

contacts de grande taille et de grande stabilité que les cellules mésodermiques et endodermiques se séparent des cellules ectodermiques pour former des couches de cellules distinctes. Les principes mécaniques présentés ci-dessus permettent de comprendre les nombreux mouvements morphogénétiques qui impliquent la formation et la stabilité des contacts entre les cellules. ♦

Cell adhesion mechanics of zebrafish gastrulation

REMERCIEMENTS

Nous remercions J. Compagnon pour ses commentaires. Ces travaux sont financés par la Société Max Planck, le Ministère des

sciences et des études supérieures polonaises (454/N-MPG/2009/0), le programme scientifique Human Frontier (RGY0067/2008 pour E. Paluch) et par les Fonds pour la recherche scientifique autrichienne (FWF HE3231/6; 1812-B12 pour C.P. Heisenberg).

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Krens SFG, Heisenberg CP. Cell sorting in development. *Curr Top Dev Biol* 2011 ; 95 : 189-213.
2. Krieg M, Arboleda-Estudillo Y, Puech P, et al. Tensile forces govern germ-layer organization in zebrafish. *Nat Cell Biol* 2008 ; 10 : 429-36.
3. Lecuit T, Lenne P. Cell surface mechanics and the control of cell shape, tissue patterns and morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007 ; 8 : 633-44.

4. Borghi N, James Nelson W. Intercellular adhesion in morphogenesis: molecular and biophysical considerations. *Curr Top Dev Biol* 2009 ; 89 : 1-32.
5. Maître JL, Heisenberg CP. The role of adhesion energy in controlling cell-cell contacts. *Curr Opin Cell Biol* 2011 ; 23 : 508-14.
6. Maître JL, Berthoumieux H, Krens SFG, et al. Adhesion functions in cell sorting by mechanically coupling the cortices of adhering cells. *Science* 2012 ; 338 : 253-6.
7. Chu Y, Thomas W, Eder O, et al. Force measurements in E-cadherin-mediated cell doublets reveal rapid adhesion strengthened by actin cytoskeleton remodeling through Rac and Cdc42. *J Cell Biol* 2004 ; 167 : 1183-94.
8. Pacquelet A, Rørth P. Regulatory mechanisms required for DE-cadherin function in cell migration and other types of adhesion. *J Cell Biol* 2005 ; 170 : 803-12.

NOUVELLE

Un nouvel espoir : greffer des cellules souches dans l'oreille interne

Jean-Luc Puel

Inserm U1051, Institut des neurosciences,
Université de Montpellier, hôpital Saint Eloi,
80, rue Augustin Fliche, 35095 Montpellier, France.
jean-luc.puel@inserm.fr

> Les déficits auditifs représentent un véritable enjeu de santé publique. Très récemment, M.N. Rivolta et son groupe (université de Sheffield, Royaume-Uni) [1] ont montré que des progéniteurs neuronaux issus de cellules souches embryonnaires des crêtes neurales humaines peuvent se différencier en neurones auditifs *in vivo*, et restaurer la fonction auditive dans un modèle de neuropathie chez des animaux adultes. Si la greffe des cellules sensorielles (cellules ciliées) semble encore hors de portée thérapeutique, la transplantation des progéniteurs neuronaux devrait permettre d'élargir l'indication des implants cochléaires aux patients présentant des pertes neuronales [10] (→).

(→) Voir *m/s* 2010, vol. 26, n° 11, page 981

Les enjeux physiopathologiques de la presbyacousie

Les statistiques européennes et nord-américaines montrent que 16 % de la population adulte présente des problèmes auditifs. En Europe, le coût de la prise en charge des déficits auditifs représente 213 milliards d'euros par an, dont 22 milliards pour la France [2]. Dans nos sociétés de plus en plus bruyantes, où l'espérance de vie ne cesse d'augmenter, la surdité liée à l'âge (presbyacousie) devient un véritable enjeu de santé publique. Malheureusement, peu de traitements répondent efficacement aux pathologies de l'oreille interne. Cette pénurie de traitements est en grande partie due au fait que les cellules sensorielles et les neurones auditifs ne se renouvellent pas, ce qui entraîne une surdité irréversible.

