

EFFET DE LA STIMULATION ÉLECTRIQUE CHRONIQUE DU NERF AUDITIF SUR LE DÉVELOPPEMENT DES NOYAUX COCHLÉAIRES DU COBAYE *

C.H. CHOUARD, P. JOSSET, B. MEYER, J.F. BUCHE

10, bd Flandrin, F 75116 Paris

RÉSUMÉ

14 cobayes nouveau-nés ont été rendus sourds 3 jours après la naissance par destruction bilatérale de l'organe de Corti. Parmi ces animaux, 8 ont subi une stimulation électrique chronique auditive au moyen d'électrode implantée dans la cochlée.

Les études histologiques et les reconstructions anatomiques des noyaux cochléaires de ces animaux montrent que la stimulation chronique empêche au moins partiellement l'atrophie des voies auditives médullaires provoquée par la destruction cochléaire.

SUMMARY : Effect of chronic electrical stimulation of the auditory nerve on development of cochlear nuclei in the guinea-pig.

14 newborn guinea pigs have been deafened three days after birth by bilateral destruction of the organ of Corti, and among them 8 have been supplied with a chronic auditory electric stimulation by mean of an intra-cochlear implanted electrode. The histological study and the anatomical reconstructions of these animals' cochlear nuclei demonstrate that this chronic stimulation prevent at least partially these auditory pathway medullary formations from the atrophy due to the cochlear destruction.

Nos études [6] sur la réhabilitation chirurgicale des surdités totales au moyen de l'implant cochléaire multi-électrodes nous ont permis de montrer que les résultats cliniques dépendent de deux principaux paramètres :

— la valeur fonctionnelle de l'interface électrode-nerf cochléaire (qui peut être appréciée comme une fonction inverse du seuil électrique du test de stimulation de la fenêtre ronde) ;

— la date de survenue de la surdité par rapport à l'installation du langage.

De plus, dans le cas d'un malade atteint d'une surdité totale et non démutisé, présentant un interface électrode-nerf cochléaire efficace (ce qui signifie un seuil électrique liminaire peu élevé au test de stimulation de la fenêtre ronde), il nous est apparu clairement que les performances audiologiques et

phoniatriques dépendent directement de l'âge du patient [7]. Nos enfants, qui avaient de 9 à 17 ans, présentaient après 12 ou 24 mois de bien meilleurs résultats que les adultes après les mêmes délais, comme si l'absence d'audition durant la jeunesse et l'adolescence avait entraîné un trouble dans le développement des voies auditives.

Même si seulement quelques rares études histologiques [3,5,17] du cerveau de sourds congénitaux décrivent des anomalies des noyaux cochléaires, il est évident chez l'animal que la privation de son dès la naissance affecte les mécanismes centraux de l'audition.

Des conséquences physiologiques de cette déprivation ont été décrites sur le rat [14,1,8,13] et sur la souris [10]. En outre des études anatomiques effectuées par Webster [16] et Trune [15] ont montré les effets de cette perte auditive sur les noyaux auditifs du tronc cérébral des souris CBA/J.

Nos données cliniques nous ont suggéré que, à l'inverse, une stimulation électrique chronique de la cochlée sourde pendant la période postnatale pouvait empêcher l'atrophie consécutive à une surdité précoce. Cette supposition était étayée par les constatations de Blakemore [2] qui a montré que le développement du cortex visuel du chat dépendait de la stimulation visuelle que recevait l'animal.

* Laboratoire de Recherche O.R.L. (Pr C.H. CHOUARD), Service d'Anatomo-Pathologie (Pr L. Orcel), Service d'Anatomie (Dr L. Hannoun) du C.H.U. Paris-Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, F 75012 Paris. Travail réalisé avec l'aide de la Caisse d'Assurance Maladie des Professions Libérales et la Caisse Régionale d'A.M.T.S. d'Ile-de-France.

Communication présentée à la *Société de Laryngologie des Hôpitaux de Paris*, séance du 21 février 1983.

