

ANNUAIRE du **COLLÈGE DE FRANCE** 2016 - 2017

Résumé des cours et travaux

117^e
année



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

GÉNÉTIQUE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE

Christine PETIT

Membre de l'Institut (Académie des sciences),
professeure au Collège de France

Mots-clés : neurophysiologie auditive, génétique et mécanismes moléculaires, surdités héréditaires, cellules sensorielles ciliées, voies auditives

La série de cours et séminaires « Neurogénétique de la physiologie auditive » est disponible, en audio et/ou en vidéo, sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/site/christine-petit/course-2016-2017.htm>).

ENSEIGNEMENT

COURS ET SÉMINAIRES – NEUROGÉNÉTIQUE DE LA PHYSIOLOGIE AUDITIVE

Introduction

Le cours de cette année se proposait de faire le point sur les mécanismes moléculaires de l'audition, en examinant comment, vingt-cinq années après ses débuts, l'approche génétique du fonctionnement du système auditif, c'est-à-dire l'étude des surdités héréditaires, continue d'être un levier remarquablement efficace pour accéder à la connaissance de ces mécanismes.

Nous avons débuté cette série de cours par un bref état des lieux des connaissances acquises au début des années 1990, époque à laquelle le déchiffrement moléculaire de la physiologie cochléaire a été initié. De nombreuses recherches antérieures, auxquelles ont contribué aussi bien physiciens que biologistes, avaient alors permis d'aboutir à un modèle détaillé du fonctionnement de la cochlée, rendant compte d'un grand nombre de ses propriétés physiologiques et biophysiques, et tout particulièrement de sa fonction de transduction auditive assurée par les cellules sensorielles ciliées. Ce modèle reste largement en vigueur aujourd'hui. Une facette majeure lui manquait toutefois : une compréhension des mécanismes moléculaires impliqués, à commencer par l'identification des protéines qui y participent. C'est l'approche génétique qui a

permis progressivement de combler cette lacune, faisant ainsi entrer le domaine de l'audition dans « l'ère moléculaire ». Nous avons décrit à grands traits l'émergence de cette approche, et les principales avancées qu'elle a permises, conduisant à une compréhension de la physiologie cochléaire en termes moléculaires. Puis nous avons illustré ce qui peut être attendu aujourd'hui de cette approche, sur la base d'un petit nombre d'études récentes issues de notre laboratoire ou d'autres.

La plupart des données obtenues à ce jour portent sur la cochlée, l'organe sensoriel auditif des mammifères. Néanmoins le déchiffrement moléculaire des mécanismes du traitement central du son (dans les différents relais des voies auditives depuis le noyau cochléaire jusqu'au cortex auditif) a d'ores et déjà commencé, en s'appuyant lui aussi sur une stratégie génétique ; il promet d'être le développement majeur du domaine dans les années à venir. Les séminaires qui ont suivi les cours s'inscrivaient dans cette optique. Ils ont porté sur le fonctionnement du cortex auditif. La plasticité de ce système, qui est sollicitée par toutes les méthodes de réhabilitation auditive des surdités, existantes ou en développement, était le thème commun principal de ces séminaires.

Cours 1 – Transduction auditive : de la physiologie au déchiffrement d'une machinerie moléculaire

8 décembre 2016

Le cours a porté sur la toute première étape de la perception auditive, la transduction mécano-électrique (ou TME) auditive (thème ayant fait l'objet d'un cours précédent (2002-2003)). L'introduction a rappelé brièvement comment s'est construite notre compréhension des principes biophysiques de la transduction auditive, depuis les travaux pionniers de physiiciens et de physiologistes de la fin du XIX^e siècle, établissant les principes de la tonotopie cochléaire, jusqu'à la période 1960-1990, au cours de laquelle deux autres aspects majeurs de la transduction auditive ont été mis en lumière : d'une part, l'existence d'un processus actif amplifiant les vibrations de l'épithélium sensoriel en réponse au son, postulé de façon visionnaire par Thomas Gold en 1948, et responsable de la sensibilité extrême de l'oreille ; et, d'autre part, l'identification de l'antenne mécano-réceptrice des cellules ciliées comme étant la touffe ciliaire, structure polarisée formée de stéréocils dans la membrane desquels les canaux de transduction mécano-électrique (TME) sont situés, et l'élaboration du modèle du *gating spring* qui rend compte de façon élégante des propriétés de cette transduction.