Depuis le début du XXI^e siècle, de très nombreux travaux portant sur les cellules souches ont été publiés. Ainsi, la cochlée des mammifères possède des cellules souches (ou progénitrices) ayant la capacité de se diviser et de se différencier en cellules ciliées [3]. Lorsque ces cellules souches sont injectées chez l'embryon dans la vésicule otique, elles s'intègrent dans l'épithélium cochléaire et se différencient en cellules sensorielles [4]. En revanche, l'anatomie de la cochlée adulte ne permet pas l'intégration de ces cellules souches au sein de l'épithélium cochléaire [5].

Restauration de la fonction de neurones auditifs *in vivo*

Les travaux de l'équipe de M.N. Rivolta récemment publiés dans *Nature* [1]



ouvrent une nouvelle perspective de thérapie cellulaire pour les maladies de l'oreille interne. Ils montrent que des progéniteurs neuronaux issus de cellules souches embryonnaires humaines peuvent se différencier en neurones auditifs et restaurer la fonction auditive chez des animaux adultes lorsqu'ils sont greffés dans la cochlée de mammifères. D'un point de vue méthodologique, les auteurs ont utilisé des lignées de cellules souches embryonnaires humaines pluripotentes. Lorsque ces cellules sont cultivées sur un substrat laminine en présence de facteurs de croissance impliqués dans le développement de la capsule otique, les *fibroblast growth factor 3* et *10* (FGF3 et FGF10), elles forment deux types de progéniteurs : des progéniteurs épithéliaux et des progéniteurs neuronaux, capables de se différencier, respectivement, en cellules sensorielles et en neurones auditifs. La différenciation en cellules sensorielles est associée à l'expression de marqueurs de cellules ciliées, tels que la myosine 7A, ATOH1 (*atonal homolog protein 1*) et BRN3C (*brain-specific homeobox 3C*). Une faible proportion des cellules sensorielles néoformées présentent un prototype de stéréocils, structures caractéristiques des cellules ciliées responsables de la mécano-transduction des vibrations sonores [11]. Les cellules neuronales néoformées adoptent une forme bipolaire et expriment le neurofilament NF200, ainsi que des marqueurs caractéristiques de neurones auditifs, tels que la β -tubuline et BRN3A.

Les auteurs ont ensuite étudié les propriétés électriques de ces neurones néoformés. L'enregistrement en *patch-clamp* montre l'acquisition de courants potassiques, calciques et sodiques similaires à ceux qui sont observés dans des cellules sensorielles ou des neurones auditifs immatures. L'injection de courant dans les neurones néoformés provoque l'émission d'un potentiel d'action, confirmant ainsi l'excitabilité de ces cellules.

Si la possibilité de différencier des cellules souches embryonnaires en cellules sensorielles ou neurales était déjà connue [5, 6], ce travail est le premier à démontrer une restauration de la fonction auditive chez l'animal adulte *in vivo*. Pour créer ce modèle de surdité, les auteurs ont injecté directement dans la cochlée de l'ouabaine, un inhibiteur de la $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase connu pour détruire sélectivement les neurones auditifs primaires et provoquer une élévation des seuils auditifs, mais sans altérer le fonctionnement des cellules sensorielles. Une fois les neurones auditifs détruits par l'ouabaine, les progéniteurs neuronaux issus de la différenciation des cellules souches embryonnaires étaient transplantés dans le modiolus de la cochlée (axe central de la cochlée contenant toutes les fibres nerveuses auditives, voir la figure 2 de [10]). Dix semaines plus tard, on constate que les cellules transplantées migrent dans le canal de Rosenthal (ganglion spiral) et forment des prolongements vers l'épithélium sensoriel (organe de Corti) et le tronc cérébral (noyaux cochléaires). La fonctionnalité des neurones néoformés a été confirmée *in vivo* grâce à l'enregistrement des potentiels évoqués du nerf auditif et du tronc cérébral. De fait, les auteurs observent une récupération des seuils auditifs de plus de 40 dB. Autrement dit, les progéniteurs neuronaux transplantés dans la cochlée rétablissent une connexion fonctionnelle entre la cochlée et le système nerveux central.

