

L'amplificateur cochléaire

Jean-Marie Aran

La présentation, dans *médecine/sciences*, d'une série d'articles consacrés à la physiologie de la cochlée se justifie par la récente et extraordinaire révolution que les années 80 ont amenée dans la compréhension des mécanismes périphériques qui participent à la fonction auditive.

En effet, la cochlée n'est pas seulement l'organe récepteur et transducteur assurant l'entrée du signal acoustique vers le cerveau, mais c'est aussi l'organe qui effectue une analyse très fine et réalise la première étape de l'intégration auditive.

Ainsi, dès les fibres du nerf auditif, on trouve la courbe clé qui caractérise la fonction auditive, telle que l'ont décrite pour la première fois Katsuki et surtout Kiang [1, 2] (*figure 1, courbe A*). La courbe de réponse d'une fibre en fonction de l'intensité et de la fréquence du son, dite « courbe d'accord », montre une fréquence, propre à chaque fibre, autour de laquelle la sensibilité et la sélectivité fréquentielle de la fibre sont maximales. Cette meilleure fréquence, ou « fréquence caractéristique » de la fibre, est étroitement liée à son point d'origine sur la membrane basilaire, en vertu de la tonotopie cochléaire décrite sur le plan mécanique par Georg von Békésy, prix Nobel de Médecine et Physiologie en 1961 [3]. Mais cette sélectivité est extrêmement « pointue » puisque la pente de la courbe, de part et d'autre de la fréquence caractéristique, est, tout au moins pour les fréquences caractéristiques élevées, de plusieurs centaines de dB par octave. La courbe d'accord d'une fibre est donc notamment beaucoup plus fine que la courbe de réponse mécanique de la membrane relevée par Békésy (*figure 1, courbe B*). Telle était la situation à la fin des années 60, avec ce hiatus entre les deux courbes, la courbe mécanique de Békésy et la courbe neurale de Kiang.

Pendant 20 ans les chercheurs ont essayé de résoudre cette énigme, imaginant des processus neurophysiologiques faisant intervenir des interactions neurosensorielles suggérées par la complexité de l'innervation de l'organe de Corti, et supposées réaliser une deuxième étape de filtrage (second filtre d'Evans) [4], après le filtrage mécanique grossier de Békésy. Il était apparu, dès cette époque, que ce filtrage additionnel était étroitement lié au fonctionnement des cellules ciliées externes. En effet, la courbe de réponse d'une fibre devient comparable à celle de Békésy dès que les cellules externes sont affectées alors même que les cellules internes, plus résistantes aux agressions, sont préservées. Cette perte de spécificité reflète l'atteinte du « second filtre d'Evans ». Cette fragilité même parlait en faveur de processus neurophysiologiques entre cellules ciliées externes et internes et leur innervation.

Les années 70, avec l'enregistrement intracellulaire de l'activité des cellules ciliées [5, 6], sont venues démontrer que cette fonction était en fait réalisée dès le niveau des cellules sensorielles internes et même externes, les courbes de réponse (amplitude du potentiel récepteur en fonction de la fréquence et de l'intensité du son) présentant toujours la même forme caractéristique. Au début des années 80, on a encore remonté dans la chaîne des événements mécano-sensoriels. En effet, le principe des mesures mécaniques directes du mouvement de la membrane basilaire fut repris, mais avec des techniques beaucoup plus sensibles (Mössbauer, interférométrie laser, sonde capacitive). Alors furent observées des courbes de réponse mécanique de la membrane beaucoup plus fines que celle décrite par Békésy, en fait du même type que les courbes de réponse électrique des fibres nerveuses ou des cellules sensorielles [7, 8]. De plus, et cela est fondamental, de telles courbes n'étaient observées que lorsque la préparation était dans un état physiologi-

RÉFÉRENCES

1. Katsuki Y, Sumi T, Uchiyama H, Watanabe I. Electric responses of auditory neurons in cat to sound stimulation. *J Neurophysiol* 1958 ; 21 : 569-88.
2. Kiang NYS, Watanabe T, Thomas EF, Clark LC. Discharge patterns of single fibers in the cat's auditory nerve. Research Monograph Cambridge : MIT Press, 1965 : 35.
3. Békésy von G. *Experiments in Hearing*. New York : Mc Graw Hill, 1960.

ADRESSE

J.M. Aran : Directeur de recherche à l'Inserm. Laboratoire d'audiologie expérimentale, Inserm U.229 et université de Bordeaux II, hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux, France.