Tirés à part : C.H. CHOUARD, adresse ci-dessus.

Le but du présent travail est de déterminer si le même phénomène se produit à propos de l'audition et du développement des noyaux cochléaires du tronc cérébral.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

22 cobayes ont été étudiés histologiquement; 14 d'entre eux ont été rendus sourds chirurgicalement, 3 jours après leur naissance, par destruction bilatérale de l'organe de Corti. Cette destruction a été effectuée par ouverture du tour basal de la cochlée et injection de gentamycine dans la rampe vestibulaire. L'efficacité de cette destruction a été vérifiée au moyen de l'enregistrement des potentiels évoqués du tronc cérébral avant et après la destruction.

Parmi ces 14 nouveau-nés assourdis, 8 d'entre eux reçurent, implantée dans la rampe vestibulaire de la cochlée droite, une électrode de 125 microns de diamètre de platine-iridium gainée de Teflon et reliée à un connecteur scellé sur le crâne. Une électrode de masse était placée dans le muscle temporal.

Après le sevrage, trois semaines plus tard, ces 8 cobayes reçurent une stimulation électrique chronique grâce à une prothèse auditive de type classique. L'amplification de la prothèse était réglée pour obtenir une réponse de Preier (déviation de la tête et des épaules) pour une stimulation de 60 DB. Les animaux implantés vécurent donc au sein d'un environnement sonore normal dans l'animalerie pour le reste de leur vie.

Après une période variable rapportée dans le *tableau I*, les animaux sourds implantés, les animaux sourds non implantés et les huit animaux normaux d'âges différents furent anesthésiés et sacrifiés. Avant la mort, le tronc cérébral a été fixé par une ouverture du crâne et l'injection intraméningée de formol de façon à éviter des artéfacts et à permettre une dissection aisée. Les

TABLEAU I. — Description de l'état de chaque animal étudié. N = normal; I = implanté; S = sourd; les barres verticales regroupent les animaux de la même portée.

Numéro du Cobaye	État	Age lors du sacrifice (en jours)	Volume des noyaux cochléaires (en mm)			
			Droit	Gauche	Total	
1	2	N	2	1 940	2 421	4 361
2	780	I	32	4 760	3 367	8 128
3	781	N	32	3 680	4 274	7 954
4	785	D	45	3 438	3 681	7 119
5	786	I	45	4 627	4 353	8 980
6	787	N	45	5 461	4 698	10 159
7	819	D	58	3 564	4 609	8 173
8	820	I	58	5 621	5 361	10 982
9	949	D	60	2 819	1 912	4 731
10	950	N	60	5 213	6 148	11 361
11	951	I	60	5 224	5 044	10 268
12	936	D	75	3 831	4 078	7 909
13	937	N	75	6 551	6 945	13 496
14	938	I	75	5 088	4 841	9 929
15	918	I	75	5 150	4 728	9 878
16	246	I	78	6 135	5 008	11 143
17	811	N	150	3 770	4 860	8 630
18	931	I	150	4 991	4 580	9 571
19	932	N	150	5 162	4 905	10 067
20	933	D	150	2 875	2 819	5 694
21	770	D	240	3 260	3 122	6 382
22	647	N	390	4 912	4 823	9 735

cochlées ont été incluses séparément pour une étude des dommages provoqués par l'implantation chronique d'électrodes et ne seront pas décrites ici.

Les cerveaux prélevés ont été inclus en paraffine après passage dans l'éthanol et le toluène. Tous les prélèvements ont reçus un numéro de code de façon à ce que l'examineur ne sache pas sur quel type d'animal il travaillait. Le tronc cérébral a été coupé en série en coupes de 11 microns dans un plan horizontal. Ces coupes ont été ensuite colorées à l'hémalun-éosine, puis ont été examinées en utilisant la nomenclature décrite par Osen [12] chez le chat, puis reprise par Webster [16] et Trune [16] chez la souris et Noda [11] chez le cobaye.