Et la greffe de cellules sensorielles ?

Cette démarche utilisée par M.N. Rivolta pour les progéniteurs neuronaux auditifs serait-elle applicable aussi aux cellules sensorielles qui se différencient à partir des mêmes cellules souches embryonnaires et permettrait-elle de restaurer l'audition chez tous les déficients auditifs ? Certes non, car la greffe de progéniteurs épithéliaux s'avère difficile et beaucoup d'étapes devront être franchies avant de proposer une

approche réaliste de thérapie cellulaire. Hormis la difficulté à cibler les régions de la cochlée endommagée, les cellules transplantées devront survivre dans un environnement hostile : l'endolymphe dans laquelle baigne le pôle apical des cellules sensorielles est très riche en potassium (concentration supérieure à 150 mM). Elles devront ensuite s'insérer correctement au sein d'un épithélium sensoriel très structuré et contenant des jonctions serrées et plusieurs types de cellules de soutien (Pilier, Deiters, Hessens). Or elles doivent s'insérer au bon endroit, c'est-à-dire de part et d'autres des piliers internes et externes, et, élément crucial, l'innervation de ces cellules sensorielles néo-formées doit être correcte, afin d'éviter l'apparition de distorsions cochléaires et/ou d'acouphènes. Enfin, il sera nécessaire de produire un nombre suffisant de cellules sensorielles – pas assez ou trop de cellules sensorielles entraînent des déficits auditifs [7] ! Or la différenciation en cellules ciliées constitue un défi majeur. Il existe en effet deux types de cellules sensorielles : les cellules ciliées externes (CÉE) dotées de propriétés électromotiles pour amplifier la vibration sonore, et les cellules ciliées internes (CCI), dotées de propriétés de mécano-transduction classiques qui transforment les vibrations mécaniques en message nerveux [10, 11]. À l'heure actuelle, les cellules sensorielles que l'on différencie à partir de cellules souches restent à l'état immature et, de ce fait, n'adoptent aucun phénotype spécifique de cellules ciliées externes ou internes.

Conclusion et perspectives thérapeutiques

Quelles perspectives médicales pour ce travail ? Il faut savoir que la perte des cellules ciliées ne s'accompagne pas inéluctablement de la disparition des neurones ; cela explique le succès des implants cochléaires, un dispositif électronique permettant de restituer l'audition chez les sourds profonds en

stimulant électriquement les fibres du nerf auditif *via* des électrodes implantées dans la cochlée¹. Mais si les neurones auditifs survivent généralement à la perte des cellules sensorielles (généralement plusieurs dizaines d'années chez l'homme), certaines pathologies de l'audition affectent sélectivement les neurones auditifs. C'est le cas de certaines neuropathies (10 % des enfants atteints de surdité congénitale [8]), mais aussi lors du vieillissement de l'oreille interne. Parmi les surdités liées à l'âge, la presbycusie neurale se caractérise

¹ « L'implant cochléaire consiste en un appareillage acoustico-électrique qui traite le signal sonore pour le convertir en un signal électrique délivré à des électrodes qui stimulent directement les neurones auditifs en court-circuitant les cellules ciliées. Le développement du traitement numérique des signaux sonores a permis une amélioration des performances de l'implant cochléaire. Cependant, si l'implantation cochléaire est bien adaptée pour une écoute dans le silence, elle ne restitue ni une bonne écoute de la parole dans le bruit, ni une écoute satisfaisante de la musique » [10].

par la perte sélective des neurones auditifs [9] et une difficulté à comprendre la parole dans un environnement bruyant. Chez ces patients présentant des neuropathies auditives ou une presbycusie neurale, l'implantation cochléaire n'est pas une bonne indication. Dans ce cas, la transplantation de progéniteurs neuronaux devrait permettre de repeupler le ganglion spiral, et d'élargir l'indication de l'implant aux patients présentant des pertes neuronales. ♦