Dans une deuxième partie du cours, nous avons retracé les étapes qui ont permis le succès de l'approche génétique du déchiffrement moléculaire de la physiologie cochléaire, dans laquelle notre laboratoire s'est engagé au début des années 1990. Ces étapes incluaient l'identification des premiers loci responsables de surdité profonde chez l'enfant, puis le développement de banques d'ADN complémentaire de la cochlée provenant d'hybridation soustractive, conduisant à l'isolement de gènes candidats et enfin la découverte des gènes eux-mêmes. On connaît aujourd'hui plus d'une centaine de gènes responsables de surdités non syndromiques (isolées), dont on estime qu'ils rendent compte d'environ trois quarts des cas de surdités neurosensorielles héréditaires, précoces et profondes. S'y ajoutent environ 300 gènes responsables de surdités syndromiques. Des estimations faites chez la souris, se fondant sur la proportion des gènes inactivés qui conduisent à des altérations de

l'audition, prédisent qu'il reste à identifier chez l'homme environ 200 gènes responsables de formes de surdités rares et pour l'essentiel syndromiques.

Dans une troisième partie, nous avons abordé les mécanismes cellulaires et moléculaires de la physiopathologie des atteintes auditives héréditaires, initiée au milieu des années 1990 par notre groupe et d'autres, grâce à l'étude multidisciplinaire des modèles murins de surdités héréditaires humaines. Nous nous sommes concentrés sur les protéines identifiées dans le contexte du syndrome de Usher, la plus fréquente des atteintes héréditaires portant à la fois sur l'audition et sur la vision. Les protéines codées par les six gènes impliqués dans la forme la plus sévère du syndrome de Usher, dite de type 1 (ou USH1) (à savoir la protocadhérine 15, la cadhérine 23, l'harmonine, la myosine VIIa, sans, et CIB2), et une élucidation au moins partielle de leurs rôles-clés dans la machinerie de TME ont été présentées. La protocadhérine 15 et la cadhérine 23, aujourd'hui renommées « *cadherin-related 15* » et « *cadherin-related 23* » (*cdhr15* et *cdhr23*), sont les deux protéines d'adhésion transmembranaires, dépendantes du Ca^{2+} , qui forment le *tip-link*. Les travaux récents de Marco Sotomayor et David Corey qui suggèrent, sur la base de données cristallographiques et de simulations de dynamique moléculaire, un mécanisme d'interaction en « poignée de main » des extrémités N-terminales des deux cadhérines, très différent des interactions connues entre cadhérines classiques, et susceptible de soutenir des forces de tension de l'ordre de 400 pN, ont été discutés. La diversité des interactions entre cadhérines classiques et entre protocadhérines a été discutée de façon assez détaillée car celles-ci fournissent un contexte informatif pour envisager les interactions entre *cdhr15* et *cdhr23*, en attendant des données expérimentales plus définitives. Les autres protéines codées par les gènes Usher 1 forment un complexe moléculaire qui ancre la partie apicale du *tip-link* aux filaments d'actine des stéréocils. Ces protéines codées par des gènes responsables du syndrome Usher 1 forment donc le cœur de la machinerie de TME ; elles sont également indispensables à la morphogénèse de la touffe ciliaire.

Séminaire 1 – *The development of auditory processing*

Dan Sanes (Center for Neural Science, New York University)

Cours 2 – Transduction auditive : à la recherche du canal de mécanotransduction

15 décembre 2016

Dans ce deuxième cours, nous avons poursuivi la dissection génétique de la machinerie de transduction mécano-électrique, en nous penchant sur la recherche du canal de transduction mécano-électrique (ou canal de TME). Les premières questions qui se sont posées concernant ce canal sont celles de sa localisation, du nombre de canaux par cellule sensorielle et par stéréocil, puis de ses caractéristiques pharmacologiques et biophysiques. La localisation du canal de TME a d'abord été déterminée, de façon assez grossière et indirecte, par des mesures électrophysiologiques, puis de manière plus directe et précise en utilisant des méthodes optiques, à savoir l'imagerie calcique. Par ailleurs, les mesures de plus en plus fines des courants activés lors d'une déflexion de la touffe ciliaire ont conduit à une estimation du nombre de canaux par stéréocil et une analyse fine de leurs propriétés dans le cadre du modèle du *gating spring*. Pour autant, à ce jour, l'identité