Les contours des noyaux cochléaires ont été, coupe par coupe, dessinés sur papier avec un grossissement de $\times 90$ grâce à un projecteur Nachet. Pour mesurer le volume des noyaux les surfaces ont été calculées par un analyseur d'image Kontron couplé avec un micro-ordinateur.

Dans un certain nombre de cas, les noyaux cochléaires dorsaux et ventraux ont été mesurés séparément, mais dans la plupart des cas, étant donné la difficulté de séparer ces deux structures anatomiques, les mesures ont porté sur la surface totale de ces deux noyaux. Pour l'ensemble des animaux les comparaisons portent donc uniquement sur ce paramètre.

En utilisant le même système de mesure, trois groupes de cellules nerveuses auditives ont été étudiés chez neuf cobayes, trois frères de trois portées différentes. Ces cellules sont les cellules « octopus » (OCT), les cellules du noyau olivaire supérieur latéral (LSO), et les cellules du noyau médian du corps trapézoïde (MNTB). Ces cellules ont été choisies pour leur facilité d'identification. Pour chaque groupe, les limites de 10 cellules de plusieurs coupes ont été dessinées à un grossissement de $\times 950$ et mesurées.

De plus pour chacun de ces 9 animaux la population entière du noyau cochléaire ventral d'une coupe sélectionnée au niveau de la plus grande surface du noyau, a été dessinée et les mesures des périmètres et des surfaces de toutes les cellules ont été enregistrées de façon à acquérir une idée des formes, du nombre et du volume de la population cellulaire par rapport à la taille des noyaux.

Compte tenu de la description des cellules auditives fournie par Osen [12], Webster [16] et Trune [15] seules ont été comptabilisées les cellules dont les surfaces étaient supérieures à 50 microns carrés.

RÉSULTATS

Si nous considérons séparément chacun des trois groupes (normaux, implantés, sourds) et n'incluons pas l'animal n° 2 qui est seulement âgé de deux jours, le volume des noyaux cochléaires ne dépend pas de l'âge de l'animal. Pour cette raison l'animal n° 2 n'est pas inclus dans les résultats suivants.

A — VOLUME DES NOYAUX COCHLÉAIRES

Les résultats sont résumés dans la *figure 1*. Il y a une différence significative entre la somme des volumes des noyaux cochléaires moyennée des 2 côtés des animaux normaux, implantés et sourds ($p < 0,01$), et ceci quelque soit l'âge. Si nous considérons les animaux sourds ou normaux, il n'y a pas de différence entre la moyenne des volumes des côtés droits et gauches ($p > 0,05$). Par contre dans le groupe implanté, entre la moyenne des volumes des noyaux cochléaires droit et gauche, se retrouve une différence qui est presque significative ($p = 0,06$).

En utilisant les mêmes mesures, on constate qu'il existe une différence significative entre le côté

gauche des animaux implantés et les animaux sourds ($p = 0.001$), mais pas de différence significative nette entre le côté droit ou le côté gauche des animaux implantés et des animaux normaux ($p = 0,2$ et $p = 0,8$).

B — SURFACE DES CELLULES AUDITIVES

Si on considère chaque type de cellule étudiée, il n'y a pas de différence significative de taille de cellule entre le côté gauche et le côté droit, aussi bien chez les animaux normaux que sourds (fig. 2). Par contre chez les animaux implantés le résultat dépend du type de cellule.

1) Cellules Octopus (OCT)

Dans le groupe implanté, il y a une différence significative entre les côtés gauches et droits ($p < 0,01$). Cela signifie que les cellules octopus du côté stimulé électriquement sont plus volumineuses que celles du côté non stimulé (fig. 3). La surface moyenne des cellules octopus du côté non stimulé n'est pas significativement différente de celle des animaux sourds, et d'autre part celle des cellules du côté implanté n'est pas différente de celles des animaux normaux.

2) Cellules du noyau médian du corps trapézoïde.

