recyclage du potassium.

Dans les canaux jonctionnels des cellules épithéliales de soutien et des fibrocytes mésenchymateux formant le ligament spiral, on trouve trois connexines: CX26, CX30 et CX31. Le gène *GJB2*, codant pour la connexine 26 est localisé en 13q12 et impliqué fréquemment dans divers types de surdités dominantes (A) ou récessives (B) (*m/s* 1998, n° 2, p. 246 et n° 8-9, p. 1000). Le gène *GJB6*, situé

à 800 kb de *GJB2* et codant pour la connexine 30, pourrait être impliqué dans des cas de DFNA3 [4]. Le gène *GJB3*, codant pour la connexine 31 se trouve en 1p34 [5] et pourrait être responsable de DFNA2, mais cela attend confirmation.

Le gène *COCH*, qui doit coder pour une protéine de la matrice extracellulaire, agit peut-être lui aussi sur l'homéostasie ionique. Une même mutation (Pro51Ser) de ce gène a été trouvée chez des sujets atteints de DFNA9 [10]. Des dépôts de mucopolysaccharides sont observés dans la cochlée (ligament spiral, lamina et limbus). Leur présence pourrait empêcher le retour des ions K⁺ par le ligament spiral vers la strie vasculaire. Des malades atteints de vertige de Ménière (vertiges répétés et prolongés, sifflement, sensation d'oreille bouchée, diminution de l'acuité auditive) présentent aussi la même mutation Pro → Ser [11]. Dans le vertige de Ménière, un trouble de l'homéostasie ionique entraîne une expansion des compartiments endolymphatiques aux dépens de la périlymphe. Il est donc possible que certains cas de DFNA9 et certains cas de vertige de Ménière soient des manifestations différentes d'une seule et même lésion moléculaire, avec atteinte de la cochlée et du vestibule. En conclusion, on savait que l'homéostasie potassique de l'oreille interne est critique pour la fonction auditive et permet de maintenir les cellules ciliées sensorielles dans un environnement favorable. De nombreux gènes, la plupart découverts tout récemment, y participent ou pourraient y participer. La connaissance complète de ces gènes et de leur fonction sera déterminante pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques et la prévention d'un certain nombre de surdités.

1. Dulon D, Aran J. Aspects cellulaires et moléculaires de la transduction mécano-sensorielle dans l'oreille interne. *Med Sci* 1990; 6: 744-54.
2. Sterkers O, Ferrary E, Huy P. Production des liquides de l'oreille interne. *Med Sci* 1990; 6: 755-61.
3. Kubisch C, Schroeder BC, Friedrich T, et al. KCNQ4, a novel potassium channel expressed in sensory outer hair cells, is mutated in dominant deafness. *Cell* 1999; 96: 437-46.
4. Delpire E, Lu J, England R, Dull C, Thorne T. Deafness and imbalance associated with activation of the secretory Na-K-2Cl co-transporter. *Nat Genet* 1999; 22: 192-5.
5. Dixon MJ, Gazzard J, Chaudhry J, et al. Mutation of the Na-K-Cl co-transporter gene *Slc12a2* results in deafness in mice. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1579-84.
6. Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, et al. Mutations in gene encoding B1 subunit of H⁺-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet* 1999; 21: 84-90.
7. Scott DA, Wang R, Kremar TM, Sheffield VC, Karniski LP. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nat Genet* 1999; 21: 440-2.
8. Li XC, Everett LA, Lalwani AK, et al. A mutation in PDS causes non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 1998; 18: 215-7.
9. Minowa O, Ikeda K, Sugitani T, et al. Altered cochlear fibrocytes in a mouse model of DFN3 non-syndromic deafness. *Science* 1999; 285: 1408-11.
10. Phippard D, Lu L, Lee D, Saunders JC, Crenshaw EB. Targeted mutagenesis of the POU-domain gene *Brn4/Pou3f1* causes developmental defects in the inner ear. *J Neurosci* 1999; 19: 5980-9.
11. Grifa A, Wagner CA, D'Ambrosio L, et al. Mutations in *GJB6* cause non-syndromic autosomal dominant deafness at DFNA3 locus. *Nat Genet* 1999; 23: 16-7.
12. Wenzel K, Manthey D, Willecke K, Grzeschik KH, Traub O. Human gap junction protein connexin 31: molecular cloning and expression analysis. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 248: 910-5.
13. de Kok Y, Bom SJH, Brunt TM, et al. A Pro51Ser mutation in the COCH gene is associated with late-onset autosomal dominant progressive sensorineural hearing loss with vestibular defects. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 361-6.
14. Fransen E, Verstreken M, Verhagen WIM, et al. High prevalence of symptoms of Ménière's disease in three families with a mutation in the COCH gene. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1425-9.

Simone Gilgenkrantz

9, rue Basse, 54330 Clerey-sur-Brenon, France.