moléculaire de ce canal reste largement méconnue. Des candidats se sont succédé ; certains restent valides. La recherche des composants du canal de TME gagne à être introduite dans le contexte plus général des connaissances actuelles sur les canaux ioniques activés mécaniquement, dont l'identification s'est accélérée au cours des dernières années et dont les mécanismes d'activation ont, pour certains d'entre eux, été découverts.

Nous avons retracé la « saga » de la recherche du canal de TME, dont nous avons rappelé les différentes étapes, qui comportent un certain nombre d'« essais manqués ». Puis nous nous sommes concentrés sur des protéines transmembranaires, aujourd'hui considérées comme les meilleurs candidats pour appartenir au canal de TME, ou plus largement au complexe moléculaire dont ce canal fait partie. Nous avons passé en revue tour à tour chacun des candidats proposés, à savoir les protéines TMHS (*tetraspan membrane protein of hair cell stereocilia*), TMIE (*transmembrane inner ear expressed protein*), et TMC1/TMC2 (*transmembrane channel-like protein 1/2*), toutes codées par des gènes de surdité, en indiquant les éléments récents qui ont permis de conforter l'hypothèse de leur implication dans la machinerie de TME. Ils sont essentiellement fondés sur l'étude des souris dont le gène correspondant a été inactivé. Il semble maintenant bien établi que TMC1 et TMC2 sont en rapport étroit avec le canal de TME ; ces protéines pourraient en former une sous-unité auxiliaire ou bien entrer dans la composition du pore du canal. Nous avons néanmoins souligné les difficultés qui persistent pour valider la participation de ces candidats au canal de TME, la plus pressante étant de démontrer que ces protéines se comportent bien comme des canaux mécanosensibles dans des systèmes d'expression cellulaires hétérologues. Par ailleurs, à tout moment, un gène de surdité peut survenir, qui code pour une protéine répondant mieux aux critères de « meilleur candidat » que les protéines TMC. De toute évidence, la fin de la saga n'est pas écrite, et pourrait s'avérer encore riche en surprises.

Séminaire 2 – *Plasticity of the auditory cortex: Effects and mechanisms*

Christoph E. Schreiner (Kavli Institute for Fundamental Neuroscience, University of California, San Francisco)

Cours 3 – *Vulnérabilité du système auditif au bruit : mécanismes et pistes thérapeutiques*

26 janvier 2017

Ce troisième cours a porté sur la vulnérabilité du système auditif au bruit, en incluant les mécanismes mis en jeu dans cette vulnérabilité, et les pistes thérapeutiques envisagées pour le traitement des pertes auditives associées. Il n'existe pas à l'heure actuelle de thérapie curative pour ces atteintes : seules les prothèses auditives, conventionnelles ou implants cochléaires, peuvent être proposées. C'est sur la base d'une compréhension approfondie des mécanismes qui sous-tendent la vulnérabilité du système auditif au bruit que s'ouvrent actuellement des pistes thérapeutiques nouvelles et prometteuses. La convergence d'un certain nombre de facteurs a propulsé la recherche dans ce domaine au-devant de la scène depuis quelques années :

– la prise de conscience de la menace croissante que la surexposition au bruit fait peser sur le système auditif ;

– la découverte que les atteintes auditives correspondantes, pour certaines d'entre elles, passent inaperçues chez l'homme : elles échappent à l'examen audiolgique standard, l'audiogramme ;

– la possibilité d'en déchiffrer les mécanismes et de les traiter.

À ces facteurs s'ajoute le fait que la presbyacousie, la surdité neurosensorielle liée à l'âge, possède une composante héréditaire et une composante environnementale. Cette dernière, pour l'essentiel, est liée à la surexposition au bruit. Environ 30 % de la population au-delà de 55 ans est gênée dans ses échanges conversationnels par une presbyacousie. L'impact du bruit sur la santé auditive est donc un problème majeur dont on mesure de mieux en mieux les conséquences.