Dans le groupe implanté il n'y a pas de différence entre les côtés droit et gauche. Ces cellules sont par

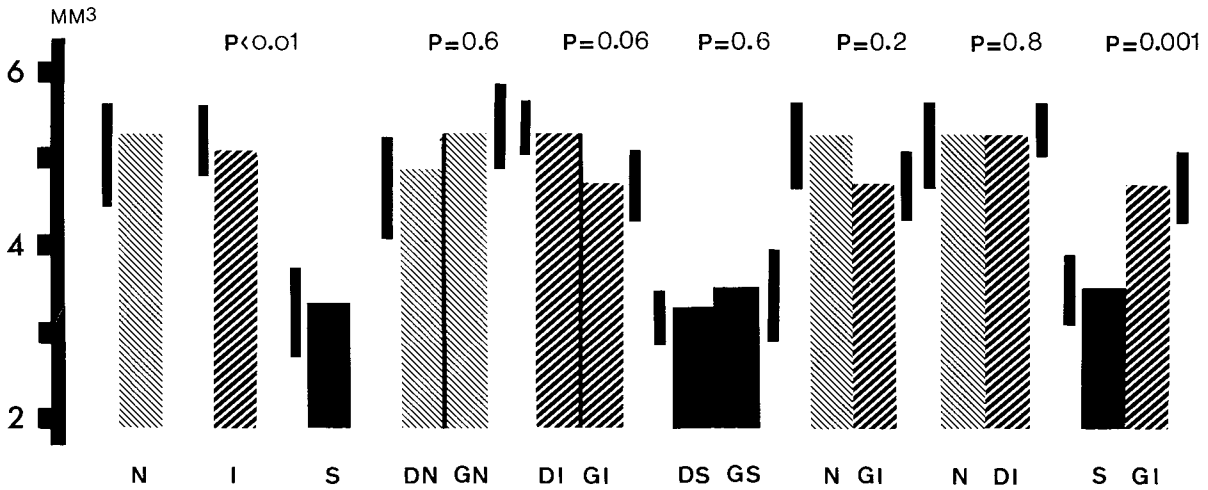


FIG. 1. — Moyenne des valeurs des volumes des noyaux cochléaires antérieur et postérieur en mm^3 . La barre verticale représente la valeur de la déviation standard.

Abréviations : DN = côté droit du groupe normal ; GN = côté gauche du groupe normal. Même code pour I = implanté et S = sourd.

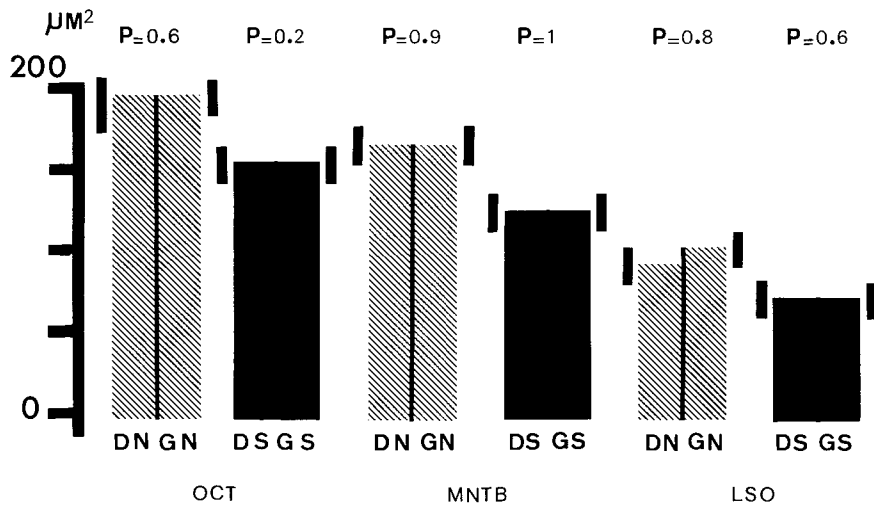


FIG. 2. — Valeur moyenne en microns carrés de la surface des groupes cellulaires des animaux normaux et sourds. Même légende que dans le texte et la figure 1.

contre significativement différentes de celles des animaux normaux et sourds (fig. 4).