que absolument normal. Dès que la préparation se détériorait, la courbe de réponse devenait identique à celle décrite par Békésy. Or celui-ci avait effectué ses mesures dans des cochlées prélevées sur cadavres, fixées, et lors de stimulations acoustiques de forte intensité, seules capables d'engendrer des mouvements d'amplitude mesurable par les moyens optiques (stroboscopiques) de l'époque. Il est donc apparu que la fonction d'analyse fréquentielle fine de la cochlée se trouvait effectivement réalisée par des résonateurs mécaniques, ainsi que l'avait proposé Helmholtz dès 1863 [9]. L'existence de tels résonateurs dans l'oreille avait pourtant été très tôt mise en doute en raison de l'incompatibilité physique constatée entre la finesse de la résonance d'un filtre mécanique et la durée de son amortissement. Or l'amortissement mesuré au niveau des phénomènes auditifs est très rapide. Cette incompatibilité avait orienté les chercheurs sur la voie des processus neurophysiologiques, malgré la description extrêmement lucide qu'avait donnée Gold, dès 1945, d'une solution faisant intervenir des processus mécaniques actifs [10]. Gold en effet suggérait l'existence, au niveau périphérique, d'un système d'amplification mécanique réagissant sur la vibration de la membrane et à cette occasion réalisant à la fois l'amplification des sons très faibles, leur analyse fréquentielle fine et leur amortissement rapide, les notions de sensibilité et de sélectivité fréquentielle et temporelle étant étroitement dépendantes. Gold, reconnaissant simultanément l'éventualité pour un tel système, typiquement instable, d'entrer spontanément en oscillation, allait jusqu'à suggérer l'existence de sons émanant de l'organe de Corti et remontant depuis l'oreille interne vers le tympan. C'est effectivement ce que Kemp enregistrerait pour la première fois en 1978 : des signaux acoustiques apparaissant dans le conduit auditif externe dans certaines conditions de stimulation, voire spontanément, et ne pouvant provenir que de l'oreille interne [11]. Ce sont les oto-émissions acoustiques, largement étudiées par la suite et qui se sont révélées d'emblée liées au fon-

ctionnement des cellules ciliées externes. Les années 80 ont vu la confirmation de l'existence de processus mécaniques actifs au niveau de l'organe de Corti et leur mise en évidence dans les cellules ciliées externes lors d'études réalisées sur ces cellules isolées *in vitro*. En effet après dissociation de l'épithélium sensoriel et isolement de ces cellules dans un milieu de culture, on peut observer leur contraction spécifique dans différentes conditions de stimulation (dépoliarisation au potassium ou électrique, augmentation du calcium intracellulaire, stimulation acoustique, etc.) [12, 13]. Ces cellules étudiées également très en détail au niveau ultrastructural et moléculaire possèdent un cytosquelette très élaboré et des réseaux de protéines contractiles [14] vraisemblablement à la base de leurs propriétés mécaniques passives et actives (motrices).

Dans les trois articles consacrés par médecine/sciences à ce sujet, on a donc essayé de faire le point sur l'ensemble de ces mécanismes nouvellement découverts et qui rendent compte de la fonction cochléaire. Rémy Pujol a présenté il y a quelques mois, d'une façon très didactique, un nouveau schéma logique très complet qui intègre l'ensemble des étapes mécaniques, sensorielles et nerveuses et qui montre l'enchaînement des différents phénomènes, avec le rôle fondamental joué par les cellules ciliées externes et l'importance du contrôle exercé par les innervations efférentes, notamment, vraisemblablement, sur le comportement mécanique des cellules externes (*m/s n° 5, vol. 6, p. 456*). Par ailleurs, le fonctionnement d'un tel système mécano-bio-électrique étant très dépendant de son environnement vasculaire et hydrique, celui-ci est décrit en détail par Olivier Sterkers et collaborateurs, avec une attention particulière au problème des liquides labyrinthiques et notamment de l'endolymphe, liquide extracellulaire fortement polarisé et riche en potassium, qui baigne la touffe ciliaire des cellules sensorielles, au rôle certainement fondamental mais encore non élucidé.

L'amplification mécanique sélective réalisée dans la cochlée, par

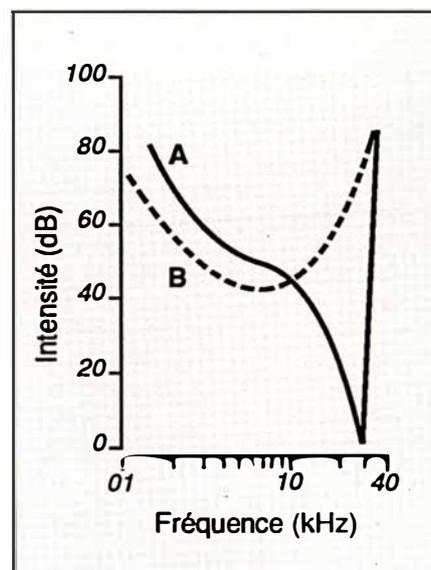


Figure 1. **Courbe d'accord d'une fibre du nerf auditif (courbe de seuils, représentant les niveaux d'intensité nécessaires pour déclencher une réponse de la fibre aux différentes fréquences) dans deux conditions différentes : lorsque la cochlée se trouve dans des conditions physiologiques normales (A) et lorsque les cellules ciliées externes sont affectées (B) (d'après Liberman, *Hearing Res.* 1984 ; 16 : 55-74). Des courbes identiques sont relevées à partir de la réponse électrique des cellules sensorielles ou du mouvement de la membrane basilaire au même endroit (courbes isopotentielles ou iso-amplitudes). C'est la courbe mécanique (B), peu sélective, qui avait été décrite par Békésy à partir d'observations sur des cochlées prélevées et fixées.**