Nous avons commencé par évoquer brièvement l'évolution du monde sonore. Puis nous avons passé en revue les cibles cellulaires des atteintes liées à la surexposition au bruit. Ces cibles se situent au niveau du système auditif périphérique, de la cochlée comme de son innervation par les neurones auditifs qui forment le ganglion spiral. Les atteintes varient avec l'énergie acoustique de l'exposition, c'est-à-dire l'intensité sonore multipliée par le temps d'exposition. Les atteintes survenant au niveau périphérique induisent des perturbations du système auditif central, au niveau cortical comme sous-cortical.

Nous nous sommes ensuite penchés sur les atteintes du système auditif périphérique, et sur leurs mécanismes. Ce point avait déjà été considéré dans un cours précédent qui portait sur l'ensemble des agents agresseurs du système auditif. Nous avons alors présenté un ensemble de données classiques, qui soulignait le rôle essentiel dans ces atteintes des mécanismes liés à la production des espèces réactives de l'oxygène et à leurs effets délétères. Nous nous sommes penchés ici sur une atteinte spécifique, la synaptopathie cochléaire, qui retient aujourd'hui l'attention du fait qu'elle échappe à l'audiométrie tonale liminaire (examen audiométrique standard) et pourrait bénéficier à l'avenir d'avancées thérapeutiques. Nous avons évoqué, en la mentionnant seulement, la participation de médiateurs de l'inflammation à la pathogénie des atteintes cochléaires. Puis nous avons discuté plus en détail de la prolifération des peroxydants, comme agents de défense contre le stress oxydant que provoque la surexposition sonore. Nous avons ensuite illustré, par une étude récente du groupe de Charles Liberman, la façon dont la récupération de certains paramètres comme les seuils auditifs se développe, suite à une atteinte sévère des neurones cochléaires, grâce à la plasticité du système auditif. Cette plasticité, qui agit surtout au niveau cortical et sous-cortical, est opérante sur certains traits acoustiques des sons, mais non sur d'autres. En particulier, elle ne porte pas ou très peu sur les paramètres temporels de la détection des sons, essentiels à la compréhension du langage parlé. Pour finir, nous avons discuté le transfert à la clinique de ces avancées, au plan diagnostique et thérapeutique.

Séminaire 3 – *Putting sounds in context*

Jennifer Linden (UCL Ear Institute, University College London)

Cours 4 – Les atteintes du cortex auditif, face cachée des surdités

2 février 2017

Le cours précédent portait sur l'une des faces cachées des surdités, que sont les synaptopathies que déclenche la surexposition au bruit. Nous avons vu qu'une telle synaptopathie, qui porte sur la synapse de cellules ciliées internes (CCIs) passe

souvent inaperçue à l'audiogramme tonal. Un seuil auditif normal ou transitoirement élevé masque une dégénérescence des neurones auditifs (principalement les neurones à bas seuil et à fort taux de décharge spontanée), qui va progresser inexorablement.

Ce quatrième cours a porté sur les atteintes du cortex auditif. Dans un premier temps nous avons discuté la plasticité du système auditif, surtout étudié au niveau du cortex auditif, et dont le rôle est majeur pour tirer un bénéfice de tout mode de restauration de l'audition périphérique, y compris *via* l'implant cochléaire. Nous avons ensuite discuté une étude portant sur une autre face cachée insoupçonnée des surdités héréditaires, que l'étude de modèles animaux nous a permis de découvrir tout récemment. Cette étude met en évidence pour la première fois l'existence de molécules exprimées à la fois dans la cochlée et dans le cortex auditif, et dont la perte cause non seulement une surdité profonde liée à une atteinte périphérique, mais aussi une atteinte intrinsèque du cortex auditif, masquée par l'atteinte périphérique, et que nous avons caractérisée.