3) Cellules du noyau olivaire supérieur et latéral

Les résultats sont quantitativement les mêmes (fig. 5).

C — SURFACE GLOBALE DE TOUTES LES CELLULES

La distribution de fréquence des surfaces des cellules d'une coupe de chacun des trois animaux de trois portées différentes et le rapport surface de la

population cellulaire/surface du noyau cochléaire sont résumés dans la figure 6 et le tableau II. En ce qui concerne le rapport surface/(périmètre)² aucune différence significative n'a été trouvée entre les différents groupes d'animaux.

DISCUSSION

Nos résultats suggèrent que les effets de la destruction précoce et bilatérale de l'oreille interne provoquent :

- a) une diminution du volume des noyaux cochléaires
- b) une diminution de la taille et du nombre des cellules auditives

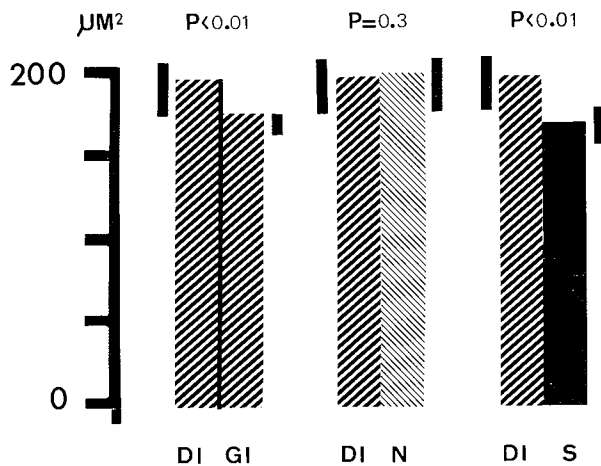


FIG. 3. — Valeurs des surfaces cellulaires du groupe octopus. Même légende que pour la figure 2.

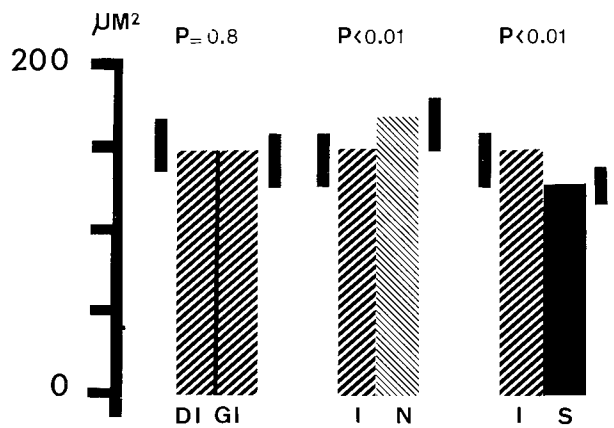


FIG. 4. — Valeurs des surfaces cellulaires du groupe olivaire supérieur. Même légende que pour la figure 2.

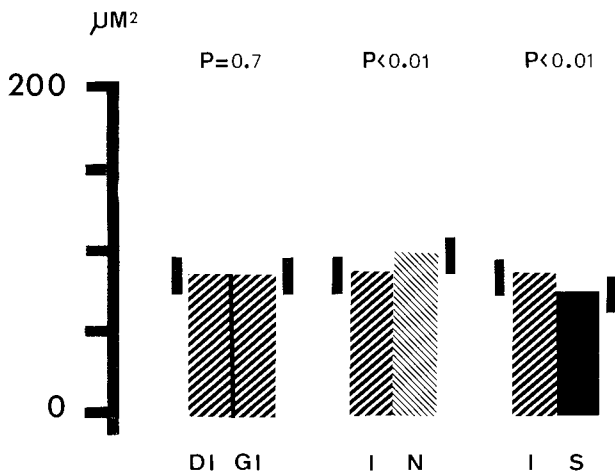


FIG. 5. — Valeur des surfaces cellulaires du groupe médian du corps trapézoïde. Même légende que pour la figure 2.