A new hope: restoration of auditory evoked responses

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

REMERCIEMENTS

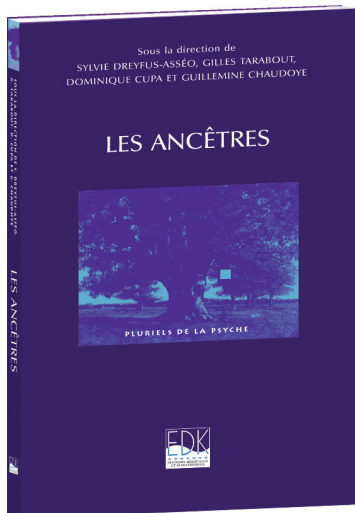
L'auteur remercie Régis Nouvian et Guy Rebillard pour leurs commentaires, et s'excuse après des auteurs qui n'ont pas pu être cités faute de place.

RÉFÉRENCES

- Chen W, Jongkamonwiwat N, Abbas L, et al. Restoration of auditory evoked responses by human ES-cell-derived otic progenitors. *Nature* 2012 ; 490 : 278-82.
- Shield B. Evaluation of the social and economic costs of hearing impairment. *Report for HEAR-IT*, 2006.
- Li H, Liu H, Heller S. Pluripotent stem cells from the adult mouse inner ear. *Nat Med* 2003 ; 9 : 1293-9.
- Li H, Roblin G, Liu H, Heller S. Generation of hair cells by stepwise differentiation of embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 13495-500.
- Brigande JV, Heller S. Quo vadis, hair cell regeneration ? *Nat Neurosci* 2009 ; 12 : 679-85.
- Oshima K, Shin K, Diensthuber M, et al. Mechanosensitive hair cell-like cells from embryonic and induced pluripotent stem cells. *Cell* 2010 ; 141 : 704-16.
- Löwenheim H, Furness DN, Kil J, et al. Gene disruption of p27 (Kip1) allows cell proliferation in the postnatal and adult organ of Corti. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 4084-8.
- Berlin CI, Hood L, Morlet T, et al. Auditory neuropathy/dys-synchrony: diagnosis and management. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003 ; 9 : 225-31.
- Schuknecht HF. Pathology of presbycusis. In: Goldstein JC, Kashima HK, Koopmann CF, eds. *Geriatric otolaryngology*. Toronto : Decker BC, 1989 : 40-4.
- El-Amraoui A, Petit C. Thérapie cellulaire dans l'oreille interne : nouveaux développements et perspectives. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 981-5.
- Grillet N. Harmonine est un composant de la machinerie de mécanotransduction auditive. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 903-6.

LES ANCÊTRES

Sous la direction de
S. Dreyfus-Asséo, G. Tarabout, D. Cupa et G. Chaudoye



Prix : 17 €

Croisant leurs regards sur la question des Ancêtres, des psychanalystes et des anthropologues ont choisi de mener une réflexion commune autour de la transmission, de la filiation, de l'ancestralité et des processus d'ancestralisation.

Représentant d'une histoire individuelle, l'Ancêtre s'inscrit aussi dans une histoire collective, en tant que repère dans la filiation et contenant de la différence des générations. Point d'ancrage des processus d'identification, ni ombre, ni fantôme, l'Ancêtre se distingue du mort. Mort « revitalisé », il signe la capacité du sujet à investir sa propre histoire, à se l'approprier et à la partager. Loin d'être neutre et uniforme, l'ancestralité est une notion qui, de par les différences entre les sociétés, ouvre à une diversification des représentations, des croyances et des rituels. Idéal ou force de vie, relique ou fabriqué, l'Ancêtre ne peut se résumer à la question des origines et n'est pas seulement un héritage : il est le maillon d'un système dans lequel s'inscrit l'humain, il est ce « nouveau » issu d'un processus d'ancestralisation.

Titre : **Les Ancêtres**
Auteurs : Collectif
Collection : Pluriels de la Psyché
ISBN : 978-2-8425-4165-1



Ouvrage disponible sur :
www.edition-sciences.com

edp sciences