À la suite de cet exemple, nous nous sommes interrogés sur la portée de ces observations et sur leur généralisation possible, à travers les questions suivantes :

- Peut-on penser qu'une neurogénétique du développement et de la physiologie du cortex auditif est ainsi en train de s'ouvrir ?
- Les crises audiogéniques (crises épileptiques déclenchées par l'exposition à des sons intenses) observées lors d'atteintes héréditaires de l'audition chez l'animal sont-elles une voie d'entrée pour comprendre comment s'établit et se maintient l'équilibre entre les neurones inhibiteurs et activateurs du cortex auditif ?
- Y a-t-il des parentés en termes de mécanismes cellulaires entre les atteintes périphériques et corticales dues à une même atteinte génique ?
- Comment évolue un système sensoriel dont certaines molécules ont des rôles essentiels mais sans doute différents au niveau périphérique et central ? Quels avantages pourraient y être associés (évolution coordonnée, libération d'une plasticité cérébrale compensatrice) ?
- Ce partage de protéines-clés au niveau périphérique et central est-il une caractéristique générale des systèmes sensoriels ?

Enfin les implications médicales de ces données, l'évaluation des mêmes anomalies chez l'homme et leurs conséquences sur la rééducation auditive qui doit accompagner toute restauration périphérique de l'audition ont été discutées.

Séminaire 4 – *From pluripotent stem cells to cortical circuits*

Pierre Vanderhaeghen (Université libre de Bruxelles)

RECHERCHE

Rôle de *cdh23* et *cdhr15* dans le cortex auditif

Nous avons montré que deux protéines apparentées aux cadhérines, la *cdhr23* et la *cdhr15*, connues pour leur rôle majeur dans le développement et le fonctionnement de la touffe ciliaire, jouent également un rôle déterminant dans le développement d'une population d'interneurones du cortex auditif.

À ce jour, les mécanismes moléculaires guidant les précurseurs d'interneurones depuis leur lieu de naissance dans les éminences ganglionnaires vers leur destination corticale finale sont inconnus. Chez la souris et le macaque, nous avons montré que

cdhr15 et cdhr23 sont exprimées par une sous-population de précurseurs d'interneurones qui migre exclusivement vers le cortex auditif. Dans le télencéphale de souris dont les gènes codant pour cdhr23 ou cdhr15 ont été inactivés, ces précurseurs d'interneurones ne parviennent pas à pénétrer dans le néocortex. Nous avons également observé que ces précurseurs d'interneurones présentent des défauts de polarité cellulaire.

Par ailleurs, les souris mutantes pour les cdhr23 ou cdhr15 ont un nombre réduit d'interneurones à parvalbumine dans leur cortex auditif mais pas dans les cortex avoisinants. Cette diminution est associée à une susceptibilité aux crises audiogènes (des crises d'activité paroxystique induites par l'exposition de l'animal à un son fort).

Ces résultats indiquent que des précurseurs d'interneurones du cortex auditif sont équipés de protéines d'adhérence essentielles pour leur migration et leur intégration dans le cortex auditif. Ils suggèrent aussi l'existence d'un « code d'adhérence » qui déterminerait la destination corticale finale des précurseurs des interneurones.

Ces résultats nous amènent à considérer qu'une fois le défaut auditif périphérique corrigé, chez des enfants porteurs de mutations dans les gènes codant pour cdhr23 et cdhr15, des anomalies du cortex auditif pourraient limiter les bénéfices de ces corrections.

Les protéines défectueuses dans le syndrome de Usher de type I sont essentielles à la morphogénèse du segment externe des photorécepteurs

SCHIETROMA C., PARAIN K., ESTIVALET A., AGHAIE A., DE MONVEL J.B., PICAUD S., SAHEL J.-A., PERRON M., EL-AMRAOUI A. et PETIT C., « Usher syndrome type 1-associated cadherins shape the photoreceptor outer segment », *Journal of Cell Biology*, vol. 216, n° 6, 2017, p. 1849-1864, DOI : 10.1083/jcb.201612030.