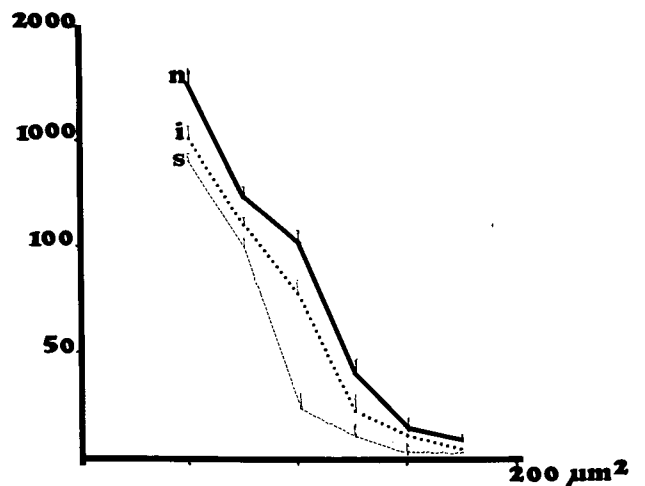


FIG. 6. — Diagramme du nombre des cellules (en ordonnée) en fonction de leur surface (en abscisse). Valeurs moyennes pour les 9 animaux des 3 portées (voir le tableau II). A cause de la non-linéarité des ordonnées, la partie positive de la déviation standard pour chaque mesure est seule représentée par une barre verticale. N = normal; I = implanté; S = sourd.

TABLEAU II. — Résultats des mesures de la surface (en microns carrés) de la population cellulaire des noyaux cochléaires antérieur et postérieur du côté droit d'une seule coupe histologique choisie à l'endroit où les dimensions des noyaux cochléaires sont les plus vastes. (Voir les explications dans le texte et voir la figure 6.)

Nom de l'animal	Normal			Implanté					
	787	937	932	786	938	931	785	936	933
Nombre de cellules	2 128	2 111	2 002	1 287	1 465	1 263	848	1 239	901
Surface des cellules	113 276	126 803	105 503	73 814	75 312	64 240	46 907	51 802	44 820
Surface du N. Cochléaire	2.6E + 9	2.8E + 9	2.5E + 9	2.5E + 9	2.6E + 9	2.4E + 9	2.1E + 9	2.1E + 9	2E + 9
Surf. cellules/ surf. N.C.	4.3E - 5	4.5E - 5	4.2E - 5	2.8E - 5	2.8E - 5	2.4E - 5	2.2E - 5	2.4E - 5	2.2E - 5

c) une diminution du rapport surface cellulaire/surface du noyau cochléaire, ce qui indique probablement une diminution du champ dendritique et des connexions intercellulaires, ce que nos colorations histologiques standard ne nous ont pas permis de démontrer.

Tous ces résultats sont concordants avec les études de Webster [16] et de Trune [15] qui ont démontré que la perte auditive bilatérale néo-natale produisait une atrophie des noyaux du tronc cérébral.

Mais le résultat le plus important de notre travail est le fait que la stimulation électrique est capable au moins partiellement d'empêcher l'atrophie des structures auditives du tronc cérébral. Ce fait nous incite à penser que dans les surdités congénitales, il serait utile de mettre en place l'implant à multi-électrodes aussi précocément que possible.

Quelques points particuliers méritent discussion :

a) si nous excluons l'animal n° 2 qui a été sacrifié deux jours après la naissance, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'âge de l'animal, la durée de la stimulation et l'importance de la protection procurée par la stimulation électrique contre l'atrophie.

Deux raisons peuvent expliquer cette constatation :

1) Webster [16] a décrit dans le développement des noyaux cochléaires de la souris une période critique avant le 45^e jour, pendant laquelle la stimulation acoustique avait un effet plus prononcé sur la maturation nerveuse que la même stimulation appliquée entre le 45^e et le 90^e jour. Notre stimulation électrique a toujours commencé avant le 21^e jour, soit un long moment avant cette date critique.