l'« amplificateur cochléaire » selon Davis [15], est maintenant au cœur des recherches, et dans un troisième article, nous présentons, avec Didier Dulon, les différentes données et hypothèses actuellement proposées quant au fonctionnement des cellules sensorielles de la cochlée. Il s'agit des mécanismes de la transduction mécano-sensorielle et surtout de la mécano-transduction à double sens de la cellule ciliée externe : tout d'abord de la transformation de la vibration mécanique d'entrée en phénomène électro-biochimique, puis de l'amplification de ce dernier à l'intérieur de la cellule, enfin de sa transformation en retour, en vibration

mécanique. On y décrit aussi comment ces cellules participent en même temps, de par leurs propriétés intrinsèques, à l'analyse fréquentielle des sons. Cet ensemble d'événements se trouve placé sous contrôle central direct, *via* le faisceau olivo-cochléaire croisé médian, dont on commence à entrevoir le rôle, peut-être dans l'affinement de la sélectivité fréquentielle mécanique des cellules, dans des mécanismes protecteurs vis-à-vis de sur-stimulations, ou au cours de processus attentionnels, bien qu'on en soit encore à discuter des résultats expérimentaux contradictoires [16-18].

Passionnantes sur le plan fondamental, ces découvertes récentes éclairent également d'un jour nouveau notre compréhension de divers troubles de l'audition. Au-delà de la simple perte auditive, des troubles de la discrimination, venant perturber la compréhension de la parole, peuvent être attribués à des altérations du fonctionnement de cet analyseur cochléaire. Les nouvelles notions acquises ces dernières années permettront peut-être de proposer des stratégies particulières pour le traitement du signal acoustique dans les générations futures de prothèses acoustiques ou de prothèses d'oreille interne (« implants cochléaires » qui stimulent électriquement et directement le nerf auditif). Également, grâce à l'approche moléculaire des mécanismes intimes de transduction et d'amplification par les cellules sensorielles, et au contrôle de leur environnement, on peut envisager à terme des progrès dans la prévention et le traitement pharmacologique de divers troubles auditifs d'origine périphérique ■

RÉFÉRENCES

4. Evans EF. Normal and abnormal functioning of the cochlear nerve. In : Bench RJ, Pye A, Pye JD, eds. *Sound Reception in Mammals*. Londres : Academic Press, 1975 : 133-65.
5. Russel IJ, Sellick PM. Tuning properties of cochlear hair cells. *Nature* 1977 ; 267 : 858-60.
6. Sellick PM, Russel IJ. Intracellular studies of cochlear hair cells : filling the gap between basilar membrane mechanics and neural excitation. In : Naunton RF, Fernandez AC, eds. *Evoked Electrical Activity in the Auditory Nervous System*. New York : Academic Press, 1978 : 113-39.
7. Khanna SM, Leonard DGB. Basilar membrane tuning in the cat cochlea. *Science* 1982 ; 215 : 305-6.
8. Sellick PM, Patuzzi R, Johnstone BM. Measurement of basilar membrane motion in the guinea pig using the Mössbauer technique. *J Acoust Soc Am* 1982 ; 72 : 131-41.
9. Helmholtz HLF. *Die Lehre von den Tonempfindungen als physiologische Grundlage für die Theorie der Musik*. 1863 ; 1^{re} édition Vieweg-Verlag Brunswick, Allemagne.
10. Gold T. The physical basis of the action of the cochlea. *Procr Soc (London B)* 1948 ; 135 : 492-8.
11. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 1978 ; 64 : 1386-91.
12. Ashmore JF. A fast motile response in guinea pig outer hair cells : the cellular basis of the cochlear amplifier. *J Physiol (Londres)* 1987 ; 388 : 323-47.
13. Brownell WE, Bader CR, Bertrand D, De Ribaupierre Y. Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. *Science* 1985 ; 227 : 194-6.
14. Flock Å, Flock B, Ulfendahl M. Mechanisms of movement in outer hair cell and a possible structural basis. *Arch Otolaryngol* 1986 ; 243 : 83-90.
15. Davis H. An active process in cochlear mechanics. *Hearings* 1983 ; 9 : 79-90.
16. Bonfils P, Remond MC, Pujol R. Effects of section of the medial efferent tracts (crossed and uncrossed) on cochlear frequency selectivity. *Hearing Res* 1986 ; 24 : 285-7.
17. Rajan R, Johnstone BM. Contralateral cochlear destruction mediates protection from monaural loud sound exposures through the crossed olivocochlear bundle. *Hearing Res* 1989 ; 39 : 263-78.
18. Rajan R, Robertson D, Johnstone BM. Absence of tonic activity of the crossed olivocochlear bundle in determining compound action potential thresholds, amplitudes and masking phenomena in anaesthetized guinea pigs with normal hearing sensitivities. *Hearing Res* 1990 ; 44 : 195-207.

TIRÉS A PART

J.M. Aran.