Le syndrome de Usher de type I associe une surdité neurosensorielle congénitale profonde et une rétinopathie, une rétinite pigmentaire. Comme susmentionné, ces protéines forment un complexe moléculaire au cœur de la machinerie TME, en formant le tip-link et son ancrage aux filaments d'actine des stéréocils. Nous avons montré précédemment que ces mêmes protéines sont présentes dans les photorécepteurs, où elles sont associées, comme dans les cellules sensorielles auditives, à des structures apparentées à des microvillosités, les processus caliciels. Ces processus caliciels ont été jusqu'ici largement négligés. Ils sont absents chez la souris, ce qui rend sans doute compte de l'absence d'atteinte rétinienne chez les souris dont les gènes Usher 1 sont inactivés. Pour progresser dans la compréhension du rôle des molécules Usher 1, nous avons choisi le xénope comme modèle d'étude, parce que les photorécepteurs de ce batracien possèdent les processus caliciels, que le développement de la rétine est relativement rapide (quatre jours) et que cet animal se prête relativement facilement à la manipulation génétique. Une série d'analyses fonctionnelles, morphologiques et moléculaires chez des modèles xénope du syndrome de Usher de type I (que nous avons développés par une approche d'interférence ARN) nous a permis de montrer qu'en l'absence des protéines Usher 1, les processus caliciels ne se développent pas correctement, entraînant un défaut d'organisation et d'agencement des segments externes des photorécepteurs. C'est cette perturbation de la morphogénèse et du renouvellement continu des disques membranaires qui composent le segment externe des photorécepteurs qui serait à l'origine de l'atteinte visuelle dans le syndrome de Usher de type I.

PUBLICATIONS

2017

LIBÉ-PHILIPPOT B., MICHEL V., MONVEL J.B. de, GAL S.L., DUPONT T., AVAN P., MÉTIN C., MICHALSKI N. et PETIT C., « Auditory cortex interneuron development requires cadherins operating hair-cell mechano-electrical transduction », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 114, n° 30, 2017, p. 7765-7774, DOI : 10.1073/pnas.1703408114.

SCHIETROMA C., PARAIN K., ESTIVALET A., AGHAIE A., DE MONVEL J.B., PICAUD S., SAHEL J.-A., PERRON M., EL-AMRAOUI A. et PETIT C., « Usher syndrome type 1-associated cadherins shape the photoreceptor outer segment », *Journal of Cell Biology*, vol. 216, n° 6, 2017, p. 1849-1864, DOI : 10.1083/jcb.201612030.

BOUSFIHA A., BAKHCHANE A., CHAROUTE H., RIAHI Z., SNOUSSI K., ROUBA H., BONNET C., PETIT C. et BARAKAT A., « A novel PEX1 mutation in a Moroccan family with Zellweger spectrum disorders », *Human Genome Variation*, vol. 4, 2017, p. 17009, DOI : 10.1038/hgv.2017.9.

VINCENT P.F.Y., BOULEAU Y., CHARPENTIER G., EMPTOZ A., SAFIEDDINE S., PETIT C. et DULON D., « Different CaV1.3 channel isoforms control distinct components of the synaptic vesicle cycle in auditory inner hair cells », *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, vol. 37, n° 11, 2017, p. 2960-2975, DOI : 10.1523/JNEUROSCI.2374-16.2017.

CORTESE M., PAPAL S., PISCIOTTANO F., ELGOYHEN A.B., HARDELIN J.-P., PETIT C., FRANCHINI L.F. et EL-AMRAOUI A., « Spectrin β V adaptive mutations and changes in subcellular location correlate with emergence of hair cell electromotility in mammals », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 114, n° 8, 2017, p. 2054-2059, DOI : 10.1073/pnas.1618778114.

2016

ABDI S., BAHLOUL A., BEHLOULI A., HARDELIN J.-P., MAKRELOUF M., BOUDJELIDA K., LOUHA M., CHEKNENE A., BELOUNI R., ROUS Y., MERAD Z., SELMANE D., HASBELAOUI M., BONNET C., ZENATI A. et PETIT C., « Diversity of the genes implicated in Algerian patients affected by Usher syndrome », *PLoS ONE*, vol. 11, n° 9, 2016, e0161893, DOI : 10.1371/journal.pone.0161893.