2) De plus Dobbing [9] a montré que le poids du cerveau et le poids relatif du cerveau du cobaye ne variaient pas significativement après le 20^e jour. Il serait intéressant d'étudier les résultats d'une stimulation électrique identique commencée à une date plus tardive que celle à laquelle nous l'avons pratiquée.

b) Nous devons aussi discuter le fait que dans le groupe implanté, le développement du côté implanté est presque normal tandis que l'atrophie du côté non

implanté n'est pratiquement pas diminuée, alors que cette différence n'est pas retrouvée au niveau des cellules du noyau médian du corps trapézoïde. Ces faits sont probablement dus aux connexions bilatérales du système auditif qui sont importantes pour le noyau olivaire latéro-supérieur et le noyau médian du corps trapézoïde si nous considérons leur localisation sur le trajet auditif.

Ceci est en accord avec les résultats de Trune qui a montré qu'après une destruction unilatérale de l'oreille le développement des noyaux cochléaires controlatéraux est presque normal. On peut se demander si une implantation bilatérale pourrait supprimer cette différence.

Quoi qu'il en soit, même si actuellement il paraît déraisonnable d'implanter les deux oreilles de nos patients, cette constatation nous paraît être un argument supplémentaire pour choisir l'oreille droite chez un malade droitier, spécialement quand aucune raison particulière ne nous conduit à faire un autre choix.

c) Si nous considérons la durée de vie d'un cobaye, l'âge auquel il est capable de se reproduire, la date critique des 45 jours pour la maturation des noyaux auditifs et la date à laquelle le poids relatif du cerveau ne varie plus beaucoup d'une part, et d'autre part les mêmes éléments pour l'homme, on peut penser que la date du début de la stimulation électrique indispensable pour qu'elle puisse préserver le développement de ces voies auditives est approximativement de 4 ou 5 ans.

Cela signifie que les enfants atteints de surdité congénitale ou néo-natale devraient être implantés avant cette date. Notre but n'est pas de discuter ici le problème des implantations chez l'enfant, mais ces résultats seront intéressants à considérer au moment ou la discussion de ce problème deviendra envisageable.

BIBLIOGRAPHIE

- BATKIN S., GROTH H., WATSON J.R. : Effects of auditory deprivation on the development of auditory sensitivity in albinos rats. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.*, 1970, 28, 351.

2. BLAKEMORE C., VAN SLUYTERS R.C. : Innate and environmental factors in the development of the kitten's visual cortex. *J. Physiol.*, 1975, 248, 663.
3. BROWER B., von WALRE D. : Uber den Hirnstamm eines Taubstummen. *Folia Neurobiol.*, 1914, 8, 589.
4. BUCHE J.F. : Etude du rôle de la stimulation électrique chronique du nerf auditif sur le développement des noyaux cochléaires du cobaye. *Thèse Médecine Paris-Saint-Antoine* (in press), 1983.
5. CASTEX A., MARCHAND L. : Etude anatomique et histologique sur la surdi-mutité. *Bull. Laryngol. Otol. Rhinol.*, 1906, 9, 81.
6. CHOUARD C.H., FUGAIN C., MEYER B., LACOMBE H. : Resultats cliniques de l'implant cochléaire a multiélectrodes. *Ann. Oto-Laryngol. (Paris)*, 1981, 98, 593.
7. CHOUARD C.H., FUGAIN C., DONNADIEU G., JOSSET P., LENGREND D. : Resultats de la stimulation électrique de la fenêtre ronde dans 375 cas de surdité totale. *Ann. Oto-Laryngol. (Paris)*, 1982, 99, 15.
8. CLOPTON B.M., SILVERMAN M.S. : Plasticity of binaural interaction. II Critical period and changes in midlines response. *J. Neurophysiol.*, 1977, 40, 1275.
9. DOBBING J., SANDS J. : Growth and development of the brain and spinal cord of the guinea pig. *Brain Res.* 1970, 17, 115.
10. MCGINN M.D., WILLOT J.F., HENRY K.R. : Effects of conductive hearing loss on auditory evoked potentials and audiogenic seizures in mice. *Nature (London) New Biol.*, 1973, 244, 255.
11. NODA Y., PIRSIG W. : Anatomical projection of the cochlea to the cochlear nucleus of the guinea pig. *Arch. Otorhinolaryngol. N.Y.*, 1974, 208, 107.
12. OSEN K.K. : Cytoarchitecture of the cochlear nucleus in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 1969, 136, 453.
13. SILVERMAN M.S., CLOPTON B.M. : Plasticity of binaural interaction. I Effect of early auditory deprivation. *J. Neurophysiol.*, 1977, 40, 1266.
14. TEES R.C. : Effects of early auditory restriction in the rat on adult patten discrimination. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1967, 63, 389.
15. TRUNE D.R. : Influence of neonatal cochlear removal on the development of mouse cochlear nucleus. I Number, size and density of its neurons. *J. Comp. Neurol.* (in press ; personnal communication of the author).
16. WEBSTER D.B., WEBSTER M. : Effects of neonatal conductive hearing loss on brain stem auditory nuclei. *Ann. Otol.*, 1979, 88, 684.
17. ZANCIA A. : Ricerce antomo-pathologiche in un caso di sordomutismo e contributo sperimentale allo studio del decorso della branca cochleare dell' VIII paio Riv. *Neuropat. Psichiat. Elettroter.* 1908, 1, 305.

