

Résumé

La maladie de Menière est une pathologie fréquente (prévalence de 0,5 % dans les pays développés), invalidante, dont le diagnostic ne repose que sur des arguments cliniques : la triade vertiges, surdité et acouphènes, évoluant par crises, très souvent déclenchées par le stress. La physiopathologie reste mal comprise et seule une association avec une dilatation du compartiment endolymphatique de l'oreille interne, appelée hydrops endolymphatique, a pu être mise en évidence.

L'endolymphe, qui baigne le pôle apical des cellules sensorielles de l'oreille interne, a une composition tout à fait originale : c'est un liquide riche en K^+ , pratiquement dépourvu de Na^+ et hyperosmotique dans la cochlée (organe de l'audition). Cette composition doit être très finement régulée pour assurer les fonctions neurosensorielles normales d'audition et d'équilibration. L'hydrops endolymphatique pourrait être lié à des perturbations des mouvements d'eau et/ou des transports ioniques.

L'objectif de cette thèse était de mieux comprendre la régulation de la composition et du volume de l'endolymphe par les hormones du stress et d'envisager de nouvelles thérapeutiques de la maladie de Menière.

La régulation de la sécrétion de K^+ par les hormones de stress, catécholamines et vasopressine, a été étudiée dans un modèle cellulaire de cellules sécrétrices d'endolymphe, les cellules EC5v issues du vestibule de souris transgéniques surexprimant l'antigène T de SV40 sous le contrôle du promoteur du récepteur des minéralocorticoïdes. Nous avons démontré que ces hormones stimulent la sécrétion de K^+ et pourraient donc jouer un rôle dans le déclenchement d'une crise de la maladie de Menière.

Le transport de l'eau et l'expression des aquaporines (AQP), protéines membranaires assurant le transport de l'eau, ont été étudiés en réponse aux glucocorticoïdes dans les cellules EC5v, les cellules d'utricule prélevé chez l'homme et *in vivo*, chez la souris. Nous avons démontré que la dexaméthasone stimule l'expression de l'AQP3 dans ces trois modèles, par un mécanisme transcriptionnel *via* le récepteur des glucocorticoïdes. Par ailleurs, la dexaméthasone stimule le transport vectoriel d'eau du pôle apical vers le pôle basolatéral dans les cellules EC5v lorsque le pôle apical de ces cellules est au contact avec de l'endolymphe artificielle. Nous proposons que les glucocorticoïdes puissent être utilisés en thérapeutique : leur administration au cours de la crise pourrait permettre une réabsorption d'eau, du compartiment endolymphatique apical vers le compartiment périlymphatique basolatéral, et ainsi diminuer la pression exercée sur les cils des cellules sensorielles.

Au total, nous avons dans ce travail mis en évidence un mécanisme possible du déclenchement de la crise de la maladie de Menière mais également une possibilité thérapeutique par l'utilisation de glucocorticoïdes.