POTTER P.K., BOWL M.R., JEYARAJAN P., WISBY L., BLEASE A., GOLDSWORTHY M.E., SIMON M.M., GREENAWAY S., MICHEL V., BARNARD A., AGUILAR C., AGNEW T., BANKS G., BLAKE A., CHESSUM L., DORNING J., FALCONE S., GOOSEY L., HARRIS S., HAYNES A., HEISE I., HILLIER R., HOUGH T., HOSLIN A., HUTCHISON M., KING R., KUMAR S., LAD H.V., LAW G., MACLAREN R.E., MORSE S., NICOL T., PARKER A., PICKFORD K., SETHI S., STARBUCK B., STELMA F., CHEESEMAN M., CROSS S.H., FOSTER R.G., JACKSON I.J., PEIRSON S.N., THAKKER R.V., VINCENT T., SCUDAMORE C., WELLS S., EL-AMRAOUI A., PETIT C., ACEVEDO-AROZENA A., NOLAN P.M., COX R., MALLON A.-M. et BROWN S.D.M., « Novel gene function revealed by mouse mutagenesis screens for models of age-related disease », *Nature Communications*, vol. 7, 2016, p. 12444, DOI : 10.1038/ncomms12444.

BONNET C., RIAHI Z., CHANTOT-BASTARAUD S., SMAGGHE L., LETEXIER M., MARCAILLOU C., LEFÈVRE G.M., HARDELIN J.-P., EL-AMRAOUI A., SINGH-ESTIVALET A., MOHAND-SAÏD S., KOHL S., KURTENBACH A., SLIESORAITYTE I., ZOBOR D., GHERBI S., TESTA F., SIMONELLI F., BANFI S., FAKIN A., GLAVAČ D., JARC-VIDMAR M., ZUPAN A., BATTTELINO S., MARTORELL SAMPOL L., CLAVERIA M.A., CATALA MORA J., DAD S., MØLLER L.B., RODRIGUEZ JORGE J., HAWLINA M., AURICCHIO A., SAHEL J.-A., MARLIN S., ZRENNER E., AUDO I. et PETIT C., « An innovative strategy for the molecular diagnosis of Usher syndrome identifies causal

biallelic mutations in 93% of European patients », *European Journal of Human Genetics*, vol. 24, n° 12, 2016, p. 1730-1738, DOI : 10.1038/ejhg.2016.99.

BEN-REBEH I., GRATI M., BONNET C., BOUASSIDA W., HADJAMOR I., AYADI H., GHORBEL A., PETIT C. et MASMOUDI S., « Genetic analysis of Tunisian families with Usher syndrome type 1 : toward improving early molecular diagnosis », *Molecular Vision*, vol. 22, 2016, p. 827-835.

BEHLOULI A., BONNET C., ABDI S., HASBELLAOUI M., BOUDJENAH F., HARDELIN J.-P., LOUHA M., MAKRELOUF M., AMMAR-KHODJA F., ZENATI A. et PETIT C., « A novel biallelic splice site mutation of TECTA causes moderate to severe hearing impairment in an Algerian family », *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, vol. 87, 2016, p. 28-33, DOI : 10.1016/j.ijporl.2016.04.040.

DELMAGHANI S., AGHAIE A., BOUYACOUB Y., EL HACHMI H., BONNET C., RIAHI Z., CHARDENOUX S., PERFETTINI I., HARDELIN J.-P., HOUMEIDA A., HERBOMEL P. et PETIT C., « Mutations in *cdc14a*, encoding a protein phosphatase involved in hair cell ciliogenesis, cause autosomal-recessive severe to profound deafness », *The American Journal of Human Genetics*, vol. 98, n° 6, 2016, p. 1266-1270, DOI : 10.1016/j.ajhg.2016.04.015.

ZHANG Q.J., HAN B., LAN L., ZONG L., SHI W., WANG H.Y., XIE L.Y., WANG H., ZHAO C., ZHANG C., YIN Z.F., WANG D.Y., PETIT C., GUAN J. et WANG Q.J., « High frequency of *OTOF* mutations in Chinese infants with congenital auditory neuropathy spectrum disorder: High frequency of *OTOF* mutations in Chinese population », *Clinical Genetics*, vol. 90, n° 3, 2016, p. 238-246, DOI : 10.1111/cge.12744.

LELLI A., MICHEL V., MONVEL J.B. de, CORTESE M., BOSCH-GRAU M., AGHAIE A., PERFETTINI I., DUPONT T., AVAN P., EL-AMRAOUI A. et PETIT C., « Class III myosins shape the auditory hair bundles by limiting microvilli and stereocilia growth », *J Cell Biol*, vol. 212, n° 2, 2016, p. 231-244, DOI : 10.1083/jcb.201509017.