DISCUSSION

P. PIALOUX. — Interprétez-vous cette sorte d'atrophie des noyaux cochléaires comme un phénomène bien connu en neurologie qu'on appelle la « dégénérescence rétrograde » ?

P. JOSSET. — Je pense qu'il y a à la fois effectivement dégénérescence rétrograde, mais aussi absence de développement.

G. de BISSCHOP. — Cette dégénérescence rétrograde, il faut l'interpréter d'une double façon, comme on l'a fait pour le noyau du nerf facial : il y a ces phénomènes de chromatolyse ; et en même temps, il y a la réaction de réinnervation qui commence vers le deuxième ou troisième jour, qui va se traduire par une sorte d'hyperexcitabilité.

P. PIALOUX. — Je ne suis pas sûr que l'exemple que vous donnez, Monsieur, soit superposable, car d'un côté vous ne pouvez jamais affirmer une destruction totale, et de l'autre le vôtre, il y a une destruction totale. C'est donc très différent.

P. JOSSET. — En effet, si la cochlée est bien détruite, on peut toujours imaginer qu'il reste malgré tout un certain nombre de cellules ganglionnaires actives.

En tout cas, le recueil des potentiels évoqués est un élément quand même très intéressant, qui permet de passer au-delà de la subjectivité habituelle.

C.H. CHOUARD. — Quelles que soient les hypothèses pathogéniques sur ce mécanisme, ce que nous voulons retenir surtout, c'est que la stimulation électrique prévient l'atrophie secondaire à ces destructions néo-natales, et que par ailleurs, il semble exister un âge limite qui, chez l'homme, serait de quatre ou cinq ans. Et c'est pourquoi dans les dix ou quinze ans à venir, nous espérons que les indications d'implanter les jeunes enfants se feront avant cet âge-là, un peu comme en ce moment on propose, lorsqu'ils n'ont pas des surdités totales, de les appareiller précocement.

Ph. NARCY. — Sur quoi se base-t-on pour affirmer que c'est quatre ou cinq ans ? J'aurais tendance à affirmer que c'est plus tôt que cela, puisque la maturation du système auditif est achevée à deux ans.

C.H. CHOUARD. — Si on considère l'âge de la puberté du cobaye et celui de l'homme, et certains facteurs anatomo-pathologiques, c'est ainsi qu'on est arrivé à ce chiffre ; mais il est tout à fait flou, et ce serait deux ans, je n'en serais pas plus étonné.